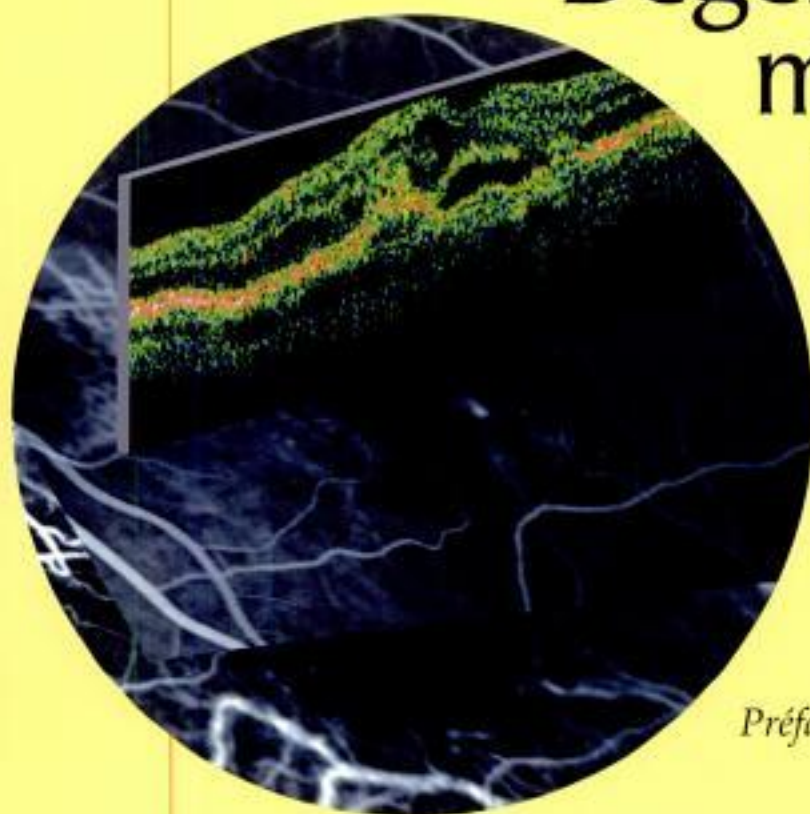




Thomas Desmettre      Salomon Yves Cohen

avec la collaboration de  
Franck Fajnkuchen, Belkacem Haouchine, Yannick Le Mer  
Caren Bellman, Katrine Hladiuk, Ghislaine Ducos de Lahitte,  
Ramin Tadayoni, Gabriel Quentel

# Dégénérescence maculaire liée à l'âge



2<sup>e</sup> édition

*Préface du Pr Alain Gaudric*



# Dégénérescence maculaire liée à l'âge

This One



8F57-S58-ZJ5Z

# ATLAS EN OPHTALMOLOGIE

Directeur de collection :  
Pr Gilles Chaine, Hôpital Avicenne, Bobigny

## **Uvéite,**

par B. Bodaghi, P. LeHoang. 2009, 416 pages.

## **Strabologie : approches diagnostique et thérapeutique, 2<sup>e</sup> édition**

par M.-A. Espinasse-Berrod.  
2008, 392 pages.

## **La Réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique,**

par A. Roth, A. Gomez, A. Pêchereau.  
2007, 416 pages.

## **OCT de la macula, tomographie en cohérence optique,**

par A. Gaudric, B. Haouchine.  
2007, 360 pages.

## **Les Pathologies du fond de l'œil,**

par J.J. Kanski, S.A. Milewski, B.E. Damato,  
V. Tanner. Coordination scientifique de l'édition  
française de J. Bernard. 2006, 400 pages.

## **La Papille optique,**

par A. Bron, J.-F. Rouland. 2006, 304 pages.

## **Atlas d'ophtamologie clinique, 3<sup>e</sup> édition,**

par D.J. Spalton, R.A. Hitchings, P.A. Hunter.  
Coordination de l'édition française de G. Chaine.  
Traduit de l'anglais par O. Abitbol, N. Alfonsi,  
G. Ducos, M.-H. Errera, L. Gheck, F. Mann,  
I. de Monchy, C. Rohart, B. Sonigo. 2005,  
736 pages.

## **Glaucome,**

par C. Schnyder, A. Mermoud. 2005, 464 pages.

## **Diagnostic angiographique des maladies rétiniennes,**

par S.Y. Cohen, G. Quentel. 2004, 2<sup>e</sup> édition,  
350 pages.

## **Les Greffes en ophtalmologie,**

par V. Borderie. 2004, 310 pages.

## **Chirurgie des voies lacrymales,**

par J. Olver. Traduit de l'anglais par D. Schapiro.  
2003, 172 pages.

## **Le Lasik : de la théorie à la pratique,**

par D. Gatineau, T. Hoang-Xuan. 2003, 416 pages.

## **Neuro-ophtalmologie,**

par C. Vignal, D. Miléa. 2002, 360 pages.

## **Angiographie infrarouge au vert d'indocyanine,**

par S.Y. Cohen, G. Quentel, I. Meunier. 2001,  
250 pages.

## **La Cornée**

par G. Renard, P. Dighiero, P. Ellies, T. Than  
Trong. 2001, 236 pages.

## **Rétinopathie diabétique,**

par P. Massin, A. Erginay, A. Gaudric.  
2000, 140 pages.

Thomas Desmettre    Salomon Yves Cohen

*Avec la collaboration de*

Franck Fajnkuchen, Belkacem Haouchine, Yannick Le Mer, Caren Bellmann,  
Katrine Hladiuk, Ghislaine Ducos de Lahitte, Ramin Tadayoni, Gabriel Quentel  
*et de*

Marie-Pierre Beaunoir, Sébastien Bonnel, Jean-Michel Lecerf, Dominique Martin,  
Pascale Massin, Serge Mordon, Serge Picaud

*et de l'aide technique de*

Christophe Debibié, Noira Fellahi, Kathy Glacet

# Dégénérescence maculaire liée à l'âge

2<sup>e</sup> édition

Préfaces des Pr Alain Gaudric et Gabriel Coscas



ELSEVIER  
MASSON

**Dr Thomas Desmettre**

Ophthalmologiste, service du Pr Gaudric, hôpital Lariboisière, Paris  
Centre d'imagerie, de laser et de réadaptation basse vision, Lambersart

**Dr Salomon-Yves Cohen**

Ophthalmologiste, service du Pr Gaudric, hôpital Lariboisière, Paris  
Centre d'imagerie et laser, rue Antoine Bourdelle, Paris

Marie-Pierre Beaunoir, orthoptiste, service du Pr Gaudric, hôpital Lariboisière, Paris

Caren Bellman, ophthalmologiste, service du Pr Sahel, Fondation Rothschild, Paris

Sébastien Bonnel, ophthalmologiste, service du Pr Sahel, Fondation Rothschild & cabinet d'ophtalmologie, Paris

Ghislaine Ducos de Lahitte, ophthalmologiste, clinique Saint-Jean de Languedoc, Toulouse

Franck Fajnkuchen, ophthalmologiste, service du Pr Chaîne, hôpital Avicenne, Bobigny & centre d'imagerie et laser, rue Antoine Bourdelle, Paris

Belkacem Haouchine, ophthalmologiste, service du Dr Benzaken, hôpital Robert Ballenger, Aulnay sous Bois & centre d'imagerie et laser, rue Bourdelle, Paris

Katrine Hladiuk, orthoptiste, centre d'imagerie, de laser et de réadaptation basse vision, Lambersart

Yannick Le Mer, ophthalmologiste, service du Pr Sahel, Fondation Rothschild, Paris

Jean-Michel Lecerf, nutritionniste, chef de service, Institut Pasteur, Lille

Dominique Martin, orthoptiste, cabinet d'orthoptie, Paris

Pascal Massin, ophthalmologiste, service du Pr Gaudric, hôpital Lariboisière, Paris

Serge Mordon, directeur de recherche, Inserm, Unité 703, Lille

Serge Picaud, directeur de recherche, Inserm, Unité 592 Paris

Gabriel Quentel, ophthalmologiste, centre d'imagerie et de laser, rue Antoine Bourdelle, Paris

José-Alain Sahel, ophthalmologiste, chef de service, hôpital des Quinze-Vingts, Paris

Ramin Tadayoni, ophthalmologiste, service du Pr Gaudric, hôpital Lariboisière, Paris

**Dégénérescence maculaire liée à l'âge, 2<sup>e</sup> édition**

Éditeur : Dorothee Baignères

Chef de projet : Mafalda Colaço

Maquette de couverture : Christine Jaillardon

---

© 2009 Elsevier-Masson SAS. Tous droits réservés.  
62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex  
www.elsevier-masson.fr

---

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. En application de la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1992, il est interdit de reproduire, même partiellement, la présente publication sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

*All rights reserved. No part of this publication may be translated, reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any other electronic means, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior permission of the publisher.*

---

Photocomposition : MCP, 45774 Saran cedex, France

Imprimé en Italie par Trento

Dépôt légal : mai 2009

ISBN : 978-2-84299-966-7

## Préface

Tout a changé très vite dans la DMLA. Depuis la première édition de cet ouvrage en 2005, l'apparition du traitement par anti-VEGF a amélioré de façon spectaculaire le sort visuel des patients atteints et a profondément modifié la prise en charge de la maladie. L'avènement des anti-VEGF a également induit un changement de paradigme dans les examens d'imagerie sur lesquels se fondent les examens diagnostiques.

Les anti-VEGF ont pu être utilisés en pratique courante en France, à partir de 2005 pour le Pegaptanib dont l'utilisation a été décevante, puis en 2007 pour le Ranibizumab qui a marqué un véritable progrès thérapeutique. Le Bevacizumab dont l'efficacité semble équivalente a été utilisé hors AMM à partir de 2006.

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF (qui renouaient avec la pratique « héroïque » des injections d'antiviraux des années quatre-vingt-dix pour les rétinites du sida) sont rapidement devenues routinières. Des recommandations de bonne pratique clinique pour la réalisation des injections intravitréennes ont été rapidement élaborées, offrant une sécurité satisfaisante à ces traitements.

La nouvelle édition du livre de Thomas Desmettre et Salomon Yves Cohen intègre parfaitement tous les aspects de ces progrès. Le mode d'action des anti-VEGF, les conditions d'administration du traitement, le suivi des patients, ont été mis à jour et sont détaillés de façon claire et didactique. De nombreux exemples illustrant le suivi des yeux après injection d'anti-VEGF, permettent au lecteur d'apprécier les effets que l'on doit attendre du traitement et les règles de retraitement.

Le remplacement des traitements physiques des néovaisseaux choroïdiens (laser puis thérapie photodynamique) par des inhibiteurs de leur prolifération, a relativisé l'importance de la place accordée autrefois à la description de leurs limites, de leur distance par rapport au centre de la fovéola voire même de leur forme clinique, puisque le traitement est efficace sur toutes les formes de néovascularisation. La tomographie en cohérence optique a pris une importance majeure dans le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens et le suivi de leur traitement en montrant, ce qui n'était vu qu'indirectement en angiographie, c'est-à-dire l'épaississement rétinien par l'œdème et le décollement séreux maculaire. Ces signes sont précisément ceux sur lesquels le traitement anti-angiogéniques est le plus efficace.

Cette nouvelle édition fait une large part à l'OCT qui enrichit une iconographie angiographique déjà remarquable.

On trouvera également dans cet ouvrage un panorama très complet de précieuses images des différentes formes cliniques de DMLA, de nombreux schémas et détails pratiques des plus utiles, et toutes les références bibliographiques essentielles.

Enfin, les auteurs ont complètement refondu les indications thérapeutiques, tirant les leçons des évolutions récentes. Thomas Desmettre et Salomon Yves Cohen qui examinent et traitent un grand nombre de patients atteints de DMLA nous font partager leur expérience clinique, à travers des arbres décisionnels correspondant à l'état actuel de l'art, dans une forme claire et concise.

Ce livre intéressera donc tous les ophtalmologistes en formation et ceux qui veulent perfectionner leurs connaissances en matière de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Pr Alain Gaudric





## Préface à la première édition

Au cours des dernières décennies, grâce aux progrès de nos connaissances, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) a connu un considérable regain d'intérêt. Pourtant, l'affection demeure mystérieuse. Comment expliquer que des lésions analogues demeurent presque inchangées chez certains patients, tandis qu'elles s'aggravent en quelques mois chez d'autres ? Pourquoi l'apparition de lésions du deuxième œil peut-elle se faire avec des intervalles aussi variés ? Quels seraient les progrès ou les méthodes qui permettraient de détecter les signes annonciateurs du passage du stade de précurseurs à celui des complications ? Comment, encore, prévoir l'évolution vers l'atrophie ou vers la néovascularisation ?

En attendant de pouvoir répondre précisément à ces interrogations, force est de constater que tous les ophtalmologistes sont concernés par la DMLA, et ont pour but d'arriver à un diagnostic aussi précoce que possible, pour une utilisation optimale des nouvelles possibilités thérapeutiques.

L'ouvrage de Salomon Yves Cohen et Thomas Desmettre répond directement à cette nécessité. En cliniciens avertis, ils nous offrent aujourd'hui un livre aisément accessible, facile à lire et qui fait le point dans chacun des domaines que l'ophtalmologiste désire connaître pour aider efficacement ses patients.

Les données épidémiologiques et les derniers progrès dans la connaissance de la pathogénie de la maladie sont présentés parallèlement au retentissement psychologique et à la qualité de vie du patient atteint de DMLA, aux différents stades de son évolution.

Le tableau clinique est étoffé par une très riche iconographie alliant tous les types d'imagerie à des légendes précises et aux dernières références bibliographiques.

Un chapitre original est consacré aux formes dites « frontières » de la maladie qui mettent bien en évidence le polymorphisme des atteintes de la macula et les nombreux mystères qui persistent encore dans son étiopathogénie. Ce chapitre inclut aussi bien des affections identifiées par la génétique, et finalement assez différentes de la DMLA, telle la maladie de Sorsby, que d'autres affections, telle la vasculopathie polypoidale, dont les complications sont bien proches de la DMLA, alors que les lésions initiales en sont bien différentes.

Les modalités thérapeutiques actuelles des néovaisseaux ont permis certes des progrès indiscutables mais leur suivi évolutif est plus difficile à analyser que lors de la photocoagulation thermique directe. Une très importante partie de l'ouvrage est donc consacrée aux approches thérapeutiques récentes et aux étapes du suivi évolutif au décours des différents traitements. La présentation d'une série de cas cliniques commentés sera sans doute très appréciée puisqu'elle fournit aux lecteurs un reflet réel de la grande expérience clinique des auteurs. Les concepts thérapeutiques visent soit à l'occlusion des néovaisseaux, soit à l'arrêt de leur prolifération. Ces modalités imposent un suivi particulièrement attentif pour dégager la meilleure stratégie possible.

L'avenir s'orientera probablement vers l'utilisation de thérapeutiques « combinées ». C'est l'analyse sémiologique qui nous permettra de choisir le traitement à utiliser en première ligne, ainsi que les traitements ultérieurs en cas de récurrence ou de reprise évolutive. C'est dans cette démarche que chaque médecin ophtalmologiste aura à utiliser tout son sens clinique et toute son expérience.

Nous serons tous aidés dans cette démarche par cet ouvrage de Salomon Yves Cohen et Thomas Desmettre : l'approche clinique et sémiologique, l'analyse de chaque étape du diagnostic et de la surveillance, la richesse de l'iconographie, les exemples avant et après traitement fourniront les précieuses indications utiles à tous les lecteurs, qu'ils soient ou non spécialisés dans le merveilleux domaine de la rétine médicale.

**Pr Gabriel Coscas**



# Table des matières

<b>Préface</b> .....	v
<b>Préface à la 1<sup>re</sup> édition</b> .....	vi
<b>Chapitre 1. – Généralités</b>	
Épidémiologie et facteurs de risque .....	3
Éléments anatomiques du vieillissement de la rétine et de l'épithélium pigmentaire .....	11
Principales hypothèses de la DMLA .....	20
Dépistage de la DMLA .....	20
Qualité de vie des patients DMLA .....	22
Retentissement psychologique de la DMLA .....	23
Hallucinations visuelles .....	24
<b>Chapitre 2. – Formes cliniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge</b>	
Apports respectifs des examens d'imagerie .....	28
Maculopathie liée à l'âge .....	34
DMLA atrophique .....	44
Néovascularisation choroïdienne visible .....	48
Néovascularisation choroïdienne occulte .....	52
Anastomoses rétinocoroïdiennes .....	56
Décolllements de l'épithélium pigmentaire .....	62
Formes évoluées .....	68
<b>Chapitre 3. – Formes frontières de la dégénérescence maculaire liée à l'âge</b>	
Drusen dominants .....	72
Drusen cuticulaires .....	74
Dystrophie pseudovitelliforme .....	76
Sclérose aréolaire centrale .....	78
Maladie de Stargardt à révélation tardive .....	80
Diabète et surdité héréditaires de la mère .....	84
Dystrophie maculaire de Sorsby .....	86
Dystrophie de type North Carolina .....	88
Autres causes de néovascularisation choroïdienne .....	90
Vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique .....	94
<b>Chapitre 4. – Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge</b>	
Traitements médicaux de la DMLA .....	100
Photocoagulation et autres techniques laser .....	106
Thérapie photodynamique .....	123
Utilisation de la voie intravitréenne .....	135
Traitements combinés .....	140
Indications actuelles (2009) et guides de retraitements .....	143
Chirurgie de la DMLA .....	148
Rééducation des basses visions .....	154
Implants rétinien .....	164

Chapitre 5. – Cas cliniques commentés	
Difficultés du suivi des patients traités par anti-VEGF .....	172
Cas cliniques diagnostiques .....	173
Cas cliniques thérapeutiques : patients répondeurs .....	188
Cas cliniques thérapeutiques plus difficiles, reprises évolutives.....	200
Exemples de formes cicatrisées après anti-VEGF .....	213
Chapitre 6. – Arbres de décision thérapeutique.....	217
Postface et remerciements.....	231
Index.....	233

## Chapitre 1

# Généralités

*Épidémiologie et facteurs de risque*

*Éléments anatomiques du vieillissement de la rétine et de l'épithélium pigmentaire*

*Principales hypothèses pathogéniques*

*Dépistage de la DMLA*

*Qualité de vie des patients DMLA*

*Retentissement psychologique de la DMLA*

*Hallucinations visuelles*



## Épidémiologie et facteurs de risque

### ● Prévalence et incidence de la DMLA

#### Définitions, prévalence, incidence

Malgré les progrès récents pour le diagnostic des lésions précoces, la définition et la nomenclature de la DMLA restent relativement hétérogènes dans la littérature. Le rapport récent de la Société française d'ophtalmologie coordonné par le Pr Soubrane définit la DMLA comme « une atteinte maculaire tardive multifactorielle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédéterminé, dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnementaux ».

Pour la définition clinique, il semble utile d'utiliser la classification la plus répandue, proposée par Bird en 1995 et similaire à celle utilisée dans l'étude AREDS (*Age Related Eye Disease Study*). La maculopathie liée à l'âge (MLA) désigne les lésions précoces comportant les drusen et/ou les migrations pigmentaires. Le terme de DMLA est utilisé pour désigner l'affection en général, mais surtout les stades tardifs.

Le terme « DMLA évoluée » est le plus souvent utilisé pour désigner l'atrophie géographique ou les formes comportant des néovaisseaux choroïdiens (tableau 1.1).

Tableau 1.1  
Classification internationale de la DMLA, proche de celle utilisée dans l'étude AREDS (*Age Related Eye Disease Study*)

Stades de la DMLA	Définition
0	0a 0b Pas de signe de maculopathie liée à l'âge Drusen miliaires < 63 µm uniquement
1	1a 1b Petits drusen (≥ 63 µm) restant individualisés uniquement Migrations pigmentaires uniquement sans drusen séreux
2	2a 2b Drusen séreux en voie de coalescence (≥ 125 µm) ou pseudodrusen réticulés Drusen séreux restant individualisés (≥ 63 µm) avec migrations pigmentaires
3	3 Drusen séreux en voie de coalescence (≥ 125 µm) ou pseudodrusen réticulés, associés à des migrations pigmentaires
4	4 Atrophie géographique ou néovascularisation choroïdienne

Des études de population concernant la prévalence (les cas totaux) de DMLA ont été réalisées dans différentes parties du monde mais l'hétérogénéité des définitions de la maladie rend difficile la comparaison de ces études, surtout concernant les lésions précoces de la maladie. Il est plus facile d'analyser les données correspondant aux complications néovasculaires ou aux formes atrophiques qui montrent toutes une augmentation exponentielle après 70 ans. Le tableau 1.2 donne une estimation de la prévalence de la MLA et de la DMLA. Cette augmentation de l'incidence est bien sûr reliée au vieillissement de la population (fig. 1.1), lui-même influencé par l'augmentation de l'espérance de vie (fig. 1.2).

Tableau 1.2  
Estimation de la prévalence de la MLA et DMLA

Âge	65-74 ans	75-84 ans	> 85 ans
MLA	15 %	25 %	30 %
DMLA évoluée	1 %	5 %	13 %

L'incidence (les nouveaux cas) cumulée sur 5 ans des formes tardives de la DMLA est exposée dans le tableau 1.3. Bien que la comparaison des chiffres américains et européens soit rendue difficile par des méthodes de calcul différentes, les résultats en Europe sont cohérents avec les chiffres observés sur la prévalence.

Tableau 1.3  
Comparaison de l'incidence de la DMLA en Europe et aux États-Unis

Âge	65-74 ans	75 ans et plus	Études	Auteurs
MLA/DMLA évoluée	16 %/1,5 %	23 %/5,4 %	US Beaver Dam Eye Study	Klein, 1997
MLA/DMLA évoluée	7 %/0,6 %	18 %/2,8 %	European Rotterdam Study	Van Leeuwen, 2003

#### Différences de prévalence selon le sexe

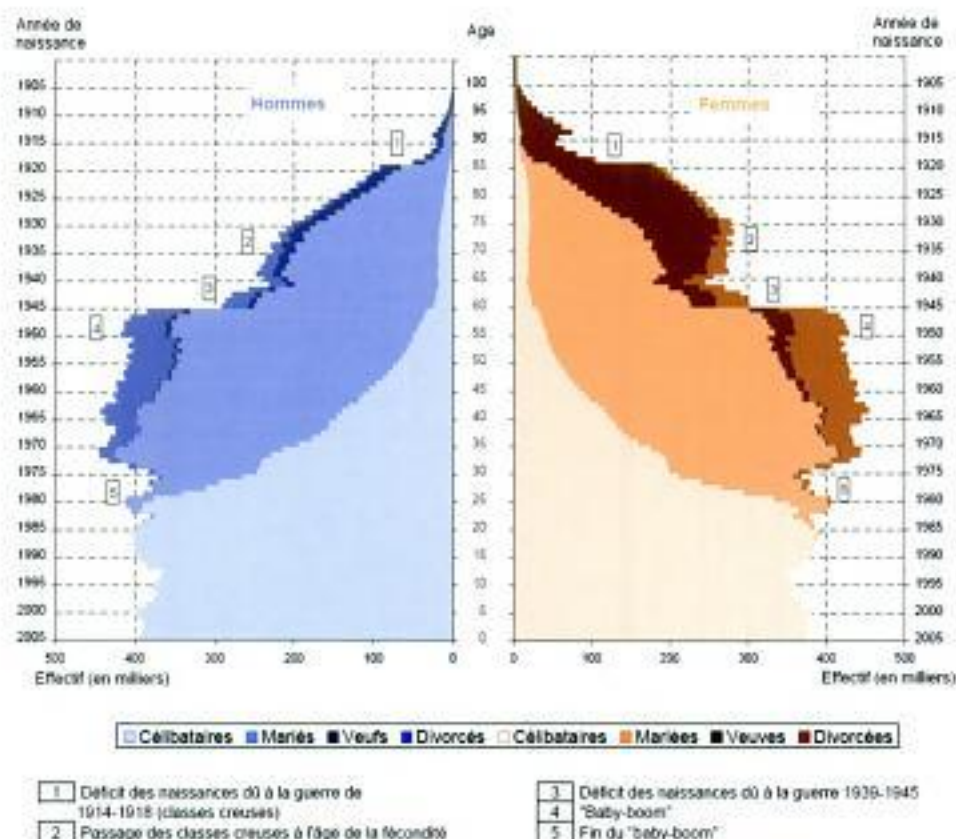
Les femmes auraient un risque un peu plus élevé de présenter une MLA ou une DMLA que les hommes, particulièrement dans le groupe des sujets de plus de 75 ans. L'espérance de vie un peu plus longue, un accès un peu plus fréquent aux soins des femmes et un ajustement insuffisant des chiffres à l'âge des patients pourraient apporter une explication à cette notion. Pourtant les chiffres récents de la *Blue Mountain Eye Study* suggèrent que l'incidence à 5 ans des néovascularisations est deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes (1,2 % contre 0,6 %). L'expression plus importante de certains récepteurs pour le VEGF et la différence du statut hormonal pourraient venir expliquer cette différence.

#### Différences de prévalence selon l'ethnie

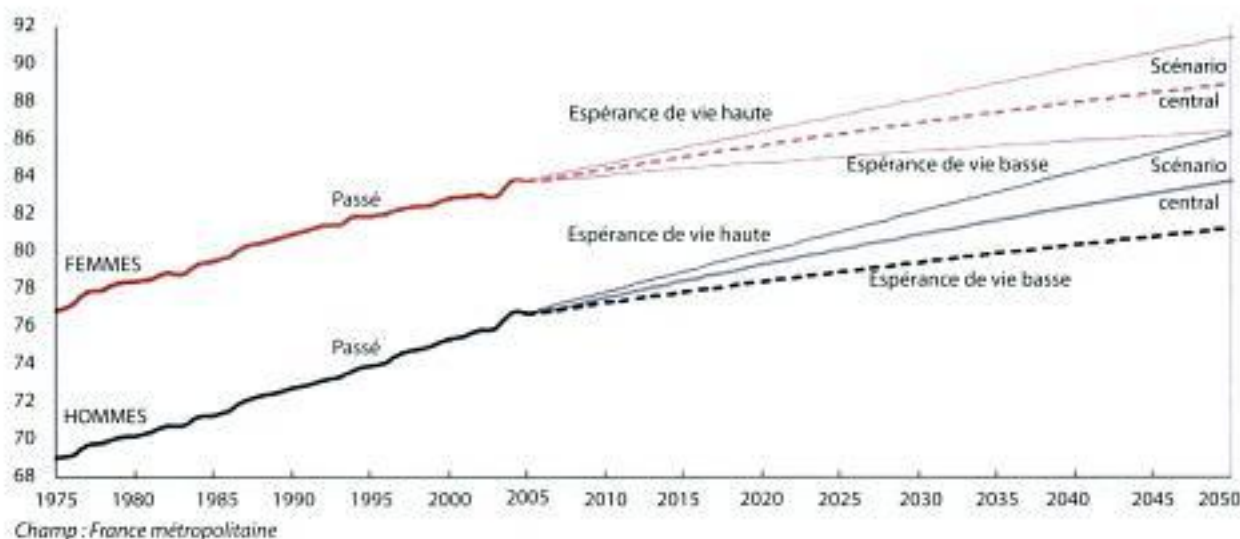
L'impression clinique a longtemps été que les cécités létales liées à la DMLA étaient rares chez les sujets noirs. Une étude comparative comportant plusieurs échantillons ethniques avait cependant montré que les signes de MLA étaient fréquents chez les sujets noirs lorsqu'un ajustement pour l'âge était utilisé. Très récemment, une étude de population fondée sur 2 520 participants (1 854 blancs et 666 noirs) avec une moyenne d'âge de 73,5 ans a montré une plus grande fréquence des drusen séreux en voie de confluence, des altérations pigmentaires maculaires et des néovaisseaux choroïdiens chez les participants blancs. De même les formes atrophiques de la DMLA étaient plus fréquentes chez les sujets blancs. Cette étude suggérait la présence de facteurs protecteurs, probablement liés à la pigmentation, vis-à-vis des formes graves de la MLA et par conséquent des complications néovasculaires de la DMLA.

#### ● Facteurs de risque de la maladie

Les facteurs de risque de la DMLA restent mal précisés. Une augmentation exponentielle de l'incidence avec



**Fig. 1.1.** Pyramide des âges en 2005. L'allongement de la durée de vie et la baisse de la fécondité par rapport aux très forts niveaux du « baby-boom » des années 1950 et 1960 expliquent cette évolution. En 2006, les moins de 20 ans représentent 24,8 % de la population métropolitaine française (contre 30 % en 1980). Sur cette même période, alors que la population totale s'accroît de 7,5 millions (61,2 millions contre 53,7), les personnes de 60 ans ou plus passent de 9,1 millions à 12,8 millions, soit une augmentation de 3,7 millions. En 2050, une personne sur 3 aura plus de 60 ans. Le vieillissement de la population est inéluctable puisque les personnes qui atteindront 60 ans à l'horizon 2050 sont déjà toutes nées (en 1989 ou avant). L'allongement de la durée de vie dans les années futures ne fait qu'accroître son ampleur. En effet, même si l'espérance de vie se stabilisait à son niveau de 2005, le nombre de personnes âgées de 60 ans ou plus augmenterait quand même de 50 % entre 2005 et 2050 (source : INSEE, <http://www.insee.fr>).



**Fig. 1.2.** Évolution de l'espérance de vie en France. Évolution passée et future de l'espérance de vie à la naissance des femmes et des hommes entre 2005 et 2050, selon les hypothèses sur la fécondité, la mortalité et les flux migratoires à long terme. L'espérance de vie à la naissance augmente régulièrement de 2 à 3 mois en moyenne par an depuis plusieurs décennies (source : INSEE, <http://www.insee.fr>, Projections de population 2005-2050).



l'âge, un lien significatif avec des facteurs familiaux et génétiques et une association forte avec le tabagisme restent actuellement les éléments essentiels. Les autres facteurs identifiés, avec une association moindre, sont représentés par l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, des taux élevés de cholestérol et de triglycérides, l'obésité, une carence en micronutriments antioxydants et un antécédent de chirurgie de la cataracte.

## Facteurs constitutionnels

### Antécédents familiaux et facteurs génétiques

Les liens entre DMLA et génétique sont connus depuis longtemps. Le risque de développer une DMLA pour un sujet ayant un parent atteint est généralement compris entre 2 et 4. De même, plusieurs études ont montré, dans des populations indépendantes de jumeaux, une fréquence de la maladie plus élevée chez les individus monozygotes par rapport aux individus dizygotes. Il a été estimé que jusqu'à 70 % du déterminisme de la DMLA serait expliqué par une composante génétique. Cependant, cette composante intervient de façon très disparate. Dans une minorité de cas, la DMLA obéit à un déterminisme génétique simple : une mutation dans un gène conduit à la maladie. Il s'agit alors de formes familiales, essentiellement précoces, se caractérisant par une transmission monogénique autosomique dominante : c'est le cas des drusen dominants. Cependant dans la très grande majorité des cas, aucun mode classique de transmission mendélienne ne peut être mis en évidence. Pour ces formes, l'intervention de plusieurs gènes est probable.

Les études « cas-contrôles » et les études de liaison ont permis d'identifier plusieurs régions chromosomiques susceptibles de contenir des gènes de susceptibilité de la DMLA avec de fortes présomptions, notamment sur les chromosomes 1q32 et 10q26. Récemment, plusieurs allèles majeurs de susceptibilité ont été identifiés dans ces régions.

### Gènes de susceptibilité

#### DMLA et CFH

En mars 2005, trois études indépendantes ont pour la première fois localisé sur le chromosome 1 (région 1q32) un allèle à risque au sein du gène codant pour la protéine du facteur H du complément (CFH). Cet allèle comprend un SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) entraînant une substitution d'un acide aminé histidine par un acide aminé tyrosine en position 242 (Y402H) de la protéine codée par le gène du CFH. Depuis, près d'une quinzaine d'études publiées, concernant différentes populations dans le monde, ont confirmé cette association.

À l'état hétérozygote, la présence du variant à risque est associée à un risque relatif de développer une DMLA multiplié par 2,4 ; à l'état homozygote, l'odds-ratio (OR) est de 6,2. Pour un sujet de 95 ans, homozygote pour le polymorphisme Y402H, le risque de développer une DMLA avancée serait de 48 %, alors qu'il n'excède pas 22 % pour les non-porteurs de ce polymorphisme.

#### Gène du facteur B du complément et de la protéine C2 du complément

Ce gène peut contenir un haplotype à risque (H1 ; OR = 1,32) et deux haplotypes protecteurs (H10 et H7)

vis-à-vis de la DMLA. La présence de ces haplotypes, H10 et H7, confère un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA, avec des *odds ratios* respectifs de 0,45 et 0,36.

De même, il existe des variants alléliques ayant un effet protecteur : le polymorphisme R32Q du gène du facteur B du complément confère ainsi une protection vis-à-vis de la DMLA, avec un OR de 0,21, le polymorphisme E318D du gène de la protéine C2 du complément confère un effet protecteur plus faible. Ces constatations renforcent l'implication du complément dans la genèse de la DMLA.

#### Locus LOC387715/HTRA1

Plusieurs études ont fait part d'une liaison entre la DMLA et la région 10q26. Cette région comprend trois gènes très proches les uns des autres : PLEKHA1, LOC387715/ARMS2 et HTRA1. Ces gènes étant très proches les uns des autres, il est difficile de savoir lequel est impliqué dans la DMLA.

En juillet 2005, paraît la première publication sur le LOC387715, suivie de plusieurs autres. Le variant Ala-69Ser est dans ces premières études associé à un risque de DMLA multiplié par 5. Une dizaine d'études indépendantes ont retrouvé un lien entre DMLA et LOC387715. À l'état hétérozygote, la présence du variant à risque est associée à un *odds ratio* de 2,5, à l'état homozygote l'*odds ratio* est de 7,3.

Deux études récentes, parues dans la revue *Science*, plaident en faveur du gène HTRA1 comme étant le deuxième gène majeur associé à la survenue d'une DMLA. Ces études ont montré une association entre une augmentation du risque de DMLA et un polymorphisme commun d'une région promotrice au sein du gène HTRA1 en 10q26 (rs112000638). Cette région est contiguë au LOC387715. Le risque de développer une DMLA est multiplié par 2 dans la forme hétérozygote et par 8 à 10 dans la forme homozygote.

#### Mécanismes physiopathologiques

On imagine actuellement deux voies pathogéniques associées à des facteurs génétiques distincts concourant à la survenue d'une DMLA : une voie bien documentée, liée au complément par le biais du CFH et une autre voie incomplètement élucidée liée à des gènes connus (PLEKHA1 et HTRA1) ou hypothétiques (LOC387715/ARMS2).

La voie du complément repose sur une pathogénie cohérente : la découverte d'un polymorphisme au sein des gènes codant pour les protéines de la voie du complément contribue à renforcer les hypothèses inflammatoires dans la genèse de la DMLA. Le facteur H du complément a par ailleurs été identifié au sein des drusen. Le concept de modification inflammatoire locale associée à des maladies dégénératives liées à l'âge existe dans d'autres maladies neurodégénératives, comme au cours des maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

#### Application des découvertes génétiques

##### Apprécier les groupes à risque

La présence de variants géniques augmente le risque de DMLA. Par ailleurs, les gènes peuvent interagir entre eux. Les sujets homozygotes pour les variants des gènes du CFH et du LOC387715 auraient un risque de déve-

lopper une DMLA multiplié par 50. La présence associée des allèles à risque sous la forme homozygote des gènes HTRA1 (forme AA) et du CFH (forme CC) augmenterait de 31,5 fois le risque de DMLA.

*Apprécier l'interaction gène-environnement*

La présence d'un ou de plusieurs gènes ne suffit pas à expliquer la diversité des phénotypes de la DMLA. Les interactions entre les gènes, l'âge, les facteurs nutritionnels et environnementaux contribuent aux divers phénotypes, à la différence de fréquence de survenue de l'affection, et aux différences d'âge de survenue de la DMLA. Schmidt *et al.* ont été les premiers à suggérer une forte interaction entre un gène, le variant Ala69Ser, et un facteur de risque environnemental, le tabac. Ils émettent l'hypothèse que le variant Ala69Ser exercerait une influence modérée chez les non-fumeurs et exercerait un effet maximal chez les plus gros consommateurs. D'autres interactions gène-environnement sont en cours d'évaluation, en particulier concernant les facteurs micronutritionnels. L'apolipoprotéine E joue un rôle dans la pathogénie de certaines formes exsudatives de la DMLA (fig. 1.3). L'apolipoprotéine E est par ailleurs impliquée dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.

*Apprécier le lien génotype-phénotype*

Certaines études suggèrent que la présence d'un génotype particulier, par exemple un variant du gène du CFH, entraîne une plus grande manifestation d'un phénotype particulier, par exemple la survenue de néovaisseaux visibles. Par ailleurs, la réponse au traitement d'une DMLA exsudative pourrait être conditionnée par le statut génotypique du patient. Une étude récente a montré que les patients présentant à l'état homozygote le variant à risque CC du CFH présentent une moins bonne réponse aux injections intravitréennes de bevacizumab que les patients hétérozygotes (génotype TC) ou non porteurs de ce variant (génotype TT).

**Facteurs oculaires**

Les iris sombres sont le plus souvent associés à une choroïde pigmentée, pouvant représenter un facteur protec-

teur vis-à-vis de la maladie, dans la mesure où la lumière joue un rôle dans sa pathogénie. Holz *et al.* avaient montré que, davantage que la notion d'iris clairs, c'est la notion d'une décoloration de l'iris au cours de la vie qui pourrait être associée à la DMLA. Cette notion sur les iris sombres rejoint quand même celle des facteurs ethniques discutée plus haut.

L'hypermétropie est habituellement classée parmi les facteurs de risque de la DMLA. La difficulté du diagnostic différentiel des néovaisseaux choroïdiens des myopes forts de ceux réellement liés à la DMLA pourrait contribuer à expliquer cette notion.

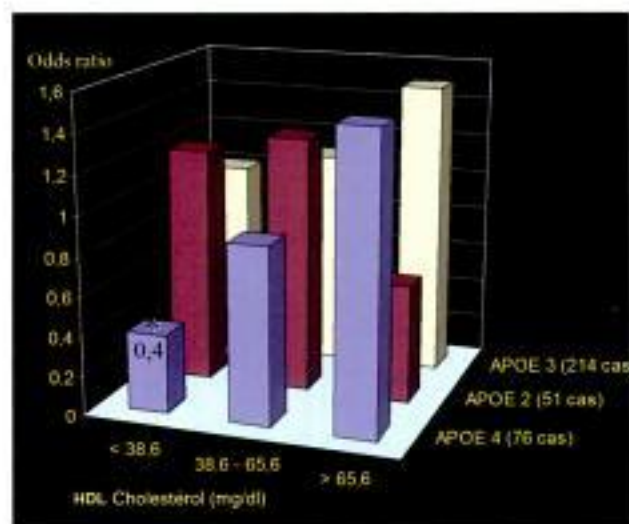
Bien qu'il ne s'agisse pas tout à fait d'un facteur constitutionnel, on pourrait classer ici l'association entre la présence d'une cataracte et les stades précoces de DMLA. Une étude histopathologique avait montré en 1994 un risque accru de DMLA avec néovaisseaux choroïdiens chez les patients opérés de cataracte et cette notion a été confirmée par la Beaver Dam Eye Study, avec une majoration de 3 à 4 fois du taux de DMLA exsudative et atrophique chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de la cataracte avant l'inclusion dans l'étude. En dehors d'un biais de détection, des ruptures mécaniques de la membrane de Bruch, l'exposition à la lumière lors du geste opératoire ou à la suite, ainsi qu'un stress inflammatoire pourraient expliquer cette association.

**Pathologies générales**

La pathogénie de la DMLA pourrait impliquer des altérations vasculaires de la choriocapillaire induites par l'athérosclérose et provoquant une diminution des apports en nutriments et une diminution de l'élimination des déchets des cellules visuelles. Les études épidémiologiques apportent des résultats un peu mitigés pour le soutien de cette hypothèse. Certaines études ont montré un lien alors que d'autres n'ont pas mis en évidence de liaison entre DMLA et antécédents cardiovasculaires. Une association entre la présence de plaques carotidiennes et la DMLA a été montrée. Cette notion a été confirmée au cours du suivi à long terme de la Rotterdam Study. Il est intéressant d'observer que des études histopathologiques ont montré la présence de protéines communes entre les drusen et les dépôts extracellulaires liés à l'athérosclérose.

Les données concernant l'éventualité d'une association entre l'hypertension artérielle (HTA) et la DMLA en général sont également mitigées ou montrent une association faible. En revanche, les données concernant l'HTA et le risque de complication néovasculaire de la DMLA apparaissent beaucoup plus concordantes. Deux études cas-témoins récentes ont mis en évidence une association entre l'HTA ou la prise de médicaments antihypertenseurs et les formes néovasculaires (mais pas les formes atrophiques) de la DMLA. Cette notion a été confirmée par deux autres études montrant une association entre une HTA non contrôlée et le risque de DMLA néovasculaire. Dans la Rotterdam Study, un « effet dose » a été montré concernant la DMLA et l'élévation de la pression artérielle systolique. L'angiotensine II induit l'expression du VEGF et de l'angiopoïétine 2, ce qui peut apporter une explication à ces notions.

Parmi les études qui ont évalué l'association entre le taux de cholestérol total et la DMLA, une seule étude cas-témoins sur un grand échantillon a mis en évidence



**Fig. 1.3.** Risques relatifs de DMLA en fonction du HDL-cholestérol plasmatique et du phénotype de l'apolipoprotéine E. L'isoforme ε4 joue un rôle protecteur, tandis que l'isoforme ε2 semble favoriser l'apparition de la maladie.

une association positive. D'autres études ont montré un lien entre le taux de HDL-cholestérol et les formes précoces ou tardives de DMLA. L'obésité serait un facteur de DMLA atrophique et néovasculaire. Au contraire, la maigreur serait un facteur de risque de DMLA atrophique. Les études histopathologiques ont montré qu'avec l'âge, les acides gras et le cholestérol s'accumulent au niveau de la membrane de Bruch. Ces dépôts peuvent interférer avec les fonctions de l'épithélium pigmentaire et favoriser le développement d'une DMLA. De même, les lipides sériques favorisent l'athérosclérose, qui est un facteur de risque de DMLA.

Au total, de nombreuses données suggèrent un lien entre l'athérosclérose, l'HTA, l'hypercholestérolémie et la DMLA mais ces données restent disparates et peu homogènes.

## Facteurs de risque environnementaux

### Tabac, lumière bleue

L'augmentation du risque de DMLA avec le tabagisme, en particulier pour les formes néovasculaires, semble suivre un effet dose. On classe le tabagisme en 3<sup>e</sup> position dans les facteurs de risque de la DMLA, après l'âge et les facteurs familiaux. Un risque relatif de 2,0 ou plus par rapport aux non-fumeurs a été mis en évidence dans de nombreuses études. Ce risque diminue en fonction de la durée écoulée après l'arrêt du tabagisme.

En réduisant les antioxydants circulants, le tabagisme diminue les taux d'enzymes antioxydantes présentes au niveau de la rétine, ce qui altère la protection vis-à-vis des radicaux libres produits lors de l'exposition à la lumière. D'autres mécanismes pourraient être impliqués, tels que l'altération du flux sanguin choroïdien. Enfin, la nicotine aurait un effet promoteur des néovascularisations.

Ce lien avec le tabagisme est un fait important, d'autant que ce facteur de risque reste fréquent et accessible à la prévention. La plupart des patients examinés actuellement en consultation de DMLA n'ont jamais fumé et l'on peut surtout craindre une majoration de l'incidence de la maladie à l'avenir, lors du vieillissement des classes d'âge pour lesquelles le tabagisme était fréquent, en particulier dans la population féminine.

La difficulté à quantifier l'exposition à la lumière limite la possibilité d'une analyse épidémiologique précise. L'exposition à la lumière bleue pourrait être associée aux formes néovasculaires de la DMLA. Cruickshanks *et al.* ont montré une relation positive avec le temps passé à l'extérieur ainsi qu'une relation négative avec l'utilisation de chapeaux ou de lunettes de soleil et la prévalence de la MLA ou de la DMLA. Au cours du suivi de la *Beaver Dam Study*, cette équipe a confirmé l'association entre le temps passé à l'extérieur pour les loisirs avant l'âge de 40 ans et la MLA. Mainster a cependant proposé de relativiser ces notions, la démonstration d'un effet toxique d'une exposition aiguë à la lumière ne signifiant pas *de facto* l'effet toxique d'une exposition au long cours. Ces discussions sur la toxicité de la lumière rejoignent celle sur le choix des implants proposés lors de la chirurgie de la cataracte. On peut rappeler ici le rôle protecteur du cristallin dont l'opacité augmente avec l'âge (fig. 1.4).

L'augmentation du risque de DMLA avec l'âge, l'influence délétère du tabac et l'influence probable de l'ex-

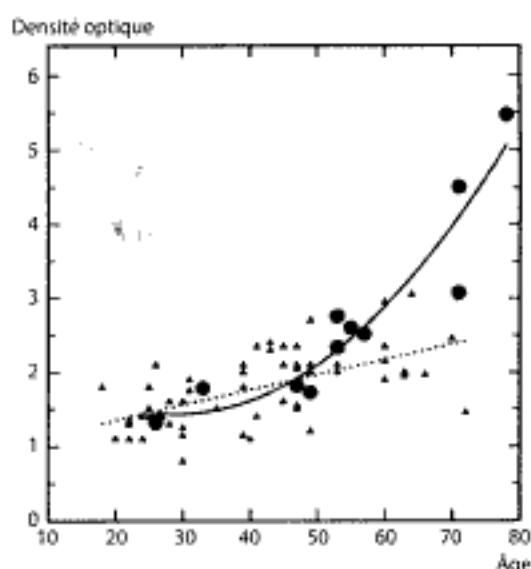


Fig. 1.4. Rôle protecteur de l'opacification du cristallin qui augmente avec l'âge alors que la teneur en lipofuscine de l'épithélium pigmentaire augmente, favorisant la toxicité de la lumière.

position à la lumière suggèrent l'influence du stress oxydatif (SO) dans la pathogénie de la maladie.

### Stress oxydatif

Lors du métabolisme cellulaire, l'oxygène moléculaire peut conduire à la formation de radicaux libres oxygénés (RLO). Ces espèces chimiques ont une grande réactivité et peuvent provoquer une oxydation des lipides, des protéines, de l'ADN. Ces phénomènes d'oxydation peuvent à leur tour générer des lésions cellulaires. À l'état physiologique, ces phénomènes sont compensés par de nombreux systèmes antioxydants. On parle cependant de stress oxydant (ou oxydatif) lorsque l'équilibre entre la production de radicaux libres et les systèmes antioxydants est rompu.

Au cours du vieillissement, les cellules de l'épithélium pigmentaire se chargent en lipofuscine, un composé constitué de débris provenant des articles externes des photorécepteurs. Il s'agit d'un agrégat lipidoprotéique, autofluorescent (fig. 1.5). L'accumulation de lipofuscine diminue la capacité de phagocytose des cellules de l'épithélium pigmentaire, ce qui est un facteur important de stress oxydant (fig. 1.6). En outre, certains composants de la lipofuscine peuvent être activés par la lumière bleue, déclenchant des réactions photochimiques locales (fig. 1.7).

### Micronutriments

Parmi les mécanismes de défense vis-à-vis du SO, les antioxydants apportés par l'alimentation tels que les vitamines A, C, E, et d'autres caroténoïdes, les cofacteurs des enzymes antioxydantes tels que le cuivre et le zinc jouent un rôle important (tableau 1.4). Pourtant, les études d'intervention portant sur l'administration de vitamine C ou E ou de zinc seuls ont d'abord eu des résultats mitigés. Il est probable que l'amélioration du statut vis-à-vis du SO de quelques patients carencés a influencé le résultat global des études montrant un effet positif. En 2001, la publication du rapport 8 de l'étude AREDS (Age

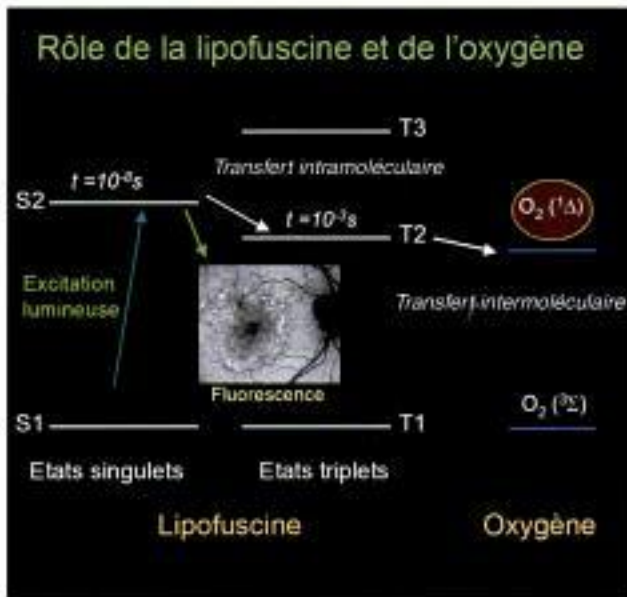


Fig. 1.5. Schématisation du rôle de la lipofuscine (et de l'A2E) dans la genèse de l'auto fluorescence (états singulets) et de l'effet photochimique (états triplets) lors de la stimulation lumineuse. Suivant le type d'excitation lumineuse de la lipofuscine, on peut induire une auto fluorescence ou un effet photochimique produisant des radicaux libres oxygénés.

Related Eye Disease Study) a montré l'intérêt d'un cocktail de micronutriments à doses importantes, bien au-delà des apports alimentaires. La perspective d'un effet thérapeutique apporté par ce cocktail de micronutriments illustre le concept d'aliment.

Si elle a validé l'implication du SO dans la pathogénie de la maladie et stimulé la commercialisation de cocktails multivitaminiques, l'AREDS a été critiquée par de nombreux auteurs, mettant en cause la méthodologie de l'étude et surtout l'innocuité des fortes doses des micronutriments. Par ailleurs, la composition du cocktail avec l'absence de lutéine et de zéaxanthine (et probablement

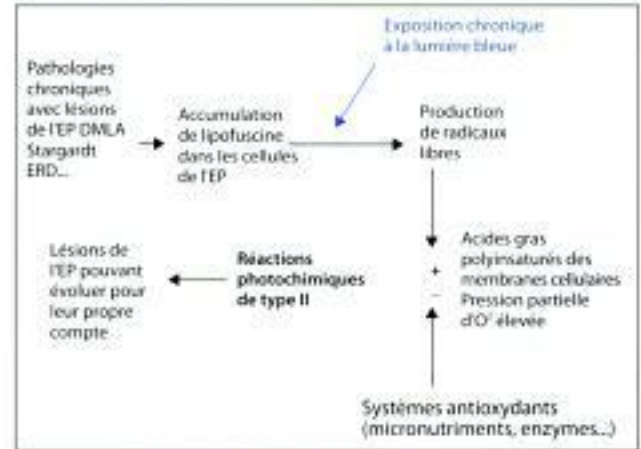


Fig. 1.7. Schématisation du rôle toxique de la lumière bleue et de l'effet protecteur des antioxydants.

Tableau 1.4 Principaux systèmes compensateurs du stress oxydant

Systèmes compensateurs non spécifiques
- Antioxydants circulants Enzymes (catalase, superoxyde dysmutase, GSH-péroxydase...) Cofacteurs métalliques (zinc, cuivre, sélénium, manganèse...) Piégeurs radicalaires (vitamines A, C, E, caroténoïdes...) - Antioxydants tissulaires (heat shock protéins) Réparation de protéines lésées, modulation d'apoptose
Systèmes compensateurs spécifiques rétiens
Pigment maculaire xanthophylle Remplacement régulier des disques des photorécepteurs

une diminution de l'absorption intestinale de ces composés) a incité les promoteurs de cette étude à débiter une étude AREDS II, comportant plusieurs formulations différentes. Il reste qu'actuellement les résultats de l'AREDS ont bouleversé les règles de prise en charge des patients aux stades précoces de la maladie.

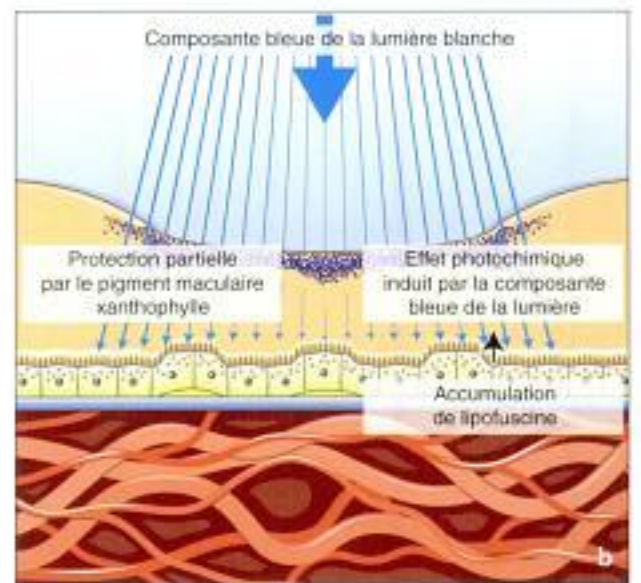
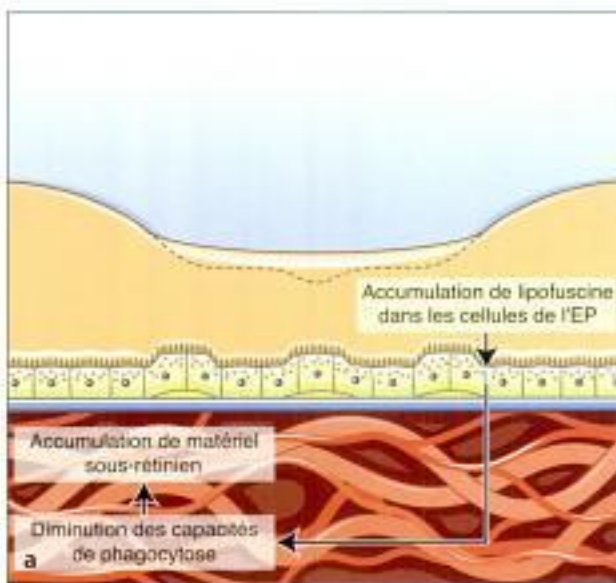


Fig. 1.6. Principaux éléments intervenant dans la pathogénie du stress oxydatif de la rétine maculaire. a. La lipofuscine diminue les capacités de phagocytose des cellules de l'EP, ce qui provoque l'accumulation de matériel sous l'EP. b. La lumière bleue induit la formation d'espèces oxydantes lors de l'excitation de la lipofuscine. On note le rôle protecteur du pigment xanthophylle maculaire.



Fig. 1.8. Pigment jaune maculaire apportant une protection vis-à-vis de la composante bleue de la lumière blanche (d'après Snoderly). Le pigment maculaire est contenu dans la couche des fibres de Henlé, en avant de l'épithélium pigmentaire.

### Lutéine et zéaxanthine

Le pigment xanthophylle maculaire, responsable du reflet jaune qui est visible en biomicroscopie, représente à la fois un filtre optique pour les rayons bleus et un filtre chimique par ses capacités d'antioxydation (fig. 1.8). Le rôle protecteur de ce pigment vis-à-vis de la toxicité de la lumière bleue lui confère un rôle charnière dans la protection vis-à-vis du stress oxydatif (tableau 1.5).

Tableau 1.5  
Rôles du pigment maculaire

<b>Effet physique de filtre de la lumière bleue</b>
<b>Effets biochimiques</b>
Piégeurs des espèces oxydantes
Effet anti-apoptose

Les composants du pigment maculaire réalisent une protection contre le stress oxydant, surtout lorsqu'il est photo-induit. Ces caroténoïdes tissulaires ont une certaine indépendance vis-à-vis des antioxydants circulants qui fonctionnent en chaînes de détoxification.

Le rôle de filtre de la lumière bleue réduirait notre aberration chromatique physiologique (fig. 1.9).

Le pigment jaune est principalement composé de lutéine et de son métabolite, la zéaxanthine, dont les propriétés antioxydantes sont plus importantes que celles des autres caroténoïdes. La présence de radicaux hydroxyles aux extrémités des molécules ainsi que celle de doubles liaisons peuvent expliquer le pouvoir de capture des radicaux libres (fig. 1.10). La topographie des lésions débutantes de la maladie, qu'il s'agisse des drusen séreux ou des plages d'atrophie aréolaires qui respectent longtemps la zone fovéale située en regard du pigment xanthophylle, incite à penser que ce pigment joue un rôle dans la prévention de la maladie (fig. 1.11).

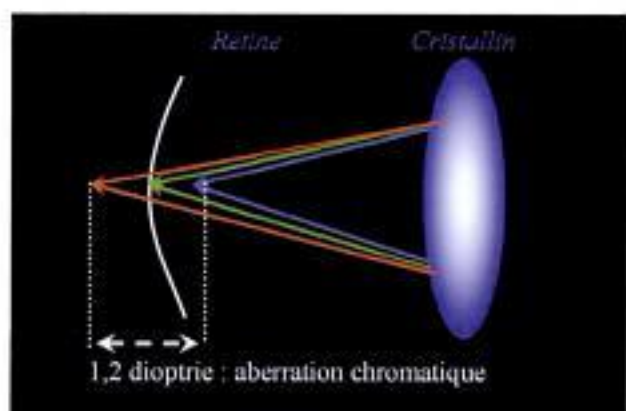


Fig. 1.9. Réduction de l'aberration chromatique par le filtre sur la lumière bleue du pigment maculaire.

De nombreuses études ont cherché à évaluer le rôle du pigment maculaire vis-à-vis de la DMLA et en particulier l'intérêt d'une supplémentation par l'un ou l'autre de ces xanthophylles. Trois études cas-témoins avaient montré une diminution du risque de DMLA chez les patients dont la densité du pigment maculaire est élevée. Quelques études épidémiologiques ont suggéré que les sujets avec des apports élevés de lutéine et de zéaxanthine avaient un risque de DMLA moindre que les autres mais d'autres études sur le même thème n'ont pas retrouvé cette notion. Plus récemment, une étude en chromatographie liquide de hautes performances (HPLC) chez les patients de l'étude POLA a montré une diminution du risque de DMLA chez les patients ayant un taux élevé de zéaxanthine plasmatique.

La principale étude d'intervention, l'étude LAST (*Lutein Antioxidants Supplementation Trial*), a évalué l'intérêt d'apports de lutéine à dose modérée (10 mg/jour) pour les formes atrophiques de la DMLA, avec un suivi de 12 mois chez 90 patients. Elle a montré une amélioration subjective nette des métamorphopsies et/ou des scotomes ainsi qu'une discrète amélioration de l'acuité visuelle dans le groupe lutéine. Le recul de cette étude est court et les critères étudiés sont subjectifs pour la plupart mais l'amélioration significative de certains paramètres a incité les fabricants comme les prescripteurs à proposer des supplémentations en lutéine et en zéaxanthine pour les formes atrophiques de la DMLA, avant que d'autres études, telle l'AREDS II, comportant davantage de patients et un recul plus important, ne valident éventuellement l'utilité de ces pigments xanthophylles.

En outre, le rapport 22 de l'étude AREDS publié en 2007 permet d'envisager des indications plus larges pour la lutéine. Chez les 4 519 sujets enrôlés dans l'étude, les apports en lutéine et zéaxanthine ont été inversement corrélés aux formes néovasculaires de DMLA, à la forme

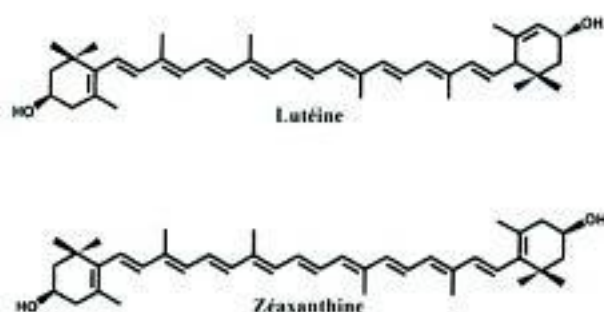


Fig. 1.10. Molécules de lutéine et zéaxanthine composant principalement le pigment maculaire.

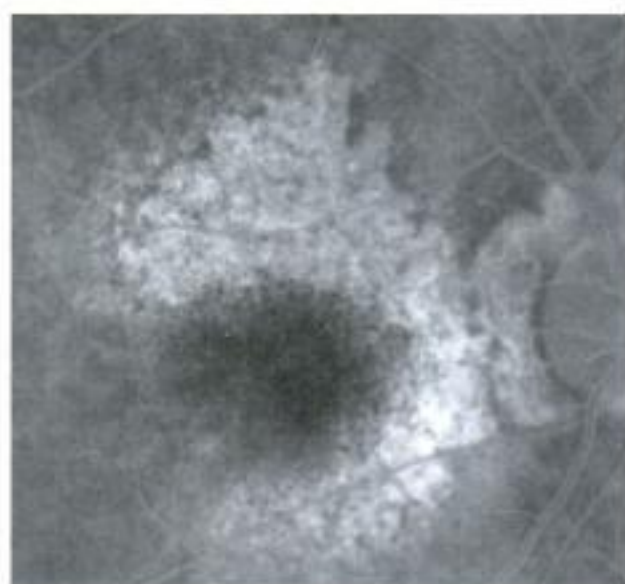
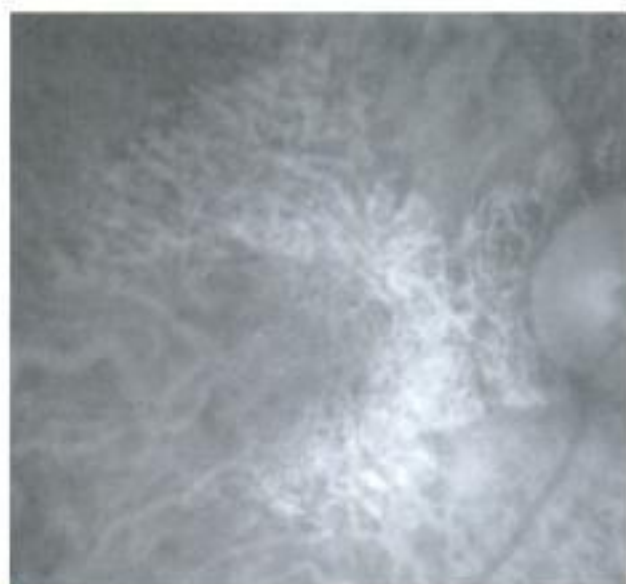


Fig. 1.11. Plaques d'atrophie avec épargne centrale illustrant le rôle protecteur du pigment maculaire xanthophylle.

atrophique de la maladie et également aux formes de MLA comportant des drusen de grande taille ou de taille intermédiaire. Bien qu'il s'agisse là d'une étude rétrospective, la bonne qualité du suivi des patients et de leur analyse incite tout au moins à utiliser ce rapport 22 comme un support pour des études prospectives sur un effet protecteur étendu à toutes les formes de la maladie.

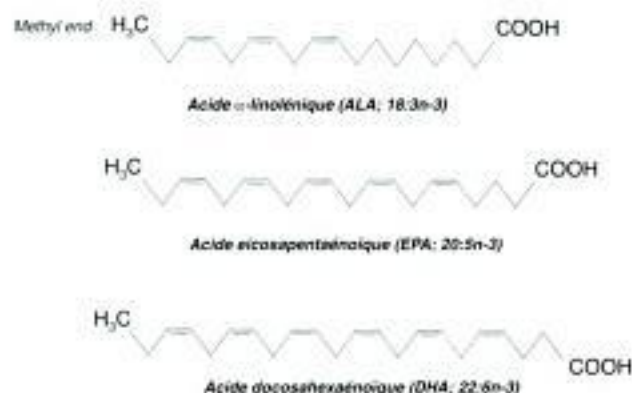
### Lipides

La *Beaver Dam Eye Study* a été la première étude montrant que les sujets ayant des apports importants en graisses saturées et en cholestérol avaient un risque plus élevé de présenter une MLA. Peu après, dans la *Blue Mountain Eye Study*, une association entre la consommation de cholestérol et la DMLA a été mise en évidence mais les résultats n'étaient pas significatifs au plan statistique. Plus récemment, Seddon *et al.* ont reporté des apports augmentés en graisses végétales, en graisses mono ou polyinsaturées chez les sujets présentant une DMLA. Au contraire, les apports en acides gras polyinsaturés ont été inversement corrélés à l'apparition de la DMLA et, parmi ces acides gras, ceux de la famille des omega-3, auraient un rôle protecteur vis-à-vis de la maladie.

Ces acides gras de la famille des omega-3 sont présents dans les produits marins et en particulier dans la chair des poissons gras des mers froides. Il s'agit principalement de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA) (fig. 1.12). Le rôle bénéfique de ces acides gras a été reconnu essentiellement dans les pathologies cardiovasculaires, mais aussi dans les pathologies inflammatoires systémiques et dans les pathologies neurocognitives.

Au plan général, plusieurs mécanismes viennent expliquer ces propriétés. L'EPA et le DHA entrent en compétition avec l'acide arachidonique pour l'utilisation de la cyclo-oxygénase, ce qui module la production des prostaglandines pro-inflammatoires (fig. 1.13). Ces acides gras peuvent aussi modifier la composition et la perméabilité membranaire, ainsi que la distribution des récepteurs protéiques membranaires.

### Acides gras polyinsaturés oméga-3



### Acides gras polyinsaturés oméga-6

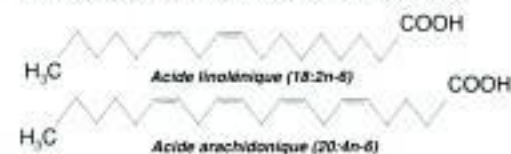


Fig. 1.12. Principaux acides gras des familles oméga-3 et oméga-6.

Chez l'animal, de nombreuses études fondamentales ont montré qu'un régime alimentaire pauvre en DHA était associé à des altérations rétinienne. Le cerveau et l'œil sont particulièrement riches en DHA, avec une accumulation pendant la vie fœtale et les premiers mois de la vie. La concentration de cet acide gras est particulièrement importante dans les disques des photorécepteurs (fig. 1.14). Le rôle du DHA est *a priori* relié à ses propriétés vis-à-vis de la membrane cellulaire. Son taux d'insaturation important faciliterait la régénération de la rhodopsine dans le cycle de la vision. Le DHA aiderait également l'activité de certains enzymes et systèmes de transport membranaires. Enfin, la molécule aurait un rôle de précurseur pour d'autres molécules actives (tableau 1.6). Malgré toutes ces hypothèses, le rôle exact

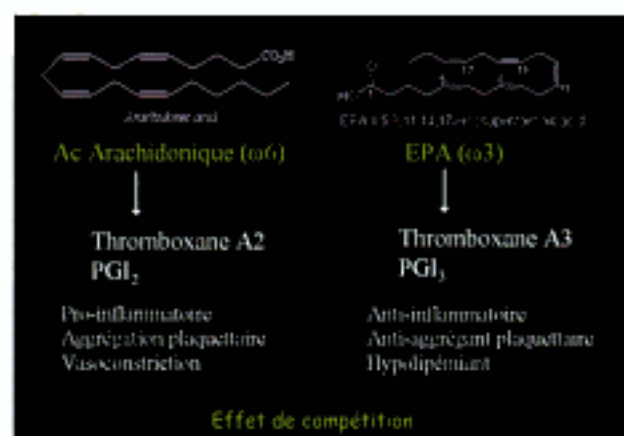


Fig. 1.13. Compétition entre les acides gras des familles omega-3 et omega-6 vis-à-vis d'enzymes communes de leur métabolisme. Les catabolites de ces acides gras ont des effets tout à fait opposés.

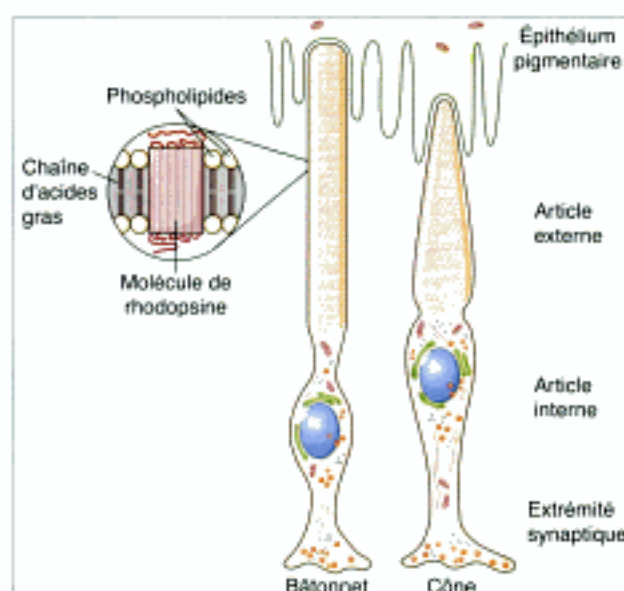


Fig. 1.14. Le DHA entre pour une part importante dans la composition des phospholipides membranaires des disques des articles externes des photorécepteurs. Son rôle est important pour préserver la fonction de la rhodopsine.

Tableau 1.6  
Rôles proposés pour le DHA (acide docosahexaénoïque)

Facilite la régénération de la rhodopsine
Action antiapoptotique par modulation de l'activité mitochondriale
Rôle antioxydant
Augmente l'activité de la lipase acide lysosomiale (catabolisme de la lipofuscine)

du DHA au niveau de la rétine n'est pas complètement élucidé.

Des auteurs ont récemment réalisé une étude bibliographique assimilable à une méta-analyse pour préciser l'état actuel des connaissances sur l'intérêt des acides gras omega-3 vis-à-vis des lésions de la DMLA. Ces auteurs ont surtout montré le faible nombre d'études fiables sur ce sujet. Bien que les résultats des études soient favorables et concordent avec les études fondamentales,

il faut insister encore aujourd'hui sur l'intérêt d'études randomisées de qualité pour réellement démontrer un intérêt des omega-3 vis-à-vis de la DMLA.

## Éléments anatomiques du vieillissement de la rétine et de l'épithélium pigmentaire

### • Généralités

Différentes modifications de la rétine et de l'épithélium pigmentaire accompagnent le vieillissement de l'individu. On note en particulier une hypertrophie et une augmentation de la longueur des segments externes des bâtonnets. Les anomalies essentielles se situent cependant au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine. La densité en mélanine diminue avec l'âge ; la forme des cellules devient moins régulière ; surtout, on observe une accumulation de lipofuscine. Les lésions sont d'abord observées en regard de la couronne des bâtonnets périphériques, peut-être parce que le pigment maculaire protège davantage la zone centrale. Au-dessous de l'épithélium pigmentaire, s'accumulent des débris extracellulaires correspondant aux dépôts laminaires basaux (*basal laminar deposits*) et des drusen. De plus, la membrane de Bruch s'épaissit avec l'âge. Sa composition en lipides est augmentée, ce qui expliquerait une diminution de sa perméabilité.

Selon l'importance de ces anomalies, l'évolution restera dans le cadre d'un vieillissement simple, ou les patients entreront dans celui de la maculopathie liée à l'âge (MLA), première étape de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

### • Formes histologiques de la DMLA

Les premiers stades de la maculopathie liée à l'âge (MLA) sont caractérisés par un stade histologique appelé drusen diffus ou *basal linear drusen*, correspondant à une accumulation de matériels à l'intérieur de la membrane de Bruch, plus précisément entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne de la membrane de Bruch. Il s'agit d'une accumulation de matériels granulaires, vésiculaires ou membranaires, composés de débris membranaires provenant des segments externes des photorécepteurs évacués par l'épithélium pigmentaire sous la forme de vacuoles et de vésicules.

Les drusen miliaires correspondent en histologie à une accumulation focale de matériels hyalins situés entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch (tableau 1.7).

Les drusen séreux correspondent toujours à des décollements localisés de l'épithélium pigmentaire associés à différents types de dépôts au sein de la membrane de Bruch. La composition en lipides des drusen peut être très variable d'un œil à l'autre. Tous les drusen peuvent être partiellement ou totalement calcifiés.

L'atrophie géographique est définie par une aire plus ou moins bien délimitée d'hypopigmentation ou d'absence

Tableau 1.7  
Principaux aspects histologiques de la MLA et de la DMLA

Dénomination clinique	Description clinique	Description histologique
Drusen miliaires	Drusen de moins de 63 µm de diamètre, à bords nets, bien délimités	Drusen nodulaires avec accumulation de matériels granulaires entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch
Drusen séreux	Drusen de plus de 63 µm, à bords flous	Décollements localisés de l'épithélium pigmentaire, associés à différents types de dépôts entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch
Migrations pigmentaires	Amas localisés de pigment	Cellules pigmentées groupées en amas et hypertrophie localisée de l'épithélium pigmentaire
Atrophie géographique	Aires d'épithélium pigmentaire hypopigmenté ou absent	Disparition des photorécepteurs Atrophie ou hypotrophie de la choriocapillaire
Décollement de l'épithélium pigmentaire	Bombement localisé à bords nets de la rétine profonde	Souèvement localisé en dôme de l'épithélium pigmentaire au-dessus d'une membrane de Bruch surchargée en lipides
Néovascularisation choroïdienne	Décollement séreux rétinien, œdème rétinien, hémorragies, exsudats	Bouquets de vaisseaux issus de la choriocapillaire s'infiltrant sous l'épithélium pigmentaire et, éventuellement, sous la rétine sensorielle

À partir du stade de basal laminar deposits, qui correspond à un vieillissement « physiologique », peuvent apparaître les différents éléments constituant la maculopathie liée à l'âge, puis la DMLA. Les mécanismes exacts permettant d'expliquer la transformation d'une forme à l'autre sont inconnus.

d'épithélium pigmentaire. Habituellement, s'associe à cette atrophie un certain degré de sclérose ou d'atrophie de la choriocapillaire et une disparition des photorécepteurs. L'apparition de l'atrophie est précédée en règle d'une accumulation localisée de lipofuscine.

Les migrations pigmentaires correspondent à des groupements de cellules pigmentées dans l'espace sous-rétinien ou les couches externes de la rétine et, parfois, à une hypertrophie localisée de l'épithélium pigmentaire. Elles témoignent toujours de la mort d'une certaine quantité de cellules épithéliales.

Les décollements de l'épithélium pigmentaire drusenoides correspondent à la coalescence de plusieurs drusen séreux. La membrane de Bruch est fréquemment surchargée en lipides dans de tels cas.

La néovascularisation choroïdienne survient probablement en raison d'un déséquilibre entre facteurs de croissance activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse. Les néovaisseaux sont d'abord des extensions capillaires auxquelles succèdent de véritables artérioles et veinules. Les néovaisseaux croissent à partir de plusieurs sites de passage à partir de la choriocapillaire, entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch. Ils s'étendent alors latéralement, de façon horizontale, essayant de répliquer l'aspect de la choriocapillaire. Cette extension latérale des néovaisseaux est facilitée par le plan de clivage naturel situé entre la membrane de Bruch et les dépôts laminaires basaux.

### ● Évolution anatomique de la DMLA

Après l'apparition de drusen, l'évolution peut se faire soit vers des formes atrophiques caractérisées par une disparition progressive de l'épithélium pigmentaire, des photorécepteurs et de la choriocapillaire, soit vers des formes exsudatives associant décollements de l'épithélium pigmentaire et néovascularisation choroïdienne (fig. 1.15). Une participation vasculaire rétinienne peut être également observée dans le phénomène néovasculaire. Il semble qu'à un moment de la maladie un équilibre soit rompu entre des facteurs proangiogènes (principalement le VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*) et des facteurs antiangiogènes (endostatine, pigment *epithe-*

*lium-derived factor*, thrombospondine 1...) au niveau du complexe épithélium pigmentaire-membrane de Bruch-choriocapillaire. Les mécanismes exacts de l'émergence des néovaisseaux choroïdiens restent cependant mal connus. Dans des conditions expérimentales, l'hypoxie, le stress oxydant, l'inflammation, des altérations de la membrane de Bruch provoquent une hyperexpression du VEGF au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire. Cette cytokine diffuse en particulier vers les cellules endothéliales vasculaires (fig. 1.16). À ce niveau, le VEGF provoque une hyperperméabilité vasculaire, une prolifération néovasculaire et une inflammation directement responsable de la croissance des néovaisseaux et de leur expression clinique (fig. 1.17).

L'apparition de néovaisseaux s'accompagne de signes cliniques (exsudats, hémorragies). Les néovaisseaux choroïdiens de type visible (selon les données de l'angiographie à la fluoresceïne) seraient plus volontiers constitués entre l'épithélium pigmentaire et la rétine sensorielle que les néovaisseaux occultes, qui sont en règle situés sous l'épithélium pigmentaire. Ces notions seront reprises au chapitre 2 sur les formes cliniques de la maladie.

Les processus de cicatrisation spontanée aboutissent alors à la constitution d'une cicatrice disciforme.



Fig. 1.15. Schématisation des formes évolutives de la DMLA. Le schéma permet de récapituler les formes évolutives classiques de la DMLA. Des inconnues persistent, avec pour certains auteurs la possibilité que ces formes correspondent à des entités différentes.



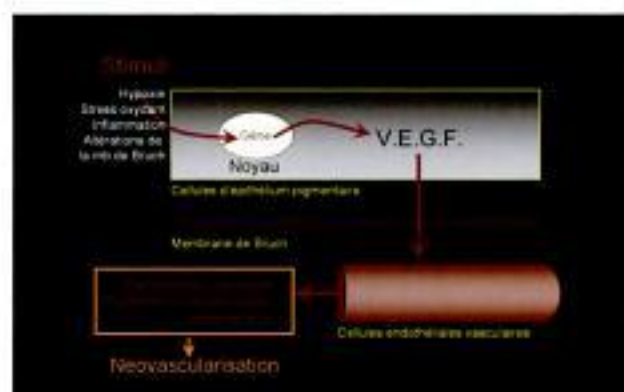


Fig. 1.16. Schématisation du rôle du VEGF dans la genèse des néovaisseaux choroïdiens.

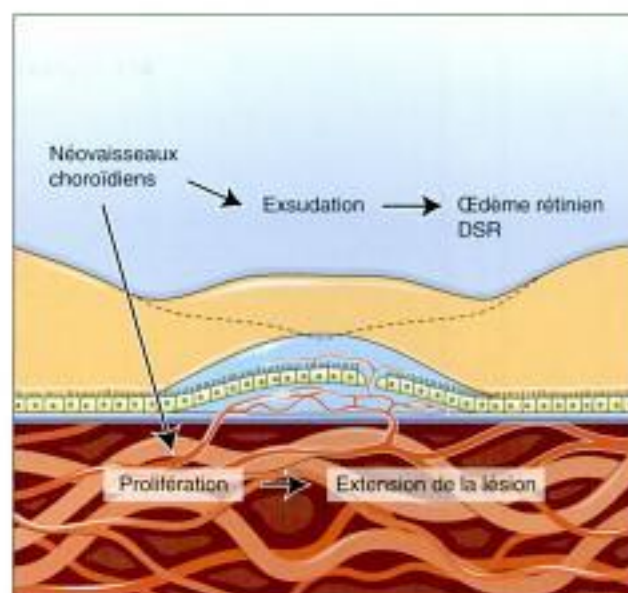


Fig. 1.17. Expression clinique du VEGF à travers la croissance des néovaisseaux et l'hyperperméabilité vasculaire. Après une injection intravitréenne, la diminution de la perméabilité vasculaire permet une diminution rapide des phénomènes exsudatifs associés aux néovaisseaux alors que ceux-ci sont encore présents.

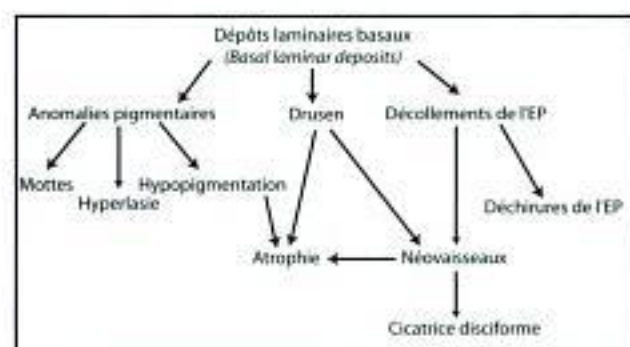


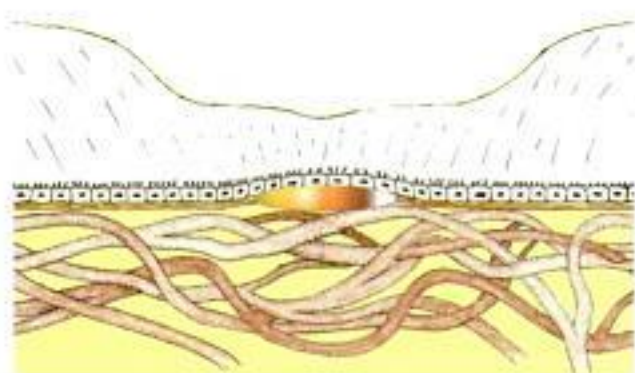
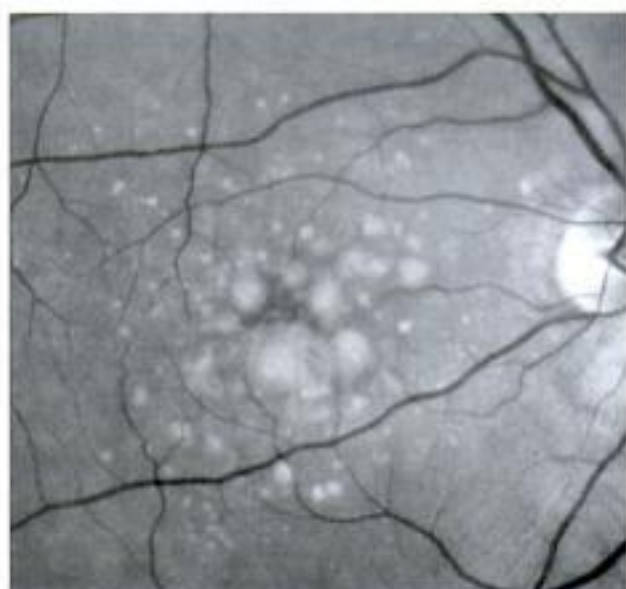
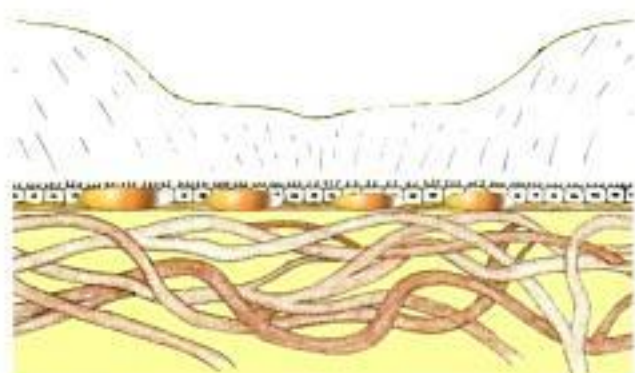
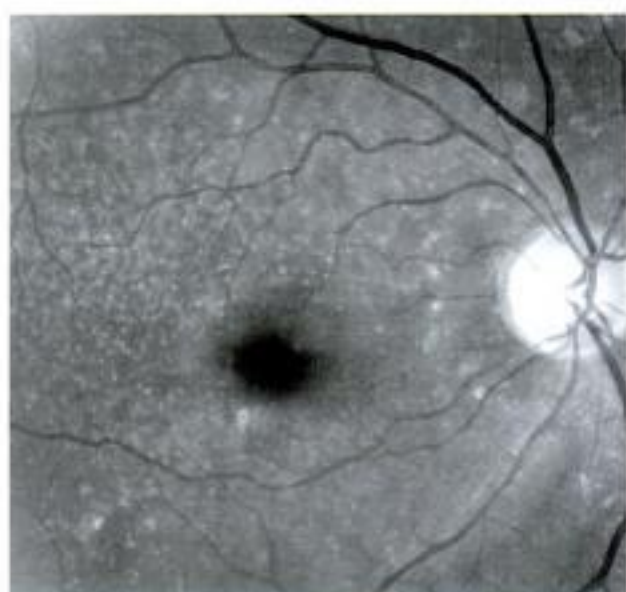
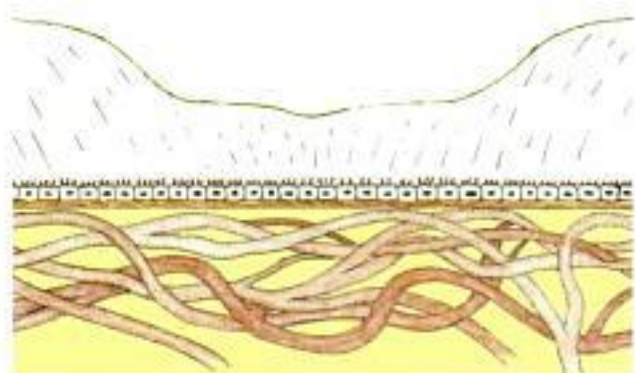
Fig. 1.18. Évolution potentielle des lésions anatomiques de la maculopathie liée à l'âge.

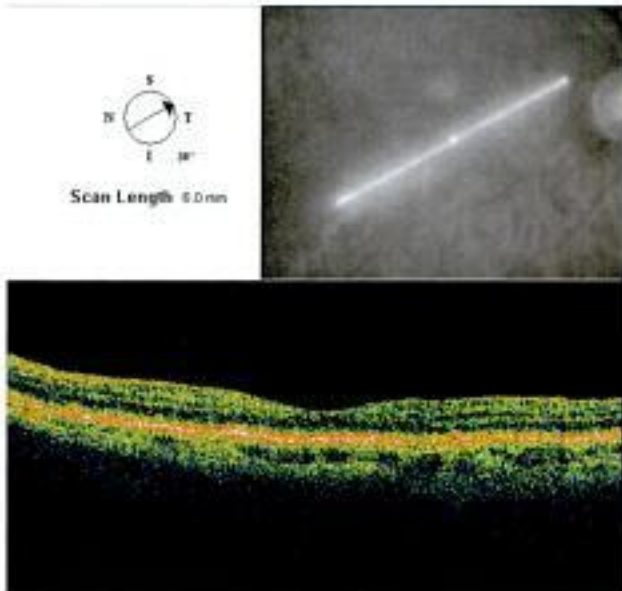
Dans ce schéma pathologique, des variantes peuvent être observées : déchirure de l'épithélium pigmentaire liée à la rétraction souvent brutale d'un décollement de l'épithélium pigmentaire, exsudation extensive sans réelle fibrose aboutissant à des cicatrices de très grande dimension (fig. 1.18).

### Schématisation des différentes formes de la DMLA

Les trois doubles pages suivantes (14 à 19) schématisent une corrélation entre l'anatomo-pathologie, l'aspect du fond d'œil ou de l'angiographie (pages de gauche) et les images OCT associées aux principales conséquences fonctionnelles (pages de droite). Les différents stades et formes de la maladie sont envisagés.

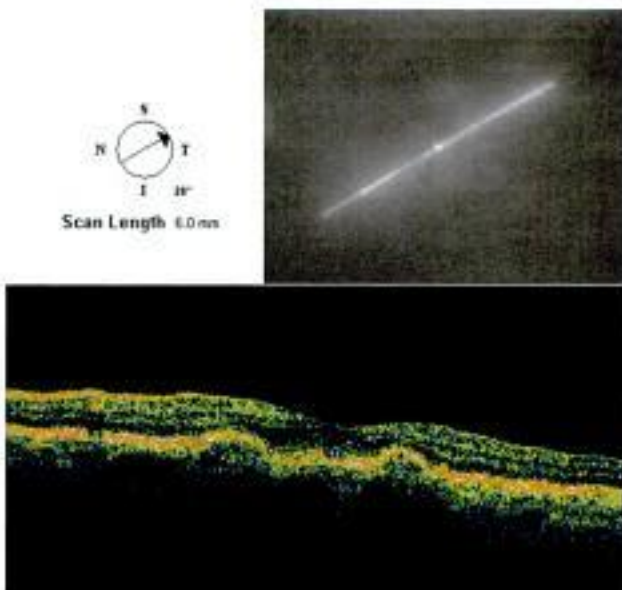
schéma	fond d'œil ou angiographie	OCT	aspects cliniques
--------	----------------------------	-----	-------------------





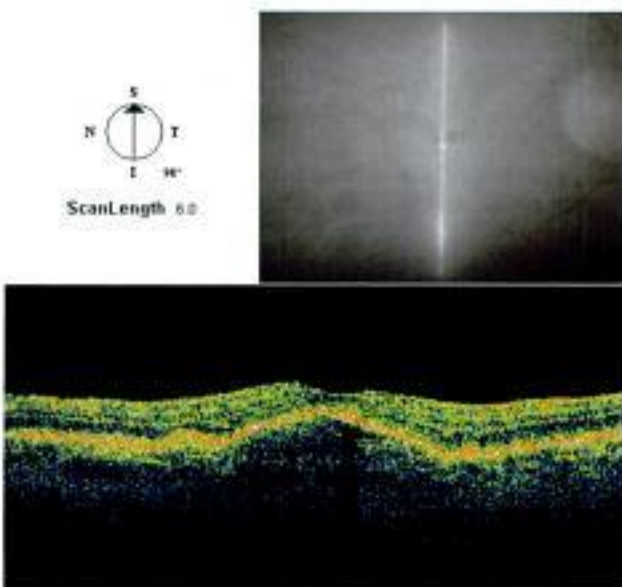
Quelques migrations pigmentaires  
Drusen miliaires

Besoin de davantage de lumière pour la lecture



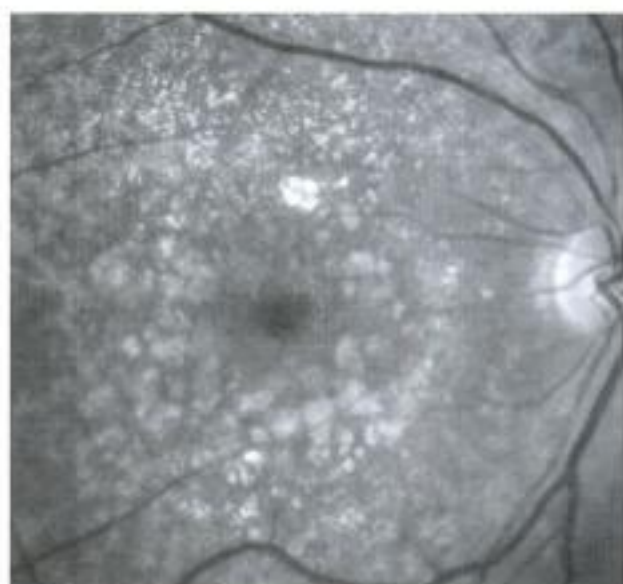
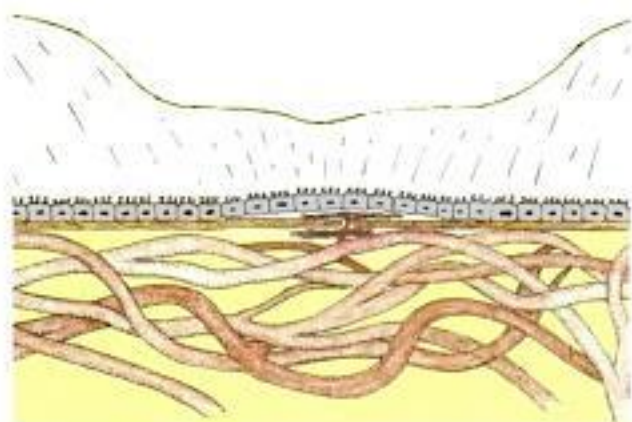
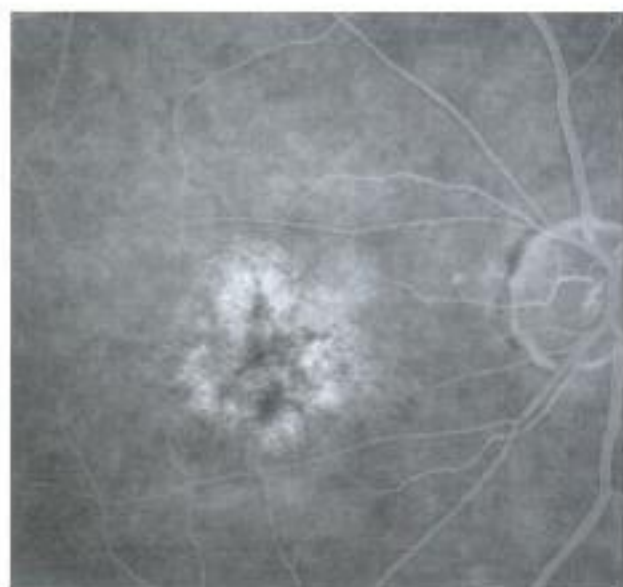
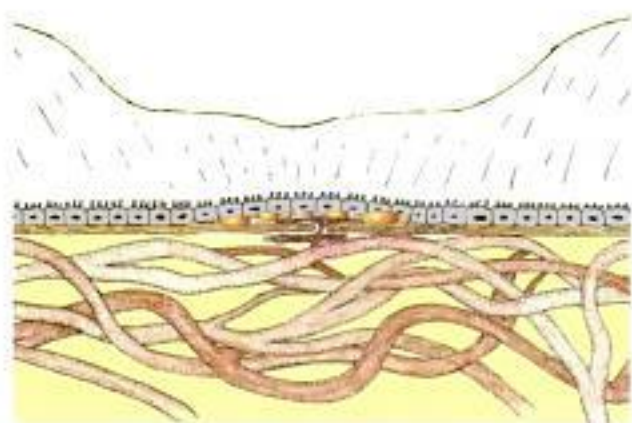
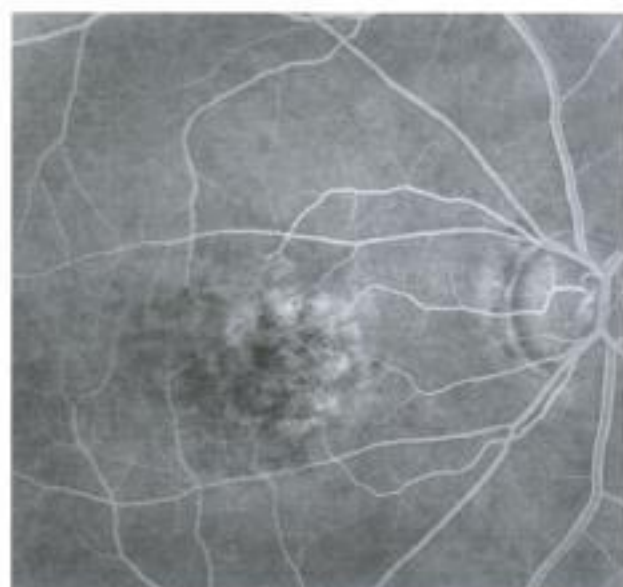
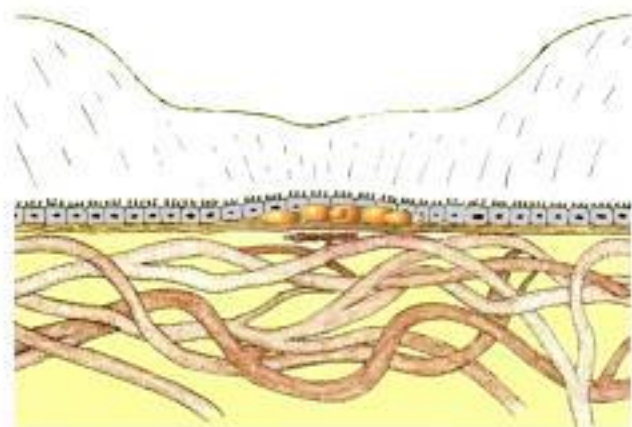
Drusen séreux,  
en voie de confluence

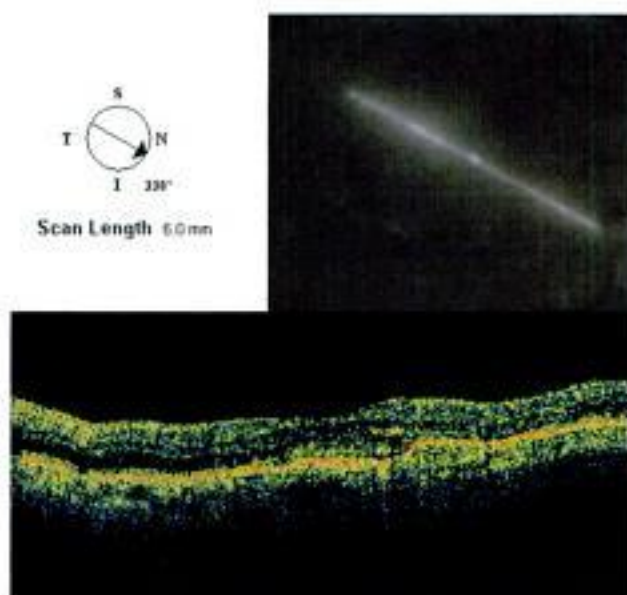
Éventuellement, quelques métamorphopsies stables



DEP drusenoïde

En règle, métamorphopsies stables

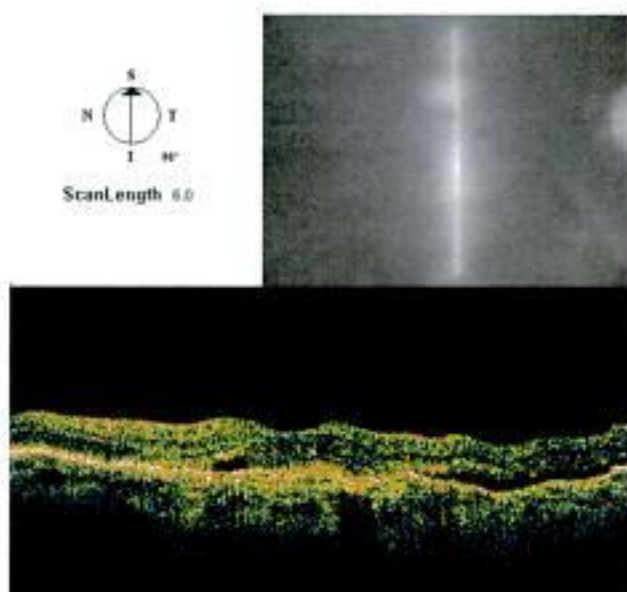




## Formes néovasculaires débutantes

Néovaisseaux sous la membrane de Bruch

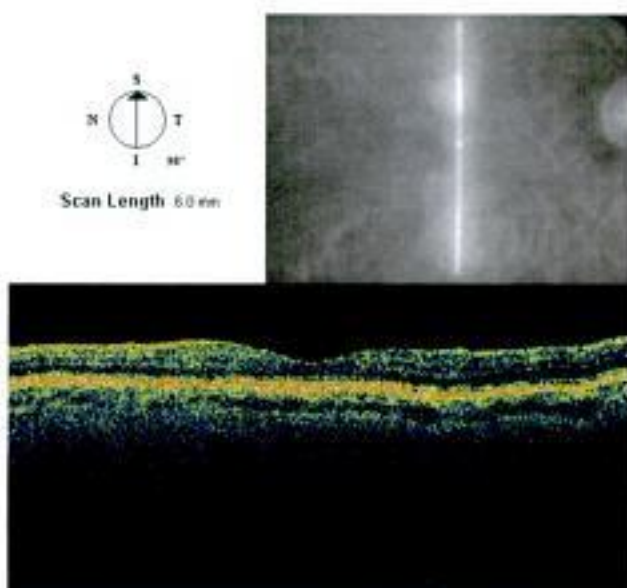
Syndrome maculaire



## Formes néovasculaires débutantes

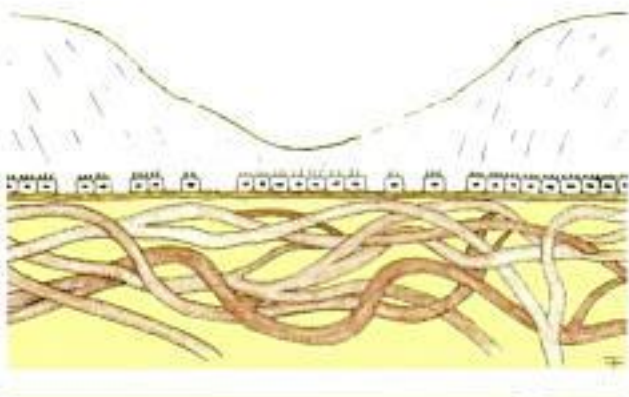
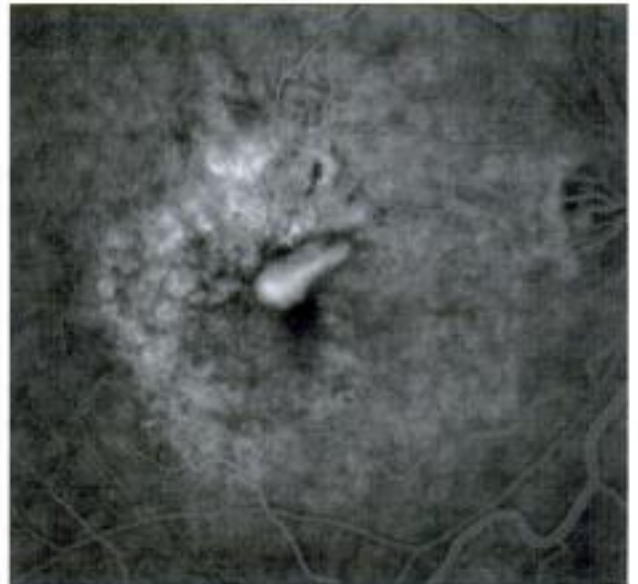
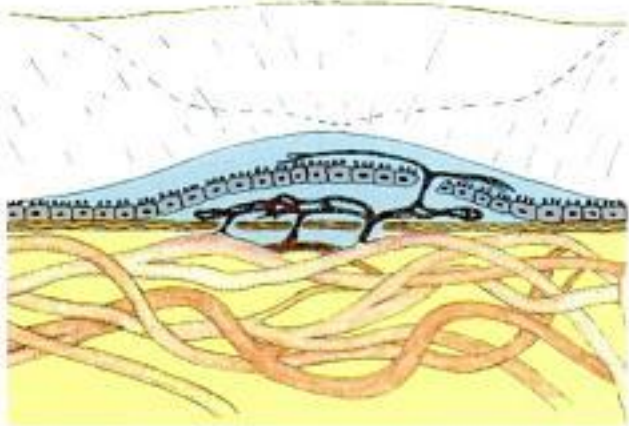
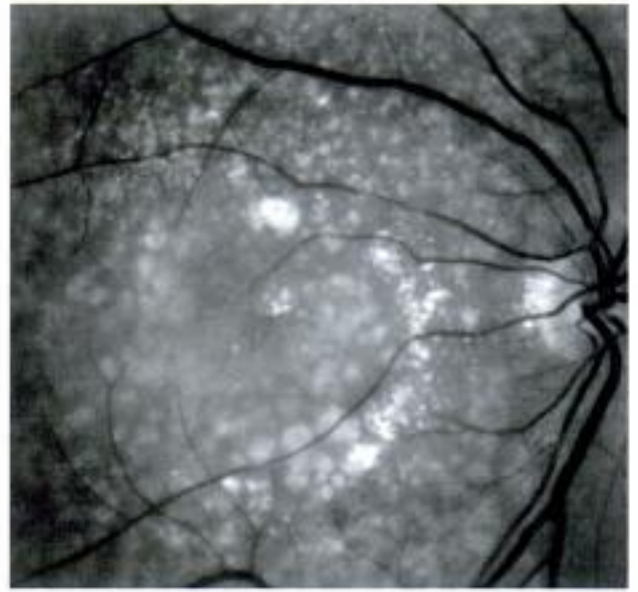
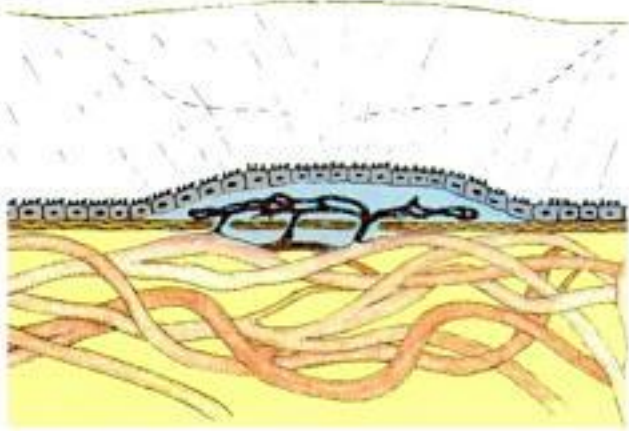
Néovaisseaux franchissent la membrane de Bruch

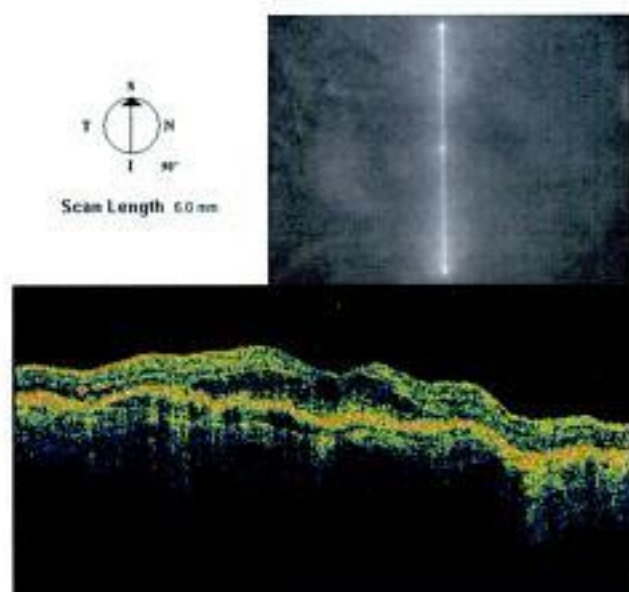
Syndrome maculaire



## Résorption des drusen séreux

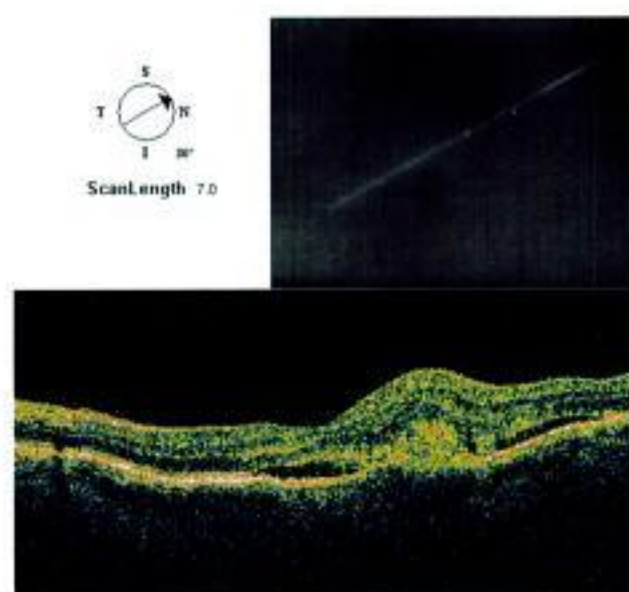
Parfois, baisse paradoxale de l'activité visuelle





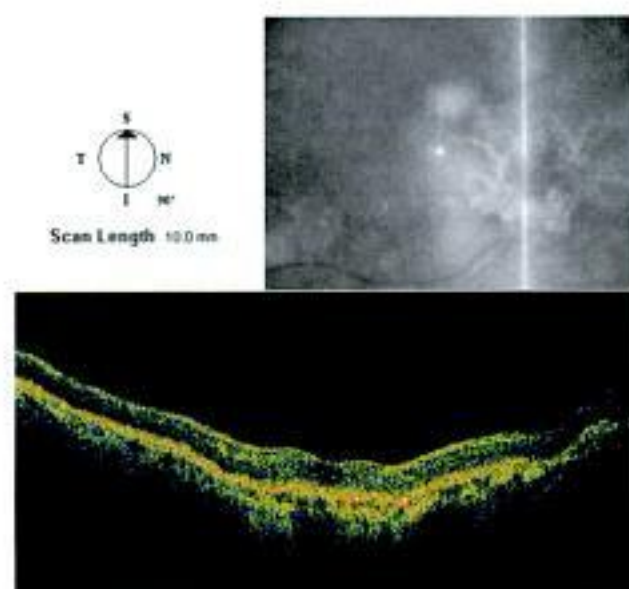
**Émergence des néovaisseaux sous l'EP**  
(néovaisseaux occultes)

**Syndrome maculaire progressif**



**Néovaisseaux passent devant l'EP**  
(néovaisseaux visibles)

**Syndrome maculaire très rapidement progressif**



**Formes atrophiques**

**Épargne fovéale permettant une conservation de la fixation centrale**

## Principales hypothèses pathogéniques

### ● Schéma le plus souvent proposé

La pathogénie de la dégénérescence maculaire reste discutée. Cependant, la plupart des auteurs s'accorde sur l'existence d'un terrain génétique favorisant, sur lequel des facteurs d'environnement vont déclencher l'apparition de la maladie.

Chez des patients ayant une prédisposition génétique à la DMLA, certaines enzymes épithéliales fonctionneraient moins bien ou seraient présentes en moindre quantité. Des facteurs aggravants liés à la toxicité de la lumière ou à des facteurs nutritionnels aboutiraient à une moindre dégradation des articles externes des photorécepteurs et à l'accumulation pathologique des débris sous l'épithélium pigmentaire.

Sur la base de ces lésions, certains stimuli provoqueraient une hyperexpression du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) au niveau de l'épithélium pigmentaire. Cette hyperexpression pourrait être mal compensée en raison d'un déficit des facteurs antiangiogènes. Le déséquilibre favoriserait ainsi l'angiogenèse.

### ● Autres hypothèses

À côté de la cascade physiopathologique décrite plus haut, coexistent d'autres hypothèses, insistant sur d'autres éléments pathogéniques potentiels (tableau 1.8 et fig. 1.19) :

Tableau 1.8  
Principales théories pathogéniques de la DMLA

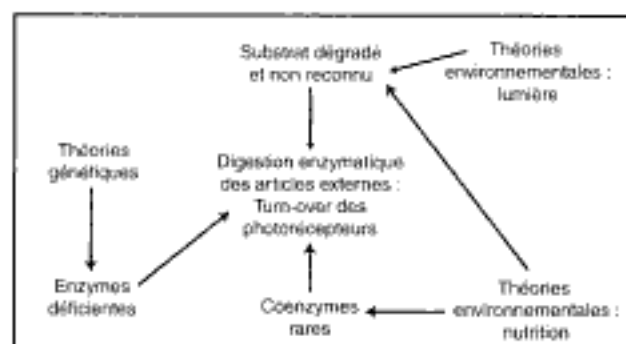
Théories génétiques
Théories environnementales
Nutrition :
– rôle toxique de la lumière
– théories inflammatoires
Théories immunitaires
Théories infectieuses
Rigidité sclérale

– des théories inflammatoires insistent sur le rôle non spécifique des macrophages dans l'apparition de néovaisseaux choroïdiens ;

– des théories immunologiques insistent sur la présence de molécules de l'inflammation ou de réactions spécifiques dirigées contre les débris membranaires. La mise en évidence d'un allèle de susceptibilité modifiant le facteur H du complément a considérablement accru la crédibilité de ces théories immunitaires ;

– récemment, des théories infectieuses ont été développées, insistant sur un rôle pathogène potentiel d'une infection chronique à cytomégalovirus, à *Chlamydia pneumoniae* ou *Helicobacter pylori* ;

– des théories plus « mécaniques » insistant sur la rigidité sclérale ont été développées depuis longtemps et donnent lieu régulièrement à des articles visant à enrichir cette thèse.



■ Fig. 1.19. Schéma des théories les plus admises de la pathogénie de la DMLA.

## Dépistage de la DMLA

L'amélioration majeure des possibilités de traitement des formes évoluées exsudatives de la DMLA par les anti-VEGF est venue représenter un élément fort pour le dépistage des formes précoces. Il y a quelques années, lorsque les formes rétrofovéales de la maladie n'étaient pas accessibles à un traitement conservateur, l'effort de dépistage était plus difficile à justifier.

Le *dépistage général* vise à identifier les patients atteints de MLA. La connaissance des facteurs de risque de la maladie, l'examen systématique des sujets de plus de 55 ans ou des sujets dont un parent présente une DMLA sont les éléments qui permettent de cibler actuellement ce dépistage. Dans un avenir proche, ce type de démarche sera probablement aidé par un dépistage génétique.

Actuellement, c'est encore le *dépistage ciblé* des complications néovasculaires chez les patients présentant une MLA qui semble le plus important, avec au premier plan l'auto-surveillance d'éventuelles métamorphopsies.

### ● Améliorer la prise de conscience de la population générale

La plupart des patients âgés ne signalent pas les éléments d'un syndrome maculaire parce qu'ils estiment qu'ils font partie du processus normal de vieillissement. Par ailleurs, lorsqu'il s'agit d'une atteinte du premier œil, les processus d'adaptation, l'utilisation de l'autre œil retardent la prise de conscience du syndrome maculaire.

L'amélioration de la connaissance de la DMLA par la population générale et la possibilité de consulter régulièrement un ophtalmologiste sont les principaux éléments qui permettent de traiter à un stade précoce les formes néovasculaires de DMLA.

Il semble qu'actuellement la population générale soit mieux informée sur la cataracte et le glaucome que sur la DMLA. Une étude internationale a montré que 70 % des adultes n'avaient pas entendu parler de la DMLA comme d'une pathologie individualisée et que 2 % seulement des adultes savaient que la DMLA est la première cause de baisse d'acuité visuelle sévère chez les individus de plus de 50 ans.



Tableau 1.9  
Score proposé par Ferris dans le rapport 18 de l'étude AREDS

Œil droit	Drusen > 125 µm	Non = 0 Oui = 1
	Migrations pigmentaires	Non = 0 Oui = 1
Œil gauche	Drusen > 125 µm	Non = 0 Oui = 1
	Migrations pigmentaires	Non = 0 Oui = 1
	Total	De 0 à 4

Tableau 1.10  
Risque de néovascularisation à 5 ans et à 10 ans  
en fonction du score AREDS

Stade	Risque de néovascularisation à 5 ans	Risque de néovascularisation à 10 ans
0	0 %	0,5 %
1	3 %	8 %
2	12 %	22 %
3	25 %	49 %
4	50 %	66 %

### ● Classifier les différents stades de la MLA

Le système de score récemment publié par Ferris est facile à mémoriser pour le praticien et permet de mieux cibler le dépistage des complications (tableaux 1.9 et 1.10).

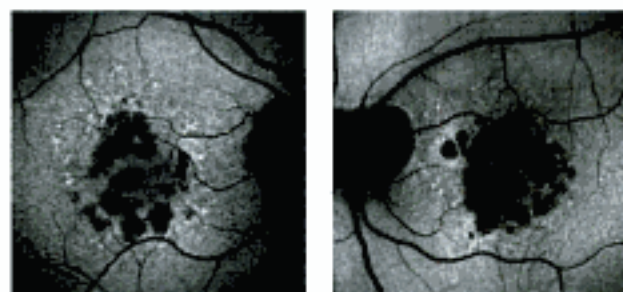
Quelques exemples seront repris dans le chapitre « Cas cliniques commentés » de cet ouvrage, pour permettre au lecteur de s'entraîner à calculer le risque de développer des néovaisseaux choroïdiens chez un patient donné. Lors de la consultation, les tableaux peuvent constituer un aide-mémoire très pratique.

### ● Autofluorescence

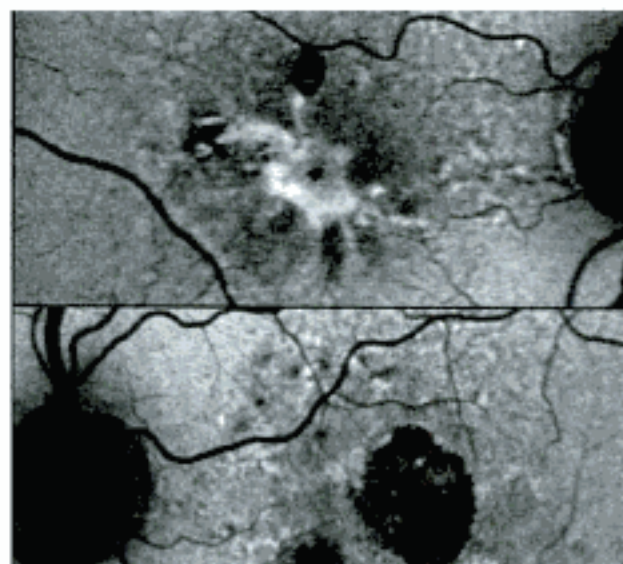
Certains aspects caractéristiques en autofluorescence ont été corrélés à l'évolutivité de la maladie et pourraient donc servir d'indicateurs pronostiques. Le lien avec la pathogénie de la DMLA repose sur l'autofluorescence de la lipofuscine accumulée dans les cellules post-mitotiques de l'épithélium pigmentaire (EP). Comme énoncé plus haut, la lipofuscine a été incriminée dans la genèse du stress oxydant de l'EP et dans la diminution des capacités de phagocytose des cellules de l'EP.

Au cours des stades précoces de la maladie, la présence de zones d'hyperautofluorescence en regard des drusen séreux et des mottes de pigments suggère un rôle de la lipofuscine dans la pathogénie de ces lésions. L'aspect réticulé de l'autofluorescence chez les patients présentant des pseudodrusen pourrait témoigner d'une atteinte étendue de l'épithélium pigmentaire prédisposant aux néovaisseaux. Une étude récente montre d'ailleurs que les pseudodrusen sont particulièrement fréquents (24 %) chez les patients présentant des néovaisseaux récents.

Dans les formes atrophiques évoluées de DMLA, l'augmentation du signal autofluorescent en regard des drusen et au pourtour des zones d'atrophie suggère que la dispersion de la lipofuscine associée aux drusen est un marqueur de la progression des zones d'atrophie (fig. 1.20 et 1.21). Dans le cas des formes néovasculaires,



● Fig. 1.20. Clichés en autofluorescence chez un patient présentant une forme atrophique de DMLA avec épargne fovéale bilatérale. On remarque des zones d'hyperautofluorescence au bord des zones noires d'atrophie. Cette augmentation du signal autofluorescent traduit l'accumulation de lipofuscine dans des cellules de l'épithélium pigmentaire altérées.



● Fig. 1.21. Œil droit et gauche chez un même patient : clichés en autofluorescence. On note l'accumulation de matériel et un processus d'atrophie de l'épithélium pigmentaire intéressant la zone centrale, avec une évolution décalée de l'œil droit par rapport à l'œil gauche.

l'étude de l'œil adelphe montre une autofluorescence plus importante du côté des néovaisseaux.

### ● Pigment maculaire, stress oxydant et micronutriments

Le rôle protecteur important du pigment maculaire vis-à-vis du stress oxydant induit par la lumière et le rôle du stress oxydant dans la pathogénie de la DMLA pourraient faire envisager une identification des patients déplétifs en lutéine et zéaxanthine sérique dans le cadre d'un dépistage.

Dans des domaines différents de l'ophtalmologie, des auteurs ont par exemple proposé d'utiliser un score permettant de déterminer le statut des patients vis-à-vis du stress oxydant.

### ● Autosurveillance des métamorphopsies

La symptomatologie fonctionnelle des complications néovasculaires de la DMLA est représentée par un syndrome maculaire, caractérisé par une baisse d'acuité visuelle (parfois flou visuel au début, scotome central



**Fig. 1.22.** *Patiente présentant des drusen, réalisant une autosurveillance d'éventuelles métamorphopsies en masquant alternativement un œil puis l'autre. Le test est en règle réalisé une fois par semaine. Il reste difficile de déterminer quelle fréquence a un effet protecteur et quelle fréquence a un effet anxiogène. En pratique, l'utilisation d'un repère identique comportant des quadrillages reste l'élément important. Le patient utilisera soit la grille d'Amsler, soit un quadrillage qui fait partie de son quotidien.*

ou paracentral selon la localisation des néovaisseaux choroïdiens). L'autre élément de ce syndrome maculaire est la présence de métamorphopsies, que les patients remarquent au niveau des lignes droites (cadres de portes, radiateurs, clochers...) qui apparaissent distordus (fig. 1.22). D'autres éléments tels qu'une modification de la taille et de la couleur des objets, selon qu'ils sont vus avec un œil ou l'autre, sont également signalés. Plus rarement, les symptômes décrits correspondent à une complication telle qu'une hémorragie du vitré. Certains auteurs ont cependant montré les limites de l'auto-surveillance à l'aide de la grille d'Amsler.

### ● Conclusion

À l'avenir, une évaluation de l'ensemble des facteurs de risque environnementaux et génétiques permettrait une certaine quantification du risque pour un individu donné de développer la maladie. À ce niveau, une stratégie préventive pourrait être ciblée.

Pour un patient présentant déjà une DMLA, la stratégie thérapeutique, la fréquence des examens de surveillance pourraient être adaptées en fonction des facteurs de risque du patient.

## Qualité de vie des patients atteints de DMLA

### ● Généralités

Dans la mesure où la dégénérescence maculaire liée à l'âge respecte la rétine périphérique, son retentissement est souvent considéré comme étant assez modeste par les praticiens, car l'affection permet au patient de conserver une vision d'ensemble et des possibilités de déplacement souvent satisfaisantes. Le vécu des patients, dont

certains ont traversé des périodes difficiles de vie, leur permet aussi de relativiser leur handicap. Pourtant, toutes les études publiées insistent au contraire sur le retentissement majeur de la DMLA, sur la vie quotidienne des patients, leur qualité de vie et leur humeur. Le risque de sous-estimer l'impact psychosocial de la DMLA est donc important.

La qualité de vie est un concept abstrait et complexe, difficile à définir. Le plus souvent, le terme qualité de vie fait référence au bonheur et à la satisfaction d'un individu devant sa vie. Cette notion dépend donc de différents aspects, le plus souvent regroupés en aspects physiques, émotionnels ou sociaux. Les études de qualité de vie reliée à la santé (*health-related quality of life*) font référence au bonheur et à la satisfaction d'un individu dans les différents domaines de sa vie pouvant être affectés par son état de santé. Différents questionnaires ont été mis au point pour permettre de quantifier cette donnée. Les études utilisant ces questionnaires peuvent être purement descriptives ou, à l'inverse, essaient d'apprécier l'efficacité d'une thérapeutique à modifier de façon favorable ces paramètres mesurés. Il n'existe pas de questionnaire unique, unanimement reconnu en ophtalmologie. La grande majorité des publications utilisent soit l'index appelé VF14, soit le questionnaire du *National Eye Institute*, appelé NEI-VFQ25.

Les formes de début de dégénérescence maculaire liée à l'âge peuvent s'accompagner d'une réduction modérée de la qualité de vie. Des difficultés à la conduite nocturne sont observées chez tous les groupes de patients atteints de DMLA, même ceux dont l'œil controlatéral a une acuité visuelle de plus de 3/10. Certains auteurs ont montré que des patients atteints de DMLA unilatérale seraient prêts à échanger jusqu'à 11 % de leurs années restantes contre un retour à une vision strictement normale.

Les études les plus nombreuses se sont intéressées à la qualité de vie dans les formes plus sévères de dégénérescence maculaire. En 1998, il a été montré que les

patients atteints de DMLA bilatérale, sévère (acuité visuelle de moins de 3/10 du meilleur œil), avaient une réduction significative de leur qualité de vie mesurée et une augmentation importante du stress émotionnel, liée à leur maladie. Cette altération de la qualité de vie était comparable à celle rapportée dans d'autres maladies chroniques sévères : arthrite chronique déformante, bronchopneumopathie chronique obstructive ou sida, ou encore chez les patients ayant subi une transplantation de moelle osseuse.

Des auteurs ont montré que les patients sont prêts à échanger de plus en plus d'années restantes contre le retour à une vision normale, lorsque l'acuité visuelle diminue. Cette technique, appelée *time trade-off method*, consiste à demander aux patients combien d'années ils pensent encore vivre. Une fois cette donnée acquise, il leur est demandé combien d'années ils seraient prêts à perdre en échange d'un retour à une vision parfaite des deux yeux. Lorsque l'acuité visuelle du meilleur œil est comprise entre 8 et 10/10, les patients seraient prêts à échanger 11 % de leurs années restantes. Les patients dont l'acuité visuelle du meilleur œil est inférieure à 1/10 échangeraient plus de la moitié de leurs années restantes (48 %) (tableau 1.11).

Tableau 1.11  
Pourcentage d'années restantes échangées par les patients pour un retour à une vision parfaite des deux yeux, en fonction de l'acuité actuelle du meilleur œil (d'après Brown, 2001)

8 à 10/10	11 %
4 à 6,6/10	19 %
2 à 3,3/10	43 %
1 à 2/10	48 %
Compter les doigts	60 %

D'autres études ont cherché à préciser le retentissement des thérapeutiques ou de la rééducation des basses visions sur la qualité de vie des patients. Ainsi, il a été montré que la thérapie photodynamique permettait d'améliorer de façon significative la qualité de vie des patients traités. Plus intéressantes sont les études essayant d'apprécier l'efficacité de la rééducation basse vision sur la qualité de vie. Une amélioration significative des scores du VF14 et de 4 items du NEI-VFQ peut être observée 3 mois après une consultation basse vision aboutissant à la prescription de systèmes grossissants. Une autre étude a montré qu'un programme appelé *self management* consistant à améliorer l'état général et à faire résoudre aux patients leurs difficultés quotidiennes, au moyen de petits exercices, était susceptible de modifier favorablement les paramètres mesurant l'humeur.

### ● Conclusion

Les outils existants permettent d'affirmer le retentissement majeur de la DMLA sur la qualité de vie des patients. Ce retentissement est globalement sous-estimé par les ophtalmologistes comme par tout le personnel paramédical évoluant autour des patients.

Les techniques interventionnelles, qu'elles soient à visée thérapeutique ou à visée de rééducation, peuvent être

validées par l'utilisation des questionnaires de qualité de vie, montrant l'amélioration des paramètres mesurés après cette intervention.

## Retentissement psychologique de la DMLA

### ● Généralités

À côté des paramètres de qualité de vie mesurables, il existe également des paramètres permettant d'apprécier l'humeur des patients et de quantifier la probabilité de dépression. Ces paramètres utilisent en règle générale des questionnaires comme le *geriatric depression scale*, dans lesquels il est demandé au patient de donner son avis, de dire s'il est plutôt d'accord ou non avec certaines affirmations (tableau 1.12).

### ● Analyse de littérature

Les taux de dépression sont très élevés en cas de maladie rétinienne entraînant une baisse d'acuité visuelle. Dans une étude, les questionnaires ont porté sur 4 catégories : les symptômes somatiques, l'anxiété et l'insomnie, le retentissement social et la dépression sévère. Une dépression était observée chez 59 % des patients contre 2 % des contrôles dans une étude portant sur 86 patients ayant une maladie rétinienne sévère. Une étude portant spécifiquement sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge avancée, avec acuité visuelle inférieure ou égale à 3/10 du meilleur œil, montrait que 32 % des patients présentaient une dépression certaine et 25 % une dépression probable, ce qui est plus du double de ce qui est observé dans une population du même âge. L'existence d'une dépression semble être un facteur prédictif des difficultés rencontrées dans la vie quotidienne.

### ● Autres éléments du retentissement psychosocial

Les patients malvoyants au sens large, quelle que soit la cause de leur malvoyance, ont une augmentation significative de la fréquence des fractures du col du fémur. De plus, la durée des hospitalisations est en règle augmentée de façon significative chez ces patients.

### ● Conclusion

La dépression est une complication fréquente de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Elle est d'autant plus fréquente que les patients sont isolés ou atteints d'autres comorbidités invalidantes. Elle peut constituer un élément surajouté du handicap social des patients. Elle peut de plus gêner l'adhésion des patients aux traitements proposés ou empêcher la mise en route d'une rééducation efficace des basses visions, la coopération des patients étant essentielle pour la réussite de cette dernière.

Tableau 1.12  
Échelle Geriatric Depression Scale évaluant le retentissement psychologique de la DMLA

Êtes-vous satisfait(e) de votre vie ?	OUI	NON*
Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ?	OUI*	NON
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	OUI*	NON
Vous ennuyez-vous souvent ?	OUI*	NON
Envisagez-vous l'avenir avec optimisme ?	OUI	NON*
Êtes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse ?	OUI*	NON
Êtes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?	OUI	NON*
Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir ?	OUI*	NON
Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	OUI	NON*
Avez-vous souvent besoin d'aide ?	OUI*	NON
Vous sentez-vous nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place ?	OUI*	NON
Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir ?	OUI*	NON
L'avenir vous inquiète-t-il ?	OUI	NON
Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens ?	OUI*	NON
Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ?	OUI	NON*
Avez-vous souvent le cafard ?	OUI*	NON
Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile ?	OUI*	NON
Ressassez-vous beaucoup le passé ?	OUI*	NON
Trouvez-vous que la vie est passionnante ?	OUI	NON*
Avez-vous des difficultés pour entreprendre de nouveaux projets ?	OUI*	NON
Avez-vous beaucoup d'énergie ?	OUI	NON*
Désespérez-vous de votre situation présente ?	OUI*	NON
Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la votre et que les autres ont plus de chance que vous ?	OUI*	NON
Êtes-vous irrité(e) pour des détails ?	OUI*	NON
Éprouvez-vous souvent le besoin de pleurer ?	OUI*	NON
Avez-vous du mal à vous concentrer ?	OUI*	NON
Êtes-vous content(e) de vous lever le matin ?	OUI	NON*
Refusez-vous souvent les activités proposées ?	OUI*	NON
Vous est-il facile de prendre des décisions ?	OUI	NON*
Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois ?	OUI	NON*

Le patient doit dire s'il est plutôt d'accord ou non avec les propositions. Un score > 22\* est considéré comme correspondant à une dépression sévère ; entre 15 et 22\*, à une dépression légère ; < 15\*, à l'absence de dépression.

## Hallucinations visuelles

### ● Généralités

Les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge peuvent expérimenter des phénomènes curieux à type d'hallucinations visuelles. Si certaines hallucinations ne sont pas structurées, comme de simples phosphènes, d'autres au contraire engendrent la vision de scènes visuelles inexistantes, de personnages, ou encore de formes géométriques bien définies. Ces dernières hallucinations sont dites « structurées ».

On donne à ces hallucinations structurées le nom de syndrome de Charles Bonnet, qui a décrit ces phénomènes chez son grand-père au XVIII<sup>e</sup> siècle. La définition la plus admise du syndrome de Charles Bonnet correspond à l'existence d'hallucinations visuelles complexes, persistantes ou répétitives, avec rétention complète ou partielle de la conscience, en l'absence de délire ou d'hallucinations autres que visuelles. Ainsi, les patients sont capables de critiquer l'hallucination visuelle, la perçoivent bien comme étant non fondée, et n'adhèrent donc pas à leurs hallucinations.

### ● Caractéristiques du syndrome de Charles Bonnet

La prévalence exacte du syndrome n'est pas connue. Cependant, il est beaucoup plus fréquent chez les patients atteints de malvoyance. Différentes études ont chiffré entre 10 et 15 % la prévalence du syndrome chez les patients atteints de DMLA.

Les hallucinations sont extrêmement variées (fig. 1.23). Les plus fréquentes sont la description de visages connus ou inconnus, de fleurs, de figures géométriques



Fig. 1.23. Dessin des hallucinations ressenties par une patiente atteinte de DMLA. Les fleurs sont très typiques des hallucinations de la DMLA. Les autres hallucinations fréquemment décrites sont les visages et les motifs géométriques.

ou de grillages. Certains patients perçoivent des animaux, d'autres des bâtiments ou des meubles. Le plus souvent, les hallucinations sont en couleurs. Le contenu est variable, mais il est rarement effrayant. Différentes circonstances favorisant ont été mises en évidence : l'obscurité, la solitude, l'inaction, ou encore la fatigue ou le stress. Le fait d'ouvrir ou au contraire de fermer les yeux volontairement, de se rapprocher de l'hallucination, ou encore d'allumer une lumière, peut stopper l'hallucination visuelle.

Différentes études ont insisté sur d'autres facteurs favorisants tels l'âge ou l'isolement social.

## ● Hypothèses pathogéniques

La plupart des auteurs s'accordent pour considérer le syndrome de Charles Bonnet comme correspondant à des hallucinations dues à un processus appelé *release phenomenon*. Les hallucinations apparaîtraient au niveau du cortex visuel du fait que celui-ci ne reçoit plus suffisamment d'impulsions du système visuel. En cela, ce phénomène s'apparenterait au syndrome sensitif des amputés, c'est-à-dire la sensation d'existence d'un membre fantôme. Il n'existe pas actuellement d'approche thérapeutique satisfaisante du syndrome.

## ● Cas particuliers

Il est aujourd'hui certain que les traitements maculaires peuvent favoriser l'apparition du syndrome de Charles Bonnet. Cela a été démontré après photocoagulation péri fovéale et même après thérapie photodynamique. Ainsi, 16 % des patients présentaient des hallucinations visuelles structurées après photocoagulation péri fovéale et 5 % après thérapie photodynamique. Il a été également rapporté un cas de syndrome de Charles Bonnet après translocation maculaire.

## ● Conclusion

Le syndrome de Charles Bonnet est un événement fréquent chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge qui, le plus souvent, hésitent à en parler à leur entourage ou à leur ophtalmologiste dans la crainte de paraître fous ou séniles. Il est donc utile de le dépister en questionnant les patients. Il est capital de les rassurer sur la bénignité du syndrome, son caractère très fréquent et anodin. En effet, chez la plupart des patients, le simple fait de les rassurer va aboutir à une diminution de la fréquence du syndrome et à sa disparition progressive.

## Bibliographie

A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report n° 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.

Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-34.

Bhutto IA, Uno K, Merges C, Zhang L *et al*. Reduction of endogenous angiogenesis inhibitors in Bruch's membrane of the submacular region in eyes with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126:670-8. **Déséquilibre entre les facteurs pro-angiogènes et anti-angiogènes au niveau du complexe EP-membrane de Bruch-choriocapillaire.**

Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD *et al*. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International

ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39(5):367-74. **Proposition d'une nomenclature internationale pour la DMLA.**

Brantley MA Jr, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shields A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology* 2007;114(12):2168-73. **Modulation de la réponse aux anti-VEGF en fonction d'un polymorphisme du gène du facteur H du complément.**

Bressler S, Muñoz B, Solomon S, West S. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. The Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol* 2008;126:241-245. **Influence de l'ethnie parmi les facteurs de risques de la DMLA.**

Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B, Brown H. Quality of life associated with unilateral and bilateral good vision. *Ophthalmology* 2001;108:643-648.

Chia EM, Wang JJ, Rochtchina R, Smith W, Cumming RR, Mitchell P. Impact of bilateral visual impairment on health-related quality of life: the blue mountains eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(1):71-6.

Cogan DG. Visual hallucinations as release phenomena. *Gratias Arch Klin Exp Ophthalmol* 1973;188:139-150.

Cohen SY, Bullik A, Tadayoni R, Quentel G. Visual hallucinations and Charles Bonnet syndrome after photodynamic therapy for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005;87:977-979.

Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Delahaye-Mazza C, Debibie C, Quentel G. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):354-9.

Cohen SY, Safran AB, Tadayoni R, Quentel G, Guiberteau B, Delahaye-Mazza C. Visual hallucinations immediately after macular photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 2000;129:815-6.

Crossland M, Rubin G. The Amsler chart: absence of evidence is not evidence of absence. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):391-3. **Article relativisant l'intérêt de la grille d'Amsler.**

Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:246-50.

Delecoet C, Michel F, Colvrez A, Lacroix A, Delage M, Vernet MH. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:237-49.

Desmettre T, Leczer JM. Some notions about possible harmfulness and/or toxicity of the antioxidant micronutriments. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2006;301:25-30.

Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:227-33.

Ferris FL, Davis MD, Clemens TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS *et al*. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report n° 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4. **Système de score pour le calcul du risque de néovascularisation.**

Goodman M, Bostick RM, Dash C, Flanders WD, Mandel JS. Hypothesis: Oxidative Stress Score as a combined measure of pro-oxidant and antioxidant exposures. *Ann Epidemiol* 2007;17(5):394-9.

Green WR, Enger C. Age related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100:1519-1535. **Étude histologique de référence.**

Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P *et al*. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):419-21. **L'une des premières études ayant montré le rôle du polymorphisme du gène codant pour le facteur H du complément.**

Hodge WG, Schachter HM, Barnes D, Pan Y, Lowcock EC, Zhang L *et al*. Efficacy of omega-3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology* 2006;113(7):1165-72. **Méta-analyse sur les études évaluant l'intérêt des acides gras omega-3 pour la prévention de la DMLA.**

Holz F, Pauleikhoff D, Klein R, Bird A. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:904-10.

Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valkenberg S. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):463-72.

Klein BE, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the beaver dam eye study. *Am J Ophthalmol* 2000;130:322-6.

Klein R, Klein BE, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1551-8.

Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002;109:1092-7.

Omen G5, Goodman GE, Thornquist MD, Balnes J, Cullen MR, Glass A *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334(18):1150-5. **Mise en garde vis-à-vis des effets secondaires de hautes doses de bêta-carotène.**

Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study : age-related eye disease study report number 3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Ophthalmology* 2000;107:2124-32.

Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1728-37. **Discussion d'un rôle protecteur des acides gras omega-3 vis-à-vis de la DMLA.**

Sharma S, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Snow K, Brown H *et al.* Converting visual acuity to utilities. *Can J Ophthalmol* 2000;35:267-72.

Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE *et al.* Risk factors for age-related macular degeneration : pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.

Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A *et al.* The epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125(3):353-9. **Mise en évidence du rôle protecteur de l'allèle epsilon 4.**

Stein JD, Brown MM, Brown GC *et al.* Quality of life with macular degeneration : perceptions of patients, clinicians and community members. *Br J Ophthalmol* 2003;87:8-12.

# *Formes cliniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge*

*Apports respectifs des examens d'imagerie*

*Maculopathie liée à l'âge*

*DMLA atrophique*

*Néovascularisation choroïdienne visible*

*Néovascularisation choroïdienne occulte*

*Anastomoses rétinohoroïdiennes*

*Décollements de l'épithélium pigmentaire*

*Formes évoluées*

## Apports respectifs des examens d'imagerie

### ● Introduction

L'imagerie est un outil de plus en plus indispensable pour préciser les diagnostics des affections rétiniennes et donc les indications thérapeutiques. C'est également l'imagerie qui guide le suivi au cours des traitements. Paradoxalement, c'est l'arrivée de nouveaux traitements plus que les apports pour la compréhension des pathologies qui fait souvent le succès des nouveaux systèmes d'imagerie. Les progrès des examens à visée diagnostique sont en effet indissociables des progrès des thérapeutiques.

Ainsi, au niveau du segment postérieur, l'angiographie a bénéficié de l'avènement des premiers lasers Argon parce qu'elle permettait le diagnostic et le suivi des traitements par photocoagulation. De la même façon, l'OCT a bénéficié dans un premier temps des progrès de l'instrumentation et des techniques en chirurgie vitréorétinienne. Plus récemment, l'arrivée de la thérapie photodynamique et surtout des anti-VEGF a accru l'intérêt de l'OCT pour vérifier la réponse aux traitements et guider les retraitements.

### ● D'où vient l'information ?

De façon schématique, l'examen biomicroscopique apporte des informations liées à la pigmentation du fond d'œil et au relief. Les clichés couleur reprennent le même type d'information, en particulier s'ils sont réalisés en stéréoscopie. Les clichés monochromatiques permettent de séparer les informations provenant des différentes couches chori-rétiniennes. Là aussi, l'information est principalement liée aux pigments et au relief des structures (fig. 2.1 et 2.2). L'OCT reprend le même type d'information liée au relief et aux pigments mais l'acquisition et la représentation sont dans un plan perpendiculaire à celui des clichés monochromatiques (fig. 2.3). De plus, l'OCT a été le premier examen permettant de montrer la neurorétine elle-même.

Le cliché en autofluorescence reflète la concentration en lipofuscine de l'épithélium pigmentaire et apporte ainsi des informations sur l'état métabolique de l'épithélium pigmentaire, ce qui fait toute son originalité.

Enfin, que le colorant soit la fluorescéine ou le vert d'indocyanine, une angiographie apporte des informations liées à 3 éléments principaux : les barrières hémato-rétiniennes, la pigmentation de l'épithélium pigmentaire



Fig. 2.1. Les informations apportées par les différents examens.

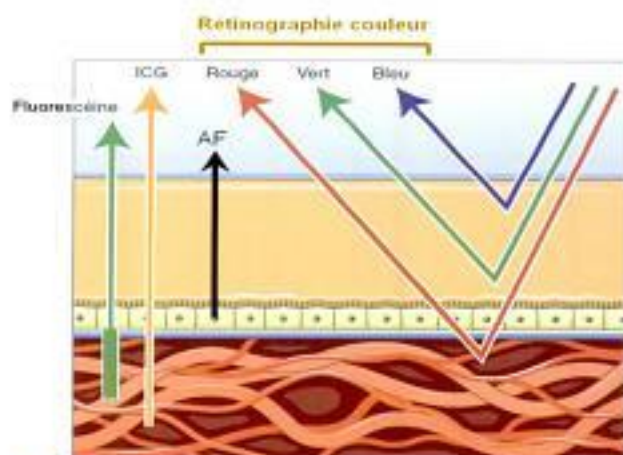


Fig. 2.2. Schématisation de l'exploration des différentes couches chori-rétiniennes. AF : autofluorescence.

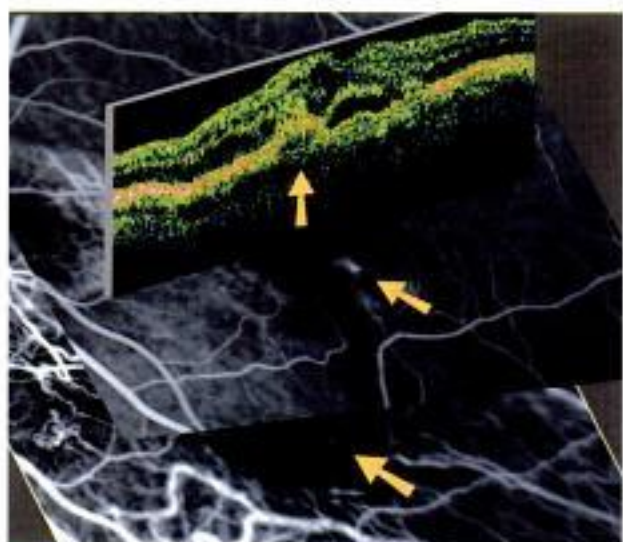


Fig. 2.3. Les apports de l'OCT, bien que limités au relief et à la pigmentation, sont dans un plan perpendiculaire à celui des clichés photographiques. On reconnaît ici une anastomose chori-rétinienne en OCT, en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine. La neurorétine, « invisible » sur les clichés comme en biomicroscopie, est en revanche visible en OCT.

et la dynamique circulatoire. L'information liée au relief peut également être retrouvée au travers des différences de mise au point entre différents plans, en particulier sur les systèmes à balayage.

Le caractère très complémentaire de ces trois types de technique conditionne leur intérêt et leurs indications respectives pour le diagnostic ou le suivi des pathologies rétiniennes médicales ou chirurgicales.

### ● Clichés monochromatiques

L'analyse des clichés monochromatiques et souvent d'un cliché en autofluorescence est le préalable indispensable à l'angiographie. Il n'est pas rare que ce soit l'analyse de ces clichés qui fasse le diagnostic d'une affection. Parfois l'information est jugée suffisante et l'opérateur peut décider de ne pas réaliser l'angiographie. Parfois c'est un OCT qui sera réalisé en complément des clichés monochromatiques, par exemple lors du suivi des traitements par anti-VEGF. Sur un appareil numérisé, l'affichage à l'écran avant l'injection de colorant facilite cette analyse.



Le cliché monochromatique vert montre l'aspect général du fond d'œil (tableau 2.1). Les vaisseaux et les hémorragies sont particulièrement bien repérés. Les hémorragies peuvent cependant être confondues avec des mottes de pigment. Par ailleurs, le repérage du pigment xanthophylle est difficile.

Tableau 2.1  
Apports du cliché en lumière verte

**Ce qui est bien vu**

L'aspect général du fond d'œil  
Les vaisseaux, les hémorragies

**Les limites**

Le pigment xanthophylle n'est pas repéré  
Les hémorragies et les mottes de pigment peuvent être confondues

Le cliché monochromatique bleu montre bien l'interface vitréorétinien, le pigment maculaire xanthophylle, la couche des fibres (tableau 2.2). Lorsqu'une photocoagulation maculaire est envisagée, un calque superposant le temps précoce de l'angiographie et le cliché bleu permet de comparer la topographie d'une plage de néovaisseaux choroïdiens à celle du pigment jaune (fig. 2.4). La topographie des néovaisseaux par rapport au point de fixation sera ensuite vérifiée devant la lampe à fente avec le laser de visée.

Tableau 2.2  
Apports du cliché en lumière bleue

**Ce qui est bien vu**

L'interface vitréorétinien  
Le pigment maculaire xanthophylle  
La couche des fibres

**Une limite importante**

Les troubles des milieux

Le cliché monochromatique rouge est un peu déconcertant pour l'opérateur en raison de son caractère bruité lié à la diffusion des photons rouges. Plusieurs pathologies illustrent pourtant son intérêt (tableau 2.3). Au cours



Fig. 2.4. Calque réalisé avec le cliché bleu et le temps précoce de l'angiographie.

de la forme atrophique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), les limites des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire sont bien mises en évidence sur le cliché rouge (fig. 2.5). Dans cette situation, le cliché en autofluorescence peut être mis en défaut par un trouble des milieux. C'est l'angiographie à la fluorescéine qui fait le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens mais le cliché rouge est souvent contributif, montrant une éventuelle migration pigmentaire au pourtour des néovaisseaux. Chez le myope fort, la choroïdose myopique rend difficile l'analyse du fond d'œil. Là également, une migration pigmentaire au pourtour d'une plage de néovaisseaux facilitera le diagnostic, d'autant qu'en angiographie ce type de néovaisseaux diffuse peu. On peut rappeler ici l'intérêt du cliché rouge pour évaluer l'épaisseur des hémorragies sous-rétiniennes et guider une éventuelle prise en charge spécifique chirurgicale ou une simple surveillance en attendant une résorption spontanée.

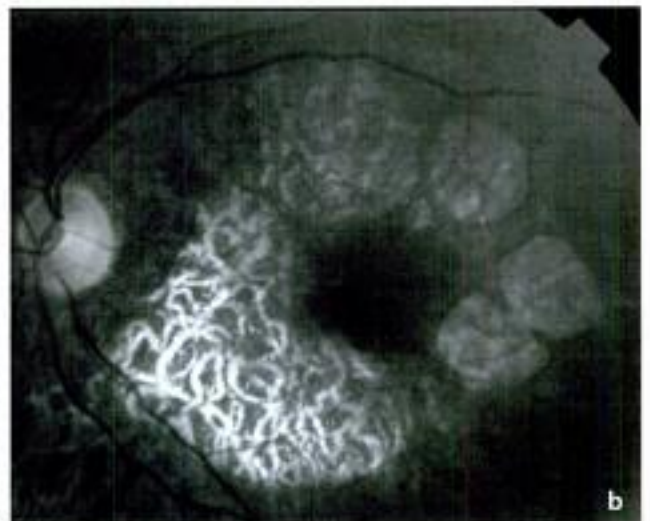


Fig. 2.5. Intérêt du cliché rouge (a) pour montrer les limites des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire. La confrontation au cliché bleu (b) permet de vérifier la persistance d'une épargne centrale.

Tableau 2.3  
Apports du cliché en lumière rouge

<p><b>Ce qui est bien vu</b> Les modifications de l'épithélium pigmentaire Les lésions pigmentées sous l'EP</p> <p><b>Ce qui n'est pas vu</b> Les hémorragies fines, le pigment maculaire</p> <p><b>Entre les deux</b> Les vaisseaux (veines vues, artères mal repérées) Les drusen (les gros drusen sont vus, pas les drusen milliaires)</p>
---

● **Cliché en autofluorescence**

Le cliché en autofluorescence traduit « l'état de santé » de l'épithélium pigmentaire (EP), et c'est ce qui fait son originalité. La fluorescence analysée provient en majeure partie d'un composé mosaïque, la lipofuscine, incriminé dans la genèse du stress oxydant de l'EP et dans la diminution des capacités de phagocytose des cellules de l'EP.

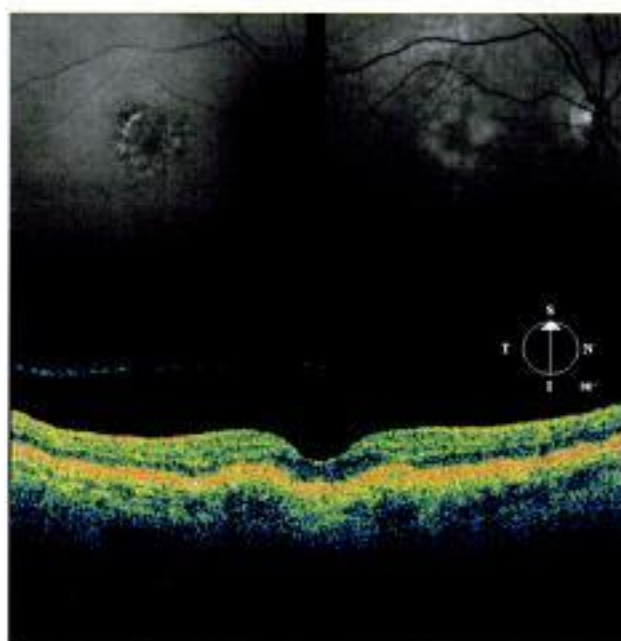
Dans le cadre de la DMLA, certains aspects caractéristiques des clichés en autofluorescence ont été corrélés à l'évolutivité de la maladie et pourraient donc servir d'indicateurs pronostiques (fig. 2.6 et 2.7). Au cours des stades précoces de la maladie, la présence de zones d'hyperautofluorescence en regard des drusen séreuses et des mottes de pigments suggère un rôle de la lipofuscine dans la pathogénie de ces lésions. L'aspect réticulé de l'autofluorescence chez les patients présentant des pseudodrusen peut témoigner de lésions étendues de l'épithélium pigmentaire prédisposant aux néovaisseaux. Dans les formes atrophiques évoluées de DMLA, les zones d'atrophie apparaissent noires. L'augmentation du signal autofluorescent en regard des drusen et au pourtour des plages d'atrophie suggère que la dispersion de la lipofuscine associée aux drusen est un marqueur de la progression de la maladie. Dans le cas des formes néovasculaires, l'étude de l'œil adelphe montre une autofluorescence plus importante du côté des néovaisseaux.

D'autres aspects sont particulièrement caractéristiques en autofluorescence, les dépôts de matériel des dystrophies maculaires, ceux de la maladie de Stargardt. Enfin l'aspect des drusen papillaires est devenu classique.

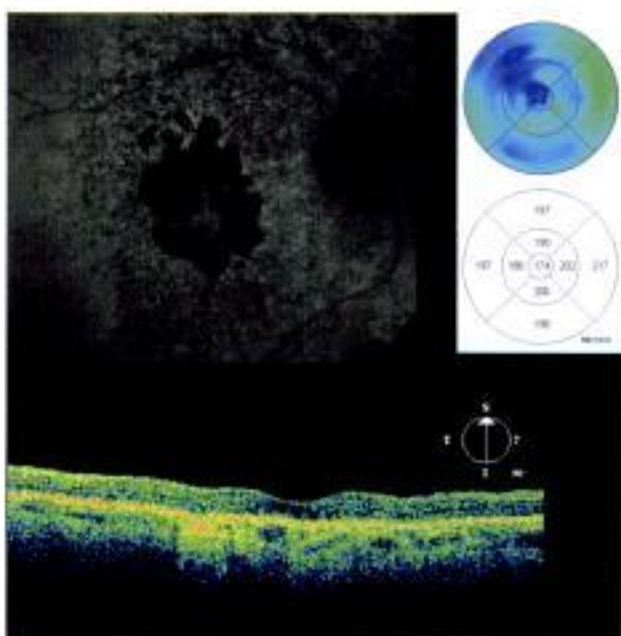
D'une manière générale, le caractère « métabolique » du cliché en autofluorescence lui donne une certaine valeur pronostique. Sur les rétino-graphes de dernière génération, la possibilité de faire un cliché avec un filtre rouge disparaît souvent au profit d'un filtre pour l'autofluorescence. La technique permet d'améliorer la qualité du cliché autofluorescent mais il est alors proposé de réaliser le cliché rouge par une décomposition à partir du cliché couleur ou d'utiliser le filtre ICG. Cette technique n'améliore pas la qualité du cliché rouge.

● **Angiographie**

Plusieurs éléments ont fait l'intérêt de l'angiographie à la fluorescéine en ophtalmologie : la grande solubilité de ce colorant en solution aqueuse et sa faible toxicité, qui autorisent une injection intraveineuse chez l'homme à des concentrations élevées, le spectre d'émission dans le domaine du visible qui a permis de réaliser des cli-

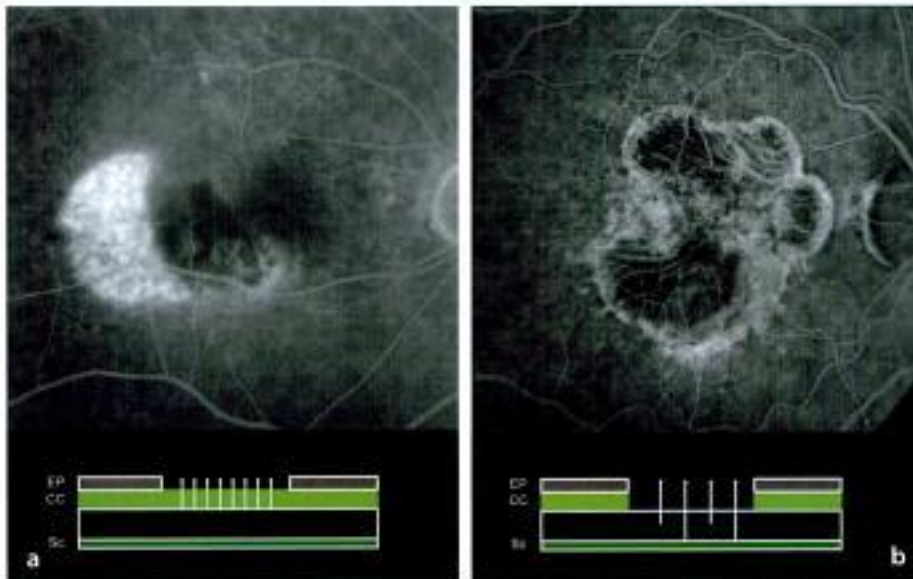


● **Fig. 2.6.** Maculopathie liée à l'âge (MLA). Le cliché vert (en haut à droite) montre les drusen. Les migrations pigmentaires et les zones d'hyperautofluorescence sont apparentes sur le cliché en autofluorescence (en haut à gauche). L'OCT montre le relief lié aux drusen et aux dépôts de matériel. L'OCT montre aussi la conservation de l'architecture fovéale.



● **Fig. 2.7.** Atrophie avec épargne centrale. Le cliché en autofluorescence a été réalisé avec un appareil Topcon de dernière génération utilisant des filtres modifiés. On remarque la cohérence des informations de l'autofluorescence avec celles de l'OCT, qui montre également un certain respect de la zone centrale.

chés photographiques dès le début des années 1960, la relative imperméabilité des barrières hématorétiniennes pour la fluorescéine lorsqu'elles sont normales, et enfin la relative opacité optique de l'épithélium pigmentaire au rayonnement de fluorescence de la molécule. En effet, les anomalies des barrières hématorétiniennes interne et externe sont particulièrement mises en évidence sous la forme de fuites du colorant et les défauts de l'épithélium pigmentaire sont décelés en raison de leur transparence



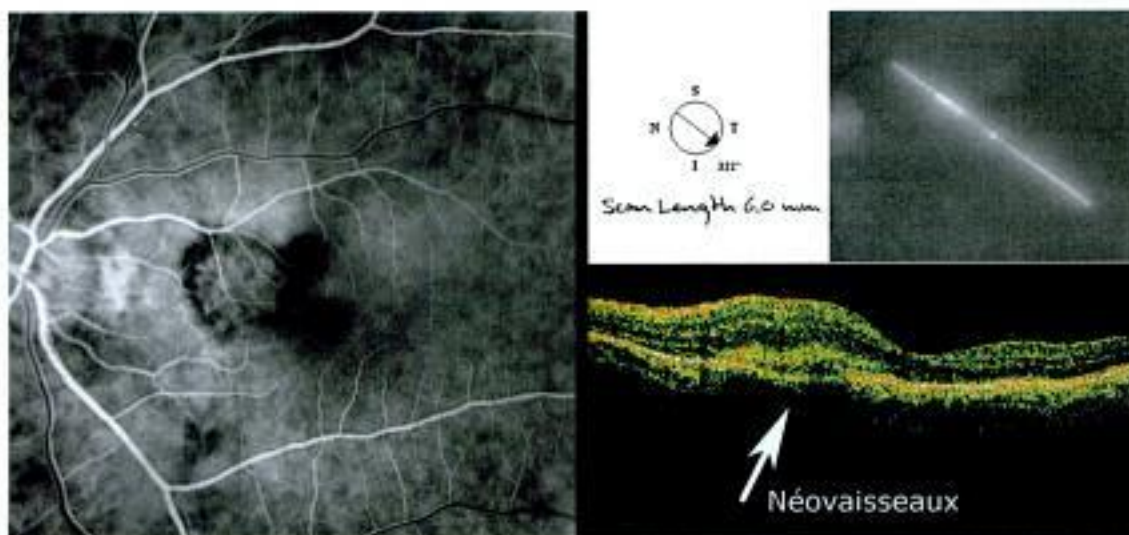
**Fig. 2.8.** Hypo- et hyperfluorescences illustrant l'aspect optique de la sémiologie angiographique. EP : épithélium pigmentaire, CC : choriocapillaire, Sc : sclère.

**a.** Déchirure de l'épithélium pigmentaire : le schéma sous le cliché illustre la trop bonne visibilité de la fluorescence de la choriocapillaire mise à nue par la déchirure.

**b.** Forme évoluée d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, de la neuroretine et par voie de conséquence de la choriocapillaire. On distingue les gros vaisseaux choroïdiens et une vague fluorescence de fond correspondant à l'imprégnation de la sclère comme figuré sur le schéma.



**Fig. 2.9.** Diffusion de colorant vers les logettes d'un œdème maculaire cystoïde illustrant l'aspect biochimique de la sémiologie angiographique.



**Fig. 2.10.** Néovaisseaux choroïdiens visibles de la DMLA. L'arrivée, en avant de l'épithélium pigmentaire, de vaisseaux dépourvus de barrière hématorétinienne illustre un aspect mixte optique (lacis néovasculaire au début de la séquence) et biochimique (diffusion aux temps tardifs) de la sémiologie.

pour le rayonnement émis par la fluorescéine présente au niveau des vaisseaux choroïdiens (fig. 2.8 à 2.10).

Deux éléments sont intervenus au début des années 1990 : d'abord, la numérisation, qui a permis de disposer des images au décours immédiat de l'examen, ensuite la possibilité de réaliser de façon courante des angiographies dans le spectre infrarouge avec le vert d'indocyanine. L'angiographie ICG a alors modifié certaines de nos interprétations des images d'angiographie à la fluorescéine.

Ainsi, l'angiographie apporte des informations originales liées à un aspect optique (la pigmentation) et à un aspect biochimique (les barrières hématorétiniennes), qui sont souvent intriqués. Ces informations dépendent des propriétés optiques et biochimiques des colorants et des tissus oculaires, en particulier en situation pathologique. Ces informations restent limitées au plan frontal.

En septembre 2003, en raison de difficultés de fabrication du colorant, la fluorescéine Faure<sup>®</sup>, commercialisée par Novartis, a été remplacée par la fluorescéine AK-Fluor<sup>®</sup>, d'utilisation courante aux États-Unis. À la suite de cette modification du colorant utilisé, plusieurs cas d'effets indésirables graves ont été notifiés. Au 1<sup>er</sup> octobre 2004, un total de 23 cas d'effets indésirables graves, dont 5 cas d'évolution fatale, avait été notifié en France. La cause de cette augmentation des notifications n'a pas été précisée. Cette augmentation a incité l'Afssaps à émettre une lettre de recommandation aux ophtalmologistes en janvier 2005. La lettre propose d'éviter l'utilisation de la fluorescéine injectable dans les situations et/ou pathologies où il n'y a pas de bénéfice à réaliser d'angiographie en fluorescence (tableau 2.4).

Tableau 2.4  
Situations et/ou pathologies où il n'y a pas de bénéfice à réaliser d'angiographie en fluorescence

DMLA exclusivement atrophique
Dépistage et suivi du diabétique avec fond d'œil normal
Rétinopathie diabétique traitée et stabilisée
Membranes épimaculaires, trous maculaires, drusen isolées sans signes fonctionnels
Maculopathies non évolutives déjà explorées par une angiographie

Pour relativiser ces recommandations, il est par exemple des situations où il est utile de réaliser une angiographie pour déterminer qu'une DMLA est bien exclusivement atrophique (et donc qu'une nouvelle angiographie n'apporterait pas d'information supplémentaire...). La lettre de l'Afssaps est intervenue dans un contexte de modification de nos habitudes d'imagerie. Il est bien évident que le choix d'un examen diagnostique en fonction du bénéfice attendu pour le patient et des risques qu'il fait encourir est une démarche médicale.

● OCT

L'originalité et l'intérêt de cet examen tiennent d'abord à la dimension perpendiculaire de la coupe d'OCT par rapport à celle des autres examens, ce qui donne son caractère complémentaire (voir fig. 2.3).

On peut également dire que l'OCT montre l'invisible : la neurorétine, qui n'était jusqu'ici visible ni en biomicroscopie, ni sur les clichés d'angiographie. Dans le cadre de la DMLA, les perturbations de l'architecture fovéale induites par les phénomènes exsudatifs liés aux néovaisseaux ne sont visibles qu'en OCT et font le lien avec les aspects fonctionnels.

Enfin, alors que l'angiographie est un examen accompli, l'OCT est encore un examen en devenir. Déjà les OCT en *spectral domain* apportent depuis peu une amélioration de la résolution axiale et une plus grande rapidité de l'acquisition des informations. L'avènement d'appareils apportant des informations sur les flux vasculaires ou sur la fonction cellulaire viendra encore accentuer l'intérêt de ce type d'examen.

● Conclusion

Alors que l'angiographie est surtout l'examen du diagnostic initial, l'OCT est peu à peu devenu l'examen clé du suivi des traitements des néovaisseaux choroïdiens. Cette notion sera mieux illustrée plus loin, au chapitre des indications des traitements (fig. 2.11).

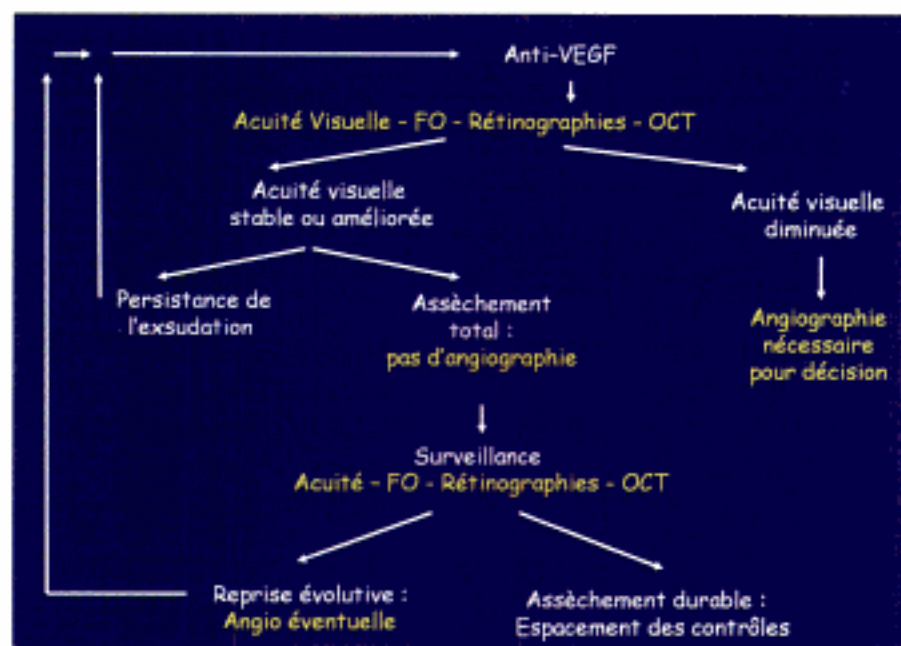


Fig. 2.11. Arbre décisionnel pour les traitements des patients sous anti-VEGF administrés en injections intravitréennes. On note le rôle prépondérant de l'OCT associé au fond d'œil et aux clichés monochromatiques par rapport à celui de l'angiographie.

Après une période où l'objectif du traitement était la coagulation directe des néovaisseaux ou leur ablation chirurgicale, les nouveaux traitements depuis la PDT, et encore plus avec les anti-VEGF, visent à contrôler la croissance des néovaisseaux, rétablir l'étanchéité de leur paroi, atténuer ou faire régresser leur volume et diminuer la production de fibrose. Il est donc plus utile de contrôler les conséquences de la présence des néovaisseaux sur le tissu rétinien sus-jacent, ce que l'OCT fait très bien et qui avait été finalement sous-estimé par l'angiographie, que d'étudier la perfusion des néovaisseaux eux-mêmes.

Même si l'angiographie apporte des informations sur les barrières hématoréiniennes et la dynamique circulatoire, ce que les autres examens ne nous montrent pas, il est probable qu'en raison des progrès techniques évidents pour chaque génération d'appareil, l'OCT prendra dans les prochaines années le pas sur l'angiographie dans le cadre même du diagnostic initial.

### Bibliographie

- Amalric P, Besson P, Aubrey JP. Quelques résultats de rétinographies par la fluorescéine. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1966;66(3):290-302.
- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Delahaye-Mazza C, Debibie C, Querrel G. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2007;91(5):354-9.
- Cohen SY, Korebelnik JF, Tadayoni R, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F, Gaudric A *et al.* Place des examens complémentaires dans le suivi des traitements par anti-VEGF. *J Fr Ophthalmol* 2007;30(4):330-4.
- Cohen SY, Querrel G. Technique et interprétation de l'angiographie. In : Cohen SY, Querrel G, eds. *Diagnostic angiographique des maladies rétinienne*. Paris : Elsevier ; 1997. p. 293-306.
- Delori FC, Gragoudas ES, Francisco R, Pruett RC. Monochromatic ophthalmoscopy and fundus photography. The normal fundus. *Arch Ophthalmol* 1977;95(5):861-8.
- Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol* 2000;45(1):15-27.
- Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Propriétés de fluorescence et particularités métaboliques de la fluorescéine. *J Fr Ophthalmol* 2000;23(9):821-33.
- Gaudric A, Haouchine B. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. In : Gaudric A, Haouchine B, eds. *OCT de la macula*. Paris : Elsevier Masson ; 2007. p. 232-287.
- Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):463-72.
- Lettre de l'AFssps aux prescripteurs, janvier 2005. <http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/filltrpsclp050101.htm>.
- Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 1961;24:82.
- Querrel G, Coscas G. Intérêt des clichés monochromatiques (vert, rouge et bleu) pour la photocoagulation des membranes néovasculaires sous-réiniennes juxtafovéolaires. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1981;81(11):1047-50.
- Romanchuk KG. Fluorescein. Physicochemical factors affecting its fluorescence. *Surv Ophthalmol* 1982;26(5):269-283.
- Schmitz-Valckenberg S, Bindewald-Wittich A, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Wolf S, Scholl HP *et al.* Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2648-54.
- Smith RT, Chan JK, Busuioic M, Sivagnanavel V, Bird AC, Chong NY. Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;47(12):5495-504.

## Maculopathie liée à l'âge

### ● Drusen miliaires

#### Généralités

La maculopathie liée à l'âge (MLA) constitue la forme de début de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Elle apparaît aux alentours de la cinquantaine. Dans certaines études, sa prévalence dépasse 6 % chez les patients âgés de 50 à 60 ans. Classiquement, les drusen miliaires n'entrent pas vraiment dans le cadre de la MLA, témoignant davantage d'un simple vieillissement rétinien. Cependant, les limites exactes du vieillissement physiologique d'une part et de la MLA d'autre part sont actuellement peu précises. Les drusen miliaires correspondent à l'accumulation d'un matériel homogène hyalin, à la base des cellules de l'épithélium pigmentaire.

#### Aspect clinique

Les drusen miliaires sont de petites taches blanches asymptomatiques observées dans la région périmaculaire. Leur dimension est en règle réduite. Selon les classifications américaines, les drusen miliaires ont un diamètre inférieur à 75 µm. Leur forme habituelle est arrondie et leurs contours sont nets. Les drusen sont parfois isolés, bien séparés les uns des autres. Dans d'autres cas, ils ont tendance à se regrouper en amas plus ou moins denses appelés clusters. Certains patients développent des formes périphériques de drusen, dans lesquelles les drusen prédominent au-delà des vaisseaux temporaux.

#### Examens complémentaires

La documentation des drusen miliaires ne nécessite au mieux que des photographies en lumière verte, rouge et bleue ou des rétinographies en couleurs. Si l'angiographie est réalisée pour une autre raison, elle met en évidence une fluorescence ponctiforme apparaissant de façon très précoce parallèlement à la fluorescence du fond choroïdien. Les drusen transmettent la fluorescence choroïdienne, donnant lieu à ce qu'il est convenu d'appeler un « effet fenêtre », c'est-à-dire que leur fluorescence va être maximale aux alentours de la première minute, avant de diminuer progressivement. Les drusen miliaires sont trop petits pour donner des images distinctives en angiographie au vert d'indocyanine ou en tomographie à cohérence optique (OCT).

#### Histoire naturelle

Les drusen miliaires peuvent se regrouper en amas et donner lieu alors à des drusen séreux. Le stade intermédiaire est appelé drusen sérogranulaires ou drusen mixtes. Cependant, cette évolution est inconstante. En règle, l'évolution se fait simplement vers l'augmentation du nombre des drusen. La survenue de véritables plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire ou de néovaisseaux choroïdiens est rare en cas de drusen miliaires isolés.

#### Généralités sur la prise en charge

Aucun traitement médical n'a fait la preuve de son efficacité dans le cadre d'une étude randomisée ou contrôlée, lorsque les drusen mesurent moins de 125 µm ou que leur surface totale (additionnée mentalement) est inférieure à 1/5 de surface papillaire. Certains auteurs proposent une prescription, à titre systématique, de vitamines antioxydantes et de zinc, mais en règle avec des doses inférieures à celles de l'étude AREDS (cf. chapitre 4). D'autres auteurs associent aux vitamines, ou les remplacent par, la prescription de lutéine ou d'oméga-3. Il n'existe actuellement pas de preuve d'efficacité de ce type d'approche thérapeutique. Les patients sont encouragés à une autosurveillance régulière, œil par œil, en vision de près et en vision de loin, effectuée au besoin à l'aide de la grille d'Amstler. L'apparition de métamorphopsies ou de baisse d'acuité visuelle doit amener le patient à une consultation rapide. Il n'existe pas de règle unanime de surveillance des drusen miliaires. La plupart des auteurs proposent un examen annuel du fond de l'œil en l'absence de modification des symptômes.

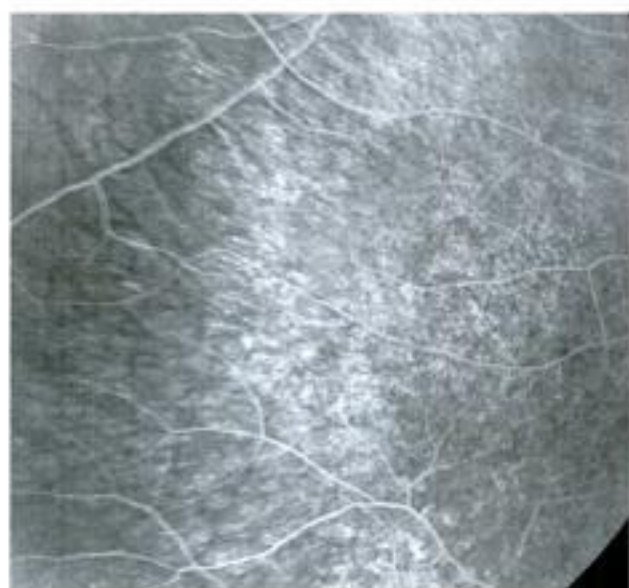
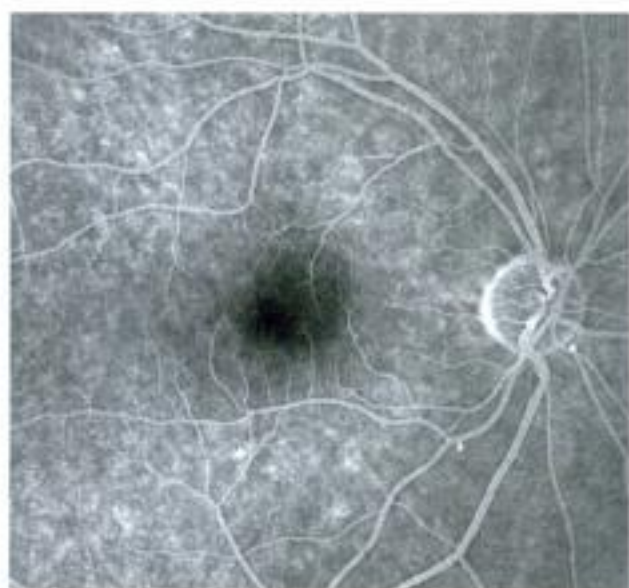
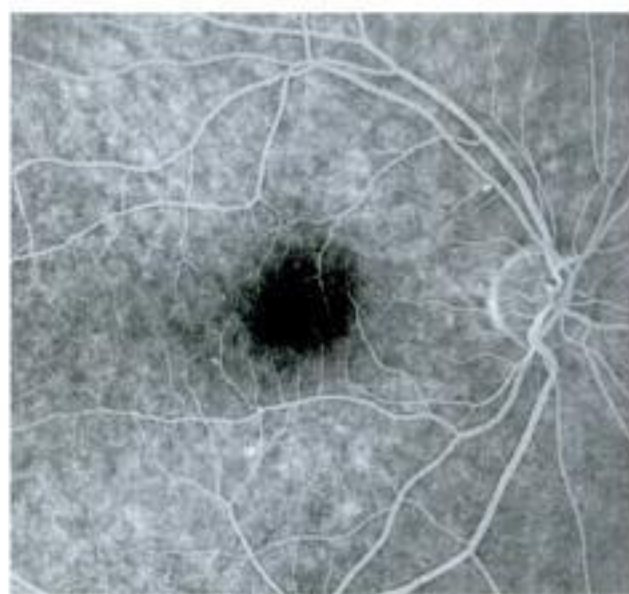
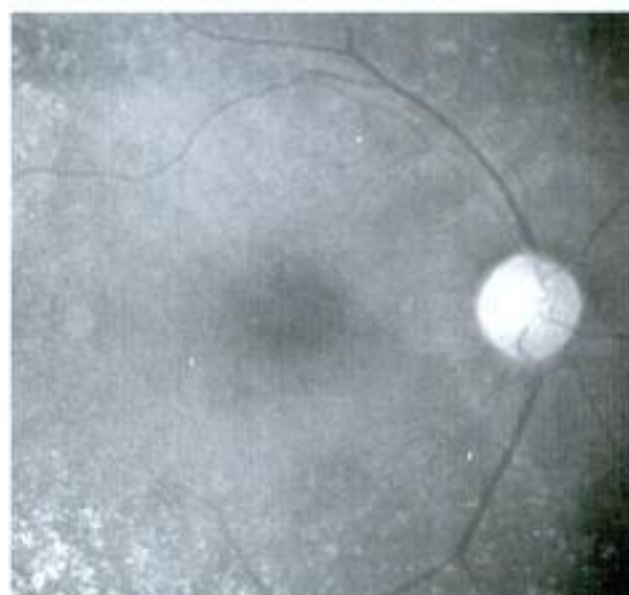
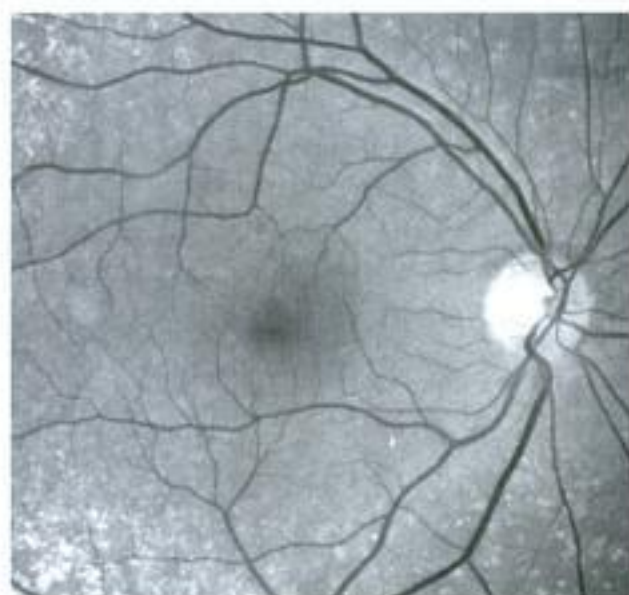
#### Référence

The international ARM epidemiological study group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.

#### ■ Légendes

**a à f.** Drusen miliaires. Rétinographie en lumière verte (a), rouge (b), angiographie de la macula avant 1 min (c), à 2 (d) et 5 min (e), cliché périphérique (f). Les drusen miliaires sont des drusen très fins, à peine perceptibles à l'examen du fond d'œil. Ils donnent lieu à une discrète hyperfluorescence maximale aux temps artérioveineux précoces. On n'observe pas de rétention anormale de colorant à leur niveau aux temps tardifs. Dans le cas présent, s'associent aux drusen miliaires maculaires des drusen périphériques qui sont une forme clinique un peu plus rare de MLA.

a	b
c	d
e	f



● **Drusen séreux**

**Généralités**

Les drusen séreux constituent les marqueurs de la MLA. Les drusen sont constitués de déchets que la rétine peine à éliminer, à cause de son vieillissement. Ils sont constitués d'un matériel amorphe plus ou moins hydrophile.

**Aspects cliniques**

Les drusen séreux sont le plus souvent asymptomatiques, découverts lors de l'examen du fond d'œil. Cependant, lorsqu'ils sont présents à proximité de la fovéola ou lorsqu'ils sont particulièrement confluents dans la région fovéolaire, ils peuvent entraîner une diminution modérée de l'acuité visuelle, en particulier s'accompagnant d'une diminution des capacités visuelles à l'obscurité. Il est possible d'observer une diminution de la sensibilité au contraste, de la sensibilité du champ visuel central, de l'adaptation à la vision nocturne ou de la récupération après éblouissement, plus rarement de la vision des couleurs. Certains drusen séreux entraînent des déformations des lignes droites, ressemblant plus à une encoche qu'à une ondulation. Cette encoche stable est très différente des métamorphopsies observées dans la néovascularisation choroïdienne.

À l'examen du fond d'œil, les drusen séreux sont bien visibles, car ils mesurent plus de 75 µm. Très souvent, leur taille est supérieure à 125 µm, considérés alors dans la littérature américaine comme des drusen de grande taille. Leur forme est en règle polycyclique et leurs contours sont flous.

**Examens complémentaires**

En l'absence de signe évocateur de néovascularisation choroïdienne, la documentation des drusen séreux ne nécessite que des rétinographies en couleurs et/ou en lumière verte, rouge et bleue.

En angiographie, les drusen séreux se colorent avec un certain retard. Ils commencent à devenir fluorescents aux temps artérioveineux moyens. Leur fluorescence est inhomogène, mais elle augmente progressivement au cours de la séquence angiographique. Les drusen séreux sont fortement hyperfluorescents aux temps tardifs de la séquence mais on n'observe pas de diffusion anormale.

En angiographie au vert d'indocyanine, les drusen séreux sont peu apparents aux temps précoces de la séquence. Ils donnent en revanche souvent lieu à une hypo fluorescence aux temps tardifs. En OCT, les drusen séreux de grande dimension, ou occupant un volume important, donnent lieu à une irrégularité de la couche formée par les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Cette couche apparaît alors bosselée. Il n'existe pas d'atténuation de la réflectivité en arrière de cette couche, avec une visibilité quasi normale des structures sous-jacentes. Il n'existe pas d'œdème maculaire ou de décollement séreux en regard des drusen.

**Histoire naturelle**

L'évolution spontanée des drusen se fait vers l'augmentation en nombre. La taille des drusen augmente également avec une tendance à la confluence de plus en plus marquée. Dans certains cas, les drusen sont remplacés par de véritables décollements de l'épithélium pigmentaire, appelés drusenoïdes.

**Références**

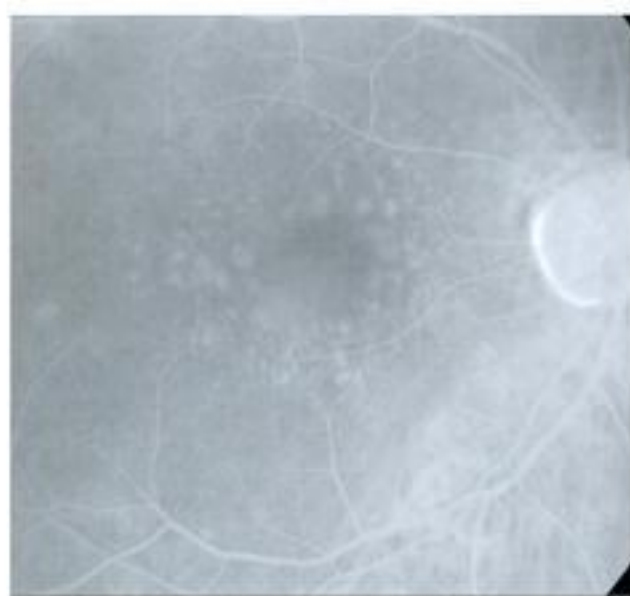
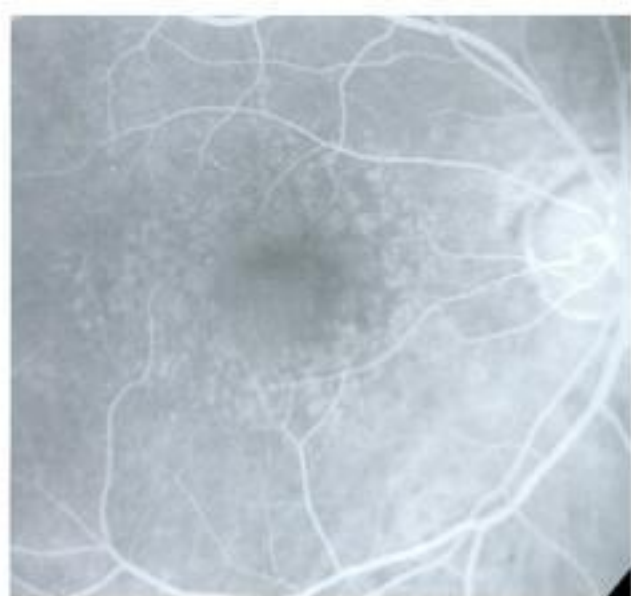
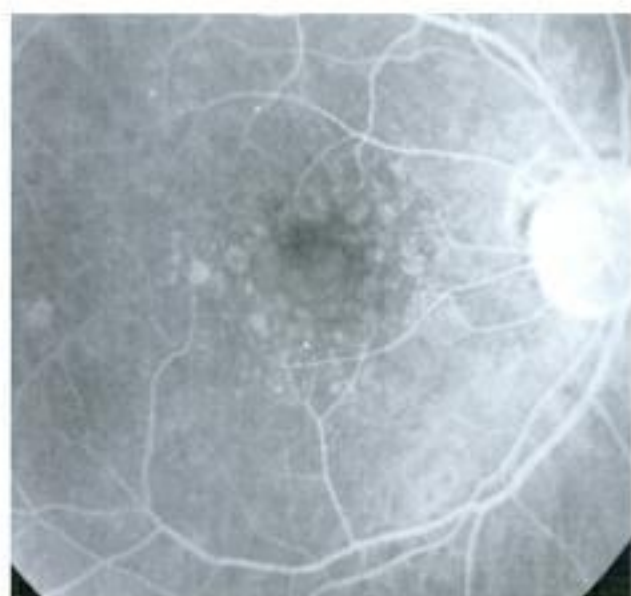
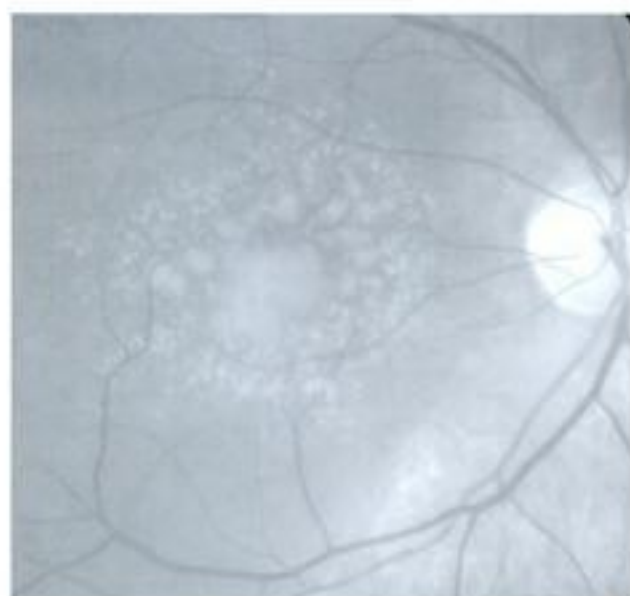
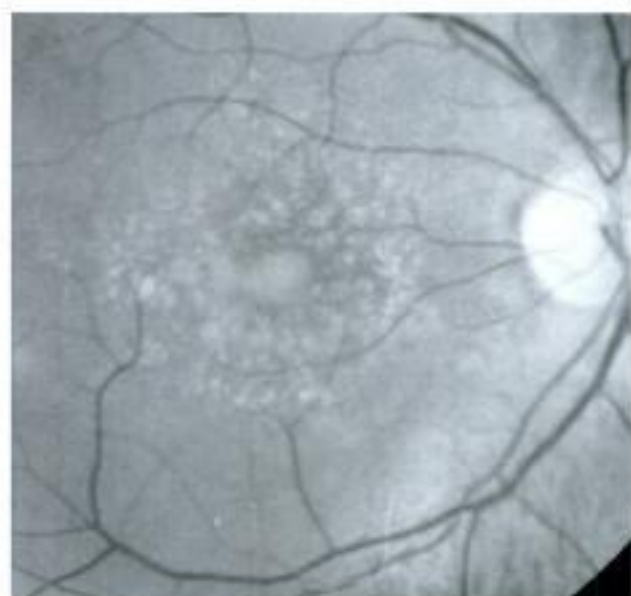
Age-related eye disease study research group. A randomised, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 2001;119:1417-1436.  
 Gregor Z, Bird AC, Chisholm IH. Senile disciform macular degeneration in the second eye. Br J Ophthalmol 1977;61:1417-36.  
 Pauleikhof D, Barondes MJ, Minassian D et al. Drusen, as a risk factors in age-related macular disease. Am J Ophthalmol 1990;109:38-43.

▶ **Légendes**

**a à f.** Évolution de drusen séreux vers la confluence. Cliché en lumière verte, angiographie à 1 min et 5 min, initiale (a, b, c) puis 4 ans plus tard (d, e, f). La fluorescence des drusen est maximale aux temps tardifs, temps auxquels ils se colorent. On n'observe pas de diffusion anormale de colorant. Avec le temps, les drusen se regroupent l'un à l'autre, donnant l'image d'une large hyperfluorescence centrale, d'apparition retardée.

a	d
b	e
c	f





### ● Drusen séreux (suite)

Différentes études ont également documenté la possibilité de diminution du nombre de drusen, en règle lorsque l'évolution se fait vers la constitution de petites plages d'atrophie géographique. L'apparition de migrations pigmentaires surmontant les drusen est également fréquente. Le risque de néovascularisation choroïdienne est d'autant plus important que les drusen séreux sont nombreux (classiquement, on considère les yeux ayant plus de 5 drusen séreux comme étant à plus haut risque néovasculaire), que les drusen sont confluents et associés à des migrations pigmentaires. Le risque de néovascularisation choroïdienne est d'autant plus fréquent que le patient avance en âge.

Lorsqu'un patient a déjà développé une néovascularisation à un œil, le risque d'apparition néovasculaire du deuxième œil est important, chiffré en moyenne à 50 % à 5 ans. Le risque atteint 87 % si les patients sont hypertendus, qu'ils présentent plus de 5 drusen séreux, que ces drusen sont confluents et associés à des migrations pigmentaires. En revanche, lorsque les patients ont des drusen séreux aux deux yeux, le risque annuel a été estimé autour de 1 %. Le risque, qui paraît faible, est cependant 100 fois supérieur à celui de patients n'ayant que des drusen miliaires ou n'ayant pas de drusen au fond d'œil.

### Généralités sur la prise en charge

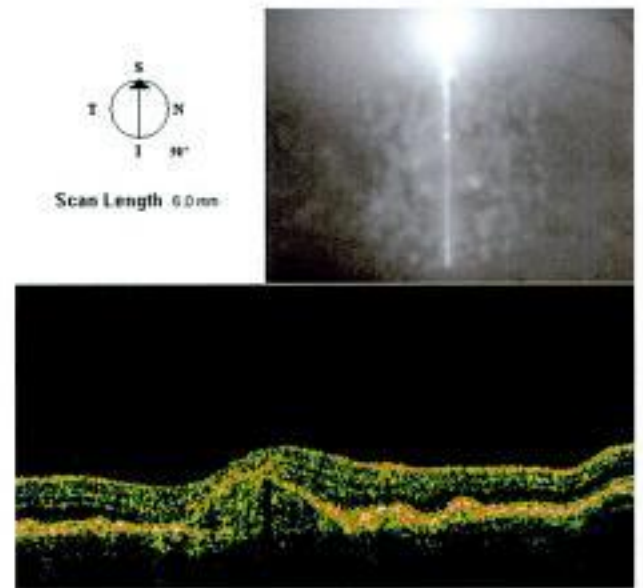
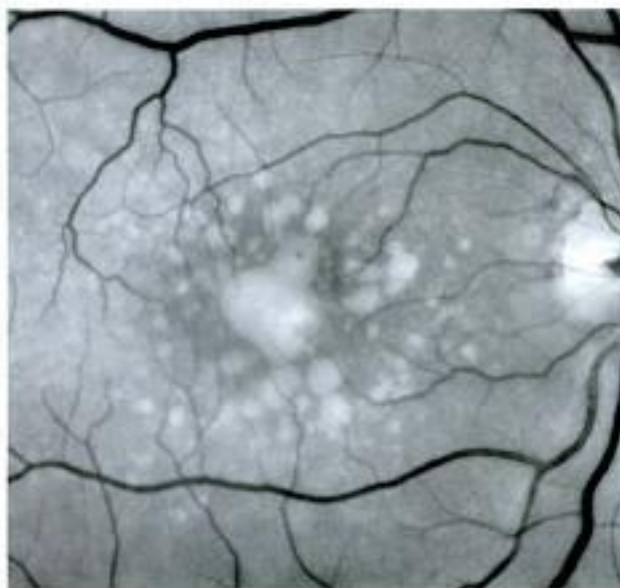
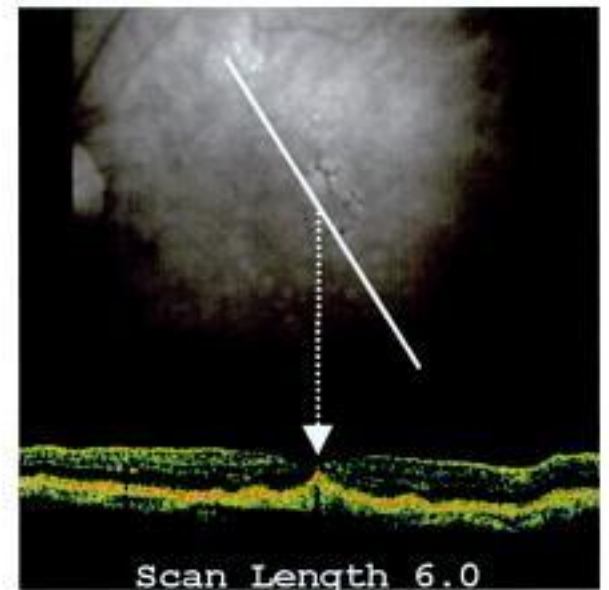
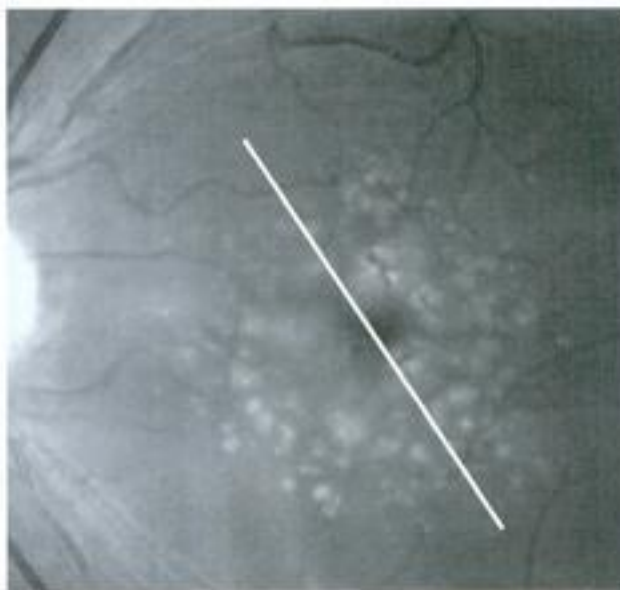
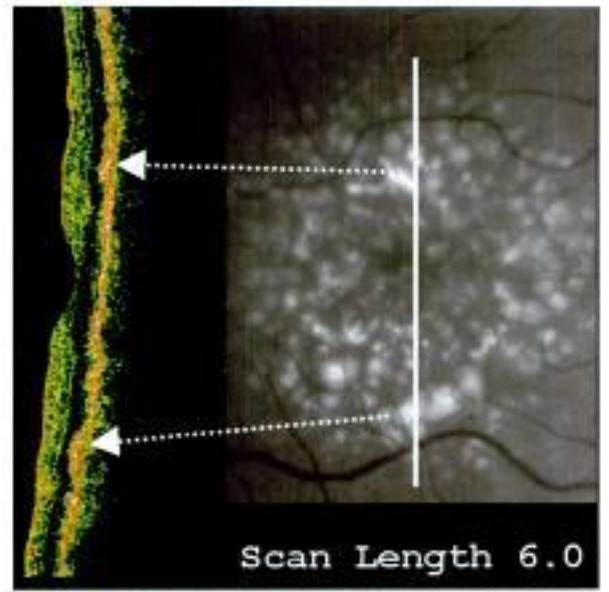
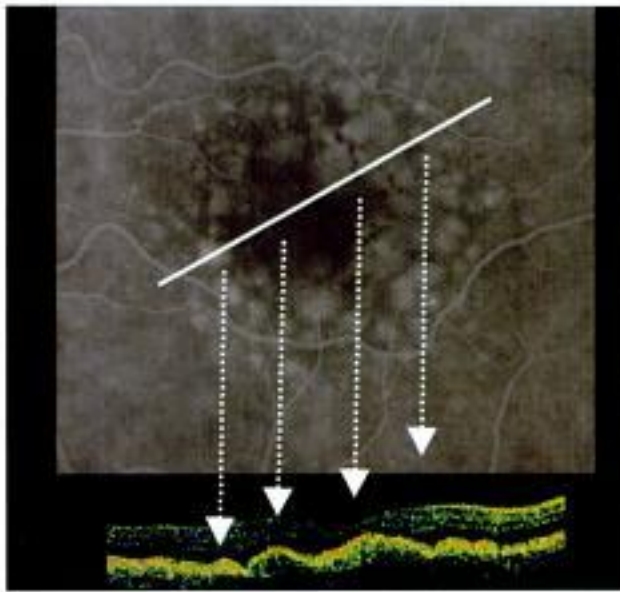
La documentation des patients doit être effectuée par rétinographies en couleurs et/ou en lumière monochromatique. Le recours à l'angiographie est nécessaire en cas de signes cliniques évocateurs de néovaisseaux sous-choroïdiens. L'auto-surveillance du patient est indispensable, œil par œil. Un examen du fond d'œil tous les 6 mois est souhaitable.

Les résultats de l'étude AREDS ont entraîné la prescription quasi systématique de vitamines antioxydantes ( $\beta$ -carotène, vitamines C et E) et de zinc chez les patients ayant au moins un drusen de 125  $\mu$ m dans la région maculaire. D'autres traitements médicamenteux per os ou suppléments alimentaires sont en cours d'études randomisées et contrôlées (trimétazidine, supplémentation en lutéine et zéaxanthine). La rhéophérèse est également en cours d'étude. Une photocoagulation des drusen n'est proposée que dans des cas très précis. Pour tous ces traitements, le lecteur est invité à se référer au chapitre 4.

#### ► Légendes

**a à f.** Drusen séreux. Corrélation entre images du fond d'œil, angiographie en fluorescéine et OCT. Les drusen séreux sont matérialisés en OCT sous la forme d'une voussure de la couche formée par l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs. Selon les cas et la coupe réalisée, on peut observer une image évocatrice d'épaississement localisé de cette couche. Cependant, l'examen ne montre pas d'anomalie de la neurorétine et, en particulier, ni œdème rétinien, ni décollement séreux rétinien (a, b, c, d). La dépression fovéolaire est conservée lorsqu'il n'y a pas de gros drusen centraux. En revanche, devant l'accumulation d'un matériel central de volume important, on observe une disparition apparente de la dépression fovéolaire, toujours sans décollement séreux rétinien ni œdème maculaire (e, f).

a	b
c	d
e	f



● **Pseudodrusen**

**Généralités**

Les pseudodrusen, également appelés drusen mieux visibles en lumière bleue, ou drusen réticulés, correspondent à un aspect régulier du fond d'œil. En effet, on observe des lésions pâles, multiples, polylobées ou ovalaires mesurant environ 100 µm, regroupées les unes aux autres pour former des plages d'allure peu pigmentée situées dans la région périmaculaire mais surtout à proximité de l'arcade des vaisseaux temporaux. Les pseudodrusen sont mieux individualisés lorsqu'ils sont éclairés en lumière verte ou bleue. Ils sont en règle asymptomatiques.

**Examens complémentaires**

La documentation par rétinoographies en couleurs et/ou en lumière verte, rouge et bleue est suffisante. En angiographie, le fond choroïdien peut apparaître discrètement hétérogène. Il est cependant souvent normal.

**Histoire naturelle**

L'histoire naturelle a été peu documentée. Cependant, tous les auteurs s'accordent pour considérer les pseudodrusen comme des lésions à très haut risque néovasculaire ou à risque d'évolution vers l'atrophie.

**Généralités sur la prise en charge**

Il n'existe aucun traitement validé de ce type de drusen. Il est de règle de proposer une autosurveillance régulière, œil par œil, à la recherche de baisse d'acuité visuelle ou de métamorphopsies.

**Références**

Arnold JJ, Sarks SH, Hillingsworth MC, Sarks JJ. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15:183-91.

Coscas G. Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens. Paris : Masson ; 1991.

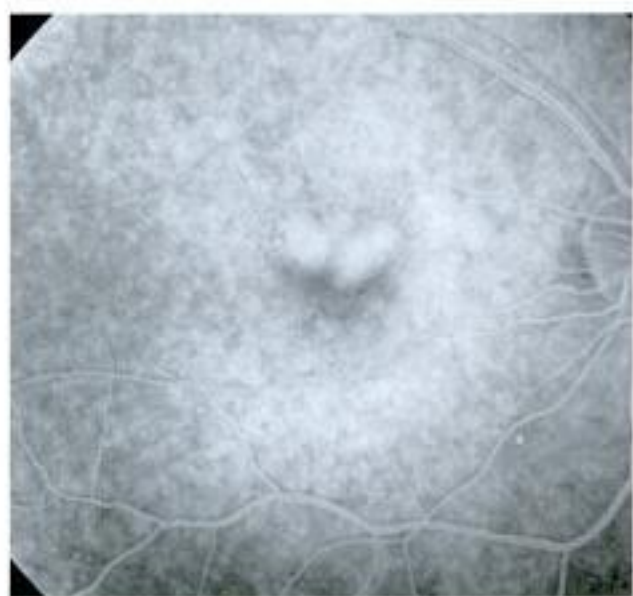
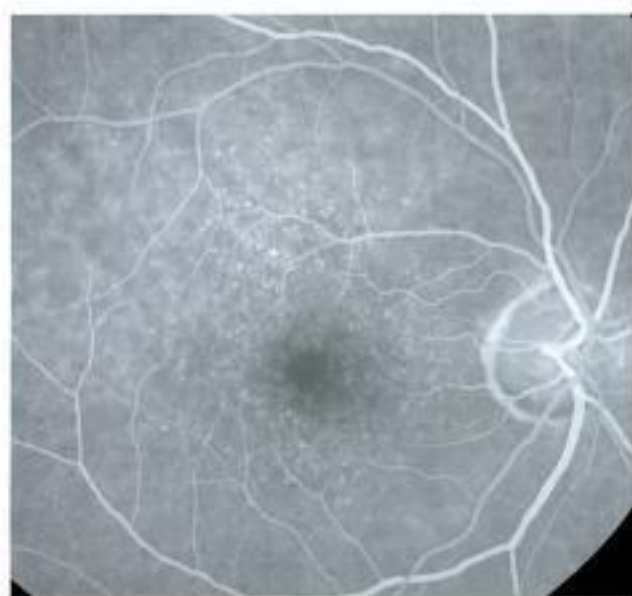
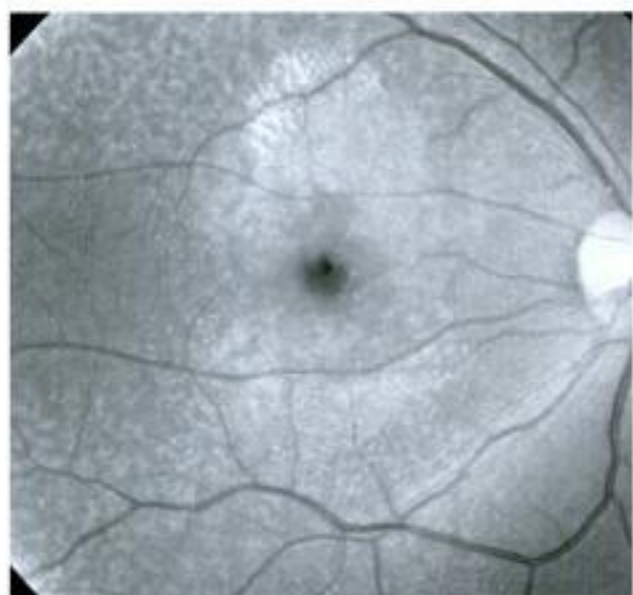
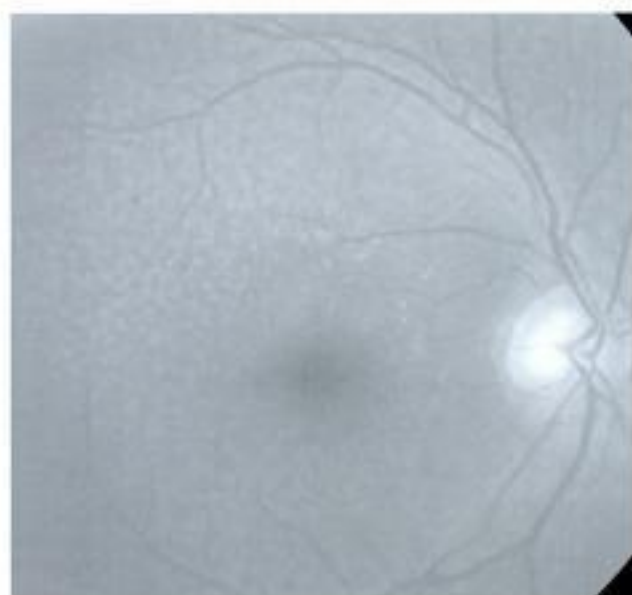
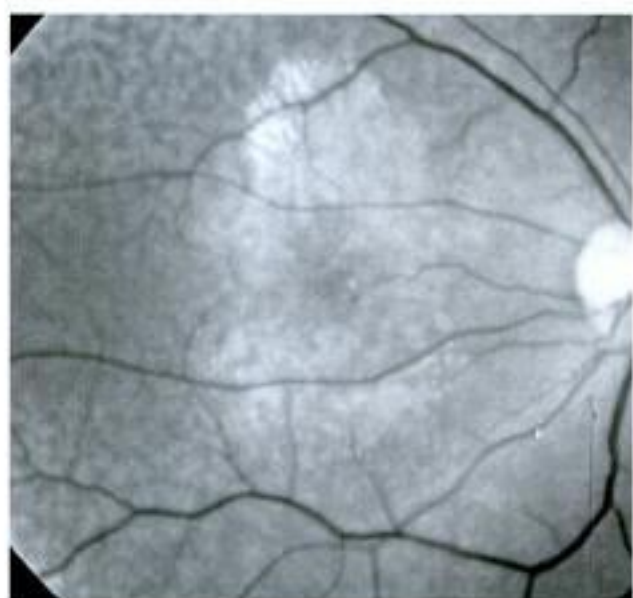
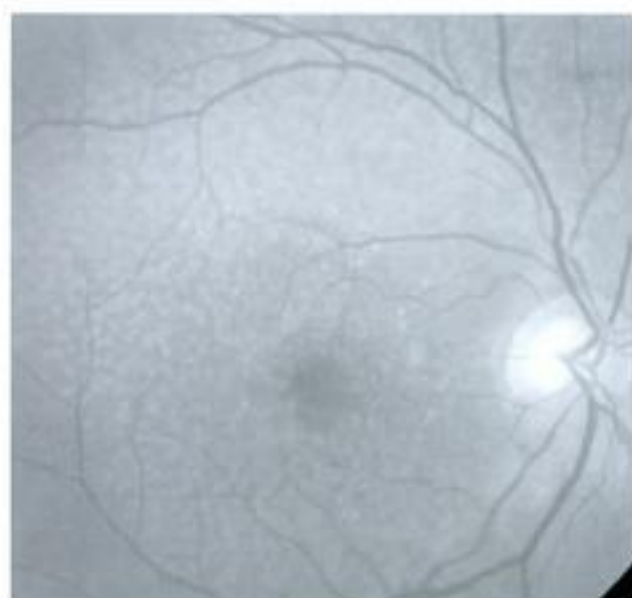
Cohen SY, Dubois L, Tadayou R, Delahaye-Mazza C, Debibie C, Quantel G. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):354-9.

» **Légendes**

**a, b, c.** Premier exemple. Pseudodrusen du pôle postérieur associés à quelques drusen fins et à des migrations pigmentaires. Les pseudodrusen sont bien visualisés en lumière verte et en lumière bleue sous la forme d'un aspect irrégulier du fond choroïdarien, prédominant au voisinage des vaisseaux temporaux. En revanche, en angiographie, ils sont totalement silencieux. Mais on observe la fluorescence des petits drusen miliaires associés.

**d, e, f.** Deuxième exemple. Pseudodrusen compliqués de néovaisseaux choroïdiens. Clichés en lumière verte, bleue et angiographie à la fluorescéine. Exsudation supéromaculaire. Fluorescence inhomogène en angiographie traduisant la présence de néovaisseaux occultes.

a	d
b	e
c	f



## ● Migrations pigmentaires

### Généralités

Les migrations pigmentaires traduisent la mort de cellules de l'épithélium pigmentaire. Le pigment contenu dans ces cellules est alors largué et capturé par un épithélium pigmentaire dépigmenté capable de phagocytose. Les migrations pigmentaires traduisent donc une souffrance importante de la rétine centrale. Elles annoncent en règle le développement d'une dégénérescence maculaire de type atrophique. Cependant, les migrations pigmentaires, lorsqu'elles sont associées aux drusen, sont également le signe d'un risque élevé de néovascularisation choroïdienne.

### Aspects cliniques

Les migrations pigmentaires apparaissent au fond d'œil sous la forme de petites taches brunes, ponctiformes, irrégulières dans leur contour. Elles sont fréquemment associées à une petite plage dépigmentée tout autour.

### Examens complémentaires

Les migrations pigmentaires sont bien visibles sur les rétinographies en lumière rouge.

L'angiographie n'est en règle pas nécessaire, sauf en cas de doute sur une néovascularisation associée. En angiographie, les migrations pigmentaires demeurent sombres tout au long de la séquence. Elles sont fréquemment entourées d'une hyperfluorescence due aux pigmentations de voisinage. Cette hyperfluorescence correspond à une transmission de la fluorescence choriocapillaire. Les migrations pigmentaires réalisent un masquage en angiographie au vert d'indocyanine. En OCT, les migrations fines sont inapparentes. Les migrations plus importantes donnent lieu à un épaissement irrégulier de la couche formée par l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs.

### Histoire naturelle

L'évolution habituelle des migrations pigmentaires se fait vers la constitution de plaques atrophiques. Une néovascularisation choroïdienne peut venir compliquer l'évolution.

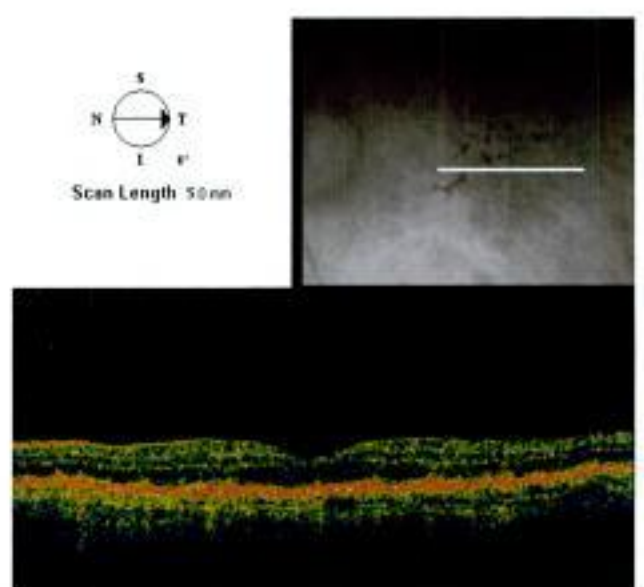
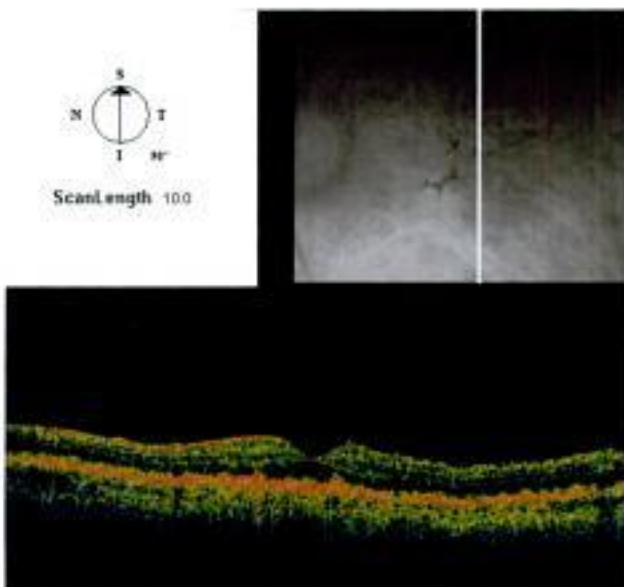
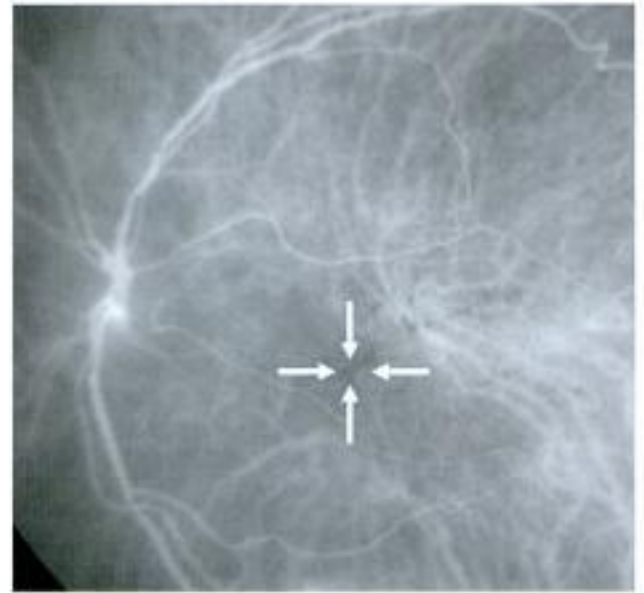
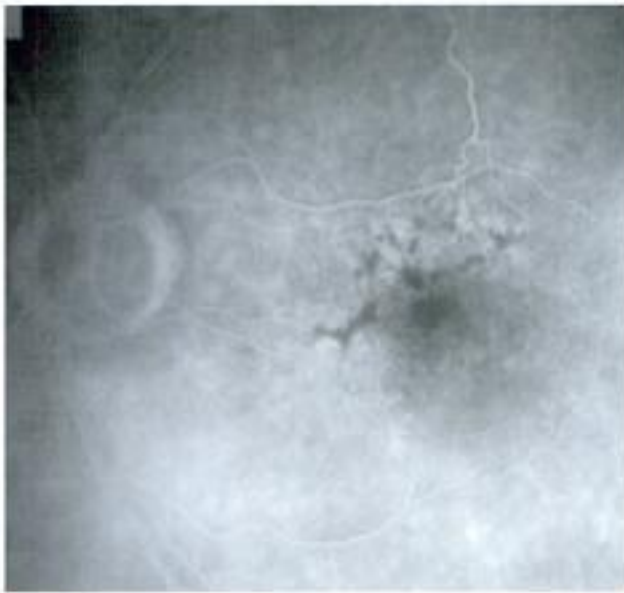
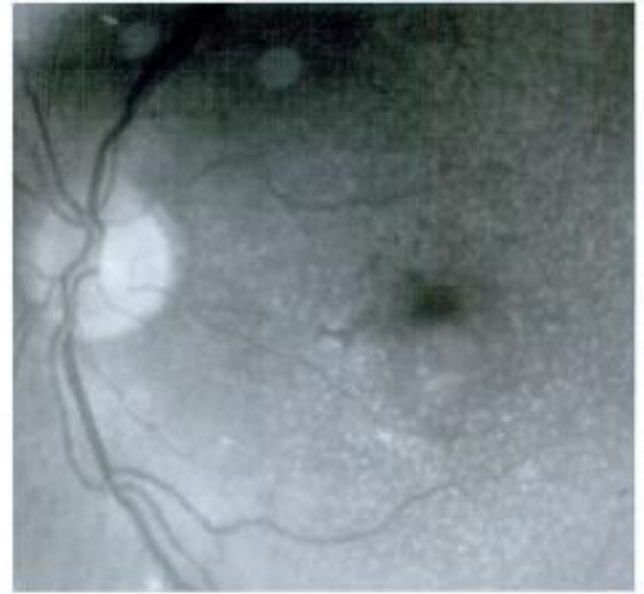
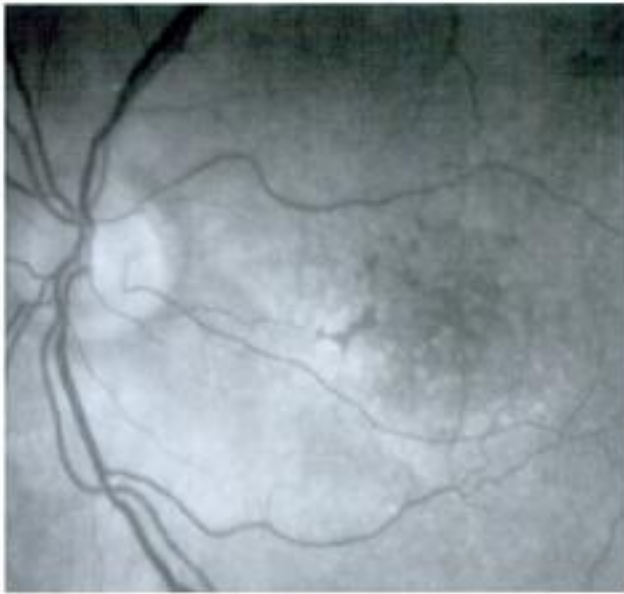
### Généralités sur la prise en charge

Il n'existe pas de traitement validé des migrations pigmentaires. Cependant, elles surviennent habituellement associées aux drusen, et il est donc habituel de prescrire aux patients des vitamines antioxydantes et du zinc. L'auto-surveillance, œil par œil, demeure nécessaire.

### ■ Légendes

**a à f.** Migrations pigmentaires associées à des drusen. Aspects en angiographie à la fluorescéine, au vert d'indocyanine et en OCT. Clichés en lumière verte et bleue (a, b) montrant les drusen et les migrations pigmentaires en réseau. En angiographie à la fluorescéine, les migrations pigmentaires réalisent un masquage de la fluorescence du fond choroïdien (c). Ce masquage est retrouvé également en angiographie au vert d'indocyanine (d, flèches). En OCT, les altérations pigmentaires d'épaisseur importante donnent lieu à un épaissement localisé de la couche formée par les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Cet épaissement apparaît hétérogène et irrégulier (e, f).

a	b
c	d
e	f



## DMLA atrophique

### ● Généralités

La DMLA atrophique est également appelée atrophie géographique dans la littérature anglo-saxonne, plus rarement atrophie aréolaire. Elle est considérée comme plus fréquente que la néovascularisation choroïdienne. La DMLA atrophique correspond à une disparition des cellules de l'épithélium pigmentaire associée à une disparition des photorécepteurs et à un degré d'atrophie de la choriocapillaire sous-jacente. Elle peut être secondaire à l'évolution de drusen, mais également de migrations pigmentaires isolées ou, même, de formes exsudatives : décollements ou déchirures de l'épithélium pigmentaire ou néovascularisation choroïdienne. Dans ces derniers cas, l'atrophie présente fréquemment des petites plages pigmentées associées. La DMLA atrophique a longtemps été considérée comme une forme de gravité moyenne de la DMLA. Cependant, l'absence de thérapeutique efficace et le vieillissement de la population la rendent responsable d'un grand nombre de cas de cécité légale.

### ● Aspects cliniques

La DMLA atrophique entraîne une baisse d'acuité visuelle variable en fonction de la localisation des plages atrophiques. La baisse de vision est sévère en cas de plages atrophiques fovéolaires. Cependant, cette atteinte est fréquemment tardive. Les patients se plaignent, aux stades de début, d'une gêne importante en vision de près lorsque la lumière est insuffisante. Le besoin d'éclairage plus fort est croissant. Les patients se plaignent également d'un ralentissement de la vitesse de lecture. À l'examen du fond d'œil, les aires atrophiques sont perçues sous la forme de petites lésions blanchâtres arrondies ou ovalaires, parfois polycycliques. Ces plages sont plus pâles que la rétine saine avoisinante. Lorsque l'atrophie est bien constituée, il est fréquent d'observer les gros vaisseaux choroïdiens à travers les plages atrophiques.

### ● Examens complémentaires

La documentation des formes atrophiques se fait par des rétino-graphies en couleurs et/ou lumière monochromatique. La lumière rouge permet au mieux de visualiser les limites des plages atrophiques. L'angiographie n'est donc, en règle, pas nécessaire. Elle met en évidence, aux stades précoces de la maladie, une simple transmission de la fluorescence choriocapillaire. À des stades plus avancés, les plages atrophiques apparaissent sombres aux temps précoces de la séquence, se colorant progressivement en raison de l'imprégnation progressive du tissu scléral par la fluorescéine. Les vaisseaux choroïdiens peuvent être vus à travers des plages atrophiques, donnant une image en ombre chinoise aux temps tardifs.

En angiographie au vert d'indocyanine, les plages atrophiques donnent lieu à une hypofluorescence. Cette hypofluorescence est parfois perçue dès les temps précoces de la séquence angiographique, mais elle est, le plus souvent, beaucoup plus apparente aux temps tardifs.

En OCT, l'atrophie donne lieu à une très forte hyperreflectivité, profonde. Cette bande d'hyperreflectivité assez épaisse, s'étendant vers l'arrière, est surmontée d'une rétine amincie.

### Références

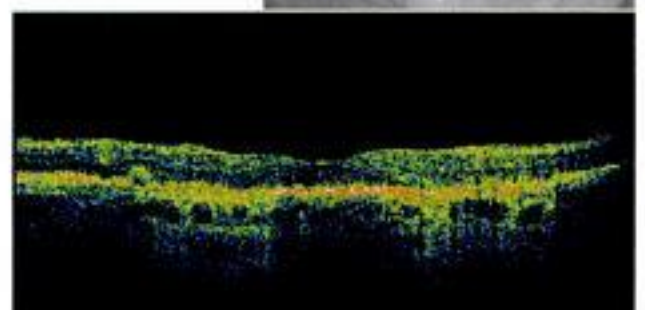
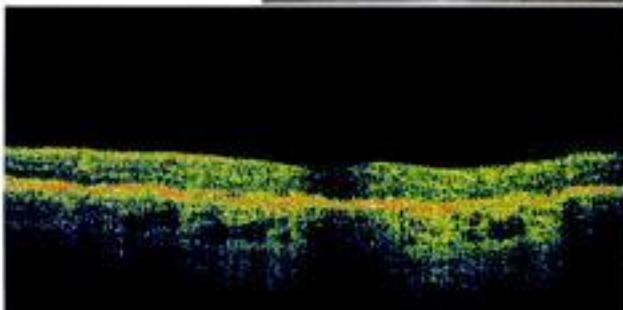
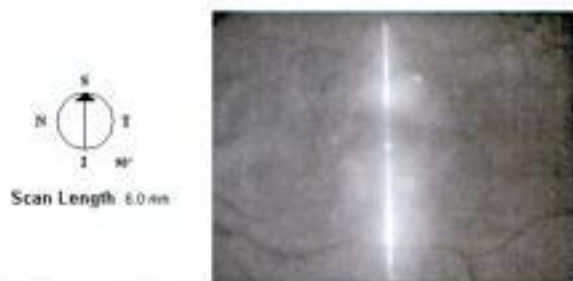
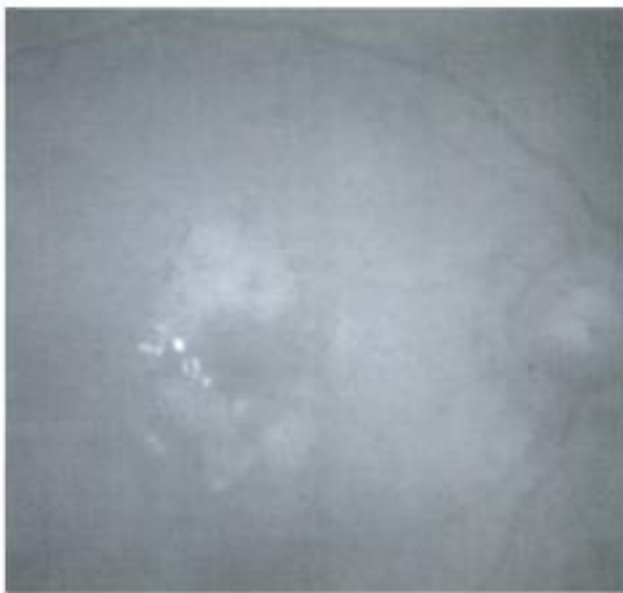
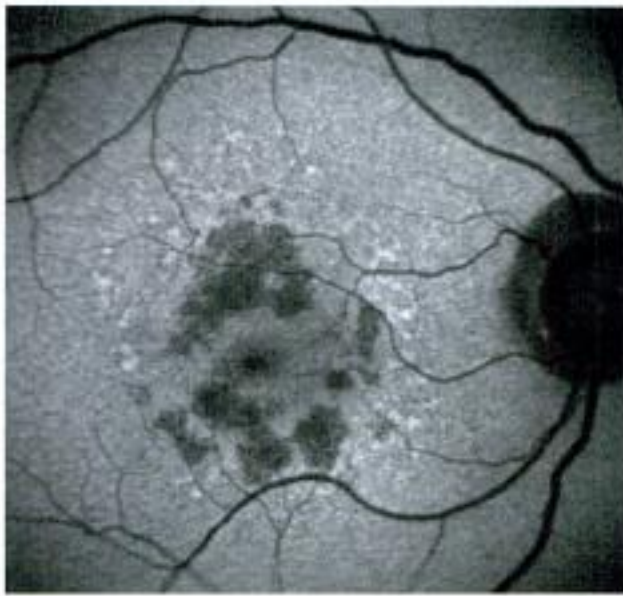
- Benner JD, Sunness JS, Ziegler MD, Soltanian J. Limited macular translocation for atrophic maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120(5): 586-91.
- Cohen SY, Soubrane G, Alvarado C, Coscas C. Incidence et pronostic des néovaisseaux sous-rétiniens dans les formes atrophiques de dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1992;92:261-7.
- Eckardt C, Eckardt U. Macular translocation in non exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:786-94.
- Sarks JD, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988;2:552-77.
- Sunness JS, Applegate CA, Hasebwood D et al. Fixation patterns and reading rate in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease. *Ophthalmology* 1996;103:1458-66.

### † Légendes

**a à f.** DMLA atrophique. Imagerie en autofluorescence (a, b), en lumière rouge (c, d) et en OCT (e, f). Les plages atrophiques sont particulièrement sombres sur les clichés obtenus en autofluorescence (a, b). Ce caractère sombre contraste avec la forte autofluorescence de l'épithélium pigmentaire au voisinage des plages atrophiques. On considère que l'augmentation de l'autofluorescence traduit une activité métabolique plus importante des cellules de l'épithélium pigmentaire avant leur disparition. En lumière rouge (c, d), les plages atrophiques sont bien individualisées. On note des drusen calcifiés qui sont fréquemment associés à l'atrophie. Sur les coupes verticales réalisées en OCT (e, f), les plages atrophiques donnent lieu à une forte hyperreflectivité au niveau des couches profondes de la rétine. Cette hyperreflectivité s'étend vers l'arrière, ce qui est très typique de l'atrophie. Noter que la région toute centrale, épargnée par le processus atrophique, garde une morphologie et une réflectivité normales.

a	b
c	d
e	f





## DMLA atrophique (suite)

### ● Histoire naturelle

L'évolution des formes atrophiques se fait toujours vers une extension en surface. Cette évolution est lente, mais elle est progressive et sans limite. Si la région fovéolaire est souvent épargnée aux stades initiaux, il est fréquent que l'atrophie se constitue en couronne périfovéale puis grignote progressivement le centre de la macula.

Une complication néovasculaire est toujours possible sur les formes atrophiques. Cette greffe néovasculaire pourrait survenir dans 10 à 20 % des cas (suivis pendant 5 ans).

### ● Généralités sur la prise en charge

Il est fréquemment proposé aux patients de se protéger des lumières solaires intenses. La prescription de vitamines antioxydantes et de zinc est en règle effectuée. La prescription de lutéine et de zéaxanthine a une certaine logique, visant à maintenir l'épargne centrale. Elle n'a cependant pas été évaluée dans le cadre d'études randomisées et contrôlées.

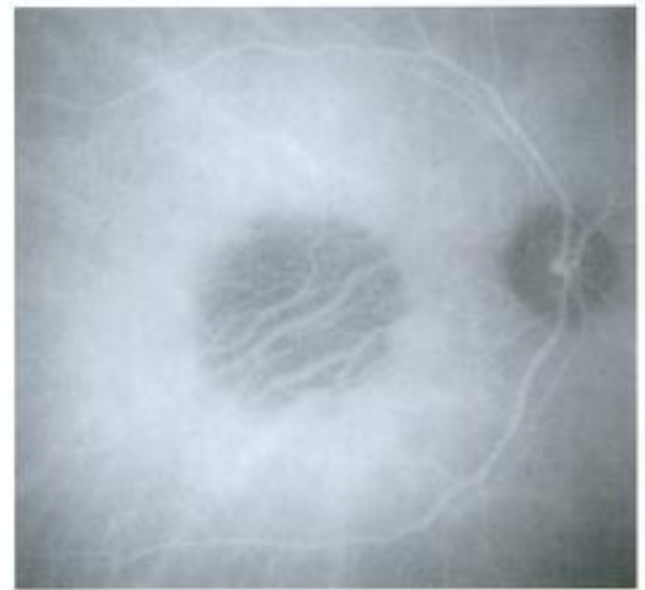
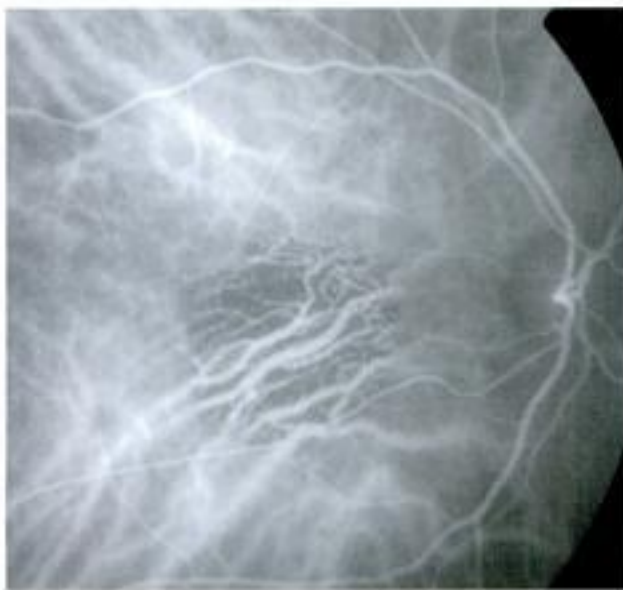
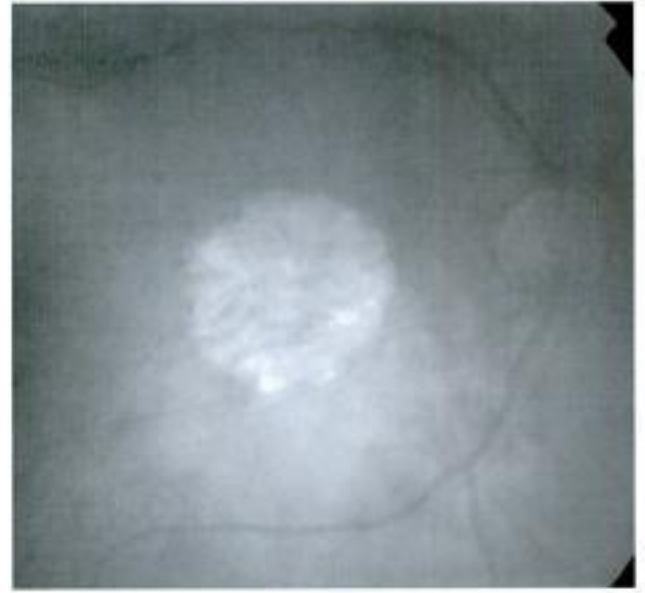
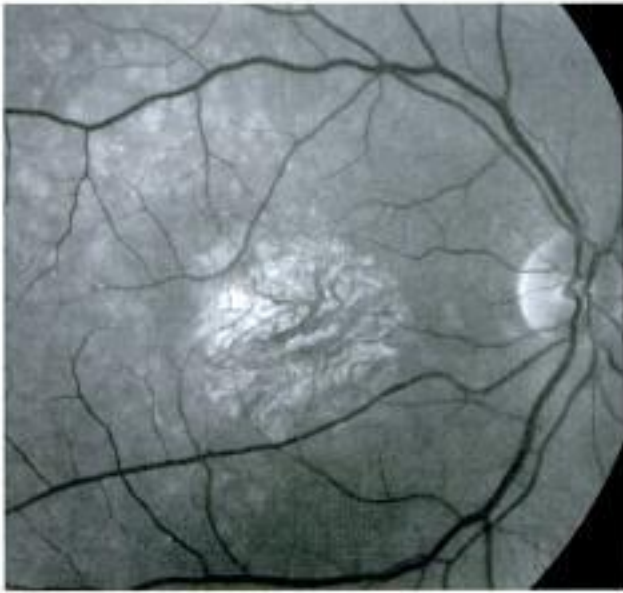
La prise en charge de type basse vision doit être débutée assez tôt, dès l'apparition des symptômes. En effet, des moyens relativement simples comme l'amélioration de l'éclairage peuvent faciliter considérablement la lecture. Des petites lampes directionnelles éclairant le texte sont souvent plus utiles que la prescription d'aides visuelles optiques. Cependant, lorsqu'elles sont nécessaires, les aides visuelles assez simples comme les surcorrections en vision de près ou les petits clips additionnels montés sur lunettes rendent de grands services. Les formes sévères nécessitent plutôt le recours aux téléagrandisseurs et une rééducation visuelle adaptée.

Des tentatives de translocation maculaire ont été proposées récemment. Cependant, elles conduisent au développement d'une nouvelle atrophie périfovéale autour de la fovéola déplacée, ce qui a diminué l'engouement pour ces techniques.

#### ■ Légendes

**a à f.** Plage de DMLA atrophique. Aspect en lumière verte (a), en lumière rouge (b), en angiographie à la fluorescéine (c, d) et en angiographie au vert d'indocyanine (e, f). Sur le cliché en lumière verte (a), on observe une image lacunaire centrale, blanchâtre au sein de laquelle on distingue des gros vaisseaux choroïdiens. Le cliché en lumière rouge (b) permet de mieux préciser les limites exactes de l'atrophie. En angiographie à la fluorescéine, aux temps précoces (c), on observe les vaisseaux choroïdiens sous la forme de lignes hyperfluorescentes. En revanche, aux temps tardifs, les vaisseaux choroïdiens sont visualisés en ombre chinoise, apparaissant sombres sur le fond clair correspondant à l'imprégnation sclérale (d). En angiographie au vert d'indocyanine, l'image des gros vaisseaux choroïdiens apparaît « trop bonne » par rapport au reste du fond d'œil, en raison de la disparition de l'écran formé par l'épithélium pigmentaire. L'atrophie demeure sombre tout au long de la séquence angiographique (e, f).

a	b
c	d
e	f



## Néovascularisation choroïdienne visible

### ● Généralités

La néovascularisation choroïdienne visible est la forme la plus spectaculaire de la DMLA exsudative. L'apparition de néovaisseaux constitue un tournant évolutif brutal dans l'affection, modifiant considérablement son pronostic. Les néovaisseaux sont d'origine choroïdienne. Ils franchissent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire et/ou sous la rétine sensorielle. La néovascularisation visible (ou classique, ou encore bien définie) est la forme la plus étudiée de la maladie mais ne correspondrait qu'à environ 20 % des formes exsudatives.

### ● Histoire naturelle

La néovascularisation choroïdienne visible correspond à des néovaisseaux actifs dont l'évolution se fait rapidement vers l'extension en surface. Des complications évolutives surviennent fréquemment : hémorragies, voire hématome sous-rétinien. L'altération de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs est rapide, ce qui aboutit en cas d'évolution prolongée à leur dégénérescence. En l'absence de traitement, toutes les études ont souligné le mauvais pronostic des néovaisseaux choroïdiens qui évoluent en règle vers la constitution d'une cicatrice disciforme. Cette cicatrice disciforme est associée au développement d'un scotome central plus ou moins étendu.

### ● Aspects cliniques

La survenue de néovaisseaux visibles s'accompagne de troubles fonctionnels importants : baisse d'acuité visuelle, sensation de scotome central mais surtout métamorphopsies. Ces éléments constituent le syndrome maculaire qui est très évocateur de néovaisseaux choroïdiens lorsqu'il est de survenue brutale.

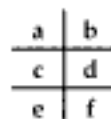
À l'examen du fond d'œil, des modifications sont évocatrices de néovascularisation choroïdienne : œdème ou décollement séreux rétinien, hémorragies. La néovascularisation est parfois perçue sous la forme d'une lésion blanchâtre entourée d'un liseré pigmenté.

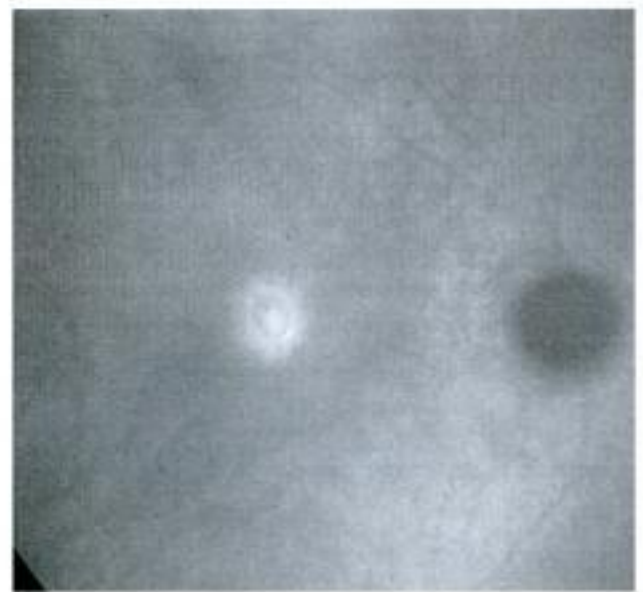
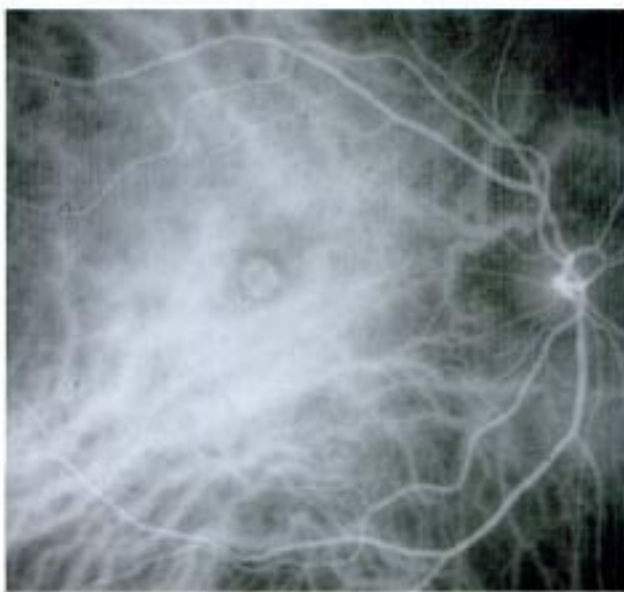
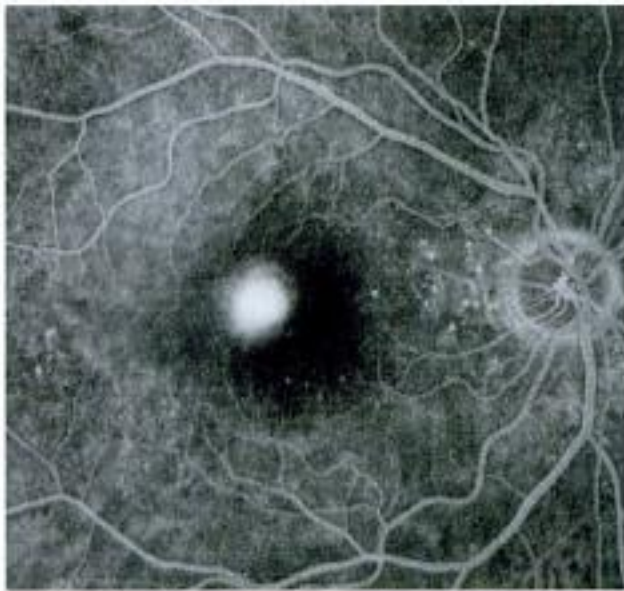
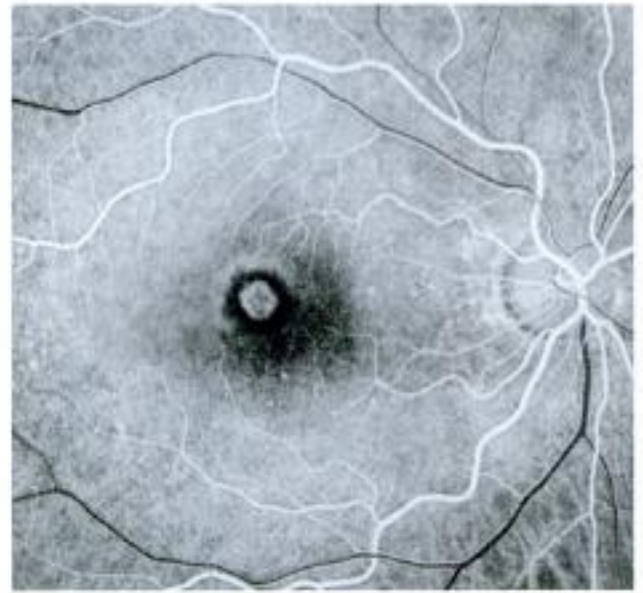
### Références

- Cohen SY, Delhoste B, Bezuotte PM, et al. Guide pratique de rééducation des basses visions. Paris : Elsevier ; 2000.
- Coscas G, Soubrane G. Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens dans la dégénérescence maculaire sénile par laser à argon. Résultats de l'étude randomisée de 60 cas. Bull Mém Soc Fr Ophthalmol 1983;94:149-54.
- Coscas G, Soubrane G, Ramahetasolo C, Fardou C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroïdal new vessels in age-related macular degeneration : results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1258-65.
- Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. Retina 2000;20:244-50.
- Spaide RE, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroïdal neovascularisation. Ophthalmology 2003;110:1517-25.
- The anecortave acetate clinical study group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularisation in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2003;110:2376-85.
- Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroïdal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of two randomized clinical trials. Treatment of age related macular degeneration with photodynamic therapy report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.

### ► Légendes

**a à f.** Néovascularisation choroïdienne visible. Aspect en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine. Cliché en lumière verte (a). Angiographie à la fluorescéine à 16 s et 4 min (b, c). Angiographie au vert d'indocyanine à 15 s, 3 min, 30 min (d, e, f). Œdème rétinien central (a). L'angiographie à la fluorescéine révèle l'existence du néovaisseau et permet d'en préciser les contours dès les temps précoces (b). La diffusion de colorant est importante aux temps tardifs (c). En angiographie au vert d'indocyanine, les limites de la membrane sont également perçues aux temps précoces ou intermédiaires (d, e). Aux temps tardifs, on observe une hyper-fluorescence centrale se détachant sur le fond sombre (f). Cependant, le contraste entre le néovaisseau et le fond est beaucoup mieux observé avec la fluorescéine qu'avec le vert d'indocyanine.





## Néovascularisation choroïdienne visible (suite)

### ● Examens complémentaires

Les clichés monochromatiques verts et bleus (et/ou les rétino-graphies couleurs) montrent la localisation du décollement séreux rétinien par rapport au pigment xanthophylle. En lumière rouge on visualise parfois un liseré pigmenté précisant les limites de la plage de néovaisseaux. Le cliché en autofluorescence pourra montrer quelques altérations souvent peu importantes de l'épithélium pigmentaire.

En OCT on observe classiquement une hyper-réflexivité accompagnée d'une hyporéflexivité sous-jacente (par effet d'ombre). Le caractère pré-épithélial des néovaisseaux est généralement évident. Les appareils les plus récents permettent souvent de distinguer du matériel fibrineux adjacent à la zone d'hyper-réflexivité. En spectral domain on pourra plus facilement repérer la zone d'effraction de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire. L'œdème rétinien est assez fréquent, perturbant l'architecture fovéale. On repère souvent un décollement séreux rétinien (DSR) adjacent ou surmontant les néovaisseaux.

En angiographie à la fluorescéine les néovaisseaux de type visibles sont repérés dès les temps précoces, sous la forme d'un lacis néovasculaire en rayons de roues. Le lacis peut être remplacé par une simple zone hyperfluorescente aux temps précoces. La diffusion de colorant est également précoce, observée avant la trentième seconde après injection. Elle est maximale aux temps tardifs de l'angiographie. Si l'on réalise des clichés à 10 minutes on peut parfois observer des logettes cystoïdes qui traduisent la présence d'un œdème rétinien.

L'angiographie permet donc de préciser la localisation de la plage de néovaisseaux par rapport à la fovéola, elle-même appréciée sur le centre de l'arcade anastomotique centrale ou par le centre du pigment xanthophylle.

Les néovaisseaux sont habituellement classés en extrafovéaux, situés à plus de 400 microns de centre du pigment xanthophylle, juxtafovéaux entre 1 et 200 microns, et rétrofovéaux, empiétant sur le centre du pigment xanthophylle. Comme mentionné plus loin la nuance de localisation entre les néovaisseaux rétrofovéaux et juxtafovéaux est moins importante depuis l'utilisation des traitements anti-angiogènes. En effet on considère habituellement que seuls les néovaisseaux extrafovéaux qui sont situés à plus de 1 000 microns du point de fixation sont accessibles à une photocoagulation (voir chapitres 4 et 6).

Si elle est réalisée, l'angiographie au vert d'indocyanine met en évidence les néovaisseaux sous la forme d'une hyperfluorescence apparaissant plus ou moins tôt en cours de séquence. On observe le plus souvent une hyperfluorescence tardive localisée. L'image est moins typique que celle observée à l'aide de l'angiographie à la fluorescéine. L'examen n'est réalisé en cas de doute sur des néovaisseaux occultes associés (voir chapitre 6).

### ► Légendes

Néovaisseaux choroïdiens visibles.

**a.** Angiographie à la fluorescéine montrant l'hyperfluorescence intense en lacis aux temps précoces et la diffusion de colorant aux temps tardifs. Les flèches horizontales 1 et 2 correspondent aux coupes OCT présentées ci contre.

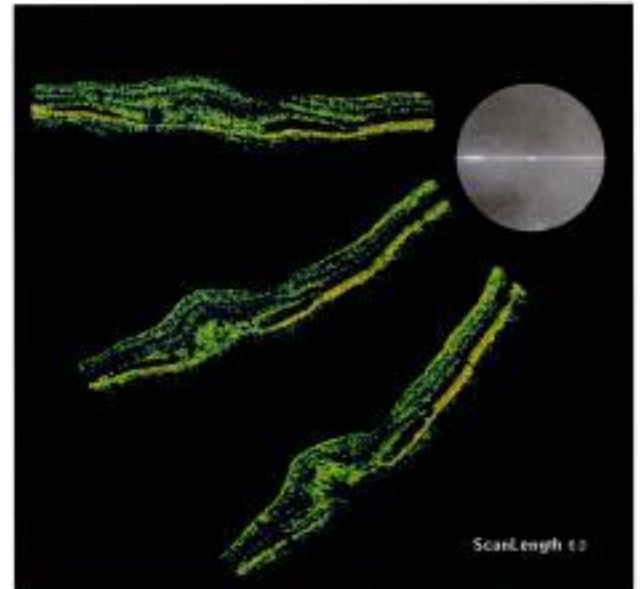
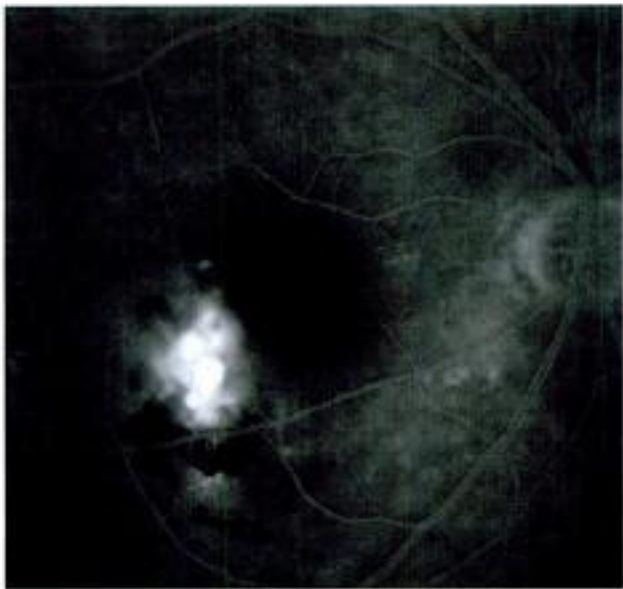
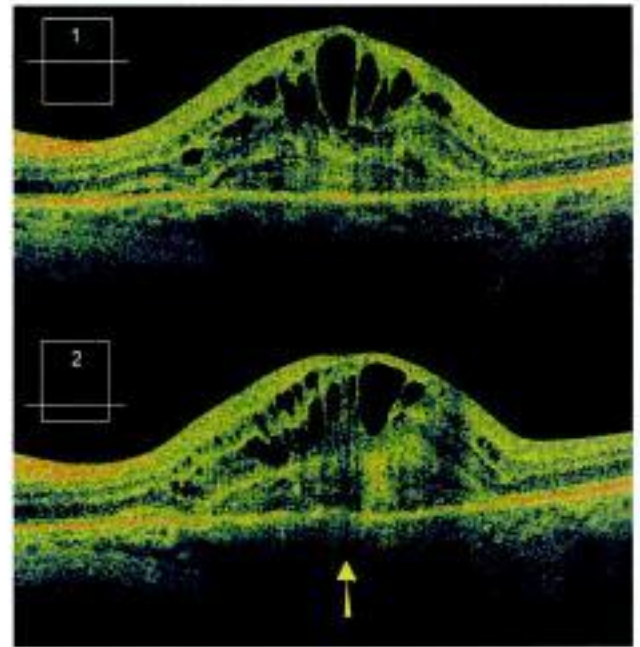
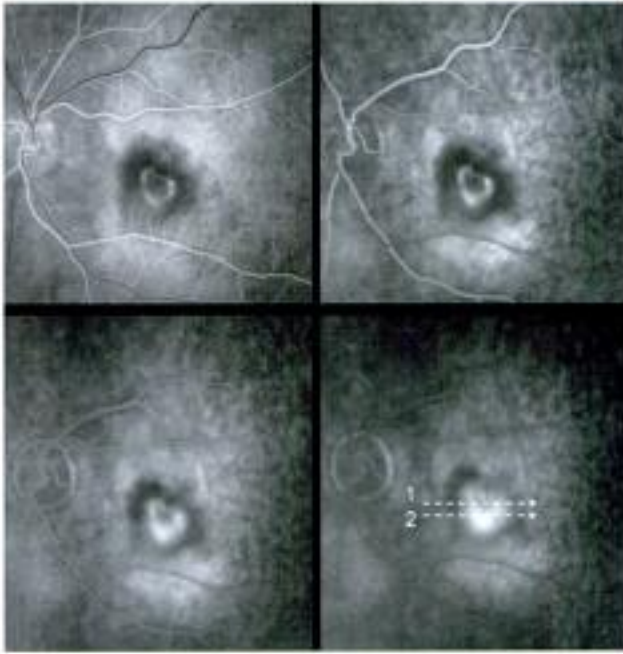
**b.** Coupes OCT (Cirrus) du même patient. La coupe (1) en haut passant par le centre de la lésion montre surtout l'œdème rétinien important, cohérent avec le caractère pré-épithélial des néovaisseaux. On remarque aussi l'hyper-réflexivité correspondant aux néovaisseaux avec l'effet d'ombrage de la choroïde sous-jacente. La coupe (2) un peu décalée vers la partie inférieure de la lésion montre l'effraction de la membrane de Bruch (flèche jaune).

Néovaisseaux choroïdiens visibles associés à une hémorragie.

**c.** Temps tardifs d'une angiographie à la fluorescéine montrant la diffusion de colorant en partie masquée par l'hémorragie sous-rétinienne.

**d.** Coupes OCT (Stratus) du même patient. Le DSR est adjacent à la zone d'hyper-réflexivité. Comme sur le cas précédent la zone d'effraction de la membrane de Bruch n'est pas visible sur toutes les coupes.

a	b
c	d



## Néovascularisation choroïdienne occulte

### ● Généralités

Les néovaisseaux de type occulte correspondent à des néovaisseaux choroïdiens difficiles à reconnaître et à localiser sur l'angiographie à la fluorescéine. Reconnus depuis 1987, ils ont posé de réels problèmes tant diagnostiques que thérapeutiques, liés à cette difficulté de localisation précise.

Les néovaisseaux occultes seraient beaucoup plus fréquents que les néovaisseaux visibles. Selon les études, ils représentent 60 à 85 % des néovaisseaux récemment diagnostiqués. Les classifications exactes des néovaisseaux dépendent essentiellement des examens complémentaires réalisés pour les mettre en évidence. Cependant, à côté des classifications anatomiques, on insiste à présent beaucoup sur des données d'évolutivité. C'est ainsi que l'on distingue des néovaisseaux quasi silencieux et peu évolutifs, appelés néovaisseaux « dormants », des néovaisseaux d'évolution plus rapide, appelés néovaisseaux « actifs ».

### ● Histoire naturelle

L'évolution des néovascularisations choroïdiennes occultes est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Ainsi, certains patients vont conserver longtemps une acuité visuelle satisfaisante et ne se plaignent que de symptômes très modestes. On parle alors de néovaisseaux bien compensés, ou dormants. D'autres patients vont évoluer plus rapidement vers une baisse d'acuité visuelle, qui peut être due à la majoration de l'exsudation, à des hémorragies, à l'apparition d'un décollement de l'épithélium pigmentaire ou à l'apparition d'une fibrose sous-rétinienne.

Au total, le pronostic des néovaisseaux occultes n'est pas bon, la plupart des études d'évolution spontanée montrant une baisse d'acuité visuelle sévère dans plus de 65 % des cas, à 1 an. Il est à noter la possibilité de poussées évolutives parfois spontanément régressives.

Ainsi, l'évolution spontanée doit souvent être évaluée chez un patient donné avant de prendre une décision thérapeutique.

### ● Aspects cliniques

Les néovaisseaux occultes sont en règle diagnostiqués devant une baisse d'acuité visuelle associée à des métamorphopsies. Il est fréquent que les métamorphopsies se soient installées de façon insidieuse, sur plusieurs semaines ou plusieurs mois. Il est donc fréquent que les patients ne parviennent pas réellement à dater l'apparition des nouveaux symptômes. La baisse d'acuité visuelle est extrêmement variable d'un patient à l'autre.

À l'examen du fond d'œil, il est fréquent d'observer des signes indirects de néovascularisation choroïdienne : hémorragies ou exsudats. Les exsudats sont beaucoup plus fréquents en cas de néovascularisation occulte qu'en cas de néovascularisation visible.

### Références

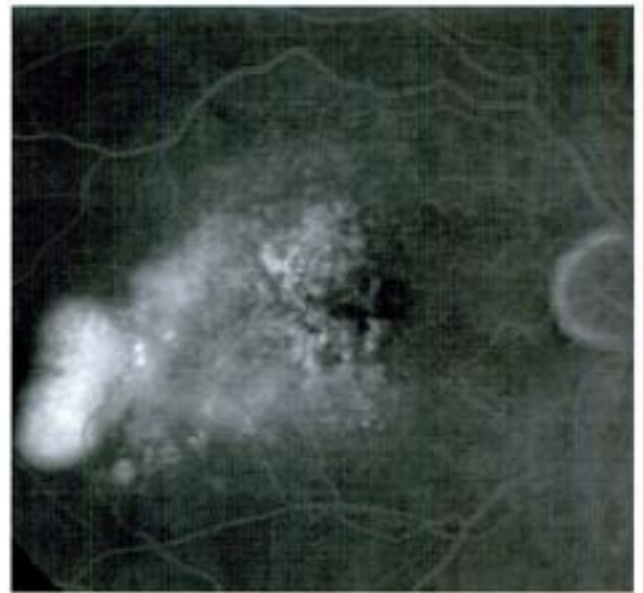
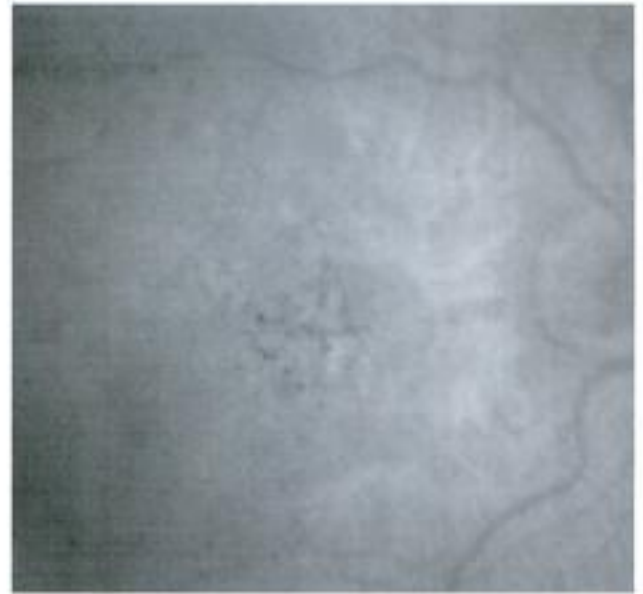
- Geyer DR, Yannuzzi LA, Ladas I et al. Indocyanine green-guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaques of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:3306-9.
- Slafter JS, Yannuzzi LA, Sorenson JA, et al. A pilot study of indocyanine green videoangiography - guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:465-72.
- Soubrane G, Coscas G, François C, Koenig F. Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration: natural history and early laser treatment. *Ophthalmology* 1990;97:649-57.
- Soubrane G, Coscas G, Koenig F, François C. Natural history of occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1987;50:219-22.

### ■ Légendes

**a à f.** Néovaisseaux occultes rétrofovéolaires étendus. Aspect en lumière verte (a), rouge (b), en angiographie à la fluorescéine (c, d) et en angiographie au vert d'indocyanine (e, f). Drusen du pôle postérieur associés à des migrations pigmentaires, bien visibles sur le cliché effectué en lumière rouge (b). En angiographie à la fluorescéine (c, d), on n'observe pas d'hyperfluorescence initiale. Au contraire, l'image est plutôt sombre aux temps très précoces. Progressivement apparaît une hyperfluorescence très inhomogène associée à des pin-points. Noter l'existence d'un petit décollement de l'épithélium pigmentaire à la partie temporale de la lésion. En angiographie au vert d'indocyanine (e, f), l'image de la néovascularisation est obtenue aux temps tardifs. Les néovaisseaux apparaissent sous la forme d'une lésion hyperfluorescente, se détachant sur le fond revenu sombre.

a	b
c	d
e	f





## Néovascularisation choroïdienne occulte (suite)

### ● Examens complémentaires

Les clichés monochromatiques (et ou les rétino-graphies couleurs) montrent le soulèvement rétinien maculaire souvent relativement modéré. Il n'est pas rare de mettre en évidence sur les clichés verts et bleus des exsudats qui traduisent le caractère chronique de la lésion.

En OCT le diagnostic de ces néovaisseaux sous épithéliaux repose sur la présence d'un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire avec une relative hyporéflexivité sous-jacente. Cette hyporéflexivité est surtout un élément de diagnostic différentiel avec le matériel observé dans les décollements de l'épithélium pigmentaires (DEP) drusénoïdes ou les dystrophies pseudovittelliformes. L'association à des phénomènes exsudatifs rétinien (décollement séreux rétinien (DSR) et plus rarement œdème rétinien) traduit le caractère « actif » des néovaisseaux. L'œdème est finalement peu fréquent lors des néovaisseaux occultes « purs ».

La présentation en OCT de ces néovaisseaux occultes est extrêmement variable depuis les formes constituées d'un simple décollement plan de l'épithélium pigmentaire souvent surmonté d'un fin DSR jusqu'aux DEP saillants bordé d'un DSR par effet tente.

La présence de néovaisseaux occultes fera rechercher une anastomose souvent repérée par une image en diabolo. L'importance de l'œdème rétinien contraste alors avec le caractère récent de la lésion.

Bien que le diagnostic des néovaisseaux occultes puisse finalement être posé sur les clichés monochromatiques associés à l'OCT, la définition traditionnelle de ces néovaisseaux repose sur la description en angiographie à la fluorescéine avec une hyperfluorescence inhomogène, progressive et une diffusion tardive de colorant dont l'origine reste mal précisée par l'examen. Très fréquemment, s'associe la présence de petits points hyperfluorescents disséminés appelés *pin-points* qui traduisent une altération de l'épithélium pigmentaire. Le diagnostic des néovaisseaux occultes n'est pas toujours si facile en angiographie (et le suivi de leur traitement est encore plus difficile). En pratique on associe le plus souvent les clichés monochromatiques à l'OCT et à l'angiographie.

Les limites exactes de la néovascularisation choroïdienne ne peuvent en règle être précisées par l'angiographie à la fluorescéine et l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) a longtemps représenté le complément indispensable à cet examen pour les néovaisseaux occultes. Le recours à l'angiographie au vert d'indocyanine est cependant bien moins fréquent depuis la démocratisation des OCT et encore plus rare depuis l'avènement des anti-VEGF (voir chapitre 6).

Aux temps précoces de l'angiographie ICG, il est possible d'apprécier l'existence d'un réseau vasculaire bien défini, dans 25 à 60 % des cas, selon les études et le matériel utilisé. En effet, les chances de visualiser le réseau vasculaire aux temps précoces de l'examen sont beaucoup plus importantes en cas d'utilisation du *scanning laser ophthalmoscope (SLO)*. Aux temps tardifs, les néovaisseaux occultes donnent lieu à une plage hyperfluorescente plus ou moins étendue. On distingue en règle les néovascularisations focales, « *hot spots* », mesurant moins d'un diamètre papillaire des « plaques » mesurant plus d'un diamètre papillaire.

### ► Légendes

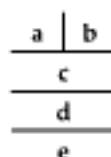
Néovaisseaux choroïdiens occultes.

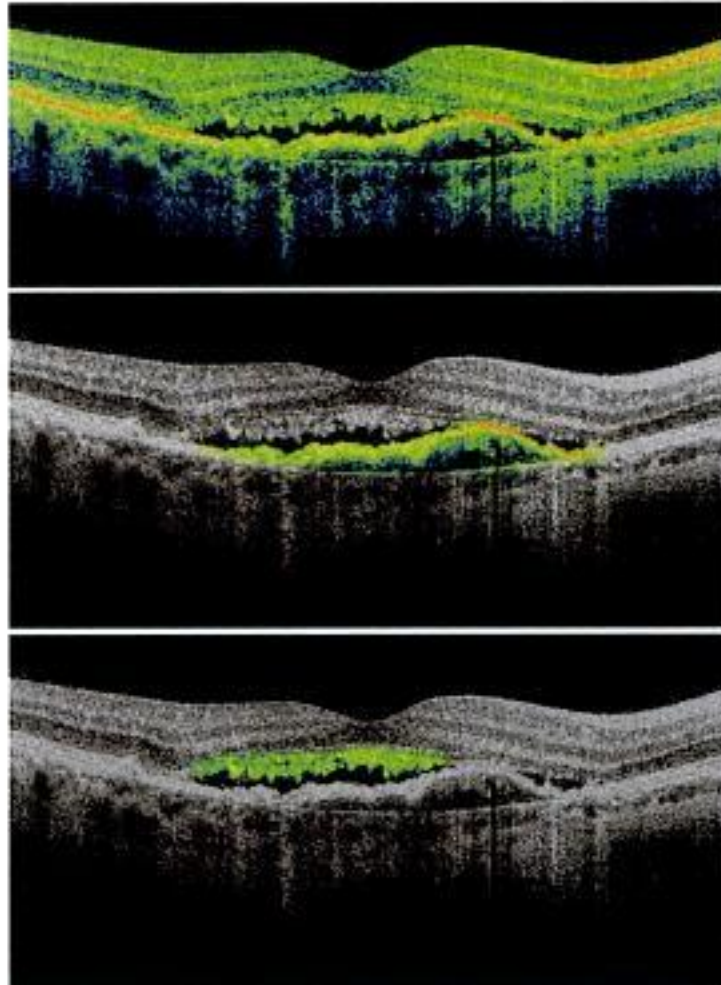
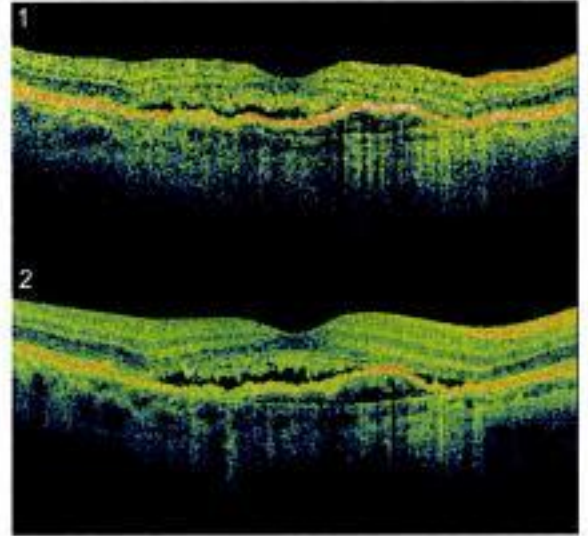
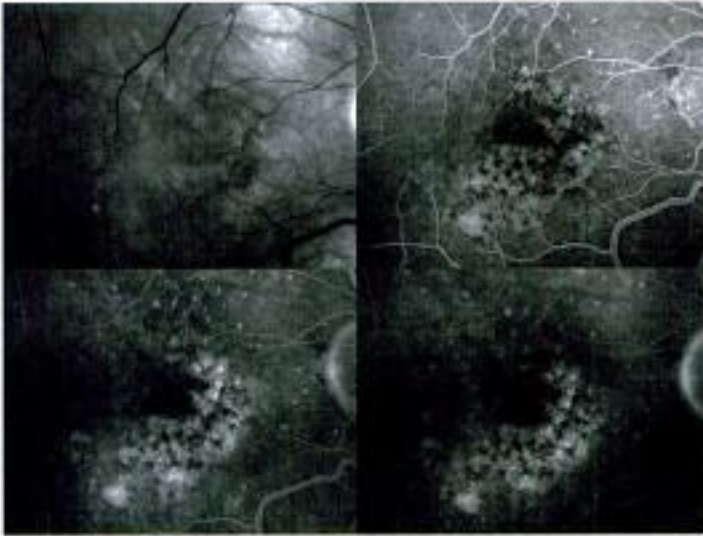
**a.** Angiographie à la fluorescéine montrant l'hyperfluorescence tardive et quelques diffusions de colorant dont l'origine est mal précisée.

**b.** Coupes OCT du même patient. La coupe (1) est réalisée sur un OCT Stratus. On note le soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire avec hyporéflexivité sous-jacente qui facilite le diagnostic différentiel avec des drusen coalescents ou du matériel. Le soulèvement de l'épithélium pigmentaire peut être plus ou moins saillant réalisant parfois un aspect de DEP. On repère ici un DSR associé sus-jacent qui traduit bien le caractère « actif » des néovaisseaux.

La coupe (2) réalisée sur un OCT Cirrus est reprise ci-après.

**c, d, e.** Coupe en OCT Cirrus du même patient montrant mieux les néovaisseaux occultes (d) et permettant d'isoler la limite externe sous laquelle on repère le dépôt de fibrine (e) au sommet du DSR.





## Anastomoses rétinochoroïdiennes

### ● Généralités

Les anastomoses rétinochoroïdiennes, également appelées *retinal angiomatous proliferation* (RAP), sont des lésions néovasculaires complexes, identifiées de façon récente. Elles ont d'abord été reconnues dans le cadre de l'analyse, en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, des décollements de l'épithélium pigmentaire néovascularisés. Cependant, des travaux plus récents ont insisté sur la possibilité d'évolution en plusieurs stades à partir d'anastomoses rétinochoroïdiennes pures, constituant un réseau néovascularaire complexe intrarétinien (stade I), suivi d'une prolifération de ces néovaisseaux rétiniens dans l'espace sous-rétinien (stade II), suivi enfin d'une prolifération sous-épithéliale (stade III), habituellement associée à l'apparition d'un décollement de l'épithélium pigmentaire néovascularisé.

Cette séquence évolutive fait l'objet actuellement de discussions entre spécialistes, certains défendant cette évolution de la rétine interne vers l'espace sous-épithélial, d'autres contestant cette séquence évolutive, proposant plutôt la connexion constante des proliférations intrarétiniennes à la circulation choroïdienne. Ces différences de conception expliquent l'absence de consensus sur la terminologie.

### ● Aspects cliniques et examens complémentaires

Les symptômes sont ceux du syndrome maculaire. À l'examen du fond d'œil, il est fréquent d'observer, aux stades initiaux, l'existence de petites hémorragies focales, superficielles, fréquemment associées à des drusen. En angiographie à la fluorescéine, il est fréquent de voir deux petites branches vasculaires rétiniennes converger vers la zone hémorragique superficielle. En angiographie à la fluorescéine, une hyperfluorescence focale est fréquemment associée à l'hémorragie, parfois masquée en partie par elle. L'angiographie au vert d'indocyanine est utile, permettant de confirmer souvent l'existence d'une connexion de cette zone hyperfluorescente à la fois au réseau vasculaire rétinien et au réseau vasculaire choroïdien.

En OCT, il est possible de visualiser la zone d'anastomose sous la forme d'un épaissement localisé de la couche formée par les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire s'étendant plus ou moins vers l'avant. La visualisation de l'anastomose est plus facile à un stade de décollement de l'épithélium pigmentaire, montrant une irrégularité de la face postérieure de la zone de soulèvement de l'épithélium pigmentaire. Ces signes sont cependant inconstants en OCT.

### ● Histoire naturelle

Il est fréquent que les anastomoses aboutissent à la constitution assez rapide d'un décollement de l'épithélium pigmentaire néovascularisé, de traitement extrêmement difficile, et souvent décevant. Cependant, certaines anastomoses débutantes restent stables plusieurs mois. On parle alors de lésions néovasculaires bien compensées.

### ● Généralités sur la prise en charge

Les petites anastomoses, débutantes, bien compensées, sont en règle surveillées. Dès qu'elles sont symptomatiques et qu'elles entraînent une baisse d'acuité visuelle sévère, il est habituel de proposer un traitement. Il n'existe pas de consensus sur la meilleure thérapeutique de ces lésions. Selon les cas, on proposera une photocoagulation prolongée de la zone d'anastomose, utilisant des temps très longs et des énergies faibles. Comme pour les autres types de néovascularisation, les anastomoses ont largement bénéficié de l'apport des anti-VEGF, en particulier pour les formes précoces pour lesquelles il n'apparaît pas souvent nécessaire de réaliser des injections itératives.

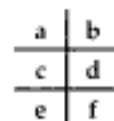
### Références

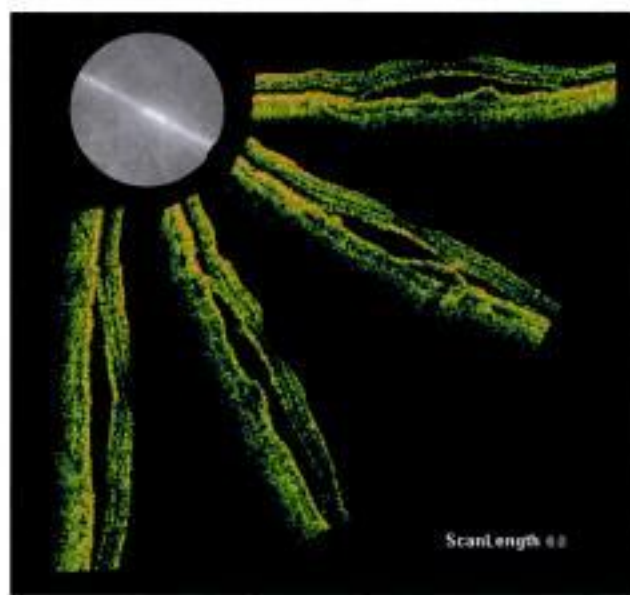
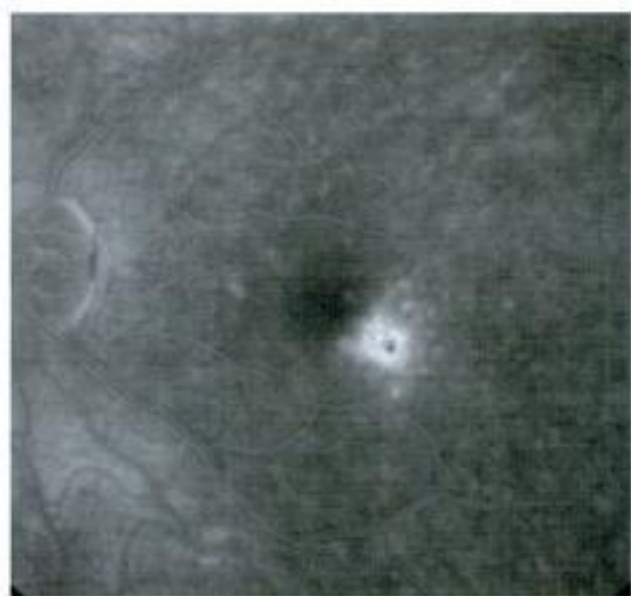
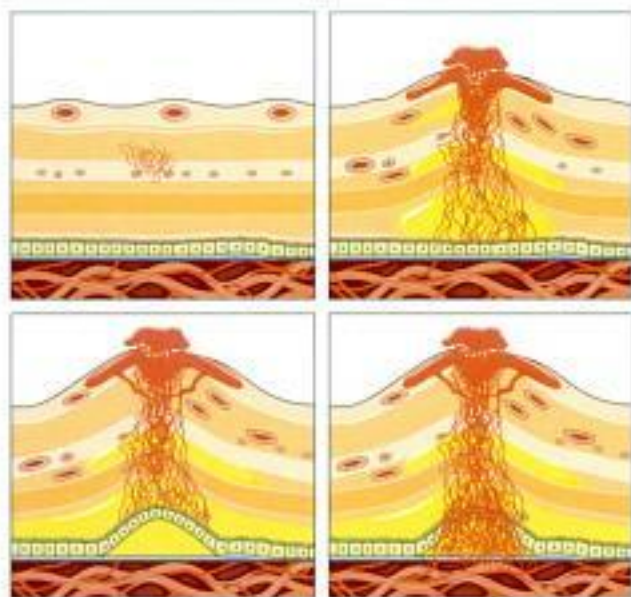
- Bosca E, Furino C, Sborgia L, Reibaldi M, Sborgia C. Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferations and pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:1077-9.
- Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina* 2003;23:741-51.
- Kuhn D, Mounier I, Soubrane C, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1392-8.
- Kusserow C, Michels S, Schmidt-Erfurth U. Chorioretinal anastomosis as unfavorable prognostic factor during photodynamic therapy. *Ophthalmology* 2003;110:197-202.
- Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-34.

### ■ Légendes

**a.** Schéma général de l'évolution des anastomoses rétinochoroïdiennes selon Yannuzzi. Selon cette hypothèse, le processus néovascularaire débuterait à l'intérieur des couches de la rétine elle-même sous la forme d'un peloton vasculaire indépendant de la choroïde. Secondairement apparaîtraient des connexions à la choroïde qui, en se développant, entraîneraient l'apparition du décollement de l'épithélium pigmentaire néovascularisé.

**b à f.** Aspect typique d'une anastomose rétinochoroïdienne développée en temporal inférieur de la macula. En lumière verte (b), rouge (e), en angiographie à la fluorescéine (c), au vert d'indocyanine (d) et en OCT (f). L'anastomose est visualisée au fond d'œil sous la forme d'une lésion rougeâtre punctiforme, superficielle. Dans le cas présent, l'anastomose était associée à une migration pigmentaire, ce qui n'est pas toujours le cas (e). La fluorescence est inhomogène autour de la zone d'anastomose en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine. Les différentes coupes OCT montrent ici l'orientation de leur réalisation. Elles mettent en évidence un décollement séreux rétinien mais également une connexion entre une petite zone de soulèvement de l'épithélium pigmentaire et la rétine sensorielle profonde.

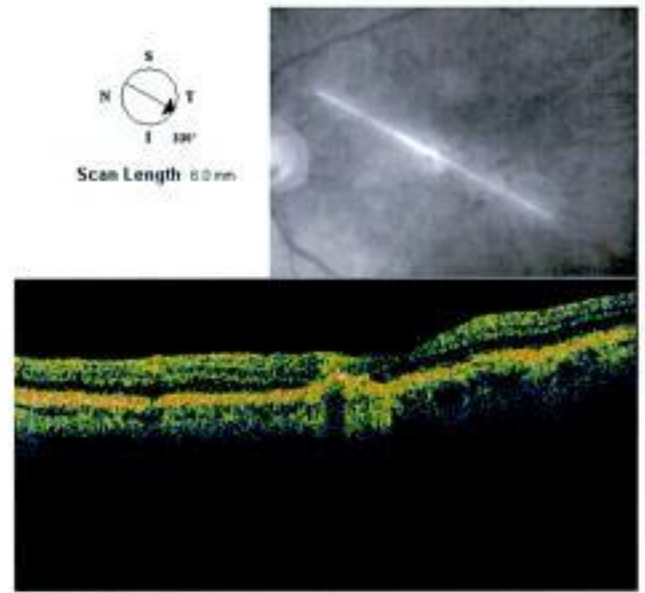
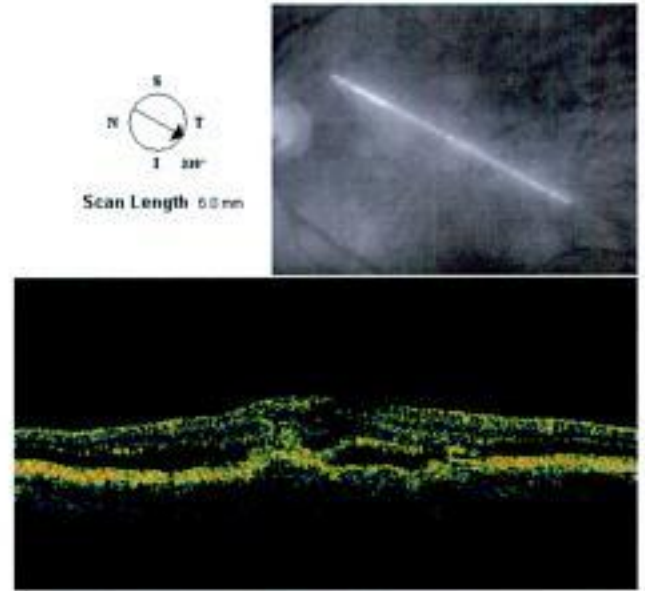
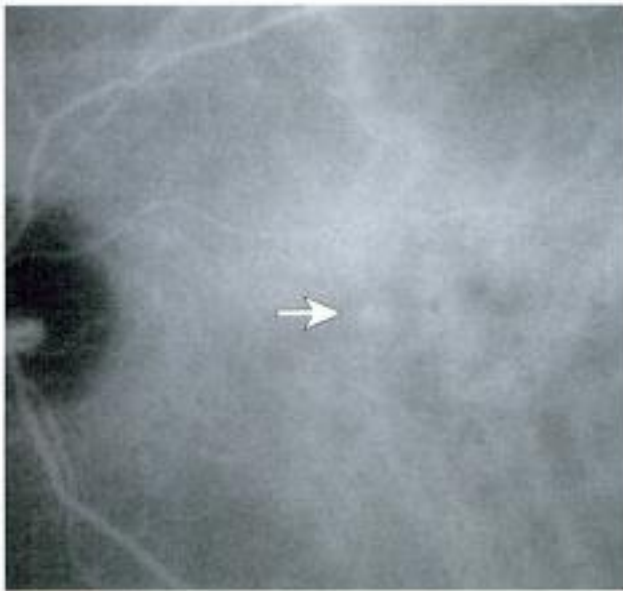
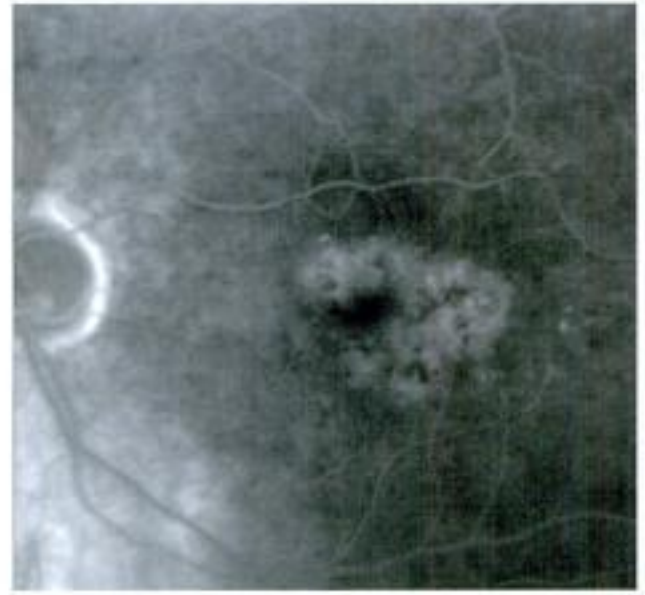




» **Légendes**

**a à f.** Aspect avant et après photocoagulation d'une anastomose rétinochoroïdienne supéromaculaire. L'anastomose est bien individualisée dès l'examen du fond d'œil (a) sous la forme d'une lésion rougeâtre superficielle située à la terminaison d'un vaisseau rétinien. En angiographie à la fluorescéine (b), l'image est très inhomogène, ne permettant pas d'individualiser l'anastomose. Aux temps intermédiaires de l'angiographie au vert d'indocyanine, l'anastomose apparaît sous la forme d'une hyperfluorescence localisée (c, flèche). En OCT (d), les coupes passant par la zone d'anastomose montrent une connexion entre une petite zone de décollement de l'épithélium pigmentaire et la rétine sensorielle œdémateuse. Cet aspect est très typique des anastomoses rétinochoroïdiennes. Après photocoagulation, le décollement séreux rétinien a totalement régressé (e, f). La dépression fovéolaire est retrouvée. On note un effet masque en arrière de la zone cicatricielle de photocoagulation.

a	b
c	d
e	f

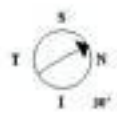
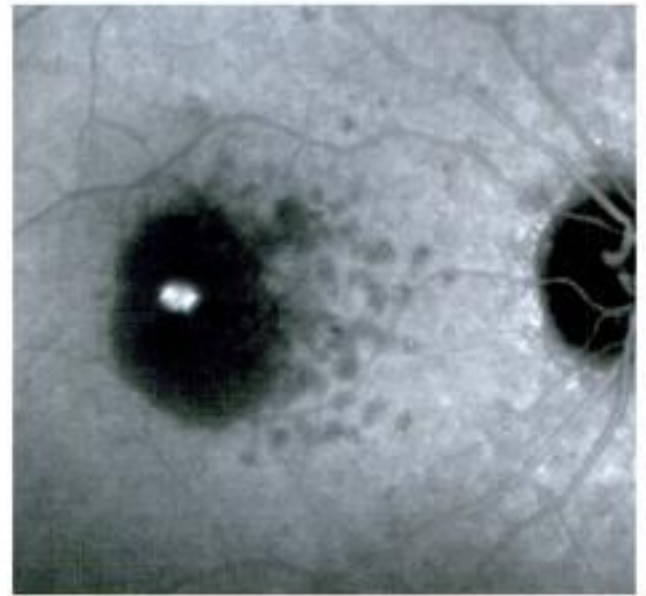
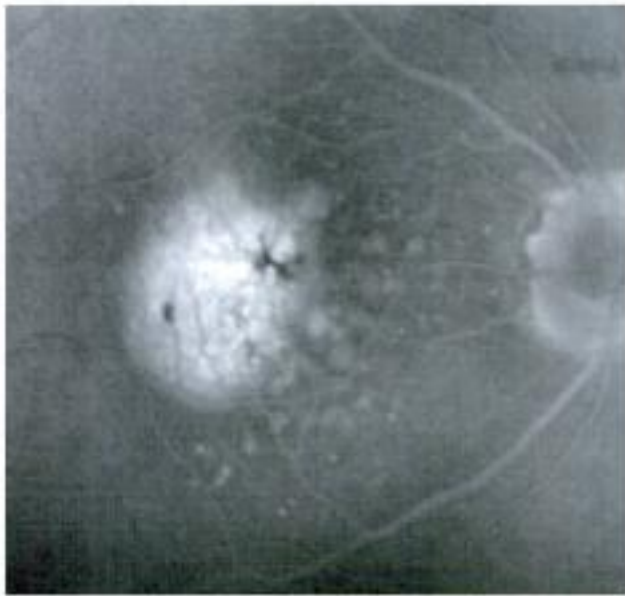


**■ Légende**

**a à f.** Anastomose rétinochoroïdienne au sein d'un décollement de l'épithélium pigmentaire. En angiographie à la fluorescéine (a), la zone d'anastomose est noyée au sein d'une hyperfluorescence diffuse du décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP). On observe des logettes d'œdème maculaire cystoïde. L'angiographie au vert d'indocyanine (b) est indispensable à la visualisation de l'hyperfluorescence focale correspondant à la zone anastomotique. Comparaison des OCT (c, d) avant et après photocoagulation montrant, avant traitement, un DEP associé à un œdème maculaire important. On observe à l'intérieur de la rétine des zones d'hyperreflectivité ponctiforme caractéristique. Après photocoagulation, la macula retrouve une morphologie et une épaisseur normales. Les deux dernières images (e, f) correspondent à l'aspect en lumière verte et en angiographie à la fluorescéine d'une zone d'anastomose plus ancienne. L'aspect à l'examen du fond d'œil au en lumière verte est paradoxalement plus typique que l'image angiographique.

a	b
c	d
e	f

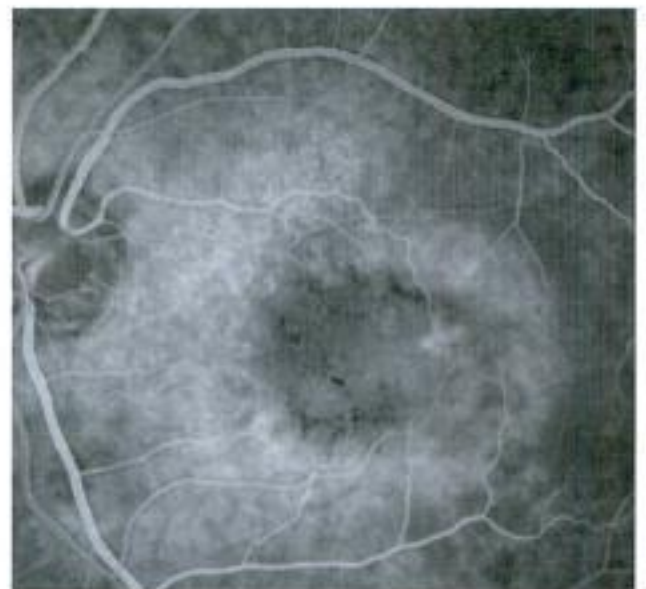
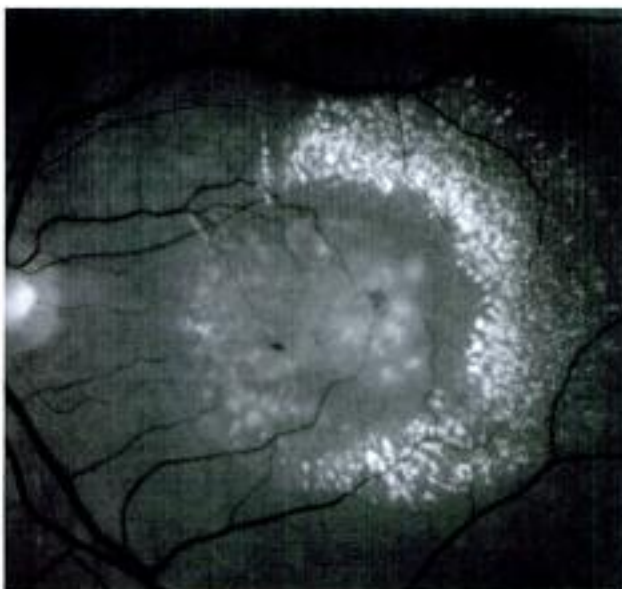
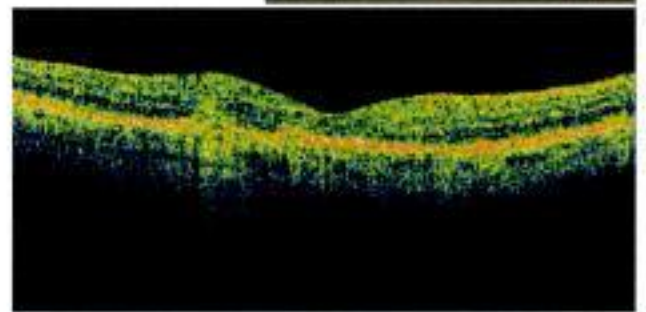
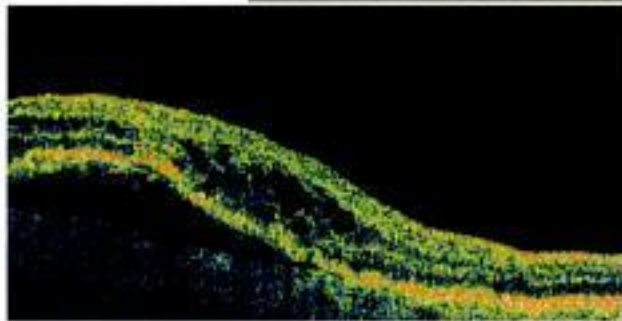




ScanLength 60



ScanLength 60



## Décollements de l'épithélium pigmentaire

### ● Généralités

Il est classique, en France, de séparer la néovascularisation occulte des décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP). Cependant, aux États-Unis, les deux formes sont le plus souvent associées et non différenciées. Le DEP ne constitue au plan pathogénique qu'une évolution particulière du soulèvement vascularisé de l'épithélium pigmentaire. Pourtant, l'habitude française de distinguer des DEP nous semble avoir un intérêt pronostic compte tenu de leurs particularités évolutives.

Les DEP peuvent être non vascularisés, correspondant à la coalescence de gros drusen séreux. Cependant, cette éventualité est assez rare dans la dégénérescence maculaire, et la plupart des DEP sont vascularisés au stade de leur diagnostic. Il faut insister d'emblée sur le mauvais pronostic de ces DEP néovascularisés.

### ● Aspects cliniques

Les symptômes sont ceux du syndrome maculaire. À l'examen du fond d'œil, il est possible de visualiser le DEP sous la forme d'une lésion arrondie ou ovale souvent centrale, à bords assez nets. Classiquement, on observe un bombement de la ligne de profil antérieur et postérieur de la lampe à fente. L'examen du fond d'œil peut montrer des signes associés de néovascularisation choroïdienne : hémorragies, exsudats.

### ● Examens complémentaires

L'angiographie à la fluorescéine permet en règle de préciser le caractère néovascularisé du DEP. Le DEP est plus ou moins fluorescent suivant sa forme clinique. Certains décollements sont hyperfluorescents d'emblée et leur fluorescence augmente en intensité mais pas en surface. D'autres apparaissent hypofluorescents aux temps précoces de la séquence, se colorant faiblement en cours d'examen. Ces dernières formes sont souvent associées à une hyperfluorescence des berges du décollement de l'épithélium pigmentaire.

L'angiographie au vert d'indocyanine va permettre une meilleure classification des DEP néovascularisés. On distingue ainsi les DEP associés à des anastomoses rétinohoroidiennes (cf. paragraphe précédent) des DEP présentant une encoche dans laquelle se trouve la néovascularisation choroïdienne occulte, et enfin des DEP surmontant une plaque de néovaisseaux occultes.

L'OCT peut permettre de retrouver ces différentes formes. Elle montre en général un soulèvement en dôme de la couche formée par l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs, avec un certain degré d'atténuation des structures sous-jacentes. Il est important de multiplier les coupes, en particulier dans les zones d'encoche de l'épithélium pigmentaire pour y trouver des signes évocateurs de néovaisseaux occultes.

### Références

- Axen-Siegel R, Ehrlich R, Rosenblatt I, Kramer M, Priel E, Yassur Y, Weinberger D. Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:453-9.
- Holz FG, Paulsenhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:504-10.
- Paulsenhoff D, Löffler D, Spital G, Rademacher M, Dohrmann J, Lommatzsch A, Bird AC. Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:533-8.
- Roquet W, Roudot-Thoraval F, Cocas G, Soubrane G. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88:636-42.
- Soto T, Iida T, Hagiwara N, Kishi S. Correlation of optical coherence tomography with angiography in retinal epithelial detachment associated with age-related macular degeneration. *Retina* 2008;28:910-4.

### ► Légendes

Aspect en angiographie à la fluorescéine, au vert d'indocyanine et en OCT d'un décollement de l'épithélium pigmentaire associé à des néovaisseaux occultes, traités par thérapie photodynamique.

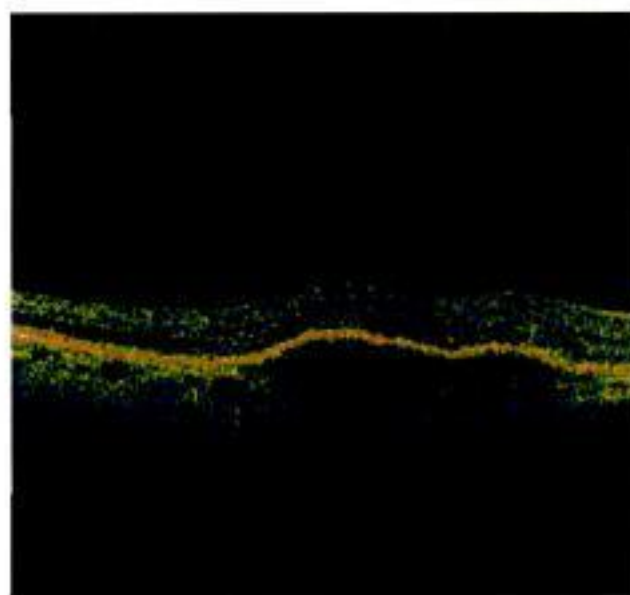
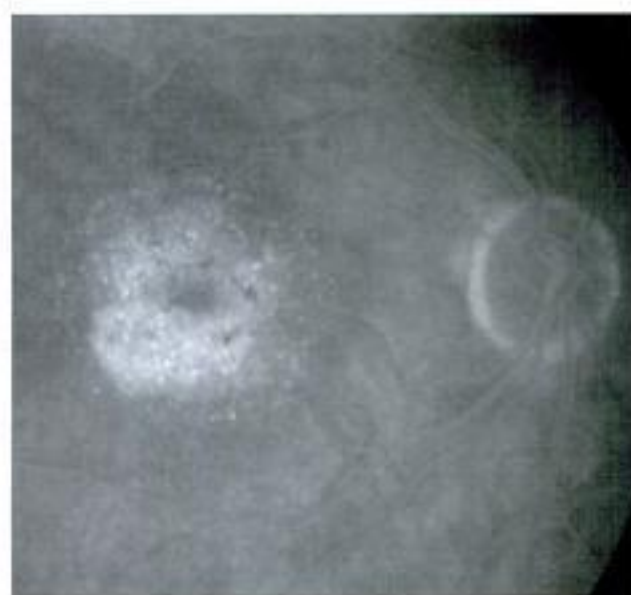
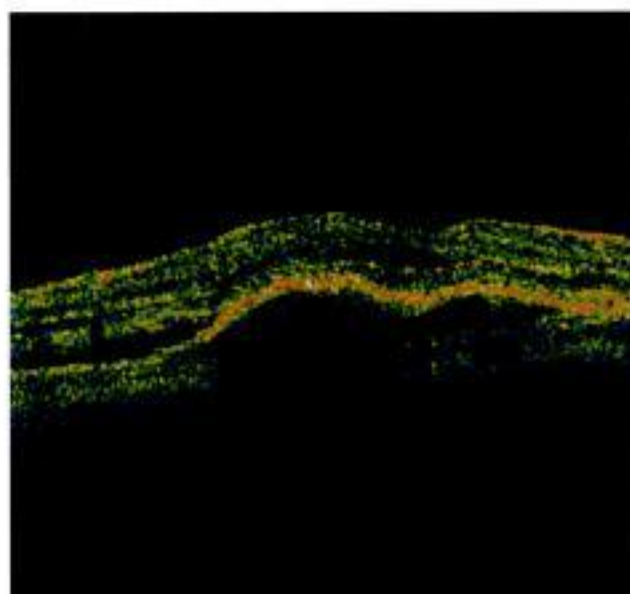
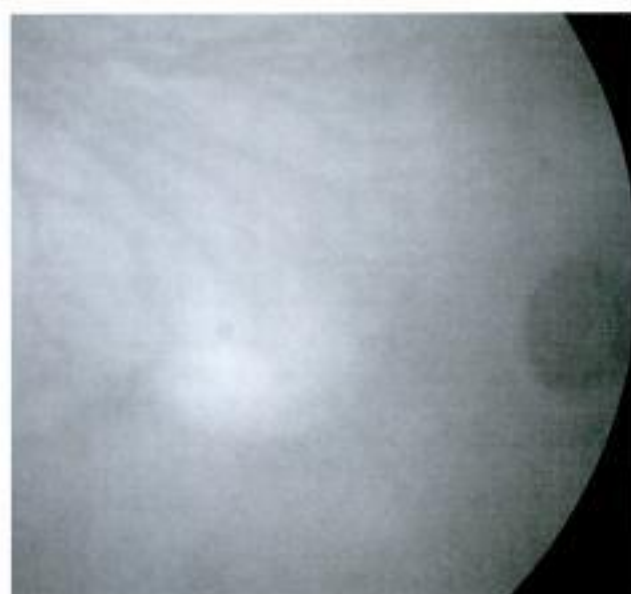
**a, b.** Angiographie à la fluorescéine à 1 min (a) et à 5 min (b).

**c.** Angiographie au vert d'indocyanine à 35 min (c).

**d.** OCT avant traitement.

**e, f.** Après traitement ; angiographie à la fluorescéine à 5 min (e) et OCT (f). Les néovaisseaux occultes donnent lieu en angiographie à la fluorescéine à une fluorescence inhomogène associée à des pin-points. L'angiographie au vert d'indocyanine confirme l'existence d'une plaque de néovaisseaux rétrofovéolaires. L'OCT révèle l'existence d'un DEP associé à une lame de décollement séreux rétinien (DSR). L'œil a été traité par thérapie photodynamique en raison d'une aggravation fonctionnelle importante. Trois mois après traitement, l'image angiographique est peu modifiée (e). En revanche, l'OCT montre une diminution de l'épaisseur du DEP et surtout la disparition du DSR (f).

a	b
c	d
e	f



## Décollements de l'épithélium pigmentaire (suite)

### ● Généralités sur la prise en charge

Les DEP associés à des anastomoses rétinocoroïdiennes sont en règle très difficiles à traiter. Leur évolution après photocoagulation ou après thérapie dynamique peut être pire que l'évolution spontanée. Les tentatives thérapeutiques actuelles associent une injection intravitréenne de triamcinolone à la réalisation soit d'une photocoagulation, soit d'une thérapie photodynamique. Ces tentatives sont en cours d'évaluation.

Les DEP associés à une néovascularisation située dans l'encoche du DEP sont probablement les formes de meilleur pronostic. Schématiquement, on essaie de traiter la néovascularisation sans se préoccuper de l'existence du DEP.

Les DEP surmontant une plaque de néovaisseaux occultes sont en règle des formes difficiles présentant un fort risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire. Ils constituent classiquement des contre-indications à la thérapie photodynamique. Celle-ci est cependant parfois proposée, faute de mieux, dans des formes très évolutives. Les tentatives actuelles essaient d'associer à la thérapie photodynamique une injection intravitréenne de triamcinolone.

### ● Histoire naturelle

L'évolution peut être très variable selon la forme de DEP. Tous les DEP peuvent présenter une aggravation fonctionnelle brutale dans le cas d'apparition d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire. Celle-ci donne lieu habituellement à une baisse de vision sévère.

À l'examen du fond d'œil, la déchirure est parfois bien perçue sous la forme d'une lésion hyperpigmentée associée à une plage dépigmentée de voisinage. Cet aspect est mieux visualisé en angiographie à la fluorescéine, qui montre à la phase aiguë une très forte hyperfluorescence de la zone dépigmentée. Avec le temps, cette hyperfluorescence s'atténue mais on observe en règle l'existence de plusieurs bandes de tonalité différente : une bande discrètement hyperfluorescente correspondant à la zone de DEP, une zone hypofluorescente correspondant à l'épithélium pigmentaire rétracté et enroulé sur lui-même, enfin une bande claire, correspondant à la zone dépigmentée. En angiographie au vert d'indocyanine, il est fréquent d'observer une inversion des tonalités avec une hyperfluorescence de la zone hyperpigmentée et une hypofluorescence de la zone dépigmentée. L'OCT permet de mieux visualiser la déchirure de l'épithélium pigmentaire montrant l'interruption nette du plan formé par l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs.

Les déchirures de l'épithélium pigmentaire sont souvent sévères, mais elles constituent fréquemment une forme de cicatrisation spontanée. Il est en effet rare de voir une néovascularisation choroïdienne continuer à se développer après constitution de la déchirure.

#### ► Légendes (p. 65)

**a à d.** Évolution vers la déchirure de l'épithélium pigmentaire après thérapie photodynamique. Avant traitement, angiographie à la fluorescéine à 5 min (a) ; angiographie au vert d'indocyanine à 37 min (b). Après traitement, cliché en lumière rouge (c) ; angiographie à la fluorescéine à 5 min (d). Aux temps tardifs de l'angiographie à la fluorescéine, on note une fluorescence inhomogène évocatrice de néovaisseaux occultes. Le temps tardif de l'angiographie au vert d'indocyanine confirme le diagnostic. Après thérapie photodynamique, on observe une déchirure de l'épithélium pigmentaire temporaire avec rétraction de l'épithélium pigmentaire bien visible sur le cliché effectué en lumière rouge. La zone découverte apparaît très claire en lumière rouge et hyperfluorescente en angiographie à la fluorescéine.

**e et f.** Schéma des forces de tension exercées sur l'EP. Après déchirure, les différents aspects observés selon la longueur d'onde utilisée découlent de leur pénétration au sein des tissus.

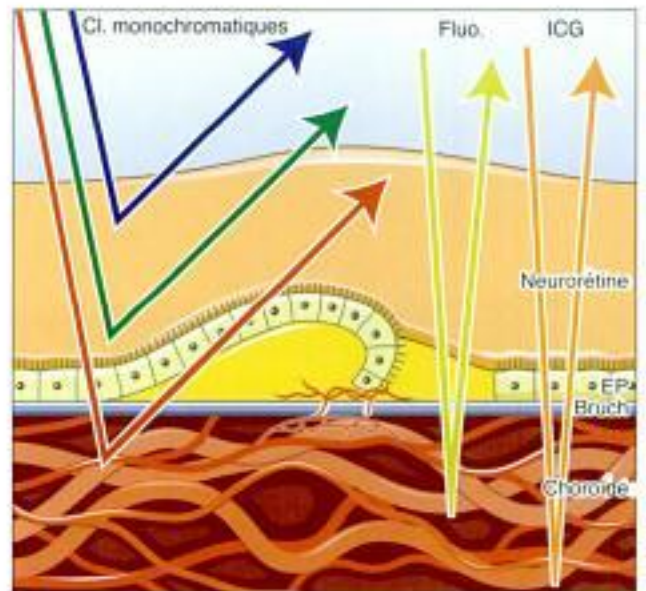
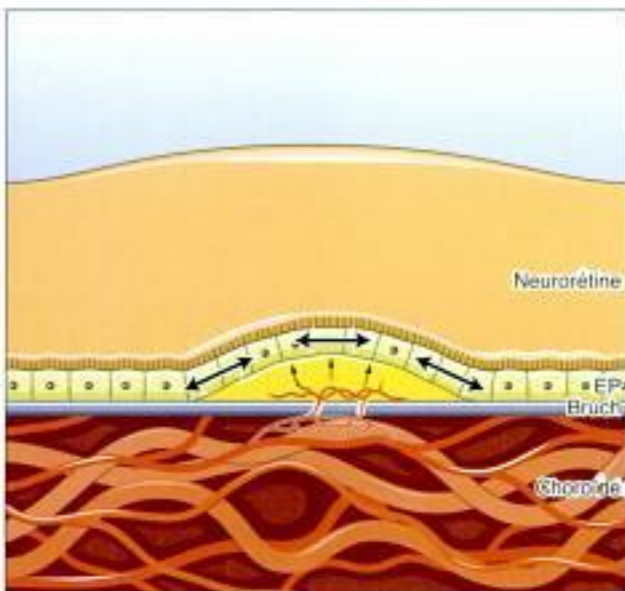
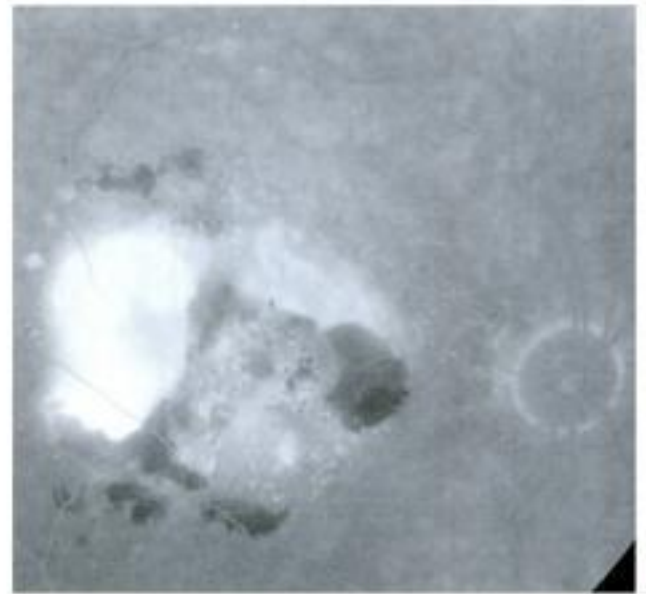
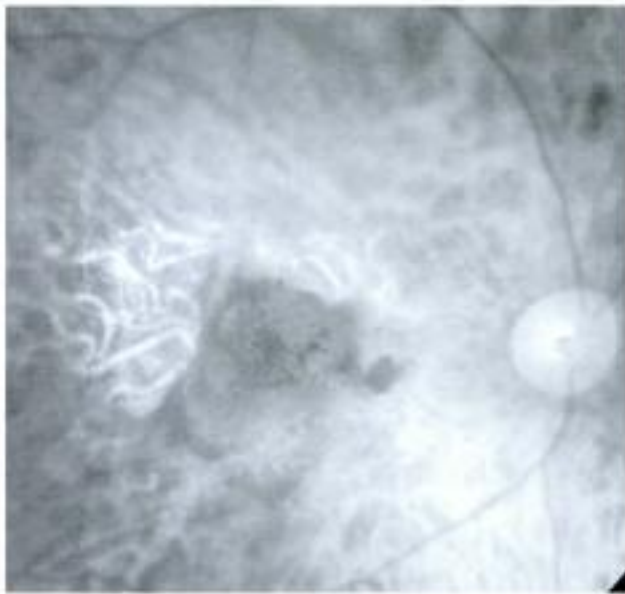
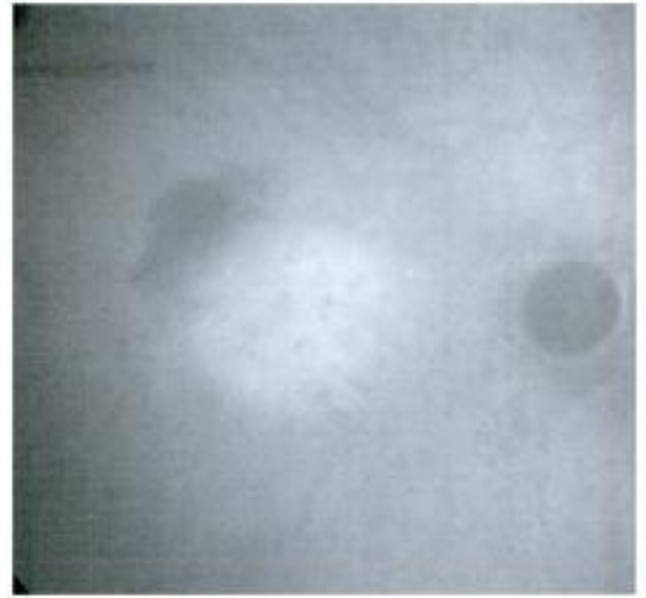
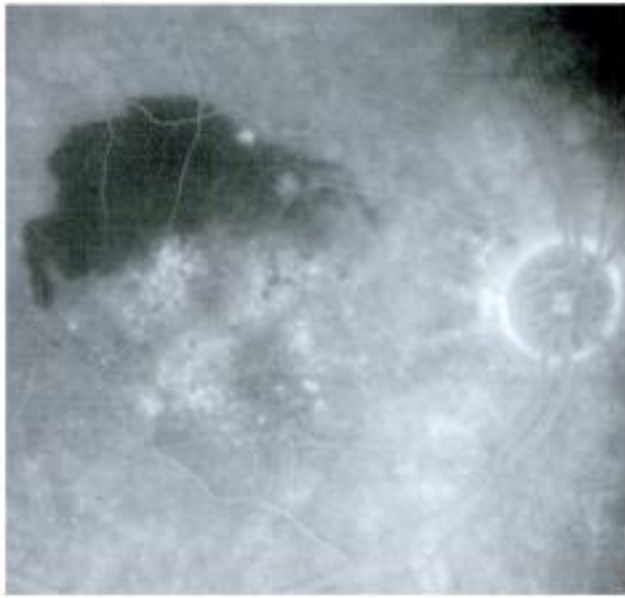
#### ► Légendes (p. 66-67)

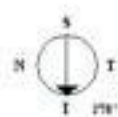
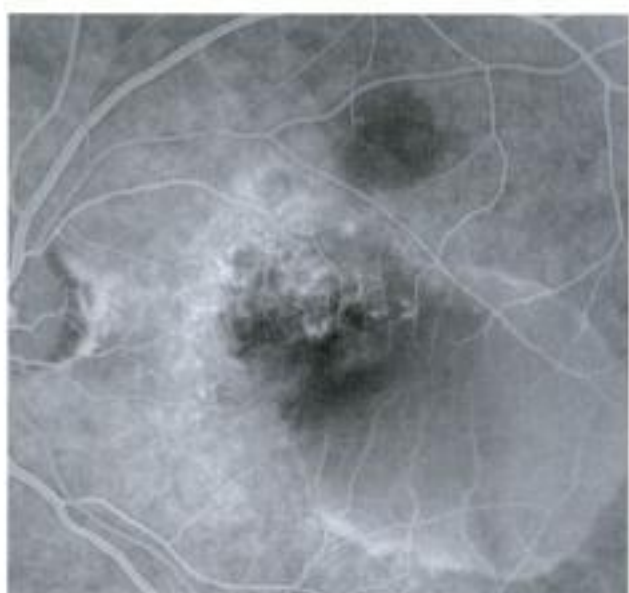
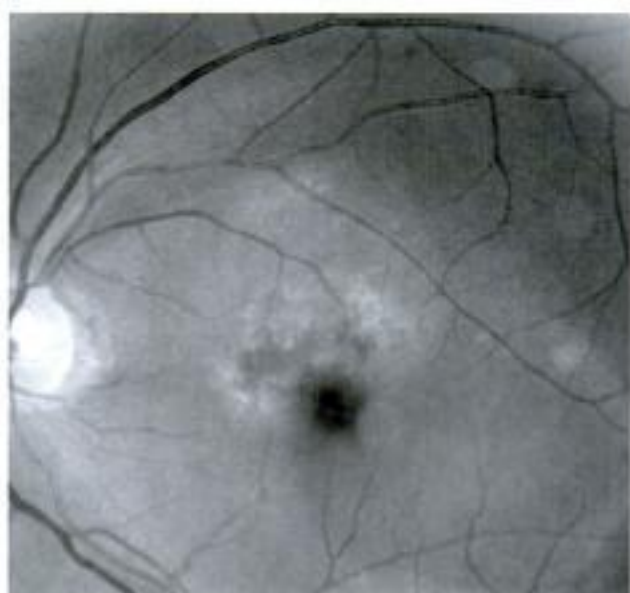
DEP sévère temporomaculaire ayant évolué spontanément vers une déchirure de l'EP : aspect en angiographie à la fluorescéine, au vert d'indocyanine et en OCT.

**a à f.** Avant traitement (p. 62), les néovaisseaux occultes sont associés à un DEP extrêmement saillant. L'OCT (e, f) ne montre pas de rupture dans la ligne formée par l'EP et les photorécepteurs.

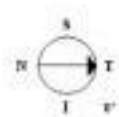
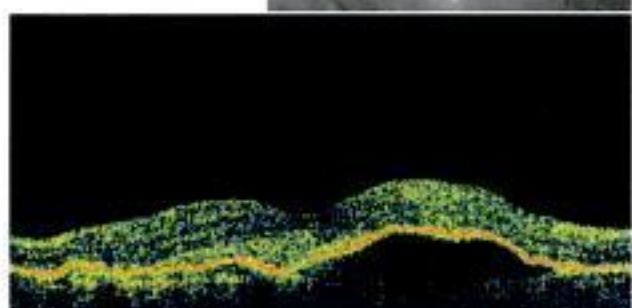
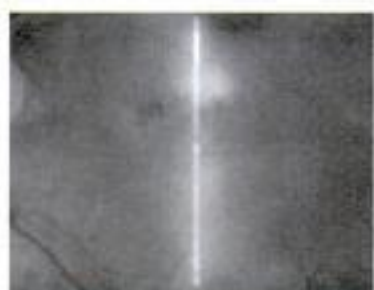
**a à f.** Déchirure spontanée (p. 63). Les examens montrent une zone dépigmentée temporaire, correspondant à la zone découverte. Cette lésion dépigmentée est fortement hyperfluorescente en angiographie à la fluorescéine (d). En revanche, elle est plutôt sombre en angiographie au vert d'indocyanine (e). L'OCT (f) montre bien la limite de la déchirure avec rupture du plan formé par l'EP et les photorécepteurs.

a	b
c	d
e	f

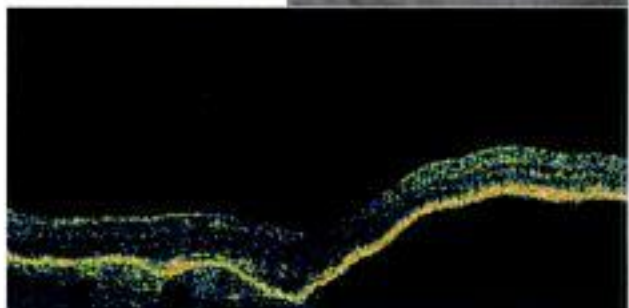


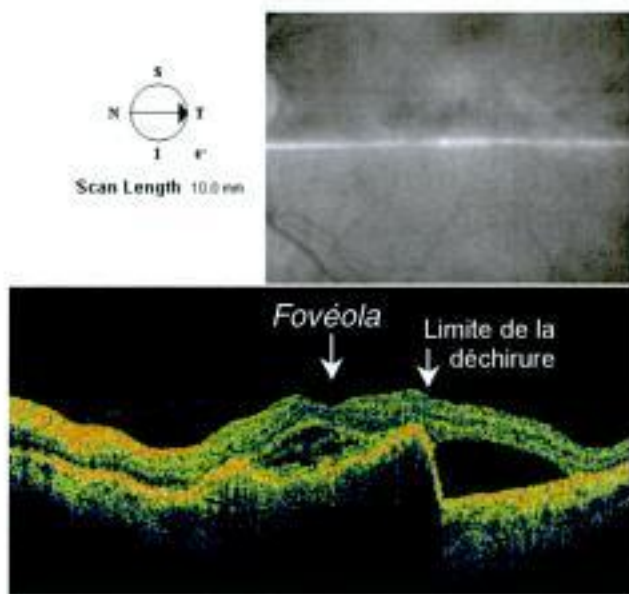
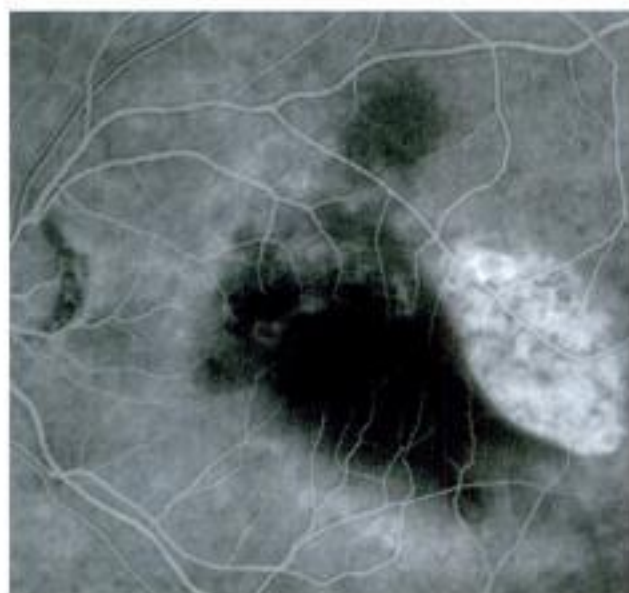


Scan Length 6.0 mm



Scan Length 4.0 mm





## Formes évoluées

### ● Généralités

Différentes formes correspondent aux stades tardifs de la DMLA. On distingue schématiquement des formes atrophiques étendues, des formes à prédominance fibreuse et des formes hémorragiques.

### ● Aspects cliniques

Les formes atrophiques DMLA atrophique peuvent correspondre à l'évolution de toutes les lésions sévères de la DMLA : extension de petites plages atrophiques, évolution vers l'atrophie d'une néovascularisation choroïdienne, des décollements ou déchirures de l'épithélium pigmentaire.

Les formes fibreuses correspondent à l'évolution d'une forme exsudative. On observe dans les cicatrizations, spontanées ou après thérapeutique, une prolifération fibreuse entraînant une augmentation d'épaisseur de la rétine centrale.

Les formes à prédominance hémorragique correspondent à l'apparition brutale d'une hémorragie sous-rétinienne qui peut parfois fuser dans le vitré et donner de véritables hémorragies intravitréennes.

Les formes hémorragiques entraînent une baisse d'acuité visuelle souvent brutale. En revanche, les formes atrophiques ou fibreuses évoluent plus lentement. Les formes atrophiques sont en règle compatibles avec une moins mauvaise vision que les formes fibreuses, en particulier lorsque ces formes surviennent dans les suites de thérapeutiques comme la thérapie photodynamique.

### ● Examens complémentaires

En angiographie, les formes atrophiques donnent lieu à une visibilité anormale des gros vaisseaux choroïdiens. Les formes fibreuses et les formes hémorragiques réalisent un masquage de la fluorescence choroïdienne aux temps précoces. Les formes fibreuses se colorent tardivement alors que les hémorragies demeurent sombres tout au long de la séquence.

L'angiographie au vert d'indocyanine peut permettre de visualiser, à travers une hémorragie peu dense, une lésion néovasculaire sous-jacente. Cependant, les hémorragies sont souvent trop épaisses pour permettre le passage de la lumière infrarouge.

En OCT, l'atrophie se caractérise par une diminution d'épaisseur parfois considérable de la rétine centrale. On observe en règle une hyperreflectivité des couches profondes qui se prolonge vers l'arrière. Les formes fibreuses ou hémorragiques donnent lieu à une augmentation de la réflectivité en OCT, sans visualisation des structures sous-jacentes.

### ● Généralités sur la prise en charge

Les formes atrophiques et les formes fibreuses ne donnent lieu à aucune prise en charge thérapeutique spécifique. En particulier, il pourrait être nuisible d'effectuer des séances de thérapie photodynamique sur une fibrose sous-rétinienne, l'ensemble pouvant aboutir à une rétraction parfois massive de la rétine autour de la cicatrice.

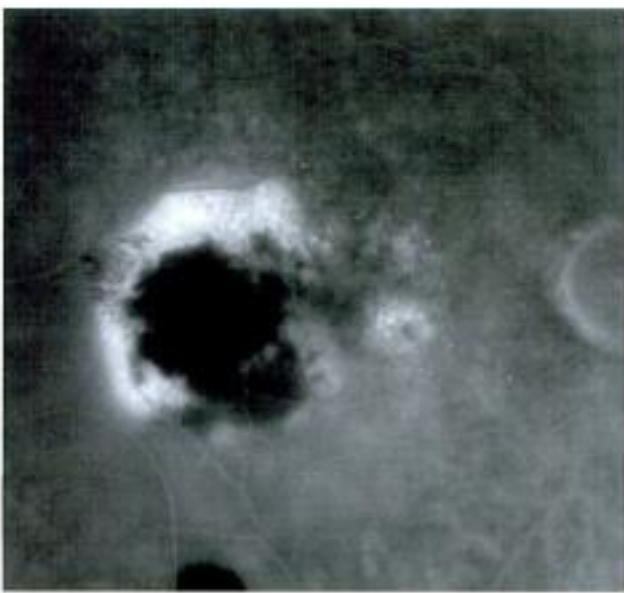
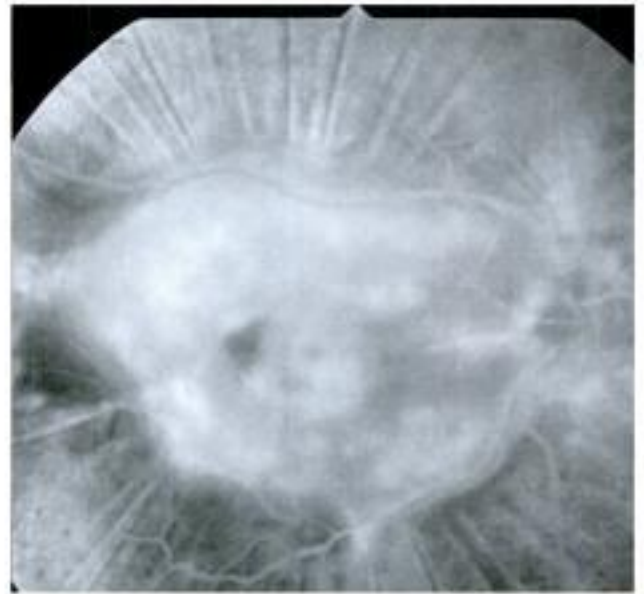
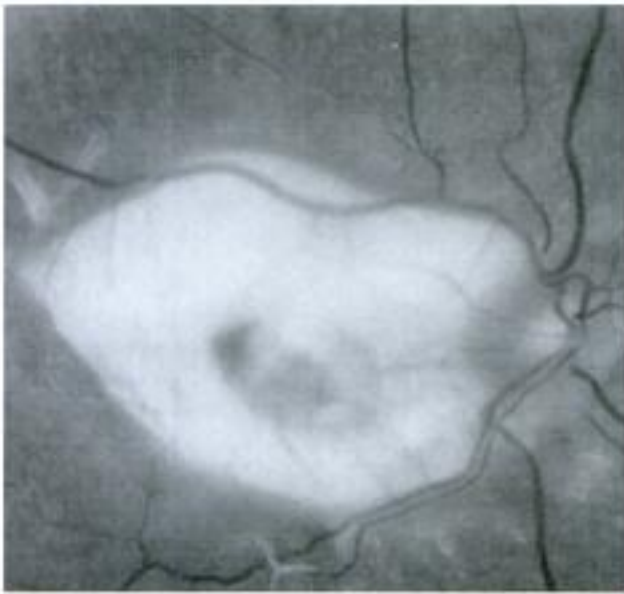
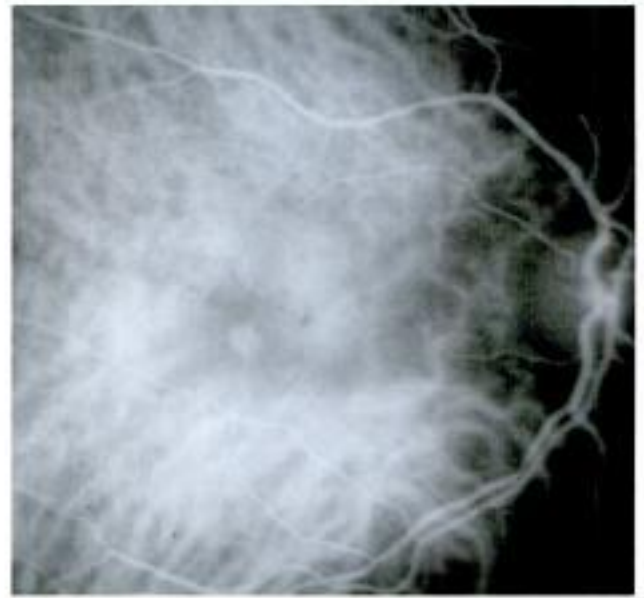
#### » Légendes

**a à d.** Premier exemple. Évolution vers une fibrose majeure après hématome sous-rétinien. Cliché en lumière verte (a) ; angiographie au vert d'indocyanine (ICG) à 1 min (b) ; image finale en lumière verte (c) et en angiographie à la fluorescéine (d). Anastomose rétinohémorragique que l'on peut deviner sur le cliché en lumière verte et confirmée par l'angiographie au vert d'indocyanine. L'évolution spontanée s'est faite vers l'hématome sous-rétinien majeur. Après résorption de l'hémorragie, on observe une lésion fibreuse très étendue du fond d'œil associée à des plis de rétraction choroïdiens.

**e, f.** Deuxième exemple. Forme hémorragique. Aspect en angiographie à la fluorescéine et en ICG. L'hématome réalise un masquage absolu de la fluorescence choroïdienne. On observe une hyperfluorescence des berges. En ICG, l'hémorragie masque également, ce qui traduit une épaisseur de sang importante.

a	b
c	d
e	f







# Formes frontières de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

*Drusen dominants*

*Drusen cuticulaires*

*Dystrophie pseudovitelliforme*

*Sclérose aréolaire centrale*

*Maladie de Stargardt à révélation tardive*

*Diabète et surdité hérédité de la mère*

*Dystrophie maculaire de Sorsby*

*Dystrophie de type North Carolina*

*Autres causes de néovascularisation choroïdienne*

*Vasculopathie polypédoïde choroïdienne idiopathique*

Les affections décrites ici n'entrent pas, à proprement parler, dans le cadre de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Cependant, elles constituent des diagnostics différentiels parfois trompeurs de certaines formes cliniques de DMLA. Bien plus, par leurs aspects cliniques, elles correspondent à de véritables formes frontières de la maladie.

On pourrait préciser que certaines de ces affections ont en commun avec la DMLA l'accumulation de matériels sous-rétiniens correspondant à des drusen ou à des dépôts centraux. D'autres affections donnent lieu à des atrophies du pôle postérieur pouvant simuler une DMLA atrophique. Enfin, d'autres maladies, telle la vasculopathie polypédoïde choroïdienne idiopathique, vont donner lieu à des manifestations exsudatives et/ou hémorragiques du fond d'œil, très proches de ce qui est observé dans la néovascularisation choroïdienne compliquant la DMLA.

Une meilleure connaissance de ces formes frontières devrait permettre de mieux comprendre la pathogénie de la DMLA, qui demeure, aujourd'hui encore, assez mal connue.

## Drusen dominants

### ● Généralités

Les drusen dominants ont été décrits dans le cadre d'affections appelées, selon les publications *Dojne Honeycomb Retinal dystrophy*, *Malattia leventinese* ou *dominantly inherited radial basal laminar drusen*. Il s'agit d'affections rétinienne d'origine génétique causées par une mutation unique du gène *EFEMP1* situé sur le bras court du chromosome 2. Cette dystrophie rétinienne a été initialement rapportée dans une famille vivant dans la vallée Léventine en Suisse. Plus récemment, une autre affection caractérisée par des drusen dominants associés à une DMLA a été décrite dans une famille nord-américaine.

### ● Génétique

Une mutation unique, avec remplacement de l'arginine par un tryptophane en position 345 du gène *EFEMP1* qui est situé sur le bras court du chromosome 2, a été identifiée chez la majorité des patients présentant des drusen dominants. La fonction exacte de ce gène n'est pas connue. On le suspecte d'intervenir dans la formation de la matrice extracellulaire. Il a été proposé récemment qu'une accumulation anormale de cette matrice à l'intérieur des cellules de l'épithélium pigmentaire, ou entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch, pourrait favoriser la formation des drusen dans cette affection comme peut-être dans la DMLA.

Cependant, d'autres travaux ont mis en évidence, dans certains cas de drusen dominants, une anomalie génétique située sur le bras long du chromosome 6 (6q14). Récemment, des anomalies génétiques situées également sur le bras long du chromosome 6 ont été identifiées, aboutissant à un tableau de drusen dominants associés à une dégénérescence maculaire. Il s'agissait de drusen beaucoup plus fins, très longtemps compatibles avec une excellente vision. Ces anomalies génétiques sont situées dans une région qui pourrait être responsable également d'une dystrophie maculaire ressemblant au Stargardt.

### ● Aspects cliniques

Les drusen dominants sont des drusen blanc-jaunâtres situés sous l'épithélium pigmentaire et caractérisés par une distribution autour de la macula et parfois du nerf optique selon une répartition radiaire. Les drusen sont nombreux, brillants, souvent réfringents, collés les uns aux autres au pôle postérieur. On peut observer des altérations pigmentaires correspondant à de véritables métaplasies fibreuses avec hyperplasie.

### ● Examens complémentaires

Les drusen sont fortement autofluorescents. En angiographie, ils prennent fortement le colorant tandis que les zones hyperplasiques demeurent sombres. En angiographie au vert d'indocyanine, on observe une coloration tardive des drusen.

### ● Histoire naturelle

L'acuité visuelle est habituellement maintenue jusqu'à la cinquième décennie, mais les patients peuvent avoir une aggravation ultérieure aboutissant souvent à la cécité légale aux alentours de la septième décennie. La baisse d'acuité visuelle peut être due au développement d'une atrophie, plus rarement à l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne.

### ● Traitement

Il n'existe pas de traitement connu de l'affection. Il est de règle de proposer au patient une autosurveillance régulière, une protection vis-à-vis des radiations solaires. Par analogie à la DMLA, une supplémentation en vitamines antioxydantes et zinc est souvent proposée. Cependant, de nombreux auteurs préfèrent éviter la prescription de vitamine A chez les patients jeunes, craignant de favoriser une évolution potentielle vers l'atrophie maculaire.

### Références

- Forni S, Babel J. Clinical and histological study of the disease of Leventina. Disease belonging to the group of hyaline degenerescences of the posterior pole. *Ophthalmologica* 1962;143: 313-22.
- Kulazeva M, Traboulsi EL, Yu Z, et al. A new locus for dominant drusen and macular degeneration maps to chromosome 6q14. *Am J Ophthalmol* 2000;130:197-202.
- Marmorstein LY, Munier FL, Arsenijevic Y, et al. Aberrant accumulation of EFEMP1 underlies drusen formation in Malattia Leventinese and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13067-72.
- Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, et al. A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Dojne honeycomb retinal dystrophy. *Nature Genet* 1999;22:199-202.
- Tartelin EE, Gregory-Evans CY, Bird AC, et al. Molecular genetic heterogeneity in autosomal dominant drusen. *J Med Genet* 2001;38:381-4.

### ■ Légendes

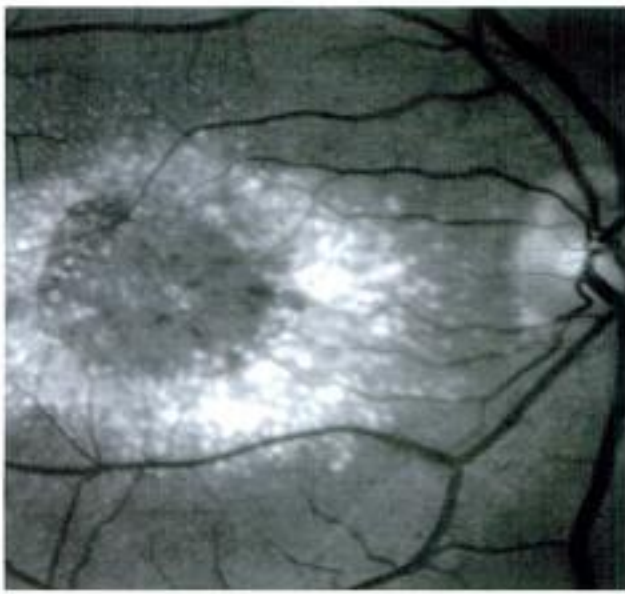
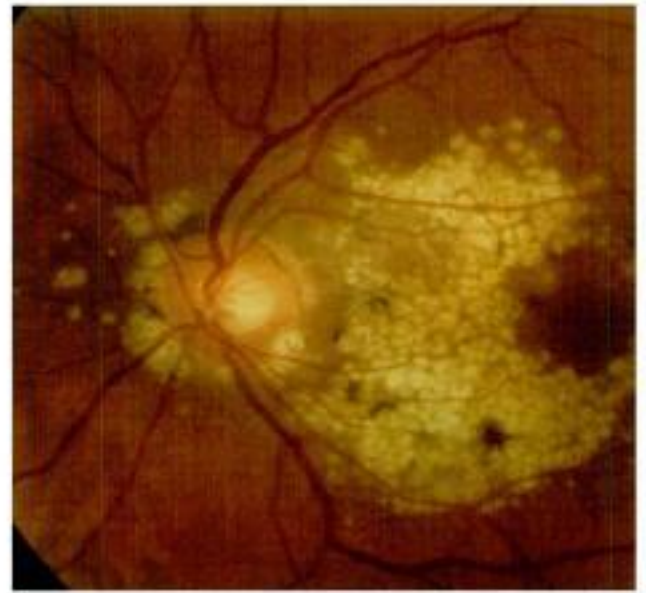
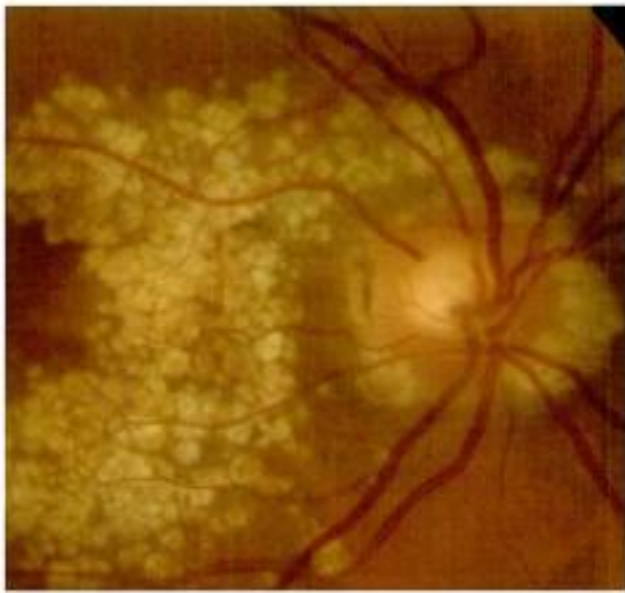
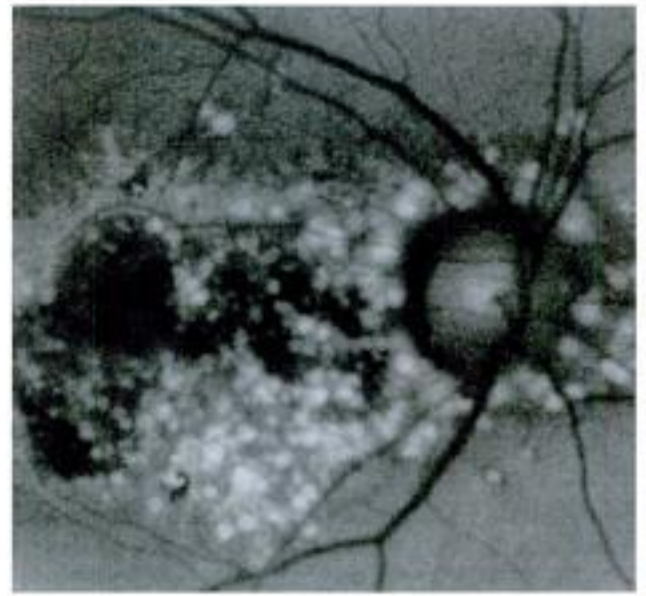
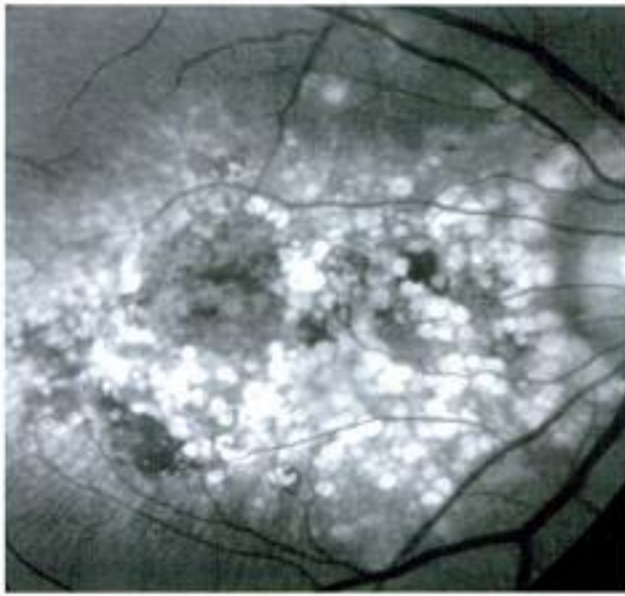
#### Malattia leventinese

**a, b.** Premier exemple. Cliché en lumière verte (a). Malattia leventinese typique faite de drusen serrés les uns contre les autres, à disposition radiaire périmumaculaire s'étendant jusqu'à la papille, associés à des zones d'hyperplasie de l'épithélium pigmentaire. Noter l'aspect un peu peigné à la périphérie de la lésion. Les drusen sont fortement autofluorescents (b). (Clichés : Pr Eric Souied, service du Pr Soubrane, Créteil.)

**c, d.** Deuxième exemple. Rétinographies en couleurs œil droit et gauche, montrant des drusen inter-papillo-maculaires, à disposition radiaire typique. (Clichés : Moorfields Eye Hospital, Londres.)

**e, f.** Troisième exemple. Disposition périmumaculaire radiaire typique sur le cliché en lumière verte (e). Hyperfluorescence des drusen en angiographie au vert d'indocyanine à 30 min (f). (Clichés : Pr Eric Souied, service du Pr Soubrane, Créteil.)

a	b
c	d
e	f



## Drusen cuticulaires

### ● Généralités

Les drusen cuticulaires, ou *basal laminar drusen*, constituent une affection rare, caractérisée par un épaississement nodulaire de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire. Ces taches blanches disséminées du fond d'œil prédisposent fortement le patient à l'accumulation d'un matériel vitellin central, de nature inconnue. L'affection ne semble pas être familiale. L'âge habituel de diagnostic est entre 40 et 60 ans.

### ● Aspects cliniques

L'affection est longtemps asymptomatique. Le diagnostic est parfois évoqué à l'examen du fond d'œil sur la coexistence de petites taches disséminées du pôle postérieur avec un matériel sous-rétinien central mesurant de 1 à 2 diamètres papillaires. L'affection est parfois découverte en raison d'une baisse d'acuité visuelle, en règle modérée. Une diminution de la sensibilité au contraste dans les hautes et moyennes fréquences, ainsi qu'une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune ont été rapportées.

### ● Examens complémentaires

Le matériel central est parfois très autofluorescent.

En angiographie à la fluorescéine, ce matériel se colore rapidement, dès les temps artériels de la séquence. La fluorescence augmente à son niveau et l'imprégnation par le colorant est forte aux temps tardifs, simulant parfois une véritable diffusion anormale du colorant évocatrice de néovaisseaux choroïdiens. L'aspect angiographique le plus caractéristique reste celui des drusen. Il s'agit de taches blanches innombrables du fond d'œil, beaucoup mieux visibles en angiographie qu'elles ne l'étaient au fond d'œil. Ces taches blanches sont contiguës et sont fortement hyperfluorescentes aux temps artérioveineux de la séquence, donnant à l'image angiographique un aspect décrit en « ciel étoilé », ou en « voie lactée », extrêmement caractéristique.

En angiographie au vert d'indocyanine, les drusen sont silencieux. Le matériel peut donner lieu à une fluorescence tardive inhomogène.

En tomographie à cohérence optique (OCT), le matériel est profond et fortement réfléchissant.

### ● Histoire naturelle

En l'absence de néovascularisation associée, le pronostic de l'affection peut être considéré comme satisfaisant. Une étude a précisé que l'acuité visuelle moyenne des patients était de 5/10 après un suivi moyen de 2 ans. Cependant, le matériel se résorbe mais l'ensemble évolue vers l'atrophie centrale. Une complication néovasculaire peut survenir, grevant de façon importante le pronostic visuel.

### ● Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'affection. Comme dans toutes les maculopathies, il convient d'attirer l'attention des patients sur la nécessité d'une protection solaire et d'une autosurveillance régulière à la recherche de métamorphopsies ou d'aggravation brutale de celles-ci.

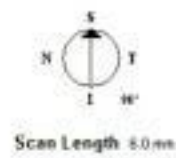
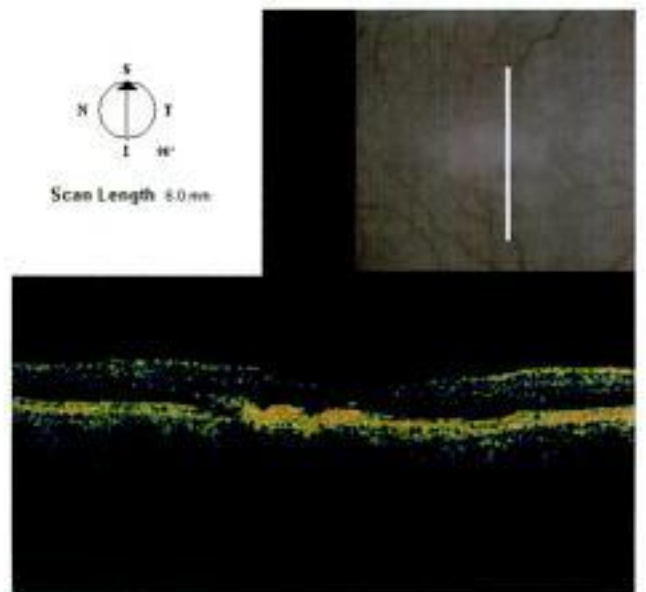
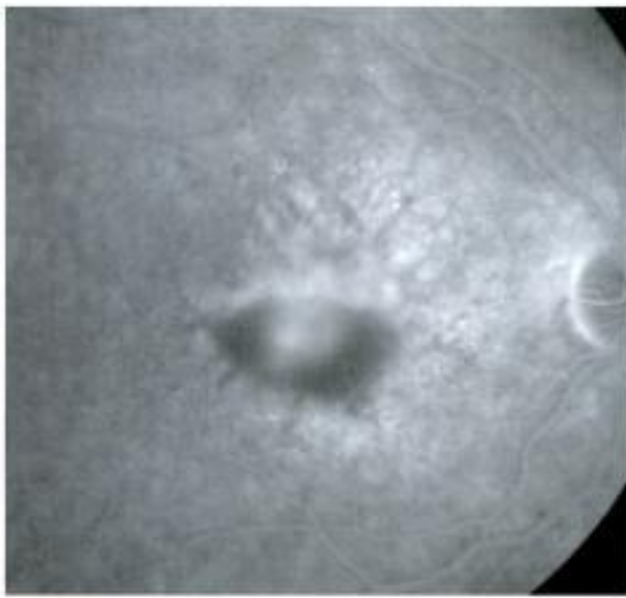
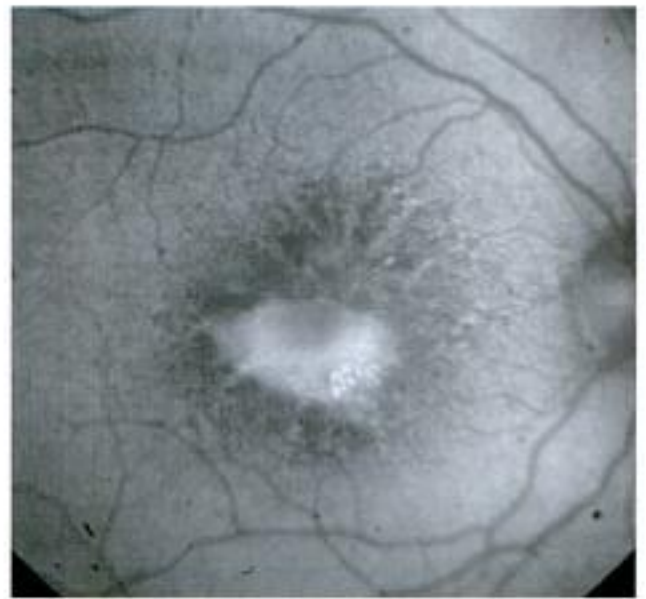
### Références

- Cohen SY, Meunier J, Soubrane G et al. Visual function and course of basal laminar drusen combined with vitelliform macular detachment. *Br J Ophthalmol* 1994;78:437-40.
- Cass JDM, Jallow S, Davis B. Adult vitelli form macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol* 1985;99:445-59.
- Kenyon KR, Maumenee AC, Ryan SJ, et al. Diffuse drusen and associate complications. *Am J Ophthalmol* 1985;100:119-28.
- Meunier J, Cohen SY, Debibié C, Quantel G. Five years evolution of basal laminar drusen combined with vitelliform macular detachment. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1366-7.
- Quaranta M, Buglione M, Lo Schiavo Ella R, et al. Angiographie au vert d'indocyanine des drusen de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire rétinien associés à du matériel pseudo-vitelliforme. *J Fr Ophthalmol* 1998; 21:185-90.

### ► Legendes

**a à f.** Aspect en lumière verte (a), autofluorescence (b), angiographie à la fluorescéine (c) et au vert d'indocyanine (d, e), et en OCT (f) de drusen cuticulaires associés à du matériel pseudovitellin. Le matériel central est bien observé au fond d'œil ; il est fortement autofluorescent. Les images obtenues en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine sont inhomogènes. L'OCT (f) montre un épaississement assez régulier de la couche formée par les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Cf. un second exemple typique d'évolution dans le chapitre 5, p. 174.

a	b
c	d
e	f



## Dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte

### ● Généralités

La dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte, ou dystrophie vitelliforme fovéomaculaire débutant à l'âge adulte, a longtemps été appelée dégénérescence pseudovitelliforme de l'adulte, et considérée alors comme une affection acquise. Cependant, de nombreux travaux récents permettent de classer cette affection dans le cadre des dystrophies, c'est-à-dire des maladies d'origine génétique. La transmission est autosomique dominante. Le matériel accumulé est éosinophile, PAS positif, il s'accumule entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire. À ce matériel s'associerait une accumulation de lipofuscine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire.

Le lien entre cette affection et les dystrophies réticulées maculaires (dystrophies en ailes de papillon, dystrophies de type *pattern*) est discuté. Certains auteurs sont convaincus qu'il s'agit des mêmes affections, et que l'évolution peut se faire d'un type à l'autre chez un même patient.

### ● Aspects cliniques

L'affection est habituellement asymptomatique avant l'âge de 50 ans. La baisse de vision est lente et progressive, et s'accompagne parfois de métamorphopsies stables. L'examen du fond d'œil met en évidence une lésion arrondie ou ovale, unique, mesurant entre un tiers de diamètre papillaire (DP) et un DP. La lésion apparaît très discrètement surélevée, jaune.

### ● Examens complémentaires

Le matériel peut être observé sur le cliché effectué en lumière verte, comme sur le cliché effectué en lumière rouge. Une autofluorescence du matériel est souvent retrouvée.

En angiographie à la fluorescéine, le matériel est hypofluorescent aux stades initiaux, avant de s'imprégner plus ou moins vite. L'imprégnation est parfois très forte, pouvant simuler une véritable diffusion de colorant. L'imprégnation du matériel par le colorant se fait parfois de façon inhomogène, en cocarde.

En angiographie au vert d'indocyanine, le matériel central peut donner lieu à une fluorescence inhomogène tardive.

L'OCT montre une bande hyperréflective surmontant l'épithélium pigmentaire. On observe parfois un pseudodédoublement de la couche formée par l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs, et une certaine atténuation des structures sous-jacentes (effet masque).

L'électro-oculogramme est habituellement normal ou très discrètement altéré.

### ● Histoire naturelle

Le matériel central se fragmente avec le temps et l'évolution se fait fréquemment vers l'atrophie maculaire. L'affection peut se compliquer de l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne, qui s'accompagne habituellement d'une exacerbation brutale des métamorphopsies et parfois d'hémorragies. Le risque néovasculaire a été chiffré de 5 à 15 %, selon les séries.

Le pronostic de l'affection reste cependant assez bon, la majorité des patients conservant pendant de nombreuses années une acuité visuelle supérieure à 5/10 au moins à un œil. C'est donc à un âge habituellement très avancé que les patients parviennent au stade de scotome central bilatéral.

### ● Généralités sur la prise en charge

Aucun traitement médical n'a été évalué dans la prévention ou le traitement de la dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte. La prescription de vitamines antioxydantes et de zinc est souvent proposée, par analogie aux formes débutantes de DMLA. La photocoagulation au laser, la thérapie photodynamique (PDT) ou l'administration d'anti-VEGF ne se conçoivent qu'en cas de complication néovasculaire. En particulier, la PDT, testée en l'absence de néovaisseaux, n'a pas donné de résultats dans une série publiée. Comme dans toutes les maculopathies, il convient d'attirer l'attention du patient sur la nécessité d'une protection solaire et sur l'autoévaluation effectuée œil par œil, à la recherche de métamorphopsies. Aux stades avancés, en cas de gêne visuelle, une rééducation de type basse vision doit être proposée.

### Références

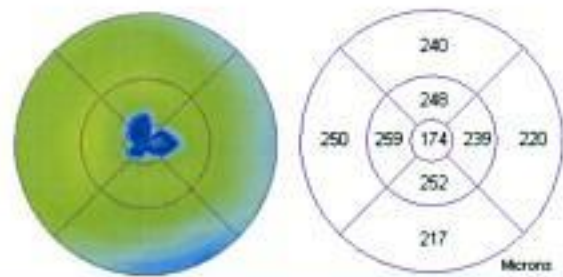
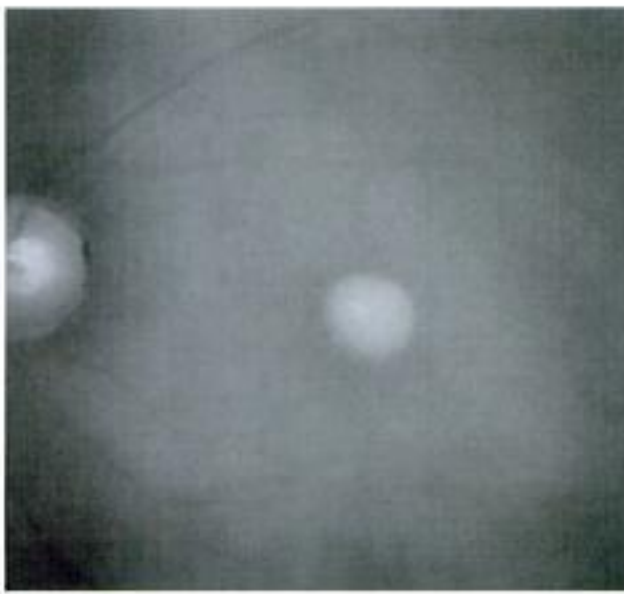
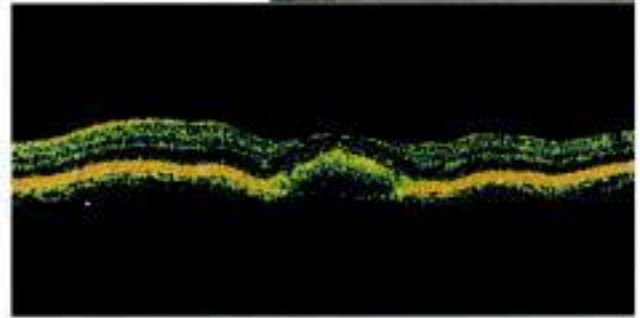
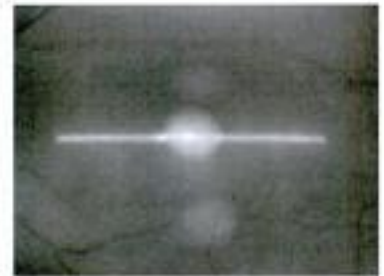
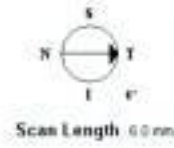
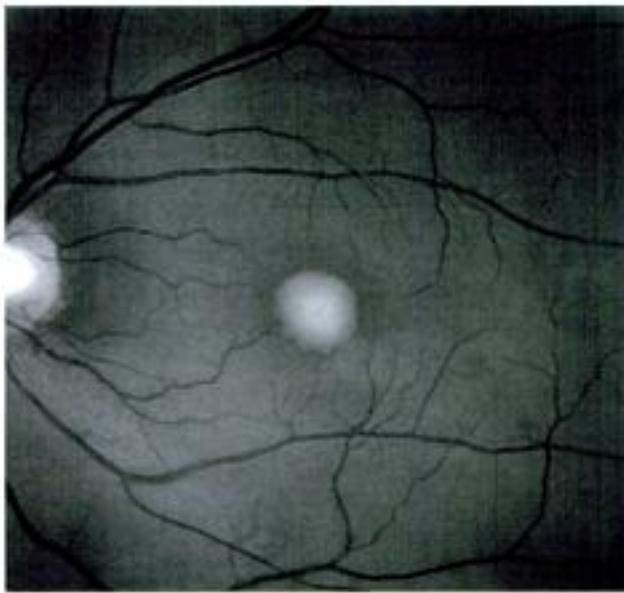
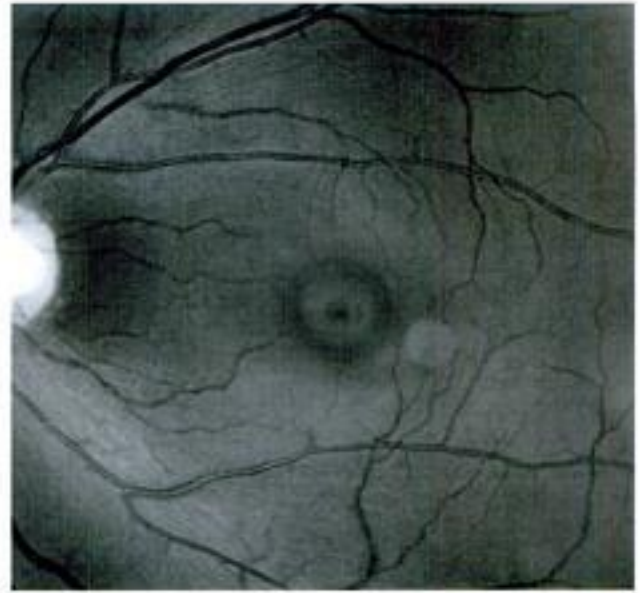
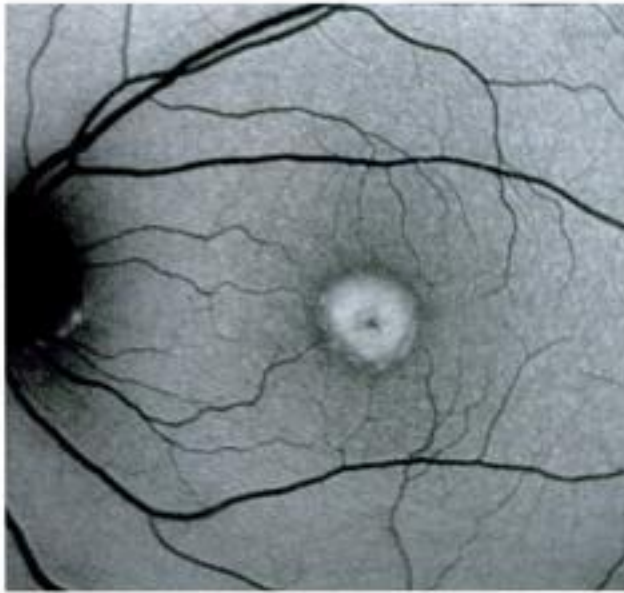
- Benhamou N, Souied EH, Zolf R, Coscas G, Soubrane G. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: a study by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;136:962-4.
- Brecher R, Bird AC. Adult vitelliform macular dystrophy. *Eye* 1990;4:210-5.
- Cohen SV, Chretien P, Cochard C, Coscas G. Monozygotic twin sisters with adult vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1990;116:246-7.
- Ergun E, Costa D, Skakter J, Yannuzzi LA, Sturm M. Photodynamic therapy and vitelliform lesions. *Retina* 2004;24:399-406.
- Glacet-Bernard A, Soubrane G, Coscas G. Dégénérescence vitelliforme de l'adulte : étude prospective d'une série de 85 patients. *J Fr Ophthalmol* 1990;13:407-20.
- Vine AK, Schatz H. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980;89:680-769.

### ► Légendes

**a à f.** Aspect en autofluorescence (a), en lumières monochromatiques (b, c, e) et en OCT (d, f) d'une dystrophie pseudovitelliforme. Le matériel apparaît sous la forme d'une lésion arrondie, à bords assez nets. Il semble assez homogène dans sa composition. Ce matériel est fortement autofluorescent. L'OCT (d) montre une surélévation de la couche formée par l'épithélium pigmenté et les photorécepteurs. On n'observe pas d'œdème maculaire associé. L'image OCT du bas (f) correspond au mapping. Il est à noter que, pour le calcul de l'épaisseur rétinienne, le logiciel effectue un « moyennage » qui va totalement modifier l'image de la rétine. Noter également l'image en trèfle du centre du mapping traduisant l'instabilité de fixation. Ces images aberrantes obtenues sur logiciel sont expliquées par le fait que cette fonction a été créée pour mesurer l'œdème maculaire, en particulier dans la rétinopathie diabétique, plutôt que les surélévations de l'épithélium pigmentaire.

a	b
c	d
e	f





## Sclérose aréolaire centrale

### ● Généralités

La sclérose aréolaire centrale ou sclérose choroïdienne aréolaire centrale ou encore dystrophie choroïdienne et épithéliale centrale aréolaire autosomique dominante est une affection rare, à transmission autosomique dominante. Une mutation avec remplacement de l'arginine par le tryptophane en position 142 du gène *peripherin/RDS* a été impliquée comme pouvant être l'une des causes de cette dystrophie maculaire assez rare. Un autre locus sur le bras court du chromosome 17 (17p13) a été identifié par une recherche génomique effectuée chez une grande famille originaire du nord de l'Irlande.

### ● Aspects cliniques

L'affection est caractérisée par le développement d'une dépigmentation progressive de la région maculaire débutant à l'adolescence, habituellement sans aucun symptôme. Une atrophie périfovéale se développe progressivement, en l'absence de drusen associés. L'acuité visuelle est habituellement altérée dans la quatrième ou cinquième décennie.

### ● Examens complémentaires

L'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme sont habituellement normaux aux stades initiaux. Ils peuvent montrer des modifications mineures avec le temps. On peut aussi noter des anomalies de la vision des couleurs.

En angiographie à la fluoresceïne, la lésion est le siège d'une transmission de la fluorescence choroïdienne. Il a été rapporté également des petites anomalies périphériques sous forme d'hyperfluorescences localisées.

### ● Histoire naturelle

L'évolution se fait vers l'extension en surface de l'atrophie. La gêne visuelle est tardive, mais alors sévère.

### ● Généralités sur la prise en charge

Il n'existe pas de traitement spécifique. Par analogie à la DMLA, il est souvent proposé une supplémentation vitaminique et du zinc, parfois de la lutéine. Comme dans toutes les maculopathies, il convient d'encourager le patient à se protéger du soleil et à effectuer une rééducation basse vision dès que nécessaire.

### Références

- Hoyng CB, Deutman AF. The development of central areolar choroidal dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;34:87-93.
- Hoyng CB, Heurink P, Testers L, et al. Autosomal dominant central areolar choroidal dystrophy caused by a mutation in codon 142 in the peripherin/RDS gene. *Am J Ophthalmol* 1996;121:623-9.
- Hughes AE, Lotery AJ, Silvestri G. Fine localization of the gene for central areolar choroidal dystrophy on chromosome 17p. *J Med Genet* 1998;35:770-2.
- Klevering BJ, van Driel M, van Hagenouw AJ, van De Pol DJ, Deutman AF, Pinckers AJ, et al. Central areolar choroidal dystrophy associated with dominantly inherited drusen. *Br J Ophthalmol* 2002;86:91-6.
- Lotery AJ, Ennis KT, Silvestri G, et al. Localisation of a gene for central areolar choroidal dystrophy to chromosome 17p. *Hum Mol Genet* 1996;5:705-8.
- Noble KG. Central areolar choroidal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1977;84:310-8.
- Yanagihashi S, Nakazawa M, Kurotaki J, et al. Autosomal dominant central areolar choroidal dystrophy and a novel Arg195Leu mutation in the peripherin/RDS Gene. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1458-61.

### ► Légendes

Forme tardive de sclérose aréolaire centrale diagnostiquée chez un patient de 50 ans. Atrophie périfovéale.

**a.** Cliché en couleurs, atrophie périmaculaire, visibilité des gros vaisseaux choroïdiens à travers l'atrophie.

**b.** Cliché en lumière rouge ; le trajet des vaisseaux choroïdiens est mieux précisé sur ce cliché.

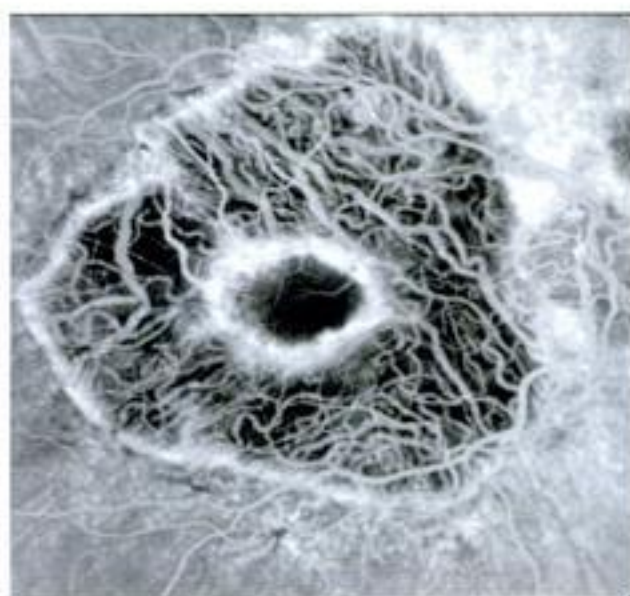
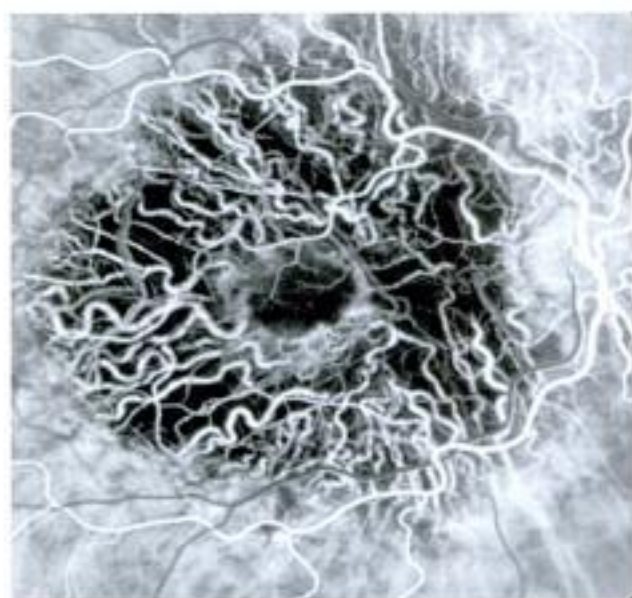
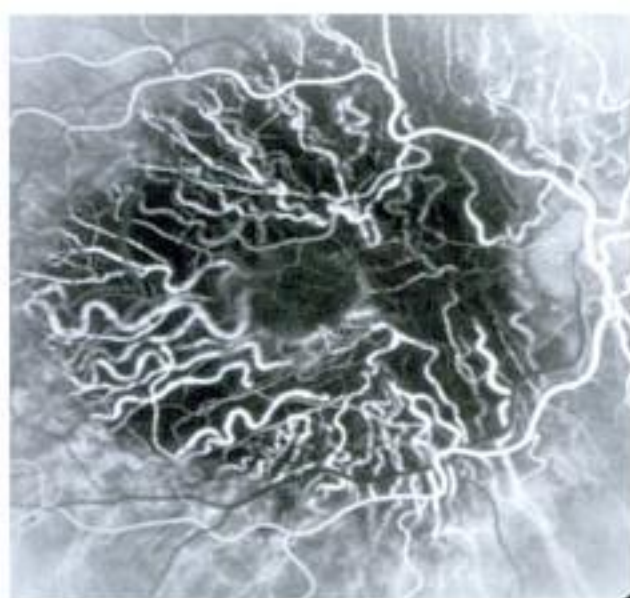
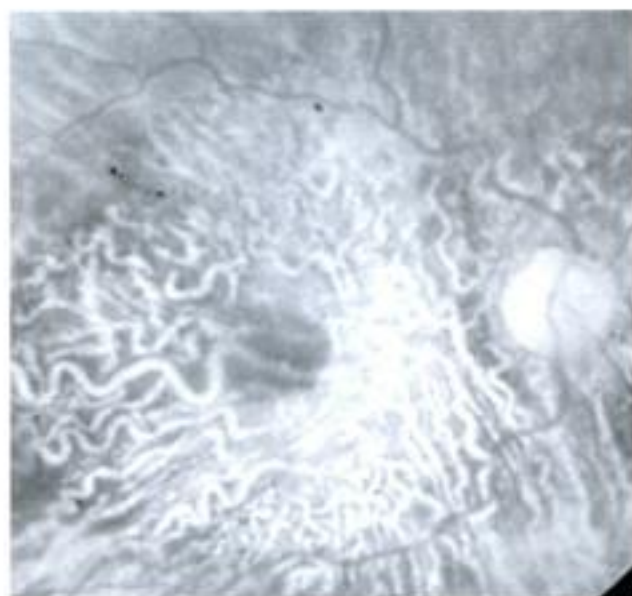
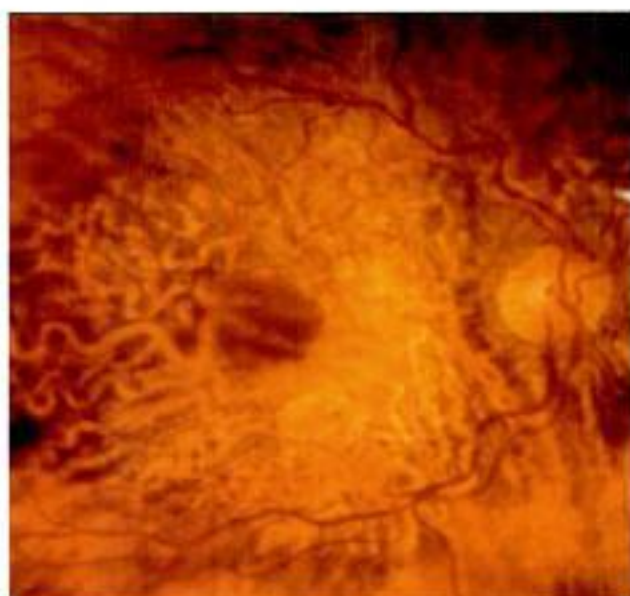
**c.** Neuf secondes, les vaisseaux choroïdiens se remplissent précocement.

**d.** Douze secondes, le centre de la macula paraît épargné.

**e.** Deux minutes, on observe une limite nette entre la zone atrophiée et la partie centrale de la macula.

**f.** Cinq minutes, pas de diffusion anormale de colorant.

a	b
c	d
e	f



## Maladie de Stargardt à révélation tardive

### ● Généralités

La maladie de Stargardt est l'une des plus fréquentes des dystrophies maculaires héréditaires. Elle est causée par une mutation du gène *ABCA4* (anciennement nommé *ABCR*) avec une transmission autosomique récessive. Si l'affection est connue depuis 1909, elle a donné lieu à une discussion quant à son lien éventuel avec le fundus flavimaculatus, décrit en 1963. Il apparaît aujourd'hui qu'il s'agit de formes cliniques différentes d'une même et unique affection.

Le gène responsable de l'affection est impliqué dans le transport de rétinoïdes des photorécepteurs aux cellules de l'épithélium pigmentaire. Une anomalie de ce transport aboutit à un dépôt d'un composant majeur de la lipofuscine appelé A2E à l'intérieur de l'épithélium pigmentaire. Cette accumulation pathologique entraîne une modification de fonction de l'épithélium pigmentaire, avec pour conséquence une dégénérescence secondaire des photorécepteurs. Il y aurait plus de 400 variations dans la séquence de ce gène susceptible d'entraîner la maladie de Stargardt. Certains variants de cette affection n'entraînent de conséquences fonctionnelles qu'à un âge avancé de la vie et sont habituellement appelés maladie de Stargardt à révélation tardive. Il est à noter qu'un modèle animal existe chez la souris, chez laquelle l'absence de ce gène entraîne une diminution de l'adaptation à l'obscurité et des dépôts anormaux d'A2E dans l'épithélium pigmentaire.

Différents travaux permettent d'aboutir à des hypothèses quant à la pathogénie de la maladie. Lorsque l'A2E est exposé à la lumière, l'épithélium pigmentaire présente une tendance à l'apoptose qui est donc favorisée par la lumière et en particulier la lumière bleue. L'A2E entraîne une surproduction d'oxygène singulet, ce qui va générer des corps agressifs appelés époxydes, susceptibles d'entraîner des dommages importants de l'ADN. La vitamine E pourrait contrer en partie ces phénomènes.

### ● Aspects cliniques

La maladie de Stargardt est habituellement caractérisée par une baisse d'acuité visuelle survenant en règle à l'adolescence. Cependant, 20 % des patients n'auraient des symptômes qu'à partir de la cinquième décennie. Ces symptômes sont en règle plus modérés que ceux observés chez l'enfant ou l'adolescent.

Les anomalies rétinienues sont caractérisées par une atrophie maculaire et l'existence de taches blanches situées au niveau de l'épithélium pigmentaire appelé *flecks*. Un aspect en « métal battu » de la macula centrale a été décrit, appelé également maculopathie en œil de bœuf.

Lorsque l'atrophie est absente et que l'on n'observe que des taches blanches flavimaculées, l'affection est habituellement appelée sous le nom de fundus flavimaculatus (FFM).

### ● Examens complémentaires

L'autofluorescence du fond d'œil donne une excellente image dans le cadre du Stargardt. On observe le plus souvent une autofluorescence majeure, plus importante encore à proximité des plages atrophiques. Les plages atrophiques donnent lieu en revanche à une image très sombre en autofluorescence. L'hypothèse couramment admise est que l'augmentation de la fluorescence correspond aux cellules de l'épithélium pigmentaire contenant de grandes quantités de lipofuscine. Les cellules présentent alors un grand risque de dégénérescence des photorécepteurs.

En angiographie à la fluorescéine, la maladie de Stargardt est caractérisée habituellement par un silence choroïdien en raison du masquage dû à l'accumulation de lipofuscine. Le silence choroïdien est cependant d'intensité variable d'un patient à l'autre. Les *flecks* sont habituellement hyperfluorescents.

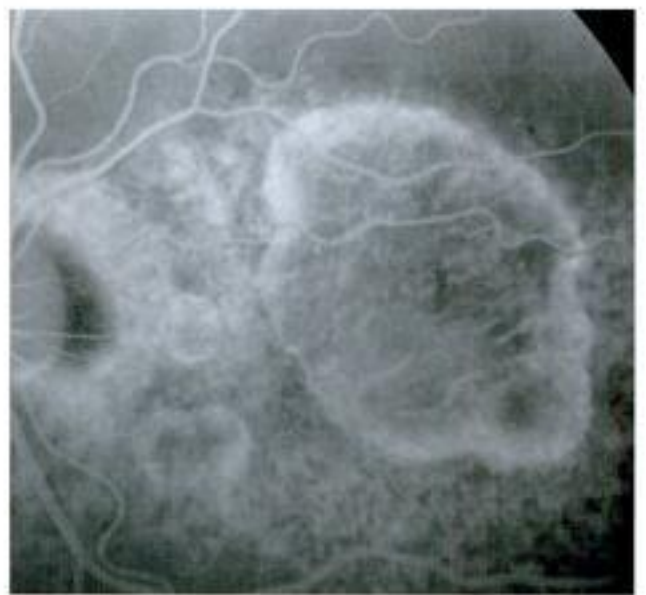
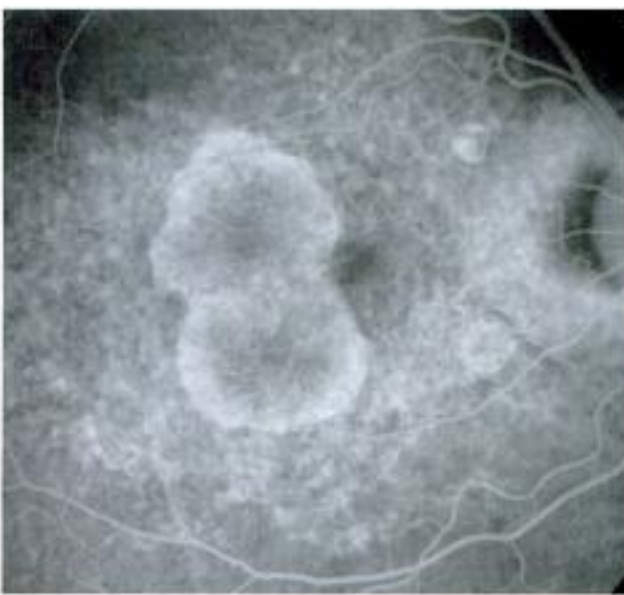
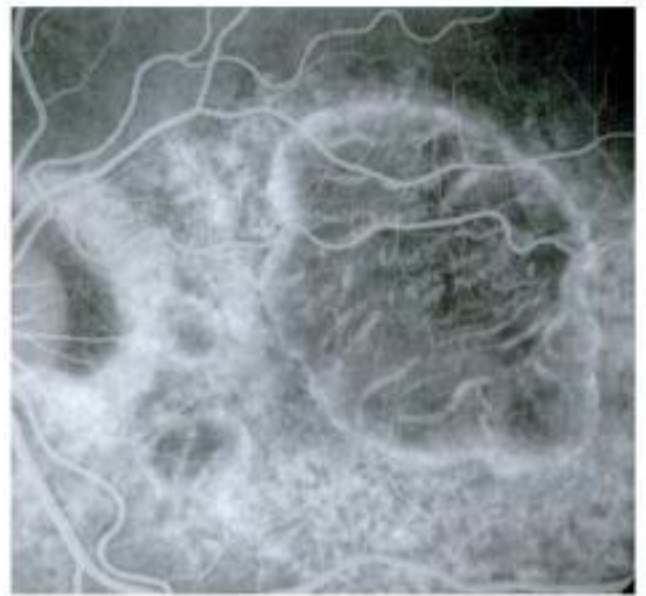
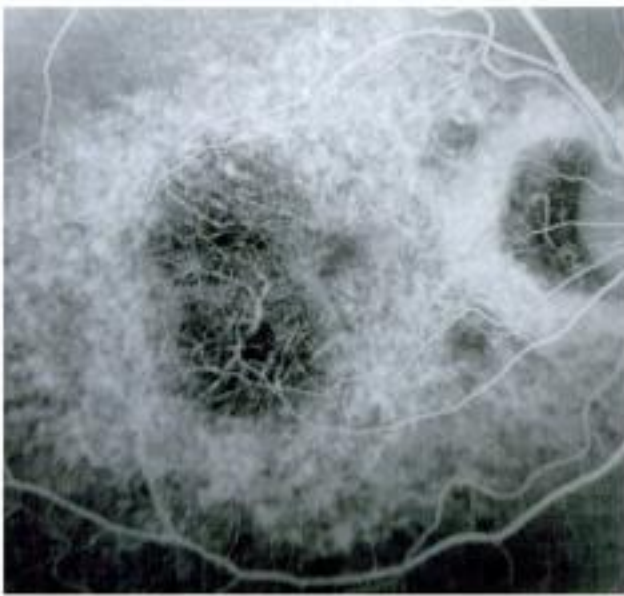
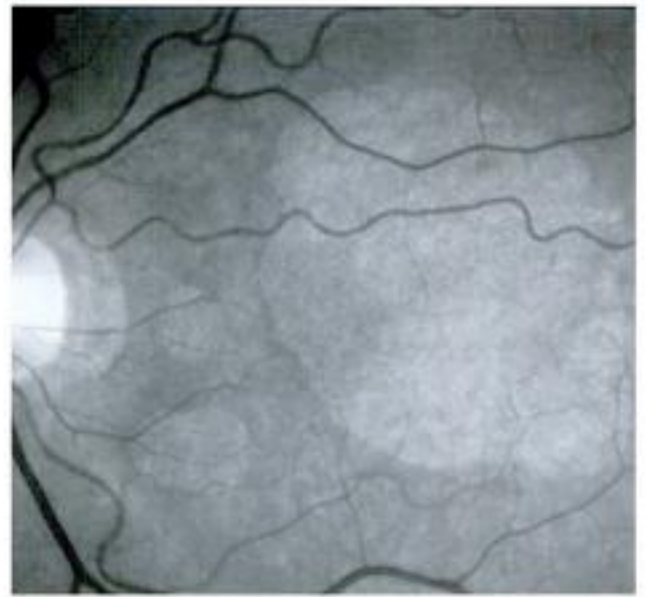
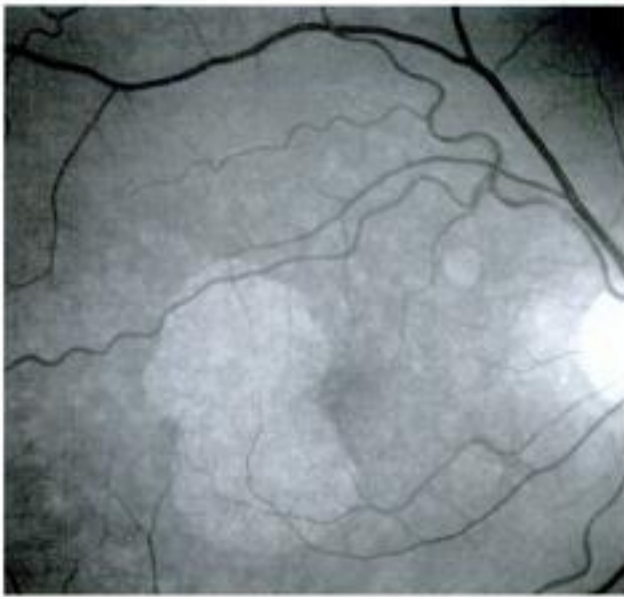
### Références

- Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet* 2000;67:487-91.
- Bellmann C, Holz FG, Schapp O, Voldker HE, Otto TP. Topography of fundus autofluorescence with a new confocal scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmolog* 1997;94:385-91.
- Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, et al. Cell loss in the ageing retina: relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1691-9.
- Fish G, Grey R, Sehmi RS, et al. The dark choroid in posterior retinal dystrophies. *Br J Ophthalmol* 1981;65:399-63.
- Francois P, Turut P, Puauch B, Hache JC. Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol* 1975;33:817-46.
- Kaplan J, Gerber S, Langst-Piet D, et al. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet* 1993;5:308-11.
- Lois N, Holder GE, Burce C, et al. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 2001;119:399-69.

### ■ Légendes

**a à f.** Maladie de Stargardt à révélation tardive, découverte chez une patiente de 75 ans. Clichés en lumière verte (a, b) ; angiographie aux temps précoces (c, d) et tardifs (e, f) œil droit et œil gauche. Les clichés en lumière verte montrent des plages atrophiques à bords nets à droite comme à gauche. Cependant, on observe des petites lésions blanchâtres de voisinage. Aux temps précoces, l'atrophie est entourée d'une fluorescence très inhomogène, évocatrice de maladie de Stargardt. Aux temps tardifs, on observe une simple coloration de l'atrophie.

a	b
c	d
e	f



## Maladie de Stargardt à révélation tardive (suite)

### ● Histoire naturelle

L'évolution se fait en règle vers l'atrophie maculaire.

Des cas de survenues de néovaisseaux choroïdiens ont été rapportés.

### ● Généralités sur la prise en charge

Les adultes atteints tardivement par la maladie de Stargardt présentent en général des formes assez modérées, d'évolution lente et le recours à la réduction à type basse vision n'est donc pas constant.

Parmi les approches thérapeutiques modernes, une supplémentation en vitamine E pourrait peut-être, dans l'avenir, être proposée compte tenu de différentes études (cf. « Généralités »). En revanche, une supplémentation en vitamine A est très discutée, dans la mesure où elle risque d'accentuer l'évolution vers l'atrophie en favorisant l'accumulation de lipofuscine. Les approches thérapeutiques potentielles pourraient se focaliser sur la prescription d'isotrétinoïne (*13-cis-retinoic acid*). Cette molécule est connue pour pouvoir ralentir la synthèse des éléments qui vont constituer l'A2E. Ainsi, un traitement par cette molécule pourrait potentiellement limiter l'accumulation pathologique de lipofuscine et donc ralentir la baisse d'acuité visuelle dans la maladie de Stargardt. Il ne s'agit pour l'heure que d'hypothèses, nécessitant des travaux complémentaires avant d'aboutir à des recommandations thérapeutiques.

### Références (suite)

Radu RA, Mata NL, Nusinowitz S, et al. Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4742-7.

Rivera A, White K, Stoltz H, et al. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2000;67:800-13.

Sparrow JR, Zhou J, Ben-Shabat S, et al. Involvement of oxidative mechanisms in blue-light-induced damage to A2E-laden RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1222-7.

Sparrow JR, Vollmer-Snarr HR, Zhou J, et al. A2E-epoxides damage DNA in retinal pigment epithelial cells. Vitamin E and other antioxidants inhibit A2E-epoxide formation. *J Biol Chem* 2003;278:18207-13.

von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. In vivo fundus autofluorescence in macular dystrophies. *Arch Ophthalmol* 1997;115:609-15.

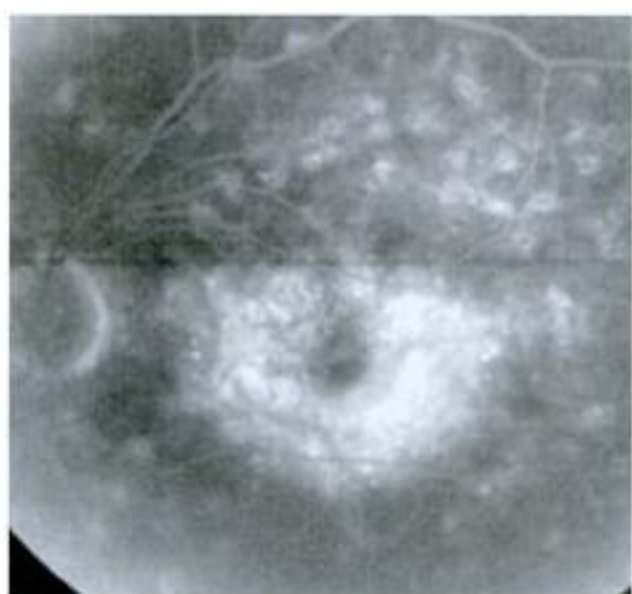
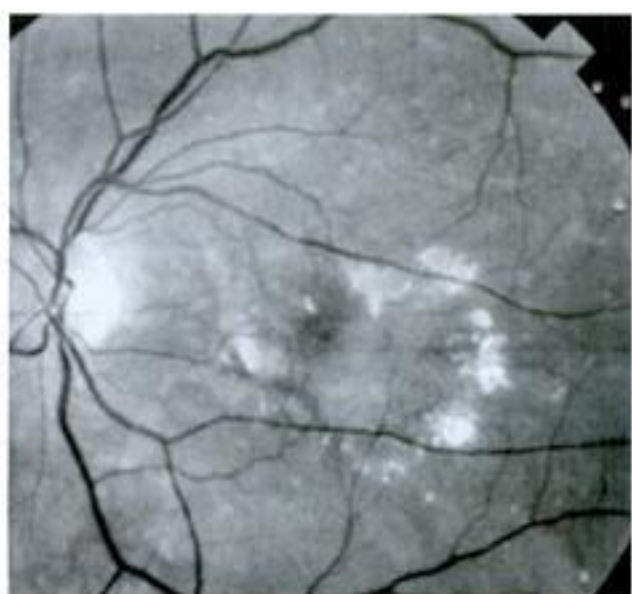
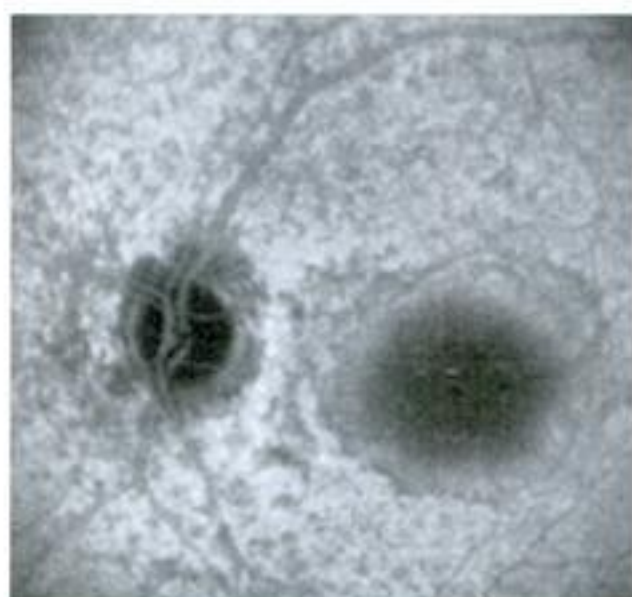
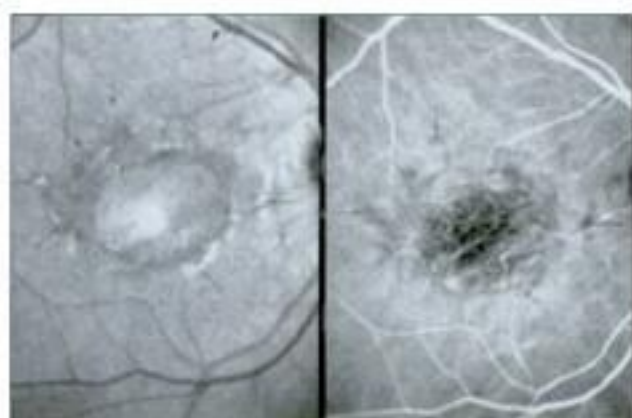
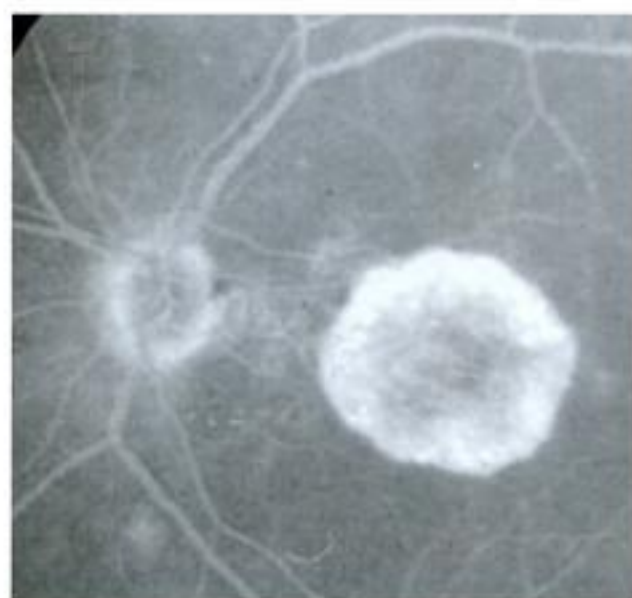
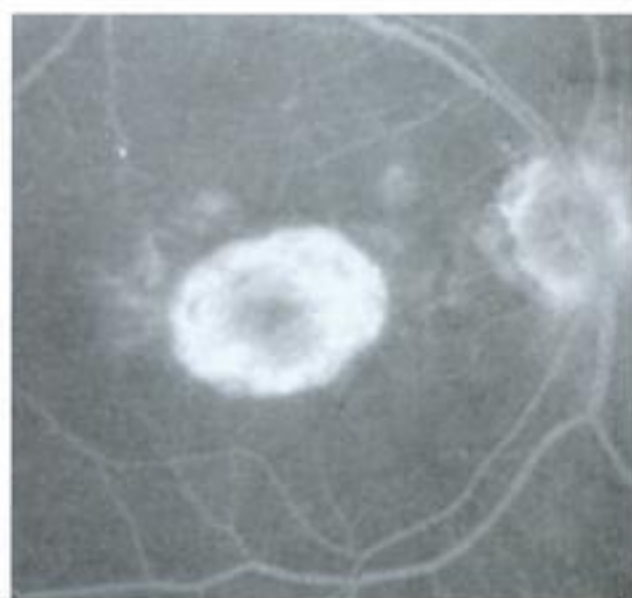
Webster AR, Heon E, Lotery AJ, et al. Analysis of allelic variation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1179-89.

### ► Légendes

**a à d.** Maladie de Stargardt à révélation tardive. Clichés en angiographie à la fluorescéine (a, b, c) et en autofluorescence (d). Si l'atrophie pouvait paraître isolée sur les angiographies à la fluorescéine, les clichés en autofluorescence montrent bien le caractère diffus de la maladie avec en particulier des petites taches sombres, disséminées, entourant les plages atrophiques.

**e, f.** Maladie de Stargardt compliquée de néovaisseaux choroïdiens de type occulte. On observe à l'œil gauche des exsudats. En angiographie à la fluorescéine, l'aspect de maladie de Stargardt est très typique avec des petites taches blanches hyperfluorescentes disséminées au pôle postérieur associées à des lésions de nature atrophique, centrales. La fluorescence inhomogène aux temps tardifs à l'œil gauche est le seul signe évocateur de néovaisseaux choroïdiens occultes. (Clichés : Pr Eric Souied, service du Pr Soubrane, Créteil.)

a	b
c	d
e	f



## Diabète et surdité hérités de la mère

### ● épidémiologie et étiologie

Le syndrome de diabète et surdité hérités de la mère (*maternally inherited diabetes and deafness* [MIDD]) a été décrit récemment. Il s'agit d'une affection génétique liée à une mutation de l'ADN mitochondrial avec substitution d'une guanine par une adénine en position 3243. Il associe principalement un diabète de type 2 à une surdité d'apparition progressive. Diabète et surdité sont retrouvés chez la mère. En France, cette mutation est retrouvée chez 2 % des formes familiales de diabète de type 2.

La constatation d'anomalies pigmentaires réticulées prédominant dans la région maculaire est habituelle. Dans une série française de 35 cas, elle a été retrouvée chez 85,7 % des patients étudiés. La fréquence de l'atteinte maculaire pourrait être variable selon l'origine ethnique (beaucoup plus rare dans les séries japonaises).

### ● Diagnostic

Le diagnostic de MIDD repose sur les critères principaux de cette affection : un diabète d'origine maternelle associé à une surdité. Diabète et surdité apparaissent entre l'âge de 30 et 40 ans et sont habituellement présents chez la mère. Les patients ayant un MIDD sont souvent plus jeunes, moins obèses et deviennent plus souvent insulino-requérants que les autres patients présents un diabète de type 2 classique. Il existe cependant une très importante variation phénotypique compte tenu de l'hétéroplasmie mitochondriale (pourcentage de mitochondries mutées variable d'un organe à l'autre). Le diagnostic final repose sur l'analyse de la mutation mitochondriale à partir de cellules sanguines.

La maculopathie au cours du MIDD est typiquement une atteinte bilatérale, faite de dépôts pigmentés disposés de façon radiaire et annulaire autour de la macula et de la papille, associés à des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire étendues au pôle postérieur vers les vaisseaux temporaux et la partie nasale de la papille. L'ensemble réalise une *macular pattern dystrophy*. Ces lésions apparaissent après 30 ans et progressent au cours de la vie. L'angiographie montre une alternance d'hypo- et hyperfluorescence organisées en mottes, correspondant aux zones d'altérations et migrations pigmentaires. Des altérations du champ visuel sont perçues dans les territoires d'atrophie. L'électro-oculogramme est perturbé chez la moitié des patients. Comme l'atteinte rétinienne est focale, l'électrorétinogramme est rarement perturbé. L'analyse de l'ADN mitochondrial permet le diagnostic de certitude.

### ● évolution

Au stade initial de l'affection, l'atteinte rétinienne se résume à de fins dépôts pigmentés qui peuvent être difficiles à diagnostiquer. Par la suite, les migrations pigmentaires sont plus nombreuses et les lésions s'étendent, aboutissant à de plus larges plages d'atrophie. Dans les formes les plus sévères, la fovéa peut être concernée par l'atrophie. La majorité des patients conservent cependant une bonne acuité visuelle. L'évolution et la sévérité de l'affection sont très variables d'un patient à l'autre. Il n'y a pas de marqueur de la sévérité. Les formes les plus sévères sont probablement celles qui comportent un taux élevé du mutant mitochondrial au niveau rétinien.

Les études concernant un effet protecteur du MIDD sur la rétinopathie diabétique ne sont pas consensuelles. Certains auteurs suggèrent que l'atteinte de l'épithélium pigmentaire et de la rétine au cours du MIDD pourrait conférer un certain degré de protection vis-à-vis de la rétinopathie diabétique (comme ce qui est observé au cours de la rétinopathie pigmentaire).

### ● Conclusion

L'intérêt de la connaissance de ce syndrome est multiple. Il convient de proposer une analyse mitochondriale en cas d'association surdité et diabète. De plus, la constatation d'une maculopathie conforte le diagnostic de MIDD en cas d'échec de la détection mitochondriale (faux négatif possible). Enfin, la nature mitochondriale de l'affection permet d'expliquer aux parents la nature quasi exclusivement maternelle de la transmission et ouvre des voies de recherches thérapeutiques spécifiques.

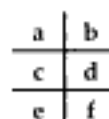
### Références

- Gaillousseau PJ, Massin P, Dubois-Laforgue D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Med Int* 2001;134:721-8.
- Massin P, Virally-Moreud M, Viallettes B, et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. *Ophthalmology* 1999; 106: 1821-7.
- Beardon W, Ross RJM, Sweeney MG et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340:1376-9.
- Smith PR, Bain SC, Good PA, et al. Pigmentary retinal dystrophy and the syndrome of maternally inherited diabetes and deafness caused by the mitochondrial DNA 3243 (RNAleu A to G) mutation. *Ophthalmology* 1999;106:1101-8.

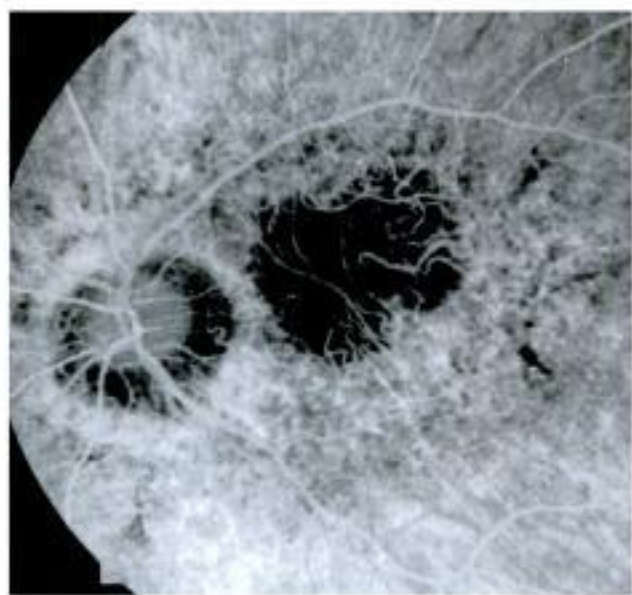
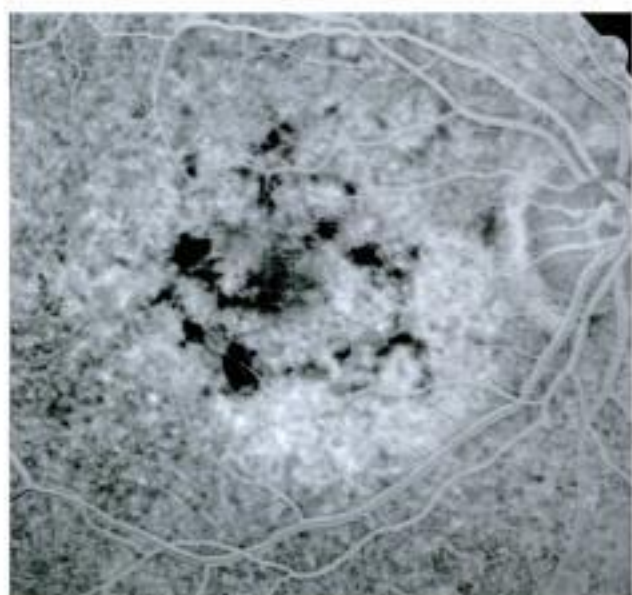
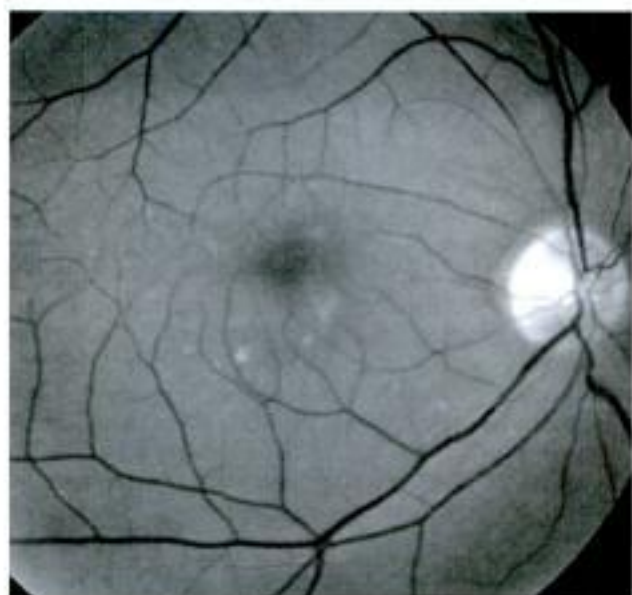
###   Légendes

Exemples de maculopathies liées au MIDD.

- a, b, c.** Formes débutantes avec altérations pigmentaires en réseau.  
**d, e.** Formes plus étendues avec atrophie encore modérée.  
**f.** Forme sévère avec atrophie maculaire. (Clichés : Pr Pascale Massin.)







## Dystrophie maculaire de Sorsby

### ● Généralités

La dystrophie maculaire de Sorsby, ou dystrophie maculaire pseudoinflammatoire, ou *Sorsby fundus dystrophy*, a été décrite en 1949. Il s'agit d'une dystrophie maculaire rare, de transmission autosomique dominante. L'affection est génétique et correspond à une mutation sur le gène *TIMP3* (*tissue inhibitor of metalloproteinase 3*) située sur le bras long du chromosome 22. La mutation entraîne une anomalie du turn-over de la matrice extracellulaire, aboutissant à un épaissement de la membrane de Bruch et à une accumulation diffuse d'un matériel anormal sous l'épithélium pigmentaire. L'ensemble aboutirait à une apoptose de l'épithélium pigmentaire et à une moindre inhibition de l'angiogenèse, ce qui pourrait expliquer les complications néovasculaires observées dans la maladie.

### ● Aspects cliniques

Le début de maladie survient en règle pendant la troisième décennie. L'affection est caractérisée par une diminution à la vision nocturne associée à une perte de la vision centrale.

Cette perte de la vision centrale est souvent accélérée par l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne qui survient le plus souvent dans la cinquième décennie de la vie. À l'examen du fond d'œil, l'affection est alors caractérisée par des dépôts blanc-jaunâtres associés à une cicatrice disciforme. Dans certains cas, des anomalies de type atrophique ont été décrites.

### ● Examens complémentaires

Une anomalie de la vision des couleurs d'axe tritan pourrait correspondre à un signe précoce de l'affection.

Des modifications électrophysiologiques tant en électro-oculogramme qu'en électrorétinogramme sont possibles.

En angiographie, le matériel jaunâtre s'imprègne de façon retardée. La cicatrice disciforme donne une image inhomogène associant de l'atrophie et des masquages dus aux altérations pigmentaires.

### ● Généralités sur la prise en charge

Une supplémentation en vitamine A pourrait rendre réversibles les anomalies de la vision nocturne. Il n'existe pas de traitement préventif prouvé de la néovascularisation choroïdienne. Il a été cependant proposé des traitements à base de corticoïdes ainsi qu'une photocoagulation des néovaisseaux lorsqu'ils sont situés en dehors du centre de la macula.

### Références

- Atan D, Gregory-Evans CY, Louis D, Downes SM. Sorsby fundus dystrophy presenting with choroidal neovascularisation showing good response to steroid treatment. *Br J Ophthalmol* 2004;88:140-1.
- Hoskin A, Sehmi K, Bird AC. Sorsby's pseudoinflammatory macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1981;65:859-65.
- Jacobson SG, Cideciyan AV, Regunath G, et al. Night blindness in Sorsby's fundus dystrophy reversed by vitamin A. *Nat Genet* 1995;11:27-32.
- Jacobson SG, Cideciyan AV, Bennett J, et al. Novel mutation in the *TIMP3* gene causes Sorsby fundus dystrophy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:376-9.
- Qi JH, Ebrahimi Q, Moore N, et al. A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (*TIMP3*): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2. *Nat Med* 2003;9:407-15.
- Sorsby A, Joll Mason ME, Gardner N. A fundus dystrophy with unusual features (late onset and dominant inheritance of a central lesion showing oedema, haemorrhage and exudates developing into generalised choroidal atrophy with massive pigment proliferation). *Br J Ophthalmol* 1949;33:67-97.

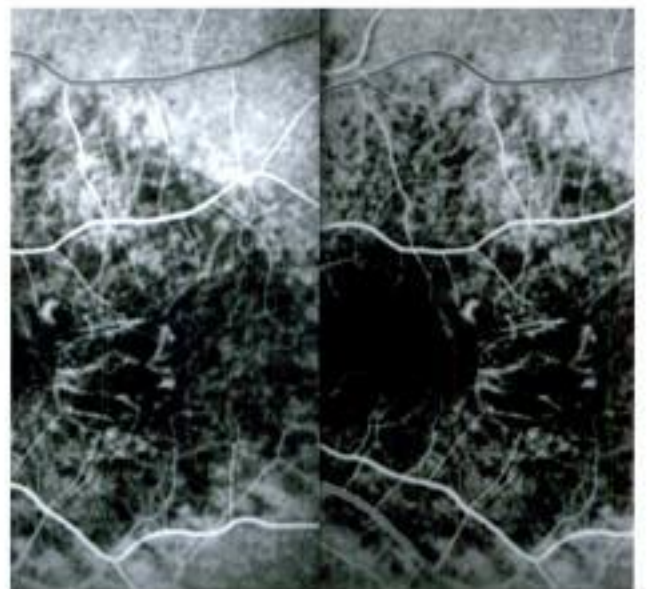
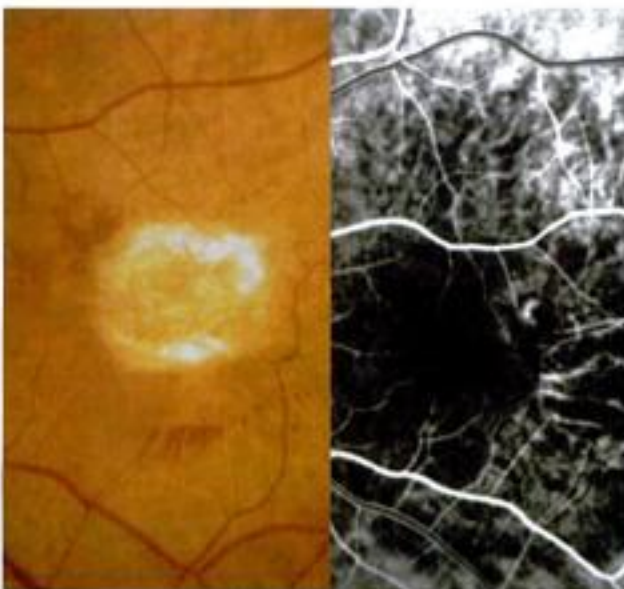
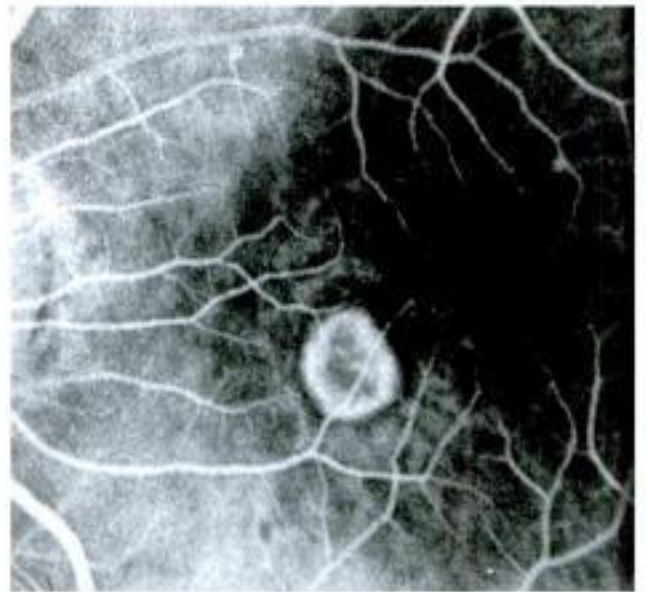
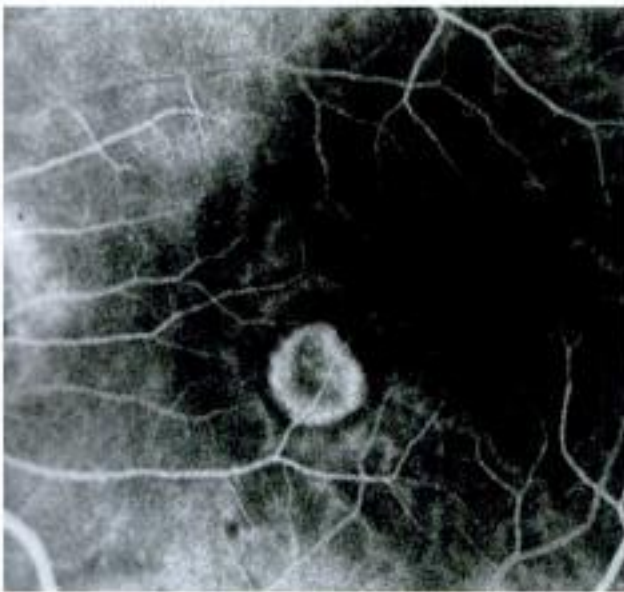
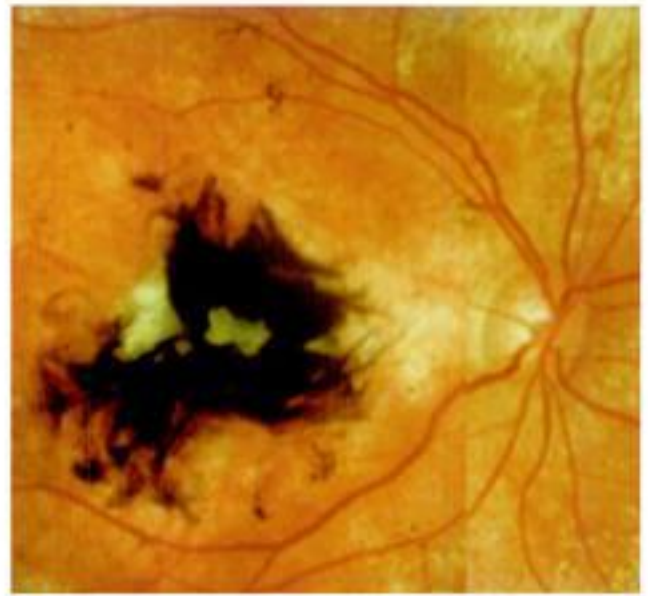
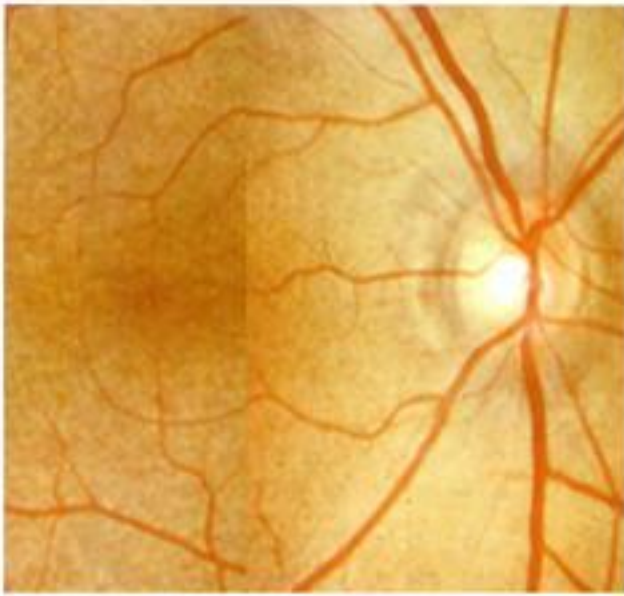
### ► Légendes

Exemples de dystrophie maculaire de Sorsby.

**a, b.** Images en couleurs de 2 patients distincts. Accumulation diffuse d'un matériel fin, blanc-jaunâtre, profond (**a**). Forme tardive, cicatricielle de néovascularisation choroïdienne, avec atrophie et hyperplasies de l'EP (**b**).

**c à f.** Aspects angiographiques de néovaisseaux compliquant la maladie. Néovascularisation développée en nasal de la macula (**c, d**). Récidive de néovaisseaux temporomaculaires traités par photocoagulation (**e, f**). Noter, dans ces deux exemples, l'aspect silencieux de la dystrophie de Sorsby en angiographie. (Clichés : Moorfields Eye Hospital, Londres.)

a	b
c	d
e	f



## Dystrophie de type North Carolina

### ● Généralités

La dystrophie maculaire appelée North Carolina (ou dystrophie maculaire de la Caroline du Nord) est une affection autosomique dominante décrite en 1971. Il s'agit d'une affection génétique dont le gène responsable a été localisé sur le bras long du chromosome 6 (6q16). L'affection a une pénétrance complète et il n'a pas été montré d'hétérogénéité génétique, bien qu'elle ait été observée dans différents pays. L'identification du gène n'a pas encore eu lieu.

### ● Aspects cliniques

L'affection est considérée comme étant présente dès la naissance.

Les patients présentent un aspect bilatéral et symétrique du fond d'œil caractérisé par des petits drusen de la macula, mesurant moins de 50 µm (grade 1) ; des lésions drusenoïdes plus larges et confluentes (grade 2) ; enfin, des lésions colobomateuses maculaires typiques (grade 3). Ces lésions maculaires ont en règle des bords très bien délimités associés à des altérations pigmentaires diffuses correspondant probablement à des développements néovasculaires cicatrisés spontanément.

### ● Examens complémentaires

Les dépôts drusenoïdes donnent lieu à une hyperfluorescence stable tout au long de l'examen angiographique. Les néovaisseaux donnent une hyperfluorescence croissante caractéristique. À un stade plus évolué, l'image angiographique est inhomogène, caractérisée par des zones hyperfluorescentes par coloration de l'atrophie, et hypofluorescentes liées à un masquage dû aux zones d'hyperplasie cicatricielle de l'EP.

L'électro-oculogramme, l'électrorétinogramme et la vision des couleurs sont normaux.

### ● Histoire naturelle

L'affection est généralement stable et les anomalies du fond d'œil ne progressent pas. En l'absence de néovascularisation choroïdienne, le pronostic visuel est donc tout à fait satisfaisant dans les grades 1 et 2. En revanche, après néovascularisation choroïdienne, les baisses d'acuité visuelle peuvent être sévères et la vision peut être chiffrée à 1/20 chez certains patients.

### ● Généralités sur la prise en charge

Il n'existe pas de traitement connu de l'affection.

### Références

- Lefler WH, Wadsworth JA, Sulbury JB, Jr. Hereditary macular degeneration and aminoaciduria. *Am J Ophthalmol* 1971;1:224-30.
- Rabb MF, Mullen L, Yelchits S, et al. A North Carolina macular dystrophy phenotype in a Belizean family maps to the MCDRL locus. *Am J Ophthalmol* 1998;125:502-8.
- Reichel MB, Kelsell RE, Fan J, et al. Phenotype of a British North Carolina macular dystrophy family linked to chromosome 6q. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1162-8.
- Small KW. North Carolina macular dystrophy: clinical features, genealogy, and genetic linkage analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:925-61.
- Small KW, Udar N, Yelchits S, et al. North Carolina macular dystrophy (MCDRL) locus: A fine resolution genetic map and haplotype analysis. *Mol Vis* 1999;5:38-42.

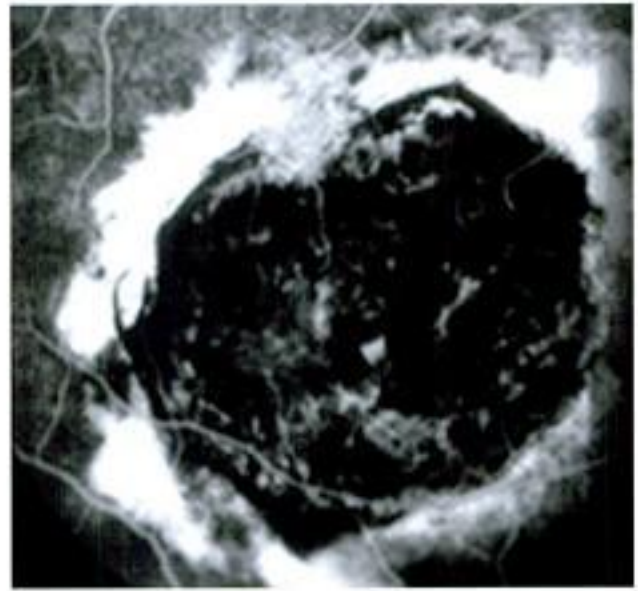
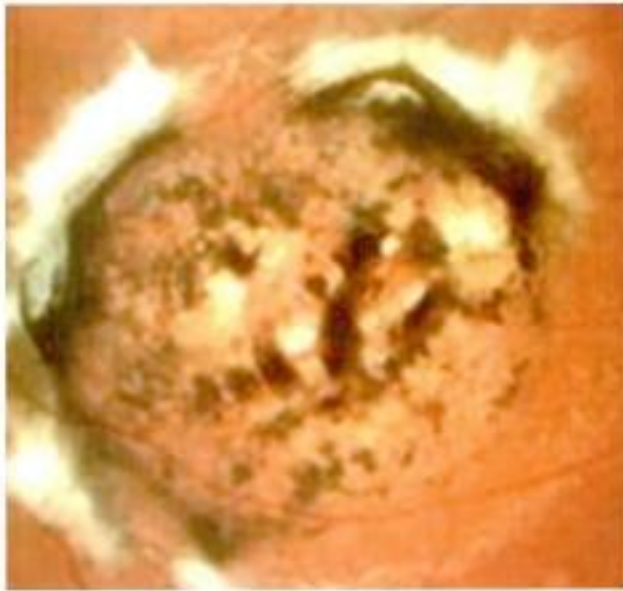
### ■ Légendes

Exemples de dystrophie de type North Carolina.

**a.** Grade 1 caractérisé par des drusen fins centraux.

**b, c, d.** Grades 3 : le fond d'œil est très caractéristique, à l'œil droit comme à l'œil gauche, avec une image de pseudocolobome alternant plages claires atrophiques et sombres hyperplasiques. Cet aspect est responsable de l'aspect inhomogène de la fluorescence en angiographie. (Clichés : Moorfields Eye Hospital, Londres.)

a	b
c	d



## Autres causes de néovascularisation choroïdienne

### ● Généralités

Le terme de néovascularisation choroïdienne désigne l'émergence de néovaisseaux entre la choroïde et l'épithélium pigmentaire (EP) ou évoluant plus en avant de l'EP vers l'espace sous-rétinien. Ces néovaisseaux déterminent des dégâts anatomiques pouvant aboutir à la perte de la vision centrale.

Cette complication néovasculaire n'est pas spécifique à la DMLA. En effet, plus d'une quarantaine d'affections, plus ou moins rares, intéressant également le complexe EP-membrane de Bruch, peuvent se compliquer de néovaisseaux choroïdiens et induire la formation d'une lésion fibreuse ou atrophique cicatricielle. Pour cette raison, on utilise parfois le terme de « formes frontalières de la DMLA », d'autant plus qu'existent une difficulté de certains diagnostics différentiels et des possibilités thérapeutiques communes. Mais si la pathogénie des néovaisseaux relève probablement de mécanismes communs à ces affections et à la DMLA, leur pronostic spontané ou traité peut être très différent.

### ● Pathogénie des néovaisseaux

Les mécanismes qui conduisent à la formation des néovaisseaux et aux lésions disciformes ne sont pas complètement élucidés. L'âge, le terrain génétique et les facteurs liés à l'environnement influencent des modifications du complexe EP-membrane de Bruch qui sont déterminants pour le déclenchement du processus de néovascularisation et la réaction de cicatrisation. On distingue habituellement plusieurs étapes conduisant à la constitution des néovaisseaux.

- *Formation des néovaisseaux* : il s'agit d'un processus en plusieurs étapes avec d'abord dégradation de la membrane basale des vaisseaux normaux, prolifération et migration de cellules endothéliales, organisation en tube et restauration d'une membrane basale endothéliale. Là également, la rupture de l'équilibre entre les facteurs de croissance néovasculaires et leurs inhibiteurs est probablement déterminante.

- *Formation d'une lésion cicatricielle* : la diminution de la quantité des facteurs de croissance et l'expression d'inhibiteurs de ces facteurs de croissance seraient impliquées pour l'induction de phénomènes d'apoptose conduisant progressivement à la formation d'une lésion fibrotique ou atrophique.

### ● Principales étiologies

Selon une étude portant sur les étiologies des néovaisseaux survenant avant l'âge de 50 ans, les principales causes seraient, dans l'ordre : la myopie forte (62 %), les néovaisseaux idiopathiques (17 %), les choroïdites multifocales (11 %) et les stries angioïdes (5 %).

### ● Myopie forte

On considère ces néovaisseaux comme étant favorisés par l'apparition de lignes de ruptures de la membrane de Bruch, secondaires à l'élongation du globe oculaire. Cependant, il existe deux pics de fréquence de ces néovaisseaux, vers 30 ans et vers 55 ans. Pour ces derniers, la responsabilité respective de la myopie et de l'âge est difficile à préciser. L'efficacité de la thérapie photodynamique est globalement meilleure dans cette étiologie que dans la DMLA. L'âge supérieur à 50 ans serait un facteur de mauvais pronostic des néovaisseaux du myope fort traités par thérapie photodynamique.

### ● Néovaisseaux « idiopathiques » du sujet jeune

On regroupe sous ce terme les néovaisseaux de cause inconnue, après un bilan d'imagerie classique. Sur le plan diagnostique, ces formes ne posent évidemment pas de problème de diagnostic différentiel avec la DMLA en raison de l'âge des patients et de l'absence de signe de maculopathie liée à l'âge au fond d'œil. Classiquement, l'évolution des néovaisseaux choroïdiens idiopathiques peut se faire vers la rétraction spontanée avec remontée secondaire de l'acuité visuelle, mais elle est souvent, en pratique, décevante, malgré les moyens thérapeutiques mis en œuvre.

### Références

- Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young adults. *Ophthalmology* 1996;103:1241-4.
- Gelissen O, Hendrikse J, Deutman AF. A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angiod streaks. *Am J Ophthalmol* 1988;105:299-303.
- Karadimas P, Bouzas EA. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization complicating angiod streaks. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:78-80.
- Ladas ED, Georgalas J, Rouvas AA, Gotsis S, Karagiannis DA, Moschos M. Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal neovascularization in angiod streaks: conventional versus early retreatment. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:69-73.
- Shahik S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angiod streaks. *Am J Ophthalmol* 2003;135:1-6.
- Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Figueira B, et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angiod streaks, and idiopathic cases. *Arch Ophthalmol* 2000;118:327-36.

### ► Légendes

**a, b.** Clichés en lumière bleue et rouge, et angiographie de néovaisseaux développés sur une rupture traumatique de la membrane de Bruch.

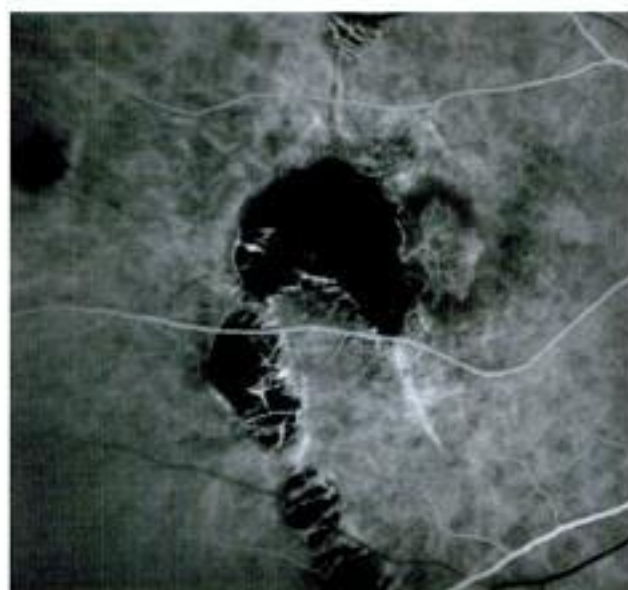
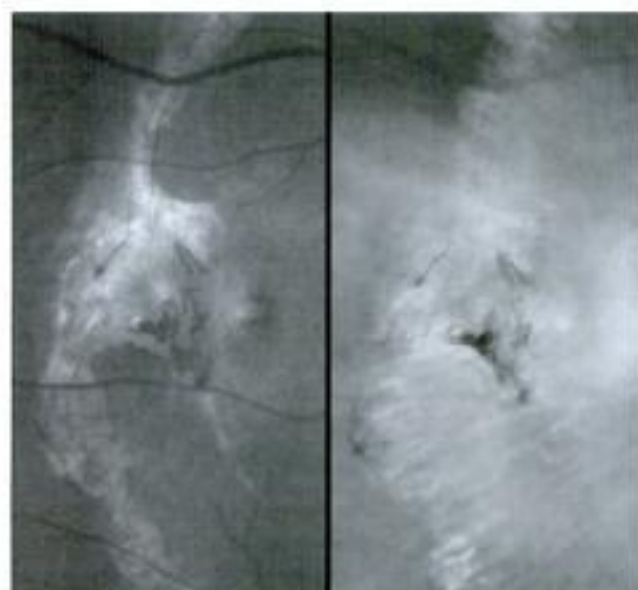
Tableau

a | b

Tableau 3.1

Liste non exhaustive des affections intéressant le complexe EP-membrane de Bruch pouvant se compliquer de néovaisseaux choroidiens

<p><b>Malformations congénitales chorio-rétiniennes ou papillaires</b></p> <p>Colobome rétinien Colobome rétinochoroïdien Dysversion papillaire Fibres à myéline Fossette colobomateuse Syndrome <i>Morning glory</i></p> <p><b>Inflammations et infections</b></p> <p>Chorio-rétinopathie de <i>birdshot</i> Choroïdites multifocales Choroïdie serpiginieuse Choroïdopathie ponctuée interne Endocardite bactérienne Endophtalmie à <i>candida</i> Histoplasmosse oculaire présumée <i>Multiple evanescent white-dot syndrome (MEWDS)</i> Rétinochoroïdite toxoplasmique Rubéole Sarcoïdose Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada Tuberculose</p> <p><b>Traumatismes</b></p> <p>Brûlure maculaire par microscope opératoire Corps étranger intraoculaire métallique Cryothérapie Photocoagulation ( focale, grille) Rétinopathie radique Drainage de liquide sous-rétinien Rupture choroïdienne Rupture de la membrane de Bruch</p>	<p><b>Hérédodégénérescences</b></p> <p>Choroïdémie <i>Fundus flavimaculatus</i> Maladie de Best (dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte) Rétinite pigmentaire</p> <p><b>Tumeurs</b></p> <p>Gliome optique Hamartome de l'épithélium pigmentaire extrapapillaire Hémangiome choroïdien Mélanome malin Nævus choroïdien Ostéome choroïdien</p> <p><b>Maladies dégénératives</b></p> <p>Dégénérescence maculaire liée à l'âge Drusen (de tous types) Myopie forte Stries angioïdes</p> <p><b>Divers</b></p> <p>Calcifications sclérochoroïdiennes Détachement de rétine chronique Diabète Drusen de la tête du nerf optique Glomérulonéphrite membrano-proliférative (type II) Ischémie choroïdienne Néovascularisation à l'ora serrata Neuropathie optique antérieure aiguë Trou maculaire</p> <p><b>Idiopathiques</b></p>
--	---



## Autres causes de néovascularisation choroïdienne (suite)

### ● Choroidites multifocales

Les choroidites multifocales surviennent habituellement chez des femmes jeunes et myopes. Elles sont caractérisées par des taches blanches du fond d'œil, observées dans un contexte plus ou moins inflammatoire. Leur terminologie est discutée (pseudohistoplasmose, choroidite multifocale et panuvéite, choroidite ponctuée interne, etc.). Les néovaisseaux survenant dans ce cadre ont une tendance importante à la récurrence après les thérapies laser, photodynamiques ou les approches chirurgicales.

### ● Néovaisseaux compliquant les stries angioïdes

Les stries angioïdes correspondent à des déchirures de la membrane de Bruch. Elles peuvent être associées à diverses maladies systémiques (pseudoxanthome élastique surtout, hémoglobinopathies, Ehler-Danlos, Paget, etc.). Les stries angioïdes peuvent se compliquer de néovaisseaux choroïdiens dans 72 à 86 % des cas. La photocoagulation est associée à un taux majeur de récurrences.

### ● Autres causes

Les causes sont rapportées dans le tableau récapitulatif (tableau 3.1). On constate aisément que presque toutes les affections choroïdiennes peuvent se compliquer de néovaisseaux, qu'elles soient congénitales et/ou héréditaires, dégénératives, inflammatoires ou traumatiques.

### ● Approches thérapeutiques

Les néovaisseaux du sujet jeune sont très fréquemment traités par thérapie photodynamique à la vertéporfine, quelle que soit leur localisation par rapport à la fovéola, malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. En effet, les cicatrices de photocoagulation ont tendance à s'étendre avec le temps, en particulier chez les patients myopes, ce qui peut faire perdre, à moyen terme, le bénéfice de la photocoagulation. Les approches chirurgicales se sont révélées assez décevantes en raison de la fréquence importante des récurrences néovasculaires.

Il existe des cas particuliers selon l'étiologie des néovaisseaux. En cas de stries angioïdes, les néovaisseaux doivent être traités précocement par thérapie photodynamique (PDT), en position inter-papillo-maculaire, et surveillés régulièrement par angiographies précoces et répétées. La règle couramment admise est de ne pas attendre 3 mois pour retraiter si nécessaire. Dans les étiologies inflammatoires, la place de la corticothérapie et son mode d'administration, par bolus intraveineux ou injection intravitréenne, sont discutés, mais l'adjonction d'un traitement anti-inflammatoire puissant est sans doute logique.

### ● Conclusion

Pour ces formes frontalières de la DMLA avec néovaisseaux choroïdiens, la diversité des pathologies rend difficile la proposition de règles de pronostic. D'une manière générale, il semble que lorsque les néovaisseaux représentent un « accident », survenant de façon fortuite sur une pathologie respectant l'épithélium pigmentaire, le pronostic soit globalement favorable, avec parfois des résultats très satisfaisants et durables après photocoagulation ou PDT. À l'inverse, lorsque les néovaisseaux compliquent une affection évoluée avec un épithélium pigmentaire très altéré, les moyens thérapeutiques actuellement disponibles sont évidemment plus limités, et le pronostic se rapproche davantage de celui de la DMLA.

Lorsque les néovaisseaux sont rétrofovéaux, la PDT a pu apporter un certain bénéfice fonctionnel et anatomique à de nombreux patients. Malgré l'absence d'AMM, la notion de cas publiés et d'un réel consensus dans la communauté médicale apporte une certaine protection médico-légale au médecin. Cependant, l'établissement d'un document signé du patient témoignant de son consentement après des explications bien comprises reste absolument indispensable. L'avènement de nouvelles méthodes telles que l'utilisation des anti-angiogènes intravitréens, avec l'avantage théorique d'un mécanisme d'action plus en rapport avec la pathogénie, permettra peut-être d'améliorer encore le pronostic de ces affections potentiellement graves, d'autant plus invalidantes qu'elles surviennent souvent chez des patients en activité.

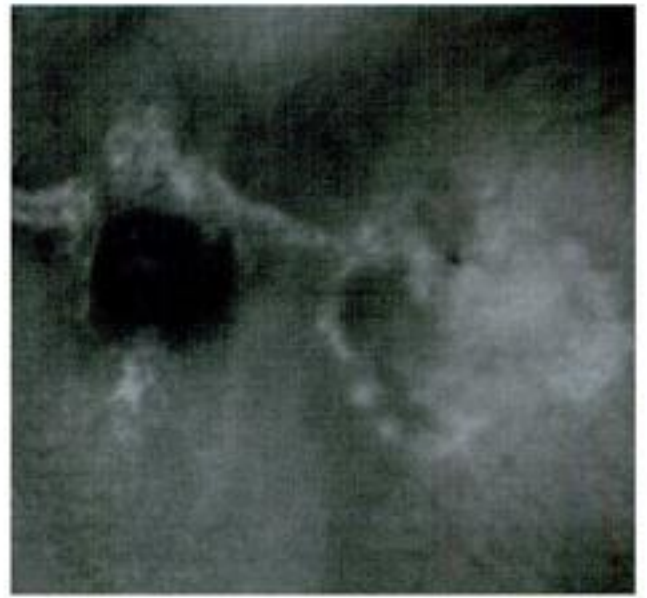
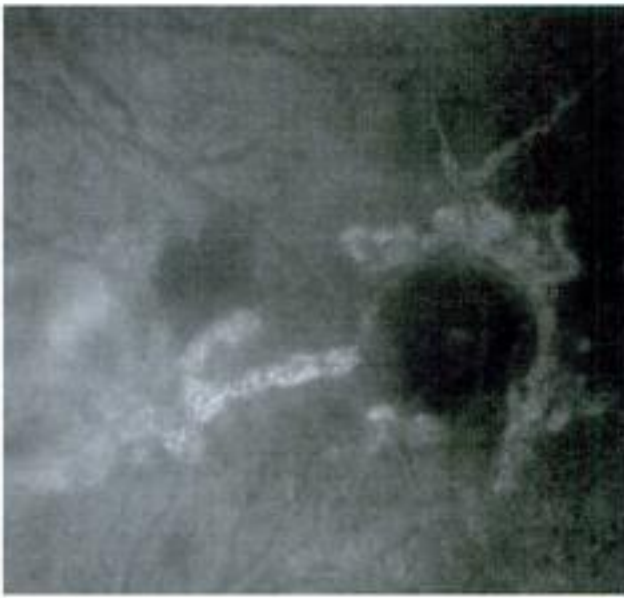
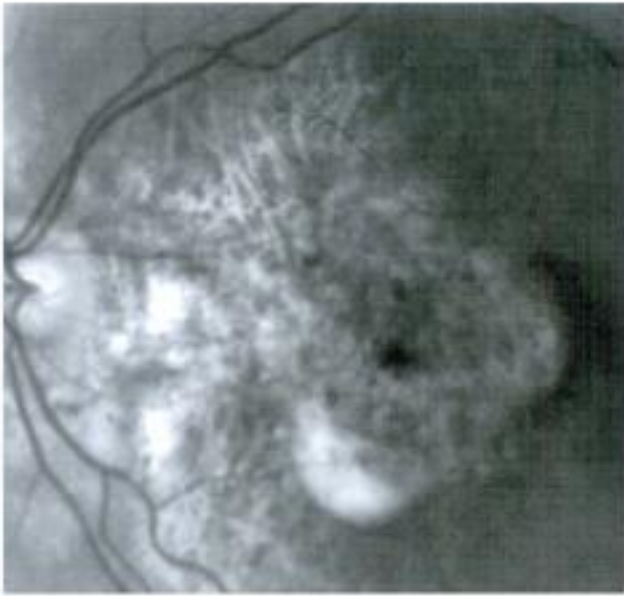
### † Légendes

**a à d.** Néovaisseaux compliquant des stries angioïdes. Patiente de 65 ans adressée pour le bilan de néovaisseaux occultes de la DMLA associés à une hémorragie sous-rétinienne. Cliché vert (a). Angiographie à la fluorescéine (b). L'aspect du pli du coude (c) observé lors de l'injection de la fluorescéine et l'aspect aux temps tardifs de l'angiographie ICG (œil droit [c], œil gauche [d]) permettent de redresser le diagnostic.

**e, f.** L'aspect de la peau du pli du coude et du cou est caractéristique du pseudoxanthome élastique.

a	b
c	d
e	f





## Vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique

### ● Généralités

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique (VPCI ou IPCV en anglais) a été décrite en 1982 par Yannuzzi qui a regroupé sous ce terme explicite des affections auparavant identifiées suivant plusieurs dénominations (syndrome postérieur hémorragique uvéal, syndrome des décollements de l'épithélium pigmentaire multiples et récidivants chez les femmes noires, etc.).

L'affection est caractérisée par des dilatations en forme de polypes situées à la terminaison de réseaux veineux choroïdiens dilatés. Ces lésions sont associées à des décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) et/ou des décollements de la neurorétine sérosanguins (DSR), bulleux ou de grande taille. Les lésions sont bilatérales dans 47 à 80 % des cas. Une hypertension artérielle est souvent associée, en particulier dans les formes graves.

C'est probablement en raison de la fréquence de ces soulèvements que l'affection est souvent classée comme une forme frontière de DMLA. Pourtant, dans sa forme simple, la maladie n'est pas associée à de véritables néovaisseaux choroïdiens et l'on considère habituellement que son pronostic visuel est meilleur que celui de la DMLA.

### ● Diagnostic

La survenue d'une hémorragie au pôle postérieur représente souvent la circonstance de découverte de la maladie. Dans d'autres cas, c'est le syndrome maculaire secondaire à l'augmentation progressive d'un DEP ou d'un DSR ou à la constitution d'exsudats qui représente le motif de consultation. Il faut souligner la forte prévalence de la vasculopathie chez les patients noirs, ou asiatiques. En France, ce diagnostic devra toujours être évoqué chez les patients antillais ayant des manifestations exsudatives ou hémorragiques du fond d'œil.

Au fond d'œil, les dilatations sont parfois visibles sous la forme de lésions arrondies rougeâtres, proches de la papille. Ce sont le caractère bilatéral, les lésions juxtapapillaires, l'association à un DEP, un DSR, ou des hémorragies qui permettent d'évoquer le diagnostic. L'angiographie à la fluorescéine est généralement considérée comme peu contributive au diagnostic, bien que cet examen ait permis la description originale de l'affection. Initialement, l'effet masque provoqué par les soulèvements et les hémorragies rend difficile le diagnostic étiologique. Dans de rares cas, l'épithélium pigmentaire est relativement atrophié et les dilatations polypoïdales suffisamment grandes pour être mises en évidence lors de la séquence.

Depuis sa généralisation au milieu des années 1990, l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est devenue le meilleur examen pour mettre en évidence les dilatations polypoïdales, bien visibles dès les temps précoces ou bien 10 à 30 min après injection. Ces dilatations apparaissent sous la forme de zones hyperfluorescentes focales regroupées en bouquets. Aux temps les plus tardifs, on peut parfois noter un aspect de *wash out* avec, au contraire, une relative hypo fluorescence au centre des dilatations par rapport à la fluorescence de leurs berges. La sémiologie initiale a été décrite avec des systèmes d'angiographie ICG à caméra. Pour certains auteurs, l'utilisation d'un système *scanning laser ophthalmoscope* (SLO) permettrait de mieux distinguer le réseau veineux dilaté se terminant par les lésions polypoïdales par rapport au réseau chorio-capillaire et aux gros vaisseaux choroïdiens. Dans notre expérience, les deux systèmes sont assez équivalents.

Lorsque les hémorragies sont peu importantes ou en voie de résorption, l'OCT peut mettre en évidence les dilatations sous la forme de voussures de l'épithélium pigmentaire associées à une hyperréflexivité et un effet masque. Il faut s'attarder à réaliser la ou les coupe(s) passant par les dilatations pour réussir à les mettre en évidence. Après traitement, l'OCT permettra de vérifier la mise à plat de ces zones de voussure. Par ailleurs, si les hémorragies ne sont pas majeures, l'OCT permet de mieux situer les différents décollements qui sont associés aux dilatations.

### Références

- Ahuja RM, Stanga PE, Vingerling JR, Reck AC, Bird AC. Polypoidal choroidal vasculopathy in exudative and haemorrhagic pigment epithelial detachments. *Br J Ophthalmol* 2000;84(5):479-84.
- Capone A, Jr, Wallace RT, Meredith TA. Symptomatic choroidal neovascularization in blacks. *Arch Ophthalmol* 1994;112(8):1091-7.
- Chan WM, Lam DS, Lai TY, Liu DT, Li KK, Yao Y, Wong TJ. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2004 Aug;111(8):1576-84.
- Giovannini A, Amato GE, D'Aliberti E, Giuliano M. Optical coherence tomography (OCT) in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Doc Ophthalmol* 1999; 97(3-4):367-71.
- Lip PL, Hope-Ross MW, Gibson JM. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy: a disease with diverse clinical spectrum and systemic associations. *Eye* 2000;5:695-700.
- Lois N. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with atrophic age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001;85(8):1011-2.
- McCumber MW, Dasgheeb K, Bressler NM, Chan CC, Harris M, Fine S, Green WR. Clinicopathologic correlation of the multiple recurrent serousanguinous retinal pigment epithelial detachments syndrome. *Retina*. 1994; 14(2):143-52.
- Nishijima K, Takahashi M, Akita J, Katsuta H, Tanemura M, Aikawa H, et al. Laser photocoagulation of indocyanine green angiographically identified feeder vessels to idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2004;137(4):770-3.

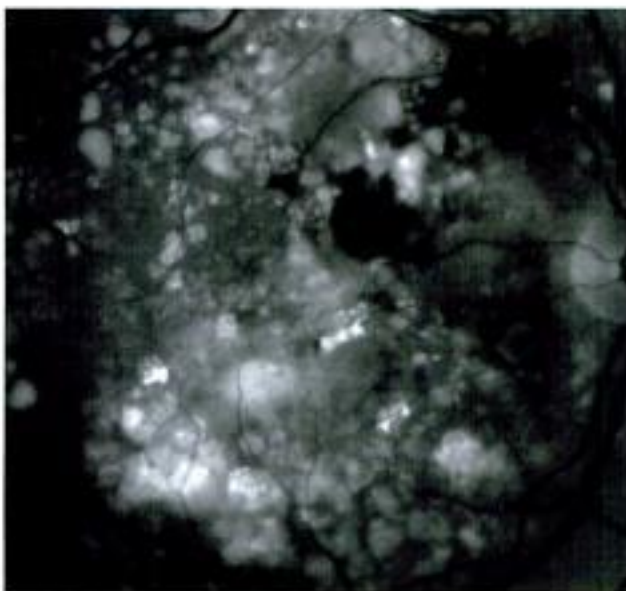
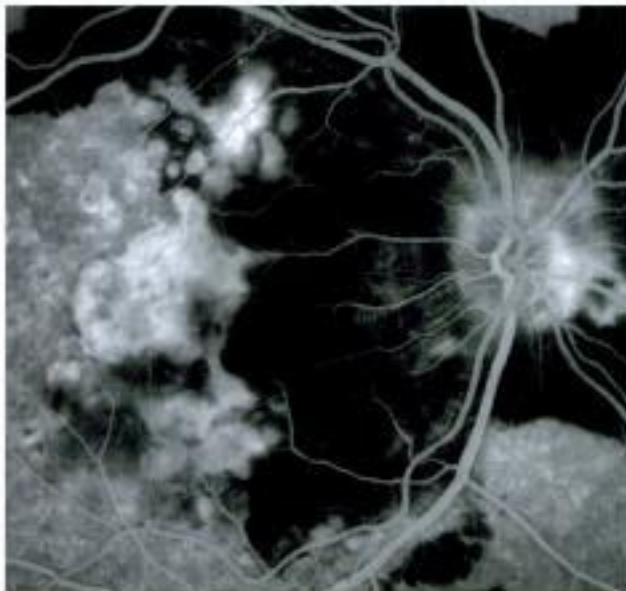
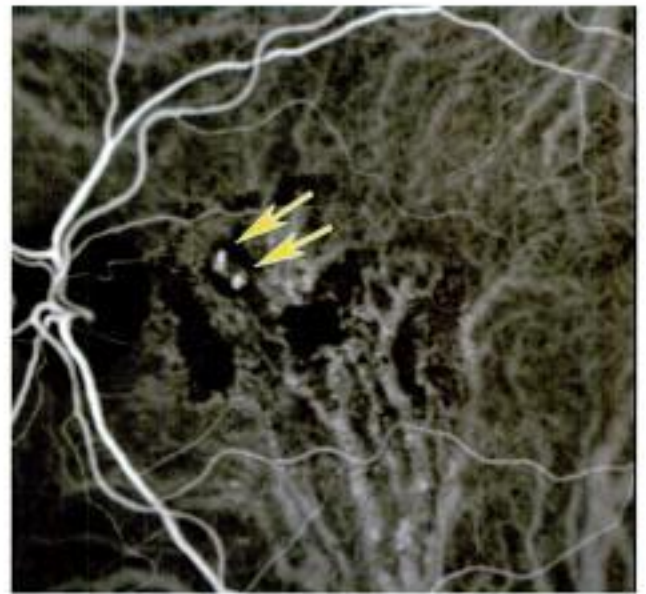
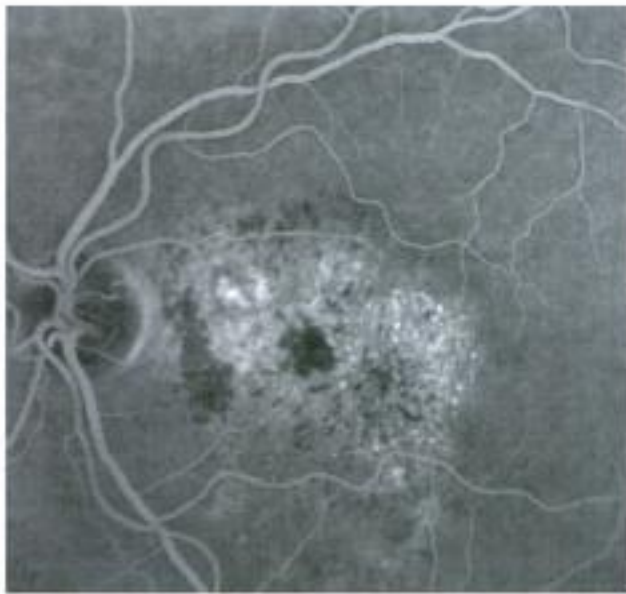
### ■ Légendes

Vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique associant divers aspects cliniques.

**a, b.** Chez un même patient, aspects en angiographie à la fluorescéine (a) et à l'ICG (b) réalisée sur un Heidelberg retinal angiograph (HRA). Les polypes apparaissent clairement en ICG.

**c à f.** Autre patient. Imagerie réalisée sur un système d'angiographie à caméra illustrant également le rôle de l'angiographie ICG pour visualiser les lésions polypoïdales actives, montrant aussi la possibilité d'évolution spontanée vers l'atrophie.

a	b
c	d
e	f



## Vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique (suite)

### ● Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel est représenté par les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, en particulier de type occulte. La présence de drusen, la localisation maculaire des lésions, l'évolution vers une cicatrice disciforme, l'évolution plus rapide avec un pronostic visuel péjoratif sont des éléments en faveur d'une DMLA plutôt qu'une VPCL. Cependant, l'association de lésions de vasculopathie à des néovaisseaux occultes n'est pas rare chez les patients âgés.

### ● Formes cliniques

Les formes de description originales correspondaient pour la plupart à des sujets pigmentés et hypertendus avec une prédominance féminine autour de 50-65 ans. Par la suite, de nombreux cas ont été décrits chez des sujets peu pigmentés mais, dans la revue extensive de Yannuzzi publiée en 1997, la proportion des Caucasiens atteints dans la population américaine restait limitée à 20 %.

De façon typique, les lésions sont bilatérales, parfois d'âge différent, et siègent au pourtour de la papille et en particulier dans la zone inter-papillo-maculaire. Plus rarement, les dilatations vasculaires peuvent être situées dans la région maculaire. Des cas avec lésions périphériques, souvent bilatérales, ont même été publiés. Certains auteurs ont illustré des formes de présentation mimant une chorioretinopathie séreuse centrale du sujet âgé ou des néovaisseaux choroïdiens occultes de la DMLA.

### ● Pathogénie

La pathogénie de l'affection reste méconnue. Certains auteurs ont évoqué une relation avec la chorioretinopathie séreuse centrale. Bien que, dans les deux cas, on note des phénomènes exsudatifs à partir de veines choroïdiennes, le lien n'a pas été complètement établi. À partir de la notion d'hypertension artérielle (HTA), d'autres auteurs ont cherché à établir un lien avec la pathogénie des macroanévrismes artériels. Un remodelage veineux pourrait ainsi être associé à l'HTA. Cependant, l'HTA n'est pas une notion constante et cette hypothèse n'a pas été confirmée. Enfin, dans une étude histopathologique, il a été montré la présence de néovaisseaux choroïdiens ayant franchi la membrane de Bruch pour se développer dans l'espace sous-rétinien. Il reste difficile de déterminer si ce type de néovaisseaux est une conséquence des phénomènes exsudatifs chroniques ou s'ils pourraient constituer l'événement initial. Le pronostic général de l'affection, moins péjoratif que la DMLA, n'incite pas à considérer que des néovaisseaux choroïdiens soient constamment associés aux polypes.

### ● Traitement

Sur le plan thérapeutique, on insiste sur le pronostic spontanément plutôt favorable qui incite à proposer des traitements relativement peu agressifs.

La première approche est médicale, reposant sur le contrôle d'une HTA qui est souvent associée aux formes graves.

La seconde approche est fondée sur l'utilisation du laser thermique au niveau des dilatations polypoïdales actives. On utilise le plus souvent un laser vert ou rouge avec des temps d'irradiation assez longs (0,2 à 0,5 s) et une puissance faible. L'occlusion des dilatations permet la résorption des décollements séro-sanguins, apportant une stabilisation, voire une amélioration des performances visuelles. Il ne semble pas nécessaire de traiter l'ensemble des lésions mais uniquement celles qui paraissent actives en ICG. Typiquement, les lésions régressives se présentent sous la forme d'une plaque tardive à peine soulignée, simulant une plaque de néovaisseaux occultes.

Lorsque les lésions sont étendues à la zone rétrofovéale ou trop proches de la fovéola pour permettre une photocoagulation dans des conditions de sécurité suffisantes, une thérapie photodynamique peut apporter une certaine amélioration anatomique et stabiliser voire améliorer les performances visuelles.

### ● Conclusion

L'apparence de la rareté repose souvent sur un défaut de diagnostic de la vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique. La notion de lésions bilatérales, juxtapapillaires chez un sujet pigmenté doit alerter et faire réaliser une angiographie ICG en cas de doute.

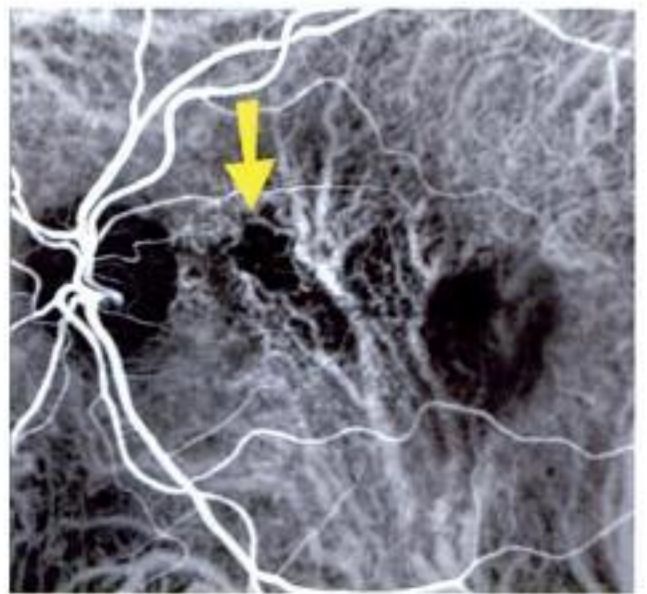
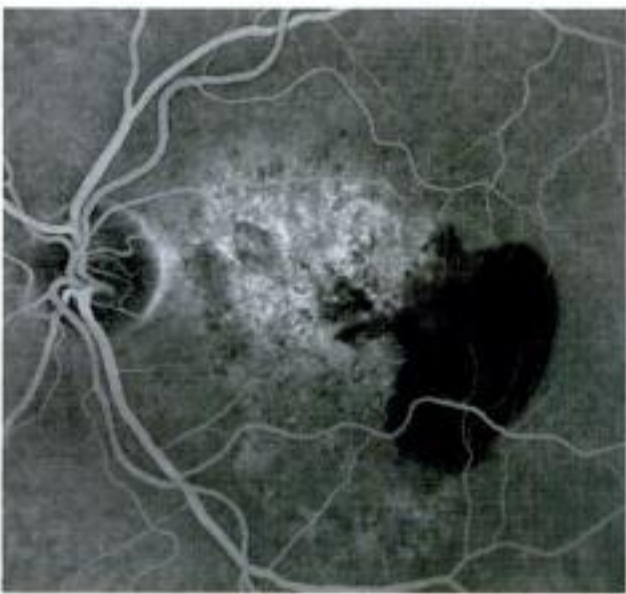
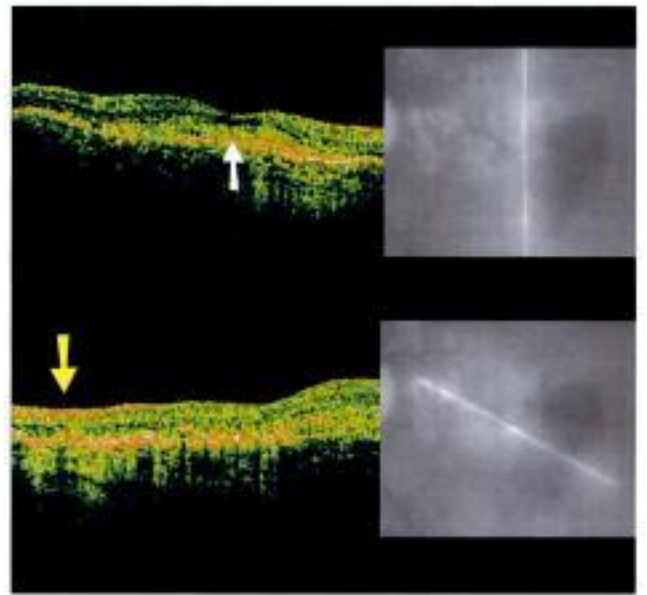
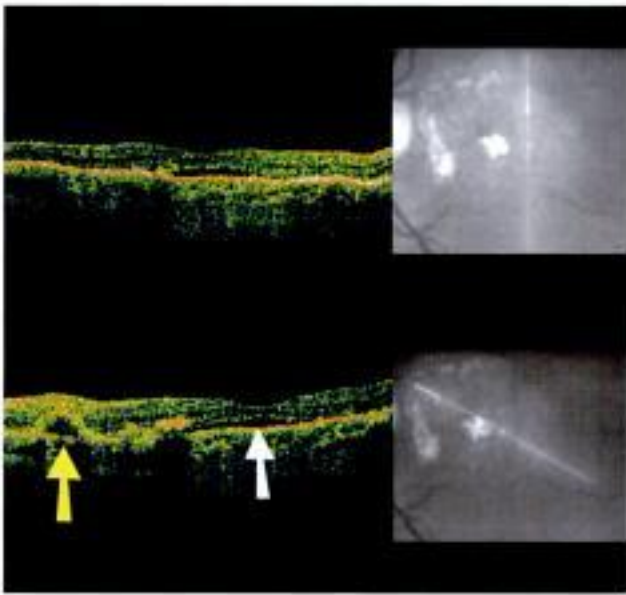
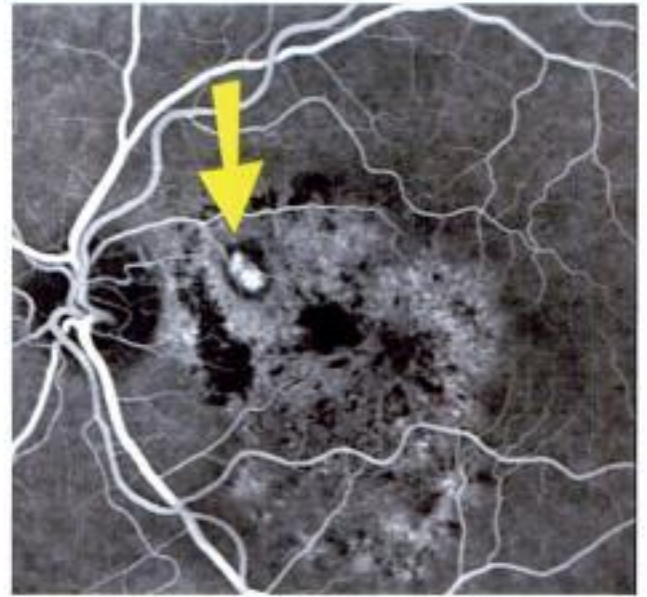
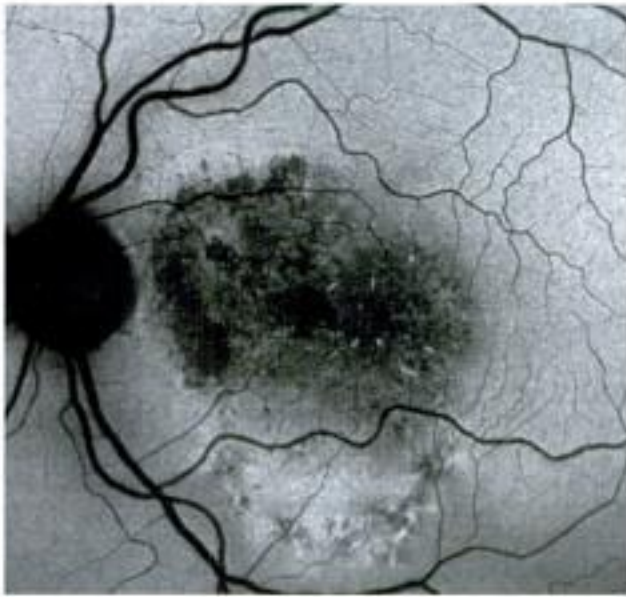
### Références (suite)

- O'Day J, Garrott H. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in a Caucasian man: problems of diagnosis and treatment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31(6):534-9.
- Quaranta M, Mauget-Fayssie M, Coscas G. Exudative idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2002;134(2):277-80.
- Schneider U, Gelsken F, Kreissig J. Indocyanine green angiography and idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82(1):98-9.
- Shochman D, Tyler JA. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCW) presenting with simultaneous choroidal neovascular membrane (CNM). *Optom Vis Sci* 2004;81(7):891-8.
- Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlock DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15(2):100-10.
- Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Freund KB, Orlock DA. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115(4):478-85.
- Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipsman B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCW). *Retina* 1990;10(1):1-8.

### ■ Légendes

*Vasculopathie polypoïdale idiopathique avant et après thérapie photodynamique.*  
**a, b, c.** Aspect initial : cliché en autofluorescence (a), angiographie à la fluorescéine (b), OCT (c). Les migrations pigmentaires du pôle postérieur sont séquellaires d'un antécédent hémorragique ancien. On note deux dilatations polypoïdales en angiographie, également repérées en OCT (flèche jaune). Les phénomènes exsudatifs sont relativement peu importants (flèche blanche).  
**d, e, f.** Aspect 3 mois après PDT : OCT (d), angiographie à la fluorescéine (e), angiographie ICG (f). L'occlusion des dilatations polypoïdales (flèche jaune) a permis la résorption du décollement séreux rétinien. On note en revanche un reliquat fibreux ou fibroscicieux sous la fovéola et la présence d'une hémorragie sous-rétinienne à la partie temporale de la macula. Lors du suivi, l'hémorragie s'est résorbée, l'épaisseur du reliquat sous-fovéal a diminué et les phénomènes exsudatifs n'ont pas récidivé.

a	b
c	d
e	f





# Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

*Traitements médicaux de la DMLA*

*Photocoagulation et autres techniques laser*

*Utilisation de la voie intravitréenne*

*Traitements combinés*

*Indications actuelles (2009) et guides de retraitements*

*Chirurgie de la DMLA*

*Rééducation des basses visions*

*Implants rétiniens*

## Traitements médicaux de la DMLA

### ● Micronutrition en pratique

#### Introduction

Depuis quelques années, l'abondance des publications sur le rôle des micronutriments en ophtalmologie alliée à l'effort d'information de nombreux laboratoires pharmaceutiques a favorisé une meilleure compréhension de la pathogénie des premiers stades de la DMLA. Pourtant, la multiplicité des informations peut rendre complexes les aspects pratiques de conseils et de prescriptions aux patients. L'apprentissage des différents aspects de la nutrition n'est pas toujours implicite pour les ophtalmologistes (tableau 4.1). La micronutrition relève aussi d'aspects culturels importants. Aux États-Unis, où sont réalisées la plupart des études, 75 % de la population âgée bénéficie d'une supplémentation. Les études ne peuvent alors évaluer que l'effet de doses élevées. Au contraire, en Europe, seule une faible proportion de la population bénéficie d'une supplémentation. Il n'est donc pas toujours aisé d'utiliser en Europe les résultats d'études américaines sur ce sujet.

De manière schématique, l'étude AREDS, avec son rapport 8 publié en 2001, a illustré le rôle du stress oxydatif au cours de la DMLA. L'étude est venue constituer un argument pour l'utilisation de doses importantes de micronutriments sous la forme d'un cocktail, la « formulation AREDS », aux stades III et IV de la maladie (voir tableau 4.5). Peu après, l'étude LAST a montré l'intérêt d'un autre caroténoïde, la lutéine, dans les formes atrophiques de la maladie. Enfin, plusieurs travaux ont suscité l'intérêt de l'apport d'acides gras polyinsaturés de la famille omega-3 en prévention primaire de la DMLA. C'est dans ce contexte qu'une étude AREDS II a été débutée, pour évaluer l'intérêt de plusieurs types de formulations de micronutriments, comportant en particulier des omega-3 et de la lutéine.

Nous reprenons ici les propriétés et les sources des différents micronutriments pouvant avoir un rôle vis-à-vis de l'évolution de la DMLA, avant d'envisager les aspects pratiques des conseils aux patients et des éventuelles prescriptions de suppléments.

#### Vitamine C

La vitamine C est un antioxydant permettant en particulier de réduire la vitamine E oxydée. Les propriétés antioxydantes de cette molécule trouvent une fonction logique dans le cristallin en raison de sa concentration. À l'inverse, la concentration en vitamine C n'est pas substantielle au niveau de la rétine maculaire. L'intérêt d'une supplémentation en vitamine C seule pour la prévention du stress oxydatif au niveau de la macula reste relativement controversé actuellement.

#### Vitamine E

La vitamine E est également un antioxydant ayant un rôle protecteur du stress oxydatif. Le métabolisme de la vitamine E est complexe, impliquant entre autres le métabolisme des lipides et une protéine de transport

Tableau 4.1  
Micronutriments : quantités pour 100 g d'aliments à teneur élevée

Micronutriments	Aliments	Pour 100 g
Vitamine C	Agrumes	40-50 mg
	Kivi	80 mg
	Fraises	60 mg
	Poivron	100 mg
	Jus d'orange	30-50 mg
Vitamine E	Huiles végétales	30-100 mg
	Margarines végétales	10-80 mg
	Germe de blé	22 mg
Zinc	Foie	4 mg
	Légumes secs	2-5 mg
	Pain complet	5 mg
	Viande	4 mg
	Crustacés	2 mg
	Huîtres, coquillages	20-30 mg
EPA - DHA	Poisson maigre	0,3 g
	Fruits de mer	0,2-0,4 g
	Poisson gras	3-5 g
Sélénium	Champignon	1 400 µg
	Moules	300 µg
	Crevettes	200 µg
	Poisson	100-200 µg
	Huîtres	80 µg
	Viande	60-160 µg
	Pain complet	100 µg
Muesli	180 µg	
β-carotène	Carotte/Persil/Fenouil	Chiffres non disponibles
	Épinard/Brocoli/Poireau	Chiffres non disponibles
	Céleri/Piment doux/ Chanterelle	Chiffres non disponibles
	Abricot/Pêche	Chiffres non disponibles
Lutéine	Brocoli/Épinard/Carotte	Chiffres non disponibles
	Fenouil/Salade/Mangue	Chiffres non disponibles
	Endive/Céleri	Chiffres non disponibles
	Persil/Germe de soja	Chiffres non disponibles
Zéaxanthine	Amarante/Pêche	Chiffres non disponibles
	Mais doux/Pépins d'agrumes	Chiffres non disponibles
	Orange/ Millet	Chiffres non disponibles

Pour le β-carotène, la lutéine et la zéaxanthine, les aliments à teneur élevée ont été listés. EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque.

spécifique. De plus, le niveau tissulaire de la vitamine E ne présente pas de lien fort avec les apports alimentaires. Sur le plan épidémiologique, le taux plasmatique de vitamine E est inversement corrélé à la survenue d'une DMLA dans l'étude cas-témoins EDCCS. L'étude POLA a démontré une diminution significative de 80 % du risque de survenue de DMLA chez les sujets ayant des concentrations plasmatiques plus élevées en vitamine E. Là également, l'intérêt de la vitamine E administrée seule n'est pas réellement validé pour la prévention des complications de la DMLA.

#### β-carotène

Le β-carotène, ou provitamine A, est une molécule de la famille des caroténoïdes possédant des propriétés antioxydantes importantes. Cette molécule n'est pas retrouvée à haute concentration dans la rétine et son rôle en tant que protecteur du stress oxydatif maculaire reste difficile à établir. Des effets secondaires potentiels chez les fumeurs ou les anciens fumeurs avaient été mis en évidence pour des suppléments à doses supérieures aux apports journaliers recommandés. Une méta-analyse reprenant les données d'essais comportant des cocktails vitaminiques antioxydants a remis en question l'administration de hautes doses de β-carotène.

#### Cofacteurs métalliques

Le zinc est un cofacteur de la catalase et de la superoxyde dismutase, qui interviennent dans le captage des



radicaux libres, et contribue ainsi à lutter contre le stress oxydatif. Le zinc est également un cofacteur de la rétinol déshydrogénase, qui joue un rôle dans le métabolisme des pigments visuels et dans le métabolisme de la *retinol binding protein*, transportant la vitamine A. La concentration en zinc de la rétine est élevée, ce qui est également un argument pour un rôle protecteur local. Une seule étude a montré cependant un effet protecteur du zinc vis-à-vis des lésions de la DMLA. Les autres études avaient des résultats plus mitigés.

Le sélénium est un cofacteur de la glutathion peroxydase. Cette enzyme permet de réduire les peroxydes lipidiques et joue donc un rôle important dans le contrôle du stress oxydatif. Certains auteurs ont montré une diminution des taux de sélénium chez des patients présentant une DMLA.

### Lutéine et zéaxanthine

La lutéine et la zéaxanthine sont des caroténoïdes de la famille des xanthophylles qui représentent les principaux éléments du pigment maculaire (fig. 4.1). Les propriétés de ces molécules confèrent au pigment maculaire un rôle physique de filtration de la composante bleue de la lumière solaire et un rôle biochimique antioxydant local, qui a été établi par des études fondamentales. Plusieurs études ont cherché à évaluer l'intérêt d'une supplémentation par l'un ou l'autre de ces xanthophylles pour freiner l'évolution de la DMLA.

L'étude LAST est une étude d'intervention, publiée en 2004, qui a évalué l'intérêt d'apports de lutéine à dose modérée au cours des formes atrophiennes de la DMLA. Dans le groupe des patients « supplémentés » en lutéine, la densité optique du pigment maculaire a augmenté. L'acuité visuelle et la sensibilité aux contrastes se sont améliorées de façon modeste mais significative. Les auteurs ont aussi rapporté une amélioration subjective nette des métamorphopsies et des scotomes, évalués avec une grille d'Amsler. Le recul de cette étude est relativement court et les critères de jugement sont pour la plupart subjectifs mais l'amélioration significative des paramètres étudiés fait son intérêt. Cette étude peut représenter un travail préliminaire à d'autres études telles que l'AREDS II, comportant davantage de patients et un recul plus important.

Ainsi, compte tenu du contexte favorable des études fondamentales et avec ces réserves concernant la conception de l'étude LAST, on peut considérer comme établi que des apports de lutéine de l'ordre de 10 mg/jour, proba-

blement associés à des antioxydants, ont un intérêt chez les patients ayant une forme atrophiennes de DMLA.

Pour l'avenir, le rapport 22 de l'étude AREDS, publié en 2007, pourrait permettre d'envisager des indications un peu plus larges pour la lutéine. Des données médicales et relatives au style de vie ont été recueillies chez 4 519 sujets enrôlés dans l'étude AREDS, âgés entre 60 et 80 ans au moment de leur inclusion. Les auteurs ont cherché à évaluer la relation entre les caroténoïdes de l'alimentation, les apports en vitamines A, C et E et les différentes formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le système de classement en 4 stades de sévérité de la DMLA fondés sur des photographies couleurs stéréoscopiques a été utilisé comme pour les autres rapports de l'étude AREDS. Les apports nutritionnels ont été évalués à l'aide d'un questionnaire semi-quantitatif lors de l'inclusion. En comparant les quintiles les plus élevés et les moins élevés, les apports en lutéine et zéaxanthine ont été inversement corrélés aux formes néovasculaires de DMLA, à la forme atrophiennes de la maladie et également aux formes de DMLA comportant des drusen de grande taille ou de taille intermédiaire. Bien qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, la bonne qualité du suivi des patients et de leur analyse incite à utiliser ces résultats comme un support pour des études prospectives évaluant un effet protecteur étendu à toutes les formes de la maladie.

### Lipides

La richesse des propriétés des différentes molécules lipidiques trouve probablement en partie son origine dans leur diversité. Les lipides apportés par l'alimentation ont un rôle complexe, avec pour certaines molécules un rôle préventif de certaines pathologies cardiovasculaires, neurologiques et oculaires. On peut évoquer ici le concept d'alicament (tableau 4.2).

Tableau 4.2  
Les doses nutritionnelles et les doses « alicaments » visent des effets différents

Doses nutritionnelles	Alicaments
Dose dans le cadre des ANC Effet attendu à long terme Effet préventif	Dose dépassant largement les ANC* Effet attendu à court terme Effet thérapeutique

\*ANC : apports nutritionnels conseillés.

Chez l'animal, de nombreuses études fondamentales ont montré qu'un régime alimentaire pauvre en acide docosahexaénoïque (DHA) (acide gras polyinsaturé de la famille des omega-3) était associé à des altérations rétinienne (fig. 4.2). Le cerveau et l'œil sont particulièrement riches en DHA, avec une accumulation pendant la vie fœtale et les premiers mois de la vie. La concentration de cet acide gras est particulièrement importante dans les disques des photorécepteurs (fig. 4.3). Le rôle du DHA est *a priori* relié à ses propriétés vis-à-vis de la membrane cellulaire. Son taux d'insaturation important faciliterait la régénération de la rhodopsine dans le cycle de la vision. En dépit de nombreuses hypothèses, exposées au chapitre 1, le rôle exact du DHA au niveau de la rétine n'est pas encore élucidé.

De nombreuses études ont aussi cherché à évaluer chez l'homme l'intérêt d'apports élevés ou l'intérêt

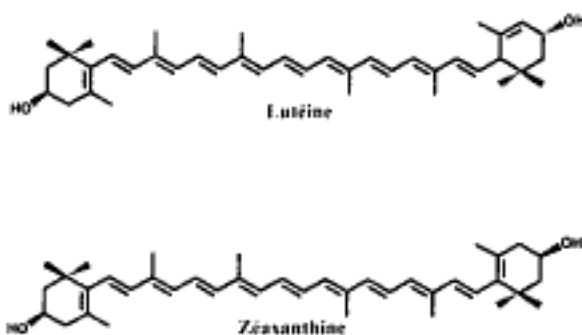


Fig. 4.1. Molécules de lutéine et de zéaxanthine composant principalement le pigment maculaire.

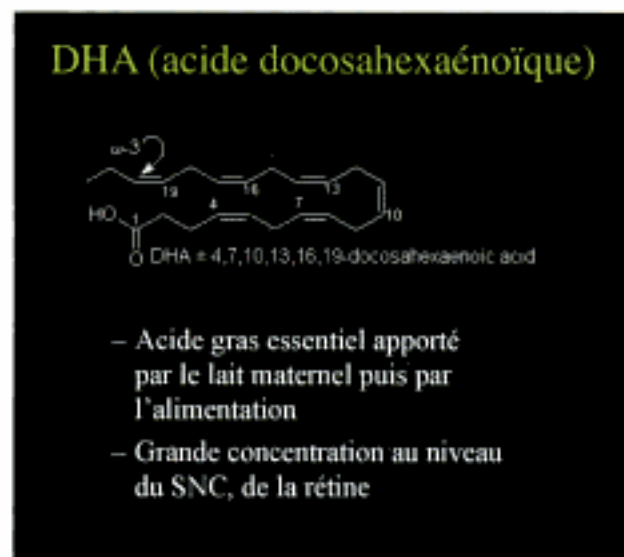


Fig. 4.2. Structure et caractéristiques du DHA.

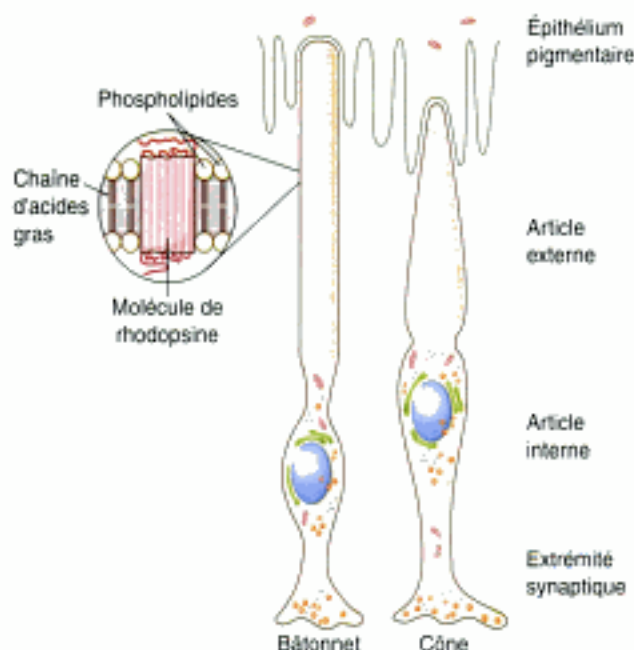


Fig. 4.3. Le DHA est particulièrement concentré au niveau de la paroi des disques des articles externes des photorécepteurs.

d'une supplémentation en DHA pour la prévention de pathologies rétinienne ou pour ralentir l'évolution de la DMLA. Récemment, Hodge *et al.* ont réalisé une étude bibliographique assimilable à une méta-analyse pour tenter de préciser l'état actuel des connaissances sur l'intérêt des acides gras omega-3 pour limiter la progression des lésions de la DMLA. Seules deux études, un essai randomisé et une étude de cohorte prospective, répondaient aux critères de sélection des auteurs. Ces critères portaient en particulier sur les méthodes de diagnostic, qui devaient inclure certains standards (angiographie à la fluoresceïne, par exemple), sur l'identification des apports en omega-3 (type d'acide gras, source, quantités...).

La première étude sélectionnée, celle de Scorrolli, publiée en 2002, comportait 35 patients avec une DMLA néovasculaire. Les patients étaient répartis par tirage au sort

dans un groupe recevant une thérapie photodynamique (PDT) seule (15 patients) ou une PDT associée à un cocktail de micronutriments (vitamine E : 200 mg/jour, et acides gras polyinsaturés : 1 g/jour) (20 patients). Les auteurs montrent une amélioration physiologique dans le groupe supplémenté (*Flicker test* à J20 mais pas à J40 ni à J60), mais le type de complément micronutritionnel utilisé fait qu'il est difficile d'affirmer que l'amélioration observée était réellement liée aux omega-3. Par ailleurs, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence au niveau de l'acuité visuelle.

La seconde étude sélectionnée a été réalisée par Seddon et publiée en 2003. Elle évaluait l'influence des graisses de l'alimentation vis-à-vis du risque de progression de la DMLA. Il s'agissait d'une étude prospective comportant 261 patients âgés de 60 ans et plus, avec une acuité visuelle supérieure à 1/10 pour au moins un œil et présentant une MLA. Le critère de jugement principal de cette étude était l'évolution ou non vers une forme de DMLA exsudative ou atrophique. Le suivi moyen des patients a été de 4,6 ans. Une plus grande consommation des graisses totales était associée au risque de progression de la MLA vers une DMLA, avec un risque relatif (RR) = 2,90 (IC 95 % : 1,15-7,32) pour le quartile supérieur par rapport au quartile inférieur de l'échantillon, après correction des autres facteurs de risque. La consommation de graisses animales était associée à un risque de progression de la maladie, avec un risque relatif (RR) = 2,29 (IC 95 % : 0,91-5,72) pour le quartile supérieur par rapport au quartile inférieur de l'échantillon. La consommation de graisses végétales était associée à un risque relatif encore supérieur, avec RR = 3,82 (IC 95 % : 1,58-9,28) pour le quartile supérieur par rapport au quartile inférieur de l'échantillon. Les apports de poisson n'ont pas modifié l'évolution vers les formes avancées de la DMLA dans l'ensemble des groupes ni dans le groupe où les apports en acide linoléique étaient les plus élevés. En revanche, un effet protecteur de la consommation de poisson était bien observé dans le groupe où les apports en acide linoléique étaient les plus faibles.

Ainsi, les études cliniques fiables restent finalement encore peu nombreuses. Bien que les résultats de ces études soient favorables et concordent avec les études fondamentales sur le rôle des acides gras polyinsaturés, il faut insister sur l'intérêt d'études randomisées de qualité pour réellement démontrer un intérêt des omega-3 vis-à-vis de la DMLA. En France, une étude de ce type (NAT-2) est en cours.

### Cocktails de micronutriments

Plusieurs études comportant l'évaluation de micronutriments administrés en cocktails avaient été réalisées sans parvenir à mettre en évidence une réelle efficacité. C'est probablement l'utilisation d'une méthodologie rigoureuse qui a permis à l'étude AREDS de montrer des résultats significatifs.

L'étude d'intervention avec tirage au sort réalisée chez 3 557 patients de 55 à 80 ans a un suivi moyen de 6,3 ans. Le principal résultat présenté dans le rapport 8 de l'étude a été une diminution de 25 % du risque de progression de la maladie dans le groupe recevant à la fois du zinc et des antioxydants chez les sujets présentant des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen (stade III)

ou une DMLA avancée au niveau du « premier œil » (stade IV) (le risque de progression des lésions est passé de 16 à 12 % à 5 ans). Chez ces patients, le risque de baisse d'acuité était également diminué (diminution de 27 % du risque de perte de 15 lettres sur une échelle ETDRS) (tableau 4.3).

Tableau 4.3  
Système de grading utilisé dans l'étude de Rotterdam similaire à la classification internationale de la DMLA utilisée dans l'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study)

Stade	Définition
0	Pas de signe de MLA ou simples drusen milliaires (< 63 µm)
1	Simple drusen séreux individualisés (> 63 µm) ou simples migrations pigmentaires
2	Drusen séreux en voie de confluence (> 125 µm) ou pseudodrusen réticulés Drusen séreux restant individualisés associés à des migrations pigmentaires
3	Drusen séreux en voie de confluence ou pseudodrusen réticulés associés à des migrations pigmentaires
4	DMLA atrophique ou compliquée de néovaisseaux choroïdiens

L'intérêt d'une formulation « de type AREDS » est donc scientifiquement prouvé chez les patients présentant des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen, ou une DMLA avancée au niveau du « premier œil » (fig. 4.4).

Les principales critiques de l'étude concernent l'absence de justification des doses, et l'absence de lutéine et de zéaxanthine dans le cocktail de supplémentation. Les effets secondaires potentiels chez les fumeurs ou les anciens fumeurs ont incité les fabricants à leur proposer des cocktails vitaminiques dépourvus de β-carotène dès la publication du rapport 8. Aucune étude n'a pourtant démontré l'efficacité d'un cocktail AREDS sans β-carotène. Bien que dans la formulation AREDS les doses de micronutriments soient bien au-delà des apports ali-

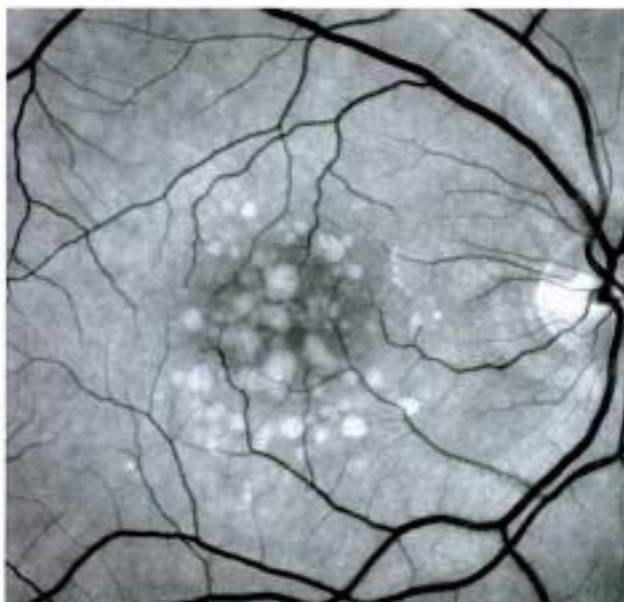


Fig. 4.4. Drusen séreux de plus de 125 µm en voie de confluence, constituant un stade III de l'étude AREDS.

mentaires, aucun effet secondaire n'a été rapporté au cours de l'étude (tableau 4.4). Deux méta-analyses ont mis en cause l'innocuité de doses élevées de β-carotène ou de vitamine E. Les doses de la formulation AREDS sont 3 à 10 fois supérieures aux apports journaliers recommandés pour le β-carotène ou la vitamine C, et jusqu'à 60 fois pour la vitamine E. Cependant, en l'absence d'effet indésirable mis en évidence au cours de l'étude AREDS, aucune modulation de prescription n'a réellement pu être retirée de ces méta-analyses, qui incluaient des populations un peu hétérogènes ou qui regroupaient des essais de conceptions différentes.

Tableau 4.4  
Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC), doses « AREDS »

	AJR	ANC (homme)	ANC (femme)	AREDS
Vitamine C (mg)	60	110	110	500
Vitamine E (mg)	10	12	12	268 (400 UI)
β-carotène (mg)	4,8	2,1	2,1	15
Zinc (mg)	15	1,2	10	80
Cuivre (2,5 mg)	2,5	2,0	1,5	2

### Quelles preuves pour prescrire ?

Depuis quelques années, le niveau de preuve concernant l'intérêt des micronutriments visant à prévenir l'évolution de la DMLA s'est considérablement amélioré. L'étude AREDS a été la première étude réalisée dans les conditions d'un essai clinique, apportant ainsi une preuve peu discutable de l'utilité de la formulation testée. Cette étude a ainsi ouvert la voie à d'autres études du même type telles que l'étude LAST ou l'étude AREDS II.

Les résultats de ces études ne semblent cependant pas applicables de façon implicite en Europe en raison des différences d'habitudes nutritionnelles et même de législation de nos pays. Un certain empirisme est donc intervenu au niveau de l'adaptation des doses des micronutriments qui sont proposés. Cette part d'empirisme n'a pas que des aspects négatifs. Par rapport à l'abondance de la littérature et au volume des prescriptions des 3 classes de micronutriments qui ont été séparés ici, on peut s'interroger sur la part relativement faible des éléments scientifiquement établis qui guident les prescriptions, par exemple concernant les oméga-3.

Le rôle des fabricants est difficile, particulièrement en Europe. D'une part, des notions ont été établies pour des stades III et IV de la DMLA, mais ces doses ne correspondent pas aux recommandations légales et aucun agrément de type AMM ne couvre les prescriptions de « prévention secondaire ». D'autre part, des arguments épidémiologiques inciteraient à proposer des micronutriments aux stades plus précoces de la maladie (stades I et II), en « prévention primaire », mais il n'existe à ce niveau encore aucune validation réelle. Le tableau 4.5 reprend les bases générales de la prévention primaire et de la prévention secondaire vis-à-vis de la DMLA.

Tableau 4.5

Prévention primaire et prévention secondaire pouvant être proposées au cours de la MLA et de la DMLA

MLA ou DMLA	Type de prévention	Remarque
Lésions évoluées : - atrophie étendue à la zone fovéale - complication néovasculaire	Prévention secondaire d'éventuelles complications	Stade 4 de l'étude AREDS La prévention vise à protéger l'œil adélphe
Lésions d'importance moyenne : - atrophie respectant la zone centrale - drusen diffus - drusen séreux dont la surface totale est supérieure à 125 µm	Prévention secondaire d'éventuelles complications	Stade 3 de l'étude AREDS La prévention vise à protéger l'œil présentant les lésions citées mais également l'œil adélphe s'il présente des lésions moins évoluées
Maculopathie liée à l'âge : - migrations pigmentaires - drusen séreux débutants dont la surface totale est inférieure à 125 µm - drusen miliaires Facteurs de risques de la DMLA : - facteurs familiaux - tabagisme - hypercholestérolémie - etc. Patients présentant un déficit nutritionnel de base	Prévention primaire visant à retarder ou à empêcher l'apparition de la maladie	

La prévention primaire est fondée sur des études d'intervention qui sont peu nombreuses et monocentriques. Cette prévention primaire passe par un bon équilibre nutritionnel et éventuellement par un apport élevé en DHA. La prévention secondaire est réalisée sur la base des études épidémiologiques concernant les micronutriments et sur la base du rapport 8 de l'étude AREDS. Cette prévention secondaire pourrait être réalisée à travers un bon équilibre nutritionnel et à travers une éventuelle supplémentation par un cocktail multivitaminique « de type AREDS » avec les remarques exposées dans le texte.

### Que prescrire en pratique ?

L'adaptation empirique des doses conduit à proposer le plus souvent une formulation de type AREDS « demi-dose », sans β-carotène, à laquelle on ajoute 10 mg/jour de lutéine (sur la base de l'étude LAST) et des acides gras omega-3 (par exemple, 350 mg de DHA et 650 mg d'EPA). La formulation s'approche alors de l'un des cocktails évalués dans l'étude AREDS II (tableau 4.6).

À l'issue de la publication du rapport 8 de l'étude AREDS, c'était le plus souvent la formulation AREDS qui était proposée aux patients. Depuis lors, les nuances apportées sur la formulation et l'initiation de l'étude AREDS II ont fait modifier la pratique, bien que les résultats de l'étude AREDS II ne soient pas encore publiés.

#### Prévention primaire

Comme indiqué sur la figure 4.5, avec les réserves énoncées plus haut, il peut y avoir une certaine logique à proposer aux patients présentant des drusen de taille inférieure à 125 µm ou une altération isolée de l'épithélium pigmentaire (stades I et II de la maladie) une supplémentation en omega-3 et/ou en lutéine. Il s'agit là d'une prévention primaire. À ce stade, ce sont surtout les conseils diététiques et les conseils vis-à-vis des facteurs de risque de la maladie qui apparaissent fondamentaux car ils sont fondés sur des études épidémiologiques fiables.

#### Prévention secondaire

Chez les sujets présentant des drusen séreux en voie de confluence (stade III) ou une DMLA avancée au niveau du « premier œil » (stade IV), le niveau de preuve est bien meilleur et il est logique, malgré une certaine dose d'empirisme, de proposer une formulation de type AREDS II (tableau 4.6).

Contrairement aux formulations des médicaments qui sont établies d'après un dossier d'AMM, la composi-

Tableau 4.6

Formulations comparées de l'AREDS I et de l'un des bras de l'AREDS II

	AREDS I	AREDS II
β-carotène	15 mg	-
Vitamine C	500 mg	500 mg
Vitamine E	400 UI (268 mg)	400 UI (268 mg)
Zinc	80 mg	25 mg
Cuivre	2 mg	2 mg
Lutéine	-	10 mg
Oméga-3	-	1 g (EPA : 600 mg ; DHA : 350 mg)

tion des compléments alimentaires peut être modifiée par les fabricants. Les modifications sont fonction des progrès techniques en galénique et des évolutions des connaissances scientifiques. À l'avenir, il est probable que la publication des résultats de l'étude AREDS II sera suivie d'une modification importante des formulations des compléments alimentaires disponibles.

### Conclusion

Les éventuelles supplémentations restent compatibles avec des conseils alimentaires simples. Chez les sujets âgés, aux revenus parfois modestes, il faut se garder d'imposer des compléments micronutritionnels avec des formulations non validées ou dans des indications non vérifiées.

Parmi les facteurs étiologiques de la DMLA, seuls quelques-uns sont accessibles à un traitement. L'arrêt d'un tabagisme, le traitement d'une hypertension artérielle, la correction d'une surcharge pondérale pourraient diminuer l'incidence des néovaisseaux choroïdiens et entrent ici parmi les règles hygiéno-diététiques habituellement proposées.

La mise en évidence dans la population générale de réelles carences des apports des micronutriments impliqués dans la pathogénie de la DMLA incite aussi à débiter

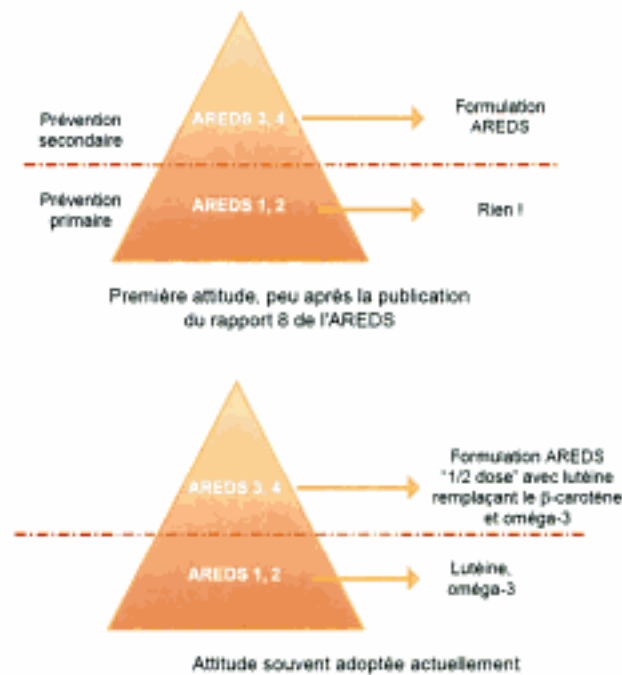


Fig. 4.5. Évolution des habitudes de prescription des suppléments micronutritionnels en Europe vis-à-vis de la DMLA.

les conseils en micronutrition ophtalmologique par de simples conseils alimentaires fondés sur le tableau 4.1.

Enfin, une optimisation de la formulation des suppléments qui sont actuellement proposés pourrait accroître leur intérêt. De nouvelles études cliniques sont en cours, telles que l'étude AREDS II, visant à valider définitivement des formulations où le  $\beta$ -carotène serait par exemple remplacé par la lutéine ou la zéaxanthine. Ces études permettront probablement des prescriptions dans des conditions fiables d'efficacité et de sécurité.

Les figures 4.6 à 4.8 résument les indications thérapeutiques pour les stades de début de la DMLA.

## ● Rhéophérèse

### Généralités

La rhéophérèse est une modalité thérapeutique visant à éliminer de la circulation des molécules de haut poids moléculaire telles que le fibrinogène, le LDL-cholestérol, l' $\alpha$ 2-macroglobuline, la fibronectine ou le facteur von Willebrand. En diminuant la viscosité sanguine et plasmatique ainsi que les risques d'agrégation érythrocytaire ou thrombocytaire, le traitement améliorerait la microcirculation des couches chorioretiniennes. Le but serait de favoriser l'élimination du matériel provenant du métabolisme des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire.

Bien que les études épidémiologiques ne soient pas toutes convergentes sur le risque potentiel d'un taux élevé en macromolécules dans la pathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, il a été proposé par certains auteurs, en particulier allemands, d'effectuer ce type de traitement chez des patients atteints de drusen sévères à haut risque de néovascularisation choroïdienne.

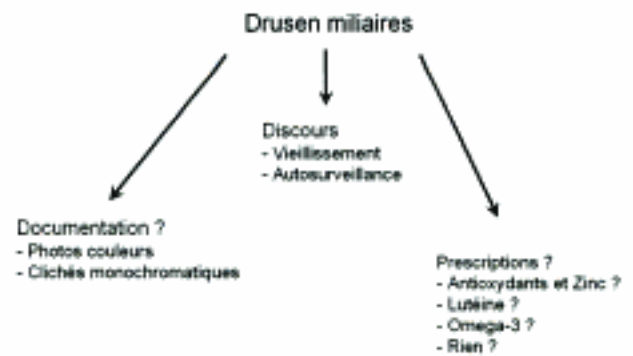


Fig. 4.6. Principaux éléments de prise en charge devant des drusen miliaires.

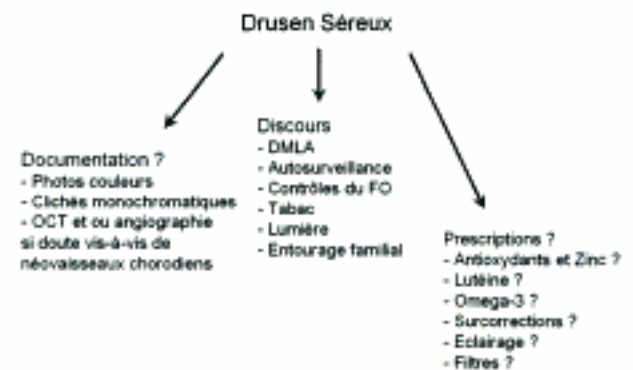


Fig. 4.7. Principaux éléments de prise en charge devant des drusen sévères.

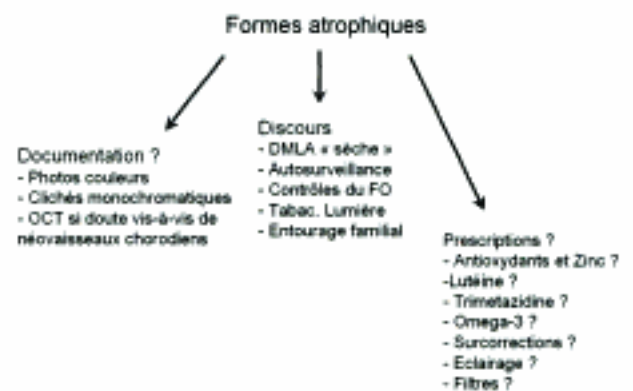


Fig. 4.8. Principaux éléments de la prise en charge des formes atrophiques de la DMLA.

### Réalisation du traitement

Le traitement s'apparente à une dialyse. Le sang passe à travers une circulation extracorporelle à l'aide de différents filtres afin d'épurer les principales macromolécules. Le rythme idéal de ces épurations est inconnu. Dans l'étude randomisée et prospective dont les résultats sont résumés ci-dessous, il a été proposé huit rhéophérèses effectuées en 10 semaines. D'autres auteurs proposent 10 rhéophérèses étalées sur 18 semaines.

### Résultats

Un total de 216 patients a été inclus dans une étude randomisée multicentrique (MIRA-1). L'évaluation a été effectuée sur l'échelle ETDRS, avec des mesures d'acuité à 3, 6, 9 et 12 mois. Des effets secondaires « sérieux » ont été observés chez 27 patients mais seulement 1,8 % des traitements ont été interrompus en raison de ces effets

secondaires. Une amélioration de l'acuité visuelle a été observée dans le groupe des patients traités comme dans le groupe placebo (LogMAR :  $0,02 \pm 0,213$  chez les patients traités contre  $0,02 \pm 0,20$  dans le groupe placebo). Cette différence n'était pas significative. L'analyse a révélé que 37 % des patients du groupe traité et 29 % du groupe placebo ne remplissaient finalement pas les critères d'inclusion dans l'étude. En excluant ces patients, la différence d'acuité visuelle entre groupe traité et groupe placebo devient significative. Les auteurs concluaient qu'au mieux l'étude était biaisée, et qu'au pire il n'y avait pas de preuve d'un effet favorable du traitement et qu'il était souhaitable que la rhéophérèse ne reste que dans le cadre d'essais randomisés approuvés.

### Conclusion

Bien que les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude MIRA-1 aient été prometteurs, les résultats finaux ne sont pas très encourageants. Ce traitement particulièrement coûteux mérite toujours une évaluation prudente avant d'être envisagé en routine clinique.

### ● Isotrétinoïne

#### Généralités

L'isotrétinoïne (commercialisée en France sous le nom de Roaccutane<sup>®</sup>) est un antiacnéique utilisé pour le traitement des acnés rebelles.

En ophtalmologie, ces produits sont connus comme pouvant entraîner une sécheresse oculaire, source de gêne chez les patients porteurs de lentilles de contact. De plus, il a été montré des effets secondaires oculaires de ces traitements, telle une diminution de la vision nocturne.

#### Isotrétinoïne et DMLA

Récemment, des travaux effectués dans la maladie de Stargardt (voir chapitre 3 : « Maladie de Stargardt à révélation tardive ») suggèrent la possibilité d'utiliser ce produit comme une thérapeutique dans la maladie de Stargardt ou, plus généralement, dans toutes les maladies caractérisées par une accumulation de lipofuscine, dont la DMLA. Il s'agit d'études effectuées chez la souris présentant une absence de gène ABCR.

Cette anomalie génétique entraîne une accumulation de la biosynthèse d'un composé appelé A2E, susceptible de favoriser l'apoptose des cellules de l'épithélium pigmentaire.

L'isotrétinoïne est capable de diminuer la synthèse du *11-cis-retinaldéhyde* et la régénération de rhodopsine. L'activation par la lumière de la rhodopsine résulte en la formation de *all-trans-retinaldéhyde*, qui est le premier composant de la synthèse de l'A2E.

Dans ces expériences, l'isotrétinoïne a été capable de bloquer la formation de l'A2E et donc l'accumulation de pigments de lipofuscine.

Il apparaît donc possible d'envisager un jour un traitement par Roaccutane<sup>®</sup> pour les patients présentant une maladie de Stargardt et, dans la mesure où la DMLA s'accompagne également d'une accumulation de lipofuscine, chez certains patients atteints de DMLA.

Il ne s'agit actuellement que de spéculations thérapeutiques, dans la mesure où aucune étude pilote ou randomisée n'a permis de confirmer ces hypothèses, à ce jour.

## Photocoagulation et autres techniques laser

### ● Photocoagulation des drusen

#### Généralités et bases rationnelles

La photocoagulation précoce des drusen, également appelée photocoagulation « préventive », vise à diminuer le risque de développement de néovaisseaux choroïdiens et à améliorer l'acuité visuelle. La résorption des drusen observée après la photocoagulation de néovaisseaux choroïdiens et de décollements de l'épithélium pigmentaire a été rapportée dès 1971, amenant à discuter cette photocoagulation prophylactique.

Trois hypothèses permettent d'expliquer l'effet suppressif du laser sur les drusen :

- le laser augmenterait la perméabilité de la membrane de Bruch et permettrait ainsi la régression des dépôts à l'origine des drusen ;
- le laser accélérerait le transit des fluides sous-rétiniens ;
- le laser détruirait les cellules non fonctionnelles de l'épithélium pigmentaire qui contribuent à la formation des drusen.

#### Technique

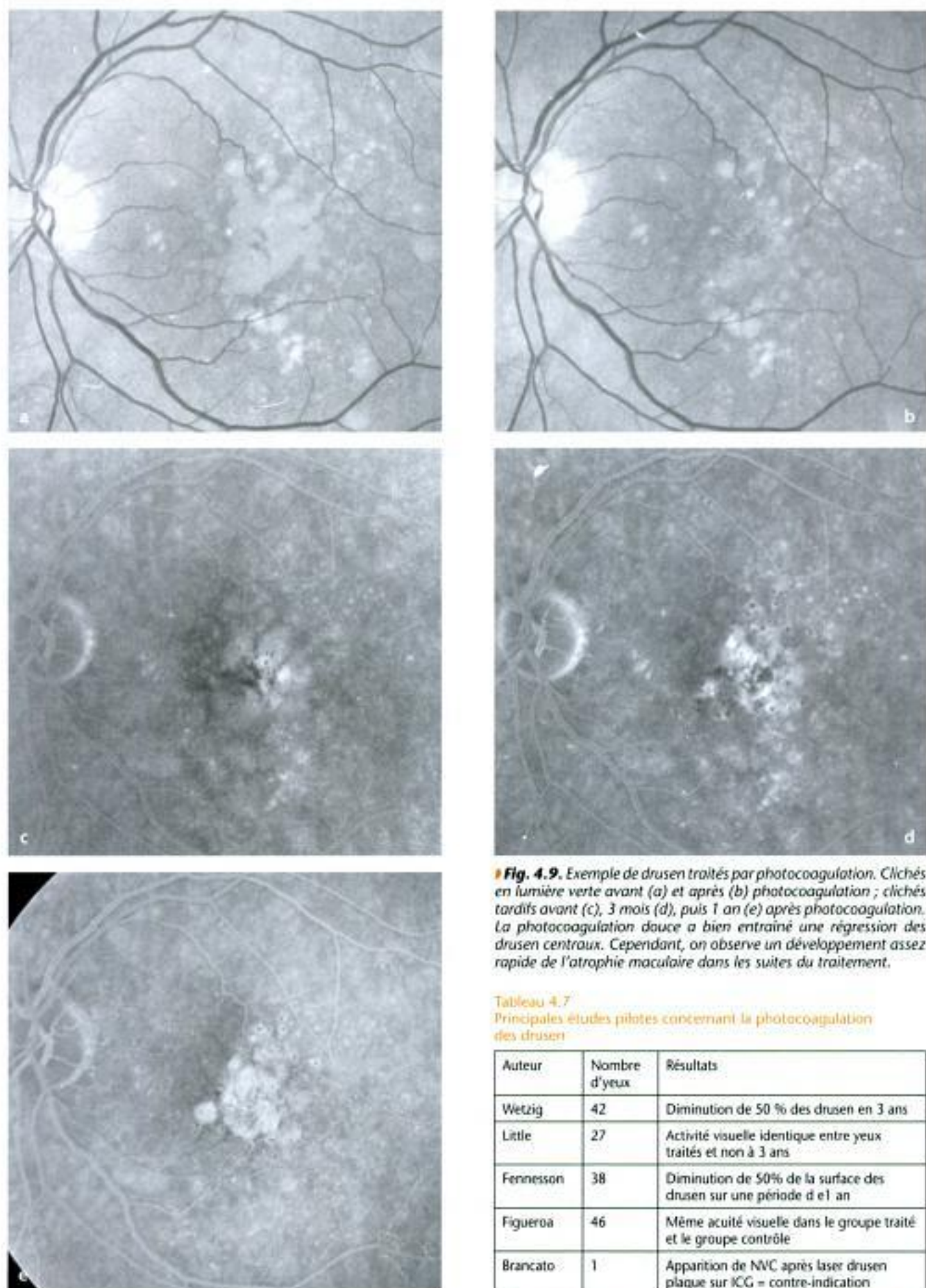
Dans certaines études, les auteurs ont effectué une photocoagulation directe des drusen, tandis que d'autres ont réalisé une photocoagulation en quinconce autour de la fovéa. Les impacts réalisés sont en règle de petite dimension (100 microns) et de courte durée (0,05-0,1 seconde). Le laser vert de type argon aussi bien que le laser diode ont été utilisés.

Selon les protocoles des différentes études, la photocoagulation a été une photocoagulation dite « de seuil », avec des impacts visibles au fond d'œil, ou une photocoagulation en dessous du seuil, appelée *subthreshold* ou « infraclinique », pour laquelle les impacts ne sont pas visibles au fond d'œil. Pour cette dernière technique, l'opérateur détermine la puissance minimale du laser permettant d'avoir une marque au fond d'œil, puis diminue volontairement de 20 % cette dose de façon à ne plus voir son impact au fond d'œil, après sa réalisation.

#### Résultats

Plusieurs études pilotes ont été réalisées. Leurs résultats sont résumés dans le tableau 4.7. Les figures 4.9 et 4.10 montrent des exemples de drusen traités par laser avec des résultats favorables au moins à court terme.

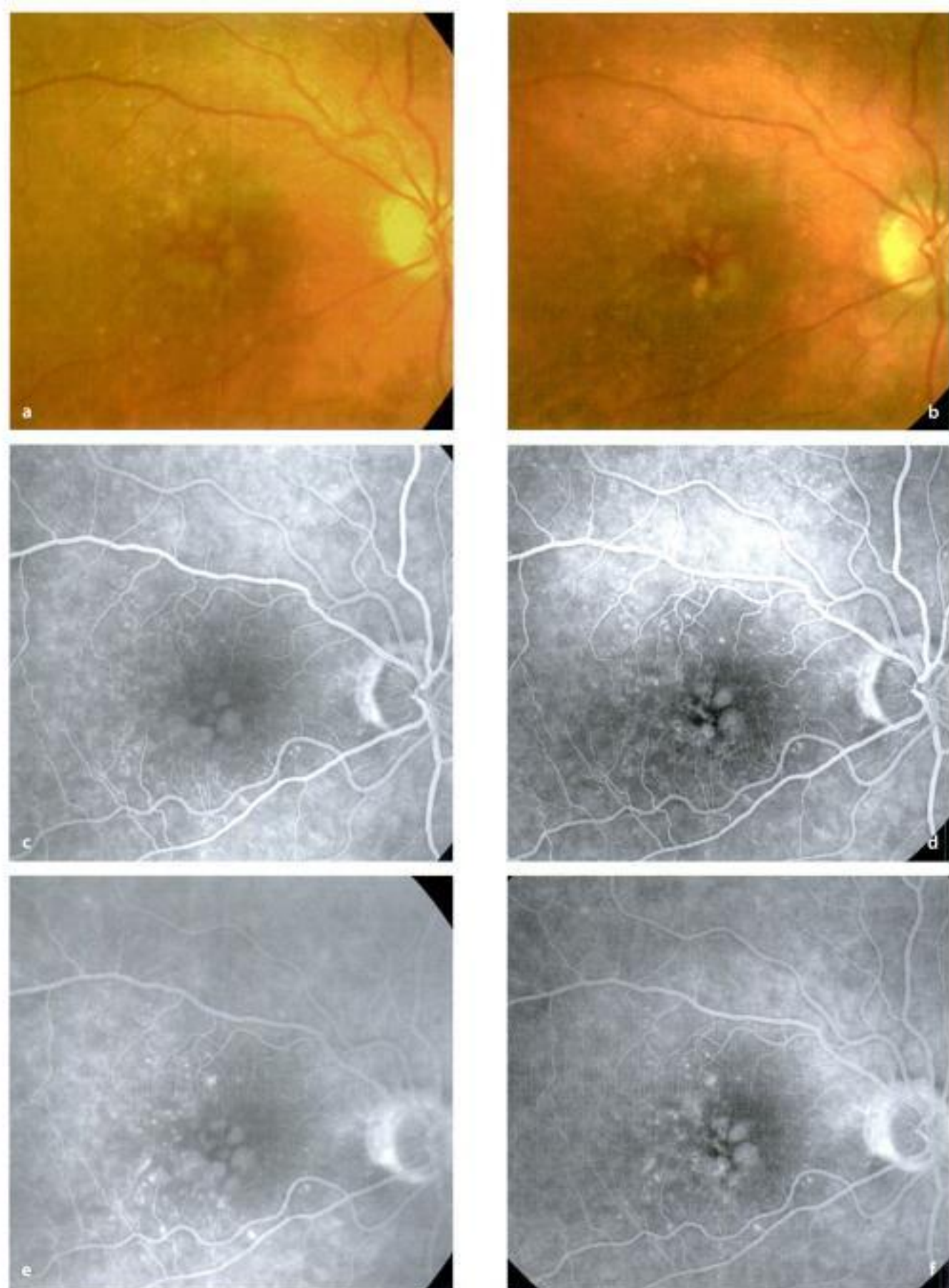
Les résultats de deux études multicentriques sont disponibles. La première étude a été appelée *Choroidal Neovascularization Prevention Trial* (CNVPT). Ont été inclus dans cette étude les yeux présentant 10 drusen ou plus, avec une acuité visuelle de plus de 5/10 et/ou une lésion



**Fig. 4.9.** Exemple de drusen traités par photocoagulation. Clichés en lumière verte avant (a) et après (b) photocoagulation ; clichés tardifs avant (c), 3 mois (d), puis 1 an (e) après photocoagulation. La photocoagulation douce a bien entraîné une régression des drusen centraux. Cependant, on observe un développement assez rapide de l'atrophie maculaire dans les suites du traitement.

**Tableau 4.7**  
Principales études pilotes concernant la photocoagulation des drusen

Auteur	Nombre d'yeux	Résultats
Wetzig	42	Diminution de 50 % des drusen en 3 ans
Little	27	Activité visuelle identique entre yeux traités et non à 3 ans
Fennesson	38	Diminution de 50% de la surface des drusen sur une période d'1 an
Figueroa	46	Même acuité visuelle dans le groupe traité et le groupe contrôle
Brancato	1	Apparition de NVC après laser drusen plaque sur ICG = contre-indication
Ruiz-Moreno	52	Atrophie maculaire dans 17,7 % des yeux au bout d'environ 3 ans



**Fig. 4.10.** Clichés en couleurs, angiographies à environ 1 et 5 minutes, avant (gauche) et 6 mois après photocoagulation douce. La photocoagulation a fait régresser le gros drusen central, aboutissant à une amélioration de l'acuité visuelle, passée de 3 à 5/10. Cette amélioration à court terme devra prouver sa stabilité à plus longue échéance.



exsudative dans l'œil adelphe. Ont été inclus 276 patients dont 156 avec drusen bilatéraux. La technique utilisée a été celle du laser argon avec des impacts visibles effectués en grille maculaire.

Les résultats principaux rapportent une augmentation de l'incidence des néovaisseaux choroïdiens dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle (16,9 % contre 3,2 % à 1 an). On n'observait pas de différence significative entre les acuités visuelles des deux groupes à 3 ans. Il semble que les yeux ayant été traités par des intensités plus élevées présenteraient un risque plus important de développer des néovaisseaux choroïdiens. Cette étude a donc plutôt encouragé à l'abstention thérapeutique.

La seconde étude a été appelée *Pilot Study for the Prophylactic Treatment of Age Related Macular Degeneration (PTAMD)*. Dans cette étude, 229 yeux de 252 patients ont été inclus et ont été traités au laser diode avec une photocoagulation en *grid*. L'étude a utilisé deux protocoles d'intensité de laser, visible ou infraclinique. Les premiers résultats font état d'une similarité de résultats entre le traitement clinique ou infraclinique, même si l'incidence des néovaisseaux apparaît moins importante en cas de traitement infraclinique.

## Conclusion

Les patients qui ont une DMLA exsudative dans un œil et des drusen dans l'autre présentent un risque élevé de baisse de vision liée à des néovaisseaux dans cet œil. Ces yeux à « haut risque » ne semblent pas bénéficier d'une photocoagulation préventive. Celle-ci semble même dangereuse.

Le traitement des yeux avec des drusen bilatéraux permet bien leur résolution et semble améliorer de manière significative l'acuité visuelle dans ce sous-groupe de patients, mais seulement à court terme. Cette photocoagulation prophylactique des drusen peut favoriser à plus long terme la survenue d'une atrophie maculaire ou de complications néovasculaires.

La photocoagulation des drusen n'est donc pas recommandée au cours de la DMLA, en dehors des protocoles d'étude. La seule indication potentielle pourrait être constituée par les drusen séreux confluents, entraînant une baisse d'acuité visuelle importante, après avoir vérifié l'absence de néovaisseaux choroïdiens par angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, chez des patients correctement informés des risques, mais aussi des incertitudes sur l'efficacité à long terme de cette procédure.

## ● Photocoagulation des néovaisseaux

### Introduction

La photocoagulation au laser est le premier traitement à avoir démontré une efficacité pour préserver l'acuité visuelle des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens visibles extra ou juxtafovéolaires liés à la DMLA.

Le pronostic visuel sévère de la maladie est en effet directement lié aux néovaisseaux choroïdiens, avec plus de 70 % de perte de vision centrale, le plus souvent par hémorragie ou prolifération fibrovasculaire. Le potentiel évolutif de ces néovaisseaux est en outre particuliè-

rement important. On considère que les néovaisseaux de type visible progressent d'environ 10 µm par jour et qu'en l'espace d'un an, jusqu'à 73 % des lésions extrafovéales parviennent en regard de la zone rétrofovéale.

C'est finalement ce potentiel évolutif et destructif des néovaisseaux qui a permis à une technique aussi peu sélective que la photocoagulation de démontrer une efficacité pour préserver un tissu aussi fonctionnel que la rétine. La technique vise à détruire les néovaisseaux et induire une cicatrice fibrogliale en regard de la zone traitée. Par conséquent, le traitement détruit la neuro-rétine sus-jacente aux néovaisseaux en même temps que ces néovaisseaux.

### Études cliniques et indications

Trois études randomisées démontrant l'efficacité de la photocoagulation des NVC ont été publiées à quelques mois d'intervalle, en 1982. Il s'agit d'abord de la *Macular Photocoagulation Study (MPS)*, qui incluait des néovaisseaux choroïdiens secondaires à une DMLA, à une histoplasiose oculaire, ou idiopathiques. Cette étude a montré que le bénéfice précoce sur la préservation de l'acuité visuelle par la photocoagulation persiste au-delà de 5 ans, quelle que soit la cause des néovaisseaux choroïdiens. L'étude du *Moorfields Eye Hospital* a montré une différence significative d'acuité visuelle entre les patients traités et les témoins à 3 mois. Enfin, l'étude de Créteil a montré à 24 mois la persistance d'une vision centrale utile supérieure à 1/10 chez 72 % des patients traités contre 21 % des patients non traités.

Sur la base de ces études, les critères d'éligibilité des patients sont les suivants : plage de néovaisseaux choroïdiens visibles, épargnant la zone rétrofovéale, c'est-à-dire dont la berge la plus proximale est située au moins à 200 microns de la zone avasculaire centrale.

La réalisation d'un calque à partir des clichés d'angiographie permet de déterminer la localisation des néovaisseaux par rapport au pigment xanthophylle. C'est en utilisant cette technique de calque que la photocoagulation a été validée. Cependant, il n'est pas rare qu'en réalisant un OCT complémentaire de l'angiographie, on observe que le syndrome de masse est plus étendu qu'en angiographie. Ce syndrome de masse correspond aux néovaisseaux et au tissu fibreux associé. Dans ces cas particuliers, bien qu'aucune étude n'ait démontré le caractère indispensable de l'OCT pour déterminer la localisation des néovaisseaux, la prudence incite à considérer que les néovaisseaux sont étendus à la zone rétrofovéale.

Enfin, il faut éviter tout traitement partiel sur les bords de néovaisseaux. Ces traitements partiels sont inefficaces et stimuleraient même l'extension de la néovascularisation.

### Principe

La photocoagulation au laser utilise un gradient de température important qui est initié au niveau des pigments rétiens et choroïdiens (principalement la mélanine de l'épithélium pigmentaire) (fig. 4.11). On distingue d'abord une *étape optique* au phénomène. Cette étape optique comporte des phénomènes de diffusion de transmission, de réflexion et finalement d'absorption de la lumière laser (fig. 4.12). Ensuite, l'*étape thermique* cor-

respond à la transformation de la lumière absorbée en chaleur avec la création d'un gradient de température. L'utilisation de temps d'interactions très court en photocoagulation simplifie beaucoup les échanges thermiques au niveau des couches chorioretiniennes. Une élévation de température de l'ordre de 20 à 30 degrés au-dessus de la température basale détermine une *dénaturation des protéines tissulaires* avec un effet seuil. Cette dénaturation des protéines, qui correspond au blanchiment, est

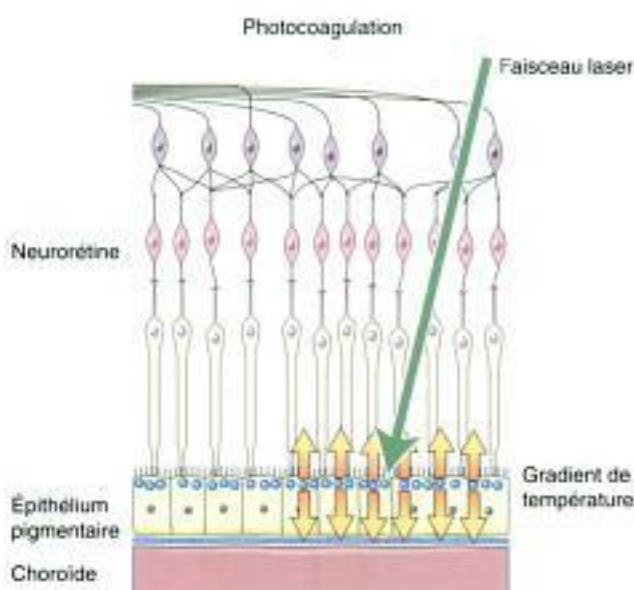


Fig. 4.11. Le gradient de température, principalement initié au niveau de l'épithélium pigmentaire, est étendu vers la choroïde et vers la neuro-rétine, traduisant le caractère non sélectif de la méthode.

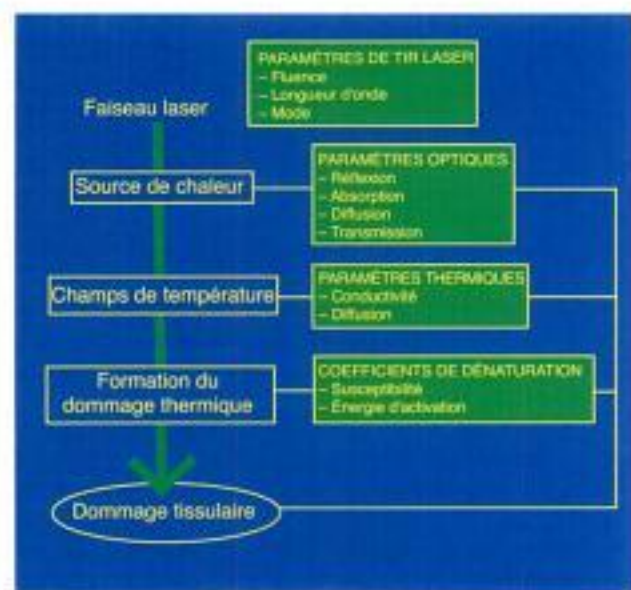


Fig. 4.12. Schématisation des étapes des effets thermiques des lasers. L'effet attendu dépend à la fois des caractéristiques du faisceau, de la transparence des milieux et des caractéristiques du tissu cible.

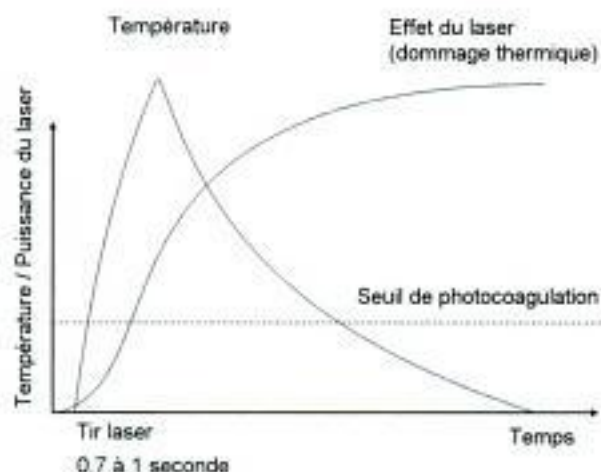


Fig. 4.13. Schématisation de l'élévation de température induite par un tir laser. Le dommage thermique produit par l'élévation de température est également figuré. Pour la photocoagulation des néovaisseaux choroïdiens, la température maximale atteinte est bien supérieure au seuil de photocoagulation. On remarquera que la formation du dommage thermique se poursuit un peu après l'arrêt du tir laser.

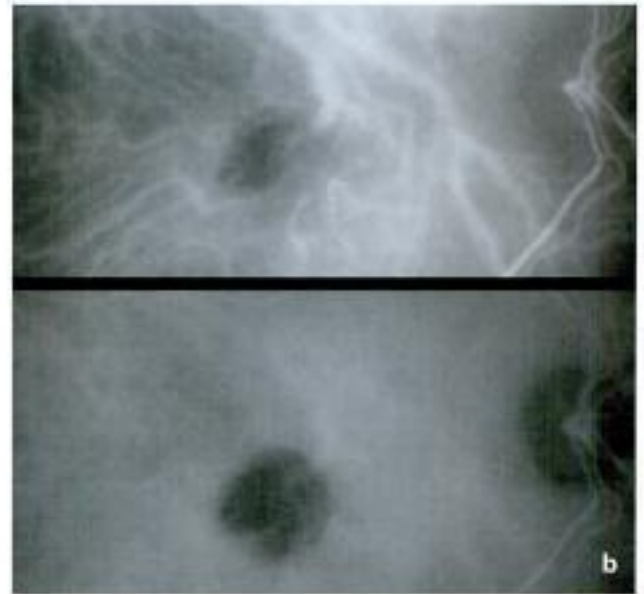
caractéristique de la photocoagulation (fig. 4.13). Enfin, la photocoagulation laisse une cicatrice intéressant la neuro-rétine et la choriocapillaire, de part et d'autre de l'épithélium pigmentaire (fig. 4.14).

### Type de laser utilisé

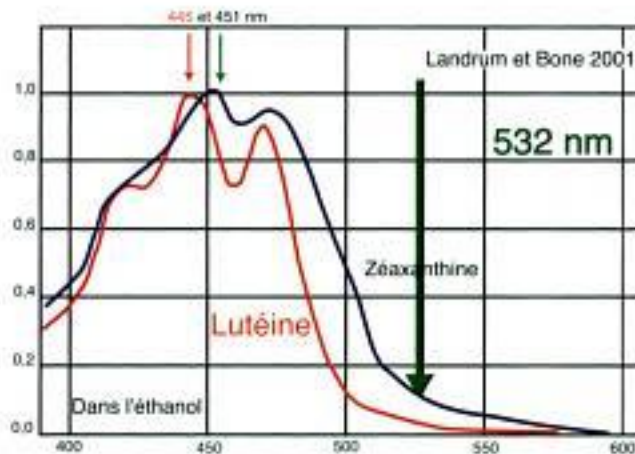
Depuis les premiers lasers argon « bleu-vert » utilisés dans les études démontrant l'efficacité de la méthode, les progrès techniques ont permis l'avènement d'appareils plus compacts, refroidis par air et utilisant une alimentation électrique standard. On utilise le plus souvent actuellement soit un laser vert (Nd:YAG à fréquence doublée émettant à 532 nm), respectant davantage le pigment xanthophylle maculaire que les lasers argon, soit un laser rouge (de type krypton), qui facilite les tirs à travers les hémorragies intrarétiniennes ou les troubles des milieux (fig. 4.15). Lorsque la photocoagulation est réalisée immédiatement après une angiographie à la fluorescéine, l'utilisation d'un laser rouge est moins pénible pour le patient. En revanche, il n'a pas été démontré de différence clinique en termes d'efficacité ou en termes d'acuité visuelle entre l'emploi d'un laser vert ou d'un laser rouge. Enfin, pour certaines indications particulières (anastomoses chorioretiniennes), l'utilisation d'un laser jaune a l'avantage d'une absorption par l'hémoglobine.

### Discours au patient

Le traitement par laser des néovaisseaux choroïdiens extrafovéaux est une urgence thérapeutique. Cet élément intervient dans les règles de surveillance et surtout d'auto-surveillance d'éventuelles métamorphopsies par les patients afin qu'ils puissent accéder à une photocoagulation avant que les néovaisseaux ne s'étendent à la zone rétrofovéale.



► **Fig. 4.14.** Cicatrice de photocoagulation. Cliché vert (a) et angiographie ICG (b) (précoce en haut, tardif en bas). Malgré le caractère extensif de la cicatrice, la photocoagulation au laser a permis de préserver la vision centrale chez ce patient.



► **Fig. 4.15.** Courbes d'absorption des principaux composants du pigment maculaire (la lutéine et la zéaxanthine). On remarque la position de la longueur d'onde du principal laser de photocoagulation.

Avant de réaliser le geste, il est important de relativiser l'efficacité de la méthode et de bien préciser que le traitement vise davantage à limiter le risque d'une baisse ultérieure de l'acuité visuelle plutôt qu'à améliorer les performances visuelles. De même, il n'est pas rare que les patients signalent une baisse des performances visuelles dans les suites de la photocoagulation. Il est important qu'ils en soient avertis auparavant et que cette notion soit relativisée par rapport au potentiel évolutif de la maladie. Même dans ces cas de baisse d'acuité après photocoagulation, la disparition des métamorphopsies est cependant un phénomène vécu de façon tout à fait positive par la plupart des patients.

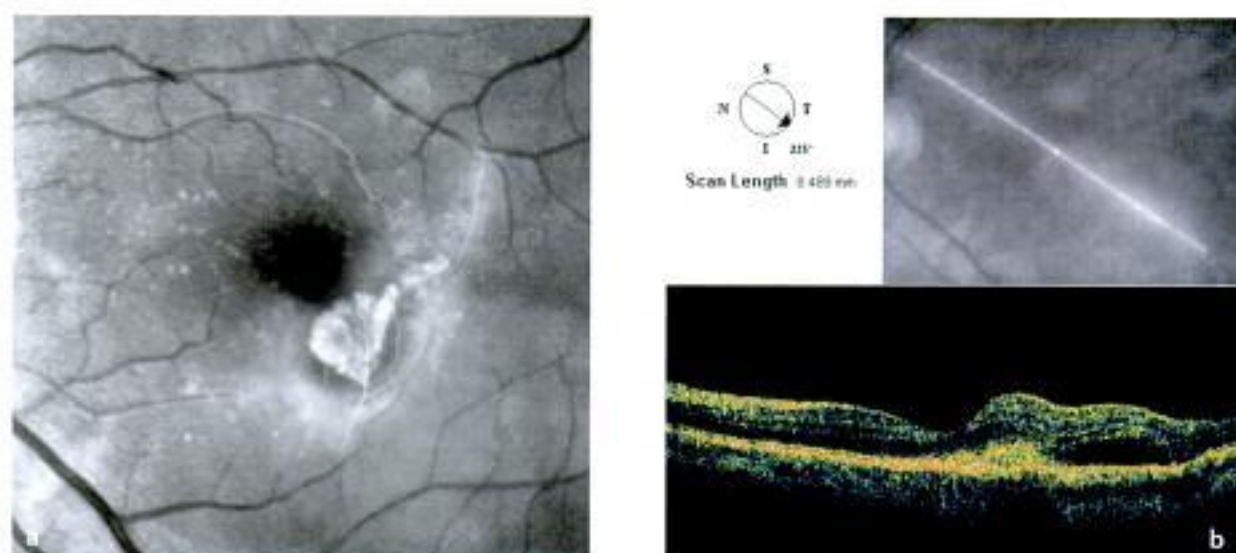
Enfin, on avertit également le patient de l'éblouissement important immédiatement au décours de la photocoagulation.

### Technique de la photocoagulation directe des néovaisseaux

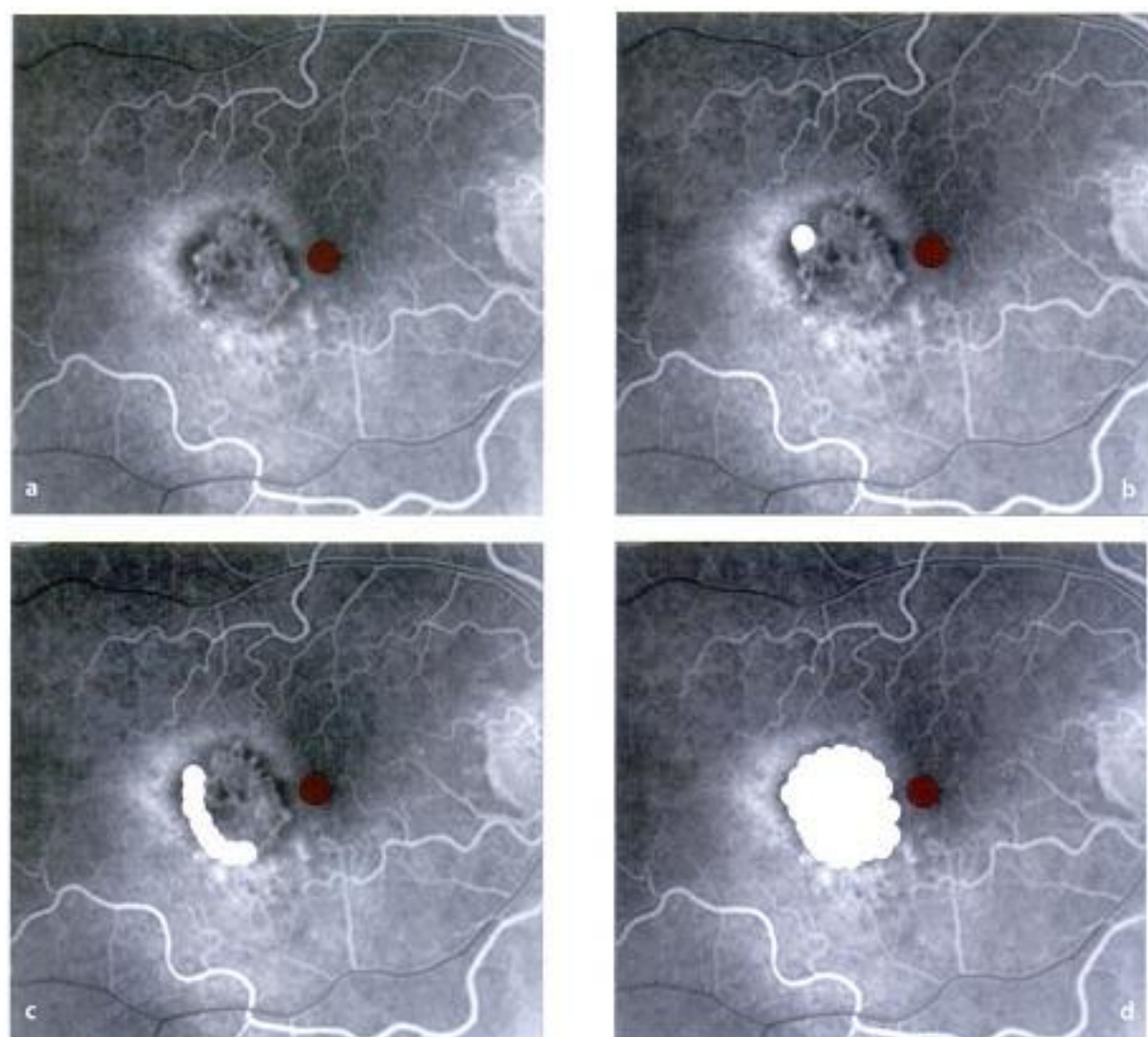
La photocoagulation au laser est dirigée sur l'épithélium pigmentaire en regard des néovaisseaux. L'identification de la zone de fixation du patient et le repérage des néovaisseaux sont les étapes les plus difficiles de la technique. La présence de microhémorragies sous-rétiniennes ou de migrations pigmentaires peut faciliter cette étape. On note éventuellement le soulèvement de la neurorétine avec un aspect grisâtre en regard des néovaisseaux. C'est surtout la réalisation d'un calque, actuellement facilitée par les techniques d'angiographie numérisée, qui permet de distinguer les néovaisseaux (temps précoce de l'angiographie) du pigment xanthophylle (cliché monochromatique bleu). L'OCT contribue aussi à déterminer la localisation des néovaisseaux bien que l'utilisation de l'examen dans ce but ait un caractère un peu empirique (fig. 4.16).

Le verre de contact utilisé dépend de l'habitude de l'opérateur. L'utilisation d'un verre d'ophtalmoscopie directe est à notre avis indispensable. Le verre à 3 miroirs montre bien les reliefs, le verre Centralis direct® a l'avantage d'être peu traumatisant pour le patient. Lorsque le repérage des néovaisseaux a été fait d'après les repères vasculaires du calque, une ultime vérification du point de fixation du patient est réalisée à l'aide du spot de visée du laser réglé sur une intensité importante, alors que l'intensité de la lampe à fente est faible.

Les impacts réalisés sont confluent. On commence en règle par photocoaguler la partie des néovaisseaux la plus éloignée du point de fixation, en espérant une certaine rétraction des néovaisseaux au cours de la photocoagulation. Le plus souvent, on utilise des spots de 200 µm de diamètre avec une durée de 1 seconde, ramenée à 0,7 ou 0,5 seconde en cas de mouvements oculaires du patient. Ces mouvements sont parfois gênants pour l'opérateur au début de la séance de photocoagulation. Les éblouissements et la diminution du stress amènent à une meilleure coopération du patient (fig. 4.17).



**Fig. 4.16.** Néovaisseaux choroïdiens : discordance apparente entre l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT. **a.** Calque du cliché bleu et du temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine permettant de préciser la topographie des néovaisseaux, ici juxtafovéaux. **b.** Chez le même patient, coupe OCT montrant l'extension de la zone d'hyperréflexivité en regard de la zone rétrofovéale. En pratique, dans un tel cas, la prudence incite à tenir compte des données de l'OCT.



**Fig. 4.17.** Technique de photocoagulation. Le point rouge figure le point de fixation du patient. La plupart des auteurs commencent par le bord le plus éloigné de la foviola. En raison de l'éblouissement progressif, les mouvements du patient sont plus rares à la fin de la séance, ce qui facilite le traitement du bord fovéal de la plage des néovaisseaux.

### Photocoagulation périfovéale

La photocoagulation périfovéale, décrite par le professeur Coscas, garde des indications, même depuis l'avènement d'autres thérapeutiques. Elle vise surtout à fixer la taille d'une lésion dont l'extension n'est pas maîtrisée et à éviter la constitution d'exsudats au pourtour de cette lésion. La réalisation est le plus souvent aisée, avec deux rangées d'impacts confluents (fig. 4.18).

### Effets secondaires

Outre les baisses des performances visuelles, l'un des effets secondaires de la photocoagulation directe des néovaisseaux est représenté par les hallucinations visuelles. Celles-ci sont réversibles. D'autres effets indésirables plus rares sont également décrits : déchirure de l'épithélium pigmentaire, photocoagulation maculaire accidentelle, occlusion artériolaire rétinienne, retard de perfusion choroïdien, plis choroïdiens, hémorragie, apparition ou aggravation de déchirures de la membrane de Bruch, ou encore élargissement progressif des cicatrices du laser, plus fréquent chez des sujets dont la longueur axiale est élevée.

### Surveillance des cicatrices

Après photocoagulation, l'évolution favorable correspond à la résolution rapide du syndrome maculaire et à la disparition du décollement séreux rétinien (fig. 4.19). La résorption des hémorragies et la constitution d'une cicatrice fibreuse respectant la fovéa sont plus progressives. La surveillance après photocoagulation vise à vérifier l'efficacité du traitement (absence de persistance des néovaisseaux) et à vérifier l'absence de récurrence.

Lorsque les cicatrices sont stables, en biomicroscopie et sur les clichés monochromatiques, on note l'absence de soulèvement en regard de la cicatrice. En angiographie à la fluorescéine, lors des premiers contrôles, la cicatrice est très sombre, mais une imprégnation des bords cicatriciels est observée, sans véritable diffusion du colorant. Lors des contrôles ultérieurs, l'imprégnation de la cicatrice survient d'autant plus précocement que la cicatrice est ancienne. La présence d'un « liseré de sécurité » est l'élément rassurant recherché sur les clichés. L'interprétation de l'angiographie à la fluorescéine après photocoagulation peut être rendue difficile par les migrations

pigmentaires et le processus inflammatoire lié à la cicatrization ou par d'éventuelles microhémorragies. En cas de doute sur une récurrence, l'angiographie à la fluorescéine peut être complétée d'une angiographie ICG et d'un OCT. Le cas clinique présenté dans les figures 4.20 à 4.23 illustre l'importance de la surveillance après une photocoagulation extrafovéale.

### Persistance et récurrences

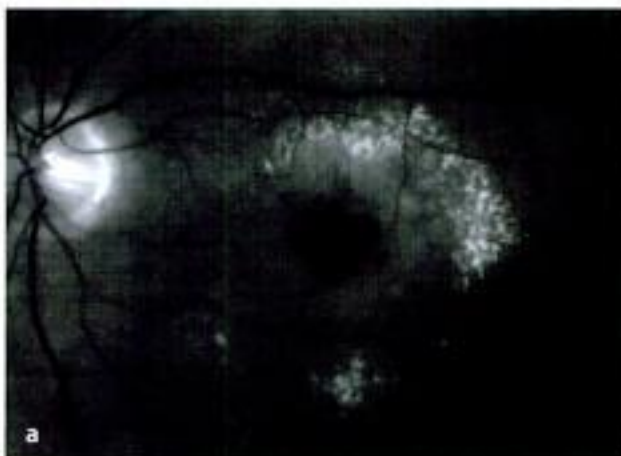
Peut-être en raison de son mode d'action, de son absence de sélectivité dans les couches choroïdiennes mais de sa sélectivité en topographie, la photocoagulation est une technique qui ne souffre pas de l'imperfection. Les néovaisseaux choroïdiens dont la photocoagulation n'a été que partielle récidivent, le plus souvent rapidement, et ce sont le plus souvent ces récurrences qui compromettent le pronostic visuel. D'une manière générale, les récurrences sont relativement fréquentes dans les 6 premiers mois. Les taux cumulés sont de 52 % à 2 ans et de 59 % à 5 ans pour les néovaisseaux extrafovéaux, et de 79 % à 5 ans pour les néovaisseaux juxtafovéaux.

Ces récurrences seraient le plus souvent de type occulte. Dans cette situation, l'angiographie au vert d'indocyanine permet parfois de distinguer une portion plus « active » au sein de la zone d'hyperfluorescence. Quand cette zone reste située en dehors de la région rétrofovéale, un complément de photocoagulation peut être réalisé.

La surveillance des cicatrices de photocoagulation pose surtout le problème de l'urgence de leur traitement. Ce contexte d'urgence impose pour le patient l'auto-surveillance d'éventuelles métamorphopsies et également des contrôles angiographiques systématiques. Le premier contrôle angiographique après photocoagulation est en règle réalisé 3 à 4 semaines, et le second contrôle 6 à 8 semaines après photocoagulation. Il est important de prendre le temps d'expliquer au patient l'importance de venir consulter en urgence en cas de modification rapide de la symptomatologie visuelle.

### Conclusion

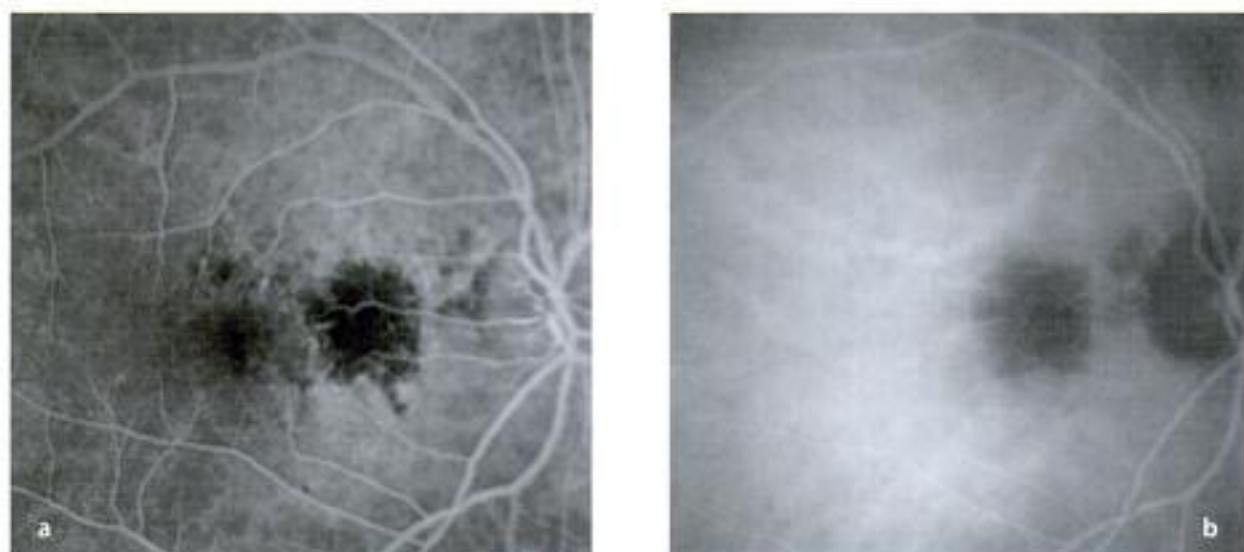
La photocoagulation est à l'heure actuelle la technique la plus efficace pour occlure rapidement des néovaisseaux choroïdiens. La limite de la technique reste proba-



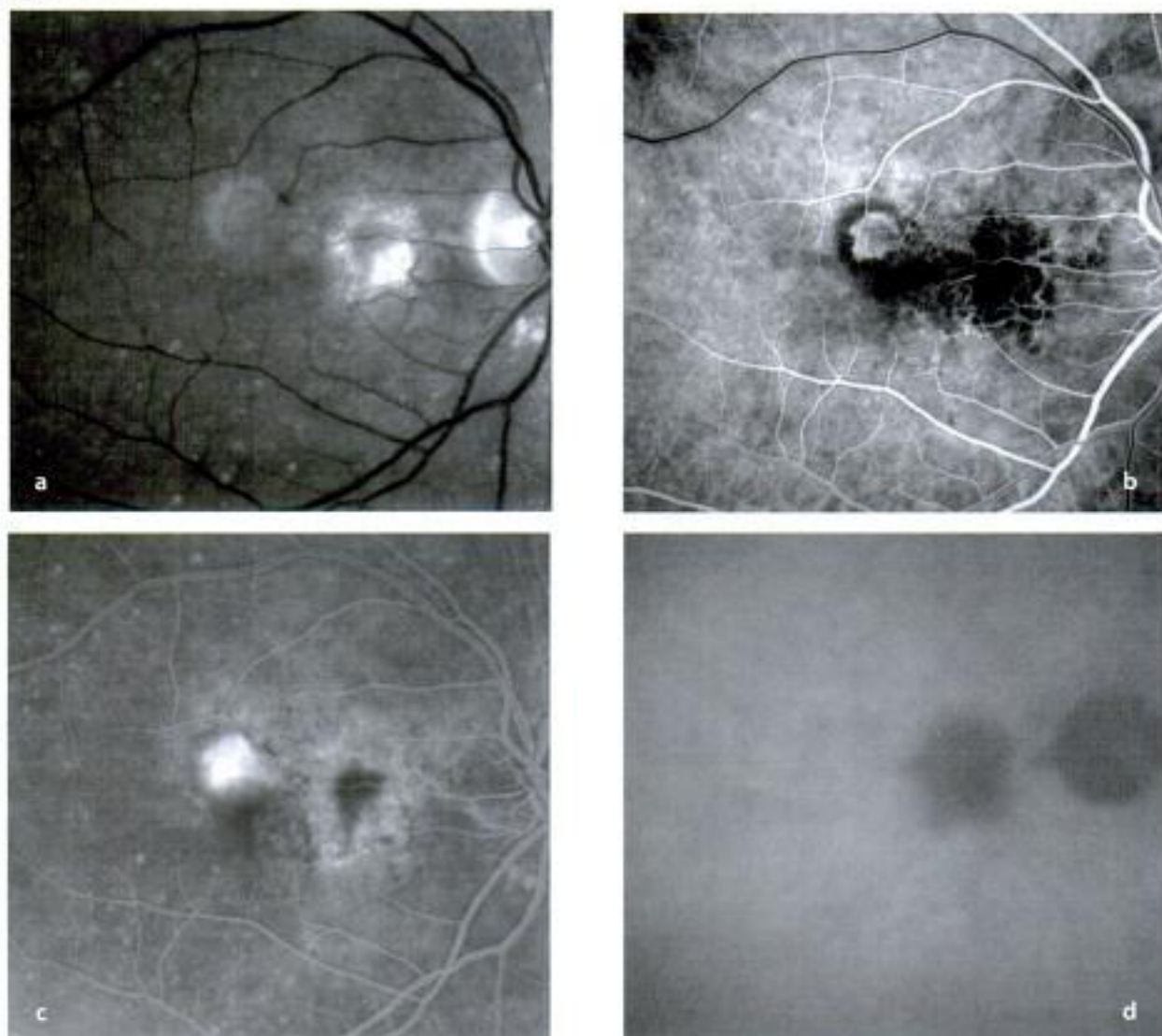
**Fig. 4.18.** Photocoagulation périfovéale. **a.** Le patient présente une lésion disciforme encore « active » et bordée d'exsudats qui augmentent la taille du scotome. **b.** 1 an après photocoagulation périfovéale, on vérifie la stabilité de la lésion et la résorption des exsudats.

Hidden page

Hidden page



**Fig. 4.21.** Cliché d'angiographie à la fluorescéine (a) et cliché intermédiaire d'angiographie ICG (b) réalisés 3 semaines après photocoagulation. Sur le plan fonctionnel, l'évolution est favorable. En angiographie, la zone photocoagulée est le siège d'une hypoperfusion. La zone d'hyperfluorescence focale à la partie supérieure de la zone juxtafovéale n'a pas varié et n'est pas le siège d'une hyperfluorescence en angiographie ICG.



**Fig. 4.22.** Même patiente après 3 mois. Séquence d'angiographie à la fluorescéine (a, b, c) et temps tardif de l'angiographie ICG (d). On observe une plage de néovaisseaux choroïdiens visibles à la partie supérieure de la zone juxtafovéale, en lieu et place de la zone interprétée précédemment comme une imprégnation de matériel. La localisation de ces néovaisseaux va permettre de réaliser un complément de photocoagulation.



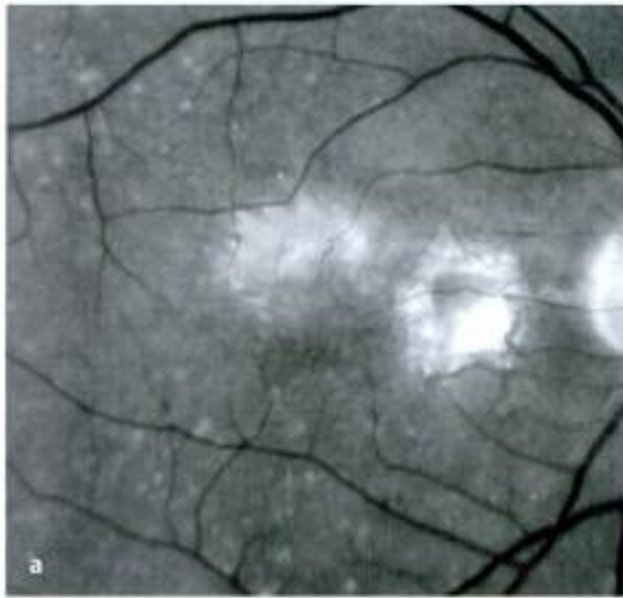


Fig. 4.23. Cliché vert (a) et angiographie à la fluorescéine (b) en contrôle 1 mois après le complément de photocoagulation. Les deux cicatrices sont d'âge différent. Les bords de la cicatrice la plus ancienne s'imprègnent pour former un « liseré de sécurité ».

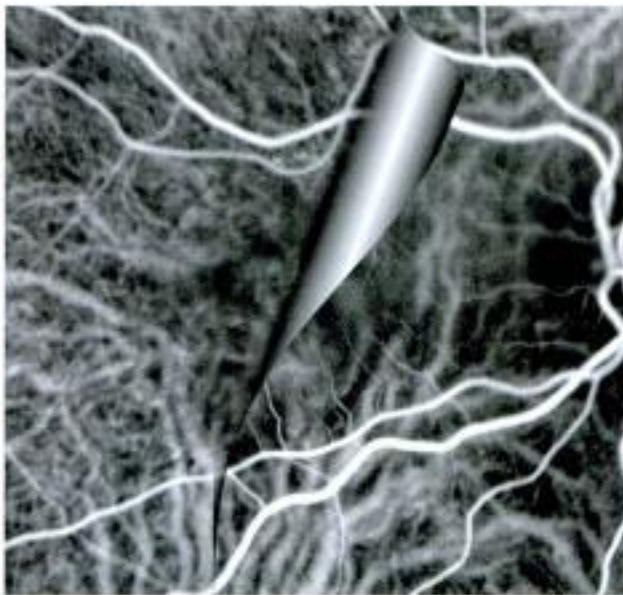


Fig. 4.24. La séparation des différents plans confocaux sur un appareil de type SLO facilite l'identification des vaisseaux. Ici l'image du plan rétinien est représentée sur la partie droite avec l'enroulement de page. Sur la partie gauche, la mise au point est faite sur le plan choroïdien.



Fig. 4.25. Pour favoriser le contraste des temps précoces, on utilise le plus souvent un bolus de colorant (1 mL) « poussé » par quelques millilitres de sérum glucosé. La faible quantité injectée évite de saturer la fluorescence du fond choroïdien et permet de réaliser des injections répétées pour mieux mettre en évidence un pédicule qui aurait mal été individualisé après une première injection.

que la formation des images résulte de la sommation du signal provenant de différents plans superposés. Selon l'expression du Dr Gabriel Quentel, interpréter un cliché d'angiographie ICG s'apparente à la lecture d'un livre dont les pages seraient transparentes. Au contraire, le SLO permet une certaine « séparation des pages », ce qui facilite la mise en évidence de structures de fin calibre telles que les *feeder vessels*.

La plupart des auteurs utilisent une technique particulière d'injection du vert d'indocyanine avec l'utilisation d'un bolus de colorant « poussé » par quelques cm<sup>3</sup> de

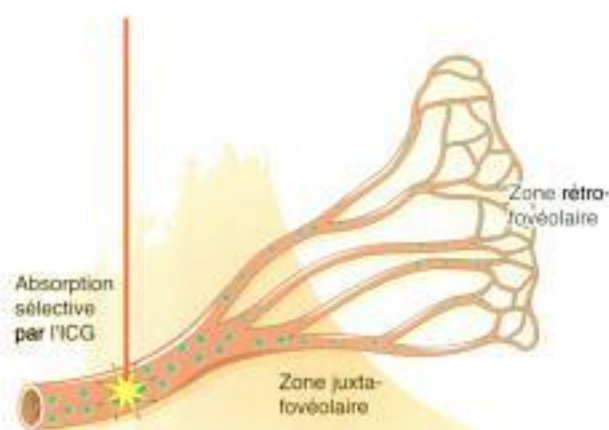
sérum. Ainsi le flacon de 25 mg d'Infracyanine® permet de reconstituer 3 mL de colorant. On utilise habituellement 1 mL de colorant suivi de l'injection rapide de 3 mL de sérum glucosé (fig. 4.25). L'intérêt de ce protocole d'injection réside dans le passage rapide d'un bolus de colorant favorisant le contraste aux temps artériels choroïdiens.

Dans l'étude de Shiraga *et al.*, le pédicule afférent a été identifié dans 22 % des cas d'une série de 177 néovaisseaux rétrofovéaux. Dans l'étude de Staurenghi *et al.*, le taux d'identification du pédicule est de 86 %.

Tableau 4.8

Principales études de la littérature concernant la photocoagulation des vaisseaux nourriciers

Étude	Pourcentage d'identification des FV	Protocole de traitement	Succès anatomique	Résultats fonctionnels
Shigara, 1998	22 % 37 patients/170	- Laser jaune (576 nm) et rouge (630 nm) - Taille du spot : 200 µm - Durée : 0,5 s - Marge de sécurité : 300 µm	70 %	- Stabilité ou amélioration de l'acuité visuelle : 68 % - Baisse d'acuité visuelle : 32 %
Staurenghi, 1998	86 % 19 patients/22	- Laser argon vert (514 nm) - Sur les bords du FV : taille du spot : 100 µm durée : 0,2-0,4 s puissance : 150-250 mW - Sur le FV : taille du spot : 100-200 µm puissance : 150-300 mW	40 %	- Stabilité ou amélioration de l'acuité visuelle : 80 % - Baisse d'acuité visuelle : 20 %
Piermarocchi, 2002	Avant PDT : 22,4 % Après PDT : 84,2 %	- Laser jaune - Taille du spot : 200 µm - Durée : 0,15 s - Puissance : 200 mW	- 16 patients ont été traités - Succès : 100 %	NC
Flower, 2002	100 % 11 patients/11	- Laser infrarouge (810 nm) - Bolus thérapeutique d'ICG : 0,3 mL - 65 mg/mL - Énergie : 0,6-1,8 J	100 %	NC



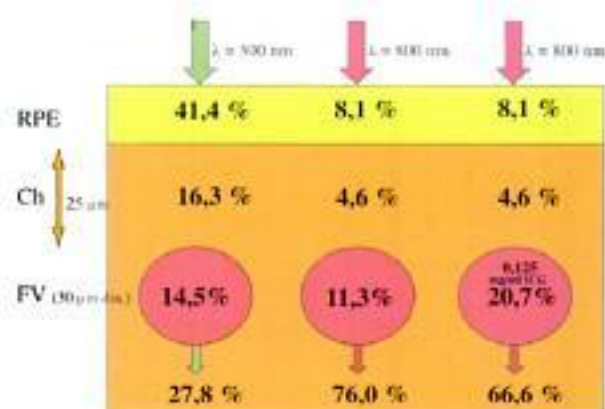
Vaisseau afférent de la membrane de néovaisseaux choroïdiens

**Fig. 4.26.** Principe de la photocoagulation renforcée par ICG (dye enhanced photocoagulation). La longueur d'onde d'émission des diodes 810 nm correspond au spectre d'absorption du vert d'indocyanine (ICG). Sur ce schéma, la présence d'un pédicule hors de la zone rétrofovéolaire permet de tenter une photocoagulation de ce vaisseau nourricier.

Outre la difficulté liée au rythme de perfusion des néovaisseaux choroïdiens et à leur situation au sein d'un tissu richement vascularisé, l'effet masque éventuellement provoqué par des exsudats, une hémorragie ou un certain degré de fibrose apportent des difficultés supplémentaires à l'identification des *feeder vessels*.

### Occlusion du vaisseau afférent

Lorsque le pédicule afférent a été identifié, son occlusion sélective peut être réalisée, comme illustré sur la figure 4.26, suivant différents protocoles regroupés au tableau 4.8. On note en particulier la possibilité d'utiliser un laser jaune, dont l'absorption par l'hémoglobine est



D'après Flower RW. Am J Ophthalmol 2002 ; 134 : 228-39

**Fig. 4.27.** Différences d'absorption des principaux rayonnements lasers utilisés par les différents composants : épithélium pigmentaire (RPE), choriocapillaire (Cb) et pédicule vasculaire (FV). Le schéma permet de mieux comprendre l'intérêt de l'utilisation d'un laser diode 810 nm.

un peu plus importante que pour les autres longueurs d'onde, la possibilité d'utiliser un laser vert de type argon, ou encore la possibilité d'utiliser un laser infrarouge couplé à une injection de vert d'indocyanine (dye-enhanced photocoagulation ou photocoagulation renforcée par colorant) (fig. 4.27). Le spectre d'absorption du vert d'indocyanine est en effet assez concordant à l'émission des diodes 810 nm. Certains auteurs ont proposé de coupler le dosage de la puissance du laser à la décroissance de la concentration d'ICG après injection.

Le repérage du pédicule lors de la photocoagulation repose sur l'identification de repères vasculaires ou des migrations pigmentaires car la vascularisation choroïdienne n'est évidemment pas visible au fond d'œil.

L'éligibilité à la photocoagulation est conditionnée par la position du pédicule et l'intérêt de la technique repose bien entendu sur la possibilité d'une localisation juxta-fovéale du pédicule alors que les néovaisseaux sont étendus en regard de la zone fovéale (fig. 4.28).

### Facteurs d'échecs de la technique

La présence de plusieurs pédicules afférents à une même plage de néovaisseaux choroïdiens est certainement la première cause d'échec d'occlusion des *feeder vessels*. Dans une étude histopathologique publiée par Green, 34 (54 %) des 63 yeux examinés présentaient au moins deux vaisseaux afférents. Le type anatomique du pédicule afférent intervient également. Les deux types de disposition les plus fréquents seraient la disposition en raquette, où le pédicule se lie à la partie nasale de la plage de néovaisseaux choroïdiens, et la disposition en parapluie, où le *feeder vessel* est identifié au sein des néovaisseaux et semble donc l'alimenter selon un axe vertical. Seuls les pédicules en raquette permettent de réaliser une photocoagulation efficace. La taille du pédicule joue aussi un rôle : les pédicules de diamètre supérieur à 85 µm seraient plus difficilement occlus.

### Perspectives

La discordance entre l'intérêt théorique de l'occlusion des *feeder vessels* et la difficulté de mise en œuvre de la technique ont incité différents auteurs à proposer des modifications de la technique.

La diminution du rythme de perfusion des néovaisseaux choroïdiens après thérapie photodynamique (PDT) facilite la mise en évidence d'un ou plusieurs pédicules afférents. En outre, la relative hypoperfusion choriocapillaire souvent observée dans les suites d'une séance de PDT diminue le bruit de fond en regard des néovaisseaux, ce qui améliore également les conditions d'examen. Piermarocchi a ainsi montré que le pourcentage d'identification d'un pédicule pouvait passer de 22,4 % à 85,2 % sur une série de 156 yeux comportant des néovaisseaux rétrofovéaux traités en PDT. Flower a proposé de réaliser simultanément la détection du pédicule afférent et son traitement par une technique de photocoagulation renforcée par ICG. Ce couplage entre le diagnostic et le traitement évite les approximations de repérage du pédicule lors de la réalisation d'un calque, implique un gain de temps et facilite la réalisation technique de la photocoagulation. Sickenberg a proposé d'occlure le pédicule à l'aide d'un protocole de PDT modifié comportant la réalisation d'un second tir laser avec un spot de faible diamètre centré sur le pédicule. La possibilité de coupler la photocoagulation des *feeder vessels* avec des injections sous-ténoniennes de triamcinolone a par ailleurs été décrite. De même, les injections intravitréennes de facteurs antiangiogéniques pourront probablement bénéficier d'un complément par photocoagulation de *feeder vessels*.

Les progrès dans la détection et dans le traitement des *feeder vessels* et l'intégration de ce type de traitement dans des protocoles thérapeutiques combinés permettront peut-être de faire sortir cette option de la confidentialité actuelle.

## ● Thémothérapie transpupillaire

### Généralités

La thémothérapie transpupillaire (TTT) a été pour la première fois proposée en 1998 pour le traitement de néovaisseaux occultes rétrofovéaux symptomatiques et associés à des phénomènes exsudatifs. Par la suite, de nombreuses études pilotes ont montré des résultats encourageants. En 2005, une analyse de sous-groupe de l'étude « thémothérapie transpupillaire des néovaisseaux occultes » (TTT4CNV) a montré une efficacité pour préserver l'acuité visuelle des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens occultes de la DMLA avec une acuité inférieure à 2/10. Pourtant les résultats de cette analyse présentée en congrès n'ont jamais été publiés et dans l'intervalle les anti-VEGF ont apporté la preuve d'une efficacité importante. Pour ces raisons, la TTT ne représente actuellement qu'un traitement de recours, en cas d'échec d'autres techniques. L'originalité de son principe a cependant incité à la présenter ici.

### Principe

Lorsqu'elle est proposée pour le traitement des néovaisseaux occultes de la DMLA, la TTT consiste en une élévation modérée de la température (5 à 10 °C) au niveau des couches chorioretiniennes, induite par une irradiation laser infrarouge (810 nm) de faible intensité sur un spot de grand diamètre (2 à 4 mm) et avec un temps long (60 secondes).

Plusieurs hypothèses complémentaires ont été présentées concernant le mécanisme d'action de la technique. Ces hypothèses sont fondées sur le suivi angiographique rapproché après traitement et sur des études expérimentales relatives à l'hyperthermie. La TTT produit des lésions vasculaires directes et des zones d'hypoperfusion plus ou moins transitoires, liées à l'élévation de température. Par ailleurs, l'implication d'une hyperexpression de protéines de choc thermique (*heat shock proteins*, ou HSP) induite par une élévation modérée de la température au niveau chorioretinien a été montrée dans des conditions expérimentales (fig. 4.29). Des relations ont également été établies entre la notion d'inflammation et les processus d'angiogenèse impliqués au cours de la DMLA. L'hyperexpression des HSP interviendrait dans des phénomènes de modulation de la mort cellulaire en favorisant les phénomènes de survie ou d'apoptose par rapport à la nécrose.

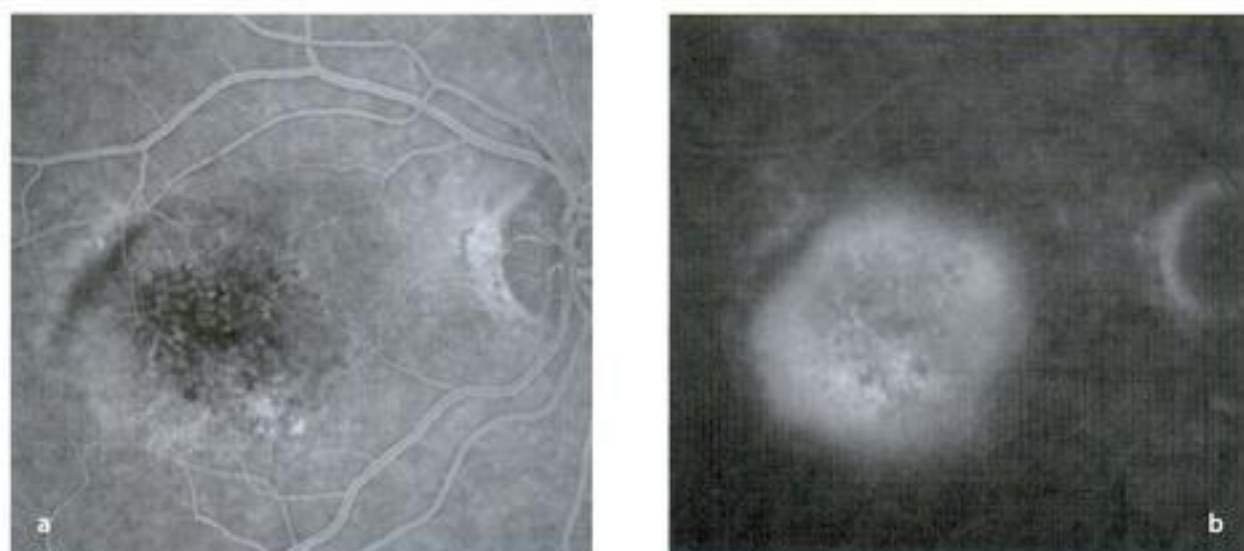
### Résultats

Les pourcentages de stabilisation, d'amélioration ou d'aggravation évalués 1 an après thémothérapie transpupillaire sont relativement homogènes dans les nombreuses séries pilotes publiées, malgré l'utilisation de paramètres quasi identiques chez des patients dont la pigmentation du fond d'œil ou la transparence des milieux diffèrent. On observe en règle générale après 1 an de suivi 20 à 25 % d'amélioration fonctionnelle, 40 à 60 % de stabilisation et 20 à 25 % d'aggravation.

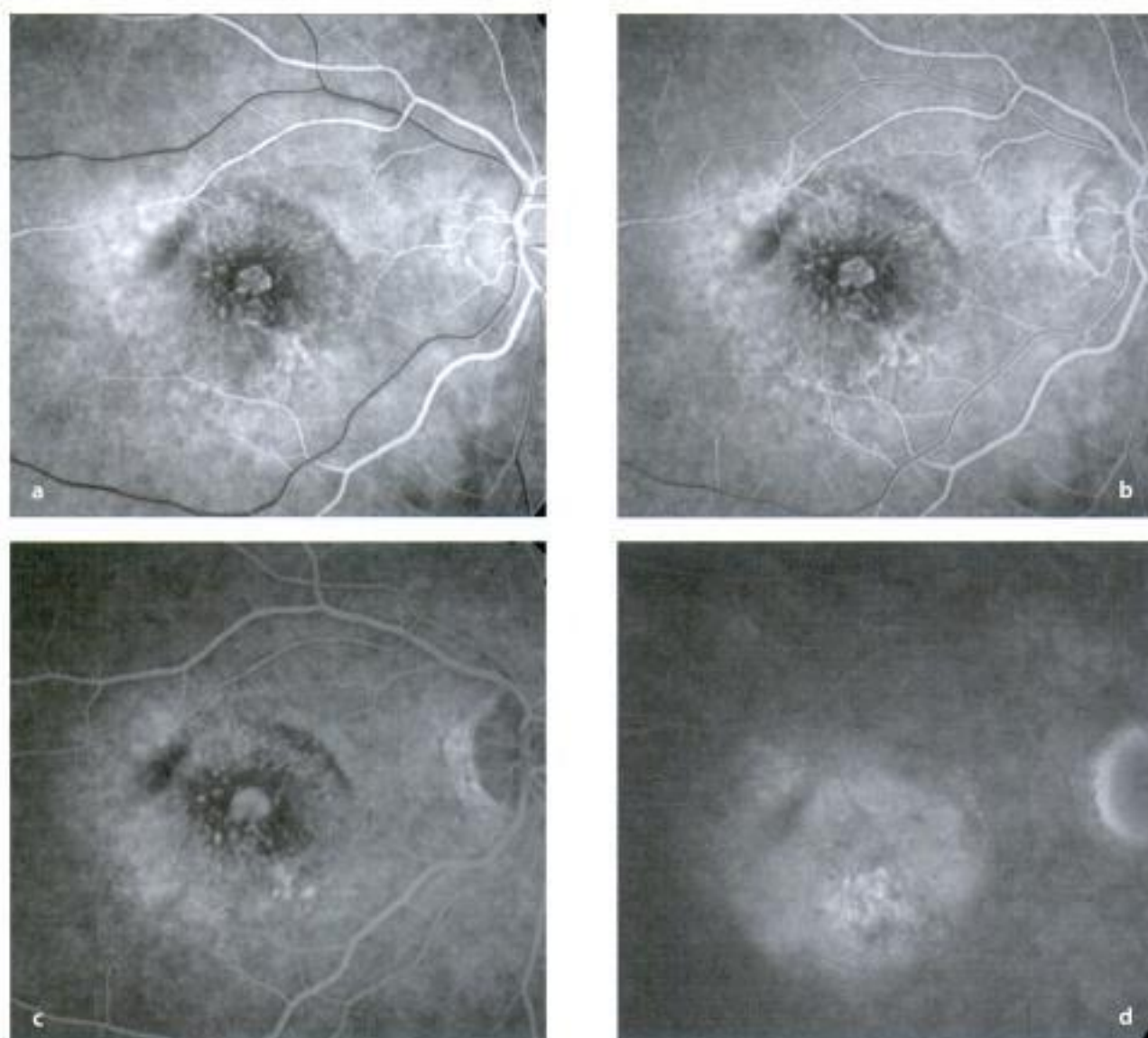
De façon cohérente avec ces résultats, l'analyse des sous-groupes de l'étude TTT4CNV a montré que chez les patients présentant une acuité visuelle inférieure ou égale à 2/10, dans 22 % des cas l'acuité visuelle était améliorée d'une ou plusieurs lignes ETDRS dans le

Hidden page

Hidden page



**Fig. 4.31.** Néovaisseaux occultes décompensés pour lesquels on propose une thermothérapie transpupillaire. L'acuité initiale est à 2/10, P8.



**Fig. 4.32.** Apparition d'un petit bouquet de néovaisseaux visibles 6 semaines après thermothérapie transpupillaire. Certains auteurs ont montré la possibilité d'une régression spontanée de ces petites plages de néovaisseaux choroïdiens visibles. Actuellement, on envisagerait probablement une série d'injections intravitréennes d'anti-VEGF. Sur le plan fonctionnel, l'évolution de ce cas clinique était plutôt favorable, avec une nette diminution des métamorphopsies et la stabilisation de l'acuité visuelle à 2/10 de loin.

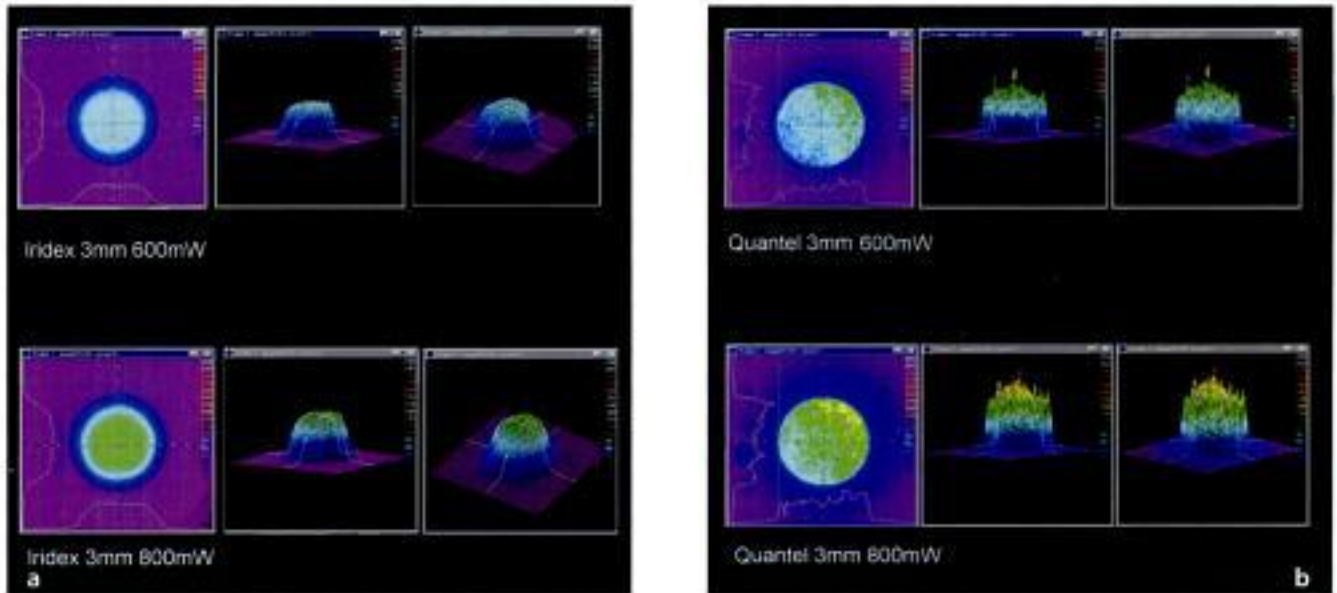


Fig. 4.33. Profils des principaux lasers utilisés en thérapie. Pour des puissances équivalentes, l'homogénéité du faisceau intervient probablement dans l'efficacité comme dans l'innocuité du traitement réalisé.

dant la procédure, ce qui inciterait à diminuer la puissance de 20 % pour finir le tir laser ou à arrêter le tir.

En pratique, on utilise un laser infrarouge (810 nm) continu, adapté sur une lampe à fente. Le diamètre du spot rétinien est choisi en fonction de la taille de la lésion, de façon à dépasser de quelques centaines de microns les bords de cette lésion. La puissance est choisie suivant l'abaque proposé par le fabricant du laser (par exemple, 800 mW pour 3 mm). On utilise habituellement soit le verre à 3 miroirs, soit le verre Centralis direct®. L'utilisation d'un autre verre au pouvoir grossissant différent impose de modifier la puissance du laser. Il est impératif de ne pas exercer une pression trop importante sur l'œil du patient avec le verre d'examen pour ne pas modifier le débit choroïdien pendant la procédure.

Certains auteurs ont illustré des différences de qualité des faisceaux laser qui pourraient influencer les résultats de la technique (fig. 4.33).

#### Surveillance après TTT, retraitements éventuels

Les figures 4.34 et 4.35 illustrent un cas favorable après TTT. L'amélioration fonctionnelle éventuelle est décrite par les patients dès la troisième semaine. Le premier contrôle clinique et/ou angiographique est habituellement réalisé 6 semaines après le traitement. L'OCT est également utile, en offrant la possibilité de mesurer les variations d'épaisseur de l'œdème rétinien ou du décollement séreux rétinien. En cas de stabilisation ou d'amélioration, un second contrôle peut être réalisé à 3 mois. Comme cela a été réalisé dans l'étude TTT4CNV, un retraitement éventuel peut être proposé à 3 mois si une amélioration fonctionnelle et anatomique a été constatée dans les suites de la thérapie et qu'il persiste des phénomènes exsudatifs lors de l'angiographie de contrôle réalisée à 3 mois.

#### Perspectives

Le caractère assez imprévisible de l'évolution des néovaisseaux choroïdiens occultes avec parfois des évolu-

tions spontanées favorables inattendues impose de fournir des traitements peu invasifs et validés. Le principal inconvénient de la TTT reste actuellement la difficulté à prédire l'élévation de température induite par le laser, et donc son efficacité. Cette difficulté est directement influencée par la longue durée d'irradiation qui implique de multiples mécanismes d'échange thermique. En raison de ce risque de brûlure maculaire, malgré sa simplicité de réalisation et son faible coût, la TTT n'a connu qu'un développement limité. Comme énoncé plus haut, la technique est bien entendu actuellement concurrencée par les injections intravitréennes d'anti-VEGF.

## Thérapie photodynamique

### • Généralités

La thérapie photodynamique (*photodynamic therapy* ou PDT) utilise l'énergie lumineuse pour activer un photosensibilisant en présence d'oxygène. Il s'agit d'un effet photochimique, différent des effets thermiques des lasers utilisés en photocoagulation ou en thérapie transpupillaire ou de l'effet mécanique du laser Nd:YAG utilisé pour des applications au niveau du segment antérieur.

La thérapie photodynamique a marqué le début des années 2000 en ophtalmologie car il s'agissait pour la première fois d'un traitement validé pour les formes rétrofovéales des néovaisseaux choroïdiens. La PDT est caractérisée par une limitation des baisses d'acuité visuelle des patients et par la nécessité d'un suivi régulier trimestriel et de retraitements qui a d'abord contrasté avec l'effet « tout ou rien » de la photocoagulation. Au milieu des années 2000, l'utilisation d'injections intravitréennes (IVT) de triamcinolone « en adjuvant » a provisoirement apporté un regain d'intérêt à la PDT en apportant une amélioration des résultats sur l'acuité visuelle. Cependant, depuis l'arrivée des traitements anti-VEGF

Hidden page



qui ont démontré une amélioration de l'acuité visuelle moyenne des patients dans les études, la PDT est rapidement passée au second plan. La technique correspond actuellement à des indications par défaut des anti-VEGF (inefficacité ou refus des IVT par le patient) ou, le plus souvent, à des associations thérapeutiques avec les anti-VEGF ou la triamcinolone. Paradoxalement, des indications hors DMLA et hors agrément qui apparaissaient rares initialement sont restées validées par la pratique (hémangiomes choroïdiens, chorioretinopathie séreuse centrale, vasculopathie polypoïdale idiopathique...).

### ● Principe

La procédure se déroule en deux étapes : la *première étape* correspond à l'injection intraveineuse du photosensibilisant, la verteporfine (Visudyne®), encapsulée dans des liposomes. Ces liposomes s'accumulent dans une certaine mesure au niveau des néovaisseaux choroïdiens. Le mécanisme de cette accumulation serait la formation dans le secteur vasculaire de complexes avec les *low density lipids* (LDL). Ces complexes viennent se fixer au niveau de récepteurs aux LDL sur les cellules de l'endothélium. La *deuxième étape* consiste en l'activation du photosensibilisant par une lumière du proche infrarouge (690 nm), peu intense, traversant en grande partie la neurorétine et la couche de l'épithélium pigmentaire (fig. 4.36). La réaction photochimique ainsi produite libère des radicaux libres dont la concentration prédomine au niveau de la paroi des néovaisseaux choroïdiens, provoquant une lésion de la paroi vasculaire et des phénomènes de thrombose (fig. 4.37). L'intérêt de la technique repose sur la sélectivité du traitement des néovaisseaux sans lésion de la neurorétine sus-jacente.

L'aspect théorique du principe de la PDT doit probablement être un peu relativisé. La fixation des liposomes n'est pas complètement sélective au niveau des néovaisseaux choroïdiens. Au cours du temps, cette fixation varie au niveau des différents tissus (fig. 4.38). Une partie du photosensibilisant est présente par exemple au

niveau de l'épithélium pigmentaire, pouvant expliquer la formation progressive de zones d'atrophie au pourtour de certaines lésions. Par ailleurs, les phénomènes de thrombose des néovaisseaux choroïdiens induits par une première séance de traitement ne sont ni complets, ni définitifs, comme le montre la nécessité de retraiter les patients au cours du suivi. Cette nécessité de retraitement peut impliquer une certaine accumulation des effets indésirables au niveau des tissus environnant les néovaisseaux choroïdiens.

La présence d'oxygène est nécessaire à la formation d'espèces oxydantes sur lesquelles repose l'effet photochimique. Paradoxalement, l'occlusion des néovaisseaux et la diminution du lit vasculaire choroïdien en regard de la lésion compromettent peu à peu l'efficacité des séances de thérapie photodynamique. On explique ainsi que la première séance ait un effet relativement favorable mais que les séances suivantes aient souvent une efficacité moins ressentie par le patient.

### ● Modalités pratiques de réalisation

#### Matériel nécessaire

La longueur d'onde du laser correspond à l'un des pics d'absorption (d'excitation) du photosensibilisant. Dans le cas de la Visudyne®, l'un des pics d'absorption est à 689 nm et l'on utilise un laser diode à 690 nm en tir continu (voir fig. 4.36). L'utilisation d'une lumière du proche infrarouge permet de passer la barrière optique de l'épithélium pigmentaire. Pour correspondre aux paramètres qui ont été utilisés dans les études de phase III, les appareils commercialisés délivrent de façon automatique une fluence de 50 J/cm<sup>2</sup> pendant 83 secondes. Pour la réalisation de la séance, outre l'ampoule de photosensibilisant apportée par le patient et le laser, un kit de perfusion et un pousse-seringue électrique sont également nécessaires. Une paire de lunettes de protection sera fournie au patient au décours de la séance. Il est utile de vérifier systématiquement le bon fonctionnement du laser avant d'ouvrir le flacon de produit.

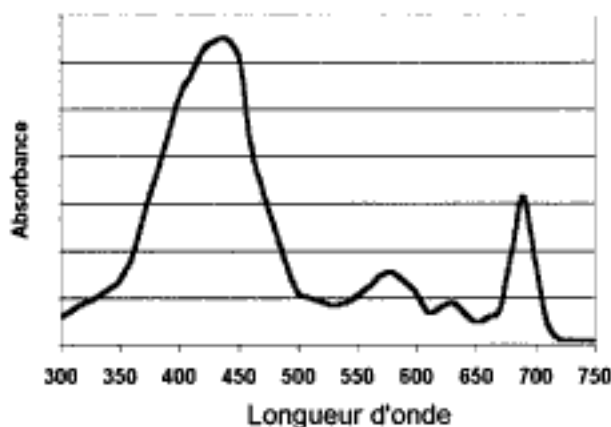
#### Calcul de dose

La dose à injecter est de 6 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Un abaque permet de connaître la surface corporelle en fonction de la taille et du poids et de calculer la dose de photosensibilisant. Si l'on dispose d'un ordinateur, l'utilisation d'un fichier de calcul par la secrétaire permet de gagner du temps, surtout si la séance de traitement concerne plusieurs patients (fig. 4.39). Un fichier est disponible en ligne ([http://www.snof.org/pdt/dose\\_visudyne.htm](http://www.snof.org/pdt/dose_visudyne.htm)).

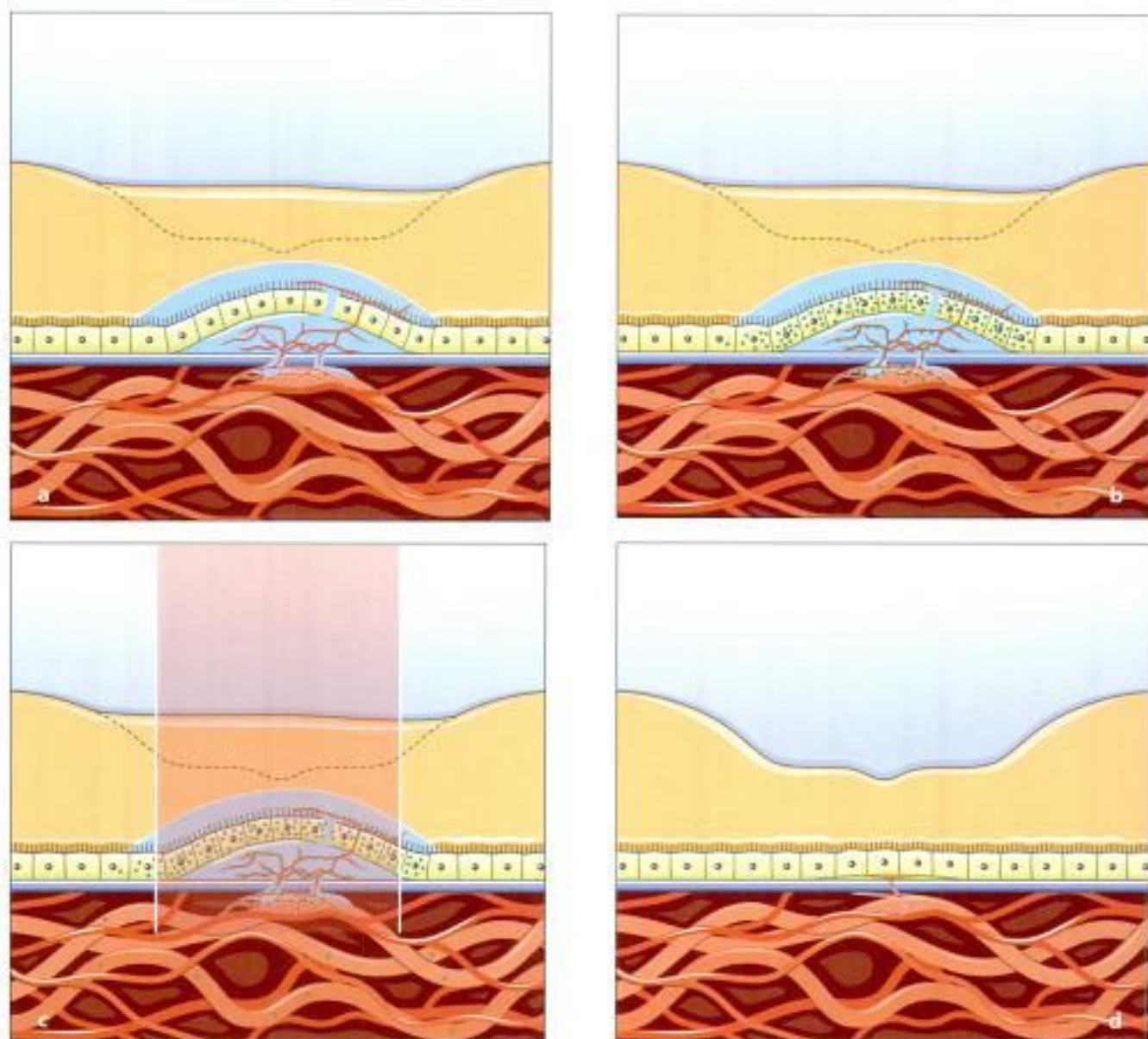
#### Perfusion de verteporfine

Divers kits de perfusion sont commercialisés qui contiennent les éléments nécessaires à la perfusion du photosensibilisant. L'injection de 7 mL d'eau pour préparation injectable (ppi) dans le flacon de verteporfine permet de reconstituer 7,5 mL de solution (correspondant à 15 mg). On prélève dans le flacon la quantité de produit déterminée par le calcul de dose. On dilue ensuite la solution dans un volume complémentaire de sérum glucosé à 5 % pour obtenir un volume de 30 mL. On branche successivement la ligne de perfusion, le fil-

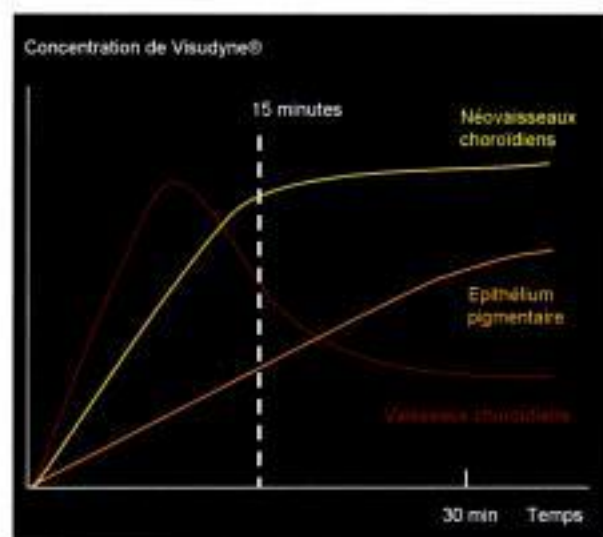
Spectre d'absorption de la verteporfine



► Fig. 4.36. Spectre d'absorption de la verteporfine (Visudyne®). Compte tenu des capacités de diffusion de la lumière infrarouge à travers l'épithélium pigmentaire, c'est le pic d'absorption à 689 nm qui est utilisé. En revanche, le pic à 420 nm est impliqué pour la photosensibilisation cutanée.



► **Fig. 4.37.** **a.** Lésion initiale caractérisée par des néovaisseaux choroïdiens associés à des phénomènes exsudatifs. **b.** À la fin de la perfusion, qui dure 10 minutes, le photosensibilisant est relativement concentré au niveau des néovaisseaux. **c.** L'irradiation laser est réalisée 15 minutes après le début de la perfusion (et donc 5 minutes après la fin de cette perfusion). Elle dure 83 secondes. **d.** Après un intervalle libre de 8 à 15 jours, le patient ressent en général une diminution des métamorphopsies, une diminution de la taille du scotome de la zone centrale, en relation avec une certaine diminution des phénomènes exsudatifs.



► **Fig. 4.38.** Variations de concentration de la vertéporfine en fonction du temps par rapport au début de la perfusion. À 15 minutes, la concentration plus élevée au niveau des néovaisseaux choroïdiens par rapport aux autres tissus est cohérente avec le délai utilisé pour l'irradiation laser. L'utilisation d'un délai plus important impliquerait probablement un effet photochimique moins sélectif, avec davantage de lésions de l'épithélium pigmentaire.



	A	B	C	D	E
1	Nom	Prénom	Taille (cm)	Poids (kg)	Visudyne (ml)
2	Essai nom	Prénom	184	80	6,1
3	Essai nom	Prénom	179	65	5,4
4	Essai nom	Prénom	168	69	5,4
5	Essai nom	Prénom	157	58	4,8
6	Essai nom	Prénom	170	65	5,3
7					0,0
8					0,0
9					0,0
10					0,0
11					0,0

	A	B	C
1	Surf. Corporelle (Dubreuil) (m²)	Surf. Corporelle (Gehan George) (m²)	Moyenne B
2	2,0285	2,0282	
3	1,8204	1,8016	
4	1,7833	1,8087	
5	1,5771	1,6074	
6	1,7536	1,7629	
7	0,0000	0,0000	

**Fig. 4.39.** Calcul de la dose de Visudyne® : la posologie de la Visudyne® est de 6 mg/m<sup>2</sup>. La réglette (a) fournie par le laboratoire ou les calettes d'oncologie permettent d'évaluer la surface corporelle et donc la dose de vertéporfine en ml. On peut aussi utiliser un fichier Excel (b), qui permet de lire la dose de vertéporfine après saisie du poids et de la taille d'un patient. La surface corporelle y est calculée d'après la moyenne de la valeur obtenue en utilisant les deux formules de référence. Le fichier peut être téléchargé à l'adresse suivante : [http://www.snof.org/pdt/dose\\_visudyne.htm](http://www.snof.org/pdt/dose_visudyne.htm).

tre et l'aiguille montée insérée dans une veine du pli du coude du patient après avoir vérifié le retour veineux. Le pousse-seringue électrique est réglé sur un débit de 180 mL/h (fig. 4.40).

Lorsque ce pousse-seringue est démarré, on enclenche un chronomètre (*timer*). L'infusion du produit dure 10 minutes. Dès que la perfusion est terminée, on rince soigneusement la veine avec une seringue de sérum glucosé à 5 % pour limiter le risque d'une photosensibilisation du site d'injection.

### Irradiation au laser 690 nm

L'irradiation laser commence 15 minutes après le début de la perfusion (soit 5 minutes après l'arrêt de celle-ci), ce qui laisse 5 minutes pour installer le patient devant la lampe à fente du laser, anesthésier la cornée, poser la lentille d'examen (fig. 4.41) et adapter la taille du spot de visée.

Selon le protocole utilisé dans les études TAP (*Treatment of Age related macular degeneration with Photodynamic therapy*) et VIP-AMD (*Verteporfin In Photodynamic therapy*) incluant les néovaisseaux de la DMLA), par rapport au plus grand diamètre de la lésion rétinienne (néovaisseaux + matériel + hémorragies), on ajoute en théorie 1 000 µm de façon à déborder de 500 µm les limites de cette lésion. En pratique, la plupart des auteurs ajoutent une marge de sécurité moins importante pour limiter l'irradiation au pourtour de la lésion (fig. 4.42).

Différents verres de contact peuvent être utilisés (tableau 4.11). La fluence de 50 J/cm<sup>2</sup> et la durée de l'irradiation de 83 secondes sont déterminées de façon automatique. Il est cependant possible de diminuer la fluence (et l'irradiance) pour une PDT « demi-dose », souvent utilisée lors d'associations thérapeutiques. On adaptera alors la fluence à 25 J/cm<sup>2</sup> et l'irradiance à 300 mW pour conserver une durée de tir de 83 secondes.

Tableau 4.11

Facteur de grossissement des principaux verres utilisés pour la thérapie photodynamique

Volk PDT® : 1,5
Volk Area Centralis® : 0,94
Volk Centralis direct® : 1,05
Goldman 3 miroirs® : 0,95
Mainster PDT® (Wide Field) : 1,47

La taille des spots lasers, entre 1,4 et 6,4 mm, est relativement grande. Cette grande taille implique non seulement un contrôle de la puissance du faisceau, comme pour la réalisation des photocoagulations, un contrôle de la focalisation pour les lasers à système optique focalisé mais également un contrôle de l'homogénéité du faisceau. Il serait logique d'utiliser préférentiellement un faisceau *top hat* et non gaussien ainsi qu'un faisceau le plus homogène possible. Certaines disparités ont été mises en évidence au niveau des faisceaux des lasers commercialisés pour la PDT (fig. 4.43).

### • Effets indésirables pendant la séance

L'extravasation de photosensibilisant lors de la perfusion est susceptible de provoquer une nécrose cutanée. Il est important d'utiliser une veine de bon calibre, en regard d'une zone non exposée, au pli du coude le plus souvent. En cas d'extravasation la perfusion est arrêtée, on peut tenter une aspiration douce à la seringue. Surtout, un pansement occultant la lumière pendant quelques semaines permet de limiter le risque de nécrose.

Les douleurs lombaires à type de simple gêne sont relativement fréquentes. En revanche, en cas de douleur importante, il faut interrompre la perfusion, attendre la résolution de la douleur et éventuellement reprendre ensuite. La relance des douleurs n'est pas systématique à la reprise de la perfusion. Si une nouvelle séance de PDT est réalisée lors du suivi, on diminue la vitesse de

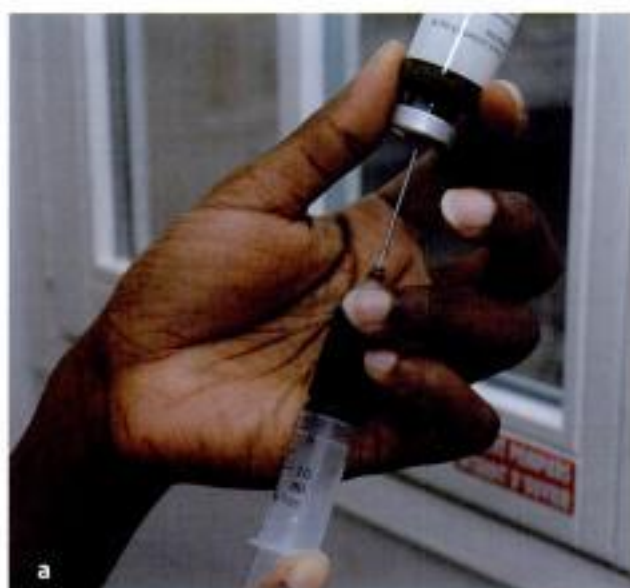


Fig. 4.40. Perfusion du photosensibilisant. Après avoir prélevé la dose de Visudyne® reconstituée (a), la perfusion est installée (b, c) et le mélange injecté. On prendra soin de rincer la veine au décours de la perfusion (d).



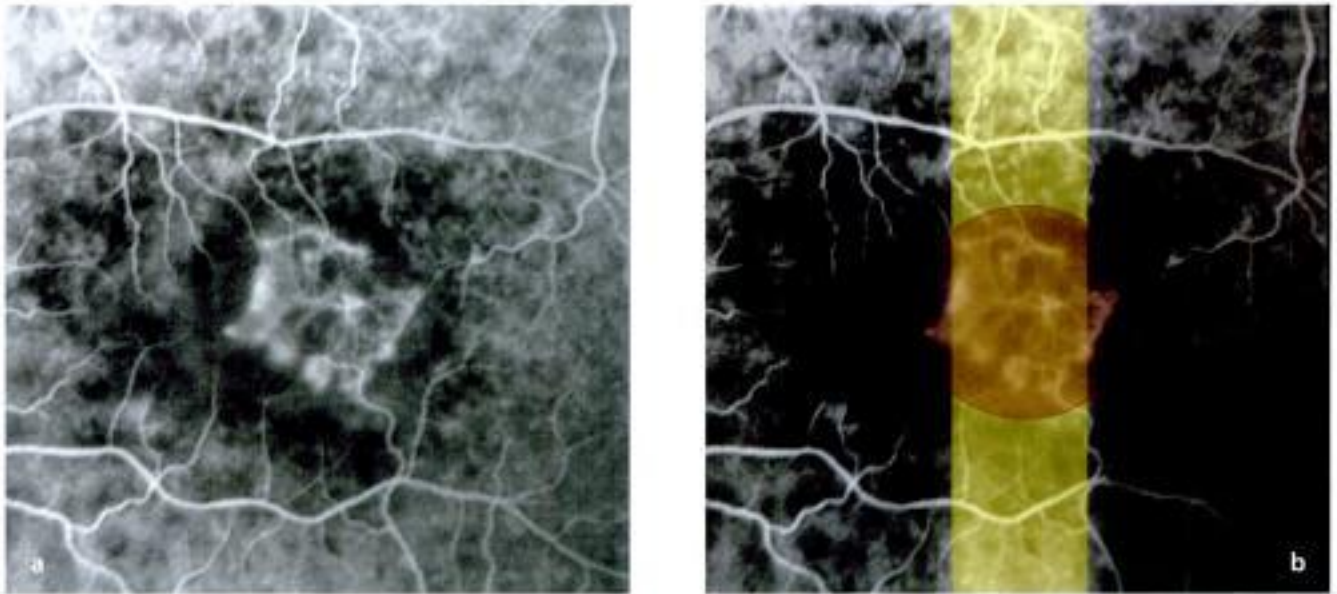
Fig. 4.41. Utilisation du verre Volk PDT®.

perfusion (120 au lieu de 180 mL/h) et on demande au patient de signaler la douleur dès son apparition pour interrompre la perfusion. Il faut éviter de continuer la perfusion malgré la douleur. Rarement, on ne parvient pas à perfuser la totalité du produit dans un temps raisonnable et on réalise l'irradiation laser bien que la perfusion ne soit pas complétée.

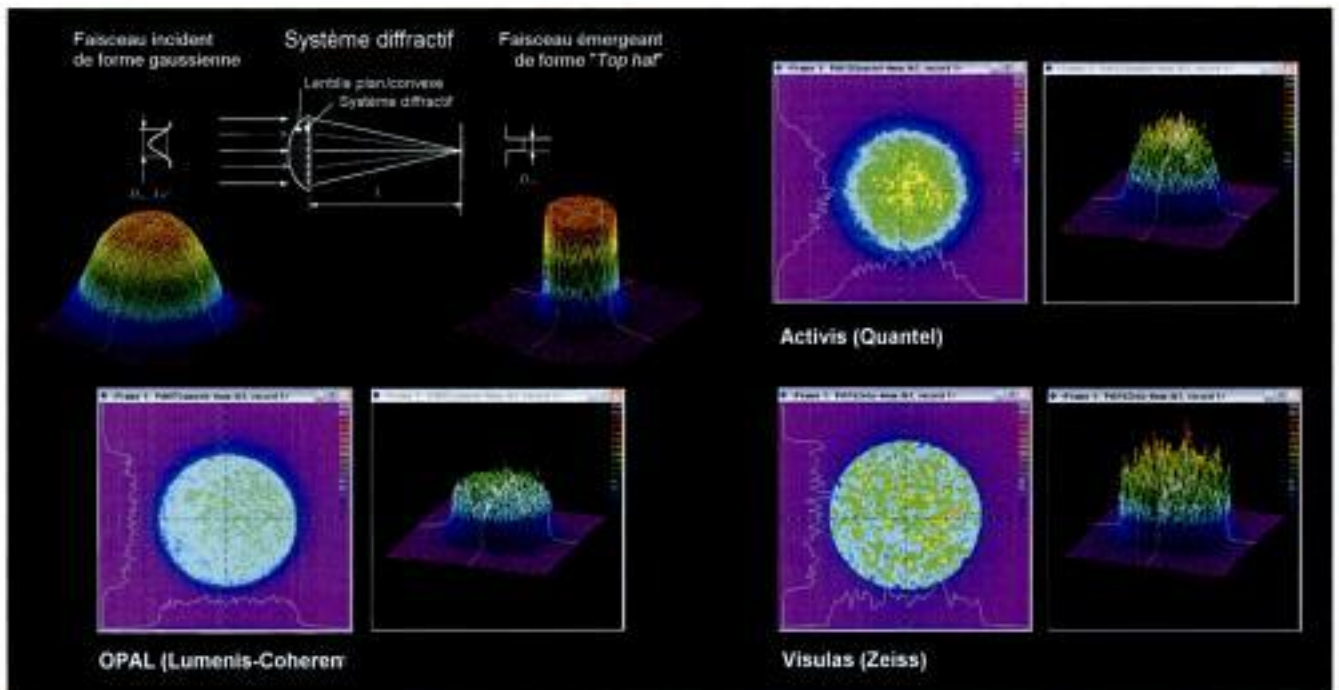
Exceptionnellement, des cas de douleurs précordiales, de syndrome confusionnel ont été décrits pour lesquels il est difficile de distinguer l'implication de la perfusion du produit du stress représenté par la séance de traitement chez des patients parfois très âgés.

#### • Études ayant validé le photosensibilisant

Deux grandes études randomisées multicentriques avec témoin ont permis de démontrer l'efficacité de la thérapie photodynamique utilisant la Visudyne®. L'étude TAP (Treatment of Age related macular degeneration with Photodynamic therapy) incluait des néovaisseaux rétrofovéaux comportant un contingent visible (classic) et



**Fig. 4.42.** Schématisation du spot de visée et de la lumière de la lampe à fente par rapport à un lacis néovasculaire. Lors de l'étude TAP, la taille du spot laser était calculée en ajoutant une marge de 500  $\mu\text{m}$  au pourtour des limites de la lésion. Actuellement, la plupart des auteurs utilisent une marge un peu plus faible pour limiter le risque d'atrophie de l'épithélium pigmentaire au pourtour de la lésion.



**Fig. 4.43.** L'utilisation d'un système diffractif (différent suivant le type de laser) permet de convertir un faisceau initialement gaussien en faisceau top hat à la sortie du système laser. Pourtant, la qualité du faisceau n'est pas toujours optimale.

l'étude VIP (*Verteporfin In Photodynamic Therapy*) incluait des néovaisseaux de la DMLA (VIP-AMD) et des néovaisseaux de la myopie forte. Ces études incluaient des néovaisseaux occupant plus de 50 % de la surface de la lésion. Ainsi les patients comportant une hémorragie de grande taille ou un DEP étaient le plus souvent exclus. Pour ces deux études, le critère de jugement principal était la proportion d'yeux ayant une baisse modérée de la vision (15 lettres sur l'échelle ETDRS). Le critère de

retraitement à 3 mois était la présence de diffusions en angiographie à la fluorescéine. L'étude VIO (*Visudyne In Occult choroidal neovascularization*), plus récente, visait à vérifier les résultats des études précédentes sur les néovaisseaux choroïdiens occultes.

#### Résultats de l'étude TAP

Le nombre total d'yeux inclus était de 609 (402 traités contre 207 témoins). À 12 mois, on constatait une diffé-

rence significative sur le critère de jugement principal, avec 156 yeux (39 %) du groupe traité contre 111 (54 %) du groupe témoin ayant eu une baisse modérée d'acuité. À 24 mois, on constatait une augmentation de 8 % dans chaque groupe, avec 47 % des yeux traités contre 62 % des yeux du groupe témoin ayant eu une baisse modérée d'acuité. Cette différence était également significative.

L'analyse de sous-groupe a d'abord montré qu'aucune sous-population n'avait d'évolution qui aurait été plus favorable dans le groupe témoin que dans le groupe traité. Surtout, cette analyse a montré que le bénéfice du traitement était plus important dans le sous-groupe des néovaisseaux à prédominance visibles (occupant plus de la moitié de la surface de la lésion). D'une manière générale, si les diffusions de colorant pouvaient persister au cours du suivi (et constituer le critère de retraitement), cette persistance n'empêchait pas la stabilisation progressive de l'acuité visuelle.

### Résultats de l'étude VIP-AMD

Le nombre de patients inclus dans cette étude était de 339 (225 yeux traités contre 114 témoins). Près de 80 % avaient des néovaisseaux occultes sans contingent visible. Le critère de jugement principal était le même que pour l'étude TAP : la proportion d'yeux ayant une baisse modérée d'acuité visuelle, évaluée sur une échelle ETDRS. À 12 mois, la différence était en faveur du groupe traité mais non significative au plan statistique (51 % contre 54 %). À 24 mois, la différence entre les 2 groupes s'est majorée pour devenir significative : 121 des 225 patients du groupe traité (54 %) avaient une baisse modérée d'acuité contre 76 des 114 du groupe témoin (67 %).

L'analyse de sous-groupe a montré que l'acuité visuelle initiale et la taille de la lésion influençaient le résultat du traitement. On note que cette analyse comportait de faibles effectifs (52 et 70 yeux). Cette analyse suggère cependant un meilleur bénéfice en termes de vision pour les lésions « petites » (surface inférieure à 4 diamètres papillaires) et avec une acuité en équivalent Snellen inférieure ou égale à 4/10.

### Résultats de l'étude VIO

L'étude VIO a inclus des patients présentant des NVC rétrofovéaux occultes sans néovaisseaux visibles dont les scores d'acuité visuelle allaient de 73 à 34 lettres (20/40-20/200), ainsi que des patients présentant des lésions supérieures à 4 surfaces papillaires et une acuité visuelle initiale inférieure à 65 lettres (< 20/50) ; 364 patients (244 sous vertéporfine, 120 sous placebo) ont été inclus dans cette étude. Le critère d'efficacité principal était le même que dans l'étude TAP, avec un critère d'évaluation supplémentaire à 24 mois. Un autre critère d'efficacité était également défini : la proportion de patients ayant perdu, aux 12<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> mois, moins de 30 lettres (équivalent à 6 lignes) d'acuité visuelle par rapport à la vision de départ. L'étude n'a pas mis en évidence de résultats statistiquement significatifs sur le critère d'efficacité principal au 12<sup>e</sup> mois (taux de répondeurs 15 lettres : 62,7 % *versus* 55,0 %,  $p = 0,150$  ; taux de répondeurs 30 lettres : 84,0 % *versus* 83,3 %,  $p = 0,868$ ) ou au 24<sup>e</sup> mois (taux de répondeurs 15 lettres : 53,3 % *versus* 47,5 %,  $p = 0,300$  ; taux de répondeurs 30 lettres : 77,5 % *versus* 75,0 %,  $p = 0,602$ ). Un pourcentage un peu plus

élevé de patients ayant reçu la Visudyne<sup>®</sup>, par rapport à ceux ayant reçu le placebo, a présenté des événements indésirables (88,1 % contre 81,7 %), incluant des événements suspectés d'être liés au traitement (23,0 % contre 7,5 %) et des événements conduisant à un arrêt de traitement (11,9 % contre 3,3 %).

### Que penser des études ?

Il est apparu clairement que le bénéfice attendu de la thérapie photodynamique dépendait de la proportion de néovaisseaux visibles. Plus celle-ci est importante, plus le traitement est susceptible d'être efficace. Ainsi, à 24 mois, par rapport au groupe placebo, la probabilité de ne pas présenter de baisse modérée d'acuité était multipliée par 1,9 pour les néovaisseaux à prédominance visible, par 2,4 pour les néovaisseaux purement visibles, par 1,4 pour les néovaisseaux purement occultes et par 2,1 pour les néovaisseaux purement occultes de petite taille et associés à une acuité visuelle inférieure ou égale à 4/10.

Comme énoncé plus haut, les critères d'inclusion dans les études VIP et TAP doivent être gardés à l'esprit concernant les lésions comportant une hémorragie de grande taille ou un DEP. Dans ces cas, l'absence d'indication actuelle repose davantage sur une absence d'évaluation que sur la démonstration d'une absence d'efficacité.

Enfin, toutes les études sont critiquables et l'amélioration actuelle des moyens diagnostiques fait par exemple regretter l'absence d'évaluation des phénomènes exsudatifs en OCT plutôt qu'en angiographie, en particulier pour les néovaisseaux occultes. Il est en effet particulièrement difficile de juger de l'existence d'une diffusion de colorant après PDT sur des néovaisseaux occultes.

### ● Indications

Actuellement, la PDT correspond surtout à des indications par défaut des anti-VEGF (inefficacité ou refus des IVT par le patient) ou à des associations thérapeutiques avec les anti-VEGF ou la triamcinolone.

La publication des résultats à 1 an puis à 2 ans des études TAP et VIP-AMD avait permis à la Visudyne<sup>®</sup> d'accéder à un agrément aux États-Unis et en Europe au début des années 2000. En France, la publication d'un arrêté du *Journal officiel* en février 2004 a modifié et simplifié les conditions de prescription et de remboursement de la Visudyne<sup>®</sup>, avec un schéma de prise en charge des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéaux de la DMLA (et de la myopie forte) par PDT qui prévoit des retraitements éventuels à 3 mois en fonction des résultats de l'angiographie à la fluoresceïne et des performances fonctionnelles.

La PDT pour les *néovaisseaux majoritairement visibles (classic)* de la DMLA en situation rétrofovéale reste actuellement couverte par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les indications font intervenir la taille du contingent visible (au moins 50 % de la lésion) et la surface totale des néovaisseaux (surface des néovaisseaux visibles additionnée à celle des néovaisseaux occultes représentant au moins 50 % de la surface totale de la lésion). En outre, la dimension linéaire maximale de la lésion totale doit être inférieure à 9 surfaces papillaires et l'acuité visuelle corrigée comprise entre 1/10 et 5/10 inclus. Une acuité inférieure n'empêche pas la prise

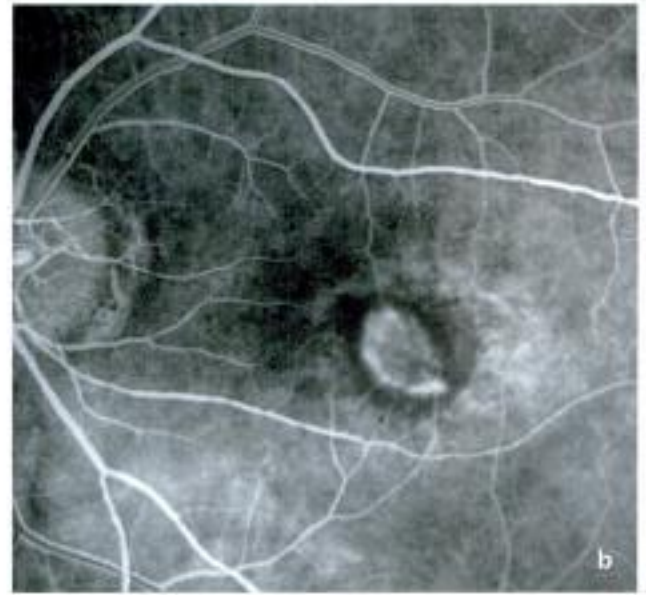
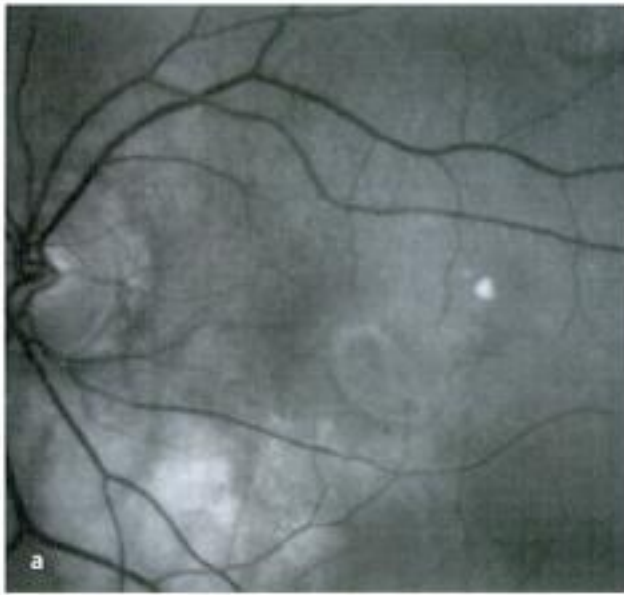


Fig. 4.44. Néovaisseaux choroidiens visibles correspondant encore actuellement à une indication couverte par une AMM pour la thérapie photodynamique.

en charge si l'œil est unique, s'il existe une autre cause de baisse d'acuité visuelle ou si la baisse d'acuité est très récente, inférieure à 1 mois.

En Europe, les néovaisseaux de type occulte rétrofovéaux ont été inclus temporairement dans le cadre de l'AMM et du remboursement sur la base des études TAP et VIP-AMD. Cet agrément a été récemment retiré en raison des résultats défavorables de l'étude VIO.

### ● Suivi après traitement

Les études ayant validé la PDT sont fondées sur le suivi angiographique et le suivi des patients traités en PDT est donc logiquement fondé sur l'angiographie. Comme expliqué en introduction de ce chapitre, la PDT vise à occlure les néovaisseaux, ce que l'angiographie évalue parfaitement. La PDT vise également à diminuer les conséquences de ces néovaisseaux (le DSR, l'œdème rétinien), qui sont mieux mises en évidence par l'OCT. Pour certains auteurs, la mesure du DSR pourrait représenter un critère de l'activité des néovaisseaux et dans certains cas l'OCT peut alors suffire à discuter une indication de retraitement.

Le suivi angiographique des patients traités en PDT comporte un contrôle en angiographie à la fluoresceïne entre 10 et 12 semaines après thérapie photodynamique, ou plus tôt si l'évolution fonctionnelle le justifie. Dans les cas habituels, on observe sur les clichés monochromatiques une diminution du soulèvement de la neuro-rétine et un ralentissement du remplissage des néovaisseaux aux temps précoces de la séquence. Aux temps tardifs, une diminution des diffusions de la fluoresceïne est observée. Après quelques semaines, une reprise des diffusions est en règle observée, allant de pair avec la symptomatologie clinique vers la réapparition progressive du syndrome maculaire. Une nouvelle séance de PDT permet le plus souvent une nouvelle « atténuation » des néovaisseaux en angiographie. Lors du suivi ultérieur, on observera une diminution progressive des diffusions de fluoresceïne jusqu'à leur remplacement

par une simple imprégnation, amenant alors à ne pas retraiter tout en poursuivant une surveillance, comme illustré sur le cas clinique des figures 4.44 à 4.46 ou sur celui de la figure 4.47.

Dans certains cas, une évolution défavorable est observée en angiographie avec une augmentation de la taille de la lésion et la persistance de diffusions, en dépit des séances de traitement. Il est alors souvent proposé, si l'acuité est basse, d'effectuer une séance de photocoagulation périfovéale pour empêcher l'extension en surface de la lésion et du scotome qui l'accompagne (fig. 4.48).

Enfin, on observe dans certains cas (1 à 2 %) une discordance entre l'aspect anatomique et la fonction visuelle. Dans ces cas, l'image angiographique est nettement améliorée, avec disparition totale des phénomènes de diffusion, mais les patients se plaignent d'une baisse d'acuité associée à un assombrissement de la vision centrale. L'analyse des temps précoces de l'angiographie à la fluoresceïne montre un aspect sombre de la macula, probablement en rapport avec une ischémie maculaire (*macular infarction*).

### ● Indications de retraitement

La présence d'une reprise des diffusions en angiographie à la fluoresceïne reste l'argument principal en faveur d'un retraitement. La présence de logettes cystoïdes témoignant d'un œdème rétinien associé au DSR est aussi un argument pour le retraitement. Dans la grande majorité des cas, on note la cohérence entre l'impression fonctionnelle des patients, l'évaluation clinique fonctionnelle (acuité visuelle en mesure ETDRS, vision des contrastes) et les données angiographiques. Pourtant, ces notions angiographiques, de même que des images en OCT, ont un caractère anatomique qui ne traduit pas toujours l'aspect fonctionnel.

Dans le cas des néovaisseaux visibles (ou à prédominance visibles), les critères de retraitement fondés sur l'angiographie à la fluoresceïne semblent pertinents. En cas de doute sur une diffusion de colorant, l'OCT est

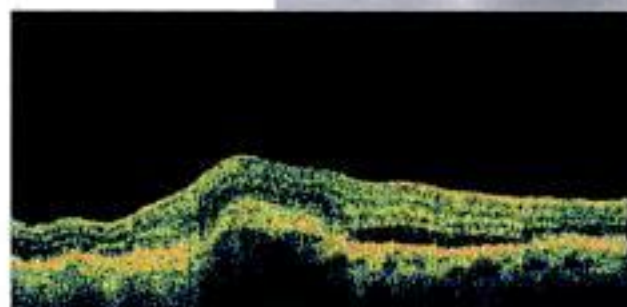
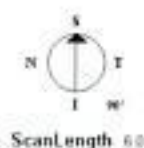
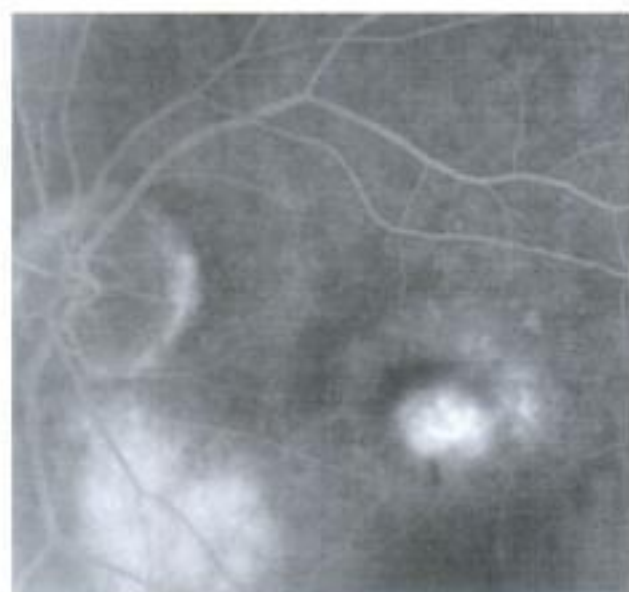


Fig. 4.45. Trois mois après la première séance de thérapie photodynamique, il persiste quelques métamorphopsies. On note l'imprégnation de la cicatrice associée à la persistance de quelques diffusions difficiles à identifier en angiographie. En OCT, on repère le décollement séreux rétinien.

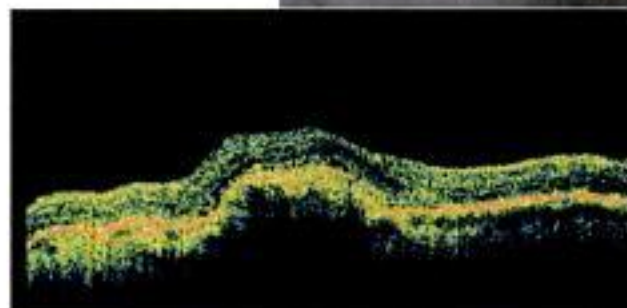
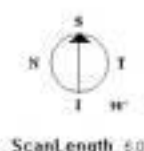
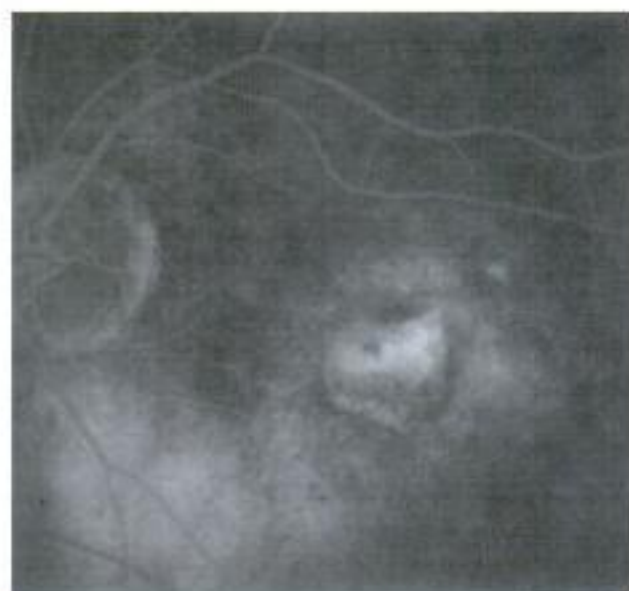


Fig. 4.46. Clichés à 9 mois alors que la patiente a bénéficié de 2 séances de PDT et ne présente plus de métamorphopsies. On remarque l'imprégnation simple de la lésion. En OCT, on note le soulèvement de la neuro-rétine sans épaissement caractéristique des lésions stabilisées.

utile en objectivant les phénomènes exsudatifs. L'examen intervient ainsi en deuxième ligne, pour la décision thérapeutique, associé à l'évolution fonctionnelle.

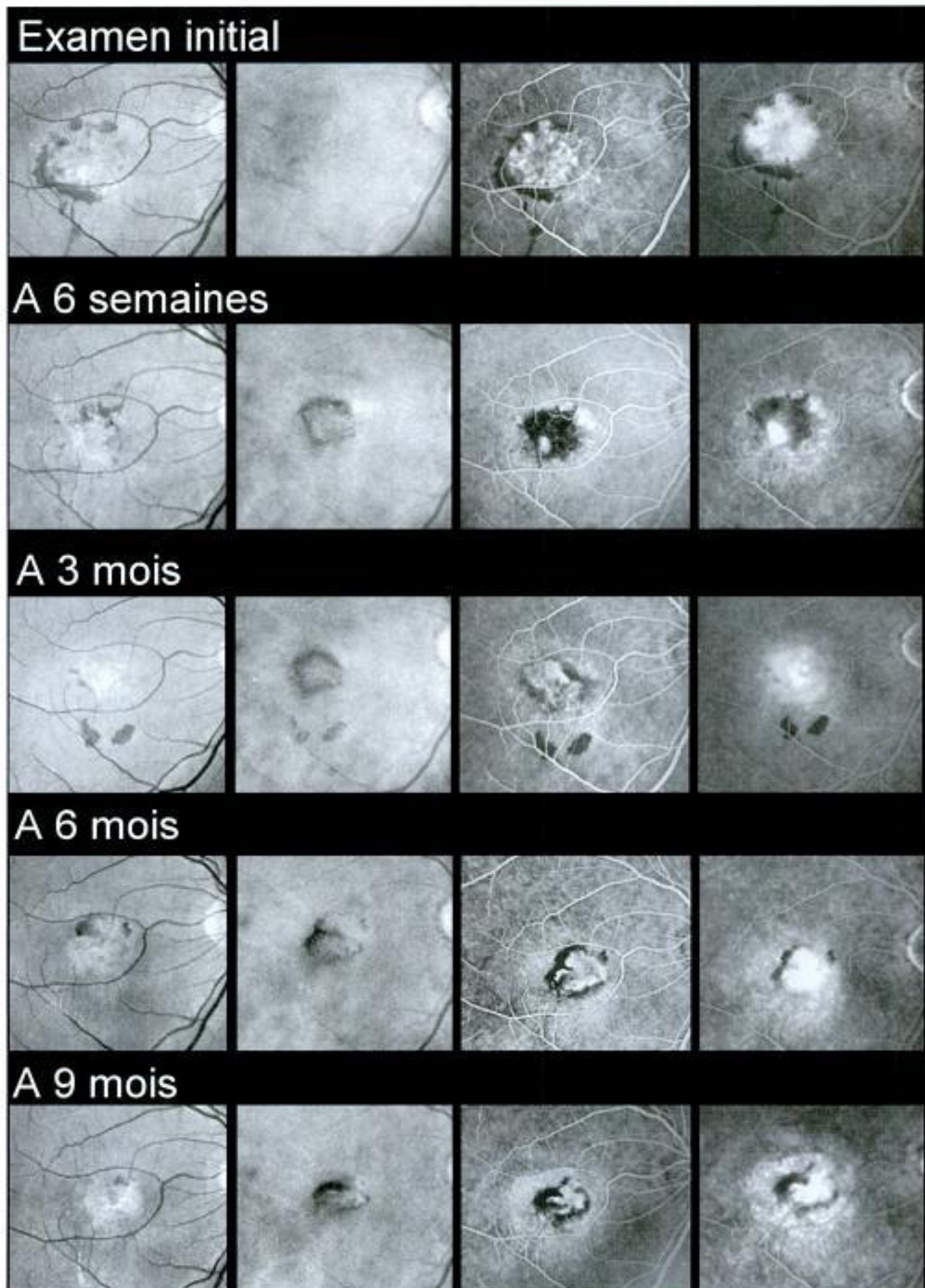
Le bon sens clinique incite dans certains cas à utiliser la photocoagulation en alternance ou en complément d'une thérapie photodynamique. La photocoagulation périfovéolaire peut ainsi être proposée pour limiter l'extension du scotome lorsque, au terme d'un nombre raisonnable de séances de PDT, les diffusions persistent et l'acuité est basse. La photocoagulation directe d'un contingent néovasculaire actif à distance de la zone de fixation (fovéale ou excentrée) peut être proposée s'il siège en bordure d'une lésion stabilisée. Dans ce cas,

l'objectif thérapeutique est également de limiter l'extension du scotome. Le traitement d'un pédicule nourricier (*feeder vessel*) peut être proposé, lorsqu'il devient visible et qu'il persiste des néovaisseaux actifs.

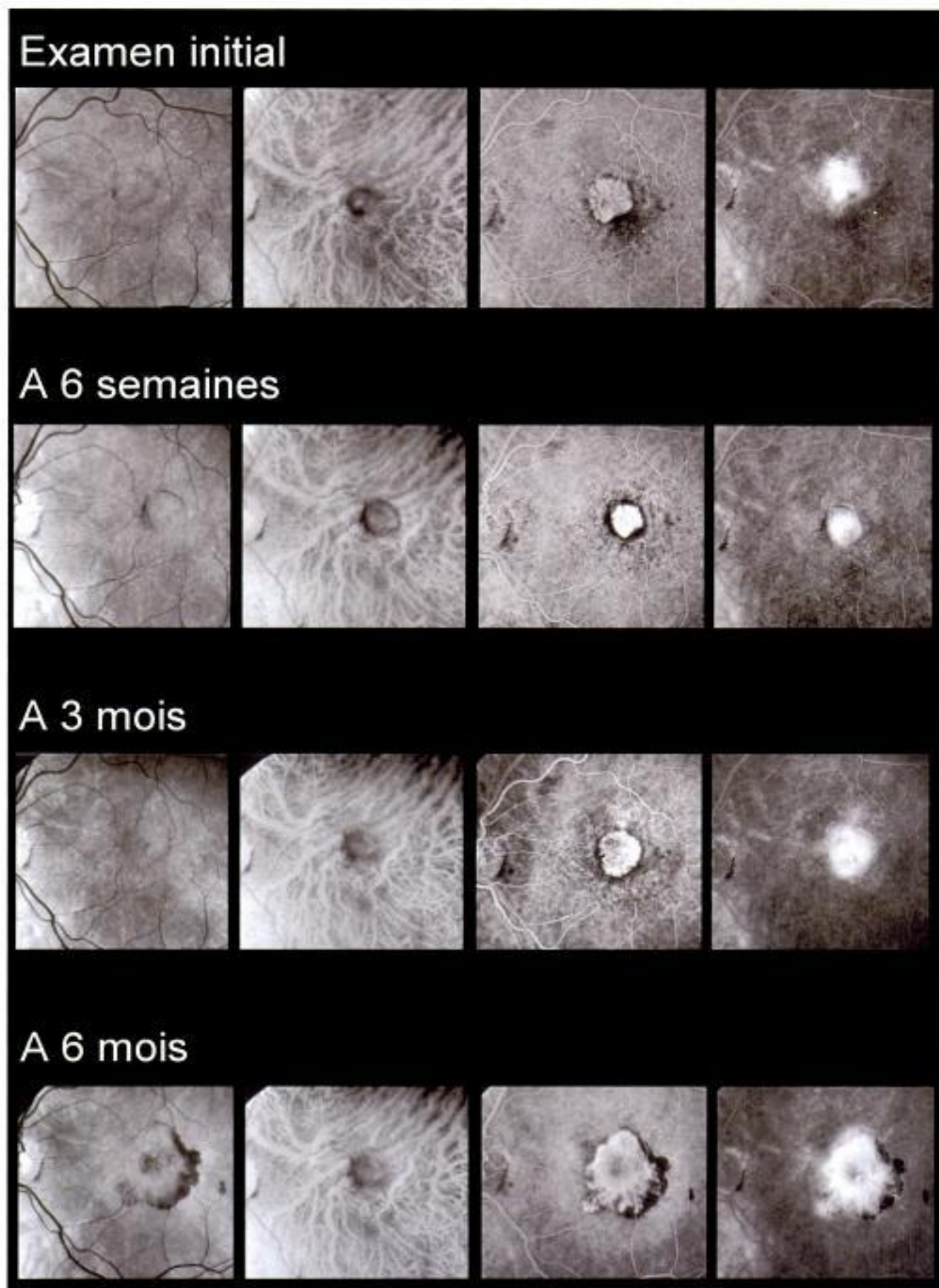
#### ● En pratique

Contrairement à l'évolution après photocoagulation qui se fait souvent en « tout ou rien », l'évolution après PDT est lente, parfois fluctuante et donc difficile à apprécier. Lors des études TAP et VIP-AMD, le bénéfice en termes de vision a été observé malgré la persistance de diffusions en angiographie à la fluoresceïne. Ainsi la persis-





**Fig. 4.47.** Évolution anatomique progressivement favorable après retraitements à 3 mois et 6 mois. À 9 mois, on propose une surveillance simple avec nouveau contrôle à 3 mois. On remarque sur les clichés rouges successifs la constitution d'un halo pigmenté.



**Fig. 4.48.** Évolution globalement peu favorable malgré une régression des phénomènes exsudatifs à 6 semaines. On note à 6 mois une reprise évolutive aux bords de la lésion. Suivant le niveau d'acuité visuelle, on discuterait actuellement l'indication d'un anti-VEGF ou d'une photocoagulation périfovéale.

tance de diffusions au début de la prise en charge n'est pas un critère absolu d'échec ou de non-réponse au traitement. À l'opposé, il faut savoir proposer une alternative thérapeutique si la fixation centrale ne se récupère pas et si les métamorphopsies restent importantes. L'état général et le désir des patients interviennent dans le projet thérapeutique, tant lors de la discussion initiale avant d'entreprendre une PDT qu'ensuite pour la poursuite d'une série de séances en cas de résultats cliniques mitigés.

## Utilisation de la voie intravitréenne

L'utilisation de la voie intravitréenne (IVT) pour l'administration de la triamcinolone (Kénacort®) puis des anti-VEGF a révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies rétinienues maculaires, en particulier des néovaisseaux de la DMLA. En 2004, l'enquête annuelle de l'*American Society of Retinal Specialists* (ASRS) révélait déjà que près de 2/3 de ses membres utilisaient la combinaison PDT + triamcinolone, hors de tout agrément, pour la prise en charge de certains néovaisseaux choroïdiens.

La voie IVT peut être considérée comme une voie d'abord pour l'injection de gaz ou de liquides dans le vitré. Les premières utilisations courantes des injections intravitréennes datent de la prise en charge des endophtalmies, il y a plus d'un demi-siècle. Au cours des années 1990, des centaines de milliers de patients atteints du sida ont bénéficié d'IVT pour le traitement des rétinites à cytomégalovirus (CMV). C'est surtout l'arrivée des anti-VEGF en pratique clinique courante qui a répandu l'utilisation de la voie IVT.

L'utilisation de la voie intravitréenne est cependant associée à un risque d'endophtalmie avec la possibilité d'une perte fonctionnelle de l'œil en cause. La possibilité d'un effet secondaire aussi dramatique a modifié le rapport bénéfice/risque des traitements de la DMLA. De la même manière, avec l'arrivée des anti-VEGF, la possibilité d'une amélioration des performances visuelles après traitement a fait modifier le discours aux patients (fig. 4.49).

La rareté mais aussi la sévérité des endophtalmies postopératoires ont nécessité une modification de l'information au patient et surtout des précautions particulières d'antiseptie, qui sont maintenant utilisées en routine. Alors que le nombre d'IVT s'est largement multiplié en 5 ans, le nombre des endophtalmies postopératoires ne s'est pas accru d'autant.

### ● Risque d'endophtalmie

Dans l'étude VISION ayant validé le Macugen®, sur 890 patients suivis pendant 54 semaines, 12 patients ont présenté une endophtalmie (1,3 %), soit 0,16 % par injection.

La méta-analyse réalisée par Jager en 2004 avait rapporté un taux global de 0,9 % par œil traité et de 0,3 % par injection. Lorsqu'on sélectionne les endophtalmies prouvées par une culture mettant en évidence un germe,

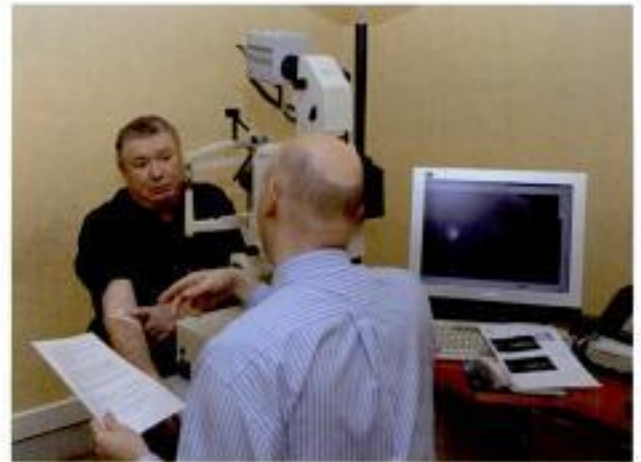


Fig. 4.49. Les explications au patient concernant les risques de l'IVT et les signes incitant à consulter en urgence sont un point important. Un document écrit sera remis au patient.

le chiffre tombe à 0,5 % par œil et 0,2 % par injection. Ces taux relativement importants ont incité à modifier les précautions d'asepsie autour de la technique d'injection et les chiffres rapportés dans les études suivantes ont tous été plus faibles.

Les taux d'endophtalmies après IVT d'Avastin® sont souvent moins fiables puisqu'on ne dispose pas d'étude randomisée et que les cas d'endophtalmie sont rarement rapportés avec un grand enthousiasme par les praticiens. Fung a rapporté un taux de 0,01 % dans une étude fondée sur la collecte d'informations par Internet. En avril 2008, une étude rétrospective sur des cas consécutifs, reprenant les cas de 5 233 injections intravitréennes d'Avastin®, rapportait un seul cas d'endophtalmie avec donc une incidence des endophtalmies à 0,019 %.

Pour le Lucentis®, dans l'étude MARINA (Lucentis® versus placebo pour les néovaisseaux occultes de la DMLA), 5 suspicions d'endophtalmie ont été rapportées parmi les 477 patients traités de façon mensuelle pendant 2 ans. Le taux d'endophtalmies présumées est donc de 1,05 % pour les 24 injections (soit 0,04 % par IVT). Il faut souligner qu'au cours des 2 ans, aucun cas d'endophtalmie avec culture positive n'a été identifié dans cette étude. Dans l'étude ANCHOR (Lucentis® versus PDT pour les néovaisseaux visibles de la DMLA), à 1 an, 2 suspicions d'endophtalmie ont été rapportées parmi les 277 patients traités pendant 1 an. Dans un seul cas, la culture s'est révélée positive. Le taux d'endophtalmies présumées ou prouvées est donc de 0,007 % pour l'étude et de 0,005 pour mille par IVT.

On peut donc considérer que le risque d'endophtalmie est situé entre 0,01 % et 0,05 % par injection, ce qui peut être considéré comme faible par rapport au bénéfice attendu d'un traitement par anti-VEGF. Par comparaison, le risque d'endophtalmie après chirurgie de la cataracte avait été estimé à 0,04 % dans la méta-analyse de Powe, publiée en 1994. Pour la DMLA, le rapport bénéfice/risque est probablement très favorable pour une lésion récente, de petite taille, qui nécessitera peu d'IVT pour obtenir un bénéfice important en termes d'acuité. Pour une lésion déjà évoluée, ce rapport est probablement différent et affaire de cas.



Fig. 4.50. Après désinfection de la peau à la Bétadine® à 10 %, on réalise une première instillation de Bétadine® ophtalmique à 5 % dans les culs-de-sac conjonctivaux.

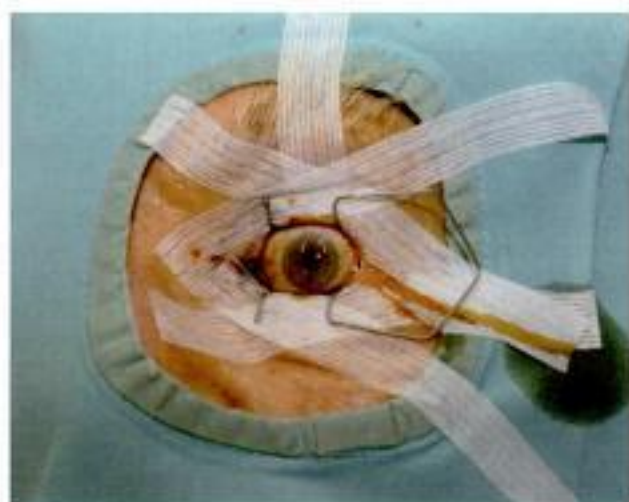


Fig. 4.51. Une seconde instillation de Bétadine® ophtalmique a lieu après la mise en place de l'écarteur, juste avant l'injection intravitréenne.

### ● Prévention des endophtalmies

La seule mesure ayant prouvé son efficacité pour la prévention des endophtalmies après IVT est l'instillation de povidone iodée (Bétadine®) dans les culs-de-sac conjonctivaux. Certains insistent sur la nécessité d'instiller la Bétadine® à deux reprises, lors de la préparation du champ opératoire avec badigeonnage de la peau (fig. 4.50), et une fois l'écarteur posé, juste avant l'injection (fig. 4.51).

Les autres mesures de prévention (antibiothérapie générale, antibiothérapie topique...) ont peut-être un intérêt, mais aucune étude n'a permis de prouver cet intérêt. En pratique, ces mesures peuvent être utilisées mais elles ne doivent pas faussement rassurer.

Une mesure importante repose sur l'information du patient. Les endophtalmies qui sont prises en charge « tôt », avant que des processus inflammatoires n'aient une action délétère sur la neurorétine, ont un meilleur pronostic. Il est donc important d'éduquer les patients pour les inviter à consulter en urgence si en postopératoire ils constatent une douleur, une rougeur de l'œil en cause, associées à une nouvelle baisse de vision.



Fig. 4.52. Il est prudent de vérifier la périphérie rétinienne pour détecter et le cas échéant traiter les zones de fragilité rétinienne avant l'IVT.

### ● Technique de réalisation des IVT

En France, une lettre de recommandation de l'Afssaps a repris les principaux conseils aux praticiens réalisant des IVT. Ces recommandations ont-elles-mêmes repris les *guidelines* proposées par Jager en 2004 et en France par Korobelnik en 2006. Plus récemment, Weber a replacé ces recommandations dans le cadre d'une utilisation des IVT en routine et non plus à titre exceptionnel, comme c'était le cas au milieu des années 2000. Il n'existe finalement pas de modalité unique de réalisation des IVT et la technique décrite ici vise surtout à établir une base pour les praticiens.

L'IVT se réalise dans un endroit dédié au moins temporairement : une salle propre avec éventuellement une ventilation en pression positive ou un bloc opératoire.

Quel que soit le médicament injecté, il est important de vérifier avant l'IVT que l'on dispose du consentement éclairé du patient. Il est utile de vérifier que d'éventuelles lésions de fragilité de la périphérie rétinienne ont été traitées (fig. 4.52). On vérifie enfin l'absence de conjonctivite ou de blépharite active.

La *préparation du patient*, qui est allongé ou en position semi-assise, comporte une anesthésie à la tétracaïne (le contenu d'une dosette est tout à fait suffisant, davantage de collyre peut induire des érosions cornéennes). Certains opérateurs instillent en outre un collyre antibiotique et/ou un hypotonisant oculaire (type lopidine®), qui pourrait diminuer le reflux du médicament injecté à la fin de la procédure. La désinfection cutanée à la Bétadine® à 10 % est ensuite réalisée, suivie d'une première désinfection des culs-de-sac conjonctivaux par la Bétadine® oculaire (5 %). Après avoir posé le champ, la Bétadine® oculaire est à nouveau instillée sur la conjonctive. En règle, la notion d'une allergie aux injections intraveineuses de produits ou d'une allergie aux fruits de mer ne contre-indique pas la désinfection cutanée par la Bétadine®, d'autant que cette mesure est la seule ayant démontré son efficacité pour la prévention des endophtalmies postopératoires.

La *préparation de l'opérateur* comporte toujours un lavage des mains dans des conditions chirurgicales. Suivant les cas, l'opérateur est en pyjama de bloc ou en tenue de ville. Il peut revêtir ou non une casaque de chirurgie



Fig. 4.53. Le lavage des mains d'un opérateur revêtu pour travailler dans des conditions chirurgicales.

(fig. 4.53). Dans tous les cas, il utilise des gants de chirurgie, un masque, un couvre-cheveux.

Pour la *préparation de la table*, le matériel de base comporte un blépharostat et un instrument permettant de mesurer 4 mm à partir du limbe (compas ou gabarit). Suivant l'habitude de l'opérateur, des stéristrrips, une pince conjonctivale, des compresses, des microsporges pourront être ajoutés.

Pendant l'IVT, lors de la pose du blépharostat, il est important de ne pas exprimer les sécrétions à la base des cils. Comme énoncé plus haut, la seconde instillation de Bétadine® oculaire est faite après la pose du blépharostat. Il est souvent utile de poser les mains sur le front du patient pour l'accompagner en cas de légers mouvements. On pique à 4 mm du limbe, le plus souvent dans le quadrant temporal inférieur (fig. 4.54). L'aiguille vise une position perpendiculaire à la sclère. Une technique parfois utilisée consiste à marquer la conjonctive à l'aide du compas puis à utiliser la pince conjonctivale pour immobiliser le globe oculaire (fig. 4.55). Enfin, un gabarit mesurant 4 mm peut remplacer le compas (fig. 4.56). Dans tous les cas, l'injection est faite lentement, de même que le retrait de l'aiguille (quelques secondes) pour éviter un effet ventouse.

Après l'IVT, il est utile de mobiliser la conjonctive, au cas où une mèche de vitré serait présente au niveau du point d'injection. On peut tamponner légèrement le site d'injection pour limiter le reflux et faciliter l'hémostase. Pour certains, l'instillation d'une pommade (type Ciloxan®) sous la paupière supérieure vise à faciliter la guérison de la kératite ponctuée superficielle (KPS) induite par les antiseptiques. D'autres auteurs ont cependant fait remarquer que l'utilisation d'une pommade pouvait augmenter le risque d'endophtalmie. La perception lumineuse est vérifiée avant de permettre au patient de se relever. Enfin, le pansement oculaire n'est pas obligatoire.

Les derniers conseils qui sont répétés au patient avant qu'il quitte la salle d'IVT sont de laisser si possible les yeux fermés dans l'après-midi pour limiter les douleurs liées à la KPS, et de consulter ou de téléphoner après quelques jours pour vérifier l'évolution favorable de la



Fig. 4.54. Repérage au compas à 4 mm du limbe. Le compas permet aussi de maintenir le globe pendant l'injection.

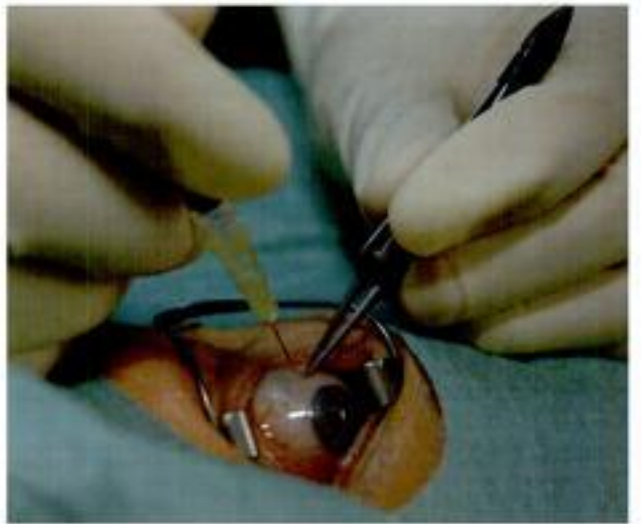


Fig. 4.55. Une autre technique utilise une pince conjonctivale pour maintenir le globe. La technique nécessite que l'on repère et que l'on marque la conjonctive auparavant à l'aide d'un compas ou d'un gabarit.



Fig. 4.56. Le compas peut être remplacé par un gabarit mesurant 3,5 mm d'un côté et 4 mm de l'autre. Ce type de gabarit tient bien en main et est moins fragile que le compas.

symptomatologie. On recommande enfin au patient de consulter en urgence en cas de signes d'endophtalmie (douleur, rougeur, baisse de vision) survenant après un intervalle libre de quelques jours.

Lorsqu'il s'agit de la première IVT, il est souvent proposé de revoir le patient après quelques jours pour s'as-

Hidden page

Hidden page

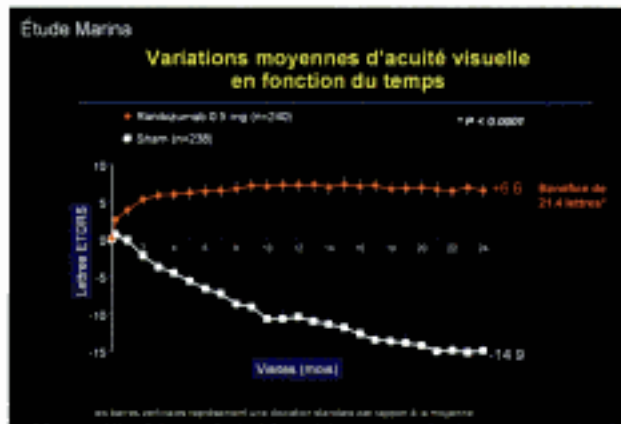


Fig. 4.62. Étude MARINA concernant les néovaisseaux occultes de la DMLA, comparant l'efficacité du Lucentis® au placebo. On note ici l'évolution moyenne de l'acuité visuelle au cours du temps (d'après Rosenfeld et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 2006 may ; 355 : 1419-31).

### Effets secondaires et indésirables liés au mode d'action des anti-VEGF

Il est probablement utile de rappeler ici les fonctions physiologiques du VEGF. En effet, l'utilisation des anti-VEGF est récente en ophtalmologie, elle dérive de leur utilisation en oncologie. Après l'enthousiasme des premières utilisations pour les néovaisseaux choroïdiens, c'est le caractère relativement chronique de l'utilisation de ces molécules qui vient au premier plan des préoccupations des praticiens et des patients. Même si l'on considère que l'équilibre des cytokines pro et anti-VEGF est rompu chez nos patients, il n'est peut-être pas si anodin d'injecter des anti-VEGF de façon chronique.

Le VEGF possède des fonctions physiologiques, en particulier au niveau du système nerveux central. Certaines fonctions supérieures telles que l'organisation des acquisitions, certains processus de la mémoire seraient dépendants de la présence de VEGF lors du développement de l'hippocampe. Des souris génétiquement déficientes en VEGF ont un phénotype proche de celui des scléroses latérales amyotrophiques. Au niveau rétinien, l'homéostasie vasculaire serait dépendante du VEGF. La molécule interviendrait également dans les processus de différenciation des photorécepteurs mais aussi dans leur survie. Des altérations des photorécepteurs sont impliquées dans la pathogénie de la DMLA, ce qui pourrait inciter à favoriser à l'avenir des traitements anti-angiogènes agissant en amont ou en aval du VEGF plutôt que sur la molécule elle-même.

En pathologie, au stade aigu des infarctus du myocarde, la reperfusion coronaire est dépendante du VEGF. L'administration de facteurs vasoprolifératifs tels que le VEGF a même été envisagée comme traitement de la phase aiguë des infarctus du myocarde. Ces derniers éléments incitent bien entendu à la prudence concernant l'utilisation des anti-VEGF chez des patients ayant présenté récemment un infarctus du myocarde ou un autre accident vasculaire artériel.

### Avenir des anti-VEGF

De nombreuses voies de recherche souvent issues de la recherche antitumorale visent à diminuer l'expression

du VEGF chez les patients atteints de DMLA. Cette inhibition peut être réalisée en amont, au niveau de l'ARN messager du VEGF dans les cellules de l'épithélium pigmentaire, sur le VEGF lui-même, ou en aval sur les cascades d'amplification (protéines kinases) des cellules endothéliales. Les options peuvent viser à inhiber fortement toutes les sous-unités du VEGF ou au contraire viser un effet relativement sélectif permettant de préserver les fonctions physiologiques du VEGF.

Les *siRNA* permettent de bloquer l'ARN messager codant pour le VEGF (*Cand 5* ou *bevasiranib*) ou pour ses récepteurs (*siRNA 27*).

Le *VEGF trap* est une protéine soluble agissant comme un leurre de récepteur au VEGF. La molécule se lie à toutes les sous-unités du VEGF avec une forte affinité.

Les *inhibiteurs des protéines kinases C* sont de petites molécules visant à inhiber la cascade d'amplification qui intervient après la fixation du VEGF sur son récepteur.

D'autres mécanismes sont à l'étude : la stimulation de l'expression du *pigment epithelium derived factor* (PEDF) par génie génétique permettrait d'inhiber la voie de l'angiogenèse, de même que l'inhibition des molécules d'adhésion qui sont impliquées dans le processus de néovascularisation (intégrines). Enfin, la squalamine lactate (*Evison*) inhibe *in vitro* le VEGF, les intégrines et la formation du cytosquelette des cellules endothéliales.

## Traitements combinés

Pour les ophtalmologistes qui ont vu l'avènement successif de la photocoagulation, de la PDT, de la triamcinolone et des anti-VEGF, les progrès thérapeutiques, bien que significatifs, semblent acquis au prix d'un suivi et de séances de retraitement qui sont particulièrement contraignantes.

Au début des années 2000, le traitement par photocoagulation de certains reliquats néovasculaires extrafovéaux persistant après plusieurs séances de PDT avait d'une certaine manière ouvert la voie des traitements combinés. Actuellement, la multiplicité des traitements disponibles incite davantage à utiliser des combinaisons thérapeutiques.

En infectiologie ou en cancérologie, l'utilisation des antibiotiques ou des chimiothérapies se fait régulièrement avec des combinaisons, ce qui permet de lutter contre les résistances ou d'établir des stratégies synergiques et complémentaires. Dans le domaine de la DMLA exsudative, la possibilité de cibler des processus différents de la maladie en vue d'une action synergique correspond à une certaine logique, illustrée sur la figure 4.63. Par ailleurs, certains effets secondaires de la PDT pourraient être compensés par les effets thérapeutiques des anti-VEGF. Le but des associations thérapeutiques serait d'une part de diminuer la fréquence des retraitements, d'autre part de permettre une efficacité vis-à-vis de lésions peu accessibles à une monothérapie.

### • Cas particulier de la triamcinolone

La triamcinolone a d'abord été injectée en intravitréen pour son effet anti-œdème dans le traitement de la maculopathie œdémateuse diabétique. Elle a ensuite



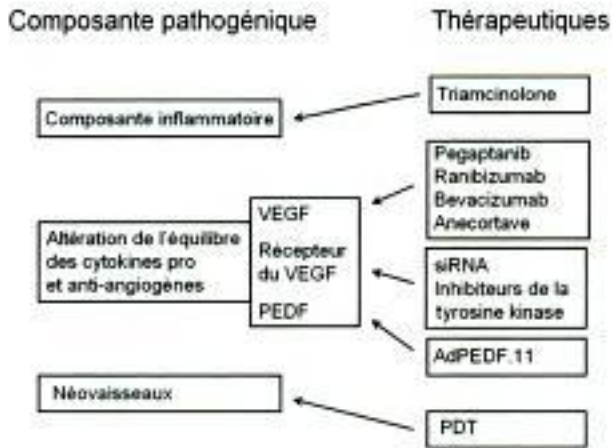


Fig. 4.63. Les traitements développés pour le traitement des complications néovasculaires de la DMLA ne visent pas tous la même composante pathogénique, ce qui peut ouvrir la perspective d'associations synergiques.



Fig. 4.64. Présentation de la triamcinolone (Kénacort® retard 40 mg).

été utilisée en adjuvant de la thérapie photodynamique (PDT) pour le traitement des formes complexes de néovascularisation choroïdienne. Certains auteurs ont montré qu'un effet angiostatique accompagnait l'effet anti-œdème et pouvait expliquer le meilleur pronostic des lésions traitées ainsi en bithérapie. En 2009, malgré l'avènement des anti-VEGF, la triamcinolone reste encore utilisée en particulier dans le cadre de bi ou trithérapies, en association avec la PDT et un anti-VEGF (fig. 4.64).

Le mécanisme d'action de la triamcinolone sur les néovaisseaux choroïdiens n'est pourtant pas complètement élucidé. Les corticoïdes sont susceptibles d'agir à la fois contre certains facteurs impliqués dans la DMLA et contre certains effets secondaires indésirables de la PDT (effet pro-inflammatoire, effet pro-VEGF). L'association PDT + triamcinolone relève pour cette raison d'une certaine logique. Les corticoïdes inhibent l'angiogenèse, la prolifération fibrovasculaire et l'inflammation en diminuant l'activation et la migration des cellules inflammatoires.

Les séries concernant les résultats de la triamcinolone administrée en IVT seule montrent globalement une amélioration des performances visuelles à court terme, suivie le plus souvent d'une reprise évolutive de la lésion initiale et une baisse d'acuité visuelle. Les séries publiées concernant les résultats de la triamcinolone en IVT en traitement adjuvant de la PDT sont pour la plupart rétrospectives mais incluent plusieurs centai-

nes de patients. Globalement, il semble que le bénéfice soit plus important lorsque l'association des deux traitements est réalisée d'emblée. La résolution des phénomènes exsudatifs est généralement obtenue avec une ou deux sessions. Les auteurs de ces séries rapportent le plus souvent une stabilisation ou une faible amélioration d'acuité visuelle au décours du suivi. Ces résultats contrastent avec ceux de la PDT utilisée seule, associée à une perte de 2 ou 3 lignes ETDRS après une stabilisation obtenue avec 5 ou 6 sessions (ce qui représente pourtant un bénéfice visuel significatif par rapport à une évolution spontanée). Bien que ces résultats semblent modestes par rapport à ceux des anti-VEGF utilisés seuls, le caractère moins contraignant du traitement, qui n'implique que quelques séances de retraitement, et la visibilité des résultats à long terme peuvent être des arguments favorables.

Les effets secondaires sont représentés par la possibilité rare d'une endophtalmie ou d'une pseudo-endophtalmie (0,87 % dans une série multicentrique de 922 yeux publiée par Moshfeghi), d'une hypertension oculaire (19 % à 28 %) souvent transitoire, d'une cataracte cortisonique (suivant les séries, le risque de survenue d'une cataracte varie entre 0 % et 57 %, avec une indication chirurgicale dans 0 % à 29 % des cas). Les autres effets secondaires (cataracte traumatique, décollement de rétine...) sont beaucoup plus rares, parfois théoriques. La possibilité de survenue d'une hypertension durant plusieurs mois témoigne d'ailleurs de la persistance de la triamcinolone dans la cavité intravitréenne pendant au moins 3 mois.

Certains auteurs ont décrit une technique permettant d'isoler la triamcinolone des conservateurs et excipients contenus dans l'ampoule de Kénacort®. Elle consiste à utiliser un filtre de 5 µm et de l'eau pour préparation injectable (ppi) (fig. 4.65). Plusieurs passages du produit à travers le filtre vers la seringue contenant l'eau ppi permettent en particulier d'éliminer l'alcool de benzyle (fig. 4.66). Il semble que l'utilisation de cette technique permette d'éliminer totalement le risque de pseudo-endophtalmie après IVT de triamcinolone.

Actuellement, des lésions complexes (anastomoses, DEP vascularisés) dans un contexte de contre-indications des anti-VEGF (cardiopathies ischémiques récentes, HTA non contrôlées) pourraient correspondre aux indications de l'association PDT + triamcinolone.



Fig. 4.65. Montage du filtre de 5 µm sur un robinet à 3 voies. Le Kénacort® est dans la seringue de 2,5 mL ; l'eau pour préparation injectable dans la seringue de 10 mL.



Fig. 4.66. Les échanges des deux solutions à travers le filtre permettent d'éliminer le conservateur. On prélève ensuite 0,01 mL dans une seringue à insuline pour réaliser l'IVT comme habituellement, avec une aiguille de 27 G ou 30 G.

### ● Association PDT + anti-VEGF

Certains auteurs ont montré après PDT une augmentation de nombreuses cytokines de l'inflammation et même du VEGF. Une infiltration leucocytaire, des processus d'apoptose et une prolifération cellulaire endothéliale ont été montrées. Au contraire, les anti-VEGF provoquent une diminution de la perméabilité vasculaire, de l'inflammation, de la prolifération endothéliale. Ainsi l'utilisation d'un anti-VEGF permettrait de compenser certains effets indésirables de la PDT. En revanche, certaines tentatives de traitements combinés ont été associées à des spots hypo fluorescents maculaires observés aux temps précoces de l'angiographie et à des baisses d'acuité visuelle. Ces spots hypo fluorescents ont été attribués à une hypoperfusion maculaire correspondant à un relatif surdosage de la PDT. Ils constituent probablement un argument pour diminuer la dose de PDT (soit en diminuant la fluence du laser à 25 J/cm<sup>2</sup> au lieu des 50 J/cm<sup>2</sup> utilisés dans l'étude TAP, soit en diminuant la dose de Visudyne<sup>®</sup> de moitié, comme cela est souvent proposé pour le traitement des chorioretinopathies séreuses centrales).

Cette association recouvre en particulier l'utilisation du Lucentis<sup>®</sup> et de la PDT. Plusieurs études soutenues par le fabricant des deux produits ont été réalisées, d'abord pour évaluer son innocuité (étude PROTECT), ensuite pour vérifier la supériorité de cette association à l'utilisation de la PDT seule (étude FOCUS). Le programme d'étude actuellement en cours, SUMMIT, comporte une partie américaine (étude Delani), qui compare le Lucentis<sup>®</sup> seul à une combinaison de Lucentis<sup>®</sup> + PDT, un 3<sup>e</sup> groupe de patients bénéficiant de l'association Lucentis<sup>®</sup> + PDT à demi-dose (25 J/cm<sup>2</sup>). L'étude européenne (étude Mont Blanc) vise à comparer le Lucentis<sup>®</sup> à l'association Lucentis<sup>®</sup> + PDT.

De nombreuses études pilotes indépendantes ont aussi été réalisées, montrant globalement une diminution du nombre des séances de traitement nécessaires (stabilisation après 2 séances, le plus souvent). Les résultats sur l'acuité visuelle en termes de proportion de patients répondeurs et de patients ayant eu un gain d'acuité

visuelle sont favorables mais ne sont pas toujours comparables aux résultats des monothérapies.

Actuellement, en dehors des cas inclus dans des études, on peut considérer que cette association a surtout un intérêt pour les patients ne répondant que modérément aux anti-VEGF seuls. Les résultats du programme SUMMIT permettront de mieux déterminer la place de ce type de traitement parmi les stratégies initiales pour des néovaisseaux « naïfs » de tout traitement.

### ● Association anti-VEGF + triamcinolone

La logique de cette association repose sur la commodité d'une association réalisée en un seul geste. Le volume de 0,05 mL correspondant aux 5 mg de Lucentis<sup>®</sup> peut être complété par 2 mg de triamcinolone pour atteindre un volume de 0,1 mL. Alors que les anti-VEGF sont éliminés relativement rapidement de la cavité vitrénne, la triamcinolone, même à faible dose, y persiste plusieurs mois. L'association permet un effet anti-inflammatoire initial important, associé à l'effet anti-exsudatif qui peut avoir un intérêt pour les formes complexes de DMLA comportant un DEP vascularisé ou une anastomose chorioretinienne. Il est en outre possible de faire suivre une IVT initiale de triamcinolone et de Lucentis<sup>®</sup> par deux IVT de Lucentis<sup>®</sup> pour adhérer au schéma correspondant à l'AMM du Lucentis<sup>®</sup>. L'association comporte l'inconvénient des effets secondaires spécifiques à la triamcinolone.

### ● Association anti-VEGF + triamcinolone + PDT

L'arrivée des anti-VEGF a le plus souvent fait modifier l'habitude des ophtalmologistes qui utilisaient de façon courante l'association triamcinolone + PDT. Au vu du risque impliqué par la réalisation d'une IVT et de l'efficacité des anti-VEGF, il a semblé plus judicieux d'utiliser un anti-VEGF que la triamcinolone. Une autre approche consiste non pas à remplacer la triamcinolone par l'anti-VEGF mais à ajouter l'anti-VEGF au couple triamcinolone + PDT utilisé auparavant.

Les séries pilotes publiées dans la littérature montrent le plus souvent des résultats favorables avec très peu de séances de retraitement. Comme pour l'association PDT + anti-VEGF, les résultats sur l'acuité visuelle restent à comparer à ceux des monothérapies.

Actuellement, on peut probablement considérer que cette association a surtout un intérêt pour les patients ne répondant que modérément aux anti-VEGF seuls. Il reste difficile de déterminer la place de ce type d'association pour la prise en charge des néovaisseaux « naïfs » de tout traitement.

### ● Autres associations

Une étude récente associait un antibiotique à large spectre, la moxifloxacine, en intravitréen, de façon conjointe au Macugen<sup>®</sup>. Le principe de l'étude était initialement de diminuer le risque d'endophtalmie après IVT, en utilisant un antibiotique à large spectre peu toxique dans la même seringue que l'anti-VEGF. Les résultats ont été supérieurs à ceux de l'étude VISION, qui avait validé l'intérêt du Macugen<sup>®</sup>.

Certaines théories pathogéniques de la DMLA font intervenir une infection chronique par *Chlamydia pneumoniae* et ce germe est sensible à la moxifloxacine. D'autres théories pathogéniques insistent sur le rôle des macrophages dans les processus néovasculaires de la DMLA. Les macrophages sont susceptibles d'exprimer des cytokines pro-inflammatoires (certaines interleukines), des cytokines à effet pro-angiogène, telles que le VEGF et le TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor-alpha*). La moxifloxacine peut être accumulée dans les macrophages avec des concentrations intracellulaires de 3 à 12 fois plus importantes que dans le milieu extracellulaire. Cette concentration intracellulaire serait capable d'inhiber certaines fonctions des macrophages, en particulier la sécrétion des cytokines impliquées dans les processus d'angiogenèse. Comme souvent, cette étude pilote est rétrospective, non comparative. Néanmoins le principe de l'injection conjointe est intéressant parce qu'il permet une combinaison thérapeutique avec un seul geste. En outre, l'étude implique des théories inflammatoires et infectieuses sur la pathogénie de la DMLA qui bénéficient actuellement d'un effet tendance.

### ● Conclusion

Les résultats positifs de la plupart des études sur les combinaisons thérapeutiques sont encourageants. Dans certaines conditions, il apparaît possible de cumuler les avantages des monothérapies sans pour autant additionner leurs effets secondaires. Le soutien des laboratoires fabriquant la Visudyne® ou les anti-VEGF est un élément important qui a permis de débiter des études multicentriques avec tirage au sort et groupe témoin, tels que le programme SUMMIT. Les résultats de ces études pourraient par la suite servir de base pour un agrément FDA ou une AMM européenne.

Actuellement, il persiste cependant de nombreuses incertitudes sur le meilleur type d'association à utiliser, le *timing* des associations, la dose des différents traitements, le type de néovaisseaux pour lequel on serait enclin à utiliser une combinaison thérapeutique et surtout sur le résultat fonctionnel à long terme de ces trai-

tements associés. Ces incertitudes contrastent avec l'aspect assez réglé des monothérapies qui ont été validées par des études.

En pratique, les associations sont probablement à réserver aux formes complexes de la maladie, aux « cas difficiles » qui répondent mal aux monothérapies ou aux patients dont le suivi s'avère difficile. Les résultats du programme SUMMIT seront l'un des éléments permettant de mieux déterminer la place à réserver aux associations thérapeutiques en première intention, pour les néovaisseaux naîfs de tout traitement.

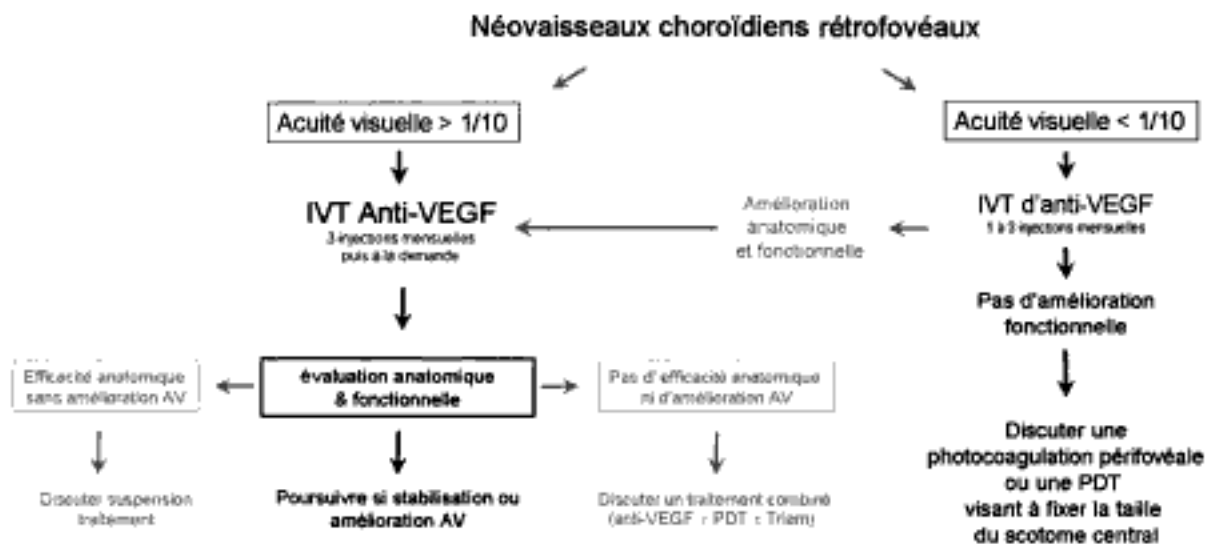
À l'avenir, d'autres éléments pourront venir modifier les possibilités d'association. Le siRNA *bevasiranib*, qui agit en amont sur l'ARN messager du VEGF, pourrait être combiné au Lucentis® qui agit sur la partie « active » du VEGF. Le Posurdex®, implant biodégradable inséré dans la cavité vitréenne qui distribue un équivalent de la dexaméthazone pendant environ 6 mois, est actuellement à l'étude dans la DMLA pour évaluer s'il permet de diminuer le nombre de retraits par Lucentis®.

## Indications actuelles (2009) et guides de retraitements

### ● Indications actuelles pour les néovaisseaux rétrofovéaux

Quel que soit le type de néovaisseaux en cause, en France, l'AMM du Lucentis® couvre 3 injections initiales à 1 mois d'intervalle pour les localisations rétrofovéales de ces néovaisseaux. Le rythme des retraitements est ensuite laissé à l'appréciation des praticiens en fonction de l'acuité visuelle du patient, évaluée sur une échelle ETDRS.

Bien que la PDT garde actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour les néovaisseaux choroïdiens visibles de la DMLA étendus à la zone fovéale, la plupart des auteurs proposent en première intention un anti-VEGF dans cette indication (fig. 4.67).



» Fig. 4.67. Arbre décisionnel pour les néovaisseaux rétrofovéaux visibles ou occultes. L'acuité visuelle est le premier élément qui guide la décision thérapeutique.

L'indication des anti-VEGF pour les *néovaisseaux occultes* rétrofovéaux pourrait être un peu plus nuancée parce que chez certains patients les phénomènes exsudatifs sont résolus de façon quasi définitive par une seule séance de PDT. Néanmoins, la difficulté à prévoir l'évolutivité des néovaisseaux occultes ne permet probablement pas d'utiliser ces cas pour en tirer une conduite à tenir plus générale. La plupart des auteurs proposent donc également un anti-VEGF dans le cas des néovaisseaux occultes rétrofovéaux.

Les formes complexes de néovascularisation (DEP vascularisés, anastomoses chorioretiniennes) peuvent entrer dans le cadre d'une monothérapie par anti-VEGF. De nombreux auteurs proposent cependant dans ces cas une association, en particulier avec la thérapie photodynamique et/ou la triamcinolone.

### ● Qui retraiter, quand retraiter ?

La prise en charge initiale des patients traités par anti-VEGF pose finalement peu de problèmes pratiques. En revanche, une fois les 3 IVT de Lucentis® réalisées, la décision d'éventuels retraitements repose sur l'analyse de l'aspect en OCT ou en angiographie du reliquat néovasculaire pour déterminer si la lésion est cicatricielle ou simplement stabilisée. Pour de nombreux patients, les réinjections ont un caractère contraignant et il est important que les décisions de retraitement reposent sur une certaine stratégie discutée à l'avance, soit lors de la visite initiale, soit pendant la surveillance de la réponse aux premières IVT d'anti-VEGF. *Il est important que ces retraitements n'apparaissent pas comme une réponse à des échecs thérapeutiques successifs mais bien dans le cadre du traitement d'une pathologie chronique.*

En pratique, la mise en place d'injections intravitréennes (IVT) mensuelles selon le schéma des études MARINA et ANCHOR représenterait une charge thérapeutique importante pour les patients, pour les médecins prenant en charge le suivi et pour les organismes finançant ces traitements. Pour ces raisons, plusieurs schémas d'adaptation du rythme des IVT avec moins de retraitements ont été proposés. Ces adaptations du schéma thérapeutique validé par les études visent à garder la même efficacité (la proportion des patients ayant amélioré leur acuité visuelle). Les tentatives d'adaptation recouvrent les traitements combinés (associant par exemple un anti-VEGF à la thérapie photodynamique et/ou à la triamcinolone) et les schémas variant le rythme d'administration du Lucentis®.

### ● Expression du VEGF : aspects théoriques

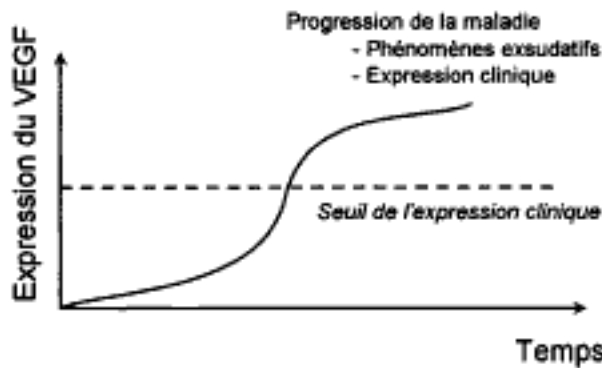
Chez les patients atteints de DMLA, l'hyperexpression du VEGF est certainement le principal facteur déclenchant l'émergence des néovaisseaux choroïdiens. L'hyperexpression du VEGF suit *a priori* une courbe croissante avec un point d'inflexion comme pour de nombreux phénomènes biologiques. Comme sur la courbe de la figure 4.68, on peut figurer le niveau d'hyperexpression du VEGF à partir duquel débute une expression clinique, c'est-à-dire l'apparition des conséquences des néovaisseaux choroïdiens : un soulèvement de l'épithélium pigmentaire, un décollement séreux rétinien, un œdème rétinien, une hémorragie.

Qu'il s'agisse d'un patient déjà en cours de traitement ou d'un patient traité *de novo*, l'injection dans la cavité vitréenne d'un anti-VEGF tel que le Lucentis® va être suivie d'une diffusion du principe actif vers les néovaisseaux, diminuant rapidement l'expression du VEGF (fig. 4.69). Si l'injection suivante est un peu décalée par rapport au rythme de synthèse du VEGF par les cellules de l'épithélium pigmentaire, on repasse, comme sur la figure 4.70, par une période de symptomatologie clinique qui peut être défavorable à la neurorétine. On peut souhaiter, comme cela est représenté sur la figure 4.71, que la réinjection de l'anti-VEGF soit faite juste un peu avant la reprise d'une symptomatologie clinique. En pratique, tous les praticiens ont observé l'hétérogénéité du rythme de la reprise de la symptomatologie anatomique et fonctionnelle chez les patients traités par anti-VEGF.

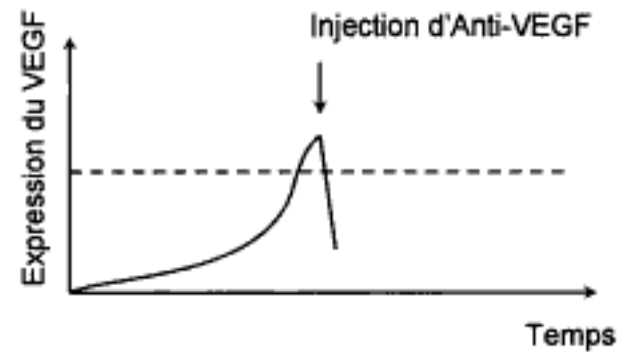
### ● Variations du rythme des IVT de Lucentis®

Pour tenter de diminuer le nombre des IVT, une première approche rapportée dans l'étude PIER a consisté à réaliser dans un premier temps 3 IVT mensuelles de Lucentis® puis une IVT trimestrielle « d'entretien ». Ce schéma permet au cours des premiers mois une amélioration d'acuité visuelle moyenne des patients (fig. 4.72a). Au cours des mois suivants, la courbe d'acuité rejoint cependant la ligne de base. Bien que les résultats de cette étude restent finalement supérieurs aux traitements proposés avant l'avènement des anti-VEGF, ils ne sont pas utilisables en pratique clinique courante compte tenu de leur infériorité à ceux des études MARINA et ANCHOR (fig. 4.72b). On pourrait aussi commenter ce résultat en remarquant le caractère systématique de la diminution du rythme des IVT d'anti-VEGF : *la technique utilisée dans l'étude PIER n'intègre pas la notion d'une différence de réponse au traitement par les patients.* Un enseignement utile de l'étude PIER concerne aussi le devenir des patients qui ont accepté 3 IVT initiales mais qui, pour des raisons diverses, ne souhaitent pas poursuivre la prise en charge. Avec la réserve concernant les résultats qui n'ont qu'une valeur statistique pour un ensemble de patients, il est possible de les informer sur les possibilités d'évolution.

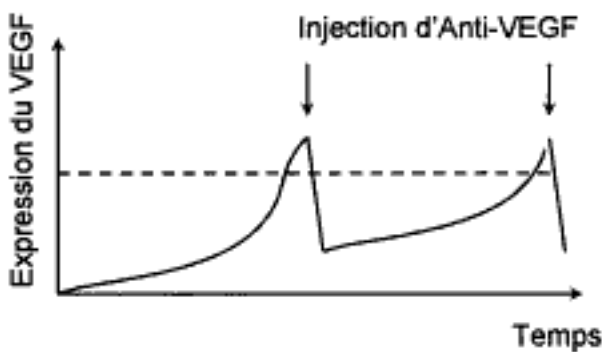
Une seconde technique, décrite dans l'étude PRONTO, évaluait une stratégie de retraitement fondée sur une série de critères (tableau 4.12). Les patients bénéficiaient dans un premier temps de 3 IVT réalisées à 1 mois d'intervalle. Ensuite, les retraitements éventuels étaient pratiqués si le patient présentait l'un des critères du tableau 4.12. Après 1 an de suivi, l'amélioration d'acuité visuelle moyenne des patients était de 9,3 lettres, ce qui était comparable à l'amélioration obtenue au cours des études MARINA et ANCHOR (tableau 4.13 et fig. 4.73). En revanche, il est remarquable que le nombre d'IVT requises dans l'étude PRONTO n'était que de 5,6 par patient au cours de la première année (contre 12 dans les études MARINA et ANCHOR). L'implication de cette baisse du nombre d'IVT est importante pour la tolérance du traitement par les patients. Elle est également importante pour la faisabilité d'une prise en charge adéquate par les médecins. Enfin, la partie du coût des traitements qui est supportée par les systèmes de soins est moindre également. L'étude PRONTO ne concernait que



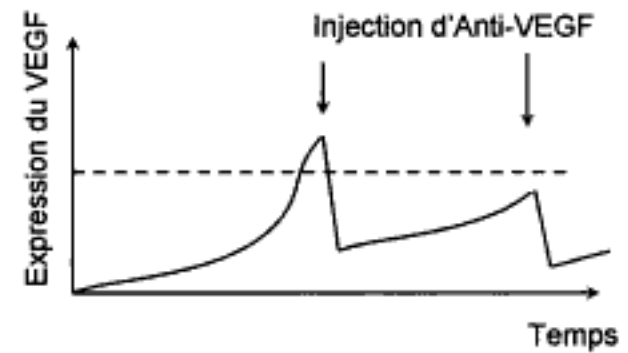
» Fig. 4.68. L'hyperexpression du VEGF par les cellules de l'épithélium pigmentaire est suivie de conséquences anatomiques et fonctionnelles avec un effet seuil. La courbe de croissance du niveau de VEGF dépend de la lésion et probablement de phénomènes complexes liés au patient. Chaque lésion chez chaque patient a probablement une courbe de croissance du niveau de VEGF différente.



» Fig. 4.69. L'injection intravitréenne d'anti-VEGF permet de passer sous la barre du seuil d'expression clinique des conséquences de l'excès de VEGF.

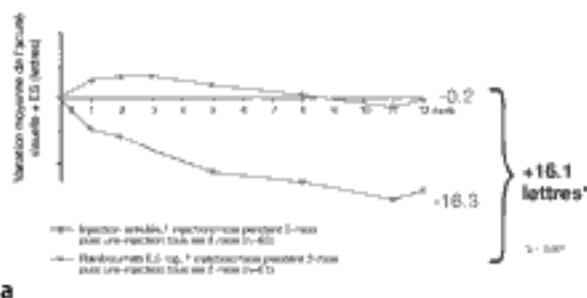


» Fig. 4.70. Si le délai entre deux injections intravitréennes est trop long, le seuil d'expression clinique est dépassé, ce qui implique des lésions de la neurorétine.



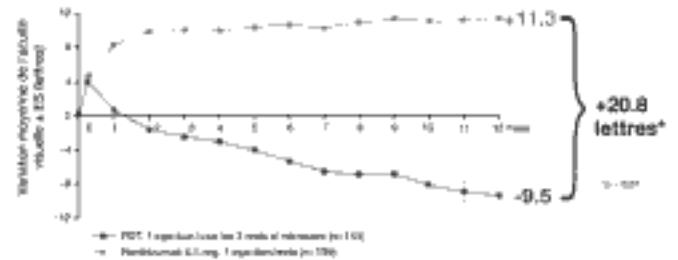
» Fig. 4.71. Le rythme idéal de réinjection de l'anti-VEGF dépend de chaque patient et de chaque lésion. Il vise à rester sous le seuil d'une expression clinique avec des contraintes et un coût tolérables.

Étude Pier



a

Étude Anchor



b

» Fig. 4.72. Comparaison des courbes d'acuité visuelle moyenne de l'étude PIER (a) et de l'étude ANCHOR (b). Pour mémoire, l'étude ANCHOR comparait le Lucentis® à la PDT pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens visibles. L'échelle des deux courbes n'est pas identique mais on note bien l'amélioration d'acuité visuelle initiale identique, avec dans le cadre de l'étude PIER un retour progressif vers la ligne de base (le résultat de ce schéma thérapeutique reste supérieur à celui d'une évolution spontanée ou d'un traitement par PDT).

40 patients et cette étude non comparative ne comportait pas de bras témoin. Certains auteurs ont fait remarquer que la mesure d'acuité visuelle en ETDRS à chaque visite représentait aussi une charge pour les structures médicales déjà bien occupées. La mesure d'acuité correspond cependant à un critère fonctionnel qui complète bien les autres critères du tableau 4.12. On note pourtant que si le protocole de l'étude PrONTO diminue bien le rythme des réinjections, le rythme des visites de contrôle reste élevé puisque l'on réévalue tous les mois le statut fonctionnel et anatomique du patient pour déterminer s'il y a lieu de proposer une nouvelle IVT.

Tableau 4.12  
Critères de retraitement par l'IVT des lésions dans l'étude PrONTO

Baisse d'acuité visuelle (ETDRS) d'au moins 5 lettres associée à une reprise des phénomènes exsudatifs en OCT
Augmentation de l'épaisseur rétinienne maculaire d'au moins 100 µm
Nouvelle hémorragie sous-rétinienne
Nouvelle plage de néovaisseaux choroidiens mise en évidence en angiographie à la fluorescéine
Persistance de phénomènes exsudatifs en OCT 1 mois après la dernière IVT de Lucentis®

Une troisième approche, « inject & extend », a été décrite par Richard Spaide en 2007. Elle vise à diminuer à la fois le nombre des injections et le nombre de visites tout en préservant le résultat sur l'acuité (c'est-à-dire environ 7 à 10 lignes de gain sur l'échelle ETDRS à la fin de la première année). Après les 3 injections mensuelles initiales, les auteurs proposent un contrôle à 6 semaines. Le contrôle comporte un OCT et un examen du fond d'œil. Si l'aspect anatomique est favorable (pas de reprise des phénomènes exsudatifs, pas de signe de développement d'une nouvelle plage de néovaisseaux choroidiens), une nouvelle IVT est proposée et le contrôle suivant sera réalisé à 2 mois. Si au contraire l'examen montre des signes de reprise évolutive des néovaisseaux, une injection est réalisée et le nouveau contrôle sera réalisé à 1 mois. Pour les patients qui ont évolué favorablement et ont été contrôlés à 2 mois, si cet examen reste favorable, une nouvelle IVT est réalisée et le nouveau contrôle est programmé après 2 mois et demi (10 semaines). En revanche, si l'on note une reprise évolutive, l'examen de contrôle est prévu 6 semaines après l'IVT. La technique permet un suivi progressivement espacé pour les patients qui évoluent favorablement. Les examens et les injections restent rapprochés pour les patients dont l'évolution n'est pas favorable. La technique permet de mettre en évidence un rythme qui serait adapté à cha-

Tableau 4.13  
Améliorations moyennes d'acuité visuelle dans les résultats à 1 an des études évaluant les microthérapies

Nom de l'étude	Amélioration moyenne d'acuité visuelle	Nombre de patients traités
MARINA (néovaisseaux visibles ; Lucentis® versus PDT)	7,2	n = 240 (bras 0,5 mg)
ANCHOR (néovaisseaux occultes ; Lucentis® versus placebo)	11,3	n = 139 (bras 0,5 mg)
PIER (néovaisseaux tous types ; adaptation systématique des retraitements)	- 0,2	n = 60 (bras 0,5 mg)
PrONTO (néovaisseaux tous types ; adaptation des retraitements en fonction de critères anatomiques et fonctionnels)	9,3	n = 40 (0,5 mg)

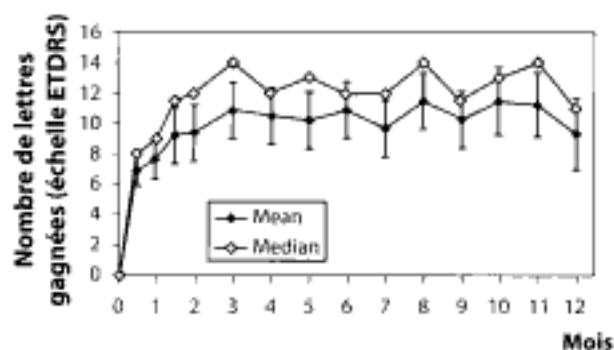


Fig. 4.73. Courbe d'acuité visuelle des patients de l'étude PrONTO. Une amélioration de l'acuité visuelle de 6,9 lettres ( $p < 0,001$ ) était mesurée 14 jours après la première injection de Lucentis®. L'acuité visuelle a continué de s'améliorer avec, à 3 mois, une amélioration moyenne de 10,8 lettres ( $p < 0,001$ ). L'amélioration de l'acuité visuelle a été associée à une diminution de l'épaisseur centrale de la rétine mesurée en OCT. À 1 an, le nombre moyen d'injections était de 5,6 par patient ( $n = 40$ ). Pour les 37 patients qui ont complété les 2 ans de suivi de l'étude, le nombre moyen de traitements était de 5 par an, avec une moyenne de 9,9 injections au cours des 2 années de l'étude. L'amélioration moyenne de l'acuité visuelle était de 10,7 lettres ETDRS, avec une réduction moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine OCT de 215 µm.

que patient, sans établir trop rapidement des intervalles libres importants pendant lesquels la reprise d'un œdème ou d'un décollement séreux rétinien altérerait la rétine maculaire. On constate que la technique comporte des injections à des patients qui sont en rémission clinique, ce qui peut poser des problèmes éthiques et des difficultés dans l'information à apporter au patient.

### ● Quelle attitude adopter en pratique ?

Pour le patient, la première IVT est marquée par une certaine angoisse préalable au traitement, puis un soulagement en réalisant la relative facilité du geste. Lors de la consultation, 1 mois après cette première IVT, l'amélioration fonctionnelle souvent observée incite les patients à être relativement demandeurs d'autres IVT pour conserver ce bénéfice fonctionnel. En revanche, après plusieurs injections, une certaine lassitude peut apparaître, qui influence éventuellement le praticien dans la décision de retraitement. Il peut apparaître alors une situation dans laquelle les injections un peu trop espacées sont associées à un effet qui n'est pas maximal (voir fig. 4.70), ce qui peut décourager le patient, qui verra chaque réinjection comme une parade à un échec thérapeutique.

Dans d'autres cas, les phénomènes exsudatifs restent résolus, associés à un rythme de réinjections régulier, et le praticien prudent face à un patient anxieux hésite à allonger le délai entre deux retraitements.

Adopter un système de type « inject & extend » peut être rassurant pour le patient et le praticien dans la mesure où la démarche vise à réaliser le plus faible nombre d'IVT en retirant le meilleur bénéfice visuel possible. Il est très utile d'informer le patient de la démarche de « stratégie » vis-à-vis des néovaisseaux dès la consultation initiale, au moment où l'on propose de débiter par le schéma des 3 IVT mensuelles. Par la suite, la pratique montre que même le schéma « inject & extend » n'est pas si compatible avec la vie quotidienne de nos patients âgés mais qui restent actifs, partent en vacances. Des entorses au schéma sont alors réalisées, avec une IVT un peu plus précoce ou un peu plus tardive.

### ● Conclusion

Le rythme mensuel de traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéaux de la DMLA utilisé dans les études MARINA et ANCHOR représenterait une charge importante pour les patients, les médecins et pour les organismes finançant ces traitements. Dans le cadre des monothérapies, en France, l'AMM du Lucentis® couvre 3 injections initiales à 1 mois d'intervalle. Le rythme des retraitements est ensuite laissé à l'appréciation des praticiens, en fonction de l'acuité visuelle du patient évaluée sur une échelle ETDRS (fig. 4.74). Par la suite, l'adaptation des thérapeutiques peut utiliser 3 schémas :

- une première approche, celle de l'étude PIER, consiste à réaliser dans un premier temps 3 IVT mensuelles de Lucentis® puis une IVT trimestrielle « d'entretien ». Ce schéma permet une amélioration d'acuité initiale. Ensuite, la courbe d'acuité rejoint cependant la ligne de base ;

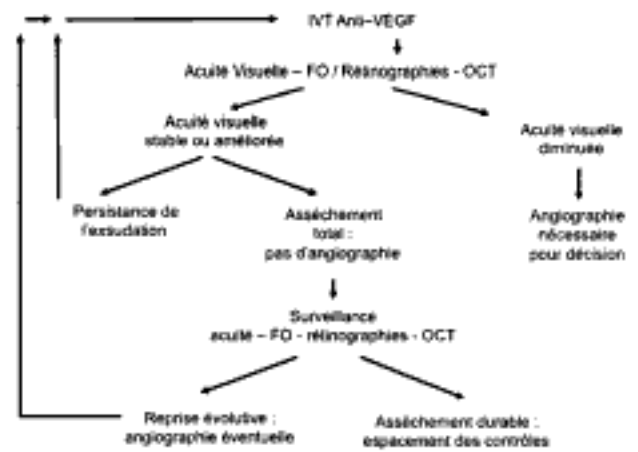
- une seconde technique, décrite dans l'étude PrONTO, évaluait une stratégie de retraitement fondée sur une série de critères précis. La technique permet un résultat fonctionnel comparable aux études MARINA et ANCHOR, avec moins d'IVT. Le rythme des visites de contrôle reste cependant mensuel ;

- une troisième approche, le schéma « inject & extend », vise à diminuer à la fois le nombre des injections et le nombre de visites tout en préservant le résultat sur l'acuité. Elle impose cependant de réaliser certains retraitements chez des patients qui ne présentent plus de signes fonctionnels.

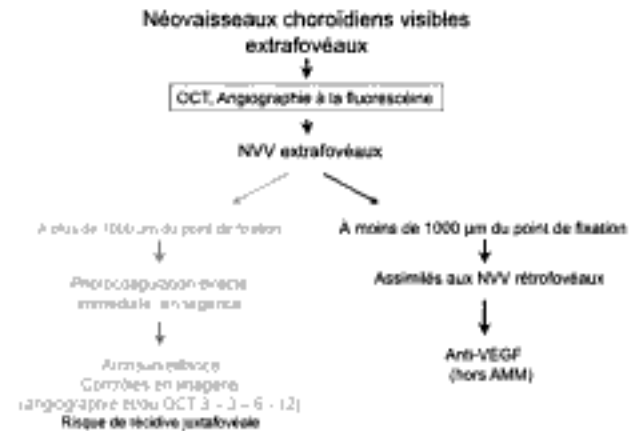
En pratique, il est probablement utile d'informer le patient de la démarche de « stratégie » vis-à-vis des néovaisseaux dès la consultation initiale, au moment où l'on propose de débiter par le schéma des 3 IVT mensuelles.

### ● Traitement des formes extrafovéales

Suivant le niveau d'acuité visuelle et le type de néovaisseaux, le traitement des néovaisseaux extrafovéaux (à plus de 400 µm de la fovéola dans les études de la *Macular Photocoagulation Study* mais le plus souvent main-



» Fig. 4.74. Arbre décisionnel proposé pour les retraitements par anti-VEGF. Les retraitements sont guidés par l'acuité visuelle et les phénomènes exsudatifs qui sont contrôlés en OCT et à l'aide des clichés monochromatiques et/ou des rétinographies couleur. L'angiographie semble surtout utile pour identifier la cause d'une baisse d'acuité visuelle qui interviendrait au cours du suivi (voir page 229).



» Fig. 4.75. Arbre décisionnel concernant les néovaisseaux choroïdiens visibles extrafovéaux (voir page 225).

tenant à plus de 1 000 µm du point de fixation) faisait intervenir la photocoagulation directe dans la majorité des cas. Depuis l'avènement de la PDT puis des anti-VEGF, les indications de la photocoagulation sont plus restreintes. Lorsqu'elle est réalisée par un opérateur entraîné, la photocoagulation permet d'éviter l'extension des néovaisseaux à la zone centrale. Il persiste un risque de récurrence et la complétion du scotome induit par le laser ne s'installe le plus souvent qu'en quelques mois. En revanche, les traitements conservateurs sont peu dépendants de l'opérateur, et le risque d'endophtalmie est mieux maîtrisé actuellement qu'il y a quelques années. Ces facteurs tendent à restreindre les indications de la photocoagulation pour ces formes extrafovéales. Dans certains cas, une extension des néovaisseaux à la zone centrale est constatée malgré un traitement anti-VEGF bien conduit avec des retraitements itératifs. La figure 4.75 montre les éléments qui guident le choix des traitements pour les formes extrafovéales des néovaisseaux visibles.

Hidden page



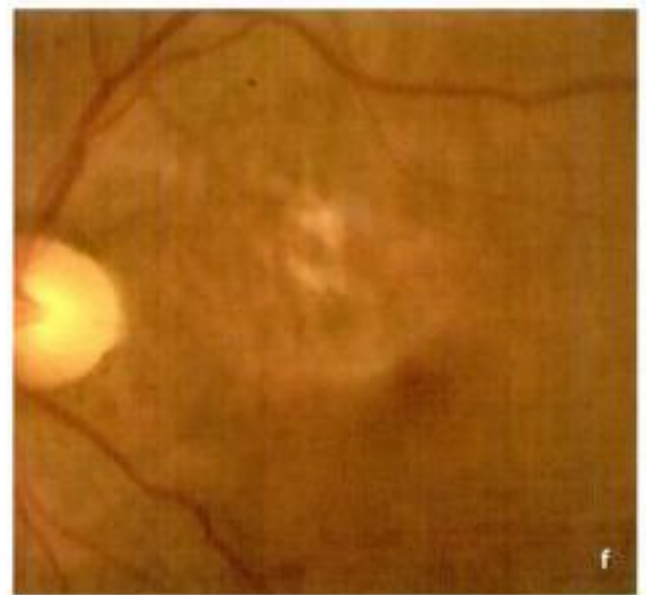
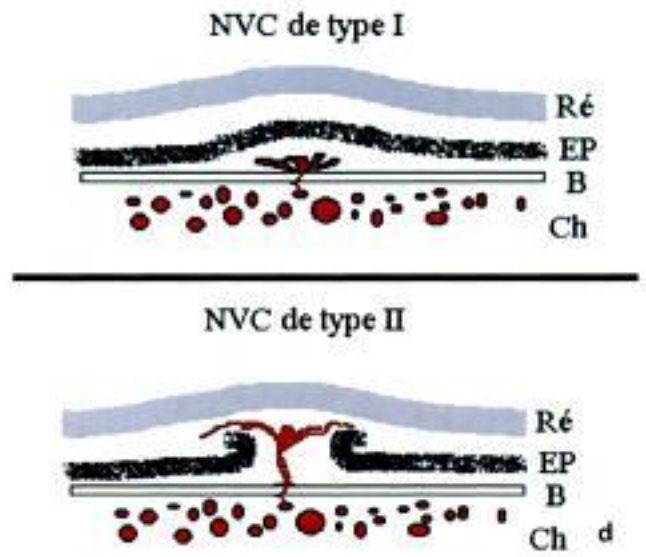
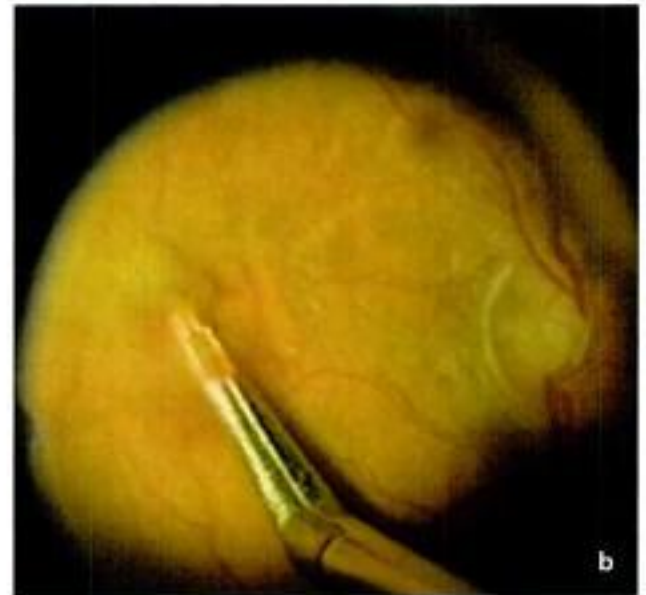


Fig. 4.76. a, b et c. Exérèse des néovaisseaux. Rétinotomie à la pique (a). d. Néovaisseaux de type I et de type II. e. Avant exérèse. f. Après exérèse.

Hidden page

sont de façon schématique de 40 % d'amélioration, 30 % de dégradation (soit malgré, soit à cause de l'intervention) et 30 % de stabilité par rapport au niveau préopératoire (tableau 4.14). Les meilleurs résultats sont obtenus en cas de NVC classiques de petite taille et d'apparition récente. Ces résultats peuvent être modifiés à long terme en cas de récurrence des néovaisseaux choroïdiens. En effet, il semble que même après photocoagulation, en cas de récurrence, celle-ci se fasse en direction de la nouvelle localisation de la fovéa.

Tableau 4.14  
Résultats synthétiques des chirurgies de rotation

<b>Résultats de la chirurgie de translocation limitée</b>
Rétine déplacée de façon significative dans deux tiers des cas Résultats visuels : 40 % d'amélioration, 30 % de stabilité, 30 % de dégradation Meilleurs résultats pour les néovaisseaux visibles ( <i>classic</i> ) de petite taille
<b>Résultats de la chirurgie de translocation par rotation</b>
Environ 25 % d'amélioration, 45 % de stabilité, 30 % de dégradation Un tiers des patients nécessitent une seconde intervention pour gérer les complications

### Translocation par rotation rétinienne

Cette technique est fondée sur la même idée de déplacement rétinien que la précédente, mais elle s'en distingue par une réalisation beaucoup plus lourde, avec une rotation rétinienne. Le geste associé en outre une ablation du NVC, rendant inutile le traitement postopératoire.

#### Technique

Après vitrectomie complète, la rétine est totalement décollée par injection sous-rétinienne. Après endodiatthermie, une rétinotomie circulaire à l'ora est réalisée. La rétine est ensuite retournée, le NVC retiré par abord direct à la pince. La rétine est ensuite repositionnée sous perfluorocarbène liquide en lui faisant réaliser une rotation d'une trentaine de degrés. La rotation est le plus souvent réalisée vers le haut de façon à reposer la macula à distance du NVC. Une rétinopexie par photocoagulation circulaire à l'ora est réalisée avant une injection finale d'huile de silicone (fig. 4.78).

Dans un deuxième temps, quelques semaines plus tard, une seconde intervention est réalisée, au cours de laquelle le silicone est retiré. Dans le même temps, une rotation du globe est pratiquée par chirurgie musculaire de façon à contrebalancer la cyclotorsion provoquée par le déplacement rétinien. Cette intervention est beaucoup plus longue que les gestes décrits précédemment. Elle est habituellement réalisée sous anesthésie générale.

#### Complications

Elles peuvent être nombreuses, souvent graves. La cataracte n'est pas un problème, le cristallin étant le plus souvent retiré lors de l'intervention initiale pour permettre une vitrectomie complète jusqu'à l'ora. Le décollement de la rétine est fréquent, compliqué souvent de prolifération vitréorétinienne. Sa fréquence semble diminuer avec la courbe d'apprentissage et avec la qualité de la vitrectomie mais peut survenir dans près de 20 % des

cas. Il a été également rapporté des membranes épitréiniennes maculaires, des hémorragies, des trous maculaires. En cas de succès thérapeutique, les problèmes de vision binoculaire sont invalidants. La chirurgie musculaire permet heureusement le plus souvent de les diminuer. Cette intervention peut elle-même s'accompagner de complications, heureusement beaucoup moins fréquentes que celles liées à la chirurgie rétinienne.

#### Résultats

Peu de séries de grande taille avec un recul suffisant ont été publiées, ce qui rend difficile l'évaluation des résultats. De manière schématique, il semble qu'avec un suivi d'au moins un an, près de 25 % des patients gagnent au moins trois lignes d'acuité par rapport à l'acuité visuelle initiale, 45 % des patients gardent une acuité stable et 30 % perdent au moins trois lignes. Chez un tiers des patients, une intervention supplémentaire a été nécessaire en raison de complications. À plus long terme, il semble que la macula, qui reprend une architecture normale en OCT, puisse être le siège d'un œdème dont l'origine n'est pas clairement déterminée. Le recul sur cette intervention, décrite à la fin des années 1990, est encore insuffisant.

Enfin, il faut signaler que cette intervention a aussi été proposée en cas de DMLA atrophique, où le déplacement rétinien en regard d'une zone d'épithélium pigmentaire normal pourrait améliorer la vision si l'indication est suffisamment précoce, effectuée avant la dégénérescence des articles externes des photorécepteurs.

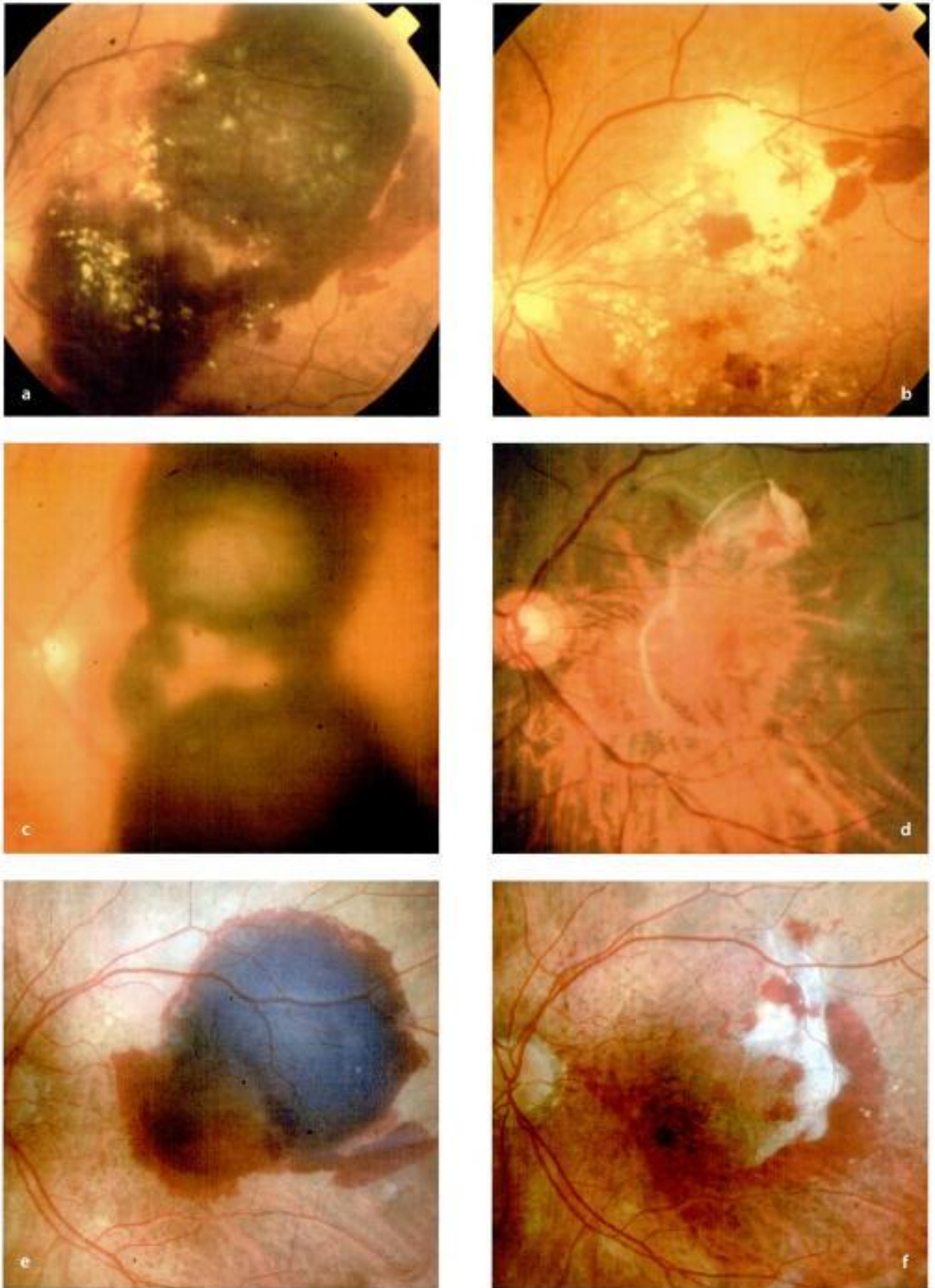
#### ● Traitement des hématomas maculaires

L'hémorragie sous-rétinienne (fig. 4.79) est une complication fréquente, parfois révélatrice des NVC, plus souvent des formes occultes que des formes visibles. Si le pronostic spontané peut être bon en cas de saignement de petite taille (le volume semblant plus important que la surface), il est très mauvais en cas de volumineux hématomas. Outre les injections intravitréennes de produits anti-VEGF, deux techniques sont possibles.

#### Ablation transrétinienne

C'est la technique la plus ancienne et le principe de cette intervention a servi de base à Matthew Thomas pour proposer l'ablation des NVC rétrofovéolaires. La technique comportait une vitrectomie suivie d'une rétinotomie au pôle postérieur permettant l'ablation de l'hématome à la pince. Pour tenter de limiter le traumatisme de l'épithélium pigmentaire, il a été décrit l'utilisation d'un fibrinolytique, l'activateur tissulaire du plasminogène sous forme recombinante (rTPA), qui permettrait la lyse du caillot sanguin, retiré alors par lavage. Peu de séries publient des résultats à long terme et surtout comparés à ceux de l'évolution naturelle. Il semble qu'en cas de NVC visible (*classic*) extrafovéolaire, la vision puisse être améliorée. Dans les autres cas, il existe une amélioration subjective, par disparition du scotome positif, mais une atrophie aréolaire de la macula est inévitable. Toutefois, cette atrophie pourrait favoriser probablement une réadaptation basse vision ultérieure par rapport à une évolution spontanée, caractérisée par un scotome aux bords fluctuants, associé à la persistance de métamorphopsies.

Hidden page



**Fig. 4.79.** Chirurgie des hématomas. Aspects avant chirurgie (a à c) ; aspects après chirurgie (d à f). On remarque la possibilité d'exérèse d'hématomes sous-rétiens relativement volumineux, parfois au prix d'une certaine fibrose rétinienne en postopératoire.

### Déplacement pneumatique

Avec ses différentes variantes, il représente une technique qui peut être intéressante à proposer en raison du caractère peu invasif du geste. L'idée initiale de Wilson Herriot, auteur australien qui n'a jamais publié ses études, est de déplacer l'hématome par une injection intravitréenne de rTPA suivie d'une injection de gaz. Le geste est en règle réalisé sous anesthésie topique ambulatoire. Le fibrinolytique liquéfie le sang que le gaz déplace hors de la macula si le patient respecte un positionnement face vers le bas pendant quelques jours. Le NVC responsable de l'hémorragie devient alors apparent et accessible à un traitement conventionnel. Des controverses sont apparues pour déterminer si le rTPA, molécule de grande taille, pouvait traverser la rétine pour agir sur du sang sous-rétinien. Plusieurs études utilisant une injection de gaz sans fibrinolytique associé et obtenant des résultats similaires à ceux avec utilisation de rTPA vont dans ce sens, mais aucune comparaison réelle par étude randomisée n'a été publiée. Enfin, une technique apparentée consiste à pratiquer une vitrectomie, à injecter le rTPA sous la rétine directement dans l'hématome, et à finir par un échange fluide-gaz sans toucher à l'hémorragie. On peut ainsi être assuré que le fibrinolytique est au contact de l'hématome et l'on évite le traumatisme lié à l'ablation du sang par chirurgie sous-rétinienne. Seuls des cas sporadiques ont été rapportés mais cette intervention est peut-être un bon compromis entre les interventions agressives et les techniques simplifiées, que l'on peut toujours tenter dans un premier temps.

#### ● Quelles indications chirurgicales ?

Développées pour la plupart au cours des années 1990, ces indications chirurgicales ont d'abord été concurrencées par la thérapie photodynamique (PDT), dont le principe vise également à traiter les néovaisseaux sans léser la neurorétine sus-jacente, puis maintenant par les traitements anti-VEGF dont l'apparition a sonné le glas de la chirurgie.

Actuellement, l'ablation transrétinienne des NVC est tombée en désuétude. L'atrophie qui accompagne l'évolution postopératoire rend les résultats probablement comparables à ceux de la photocoagulation fovéolaire pour les vaisseaux de petite taille, elle aussi abandonnée. Les quatorze rapports ayant conclu entre 2003 et 2007 l'étude de la chirurgie d'exérèse comparée à l'évolution naturelle (SST) n'ont pu montrer aucun avantage de la chirurgie tant en termes de quantité de vision qu'en termes de qualité de vie. La seule différence notée a été une meilleure qualité de vie en cas d'ablation chirurgicale d'un hématome de grande taille et, d'une façon générale, une diminution du risque de perte massive de l'acuité visuelle par rapport à l'évolution naturelle. L'étude (SST) ayant été organisée pour mettre en évidence une amélioration de la vision par rapport à l'évolution naturelle a donc été globalement négative. Pour les néovaisseaux de grande taille inactifs, la chirurgie peut améliorer la symptomatologie chez des patients gênés par la persistance de métamorphopsies invalidantes. Dans ces cas, l'ablation des NVC, si elle n'a aucune chance d'améliorer la vision, peut rendre parfois service en provoquant une atrophie sèche asymptomatique, permettant de faciliter

la systématisation d'une fixation excentrée lors de la réadaptation basse vision.

Les greffes du complexe EP-choriocapillaire semblent avoir deux indications : les formes de DMLA exsudative dépassée pour lesquelles le traitement du NVC par anti-VEGF n'a pas la moindre chance d'améliorer la vision, et surtout les déchirures spontanées ou iatrogènes de l'épithélium pigmentaire. Si cette dernière complication ne s'accompagne pas toujours d'une sévère baisse d'acuité visuelle, si la déchirure est extrafovéolaire, la vision à moyen terme sera systématiquement basse dans les autres cas. Cette alternative thérapeutique est donc à suivre de près. Enfin, des tentatives de greffe ont été réalisées dans les formes atrophiques de DMLA, avant la disparition totale des photorécepteurs. Les résultats préliminaires ne semblent pas aller vers une amélioration significative de la vision.

Pour la translocation maculaire limitée (fig. 4.80), si à court terme les résultats fonctionnels semblaient satisfaisants pour les petits NVC, elle n'a pas non plus survécu aux traitements anti-VEGF.

La rotation de rétine n'a jamais été pratiquée de façon habituelle en France bien que ce soit la technique qui semble donner les meilleurs résultats visuels, malgré un taux élevé de complications.

Le traitement chirurgical des hématomas maculaires reste donc la technique chirurgicale la plus pratiquée en matière de DMLA. En cas d'hématome plan, de volume limité, un traitement par injection intravitréenne sans geste spécifique sur l'hématome peut être proposé. En cas d'hématome plus épais, les techniques de déplacement pneumatique peuvent être proposées. Les interventions d'exérèse transrétinienne sont maintenant de plus en plus réservées aux hémorragies massives provoquant de véritables décollements de rétine hémorragiques dépassant les arcades vasculaires du pôle postérieur.

## Rééducation des basses visions

#### ● Généralités : qu'est-ce que la rééducation des basses visions ?

La rééducation ou, mieux, la réadaptation de la basse vision du sujet âgé dans un contexte de DMLA, regroupe l'ensemble des interventions visant à permettre au patient de compenser sa déficience visuelle. Le principe repose sur l'utilisation des capacités visuelles résiduelles des patients pour leur conserver le plus longtemps possible la meilleure autonomie dans la vie quotidienne.

Les lésions de la zone centrale de la rétine provoquent une incapacité à réaliser certains des actes de la vie quotidienne comme la lecture, l'écriture, la reconnaissance de visages familiers. Ces incapacités entraînent un désavantage social, un handicap (tableaux 4.15 et 4.16). Ainsi, la maladie provoque une certaine déstabilisation psychologique du patient, qui aura toujours des difficultés pour faire la part entre un état « normal », une « non-voyance » et sa « malvoyance » (tableau 4.17).

Hidden page

Hidden page



Hidden page

pie photodynamique ou les anti-VEGF, il n'existe pas de consensus sur le meilleur moment pour la rééducation des basses visions. Dans notre expérience, nous adressons les patients après quelques mois de cicatrisation d'une lésion rétinienne, c'est-à-dire après disparition des phénomènes exsudatifs.

Il est important de délivrer les informations suivantes aux patients avant la rééducation : d'une part, la rééducation n'est pas un traitement, car il ne faut pas que les patients espèrent un retour à l'état antérieur. De plus, la rééducation peut être fatigante pour les patients car on va solliciter les muscles oculomoteurs et cela peut entraîner un certain inconfort, en particulier des céphalées. Enfin, il faut insister sur le bénéfice qu'en ont tiré les autres patients qui ont été adressés auparavant en rééducation. On peut estimer que plus de 80 % des patients allant au terme de la rééducation considèrent qu'elle leur a été bénéfique pour leur vie quotidienne.

Sur un plan pratique, il est utile d'adresser à l'orthoptiste certaines informations : réfraction, acuité visuelle corrigée, relevé du champ visuel, document angiographique et/ou OCT récent. Il est également possible, pour l'ophtalmologiste, d'apprécier l'existence d'une fixation excentrée développée spontanément par le patient. Cela peut se faire en lampe à fente en diminuant la taille de la fente et en demandant aux patients de regarder le petit spot lumineux devenu rond ; au laser, en demandant aux patients de fixer le faisceau de visée ; en angiographie, en demandant aux patients de fixer les petites mires de mise au point que l'on fait volontairement bouger pour attirer son attention. Lors de la réalisation d'un OCT, on peut souvent noter la présence et la stabilité éventuelle d'une fixation excentrée.

Sur le plan pratique, le médecin prescrit un *bilan orthoptique basse vision*, puis une *série de séances de réadaptation basse vision*. Il est important d'expliquer au patient que le bilan initial n'est pas synonyme d'une prise en charge en rééducation obligatoire. Le nombre de séances est déterminé à l'issue du bilan dans le cadre du projet de réadaptation. En fonction de ce projet de prise en charge, une demande d'entente préalable sera effectuée par le professionnel lui-même.

#### ● Quel bilan initial avant la rééducation ?

Le bilan initial est un élément clé avant de débiter ou non une rééducation basse vision. Ce bilan va comporter plusieurs axes (fig. 4.83).

Le premier consiste en un *bilan subjectif* : entretien visant à préciser les attentes du patient, l'histoire de sa maladie et la façon dont il a vécu ces différentes étapes. L'interrogatoire porte également sur la vie antérieure, avant la survenue du handicap visuel, précisant les activités que le patient aimait faire, celles qui lui manquent vraiment depuis l'apparition du scotome central. Il est en effet illusoire de s'acharner à rééduquer la lecture chez un patient qui n'a jamais aimé lire et à qui la lecture ne manque pas.

Le *bilan objectif* va permettre de mettre en évidence les limites et capacités de la vision fonctionnelle du patient en vision de loin, intermédiaire et rapprochée ; le bilan objectif va également permettre de mettre en évidence les stratégies déjà mises en place spontanément par le patient (excentration du regard) (fig. 4.84), ou au

contraire une attitude figée. De plus, l'orthoptiste aura une attention particulière pour la capacité et l'efficacité de lecture ainsi que pour la coordination œil-main et le graphisme (écriture).

Enfin, un *bilan orthoptique* permettra d'étudier la fixation (néofixation ou fixation centrale conservée), sa stabilité ou non, l'œil fixateur, la qualité de la poursuite des saccades, de mettre en évidence une motilité normale ou limitée, de même qu'une recherche de diplopie. Un champ visuel au Goldman est souhaitable, avec recherche des profondeurs de scotome et des îlots de meilleure sensibilité.

Au cours de ces premières séances d'évaluation, une évaluation optique peut être couplée, visant à tester la réaction du patient devant différentes aides optiques.

Certaines équipes de rééducation, plus riches en intervenants, font également effectuer un bilan psychologique avant toute rééducation de façon à apprécier les besoins en ce domaine du patient.

Au terme du bilan est défini un projet de rééducation et trois cas de figure peuvent se présenter :

- possibilité d'une prise en charge : projet de réadaptation présenté, expliqué au patient ; ce dernier doit être compris et accepté par le patient avant la prise en charge en rééducation ;
- pas de nécessité d'une prise en charge, conseils en éclairage, ergonomie ;
- pas de possibilité d'une prise en charge, orientation vers d'autres professionnels.

#### ● Quelles sont les techniques de rééducation orthoptique ?

Schématiquement, le premier temps de la rééducation porte toujours sur les techniques d'orthoptie traditionnelle : recherche des zones de PRL et stabilité de celles-ci, ensuite mouvements de saccades et de poursuites avec contrôle de la fixation au reflet cornéen. La coordination œil-main doit être travaillée de façon spécifique dans des exercices effectués en vision rapprochée (fig. 4.85 et 4.86).

La rééducation de la lecture fait appel à des exercices qui suivent une progression vers la difficulté : utilisation de mots courts, perçus en une seule fixation, puis de mots de plus en plus longs nécessitant un déplacement de l'œil sur le mot (fig. 4.87). Ces exercices sont calibrés au seuil sensoriel du patient. La rééducation de la lecture va également bénéficier de techniques d'apprentissage du retour à la ligne. Après mise en place et systématisation des stratégies adaptatives par l'orthoptiste, l'ergothérapeute peut aider le patient à les mettre en pratique dans le quotidien (couture, cuisine, musique...).

#### ● Quelle est la place des systèmes grossissants et des filtres colorés ?

Après la disparition de la zone centrale, il n'existe plus de rétine ayant une densité suffisante en cônes pour pouvoir déchiffrer des petits caractères sans l'aide de systèmes grossissants. Les systèmes grossissants correspondent à différentes aides optiques (loupes, systèmes optiques utilisant le principe de myopisation par une

Hidden page

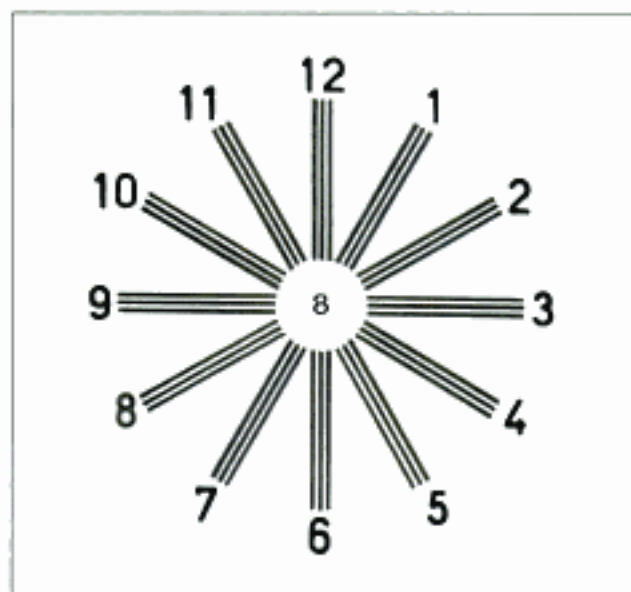


Fig. 4.84. La recherche d'une fixation excentrée peut être effectuée à l'aide de la mire d'astigmatisme modifiée. On demande au patient de décrire ce qu'il voit en fixant cette mire. Certains patients excentrent spontanément et la position du scotome permet de déduire la zone de fixation préférentielle. Dans le cas contraire, on demande au patient de regarder à midi puis de suivre tous les numéros dans le sens des aiguilles d'une montre. Il est fréquent que l'une des positions du regard permette de démasquer le chiffre placé au centre de la mire.

correction positive en vision de près, systèmes télescopiques).

Il existe différents systèmes grossissants et filtres colorés dont chacun possède ses propres caractéristiques, tout comme il existe différents types d'adaptation à la déficience visuelle et autant de contraintes ergonomiques qui peuvent être induites par l'âge (arthrose...), et il est impossible pour l'ophtalmologiste de prescrire ces systèmes tels quels tant que certaines règles ne sont pas respectées : mise en place des stratégies comme la néofixation et essai de ces mêmes systèmes en situation (en rééducation, au domicile).

Avant toute mise en place, il est nécessaire de calculer le besoin en grossissement utile du patient, de rechercher l'œil fixateur, une éventuelle diplopie, de connaître les contraintes ergonomiques du patient.

On distingue les loupes avec ou sans éclairage (LED, par exemple), à main ou à poser, dont les grossissements vont de  $1,5 \times$  à  $10 \times$  en moyenne. Plus la loupe grossit, plus le diamètre de la lentille sera petit et la contrainte ergonomique importante. Ces loupes seront donc utilisées le plus souvent pour la lecture ponctuelle, les actes de la vie quotidienne.

Les systèmes optiques utilisant le principe de myopisation correspondent à une surcorrection volontaire, le principe étant le grossissement par rapprochement. Cette suraddition est calculée en fonction du besoin en grossissement, à laquelle on ajoute une incorporation prismatique en base interne afin de soulager l'effort de convergence. Plus la suraddition est importante, plus la distance de lecture sera courte. Pour cette raison, ce système est le plus souvent utilisé pour un grossissement de deux fois en moyenne, ce qui correspond à 10 dioptries et donc à 10 cm pour la distance de lecture.

Les systèmes télescopiques de Kepler et Galilée permettent d'obtenir des grossissements importants mais offrent une pupille de sortie petite. Un entraînement est nécessaire à leur utilisation, qui peut être aussi bien en lecture ponctuelle en vision de loin, en lecture suivie en vision de près. Ces systèmes peuvent être prémontés ou montés sur verre/monture ou encore en monoculaire à main.

Depuis quelques années, des systèmes agrandisseurs électroniques (téléagrandisseurs) utilisant le principe de télévision en circuit fermé se sont ajoutés aux aides optiques. Certains appareils permettent au patient de disposer d'un plateau sur lequel un texte peut être posé, ce texte étant agrandi sur l'écran. D'autres caméras sont plus petites, correspondant à des caméras à main, branchées sur la propre télévision du patient. Les systèmes agrandisseurs électroniques permettent des grossissements importants et une contrainte ergonomique réduite. Ils peuvent être portables ou fixes.

D'autres systèmes optiques ou non optiques peuvent être utiles au patient en fonction de ses besoins : des filtres colorés à coupure sélective, permettant d'améliorer le contraste de l'image en vision de loin et de lutter contre l'éblouissement, des pupitres et des lampes directionnelles qui vont permettre au patient de stabiliser le texte et d'améliorer son contraste.

#### ● Quelle est la place des logiciels d'aides à la rééducation ?

Ces dernières années ont vu se développer plusieurs logiciels d'aides à l'évaluation de la vision fonctionnelle ou d'aides à la rééducation proprement dite. Ces systèmes sont encore peu répandus mais ils pourraient permettre, en particulier, d'améliorer le travail en coordination œil-main.

#### ● Quelle est la place des autres intervenants en rééducation ?

Les psychologues peuvent avoir un rôle important pour permettre au patient de surmonter son handicap visuel. Le processus psychologique du patient malvoyant est marqué par plusieurs éléments. Dans un premier temps, le patient ressent une perte de l'espoir vers une guérison et surtout la crainte d'une évolution vers la cécité. Dans un second temps, la prise de conscience de la stabilité de la maladie, associée aux mécanismes neurophysiologiques d'adaptation décrits plus haut, favorise le deuil de la fixation centrale. Enfin, l'apparition d'un espoir est entretenue par l'amélioration de la vision résiduelle.

Les instructeurs en locomotion peuvent permettre au patient d'être plus confiant dans ses déplacements. En effet, bien que la vision périphérique des patients ne soit pas menacée par la maladie, certains hésitent à se déplacer seuls, en particulier dans des endroits qu'ils connaissent mal. La crainte, justifiée, de tomber intervient sans aucun doute dans cette inhibition.

Les ergothérapeutes spécialisés en activité de vie quotidienne peuvent rendre des services considérables au patient en améliorant son habitat par des conseils appropriés. Ces ergothérapeutes interviennent sur l'éclairage, sur l'emplacement des objets usuels, sur la manipulation

**BILAN ORTHOPTIQUE / évaluation**

**COORDINATION ŒIL-MAIN (17 minutes)**

piquage  
sacelles  
cubes remplis  
pointage cible (distance)

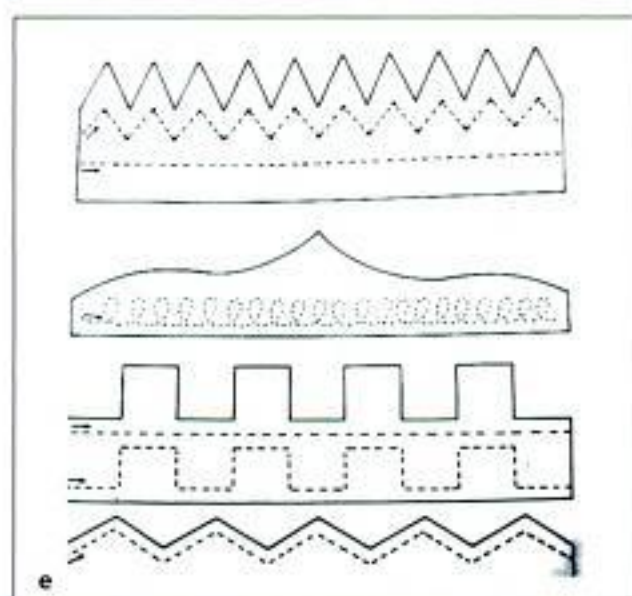
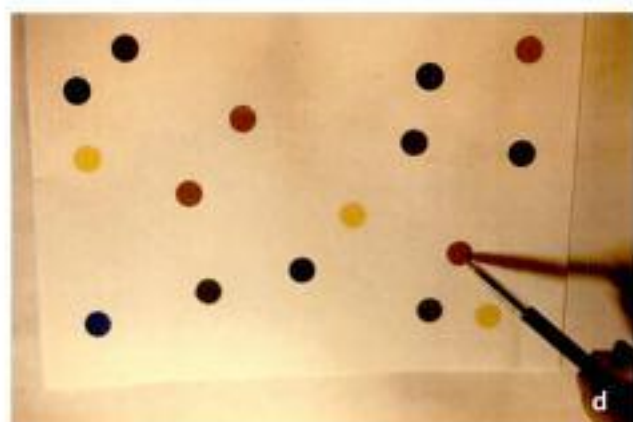
	regard droit D	position primair	regard droit G
Repérage			
Localisation			

**ÉCHANTILLON D'ÉCRITURE : ac - ic - avec aide optique**



signature

**a**



**Fig. 4.85.** Coordination œil main et discrimination. La coordination est appréciée par différents moyens. **a.** L'un d'entre eux peut consister à demander au patient de marquer le centre des petits cercles présentés. **b.** Avant toute recherche de coordination œil-main, on fait effectuer au patient des mouvements de saccades. **c à e.** La coordination œil-main proprement dite est rééduquée au moyen de différents exercices de piquage, pointage, enfilage d'objets. **f.** La coordination œil-main est également rééduquée au moyen de l'écriture.

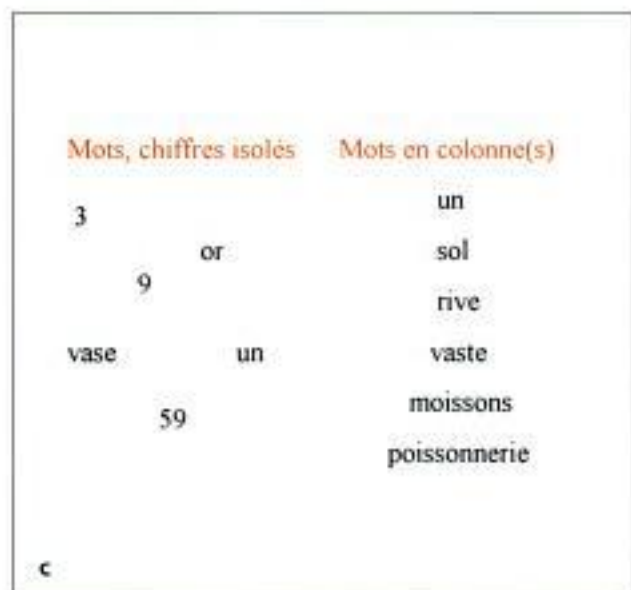
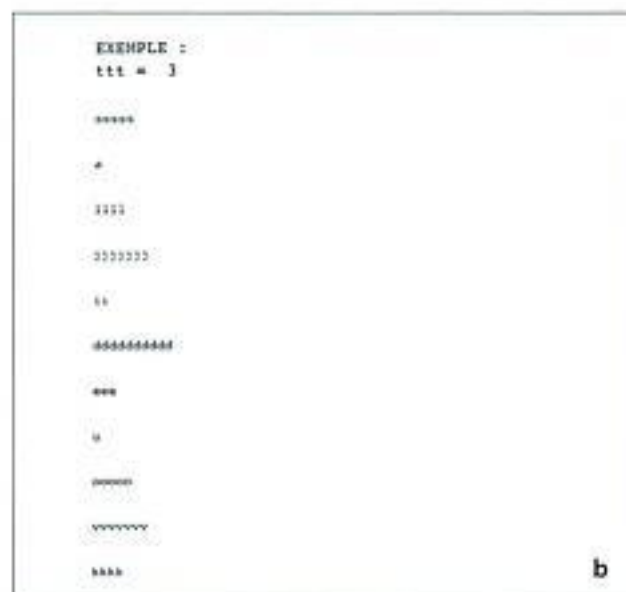


Fig. 4.86. Exercices de discrimination. La discrimination peut être réduite au moyen de dominos (a), en faisant compter au patient le nombre de lettres écrites (b), en recherchant des lettres ou des petits mots isolés ou classés en colonne (c). En effort de lecture, certains patients peuvent être gênés si les mots sont proches par leur bord, par leur début ou par leur fin, en fonction de la localisation exacte de leur scotome (d). La discrimination peut enfin être exercée à l'aide de cartes à jouer (e, f).

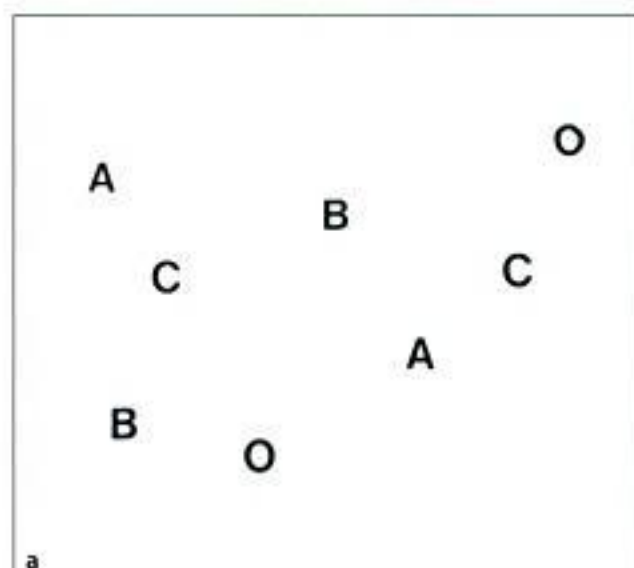


Fig. 4.87. Lecture. La lecture est rééduquée à l'aide de lettres isolées puis de mots de 2, 3 puis 4 et 5 lettres (a et b). La lecture de textes vient après (c). Ces exercices peuvent être effectués sans aide optique à l'aide de documents agrandis ou avec des aides optiques ou électroniques, comme ici un téléagrandisseur (d). L'éclairage influence considérablement la vie quotidienne des patients malvoyants. Un éclairage dirigé sur le texte est tout à fait utile (e). En revanche, un éclairage dirigé sur les yeux du patient peut être gênant en vision de près mais également en vision de loin (f). C'est ici que les filtres teintés trouvent toute leur place.

des fours et autres moyens de cuisiner, sur d'autres activités telles que la couture.

Les assistants sociaux peuvent avoir un rôle important, permettant de simplifier les procédures administratives. En effet, certaines rééducations n'ont pas été menées à terme en raison du non-remboursement de frais de transport.

### ● **Quelles sont les résultats de la rééducation visuelle ?**

La littérature internationale est pauvre concernant les résultats de la rééducation visuelle. Au cours des dix dernières années, on recense quelques articles intéressants sur le bénéfice des aides visuelles optiques chez les patients atteints de DMLA.

Plus récemment, une amélioration des index de qualité de vie mesurée a été obtenue après prise en charge rééducative et publiée. Il faut cependant souligner qu'il n'existe pas de consensus international sur les moyens et méthodes de la rééducation des basses visions. De même, les intervenants peuvent différer considérablement d'un pays à l'autre (optométristes et/ou ergothérapeutes dans certains pays, orthoptistes et opticiens dans d'autres...).

Toutes les études publiées insistent sur la faible utilisation des systèmes grossissants lorsque leur prescription n'a pas été associée à un entraînement visuel. Il n'existe pas non plus de standardisation des méthodes d'appréciation des résultats. Cependant, il existe un consensus sur le fait qu'une prise en charge des patients avec entraînement à la lecture permet d'améliorer considérablement leur vie quotidienne telle qu'elle est mesurée par les index de qualité de vie.

### ● **Quelle prise en charge idéale pour les patients ?**

Il n'existe pas de prise en charge idéale convenant à tous les patients atteints de DMLA sévère. La rééducation doit en effet être adaptée au désir et aux besoins de chaque patient.

La prise en charge rééducative pluridisciplinaire, faisant intervenir de nombreux acteurs, paraît sans aucun doute la mieux armée pour répondre à tous les besoins car elle fait intervenir différents spécialistes pour résoudre les problèmes spécifiques de chaque patient. Cependant, les centres pluridisciplinaires sont trop peu nombreux pour faire face à la demande actuelle. De plus, elle ne convient pas à tous les patients, certains ayant parfois du mal à accepter une consultation systématique chez le psychologue.

Dans notre expérience, une rééducation bien conduite, s'appuyant sur la collaboration entre ophtalmologiste, orthoptiste et opticien, dans le meilleur des cas aidée par l'existence d'un véritable réseau de soins, peut permettre de résoudre l'essentiel des problèmes que l'on rencontre chez les patients atteints de scotome central bilatéral, en leur proposant de plus une rééducation personnalisée, effectuée à proximité de leur domicile.

## Implants rétiniens

### ● **Généralités**

Les dégénérescences rétiniennes (rétinopathies pigmentaires et maculopathies héréditaires ou liées à l'âge) entraînent une baisse de vision liée soit à une perte neuronale, soit à un dysfonctionnement neuronal progressif. Ce dysfonctionnement neuronal se situe au niveau de la rétine externe dans la grande majorité des cas.

De nombreuses approches thérapeutiques, visant à ralentir le rythme de dégénérescence, sont en cours de développement pour les dégénérescences rétiniennes héréditaires. Il peut s'agir d'approches de neuroprotection à l'aide d'approches pharmacologiques ou via des facteurs neurotrophiques apportés par thérapie génique ou cellulaire. Il peut s'agir également d'approches consistant à restaurer une fonction génétique absente par une thérapie génique de substitution. Cependant, ces approches sont envisageables uniquement lorsque la perte cellulaire n'est pas totale. La vision artificielle et les différents implants censés permettre cette vision artificielle interviennent à ce stade.

Les différents procédés en cours de développement pour restaurer la vision reposent sur différents types de stimulation : implants corticaux, stimulation du nerf optique et implants rétiniens (prérétiniens et sous-rétiniens). Les dégénérescences rétiniennes qui laissent la rétine interne intacte sont des maladies adéquates pour l'utilisation d'implants rétiniens, en raison de la persistance de la couche nucléaire interne et des cellules ganglionnaires. Les patients porteurs de glaucomes très évolués ou d'autres maladies du nerf optique ne seront pas candidats à ce genre d'implants mais éventuellement à la stimulation corticale.

### ● **Différents types d'implants**

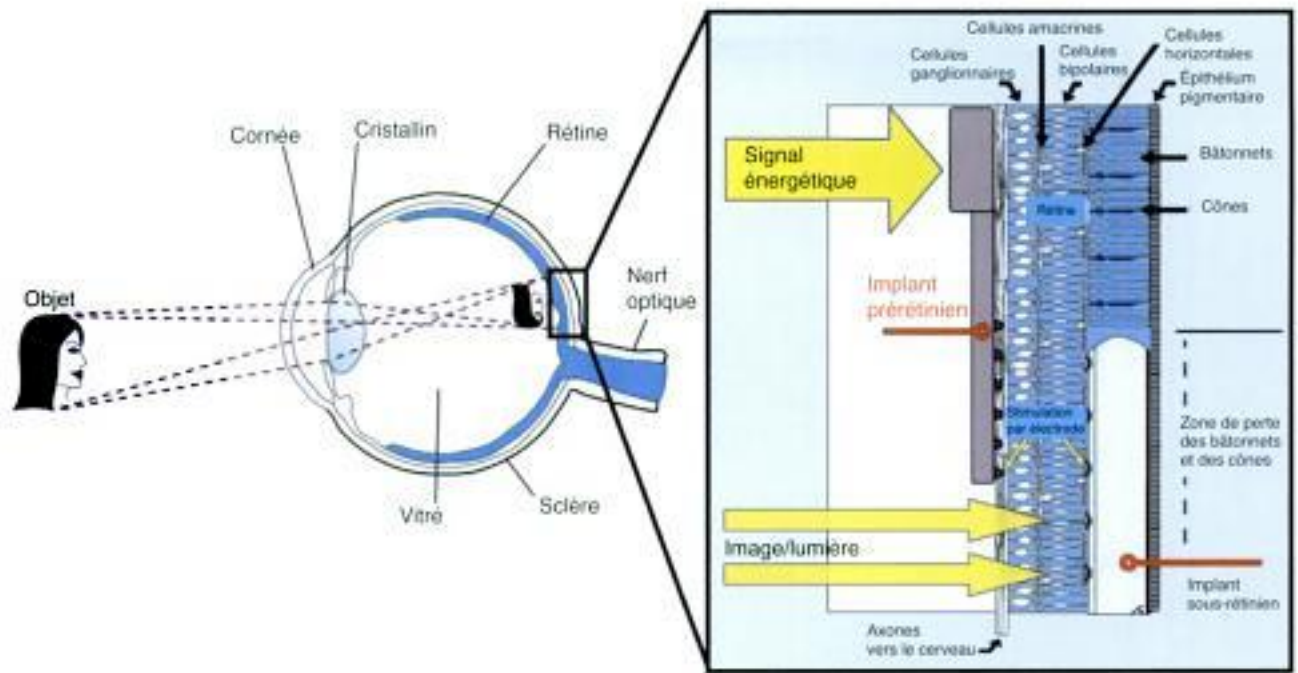
#### Implants corticaux

La première description de phosphènes induits par une stimulation électrique corticale date de 1929. Les différentes expériences de stimulations corticales (de surface ou intracorticales) se limitent actuellement à la production de phosphènes qui varient en fonction de l'amplitude, de la fréquence et de la durée des stimuli. Le principal écueil de ce site de stimulation est la méconnaissance du lien entre la carte de rétinitopie et la carte de représentation du cortex visuel. Par ailleurs, la complexité du traitement du signal visuel effectué entre le tissu rétinien et le cortex représente un handicap pour recréer un stimulus adéquat. Cependant, cette modalité de stimulation permet de s'affranchir de l'ensemble des anomalies responsables de la malvoyance qui se situent en amont du cortex visuel.

#### Stimulation du nerf optique

Les cellules ganglionnaires du nerf optique encodent l'information visuelle sous la forme de trains de potentiels d'action ; la stimulation directe des cellules ganglionnaires implique de reproduire ce code. La topographie des fibres ganglionnaires et son lien avec la carte de rétinitopie représentent également un écueil. Différen-





**Fig. 4.88.** Implant sous-rétinien (d'après Zrenner). Dans le cas d'un implant sous-rétinien, les cônes et bâtonnets sont remplacés par des milliers de photodiodes équipées d'électrodes de stimulation ayant pour rôle de stimuler les cellules neuronales restantes de la couche nucléaire interne. Dans le cas d'un implant pré-rétinien, l'implant ne contient pas de zone sensible à la lumière mais reçoit un signal électrique produit suite à l'intégration du signal lumineux en amont par une unité de traitement du signal. Les électrodes de l'implant stimulent ensuite directement les axones ou corps cellulaires des cellules ganglionnaires.

tes expériences de stimulation ont permis de générer différents niveaux de phosphènes. Ce mode de stimulation implique la préservation des cellules ganglionnaires.

### Implants rétiniens

Ce type de prothèse implique que les voies visuelles en aval du tissu neurorétinien soient intactes. Dans cette configuration, la prothèse rétinienne se substitue aux photorécepteurs. Deux types d'implants sont en cours de développement : les implants pré-rétiniens et sous-rétiniens. Le développement d'implants rétiniens nécessite la miniaturisation de circuits électriques et d'électrodes composés de matériaux qui doivent être stables dans le temps et relativement inertes pour ne pas induire une dégénérescence secondaire du tissu rétinien restant.

#### Implants pré-rétiniens

Ces implants ne comportent pas d'éléments sensibles à la lumière : les électrodes sont placées au contact des cellules ganglionnaires dans la cavité vitréenne. L'analyse de l'information visuelle est faite par un capteur positionné à l'extérieur de l'œil ou à la place du cristallin. L'information visuelle doit être convertie sous la forme d'un patron de stimulation électrique qui peut être modulé à volonté. Ce signal est transmis ensuite à la prothèse pré-rétinienne qui stimule les cellules ganglionnaires. Les problèmes envisagés liés à l'utilisation de ce type d'implants sont : la fixation de l'implant à la surface interne de la rétine ; la stimulation des cellules ganglionnaires qui se fait de manière assez diffuse au niveau des axones et des corps cellulaires, avec la difficulté de reproduire un patron de stimulation électrique

interprétable par le cortex visuel. Les avantages sont la possibilité de pré-traiter à volonté le signal transmis à la prothèse pré-rétinienne, et de s'amender d'éventuelles altérations du système optique de l'œil et de la sévérité de l'atteinte dégénérative de la neurorétine externe.

#### Implants sous-rétiniens

Le principe de ces implants consiste à remplacer directement les photorécepteurs natifs par des photorécepteurs artificiels (des microphotodiodes) (fig. 4.88). En effet, la plupart des dégénérescences rétiniennes laissent un réseau neuronal au niveau de la rétine interne capable de traiter un signal électrique. Les avantages de cette technique sont *a priori* la simplicité de l'approche, avec la possibilité de placer les implants en sous-rétinien ; aucun système d'analyse externe de l'image n'est *a priori* nécessaire et les mouvements oculaires peuvent être utilisés pour localiser les objets. Les problèmes sont liés à la dégradation des microphotodiodes et à la nécessité d'encapsuler ces électrodes. Dans les conditions lumineuses habituelles, le faible courant délivré par la diode suite à l'excitation de la zone sensible à la lumière n'est pas suffisant pour stimuler les neurones adjacents, et une source d'énergie supplémentaire est nécessaire. Par ailleurs, le traitement direct du stimulus lumineux par l'électrode implique que le système optique de l'œil soit intact.

#### • État des connaissances

Les avancées et la miniaturisation des composants électroniques ont permis une avancée importante dans le

développement des implants utilisés pour restaurer la vision. La « vision » implique un traitement du signal visuel en 3 phases : *réception* du signal (rôle dévolu à l'œil et aux photorécepteurs), *transmission* et *traitement* du signal (neurones de deuxième ordre et voies visuelles) et *perception* (cortex visuel). Un système de vision artificielle doit donc comporter selon le niveau de substitution un transducteur, un encodeur et un interpréteur.

Les premières expériences de stimulation de l'épécortex dans les années 1960 se limitaient à la production de phosphènes. Les différentes approches qui ont été développées ensuite utilisaient des électrodes de stimulation intracorticales, permettant une petite activité déambulatoire limitée chez les quelques patients implantés. Toutefois, le champ de perception est toujours très différent de la vision telle que nous la connaissons.

Toutefois, les implants qui permettent d'espérer le niveau de résolution spatiale le plus élevé, avec un signal s'apparentant le plus près possible de notre vision habituelle, sont les implants rétinien. Leur rôle se limiterait à la réception du signal ; les étapes de transmission, traitement et perception restant l'apanage du receveur. Le fonctionnement des implants rétinien implique que chaque électrode se connecte de façon correcte à un neurone ou à un groupe de neurones. Une stimulation transitoire par des implants prérétinien a permis d'obtenir chez des patients la sensation de phosphènes plus ou moins organisés. L'implantation au long cours de dispositifs sous-rétinien passifs (sans source énergétique externe) a montré une bonne tolérance mais des résultats fonctionnels discutés.

● **Problèmes à résoudre**

Il reste cependant de nombreux paramètres à évaluer de manière plus précise. Quelle est la résolution spatiale minimale requise pour améliorer la qualité de vie de ces patients ? Doit-on essayer de reproduire une vision des couleurs ? Quelle est la gamme d'intensité de stimulation à reproduire ? Malgré l'utilisation de microcourants dans des limites acceptables pour la stimulation neuronale, les effets de la stimulation au long cours du tissu neurorétinien devront être analysés avec attention. On sait à l'heure actuelle que l'on peut générer des potentiels d'action au niveau du cortex visuel par une stimulation électrique produite par des implants rétinien, mais le degré de détails que l'on peut espérer reste une grande interrogation. Les premiers patients susceptibles de bénéficier de ce type d'approche thérapeutique seront les patients porteurs de rétinoopathies pigmentaires à un stade très évolué, avec une perte de perception lumineuse, la préservation des couches internes de la rétine permettant l'utilisation des implants rétinien.

Les patients porteurs de dégénérescences maculaires présentent une baisse de vision centrale avec préservation de la vision périphérique : l'information visuelle apportée par les implants artificiels actuellement disponibles ne semble pas en mesure d'améliorer le confort de vie de ces patients dans un premier temps. L'accumulation des données cliniques et l'amélioration des appareils prothétiques permettraient d'envisager secondairement une application chez ces patients.

**Bibliographie**

Traitements médicaux de la DMLA

A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report n° 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.

Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, Friedman DS, Klein R *et al*. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results : AREDS report n° 11. *Arch Ophthalmol* 2003;121(11):1621-4.

Brown RD, Grattan CE. Visual toxicity of synthetic retinoids. *Br J Ophthalmol* 1989;73:286-8.

Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study : AREDS report n° 13. *Arch Ophthalmol* 2004;122(5):716-26.

Clemons TE, Milton BC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) : AREDS report n° 19. *Ophthalmology* 2005;112(4):533-9.

Davis MD, Gangnon RE, Luo LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R *et al*. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration : AREDS report n° 17. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1484-98.

Delcourt C, Michel E, Coñvez A, Lacroix A, Delage M, Vernet MH. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration : the FOLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:237-49.

Desmettre T, Lecerf JM, Souled E. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol* 2004;29:38-56.

Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS *et al*. A simplified severity scale for age-related macular degeneration : AREDS report n° 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4.

Hodge WC, Schachter HM, Barnes D, Pan Y, Lowcock EC, Zhang L *et al*. Efficacy of omega-3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration : a systematic review. *Ophthalmology* 2006;113(7):1165-72; quiz 1172-3, 1178. **Méta-analyse sur les études évaluant l'intérêt des acides gras omega-3 pour la prévention de la DMLA.**

Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Gohlen B. Clinical studies to implement rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based medicine. *Transfus Apher Sci* 2003;29(1):71-84.

Pulido JS. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration : interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:85-106; discussion : 106-7.

Pulido JS, Winters JL, Boyer D. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:221-31.

Radu RA, Mata NL, Bagla A, Travis GH. Light exposure stimulates formation of A2E oxiranes in a mouse model of Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5928-33.

Radu RA, Mata NL, Nusinowitz S, Liu X, Sieving PA, Travis GH. Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4742-7.

Richer S, Steles W, Stankute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D *et al*. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration : the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75(4):216-30.

San Giovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS *et al*. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study : AREDS report n° 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125(9):1225-32.

Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration : association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1728-37. **Discussion d'un rôle protecteur des acides gras omega-3 vis-à-vis de la DMLA.**

Wolf G. Lipofuscin and macular degeneration. *Nutr Rev* 2003;61:342-6.

Photocoagulation et autres techniques laser

Bailey Freund K, Yamazaki LA, Sonnieman J. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993;115:786-91.

Bennor JD, Ahuja RM, Butler JW. Macular infarction after transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002;134:765-8.

Ciulla TA, Harris A, Kagemann L, Dams RP, Maturi R, McNulty I, *et al*. Transpupillary thermotherapy for subfoveal occult choroidal neovas-

- cularisation : effect on ocular perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:3337-40.
- Cohen SY, Safran AB, Tadayoni R, Quentel G *et al.* Visual hallucinations immediately after macular photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 2000;129:815-6.
- Coscas G, Soubrane G. Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens dans la dégénérescence maculaire sénile par laser à argon. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1982;88:102-6.
- Desmettre T, Maurage CA, Mordon S. Heat shock protein hyperexpression on choroidoretinal layers after transpupillary thermotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2976-80.
- Desmettre T, Maurage CA, Mordon S. Transpupillary thermotherapy (TTT) with short duration laser exposures induce heat shock protein (HSP) hyperexpression on choroidoretinal layers. *Lasers Surg Med* 2003;33:102-7.
- Desmettre T, Mordon S. Comparison of laser beam intensity profiles produced by photodynamic therapy (PDT) and transpupillary thermotherapy (TTT) lasers. *Lasers Surg Med* 2005;36(4):315-22.
- Desmettre T, Soulie-Ilegu S, Devroisselle JM, Mordon S. Interest of ICG blood clearance monitoring for reproducible 810-nm diode laser coagulation of blood vessels. In : Alshuler GB, Andersson-Engels S, Birngruber R *et al.*, eds. *Medical applications of lasers in dermatology, cardiology, ophthalmology, and dentistry II*. Bellingham : SPIE Proceedings ; 1999. p. 21-30.
- Figueras MS, Regueras A, Bertrand J, Aparicio MJ, Manrique MG. Laser photocoagulation for macular soft drusen. *Retina* 1997;17:378-84.
- Flower RW. Optimizing treatment of choroidal neovascularization feeder vessels associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002;134(2):228-39.
- Frennesson IC, Nilsson SEG. Significant decrease in exudative complications after prophylactic laser treatment of soft drusen maculopathy in a randomized study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(suppl):18.
- Gass JDM. Photocoagulation of macular lesions. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:580-608.
- Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100(10):1519-35.
- Kaga T, Fonseca RA, Dantas MA, Spaide RF. Transient appearance of classic choroidal neovascularization after transpupillary thermotherapy for occult choroidal neovascularization. *Retina* 2001;21:172-3.
- Lanzetta P, Michiello P, Pirracchio A, Bardello F. Early vascular changes induced by transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2002;109:1098-104.
- Laser treatment in fellow eyes with large drusen : updated filling from a pilot randomized clinical trial. CNVPT research group. *Ophthalmology* 2003;110:971-8.
- Little HL, Showman JM, Brown BW. A pilot randomized controlled study of the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology* 1997;104:623-631.
- Macular Photocoagulation Study (MPS) group. Evaluation of argon green vs. krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1994;112(9):1176-84.
- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration : results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100:912-8.
- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:900-9.
- Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:889-99.
- Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1994;112:880-8.
- Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration : long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:359-73.
- Moorfields Macular Study Group. Treatment of senile disciform degeneration : a single blind randomized trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982;66:745-53.
- Mordon S. Actions thermiques des lasers. *Encyclopédie des lasers en médecine et en chirurgie. Bases physiques et principes fondamentaux*. Piccin, Padova : SFLM ; 1993. p. 199-214.
- Newsom RS, McAllister JC, Saeed M, McHugh JD. Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2001;85:173-8.
- Ohk RJ, Friberg TR, Ohk HR *et al.* Therapeutic benefits of diode laser grid photocoagulation in prophylactic treatment of age-related macular degeneration long-term (4-5 years) : results of a randomized pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000(suppl):319.
- Piemarocchi S, Lo Giudice G, Sartore M, Friede F, Segato T, Pliotto F *et al.* Photodynamic therapy increases the eligibility for feeder vessel treatment of choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002;133(4):572-5.
- Polta BS, Stubbe H, Kamengwa S, Maridonneau-Parini I, Jacquier-Sarlin MR. Differential induction of stress proteins and functional effects of heat shock in human phagocytes. *Inflammation* 1995;19:363-78.
- Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS *et al.* Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-14.
- Reichel E, Musch DC, Johnson MW, D'Amico DJ, Friberg TR, Landis R *et al.* Glaucoma as a possible factor for vision loss in the TTT4CNV clinical trial. ARVO Meeting Abstracts 2003;44:5043.
- Robertson DM, Salomao DR. The effect of transpupillary thermotherapy on the human macula. *Arch Ophthalmol* 2002;120:852-6.
- Ruiz-Moreno JM, De la Vega C, Zarbin MA. Macular atrophy after photocoagulation of soft drusen. *Retina* 2003;23:315-21.
- Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T, Takasu I, Matsuo N. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105(4):662-9.
- Sickenberg M, Ballini JP, Van den Bergh H. Photothérapie dynamique. Visudyne et occlusion du vaisseau afférent : rationnel d'une association synergique et options cliniques illustrées. *J Fr Ophthalmol* 2004;27(1):93-102.
- Staurenghi G, Flower RW. Clinical observations supporting a theoretical model of choriocapillary blood flow in treatment of choroidal neovascularization associated with age-related macular degenerations. *Am J Ophthalmol* 2002;133(6):801-8.
- Staurenghi G, Massaccesi A, Mustico I, Salvetti P, Viola F. Combining photodynamic therapy and feeder vessel photocoagulation. A pilot study. *Semin Ophthalmol* 2001;16(4):233-6.
- Staurenghi G, Orzalesi N, La Capria A, Aschero M. Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes: a revisitation using dynamic indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105(12):2297-305.

## Thérapie photodynamique

- Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Burdan A, Haynes L *et al.* Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin : case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP report n° 3. *Am J Ophthalmol* 2004;137(4):683-96.
- Arrêté du 16 février 2004 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Journal officiel de la République française* 2004;3270-3273.
- Azab M, Benchaoune M, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES *et al.* Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy and verteporfin in photodynamic therapy study report n° 4. *Retina* 2004;24(1):1-12.
- Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD *et al.* Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP report n° 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121(9):1253-68.
- Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Hao Y *et al.* Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report n° 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-18.
- Culla TA, Criswell MH, Snyder WJ, Small WL. Photodynamic therapy with Photofrin photosensitizer MV6401, indium chloride methyl pyropheophorbide, achieves selective closure of rat corneal neovascularisation and rabbit choriocapillaris. *Br J Ophthalmol* 2005;89(1):113-9.
- Desmettre T, Cohen SY, Mordon S. Thérapie photodynamique et dégénérescence maculaire liée à l'âge en 2000. *J Fr Ophthalmol* 2001;24:82-93.
- Desmettre T, Mordon S. Comparison of laser beam intensity profiles produced by photodynamic therapy (PDT) and transpupillary thermotherapy (TTT) lasers. *Lasers Surg Med* 2005;36(4):315-22.
- Desmettre T, Quentel G, Benchaoune M, Cohen SY, Mordon S, Gaudric A. Thérapie photodynamique et DMLA : arguments pratiques sur la base de cas cliniques pour retraiter ou surveiller lors du suivi. *J Fr Ophthalmol* 2004;27(3):291-8.
- Goldstein M, Hellweil G, Barak A, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial tear following photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to AMD. *Eye* 2005;1:1.
- Gremigni E, Falleni A, Belting C, Di Bartolo E, Rizzo S. Choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy : ultrastructural

analysis of two surgically excised membranes. *Eur J Ophthalmol* 2004;14(6):555-61.

Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002;22(1):6-18.

Gupta R, Browning AC, Wu K, Sokal M, Amsoku WM. Verteporfin photodynamic therapy for the treatment of persistent subfoveal choroidal neovascularization after external beam radiotherapy: one-year results. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):561-2.

Hopley C, Salkeld G, Mitchell P. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):982-7.

Rogers AH, Martidis A, Greenberg PR, Poláifio CA. Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4): 566-70.

Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GO. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4473-80.

Schmidt-Erfurth LM, Michels S. Changes in confocal indocyanine green angiography through two years after photodynamic therapy with verteporfin. *Ophthalmology* 2003;110(7):1306-14.

Solomon SD, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Bressler NM. Guidelines for interpreting retinal photographs and coding findings in the Submacular Surgery Trials (SST): SST report n° 8. *Retina* 2008;28(3):253-68.

TAP I. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.

TAP II. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report n° 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.

Utilisation de la voie intravitréenne

Afssaps. Le bon usage du Macugen® en injection intravitréenne. Recommandations. Paris : Afssaps ; juillet 2006. [http://afssaps.sante.fr/pdf/10/mise\\_au\\_point\\_macugen.pdf](http://afssaps.sante.fr/pdf/10/mise_au_point_macugen.pdf) (accès novembre 2008).

Arrêté du 4 août 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux <http://textes.droit.org/JORF/2008/08/08/0184/0028/>.

Avrey RL, Pieramici DJ, Raberna MD, Castellarin AA, Nasir MA, Glust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-372.

Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.

Deutsch TA, Goldberg MF. Painless endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1984;13(10):837-40.

Fiscella RG. Physical incompatibility of vancomycin and ceftazidime for intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):730.

Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-16.

Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24(3):676-95.

Korenbelnik JB, Cocheteau I, Cohen SY, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F et al. Description des techniques de réalisation des injections intravitréennes. *J Fr Ophthalmol* 2006;29(1):82-6.

Luo Z, Diaco M, Marohara T, Ferrara N, Iner JM, Symes JF. Vascular endothelial growth factor attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1997;64(4):893-8.

Mason JO 3rd, White ME, Feist RM, Thomley ML, Albert MA, Persaud TO et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2008;28(4):564-7.

Twome NR, Schein OD, Gieser SC, Tielsch JM, Luthra R, Javitt J et al. Synthesis of the literature on visual acuity and complications following cataract extraction with intracapsular lens implantation. Cataract Patient Outcome Research Team. *Arch Ophthalmol* 1994;112(2):239-52.

Rapport de la commission de transparence sur le Lucentis®, mars 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4033\\_lucentis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4033_lucentis.pdf).

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CV, Kim RY. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.

Rosenfeld PJ, Meshghi AA, Puliavillo CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)

for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):331-5.

Ruel M, Sellke FW. Angiogenic protein therapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15(3):222-35.

Toyota E, Warlier DC, Breck T, Ritman E, Koltz C, O'Malley P et al. Vascular endothelial growth factor is required for coronary collateral growth in the rat. *Circulation* 2003;107(14):2108-13.

Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularisation: promises and potential problems. *Jama* 2005;293(12):1509-13.

Weber M, Cohen SY, Tadayoni R, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F et al. Evolution de la technique d'injection intravitréenne. *J Fr Ophthalmol* 2008;31(6):625-9.

Yoshizumi MO, Bhavsar AR, Dessouki A, Kashani A. Safety of repeated intravitreal injections of antibiotics and dexamethasone. *Retina* 1999;19(5):437-41.

Traitements combinés

Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141(4):638-45.

Bennett MD, Yeo W, Bayan JS. Pegaptanib combined with intravitreal injection of bevacizumab as treatment of wet macular degeneration. *Retina* 2008;28(7):976-80.

Ebrahimi Q, Minamoto A, Hoppe G, Anand-Apte B, Sears JE. Triamcinolone acetonide inhibits IL-6 and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):4935-41.

Ergun E, Maar N, Ansari-Shahrezaei S, Wimpfissinger B, Krepler K, Wedrich A et al. Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):10-6.

Ergun E, Maar N, Ansari-Shahrezaei S, Wimpfissinger B, Krepler K, Wedrich A et al. Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):10-16.

Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, Ball M, Luo W, Simpson JM. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology* 2008;112(1):139-43.

Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold J, Chua W et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):336-40.

Golnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak B, Maier F, Vaughan L et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br J Cancer* 2003;88(11):1772-9.

Holz F, Group TFS. Nine month safety and efficacy results from an open-label, multicenter, phase II study of same-day verteporfin and ranibizumab 0.5 mg (PROTECT study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48E-Abstract 4566.

Itakura H, Akiyama H, Hagiwara N, Doi H, Tanaka T, Kishi S et al. Triamcinolone acetonide suppresses interleukin-1 beta-mediated increase in vascular endothelial growth factor expression in cultured rat Muller cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(2):226-31.

Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Siemstra JP et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):791-6.

Petermair K, Tatar O, Inhoffen W, Volker M, Lafout BA, Henke-Fahle S et al. Verteporfin photodynamic therapy induced apoptosis in choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2006;90(8):1034-9.

Schmidt-Erfurth U, Michels M, Augustin A. Perspectives on verteporfin therapy combined with intravitreal corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 2006;124:561-3.

Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GO. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4473-80.

Schmidt-Erfurth U, Wolf S, Study Group P. Same-day administration of verteporfin and ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;4:4.

Sears AE, Hoppe C, Sears JE. Triamcinolone acetonide induces synthesis and secretion of thrombospondin 1 by human Muller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):1730.

Slakter JS, DENALI Study Group. SUMMIT: combination therapy with verteporfin PDT and ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularization due to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):1817.

Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112(2):301-4.

- Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141(1):149-56.
- Tong JP, Lam DS, Chan WM, Choy KW, Chan KP, Pang CP. Effects of triamcinolone on the expression of VEGF and PEDF in human retinal pigment epithelial and human umbilical vein endothelial cells. *Mol Vis* 2006;12:1490-5.
- Zarbin M. Should corticosteroids be considered as part of the standard care with photodynamic therapy? *Arch Ophthalmol* 2006;124:763-71.
- Indications actuelles (2009) et guides de retraitements
- Arrêté du 4 août 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal officiel de la République française. <http://textes.droit.org/JORF/2008/08/08/0184/0028/>.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.
- Colquhoun JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(16):iii-iv, ix-201.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):566-83.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Janichulev T, Schneider S *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):239-48.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
- Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):679-80.
- Weber M, Cohen SY, Tadayoni R, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devix F *et al.* Evolution de la technique d'injection intravitréenne. *J Fr Ophtalmol* 2008;31(6):623-9.
- Witmer AN, Vreensen GE, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(1):1-29.
- Chirurgie de la DMLA
- Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol* 2000;130:387-407.
- Buffenn AN, de Juan E, Fujii G, Hunter DG. Diplopia after limited macular translocation surgery. *J Aapos* 2001;5:388-94.
- Chen SN, Ho CL, Kuo YH, Ho JD. Intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement in the management of submacular hemorrhage complicating scleral buckling procedures. *Retina* 2001;21:460-3.
- De Juan E Jr, Fujii GY. Limited macular translocation. *Eye* 2001;15:413-23.
- De Juan E Jr, Loewenstein A, Bressler NM, Alexander J. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization. II: a preliminary report in humans. *Am J Ophthalmol* 1998;125:635-46.
- De Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1988;105:25-9.
- Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:313-25.
- Eckardt C, Eckardt U, Gross S, Luciano L, Reale E. Macular translocation in a patient with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy with light- and electron-microscopic observations on the surgically removed subfoveal tissue. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:456-67.
- Eckardt C, Eckardt U. Macular translocation in nonexudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:786-94.
- Fujii GY, Au Eong KG, Humayun MS, De Juan E Jr. Limited macular translocation: current concepts. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:425-36.
- Fujii GY, De Juan E Jr, Au Eong KG, Harlan JB Jr. Effective nasal limited macular translocation. *Am J Ophthalmol* 2001;132:124-6.
- Gurven D, Panzan CQ, Humayun MS, De Juan E Jr. Use of rotational sutures for limited retinal translocation: a new technique for superior limited macular translocation. *Am J Ophthalmol* 2004;137:901-7.
- Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, Bressler SB, Hilekamp NM, Marsh MJ *et al.* Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report n° 11. *Ophthalmology* 2004;111(11):1967-80.
- Joseph DP, Thomas MA. Present indications for removal of choroidal neovascular membranes. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:23-30.
- Joseph DP, Uemura A, Thomas MA. Subretinal surgery for juxtafoveal choroidal neovascularization. *Retina* 2003;23:463-8.
- Maaijwee K, Jousseaume AM, Kirchhof B, Van Meurs JC. Retinal pigment epithelium (RPE)-choroid graft translocation in the treatment of an RPE tear: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 2008;92:526-9.
- Pawlak D, Glacet-Bernard A, Papp M, Roquet W, Coscas G, Soubrane G. Limited macular translocation compared with photodynamic therapy in the management of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:880-7.
- Rééducation des basses visions
- Boucart M, Dinon JF, Despretz J, Desmettre T, Hladiuk K, Oliva A. Recognition of facial emotion in low vision: a flexible usage of facial features. *Vis Neurosci* 2008;25(4):603-9.
- Cohen S, Deloste B, Beaunoir M, Car F, Martin D, Pessina J. Guide pratique de rééducation des basses visions. *Encycl Med Chir (Paris, Elsevier)*; 2000.
- Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Le Mini-Mental State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *Presse Med* 1999;28:1141-8.
- Desmettre T, Hladiuk K, Bourgois S, Boursier C, Calmet X, Duquesne P *et al.* État des lieux en rééducation orthoptique basse vision dans la région Nord-Pas-de-Calais. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:241-8.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:129-138.
- Holzschuch C, Mourey C, Marière D. Gériatrie et basse vision, pratiques interdisciplinaires. Paris: Masson; 2002.
- Kiri MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, Dawber R. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *Am J Ophthalmol* 1978;85:28-34.
- Nilsson U. Visual rehabilitation of patients with and without educational training in the use of optical aids and residual vision: a prospective study of patients with advanced age-related macular degeneration. *Clin Vis Sci* 1990;6:3-10.
- Nilsson UL, Nilsson SE. Rehabilitation of the visually handicapped with advanced macular degeneration. A follow-up study at the Low Vision Clinic, Department of Ophthalmology, University of Linköping. *Doc Ophthalmol* 1986;62(4):345-67.
- Safran AB, Landis T. Front cortical plasticity to unawareness of visual field defects. *J Neuroophthalmol* 1999;19(2):84-8.
- Scott IU, Smiddy WE, Schiffman J, Feuer WJ, Pappas CJ. Quality of low-vision patients and the impact of low-vision services. *Am J Ophthalmol* 1999;128:54-62.
- Stuart LL. Reading aids for the partially sighted. Factors which determine success or failure. *Arch Ophthalmol* 1968;80(1):35-8.
- Implants rétiniens
- Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2004;122:460-9.
- Dobelle WH. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO J* 2000;46:3-9.
- Foerster O. Beiträge zur pathophysiologie der sehbahn und der spehsphäre. *J Psychol Neurol* 1929;39:433-63.
- Humayun MS. Intraocular retinal prosthesis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:271-300.
- Lakshmpal RR, Yasar D, Wetland JD, Fujii GY, Caffey S, Greenberg RJ *et al.* Advances in the development of visual prostheses. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:122-7.
- Loewenstein JL, Montezuma SR, Rizzo JF 3rd. Outer retinal degeneration: an electronic retinal prosthesis as a treatment strategy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:587-96.
- Veraart C, Rattopoulos C, Mortimer JT, Delboko J, Pina D, Michaux G *et al.* Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res* 1998;813:181-6.
- Zrenner E, Stett A, Weiss S, Aramant RB, Guenther E, Kohler K *et al.* Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision Res* 1999;39:2555-67.

Hidden page

# *Cas cliniques commentés*

*Difficultés du suivi des patients traités par anti-VEGF*

*Cas cliniques diagnostiques*

*Cas cliniques thérapeutiques : patients répondeurs*

*Cas cliniques thérapeutiques plus difficiles, reprises évolutives*

*Exemples de formes cicatrisées après anti-VEGF*

*Avertissement*

L'iconographie des cas cliniques présentés dans ce chapitre a été reproduite à l'identique des planches fournies par les auteurs. Les montages réalisés répondent avant tout à une volonté pédagogique en offrant au lecteur une visualisation immédiate du cas clinique exposé.

## Difficultés du suivi des patients traités par anti-VEGF

Avant la mise en route du traitement, l'évolution des néovaisseaux traités par injections intravitréennes d'anti-VEGF reste impossible à prédire. Toutes les études ayant validé les traitements ont été incapables d'individualiser des facteurs de bon ou de mauvais pronostic.

L'étude PrONTO a confirmé l'existence d'une grande variabilité de la réponse au ranibizumab, ce qui explique la grande variabilité du nombre de retraitements nécessaires.

Ainsi, certains patients ne vont pas récidiver après 3 injections successives, alors que d'autres vont avoir besoin de traitements itératifs, parfois mensuels.

Une évolution favorable après la première IVT ou la première session de traitement apporte en revanche quelques éléments prédictifs favorables sur le pronostic visuel à court terme mais pas sur l'éventualité des récurrences ultérieures.

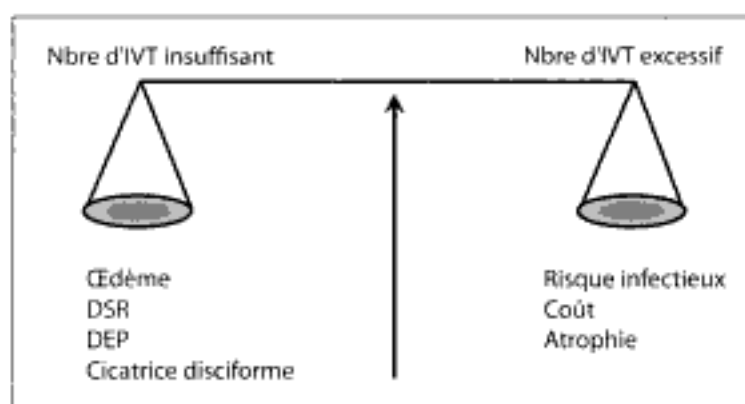
Il faut souligner d'emblée l'aspect de maladie chronique et la nécessité de contrôles fréquents de l'acuité visuelle et des phénomènes exsudatifs, au mieux analysés par l'OCT. La règle de contrôles mensuels est théoriquement la meilleure, difficile à réaliser en pratique chez des patients âgés, demeurant parfois loin du centre d'exploration. L'extension progressive du rythme des contrôles était la règle après photocoagulation au laser ou thérapie photodynamique. En revanche, dans le cadre des traitements pharmacologiques isolés, elle implique un risque de méconnaître des récurrences et de retarder leur traitement. L'étude PIER a montré que le retard aux retraitements était associé à des altérations fonctionnelles définitives de la neurorétine. Par ailleurs, la réalisation d'un grand nombre d'IVT implique un risque d'endophthalmie, un coût et un risque d'évolution vers l'atrophie de l'épithélium pigmentaire. Ainsi, un équilibre doit donc être trouvé entre suivi mensuel strict et attitude trop attentiste.

En cas de persistance de l'exsudation malgré des traitements multiples, se pose la question de l'attitude thérapeutique : poursuite, arrêt des injections ou traitement combiné associant thérapie photodynamique et injection d'anti-VEGF.

La poursuite du traitement se justifie si une acuité visuelle satisfaisante se maintient, d'autant plus qu'il s'agit d'un œil fonctionnellement unique.

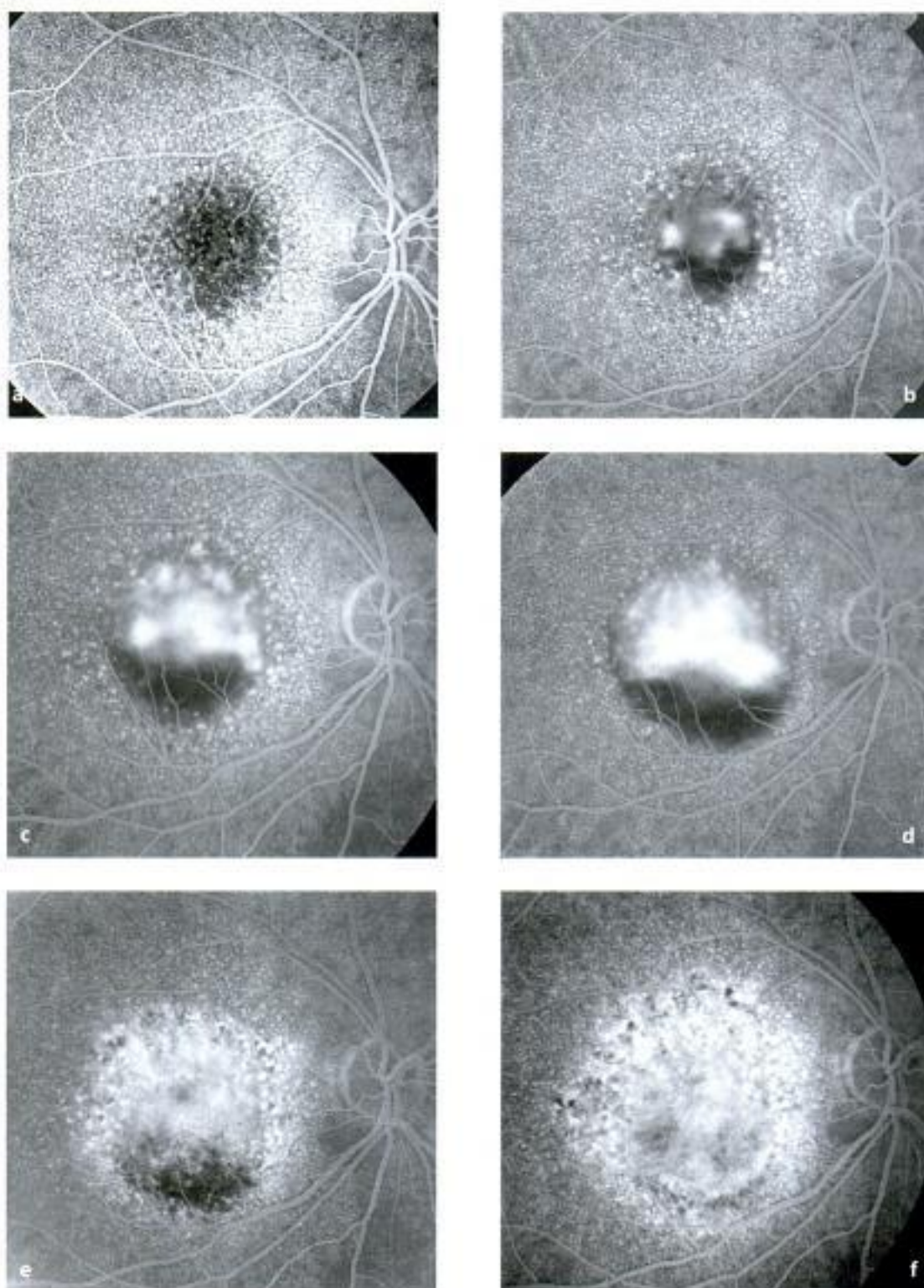
L'arrêt du traitement se conçoit si la lésion néovasculaire est fibrosée, l'acuité visuelle basse, d'autant plus si l'autre œil est sain ou que le patient est en mauvais état général.

Les indications des traitements combinés sont très variables selon les auteurs. Pour nous, ces indications se situent surtout entre ces deux extrêmes : acuité visuelle moyenne, chez un patient ayant de plus en plus de difficultés à venir aux contrôles.



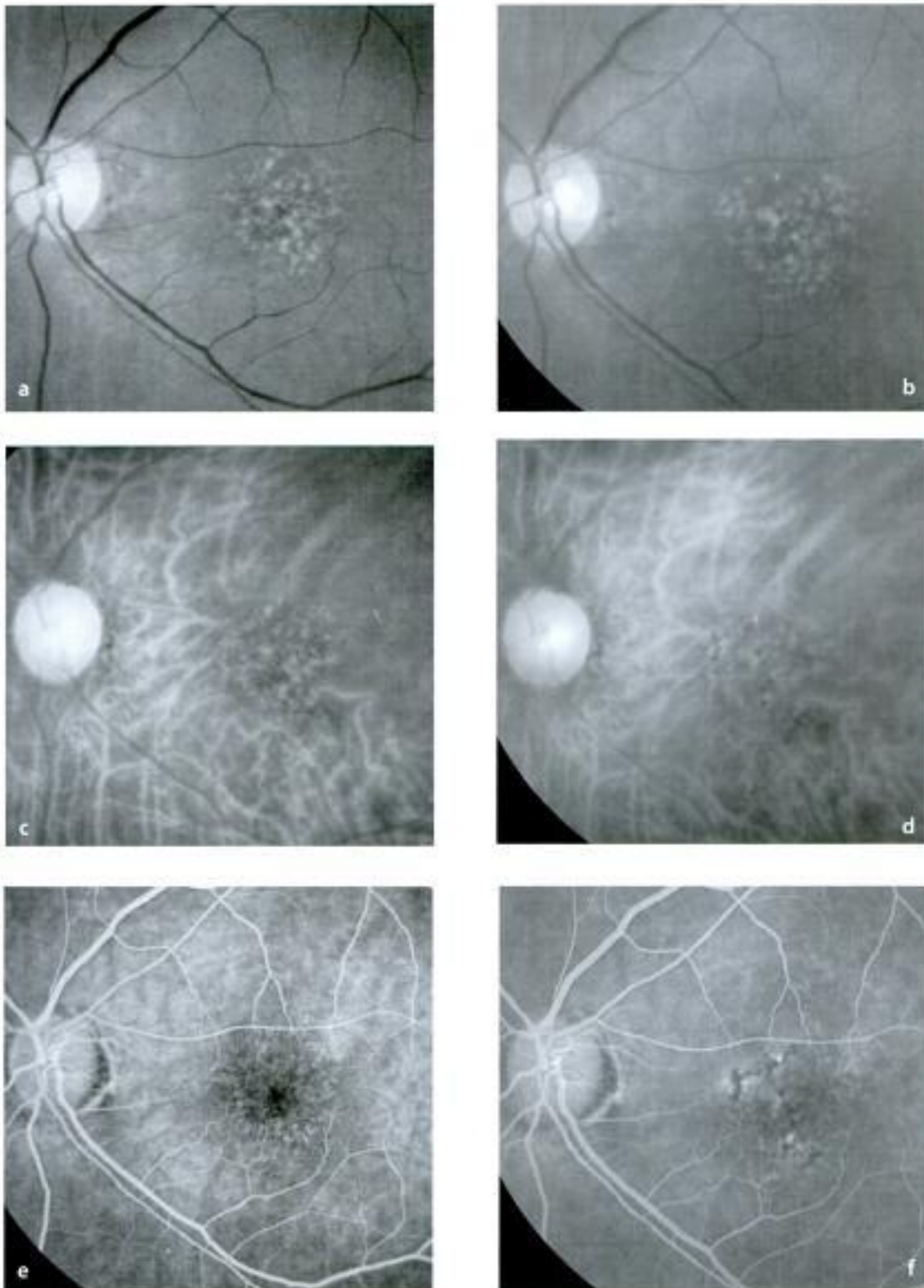


Hidden page



● **Évolution sur 5 ans de drusen cuticulaires associés à du matériel pseudovitellin**

Les six images présentées ici correspondent à l'évolution, à environ 10 mois d'intervalle pour chaque image, de drusen cuticulaires. Les premières images (a) montrent bien les drusen sous la forme de ponctuations hyperfluorescentes extrêmement brillantes donnant un aspect en voie lactée du fond chorioretinien. Progressivement apparaît un matériel sous-rétinien central prenant très fortement le colorant et simulant une néovascularisation choroïdienne centrale (b à f). Il est à noter que l'acuité visuelle reste conservée dans ces cas et que les patients ne se plaignent, en règle, que très peu de métamorphopsies. L'évolution du matériel pseudovitellin s'est faite vers l'atrophie centrale (f).



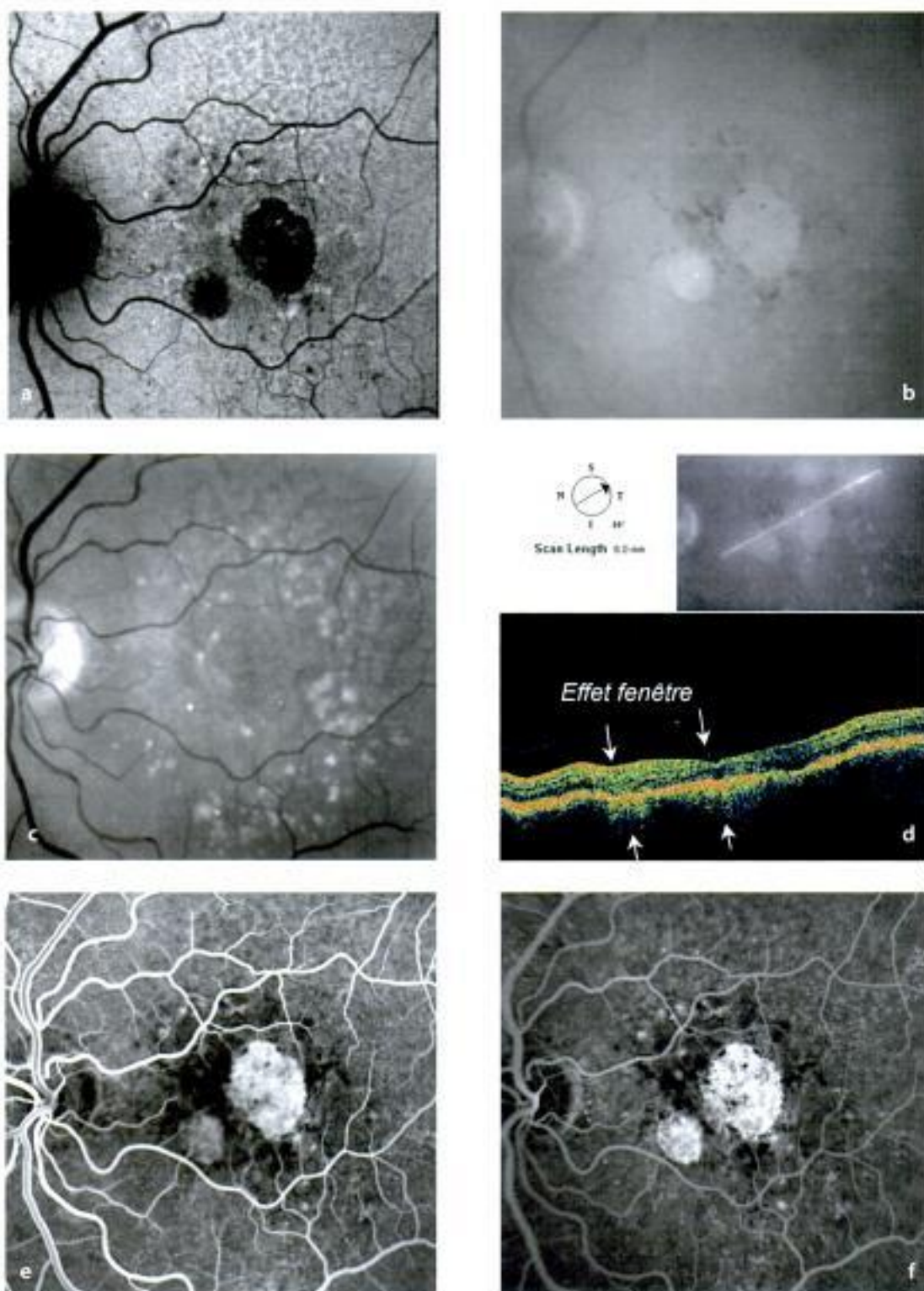
### ● Évolution de drusen vers l'apparition de migrations pigmentaires

Évolution à 4 ans de drusen séreux du pôle postérieur.

Les images initiales (a, c, e) montrent des drusen bien individualisés en lumière verte, avec des migrations pigmentaires associées bien visibles en lumière rouge. En angiographie, l'image est un peu inhomogène mais on observe davantage d'hyperfluorescence que d'hypo fluorescence. Après constitution d'altérations pigmentaires (b, d, f), les drusen sont toujours très présents en lumière verte. Les migrations pigmentaires sont individualisées en lumière rouge et mieux encore en angiographie à la fluorescéine.

Hidden page

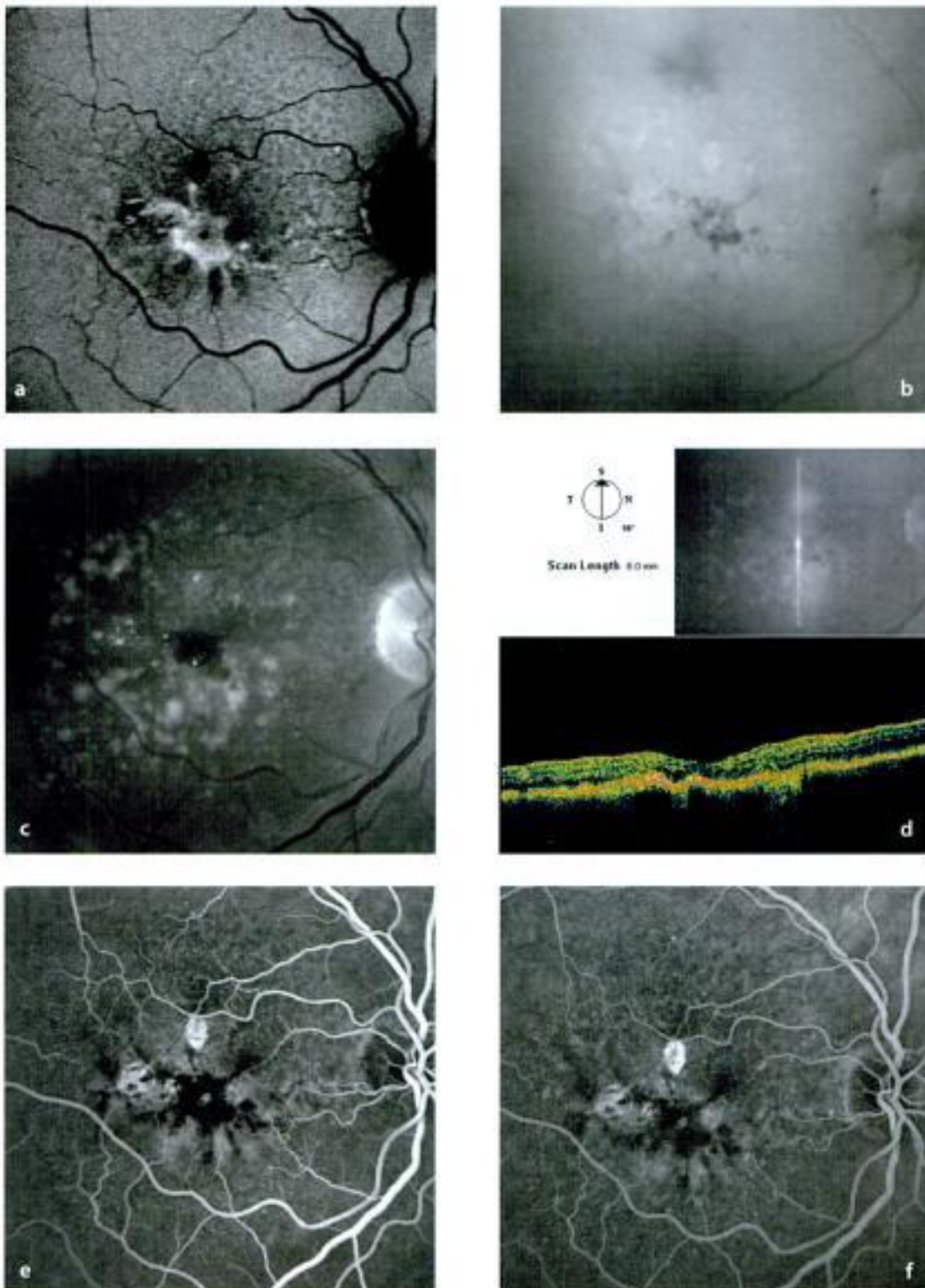
Hidden page



● **Atrophie associée à des pseudodrusen**

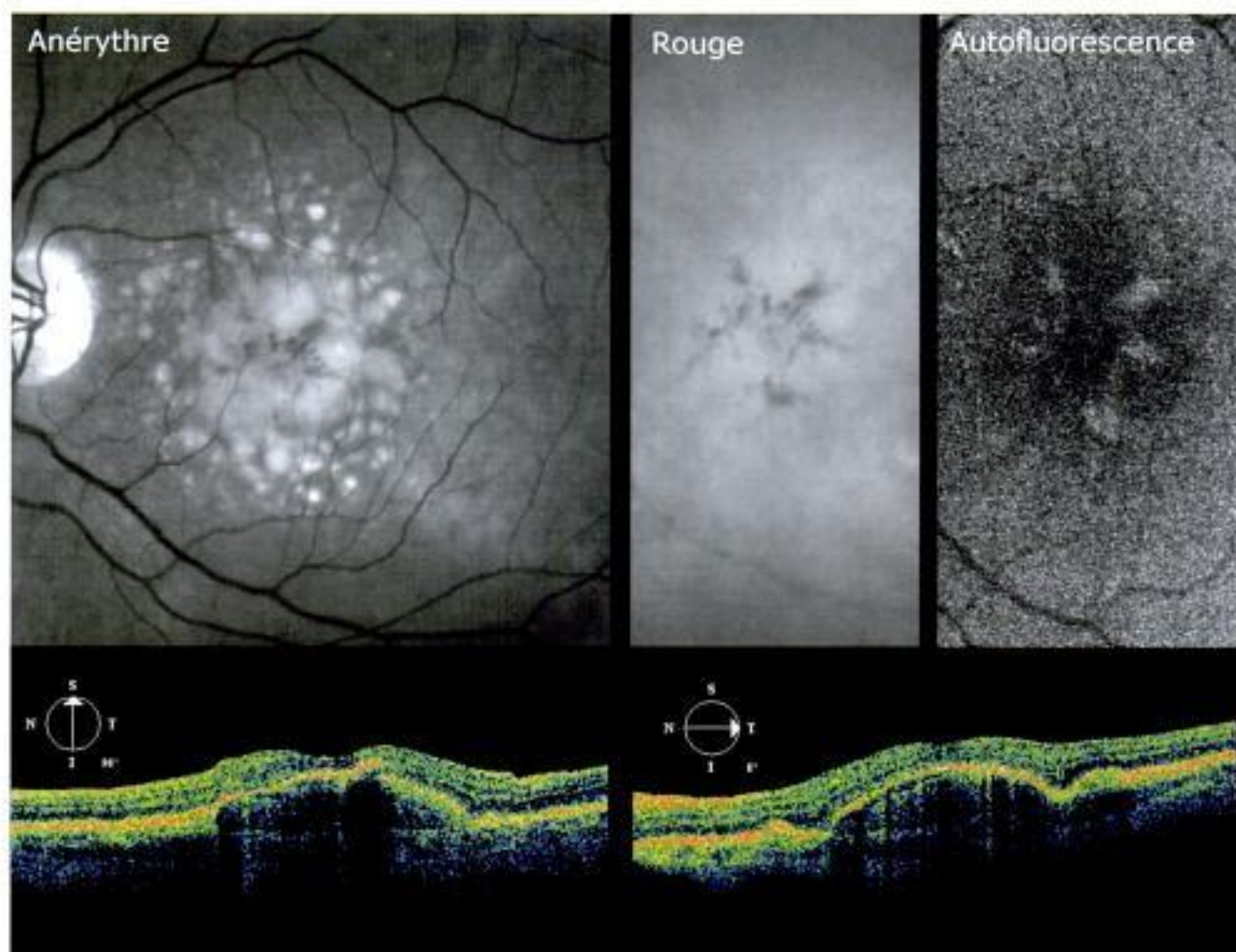
Les pseudodrusen sont bien individualisés en autofluorescence (a) sous la forme d'une ponctuation brillante. Ils prédominent au voisinage des vaisseaux temporaux supérieurs. L'atrophie est mieux individualisée sur le cliché effectué en lumière rouge (b) ou en angiographie (e, f) que sur le cliché vert (c).

En OCT (d), l'atrophie est typique, visualisée sous la forme d'une hyperréflexivité s'étendant vers l'arrière.



### ● Dépôt de matériel sous-rétinien central

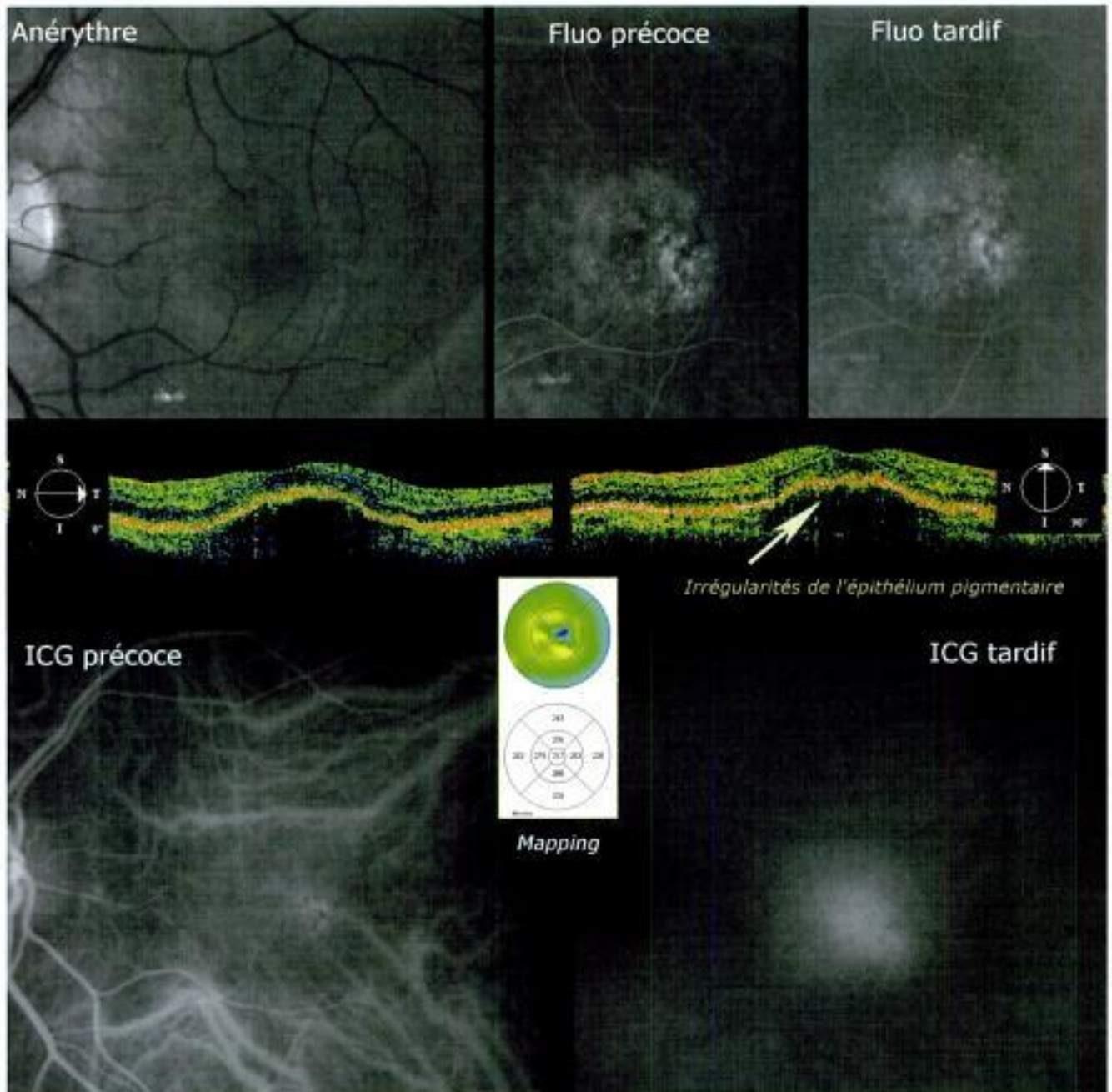
Les six images présentées ici correspondent à l'aspect en autofluorescence (a), lumière rouge (b) et bleue (c), OCT (d) et angiographie (e, f) d'un dépôt de matériel sous-rétinien central qui pourrait être classé en dystrophie réticulée, dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte ou en drusen séreux confluents associés à des migrations pigmentaires réticulées. Le matériel central est autofluorescent. Les migrations pigmentaires sont sombres en lumière rouge et en angiographie. L'aspect global est inhomogène, même en OCT.



● **Décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde**

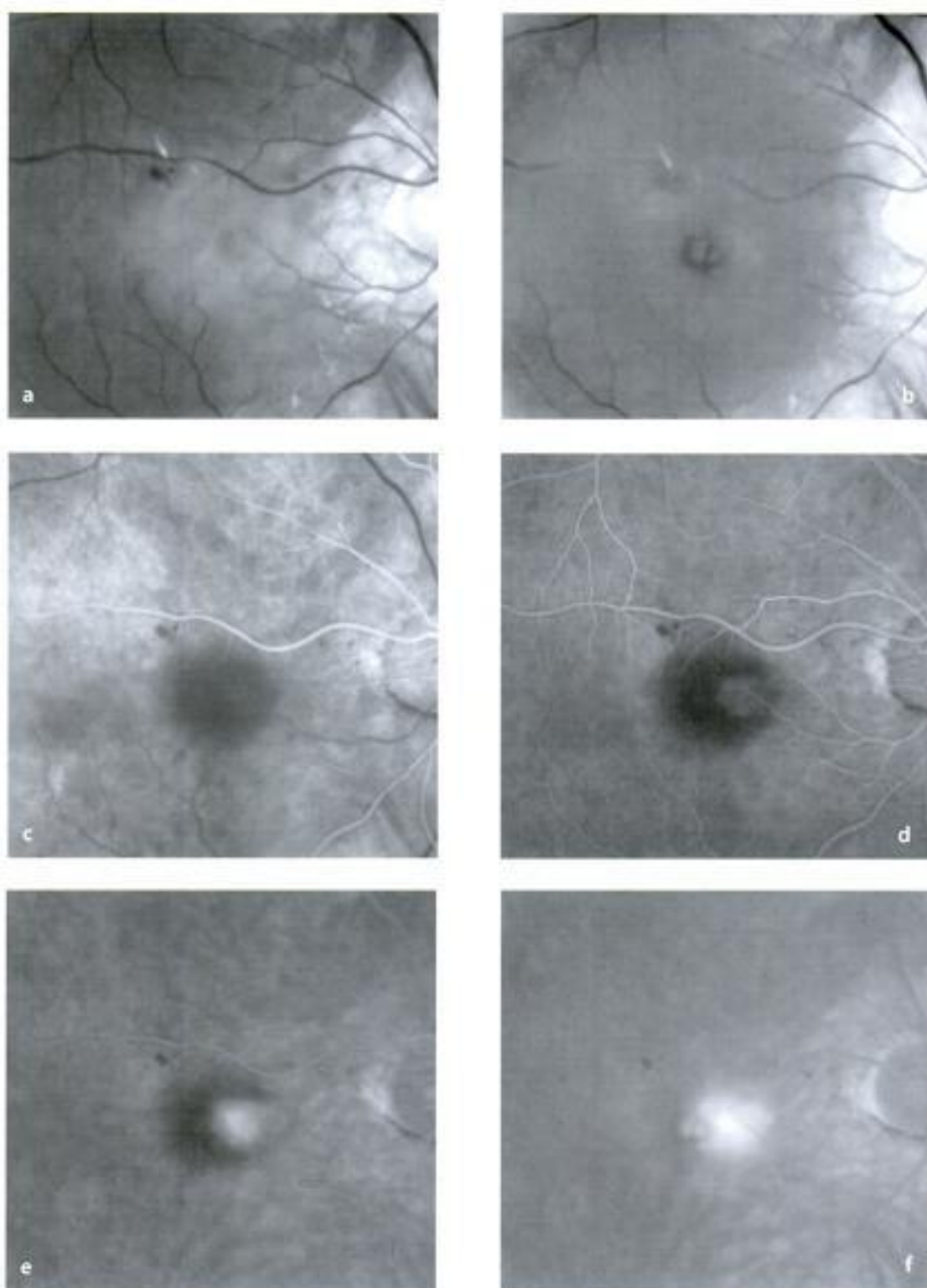
Drusen séreux coalescents réalisant un décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde. Comme pour le cas précédent, le cliché anérythre montre les drusen, le cliché rouge montre les migrations pigmentaires qui sont associées et le cliché en autofluorescence montre les dépôts de matériel disposés en étoile. L'OCT montre le soulèvement sans épaissement de la neurorétine en regard. On remarque aussi quelques zones de condensation pigmentaire responsables d'effet masque et d'effet fenêtre.





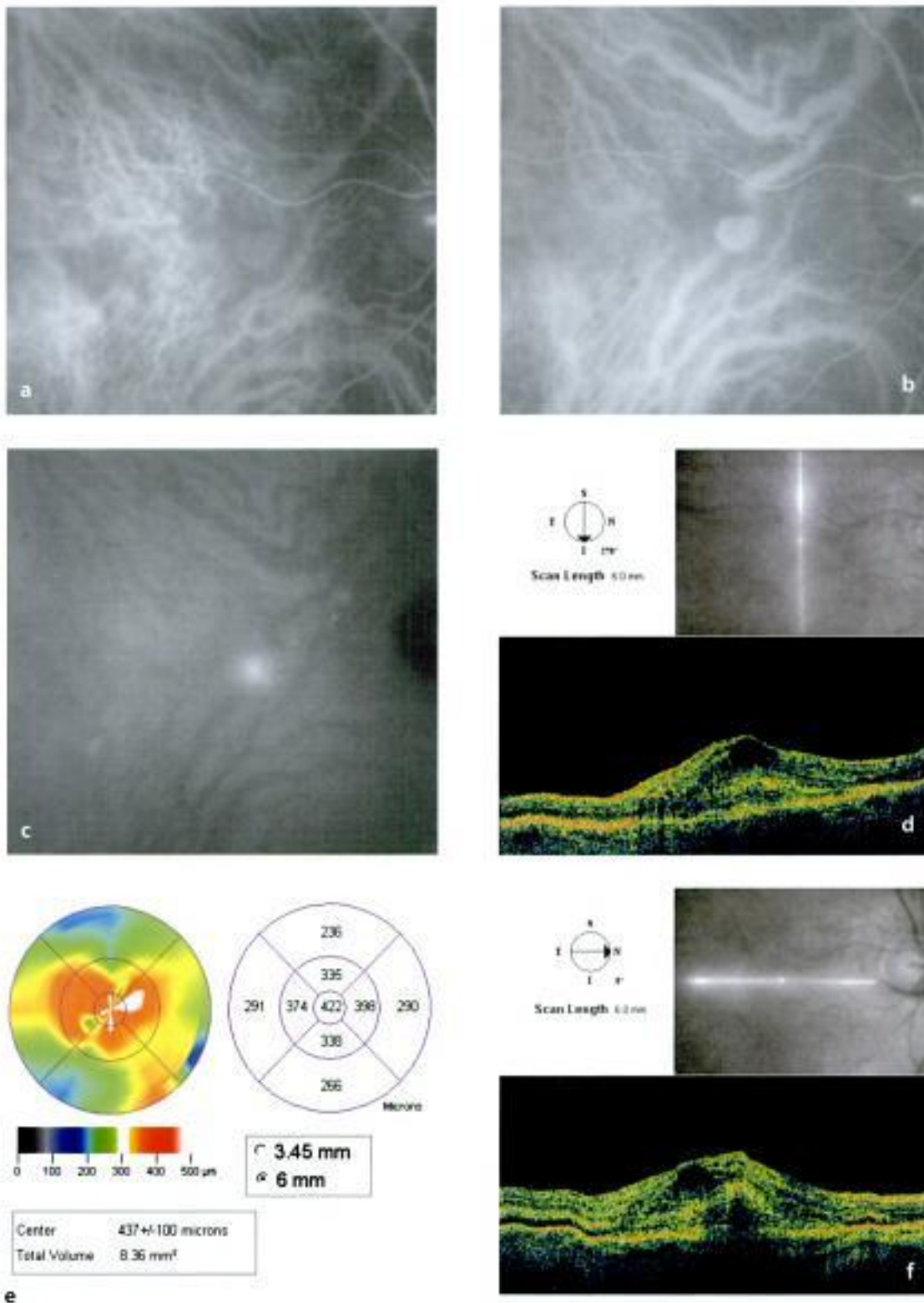
### ● Néovaisseaux choroïdiens occultes

Patient de 72 ans présentant une baisse progressive d'acuité visuelle (3/10, Parinaud 4). L'aspect angiographique est celui de néovaisseaux occultes mais on pourrait également évoquer la présence de matériel (il manque le cliché en autofluorescence qui contribuerait au diagnostic différentiel). En OCT, la voussure de l'épithélium pigmentaire pourrait également évoquer du matériel, d'autant qu'il n'y a pas de DSR ou d'œdème associé. C'est l'aspect irrégulier de la ligne du complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire-membrane de Bruch qui fait évoquer la présence de néovaisseaux occultes.



● **Néovascularisation visible**

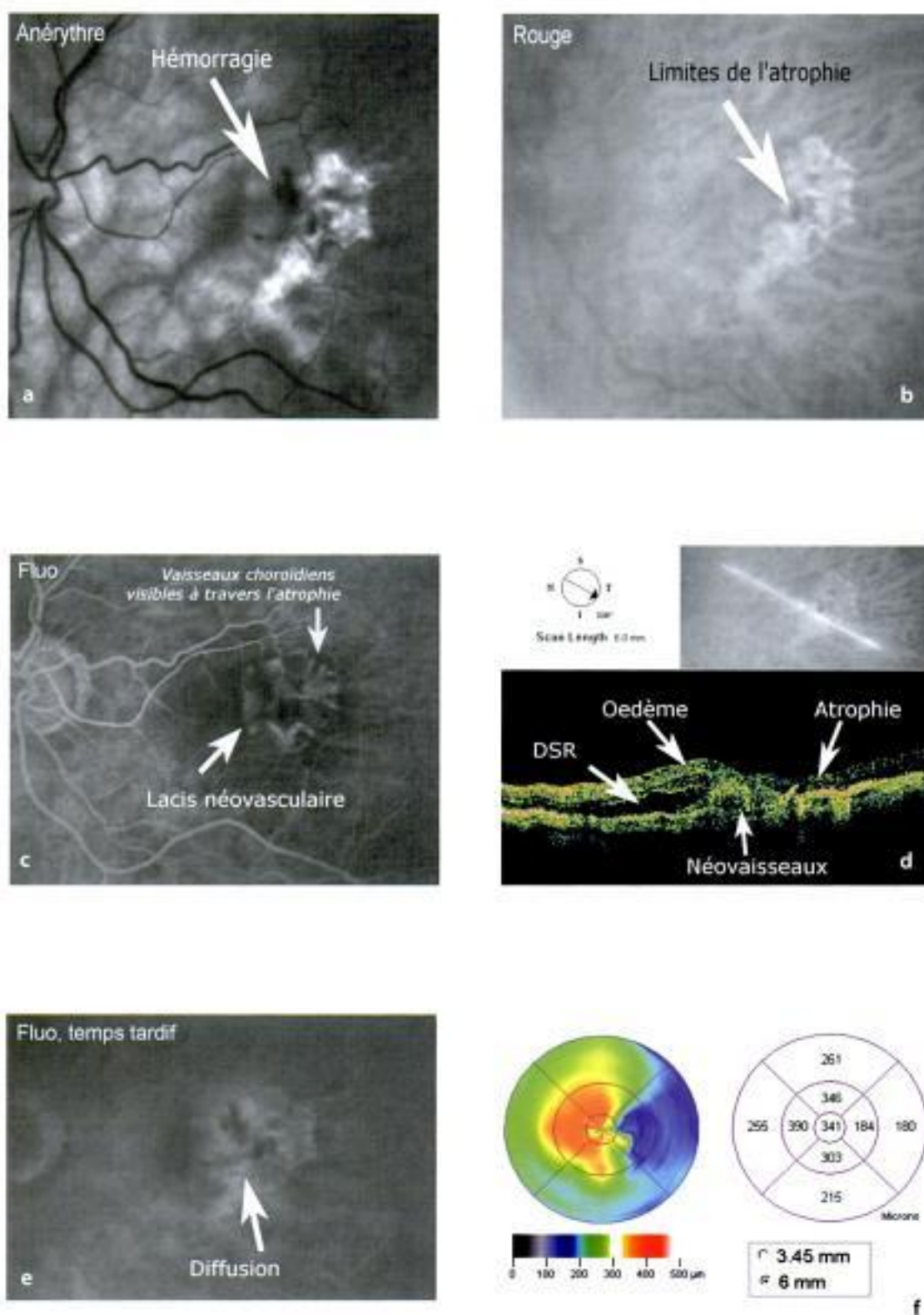
Aspect en lumière monochromatique et angiographie à la fluorescéine de néovaisseaux choroïdiens visibles rétrofovéolaires. L'œdème maculaire est bien visible en lumière verte et bleue (a, b). Sur ce dernier cliché, l'image des logettes peut être individualisée. L'angiographie montre une hyperfluorescence d'apparition très précoce (c, d), augmentant progressivement en cours de séquence. La diffusion de colorant est d'apparition précoce (e). Elle est maximale aux temps tardifs (f).



### ● Néovascularisation visible (suite)

Même patient. Aspect en angiographie au vert d'indocyanine (a, b, c) et en OCT (d, e, f).

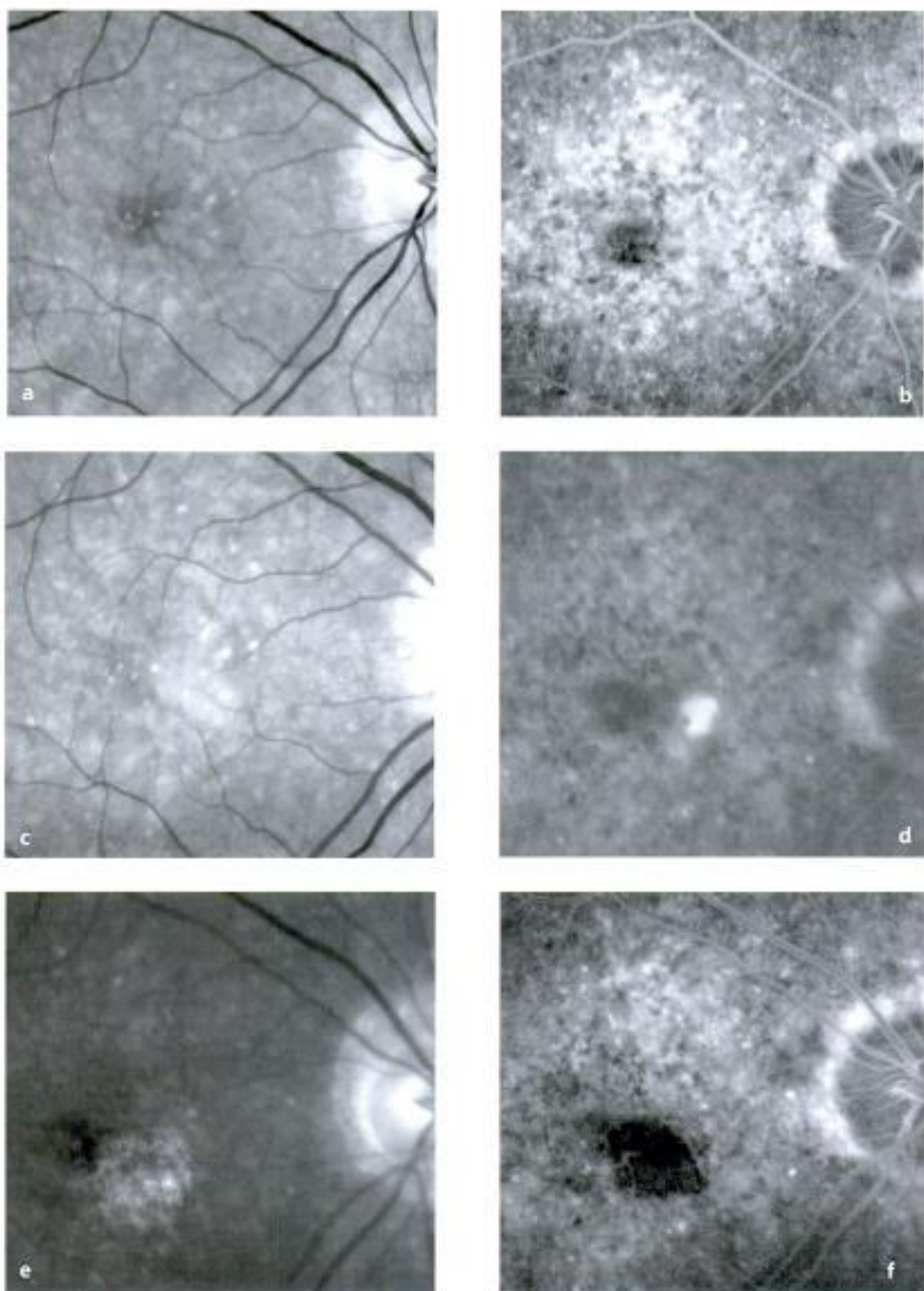
La membrane néovasculaire est individualisable à tous les temps de la séquence angiographique, ce qui n'est pas toujours le cas en indocyanine. L'OCT montre un œdème maculaire important avec logettes cystoïdes surmontant un épaissement de la couche formée par les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire.



● **Néovaisseaux choroïdiens visibles au bord d'une plage d'atrophie**

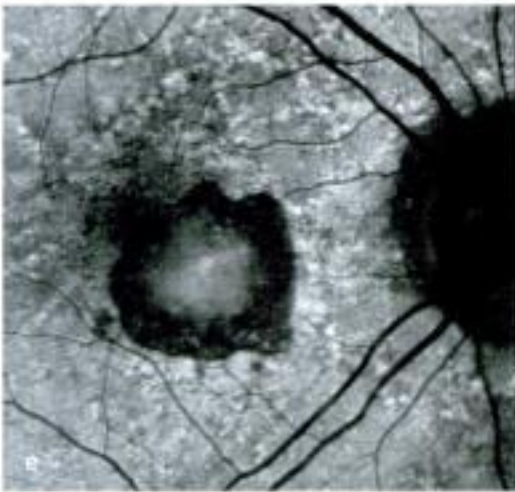
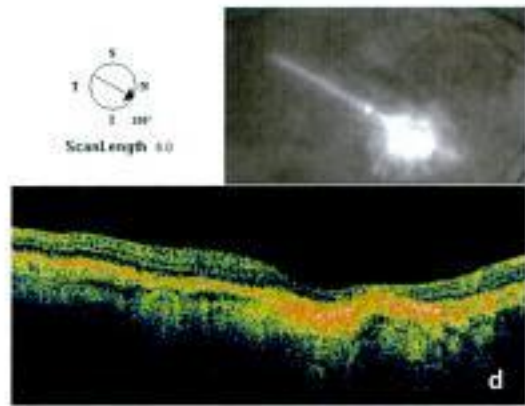
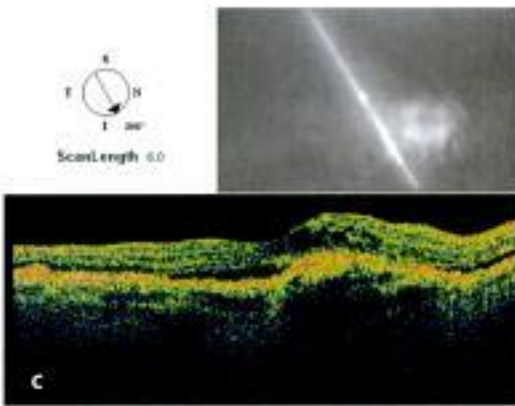
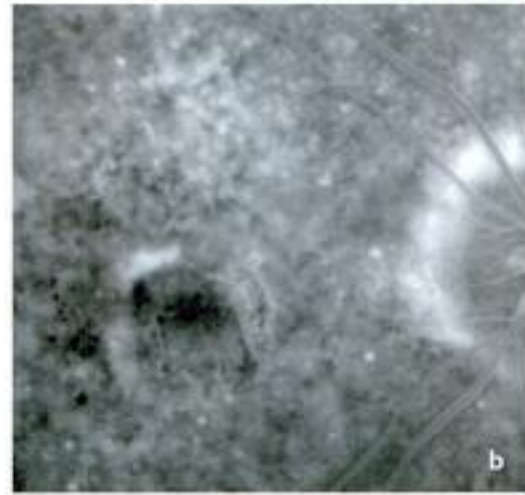
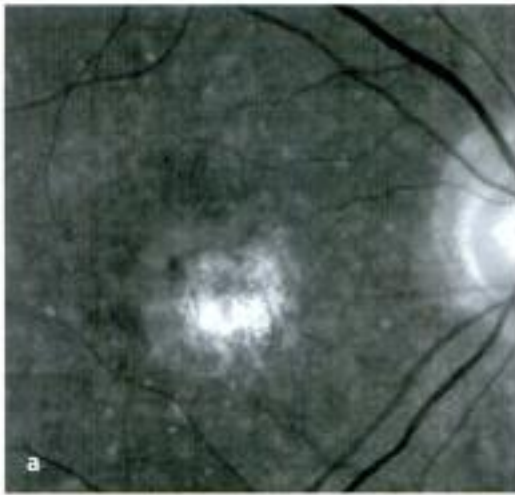
Plage de néovaisseaux visibles développés au contact d'une zone d'atrophie. Le cliché vert montre le soulèvement rétinien et la présence d'un contingent hémorragique en nasal de la zone d'atrophie. Le cliché rouge montre les limites de la zone d'atrophie de l'épithélium pigmentaire. En angiographie à la fluorescéine, au temps précoce, on note les néovaisseaux choroïdiens sous la forme d'un lacis néovasculaire. Au voisinage, la zone d'atrophie laisse voir les vaisseaux choroïdiens normaux. L'OCT montre les différents contingents de la lésion. Le temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine montre la diffusion du colorant. Enfin, le *mapping* montre l'épaississement rétinien.

Hidden page



● **Maladie de Stargardt à révélation tardive simulant une DMLA**

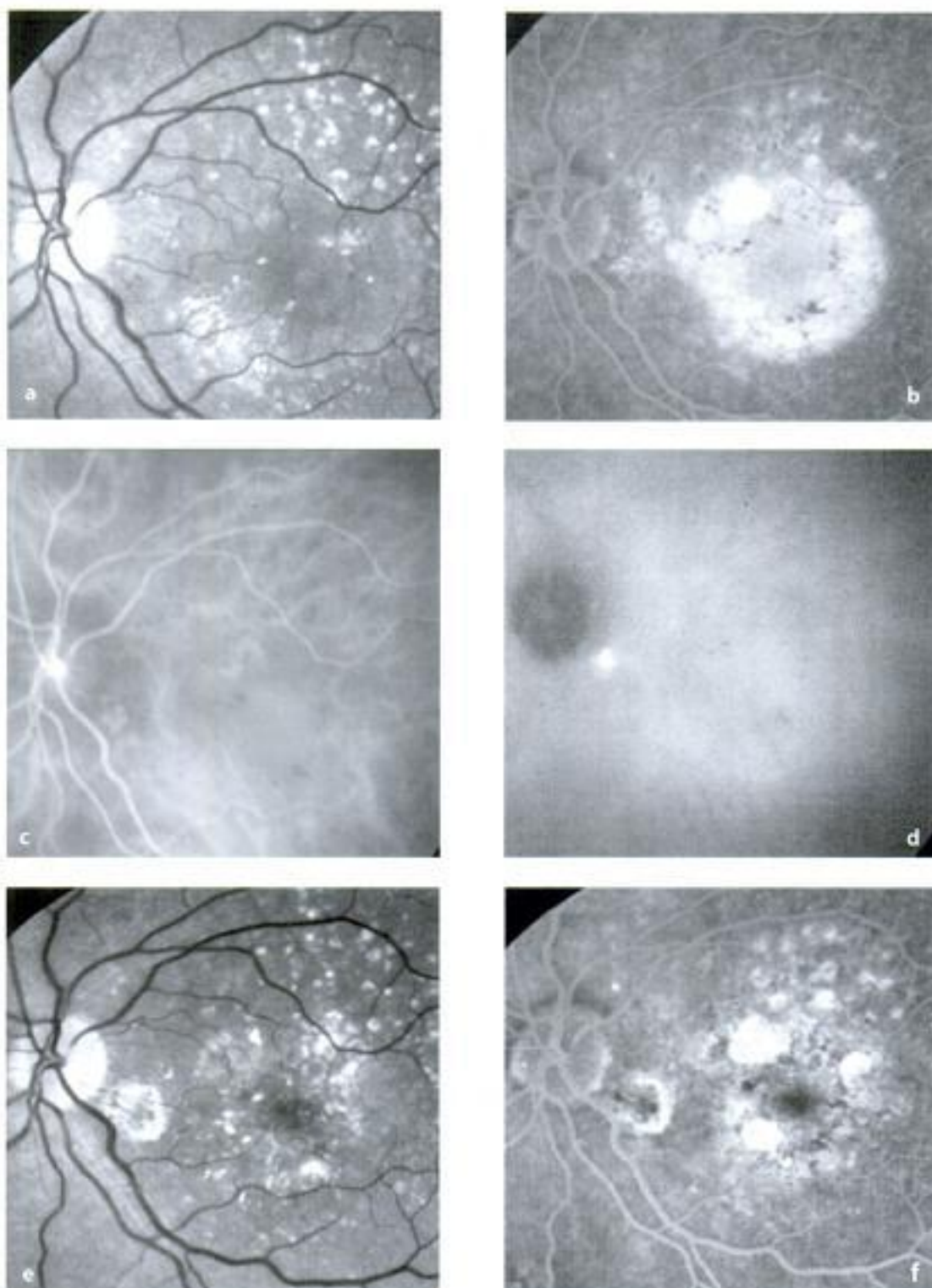
L'aspect des 4 images du haut pourrait correspondre à une DMLA faite de drusen associés à des migrations pigmentaires, compliquée de petits néovaisseaux inter-papillo-maculaires (a à d). La photocoagulation des lésions a été satisfaisante (e et f).



● **Maladie de Stargardt à révélation tardive simulant une DMLA (suite)**

Deux ans plus tard, apparaît une récurrence centrale visualisée en angiographie et en OCT (a à d). Les clichés en autofluorescence réalisés à cette occasion permettent de redresser le diagnostic (e et f). Le fond d'œil est fortement autofluorescent avec des taches blanches (*flecks*) typiques de maladie de Stargardt.

## Cas cliniques thérapeutiques : patients répondeurs



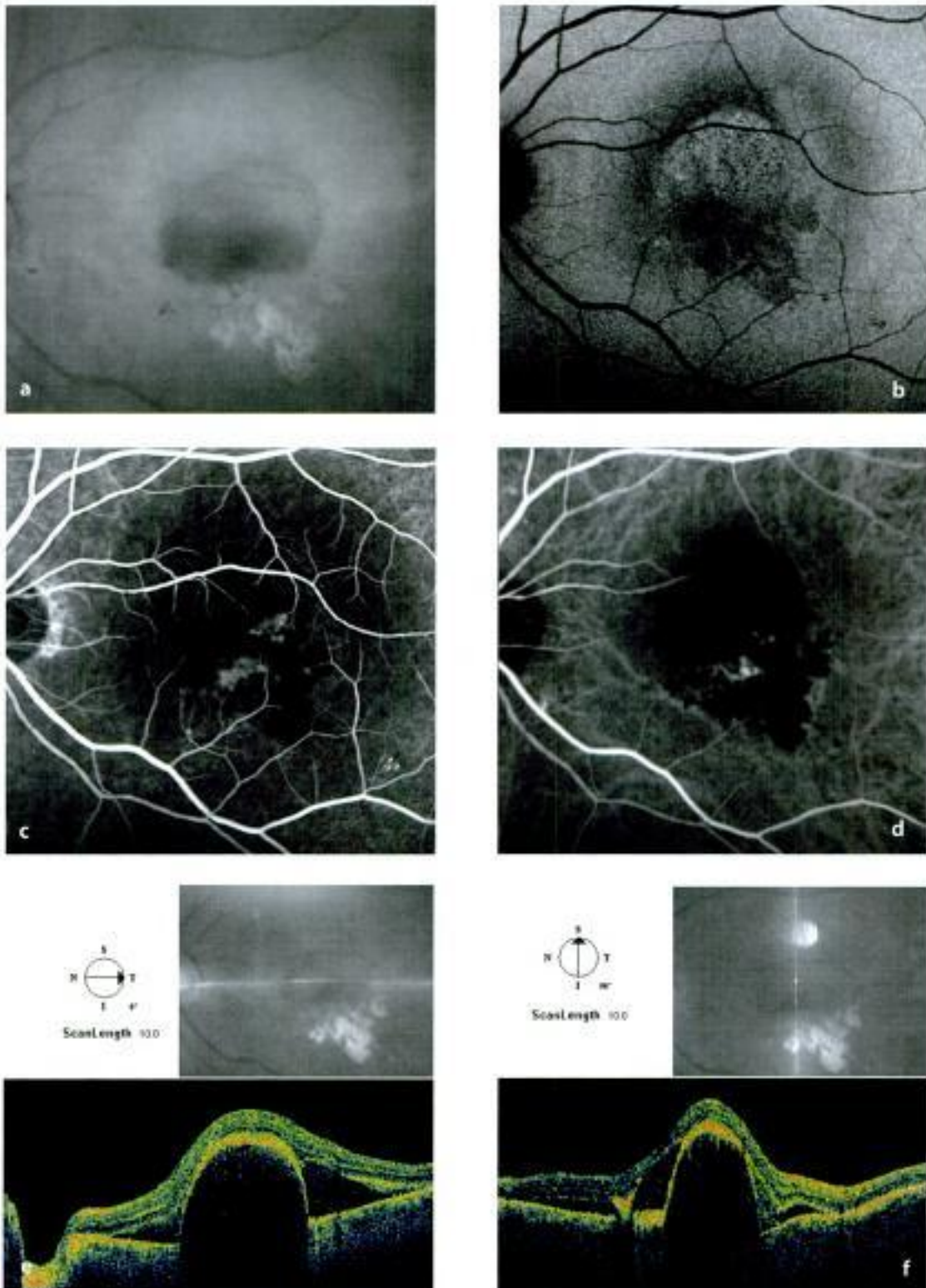
### ● **Décollement de l'épithélium pigmentaire : aspect satisfaisant après photocoagulation de néovaisseaux**

Avant traitement (a, b), on observe un décollement de l'épithélium pigmentaire rétrofovéolaire.

L'angiographie au vert d'indocyanine (c, d) montre une lésion néovasculaire hyperfluorescente inter-papillomaculaire située très à distance du point de fixation.

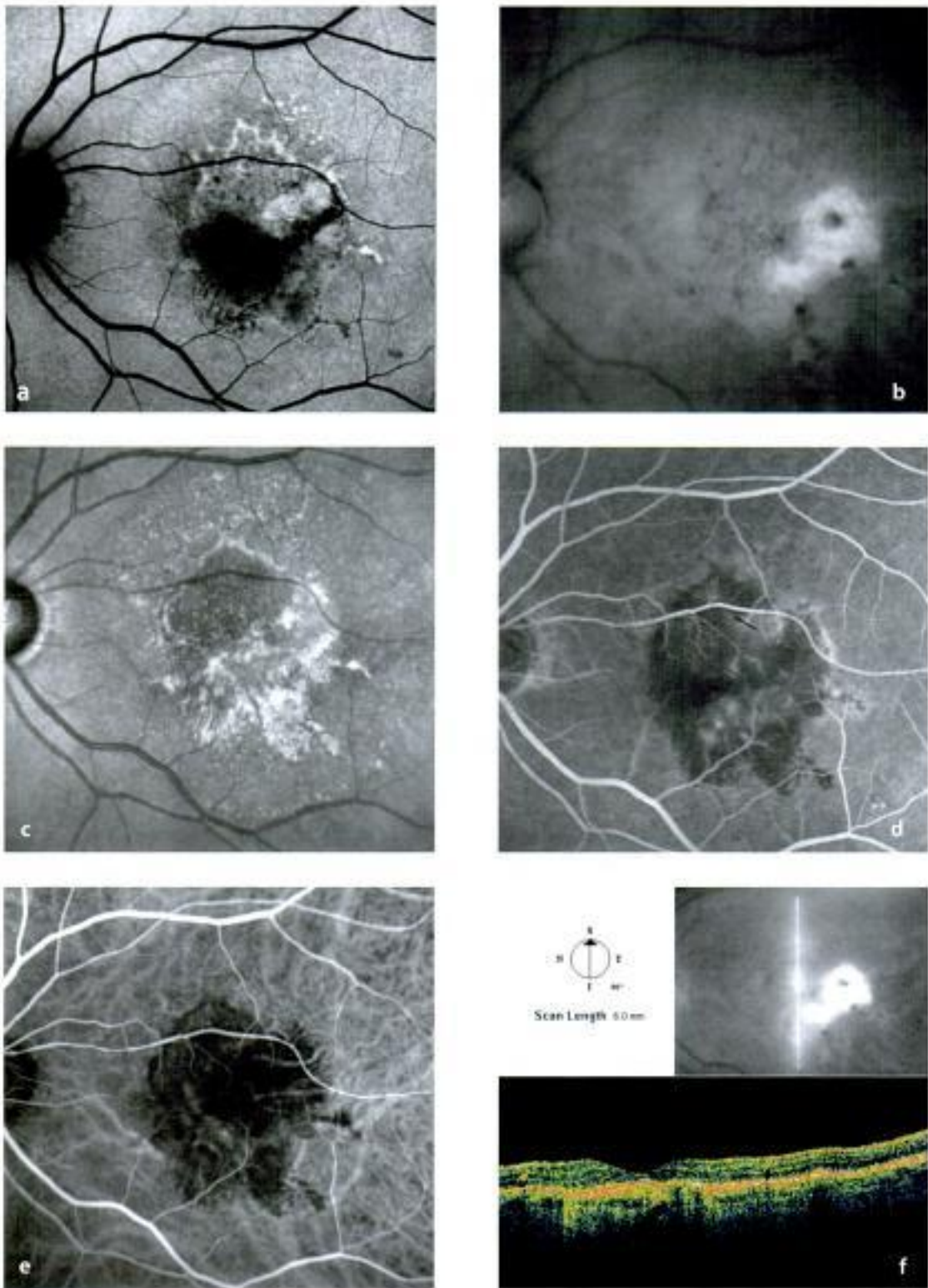
La photocoagulation de cette zone a abouti à la réapplication du décollement de l'épithélium pigmentaire (e, f). Aucune récurrence n'a été observée en 3 ans de suivi.





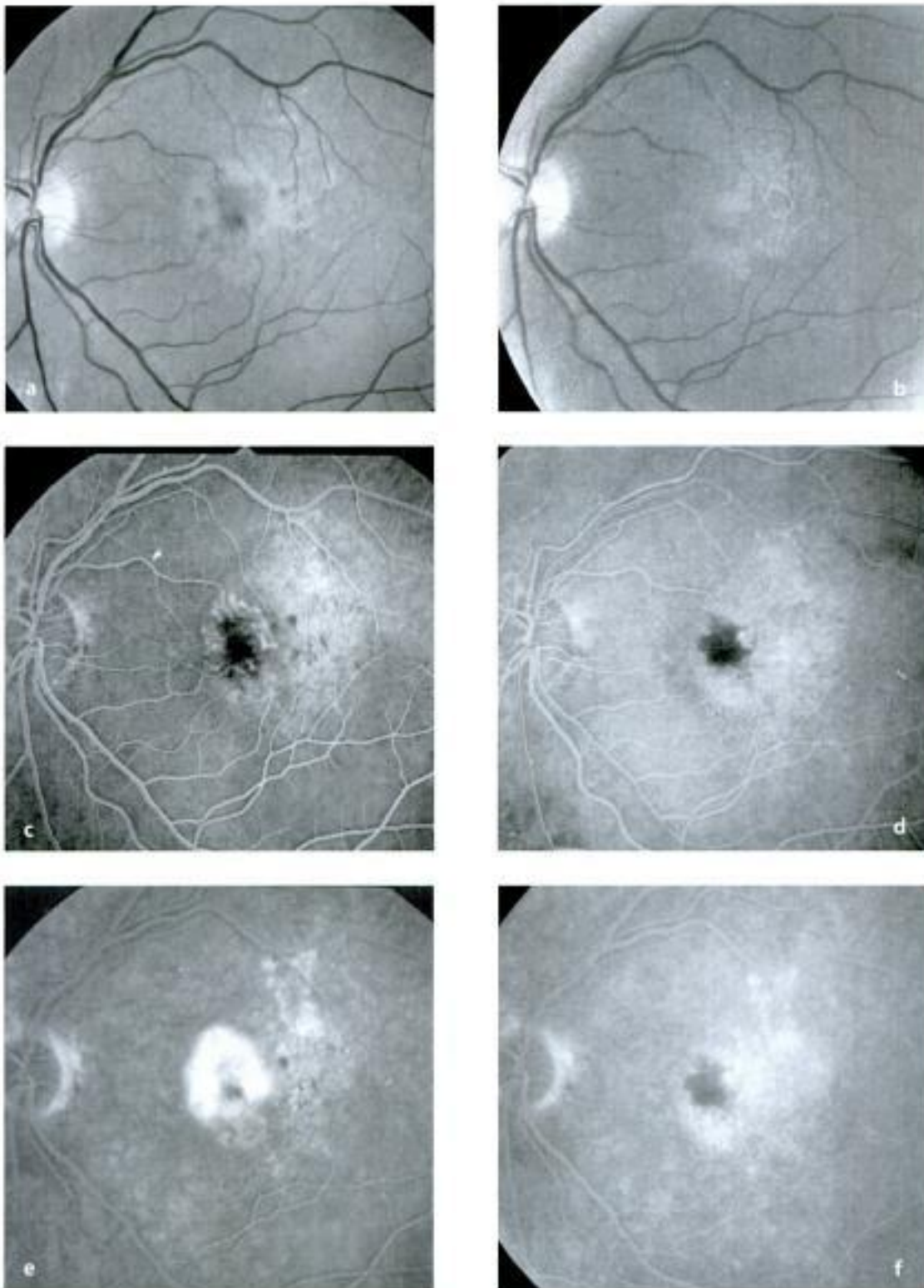
● **Décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) : évolution favorable après photocoagulation**

Avant traitement, aspects en lumière rouge (a), autofluorescence (b), angiographie à la fluorescéine (c) et au vert d'indocyanine (d). Le DEP est saillant, bien identifié en OCT (e et f). L'hyperfluorescence focale observée en ICG guide la photocoagulation directe (laser rouge).



● **Décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) : évolution favorable après photocoagulation (suite)**

Après photocoagulation, aspects en autofluorescence (a), cliché en lumière rouge (b), en lumière bleue (c), angiographie à la fluorescéine (d) et au vert d'indocyanine (e), et OCT (f). Les différents examens permettent de vérifier la réapplication complète du DEP.



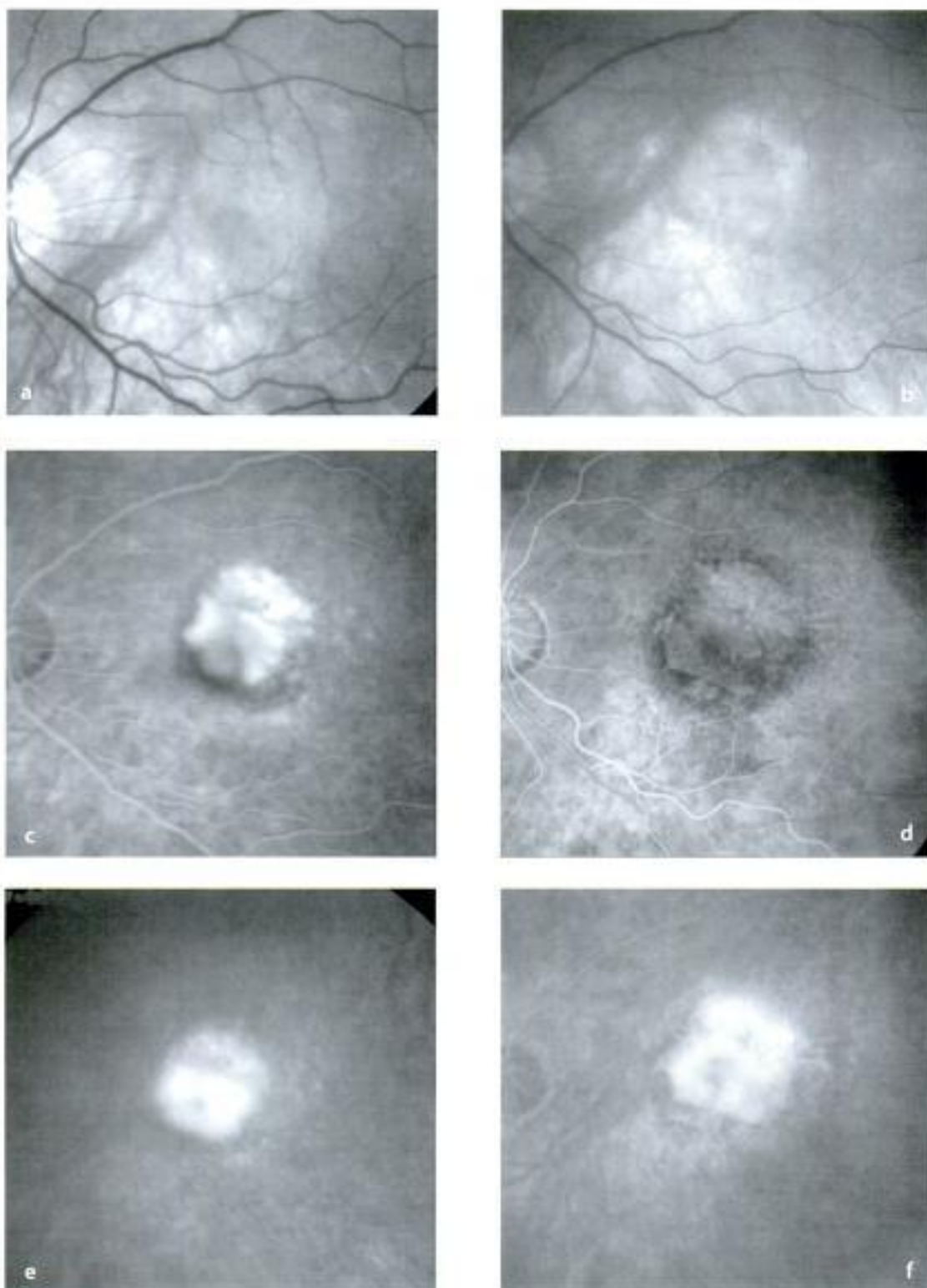
● **Thérapie photodynamique : excellent résultat**

Excellent résultat après une seule séance de thérapie photodynamique.

Avant traitement (a, c, e), on observe une membrane néovasculaire à prédominance visible, rétrofovéolaire. On observe de plus des altérations pigmentaires de voisinage. Une seule séance de thérapie photodynamique a été réalisée.

L'acuité visuelle est passée de 2 à 6/10 après traitement.

Un an et demi après le traitement initial, l'angiographie montre toujours une cicatrice assez sèche avec une simple imprégnation inhomogène de la macula (b, d, f). L'acuité visuelle s'est maintenue à 6/10.

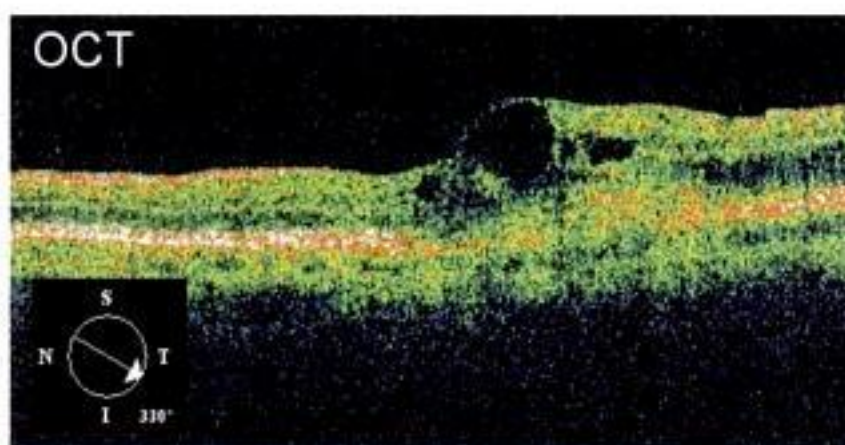
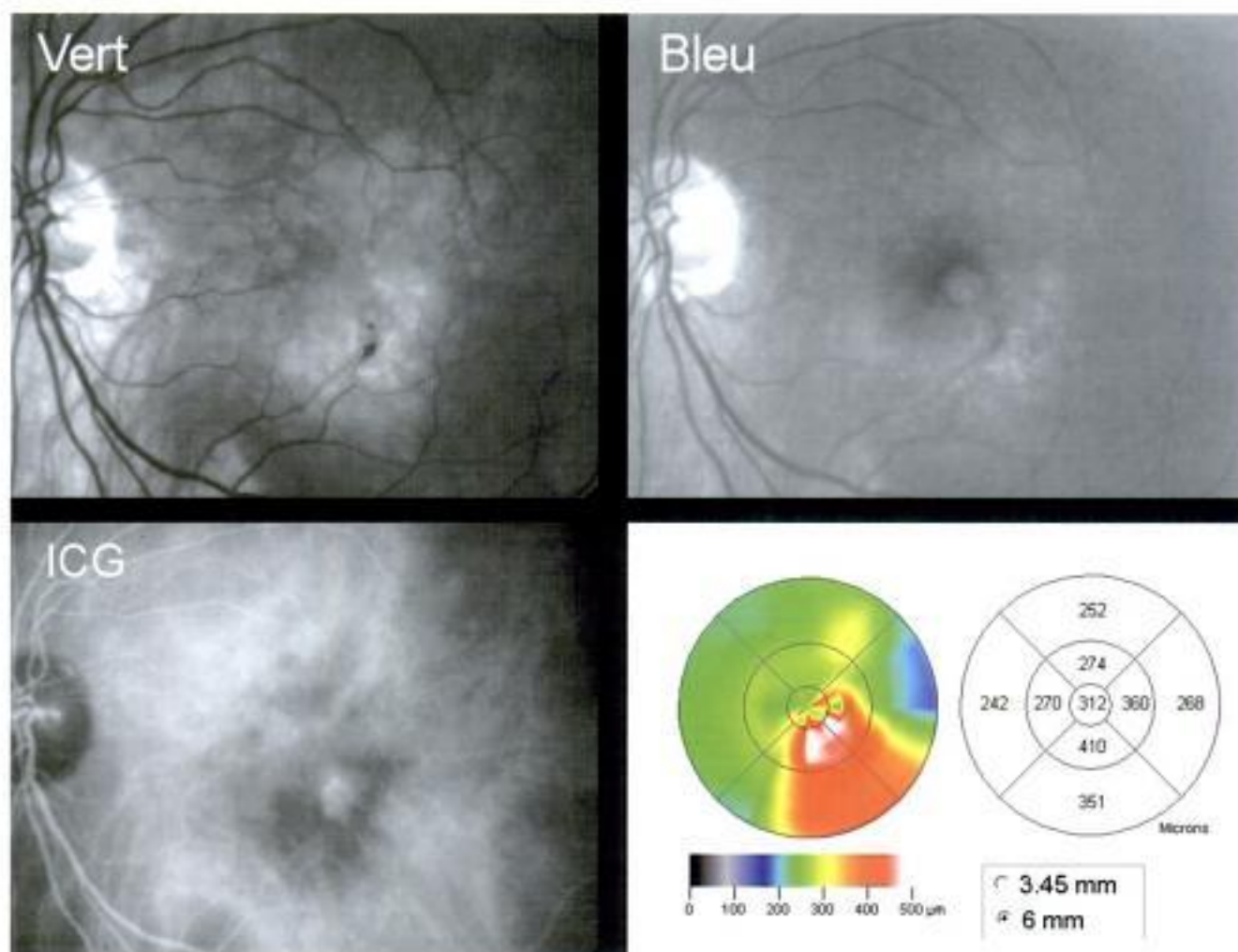


● **Thérapie photodynamique : évolution vers la fibrose d'une membrane néovasculaire visible rétrofovéolaire**

Avant traitement (a, c, e), on observe une lésion grisâtre centrale, dont les berges ne peuvent pas être individualisées sur le cliché en lumière verte. La fluorescence est assez importante en angiographie. La partie centrale apparaît plus active que la partie supéromaculaire, témoignant du caractère mixte de la lésion (néovascularisation à prédominance visible).

Après deux séances de thérapie photodynamique (b, d, f), les limites de la lésion peuvent être appréciées sur le cliché en lumière verte, témoignant de l'existence d'une fibrose. La fibrose se reconnaît également en angiographie sur l'aspect rectiligne ou même concave vers l'extérieur de la fluorescéine. La fibrose se colore simplement sans diffusion réelle de colorant aux temps tardifs.

Hidden page

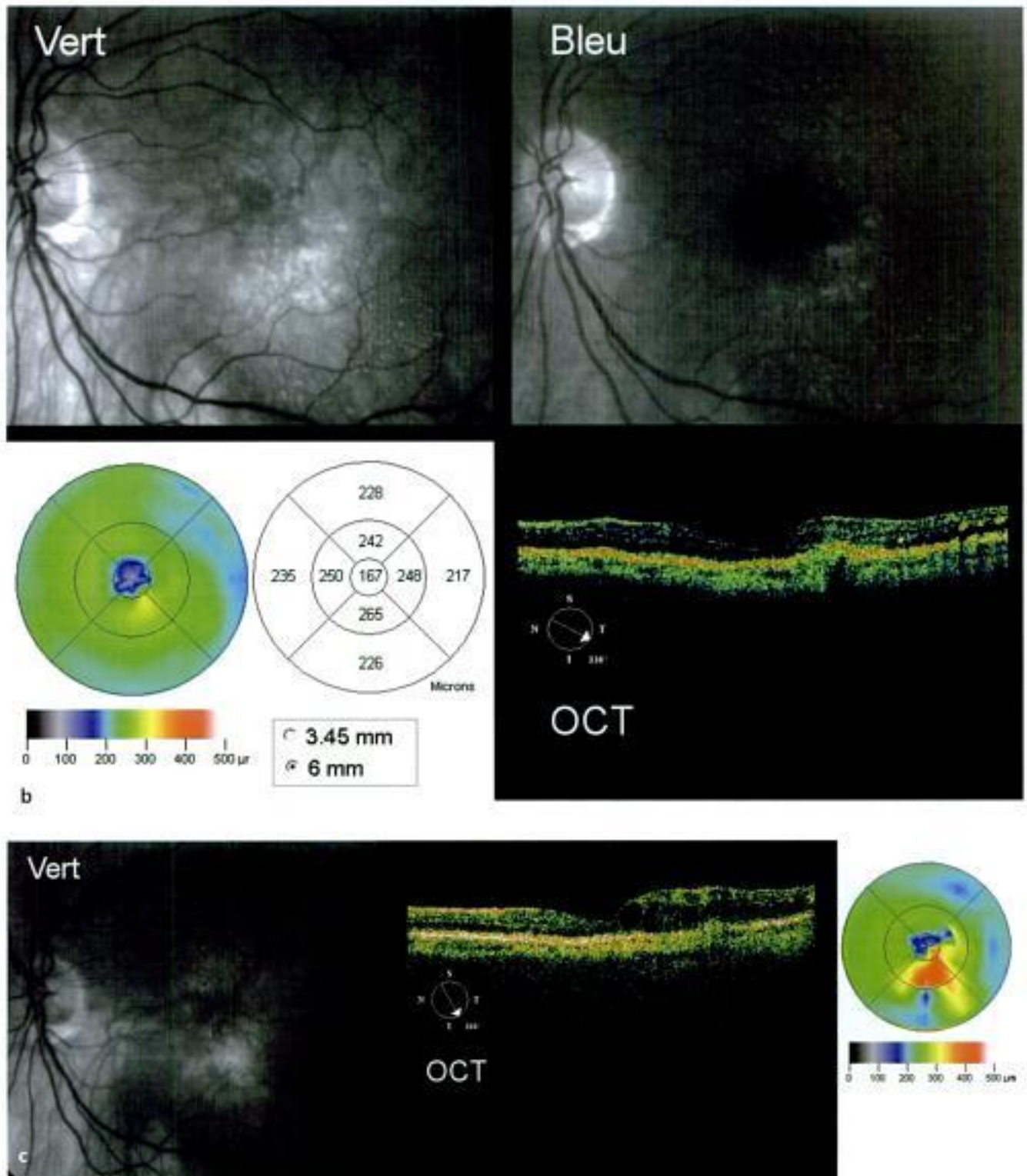


a

● **Anastomose et Avastin®**

Mme C., 69 ans, présente une probable anastomose chorioretinienne à droite. L'acuité visuelle est mesurée à 5/10 de loin, Parinaud 3 de près. Il s'agit de l'atteinte du second œil (l'œil gauche a été traité en PDT avec une stabilisation à 1/10 de loin).

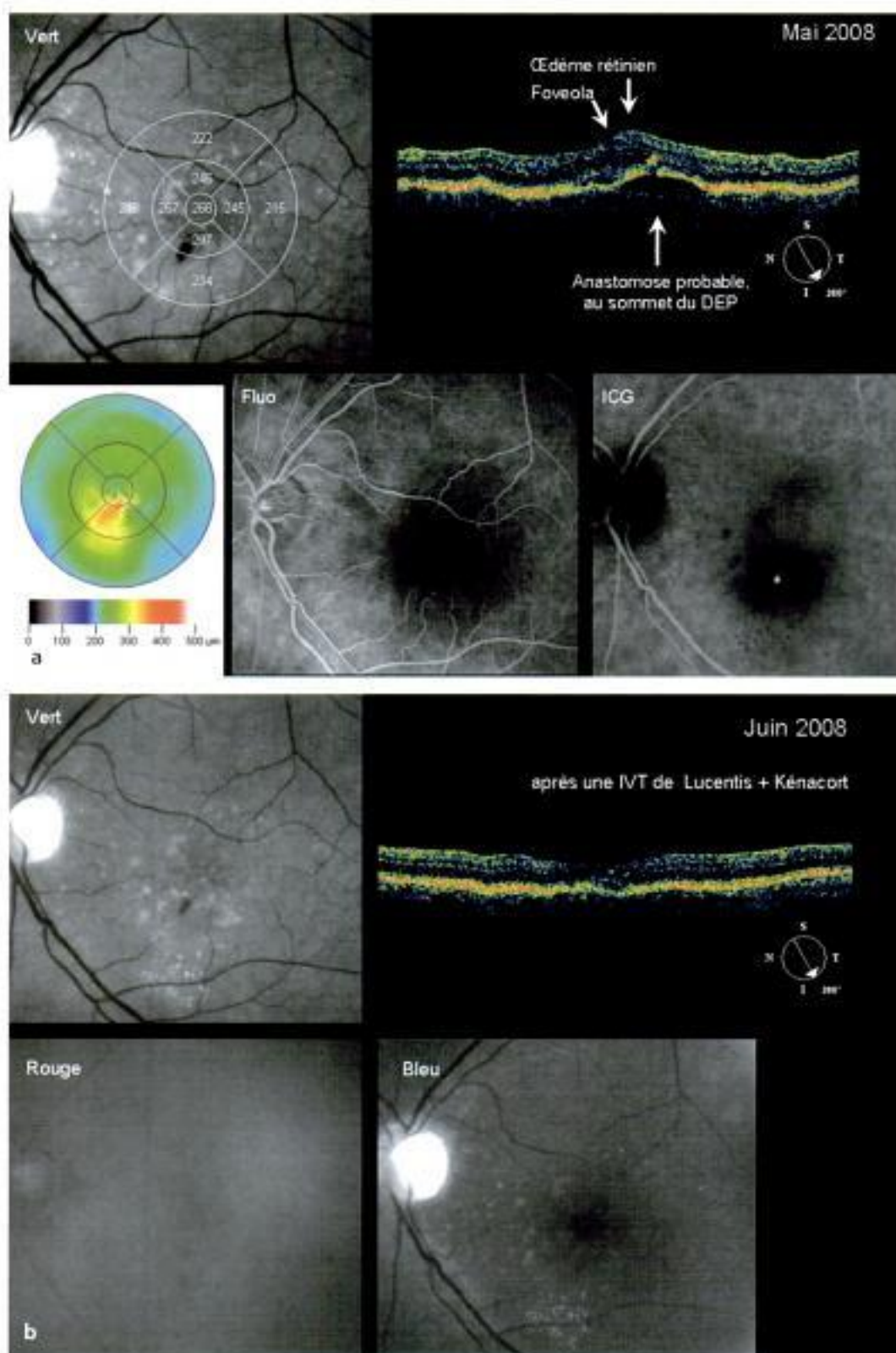
a. On note l'hémorragie ponctiforme sur le cliché monochromatique vert ; le cliché monochromatique bleu montre le refoulement du pigment maculaire xanthophylle par les logettes d'œdème rétinien. Ces logettes sont objectivées en OCT. En angiographie ICG, on vérifie la présence d'une hyperfluorescence focale.



### ● Anastomose et Avastin® (suite)

b. Un mois après une IVT d'Avastin®, l'acuité est remontée à 8/10 de loin, Parinaud 2 de près. L'hémorragie est résorbée. Le cliché bleu montre la bonne visibilité du pigment maculaire traduisant la résorption de l'œdème. La résorption des phénomènes exsudatifs est objectivée par l'OCT. De nouvelles IVT d'Avastin® ont été réalisées après 2 mois, puis après 6 mois devant une discrète reprise de l'œdème.

c. À 2 ans, la patiente garde un aspect cicatriciel avec un aspect de logettes sans nette modification de l'architecture fovéale. Les clichés monochromatiques montrent des phénomènes d'atrophie de l'épithélium pigmentaire. La lésion est considérée comme stabilisée. En plus de l'autosurveillance, des contrôles cliniques sont réalisés tous les 3 mois, un OCT et des clichés monochromatiques tous les 6 mois.

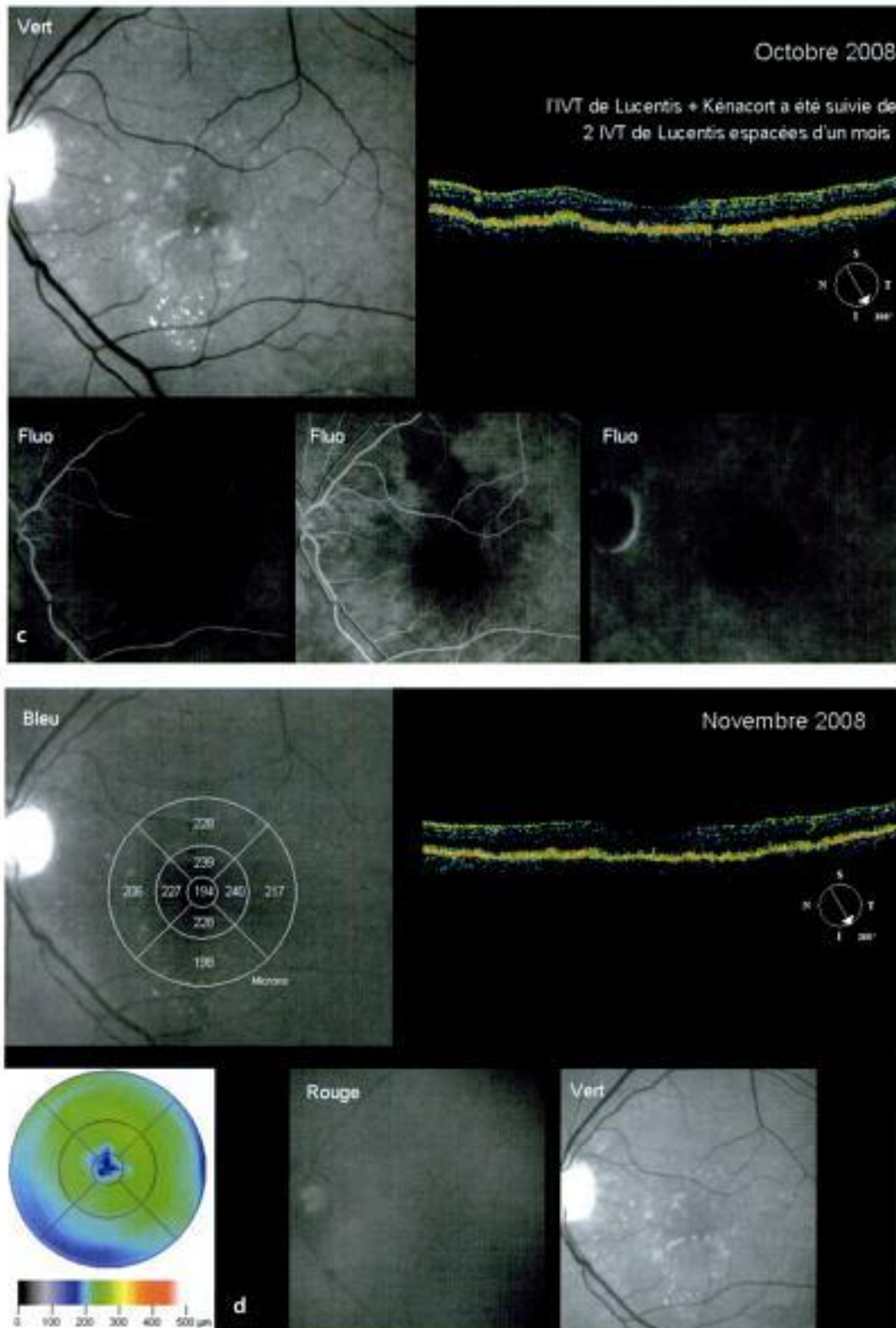


● **Anastomose choriorétinienne traitée par Lucentis® + Kénacort®**

a. En mai 2008, Mme V. consulte devant une gêne visuelle depuis quelques semaines à gauche. On note une hémorragie ponctiforme relativement caractéristique des anastomoses lorsqu'elle est associée à un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) de petite taille et à un œdème rétinien. L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine confirme le diagnostic avec une hyperfluorescence focale. Enfin, en OCT, on observe une zone d'hyperréfectivité cohérente avec le diagnostic. En pratique, on propose une injection intravitréenne combinée de corticoïde (Kénacort®) et d'anti-VEGF (Lucentis®).

b. En juin 2008, après 1 mois, l'aspect est favorable. On remarque quelques exsudats « de résorption » à la partie inférieure de la lésion. En pratique, on propose deux nouvelles IVT de Lucentis® à 1 mois d'intervalle pour tenter de compléter le résultat.

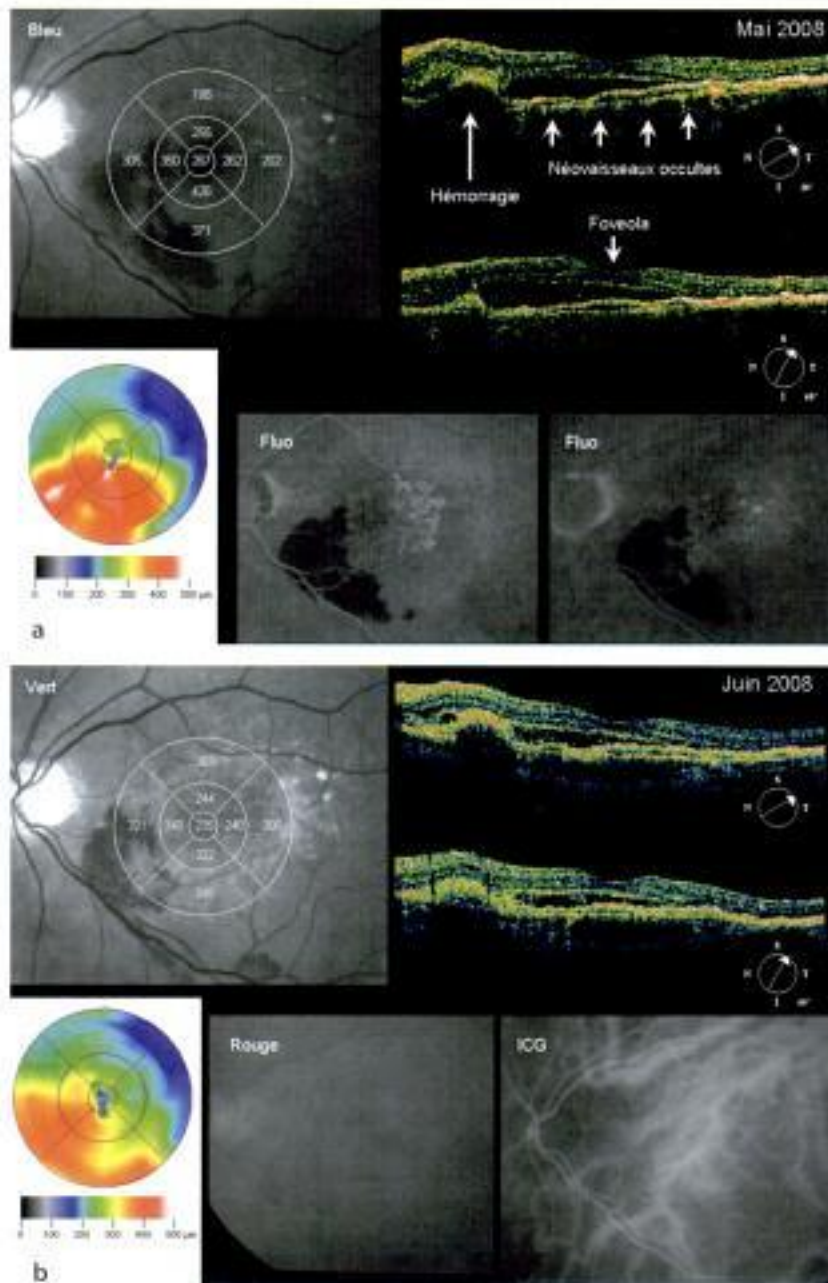




● **Anastomose choroïdiorétinienne traitée par Lucentis® + Kénacort® (suite)**

c. En octobre 2008, l'aspect est favorable. On propose de temporiser.

d. En novembre 2008, l'aspect reste tout à fait favorable à droite comme à gauche. Un nouveau contrôle en imagerie pourrait être réalisé après 3 mois environ.

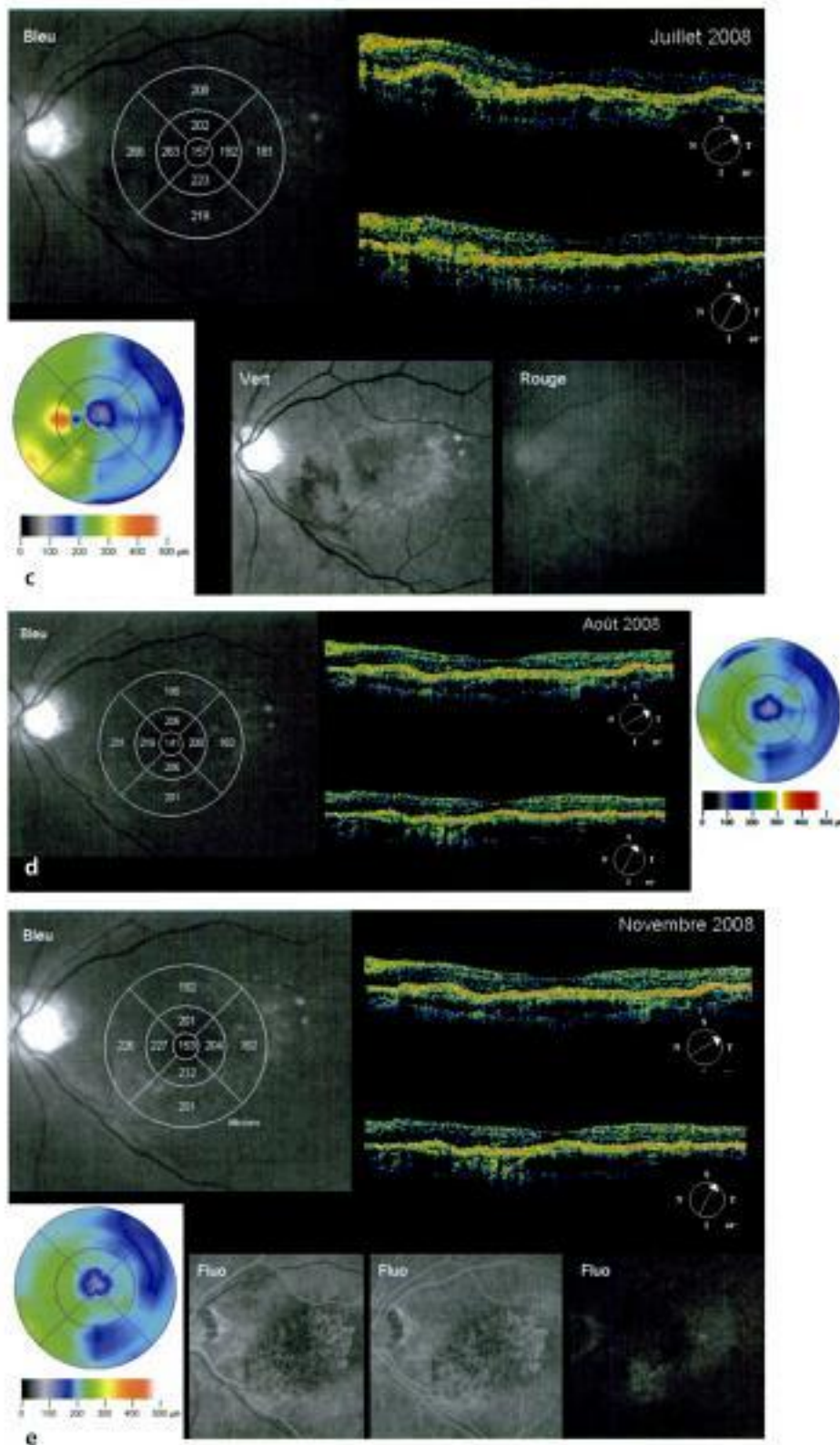


● **Hémorragie et néovaisseaux occultes traités en une session par traitement triple**

Madame T se présente en mai avec une gêne visuelle à gauche en rapport avec une hémorragie sous-rétinienne à la partie nasale et inférieure de la macula, traduisant la présence de néovaisseaux choroïdiens occultes. L'acuité visuelle est conservée de ce côté gauche, avec 8/10 de loin, Parinaud 2 de près.

a. Les clichés monochromatiques montrent à gauche l'hémorragie et des migrations pigmentaires associées aux drusen du pôle postérieur. L'angiographie à la fluorescéine montre une hyperfluorescence plutôt tardive, hétérogène, suivie d'une diffusion dont l'origine est mal précisée, traduisant la présence de néovaisseaux choroïdiens occultes en situation rétrofovéale. En OCT, on note un décollement séreux rétinien (DSR) plus saillant que le chiffre d'acuité ne l'aurait laissé supposer et étendu jusqu'à la zone rétrofovéale. En pratique, malgré l'étendue du DSR qui traduit la présence de néovaisseaux choroïdiens « actifs », l'impression fonctionnelle plutôt favorable depuis quelques semaines et le niveau d'acuité visuelle incitent à temporiser.

b. En juin, l'acuité est diminuée à 5/10 de loin, Parinaud 4 de près. En OCT comme sur les clichés monochromatiques, on note une certaine résorption de l'hémorragie mais le décollement séreux sous-rétinien reste présent. En angiographie ICG, on note une plaque d'hyperfluorescence rétrofovéale. On note aussi une hyperfluorescence focale en regard de la zone hémorragique. L'aspect évoque donc toujours des néovaisseaux choroïdiens évolutifs. L'hémorragie est relativement résorbée mais les phénomènes exsudatifs restent importants, expliquant la gêne fonctionnelle. En pratique, on propose une injection intravitréenne (IVT) de Lucentis® (0,5 mg), associée à la triamcinolone (0,2 mg) et à une thérapie photodynamique (PDT) (25 J/cm<sup>2</sup> appliqués en 83 s).



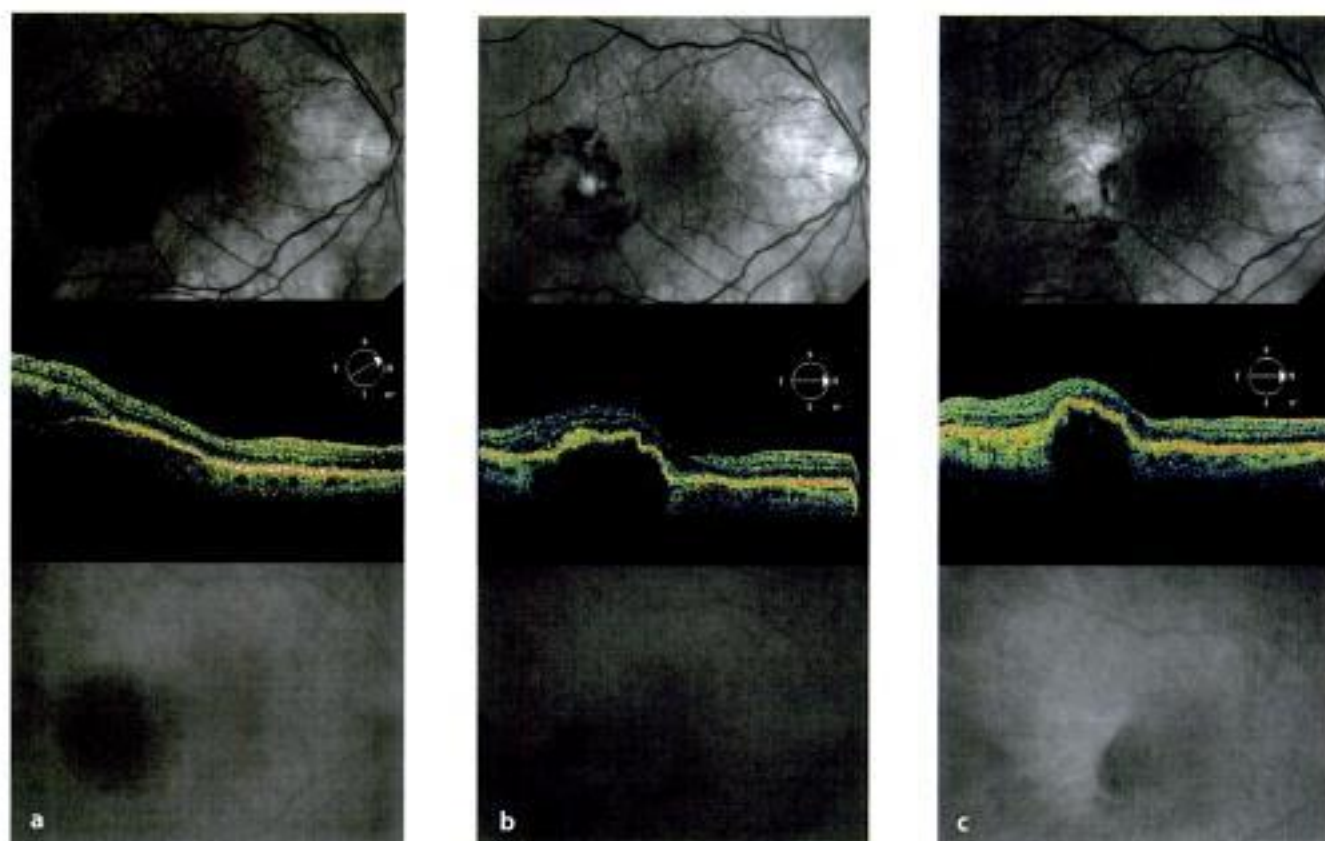
### ● Hémorragie et néovaisseaux occultes traités en une session par traitement triple (suite)

c. En juillet, lors du contrôle à 6 semaines, l'évolution est favorable. On propose de temporiser.

d. En août, l'impression fonctionnelle est favorable. Compte tenu du délai par rapport au traitement initial, on propose une nouvelle IVT de Lucentis® pour tenter de consolider le résultat. Cependant, cette IVT n'est pas réalisée en raison de la survenue d'une fracture du col du fémur qui est opérée.

e. On ne revoit la patiente qu'en novembre, avec pourtant une évolution favorable. L'acuité est mesurée à 7/10 de loin et Parinaud 3 de près. Les clichés monochromatiques et l'angiographie montrent le reliquat néovasculaire, plus étendu vers la partie temporale de la macula. Aux temps tardifs, on n'observe pas de vraie diffusion du colorant. Enfin en OCT, on vérifie de ce côté gauche la résolution complète des phénomènes exsudatifs. On note un certain amincissement rétinien. L'aspect est cicatriciel avec une minime atrophie. On propose de temporiser. Un nouveau contrôle en imagerie est prévu après 3 mois environ pour vérifier l'absence de reprise évolutive.

## Cas cliniques thérapeutiques plus difficiles, reprises évolutives



### ● Déchirure de l'épithélium pigmentaire

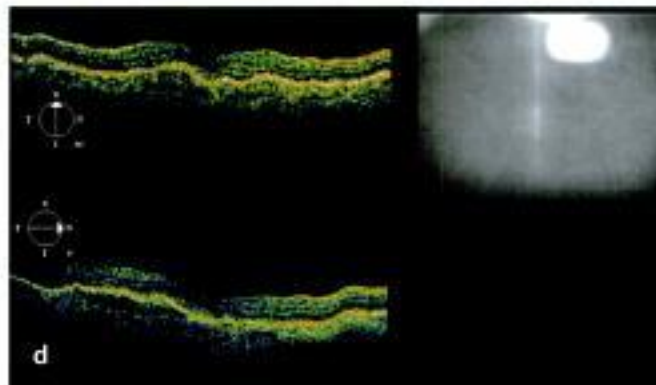
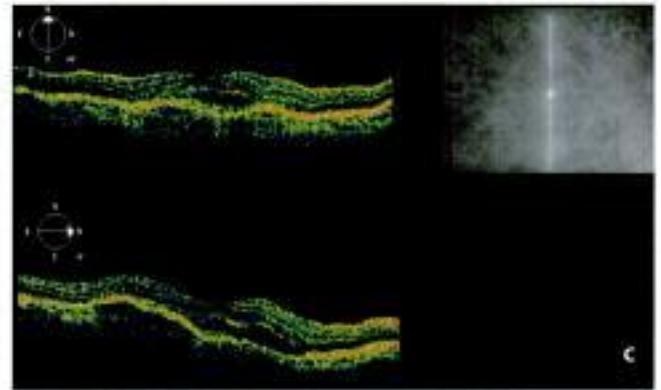
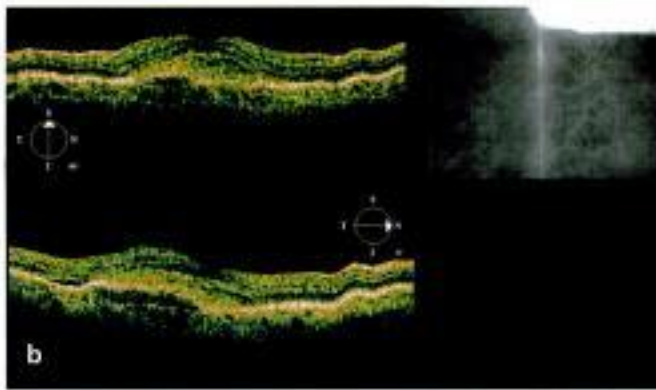
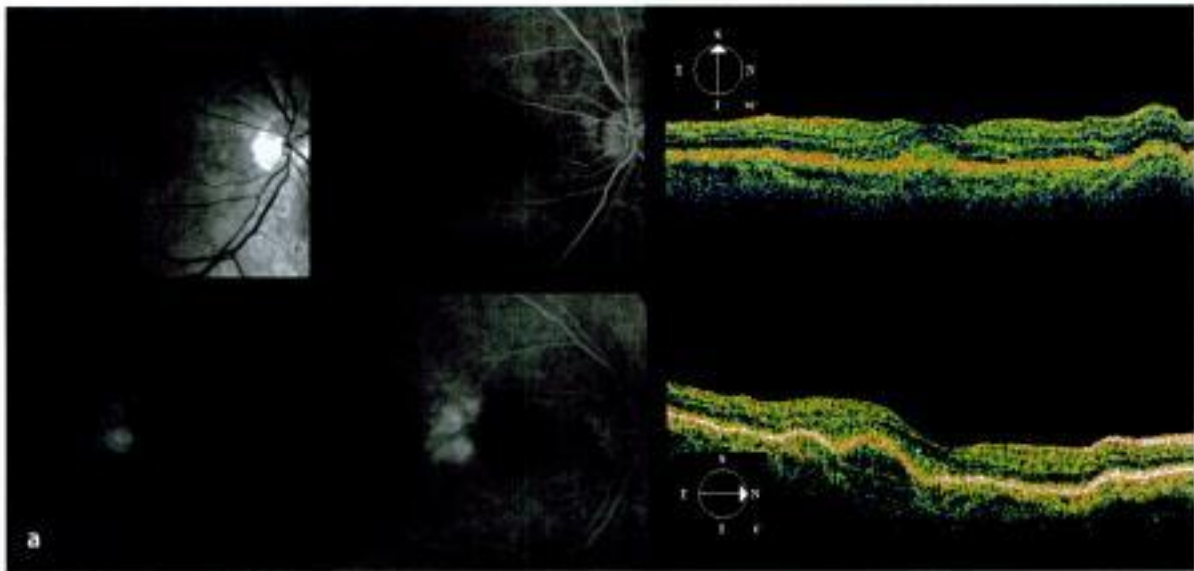
Mme B. consulte pour une gêne visuelle récente à droite. Elle a été traitée à plusieurs reprises pour des néovaisseaux de la DMLA à gauche, qui sont actuellement stabilisés.

a. Lors de l'examen initial, les clichés monochromatiques montrent une hémorragie à la partie temporale de la macula, associée à un soulèvement jusqu'à la rétine maculaire. En angiographie, les diffusions tardives évoquent des néovaisseaux choroïdiens occultes rétrofovéaux. En OCT, le soulèvement de l'épithélium pigmentaire avec hyporéflexivité sous-jacente confirme cette hypothèse. Le soulèvement de l'épithélium pigmentaire, relativement plan, affleure la zone centrale. L'acuité visuelle est à 6/10 de loin, Parinaud 2, avec métamorphopsies de ce côté droit. Compte tenu de l'acuité visuelle et de la localisation des néovaisseaux, l'abstention thérapeutique est proposée dans un premier temps.

b. Après 1 mois, le syndrome maculaire s'accroît. L'acuité est passée à 4/10, Parinaud 3, avec une majoration des métamorphopsies. Pourtant les clichés monochromatiques montrent la résorption de l'hémorragie. En OCT, on observe l'augmentation de l'épaisseur du soulèvement de l'épithélium pigmentaire, à présent nettement étendu à la zone centrale, ce qui explique la symptomatologie. L'œdème prédomine à la partie temporale de la lésion, ce qui est un élément rassurant. Une IVT de Lucentis® est réalisée.

c. La patiente est revue de nouveau après 1 mois. L'évolution fonctionnelle est favorable, avec la quasi-résolution des métamorphopsies, une acuité remontée à 6/10, Parinaud 2. Les clichés monochromatiques (rouge) montrent une certaine diminution du soulèvement maculaire mais surtout une déchirure de l'épithélium pigmentaire limitée à la partie temporale de la lésion. L'OCT confirme cet aspect. On propose une seconde IVT d'anti-VEGF pour tenter poursuivre la diminution des phénomènes exsudatifs.

Les déchirures de l'épithélium pigmentaire ne sont pas rares lors de la prise en charge des soulèvements de l'EP par anti-VEGF. Lorsque la déchirure respecte la zone centrale, elle reste compatible avec une stabilité ou une amélioration des performances visuelles. Contrairement à ce qui était de règle après photocoagulation ou thérapie photodynamique, la survenue d'une déchirure n'est pas un élément qui inciterait à interrompre un traitement par anti-VEGF.



### ● Efficacité progressive de l'anti-VEGF

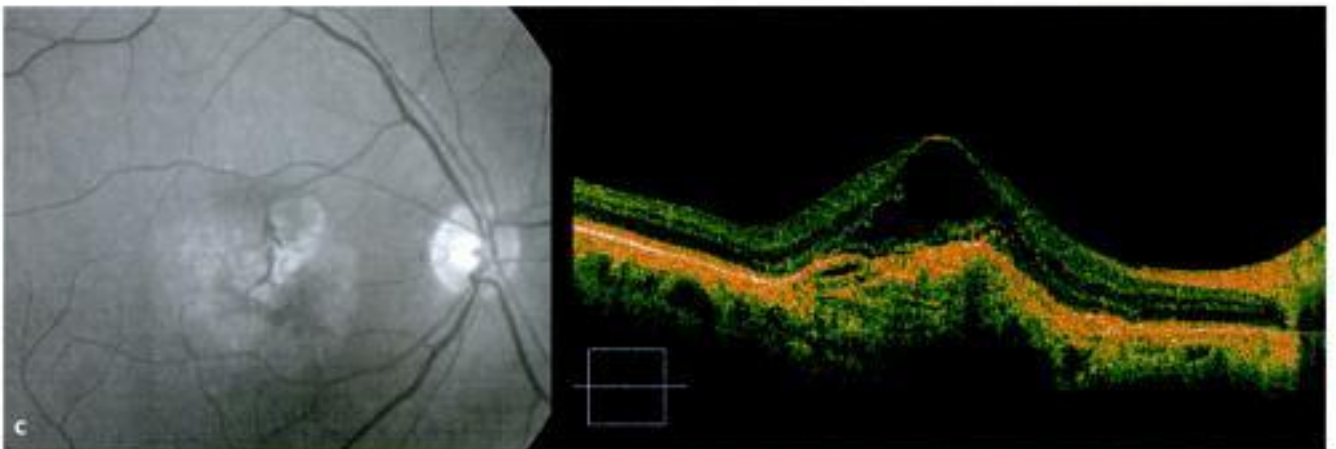
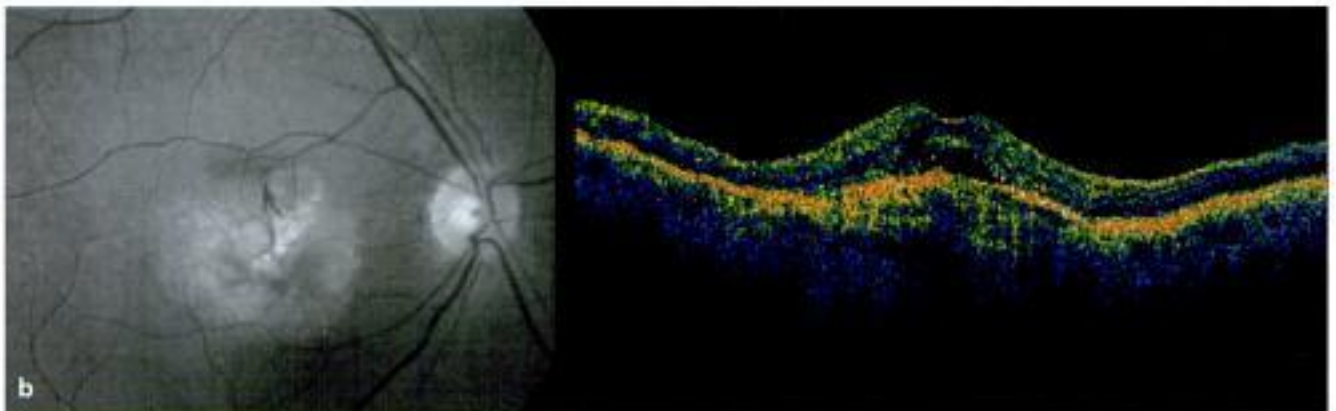
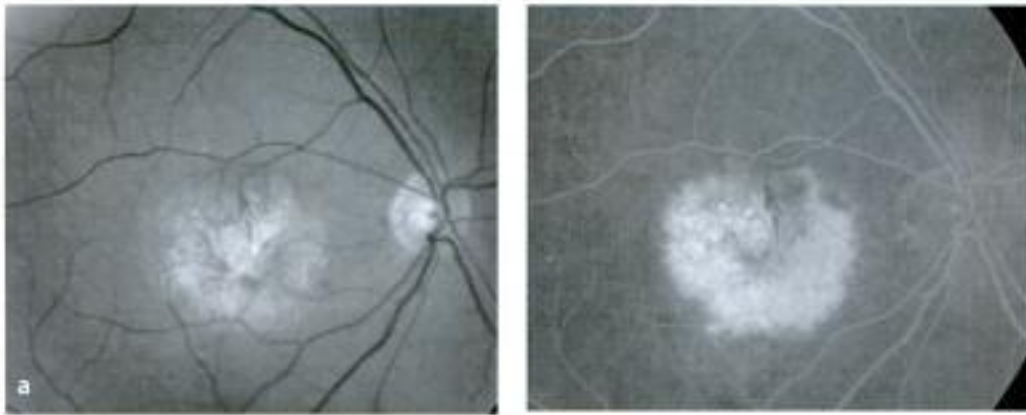
M. L., 82 ans. **a.** On note des diffusions tardives de colorant et un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire traduisant la présence de néovaisseaux choroïdiens occultes encore peu évolutifs. Sur la coupe verticale de l'OCT, la zone d'hyperréflexivité sous la fovéola peut correspondre à de la fibrine ou à du matériel (un cliché en autofluorescence aurait pu faire le diagnostic différentiel). L'acuité visuelle reste mesurée à 6/10, Parinaud 3, et l'abstention thérapeutique est proposée dans un premier temps.

**b.** Après 3 mois, le patient consulte devant une baisse d'acuité visuelle à 4/10, Parinaud 4. Bien qu'on n'observe qu'un fin décollement séreux rétinien (DSR) sur la coupe horizontale de l'OCT, l'hyperréflexivité évoque la présence de fibrine. On remarque par ailleurs que l'architecture fovéale est relativement conservée. Une série de 3 injections intravitréennes (IVT) de Lucentis® est proposée.

**c.** 1 mois après la première IVT de Lucentis®, l'acuité reste inchangée. En OCT, l'aspect est un peu mitigé, avec une résorption de la fibrine mais une majoration du DSR. On propose de poursuivre le schéma thérapeutique avec deux autres IVT de Lucentis®.

**d.** 1 mois après la 3<sup>e</sup> IVT de Lucentis®, les phénomènes exsudatifs rétinien sont résolus. Il persiste un soulèvement de l'épithélium pigmentaire qui incite à poursuivre une surveillance attentive.

Hidden page



### ● Évolution chronique avec nécessité de traitements itératifs

a. Cliché en lumière verte et temps tardif de l'angiographie d'un patient de 75 ans présentant une lésion néovasculaire occulte active.

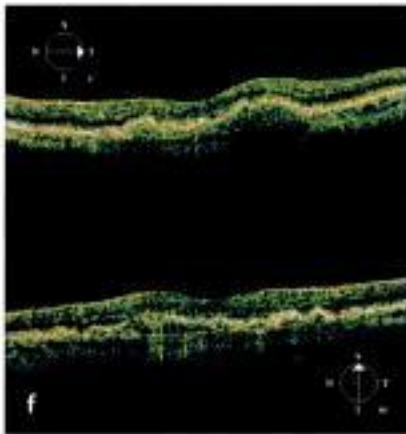
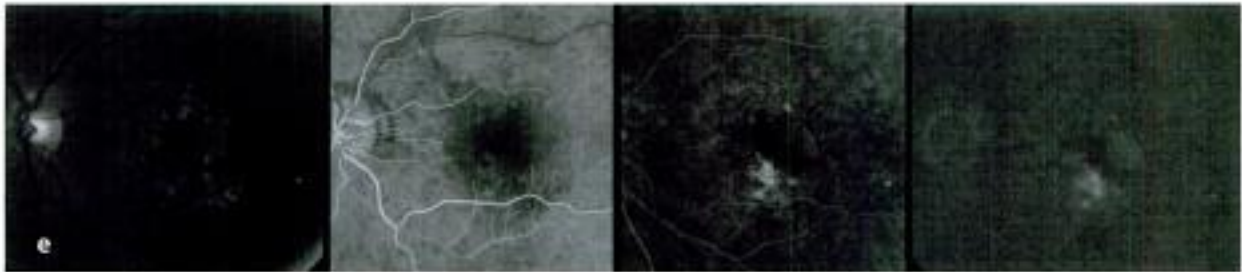
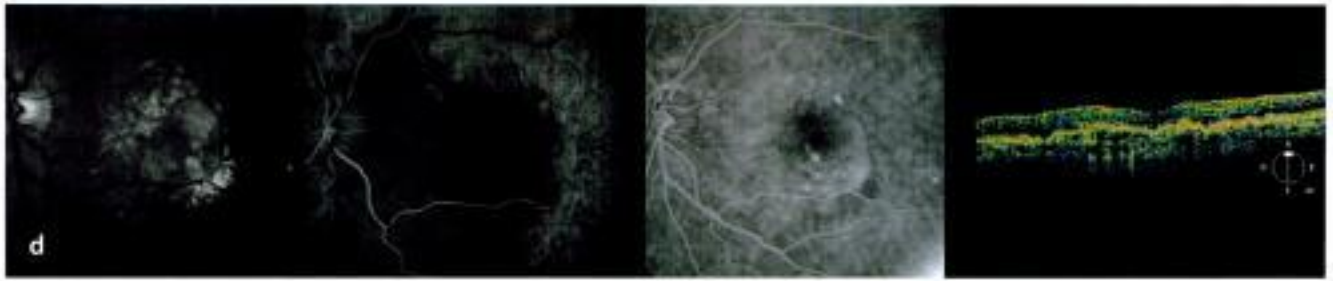
b. Cliché en lumière verte et coupe horizontale de l'OCT après 6 IVT de Lucentis®.

c. Après 9 IVT de Lucentis®.

Malgré les traitements itératifs, il persiste un certain degré de décollement séreux de la rétine sensorielle maculaire. Les traitements sont à chaque fois proposés en raison du maintien d'une assez bonne acuité visuelle (20/40) sur un œil fonctionnellement unique.

Hidden page



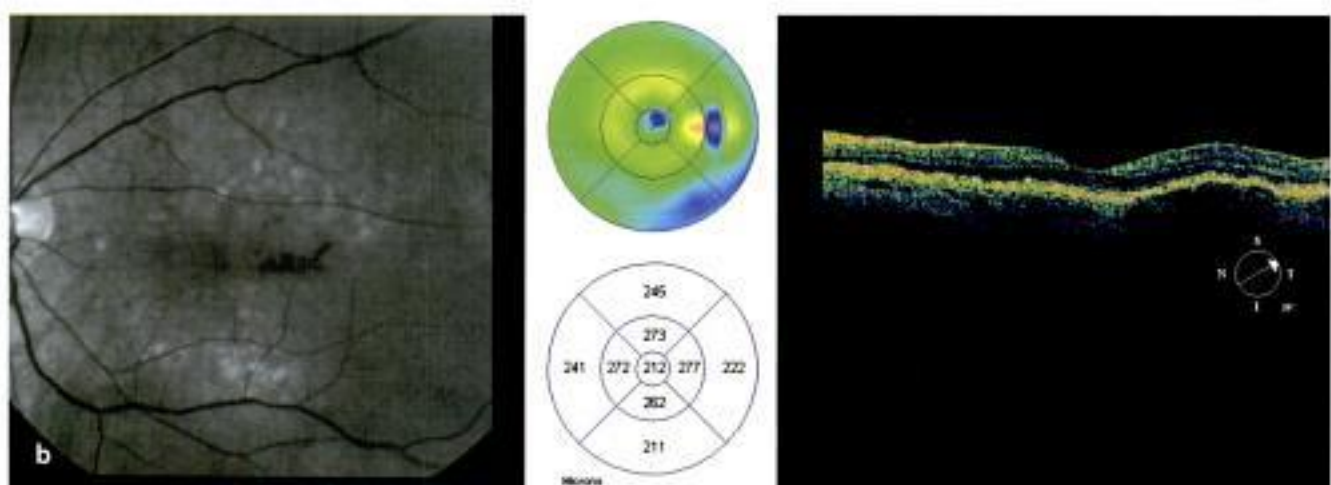


### ● Néovaisseaux occultes avec soulèvement vascularisé de l'épithélium pigmentaire et probable anastomose (suite)

d. 1 mois après la 3<sup>e</sup> IVT de Lucentis®, l'aspect OCT est encore amélioré, avec un quasi-affaissement du soulèvement de l'épithélium pigmentaire (mais il s'agit ici de la coupe verticale). En angiographie, il persiste le remplissage du soulèvement de l'épithélium pigmentaire en temporal. On propose cependant de temporiser, avec une autosurveillance et un contrôle en imagerie à 3 mois.

e. Après 3 mois, l'évolution reste stable. On remarque la résorption progressive des exsudats sur les clichés monochromatiques, la diminution progressive des diffusions en angiographie à la fluorescéine.

f. Enfin, en OCT, l'architecture fovéale reste conservée. Il persiste un simple soulèvement de l'épithélium pigmentaire par le reliquat néovasculaire. La relative isoréflexivité de ce soulèvement pourrait être un élément de pronostic favorable vis-à-vis du risque de récurrence ultérieure.

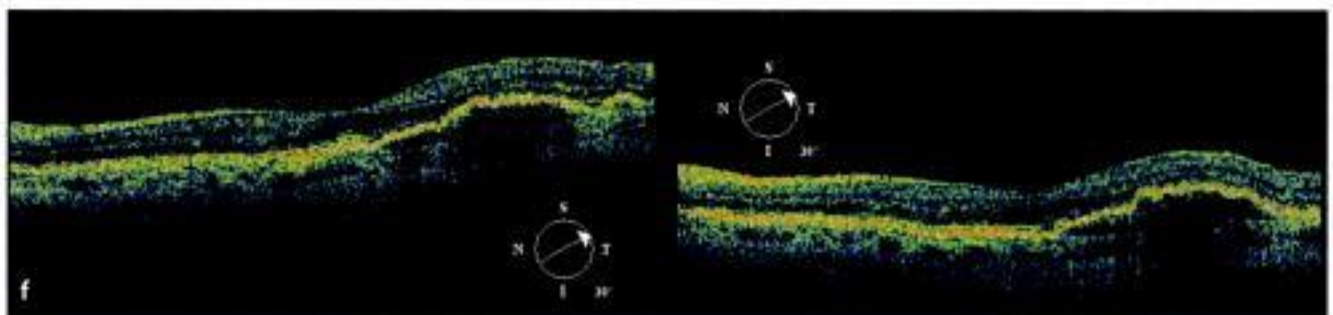
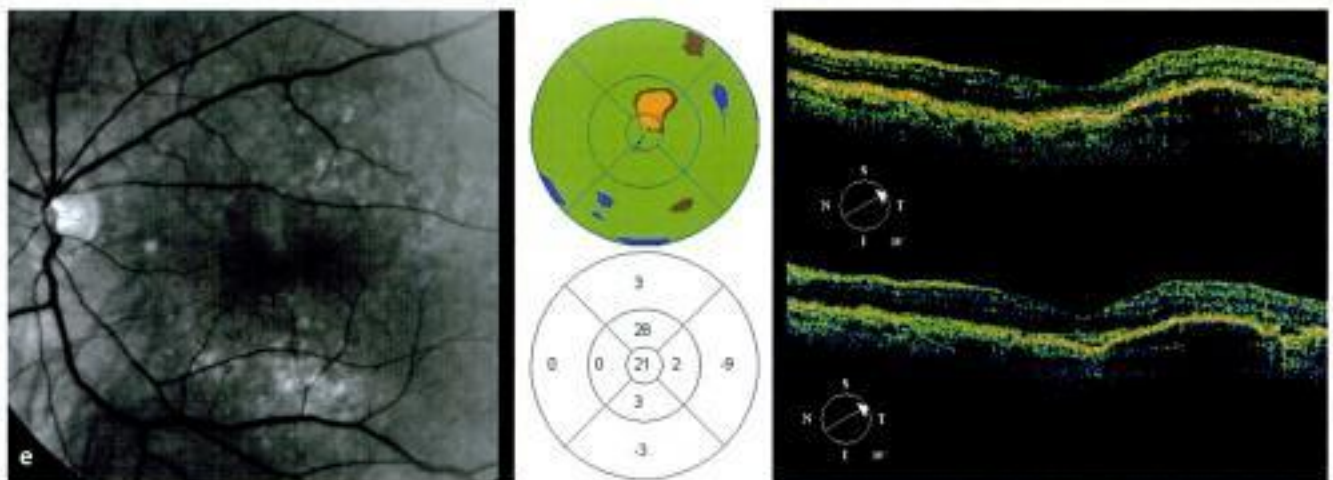
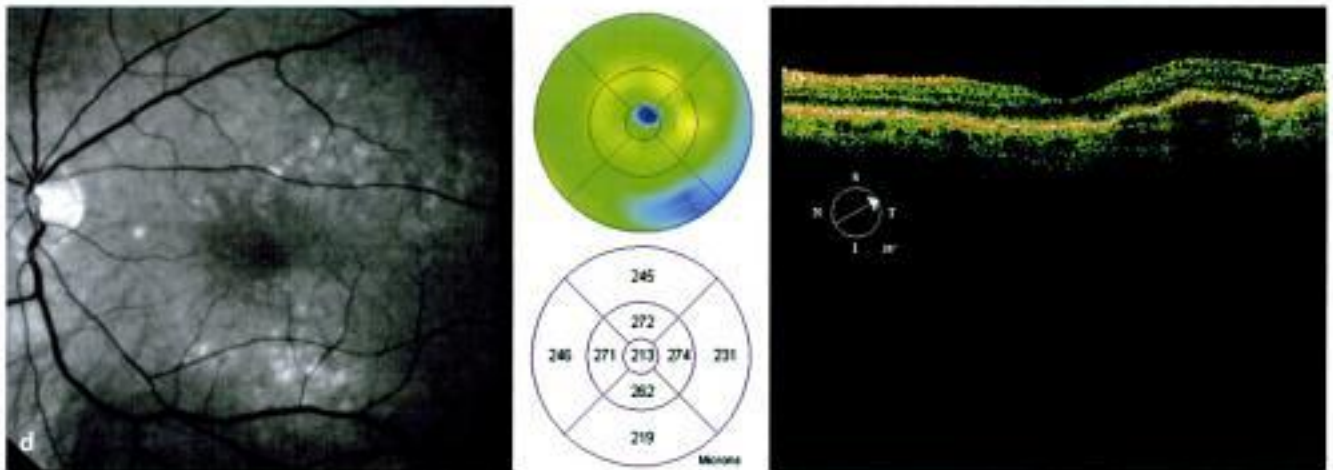


● **Reprises évolutives de néovaisseaux occultes**

Mme J., 61 ans, présente un œil gauche fonctionnellement unique. L'œil droit a bénéficié de plusieurs thérapies photodynamiques pour le traitement de néovaisseaux choroïdiens occultes (a). À gauche, l'aspect est sans particularité, en dehors de quelques drusen séreux.

b. En février 2007, des clichés monochromatiques et un OCT sont effectués à titre systématique de ce côté gauche. La coupe à 30° montre un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire. Cet aspect, corrélé à une microhémorragie visible sur le cliché vert, évoque la présence de néovaisseaux choroïdiens juxtafovéaux. L'absence de modification fonctionnelle sur cet œil unique incite à temporiser dans un premier temps.

c. En juin, la patiente signale quelques métamorphopsies. Les clichés monochromatiques montrent la quasi-résorption de l'hémorragie. L'angiographie montre quelques diffusions de colorant aux temps tardifs. L'OCT objective un fin décollement séreux rétinien (DSR) adjacent au soulèvement de l'épithélium pigmentaire (EP). Les signes fonctionnels et la présence d'un DSR font proposer 2 IVT de Lucentis® espacées de 1 mois.

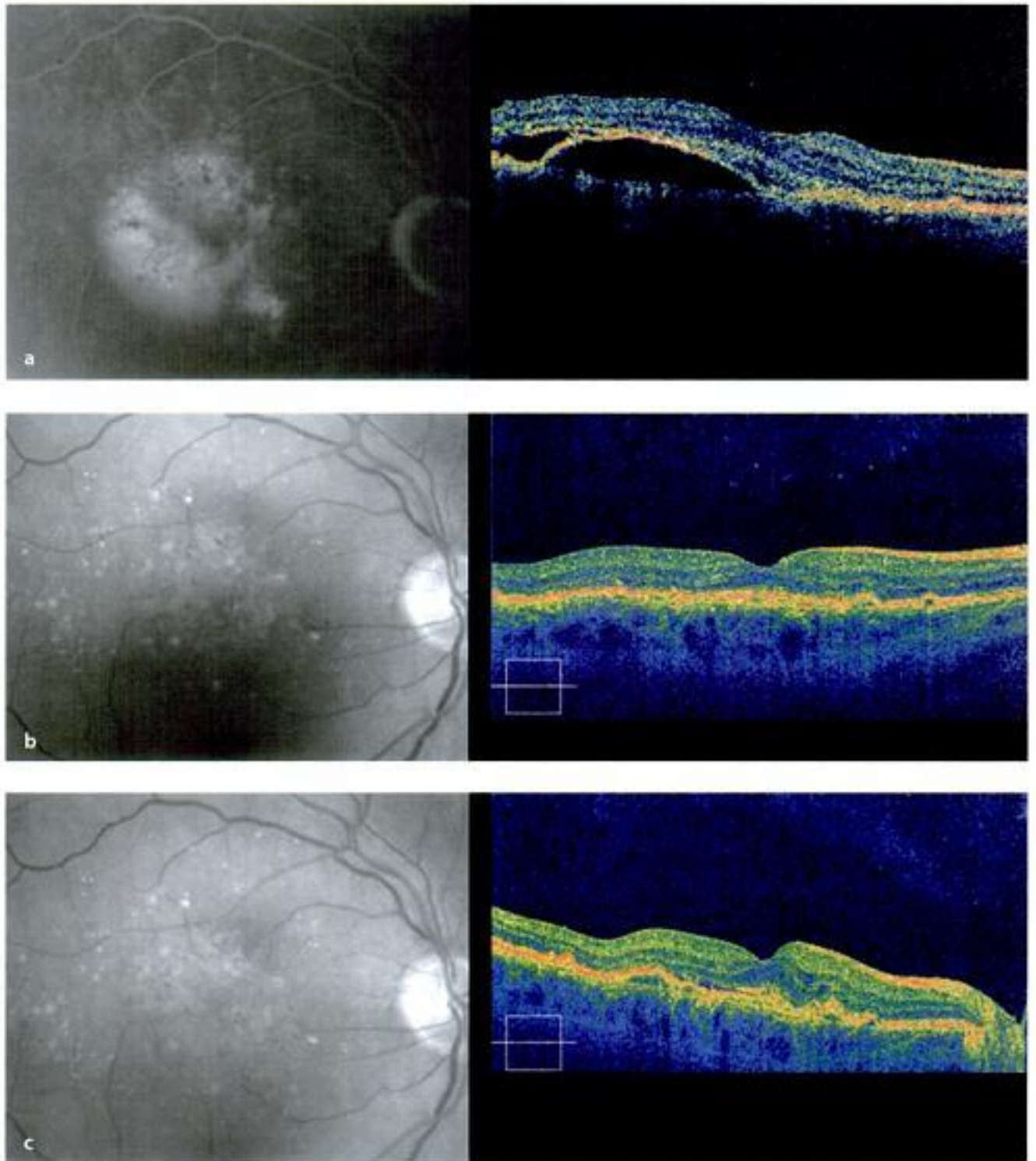


### ● Reprises évolutives de néovaisseaux occultes (suite)

d. En septembre, l'évolution anatomique et fonctionnelle est satisfaisante. On propose de temporiser.

e. En février 2008, l'évolution anatomique et fonctionnelle reste favorable. En revanche, en mars, la patiente signale une reprise des métamorphopsies depuis une quinzaine de jours, avec une impression bien décrite de scotome relatif paracentral inférieur. La symptomatologie peut être corrélée avec l'image OCT : sur le *mapping* différentiel entre février et mars 2008, on note une majoration de l'épaisseur rétinienne à la partie temporale supérieure de la zone juxtafovéale. Une nouvelle IVT de Lucentis® est proposée et réalisée.

f. Par la suite, le soulèvement de l'EP reste suspect parce que relativement hyporéfléctif (à gauche : juin 2008 ; à droite : septembre 2008). En revanche, l'évolution globale est favorable, sans modification de l'architecture fovéale, ce qui est cohérent avec l'évolution fonctionnelle.

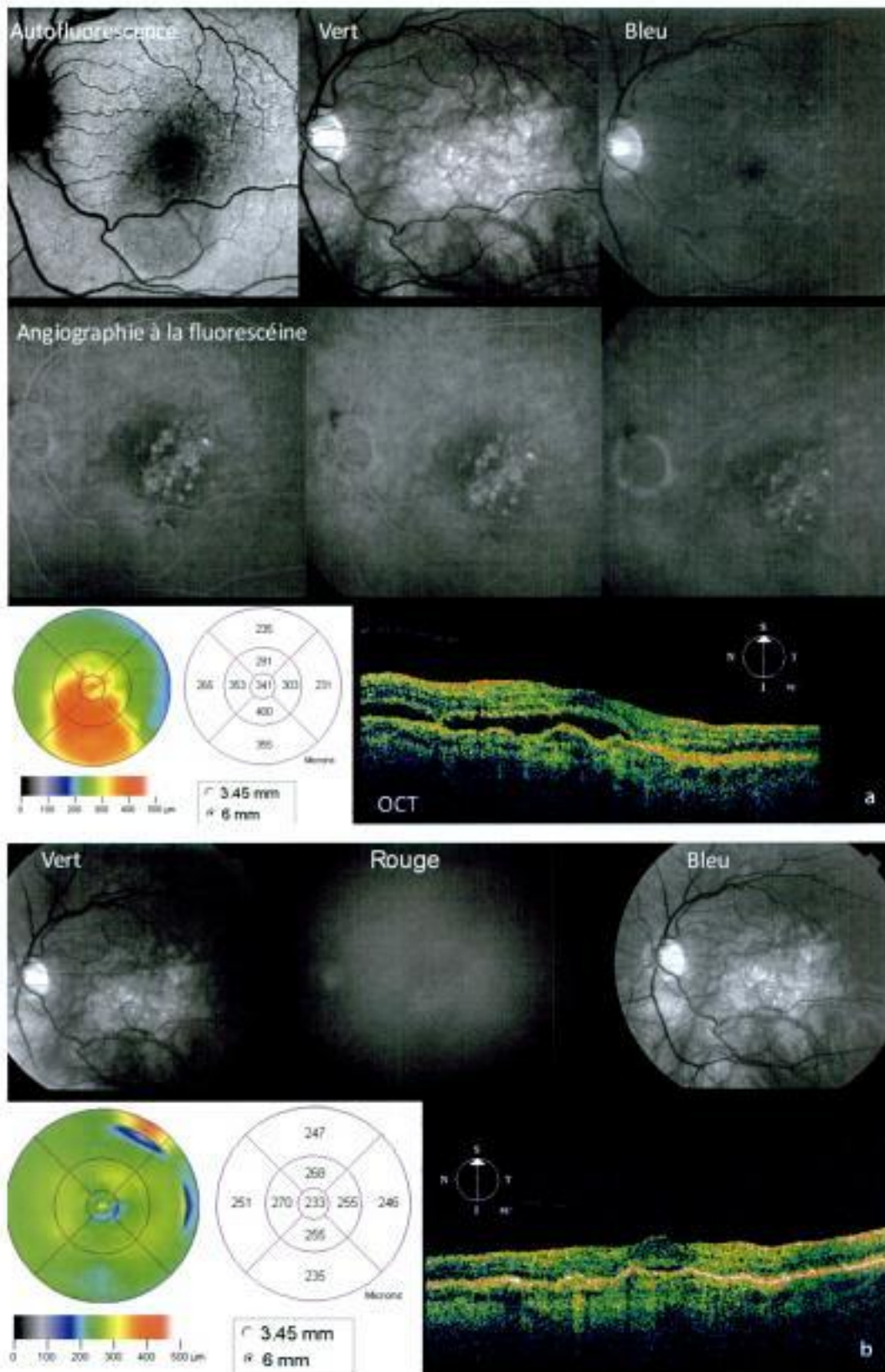


● **Évolution transitoirement satisfaisante, suivie d'une récurrence**

a. Angiographie à la fluorescéine (cliché à 3 min 43) et coupe horizontale de l'OCT, avant traitement, montrant une néovascularisation occulte associée à un décollement de l'épithélium pigmentaire.

b. Après 3 injections intravitréennes de Lucentis®, le cliché vert et l'OCT ne montrent plus d'exsudation.

c. 3 mois plus tard, on note une récurrence progressive de l'exsudation, amenant à reprendre les injections.

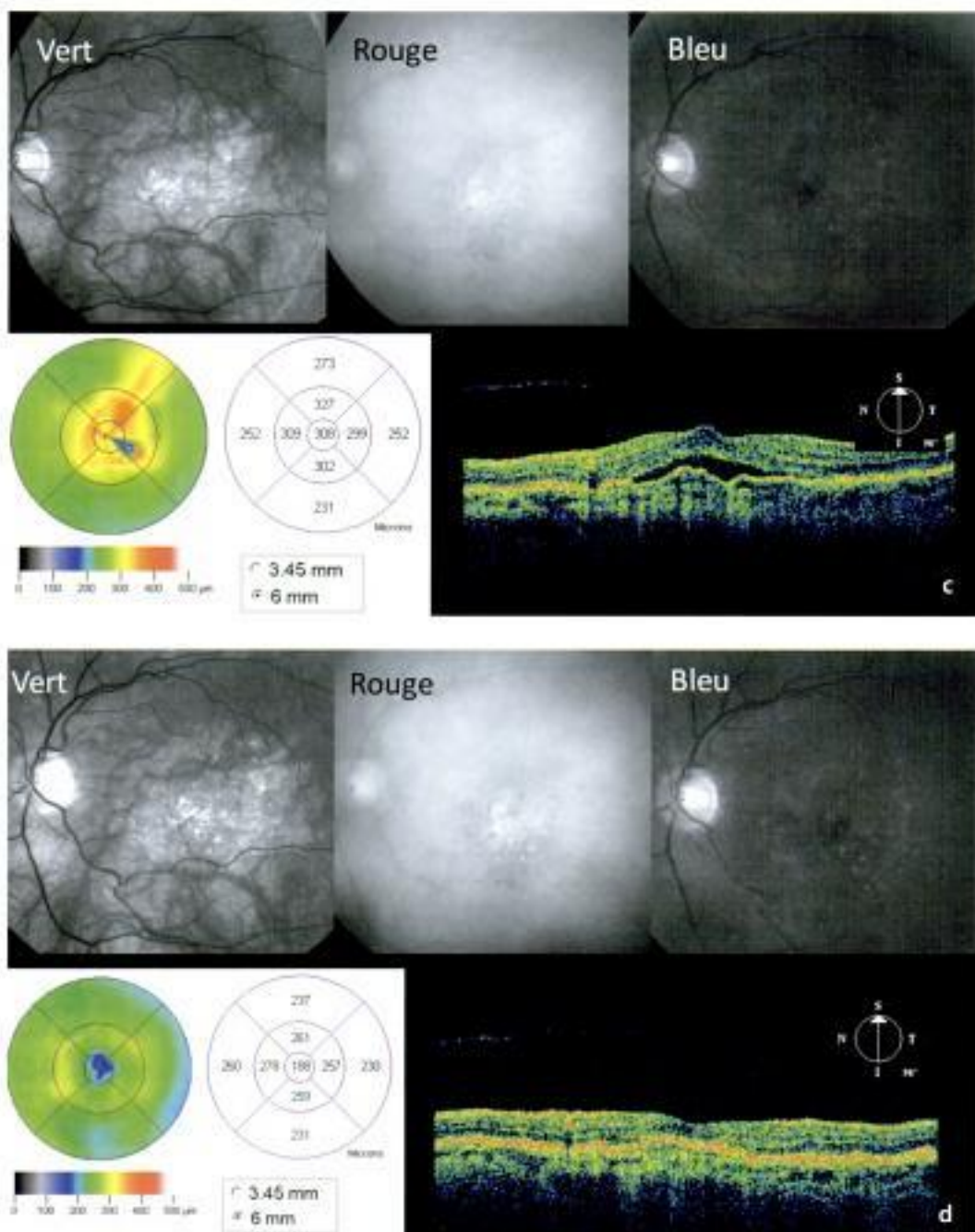


### ● Reprises itératives des phénomènes exsudatifs à l'arrêt des anti-VEGF

Février 2006 : Mme V. présente un syndrome maculaire à gauche depuis quelques semaines. L'acuité est à 4/10 de loin, Parinaud 4 de près.

a. En OCT, le décollement séreux rétinien (DSR) est plus important que ne le laisserait supposer les minimes diffusions observées en angiographie. Le soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire traduit pourtant bien la présence de néovaisseaux choroidiens occultes. Une injection intravitréenne (IVT) d'Avastin® est réalisée.

b. 1 mois après l'IVT, l'acuité est remontée à 6/10 de loin, Parinaud 3 de près. On remarque l'attache de la hyaloïde postérieure en regard de la zone centrale. On propose la surveillance.

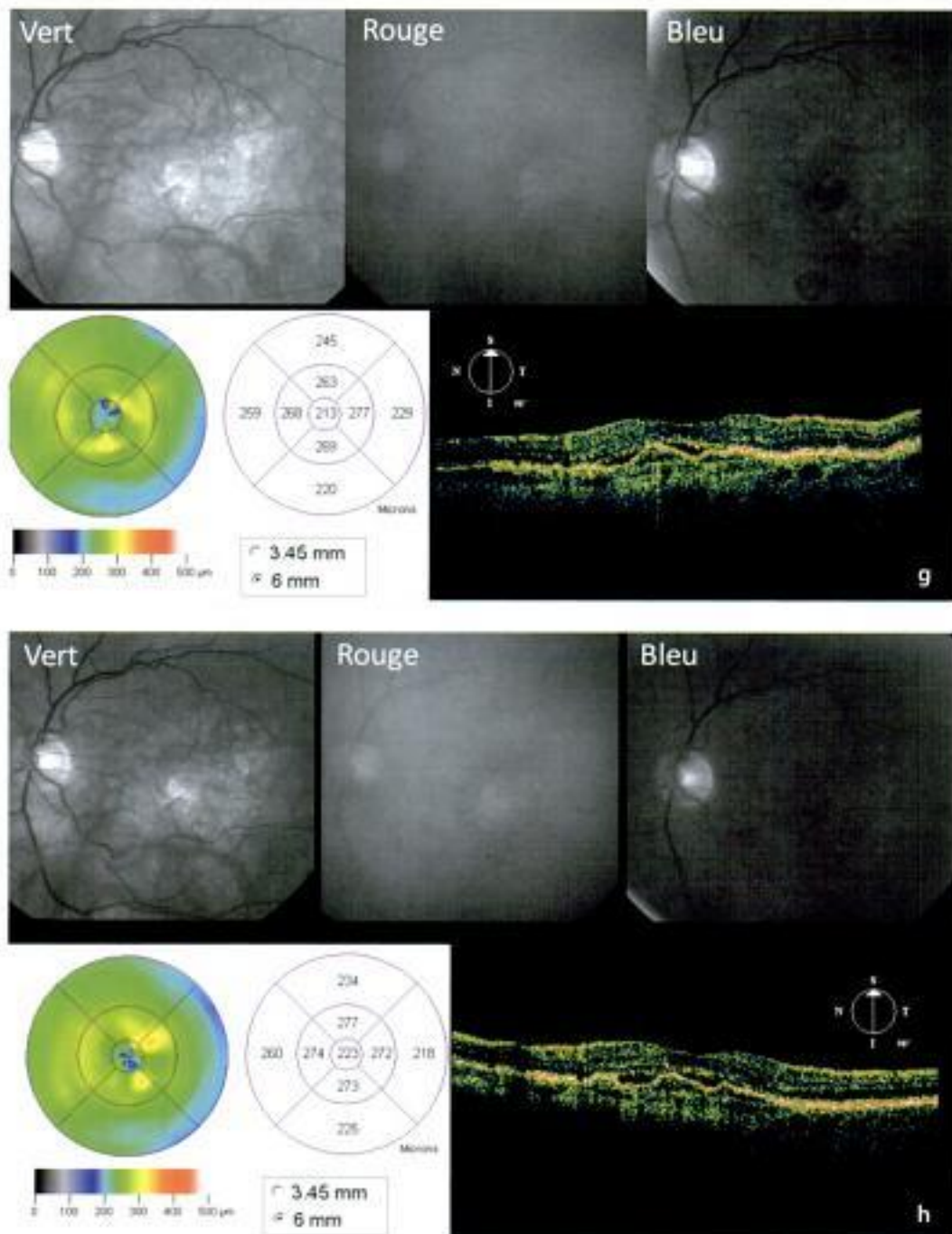


● **Reprises itératives des phénomènes exsudatifs à l'arrêt des anti-VEGF (suite)**

c. En avril 2006, nouvelle baisse des performances visuelles. La reprise de l'exsudation incite à proposer une deuxième IVT d'Avastin®.

d. Après 2 mois, l'évolution est favorable (on remarque le décollement de la hyaloïde postérieure). On propose la surveillance.

Hidden page



● **Reprises itératives des phénomènes exsudatifs à l'arrêt des anti-VEGF (suite)**

g. En décembre 2006, l'acuité visuelle reste à 6/10 de loin, Parinaud 3 de près, sans métamorphopsies. On propose de temporiser.

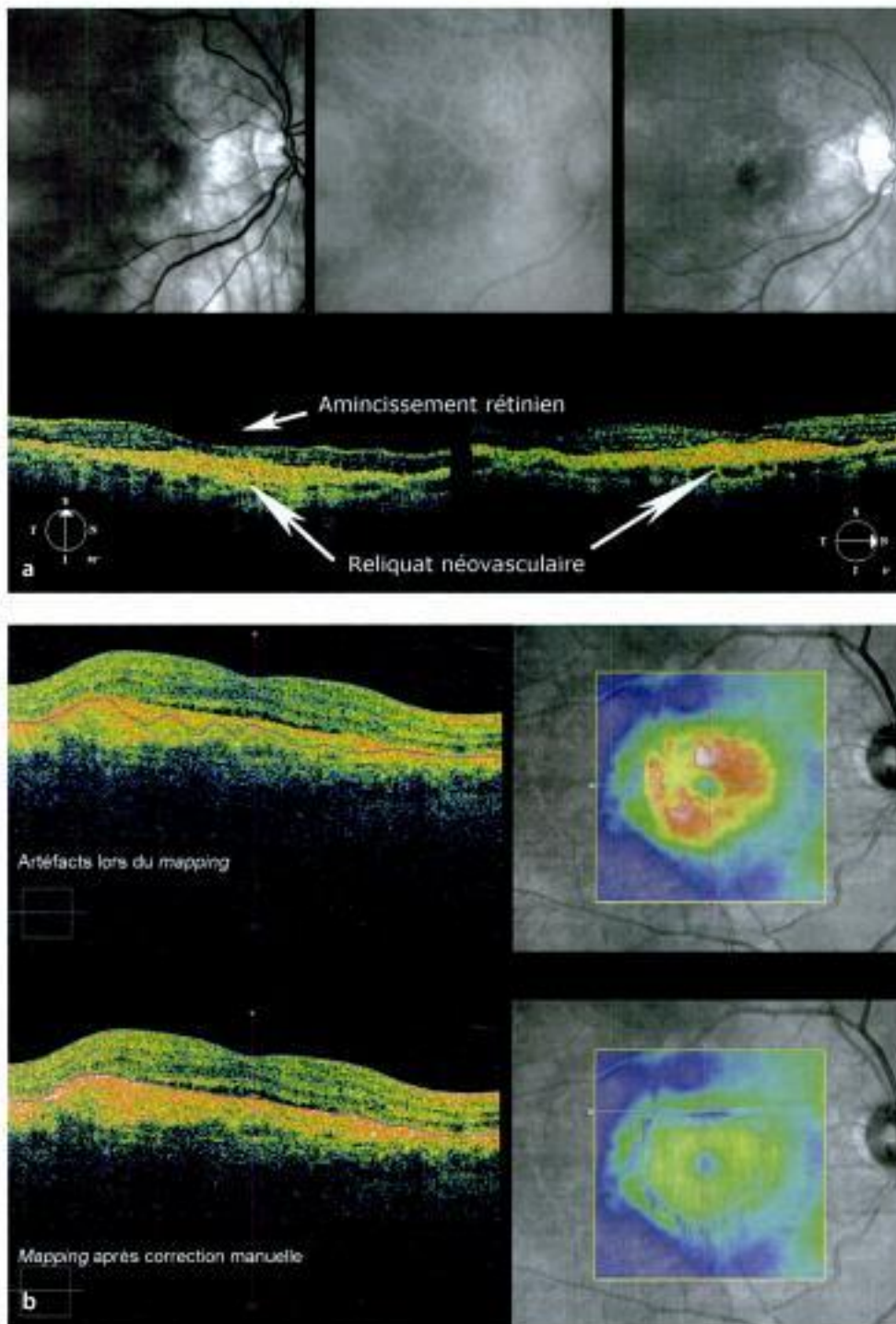
h. En février 2008, l'évolution fonctionnelle reste stable. On propose à nouveau de temporiser.

Ce cas clinique illustre les débuts de l'utilisation des anti-VEGF, avec la crainte d'une complication de l'IVT qui incite à réaliser un nombre minimal d'injections. Actuellement, on réaliserait plutôt 3 IVT de Lucentis® d'emblée, avec peut-être moins de récurrences par la suite. On remarque quand même que cette patiente a été stabilisée à 6/10, Parinaud 3, avec 3 IVT d'anti-VEGF en 1 an. Lors du dernier contrôle, l'augmentation de l'épaisseur rétinienne (223 μm au lieu de 213 μm en regard de la zone centrale sur le *mapping*) pourrait être un argument pour retraiter.

La patiente a récidivé plusieurs fois dans les suites mais les retraitements « à la demande » ont permis de maintenir les performances fonctionnelles.



## Exemples de formes cicatrisées après anti-VEGF



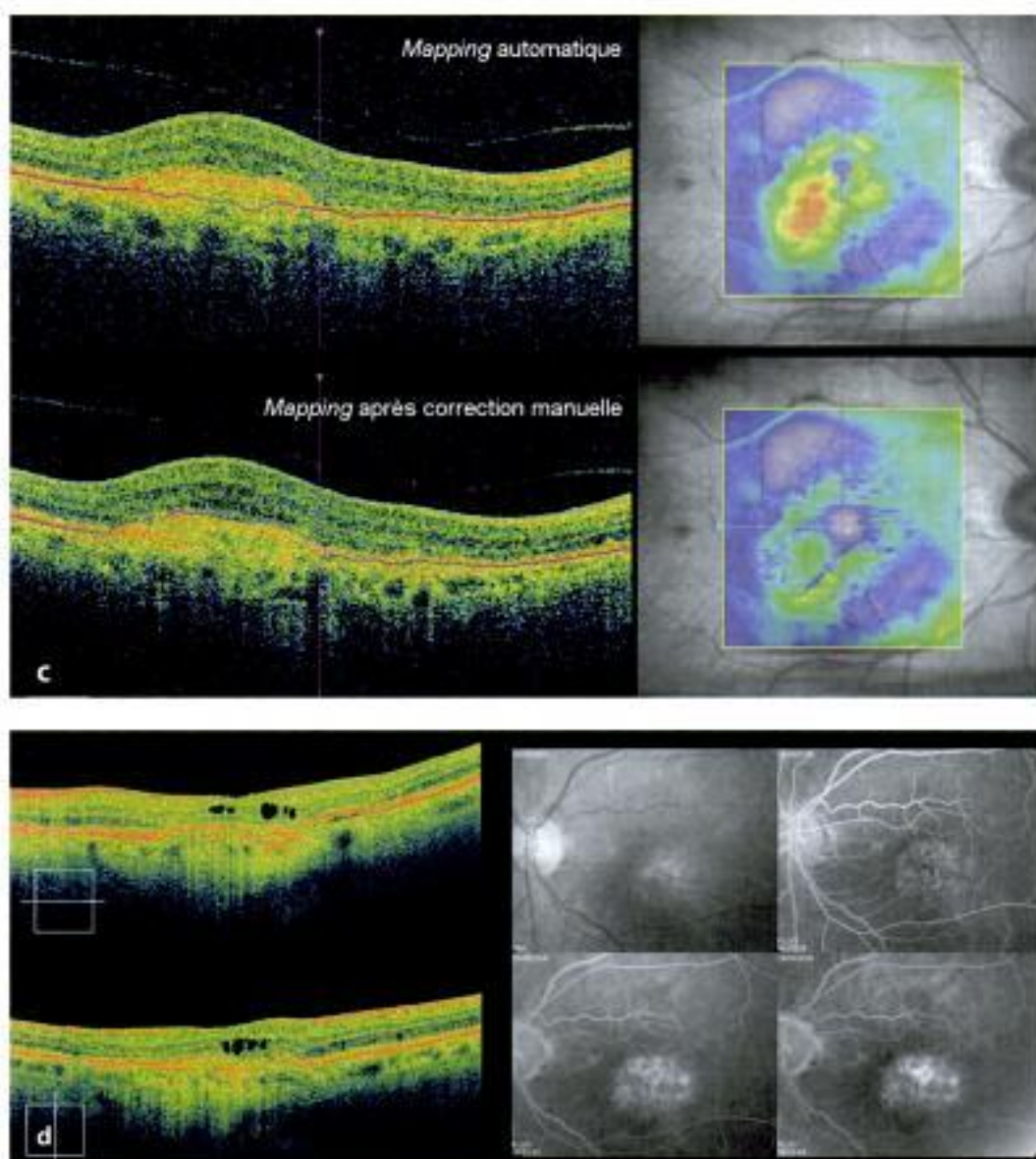
## ● Néovaisseaux choroïdiens traités et cicatrisés

L'aspect classique des néovaisseaux traités par anti-VEGF est celui d'un amincissement rétinien plus ou moins important, sus-jacent à un reliquat néovasculaire hyperréfléctif en OCT. En angiographie, ce type de lésion stabilisée s'imprègne sans diffuser d'une manière plus homogène mais assez comparable aux cicatrices après PDT.

a. Relative atrophie de l'épithélium pigmentaire observée après 4 injections intravitréennes (IVT).

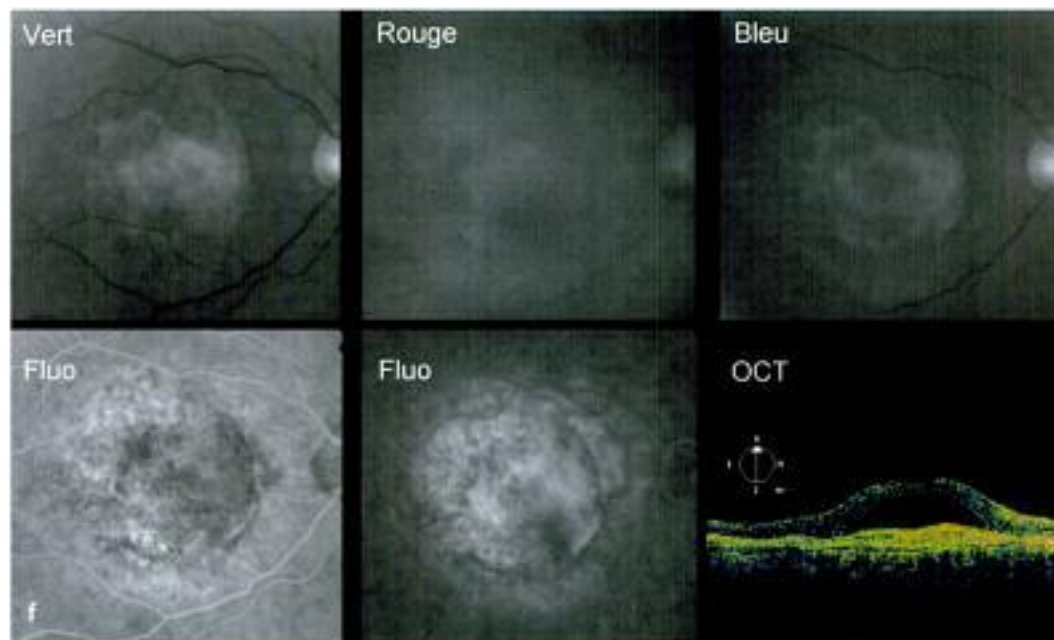
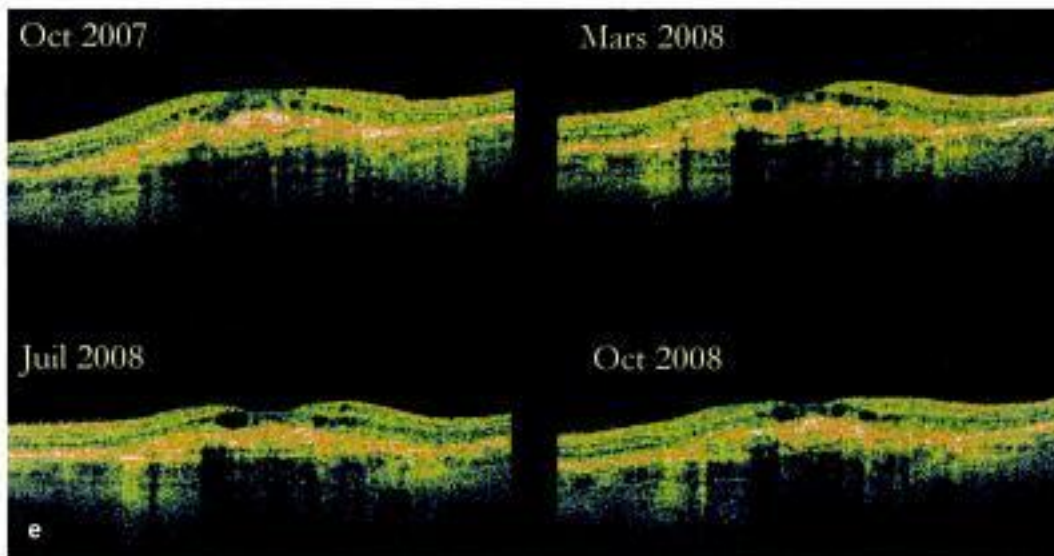
b, c. Lors de l'imagerie en OCT de ces cicatrices, il faut bien vérifier la réalisation du *mapping* pour éventuellement corriger certains artéfacts. b : lésion cicatricielle. La correction manuelle du *mapping* permet de vérifier l'absence d'épaississement rétinien. Elle permet aussi une meilleure comparaison avec les examens précédents. c : lésion cicatricielle. Le *mapping* réalisé de façon automatique pourrait traduire une récurrence. Après correction, on vérifie la stabilité de la lésion.

Il n'est pas rare qu'il persiste des aspects de micrologettes voire de logettes cystoïdes en regard d'un reliquat néovasculaire tout à fait stabilisé. Les figures d à f illustrent ce type de cicatrice. La stabilité fonctionnelle et la stabilité des images en OCT permettent, après plusieurs contrôles, d'affirmer le caractère cicatriciel de ces aspects



● **Néovaisseaux choroïdiens traités et cicatrisés (suite)**

d. Néovaisseaux stabilisés, bien qu'on note quelques logettes en OCT.



● **Néovaisseaux choroïdiens traités et cicatrisés (suite)**

e. Patient surveillé sans retraitement depuis octobre 2007, avec également des logettes sus-jacentes au reliquat néovasculaire. On note l'absence d'œdème, c'est-à-dire d'épaississement rétinien malgré les logettes.

f. Plus rarement, on peut noter en OCT un aspect de décollement séreux rétinien alors que l'histoire clinique, les clichés monochromatiques et l'angiographie montrent la stabilisation de la lésion.



# Arbres de décision thérapeutique

*Drusen milliaires*  
*Drusen séreux*  
*Formes atrophiques de DMLA*  
*Néovascularisation choroïdienne*  
*Néovaisseaux occultes*  
*Néovaisseaux occultes rétrofovéaux avec acuité visuelle relativement conservée*  
*Néovaisseaux occultes rétrofovéaux avec acuité visuelle effondrée*  
*Néovaisseaux visibles extrafovéaux situés loin du centre*  
*Néovaisseaux visibles ou à prédominance visible, rétrofovéaux (ou assimilés) avec acuité visuelle relativement conservée*  
*Néovaisseaux visibles ou à prédominance visible, rétrofovéaux (ou assimilés) avec acuité visuelle effondrée*  
*Anastomoses chorio-rétiniennes (ou rétinochoroïdiennes)*  
*Surveillance des néovaisseaux traités par anti-VEGF*  
*Formes dépassées bilatérales*

### ● Généralités et mise en garde

Les arbres de décision présentés ici ne correspondent qu'à l'expérience des auteurs, au moment où ce livre est mis sous presse, début 2009.

Ces arbres de décision ne doivent en aucun cas être appliqués de façon stricte, c'est-à-dire appliqués sur tous les patients présentant telle ou telle forme. En effet, le choix d'une thérapeutique dépend considérablement de l'histoire du patient, de sa réaction préalable à d'autres traitements.

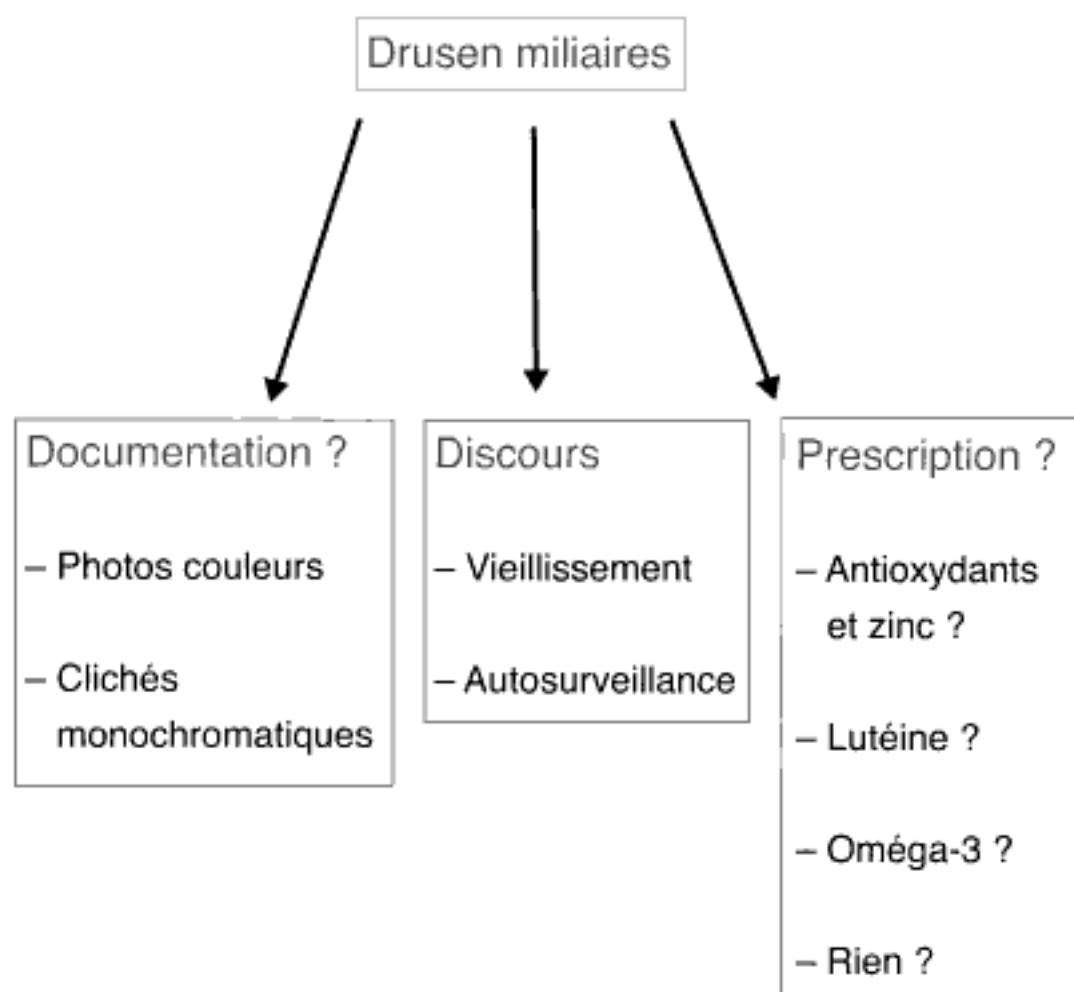
Nous essayons simplement de synthétiser, dans le présent chapitre, l'attitude pratique que nous proposons le plus souvent, devant telle ou telle forme clinique. L'attitude pratique comprend un *discours médical* d'explication au patient et à son entourage, la *réalisation d'examen complémentaires*, et la *proposition d'une thérapeutique* éventuelle, adaptée à chaque forme clinique.

Le discours médical reprend les différents éléments qui sont expliqués au patient et à son entourage, en sachant que ce discours doit toujours être compréhensible, veillant donc à n'utiliser que des mots bien compris par le patient.

La documentation d'une affection a considérablement changé ces dernières années. Par exemple, il est de règle aujourd'hui, en France, de ne plus réaliser d'angiographie à la fluoresceïne devant des drusen non compliqués ou devant une forme atrophique de dégénérescence maculaire liée à l'âge, contrairement à ce qui était habituel il y a 5 ou 10 ans. L'OCT, qui était auparavant réservé au suivi des phénomènes exsudatifs au cours des traitements des néovaisseaux, prend une place de plus en plus importante pour le diagnostic initial.

Les propositions de thérapeutique sont associées à un point d'interrogation lorsqu'aucune étude randomisée n'a validé le traitement et/ou qu'il n'existe pas de consensus sur le sujet. Nous avons indiqué en gris les situations qui nous semblent rares.

Les nouvelles thérapeutiques risquent également de modifier l'attitude thérapeutique que nous proposons actuellement.

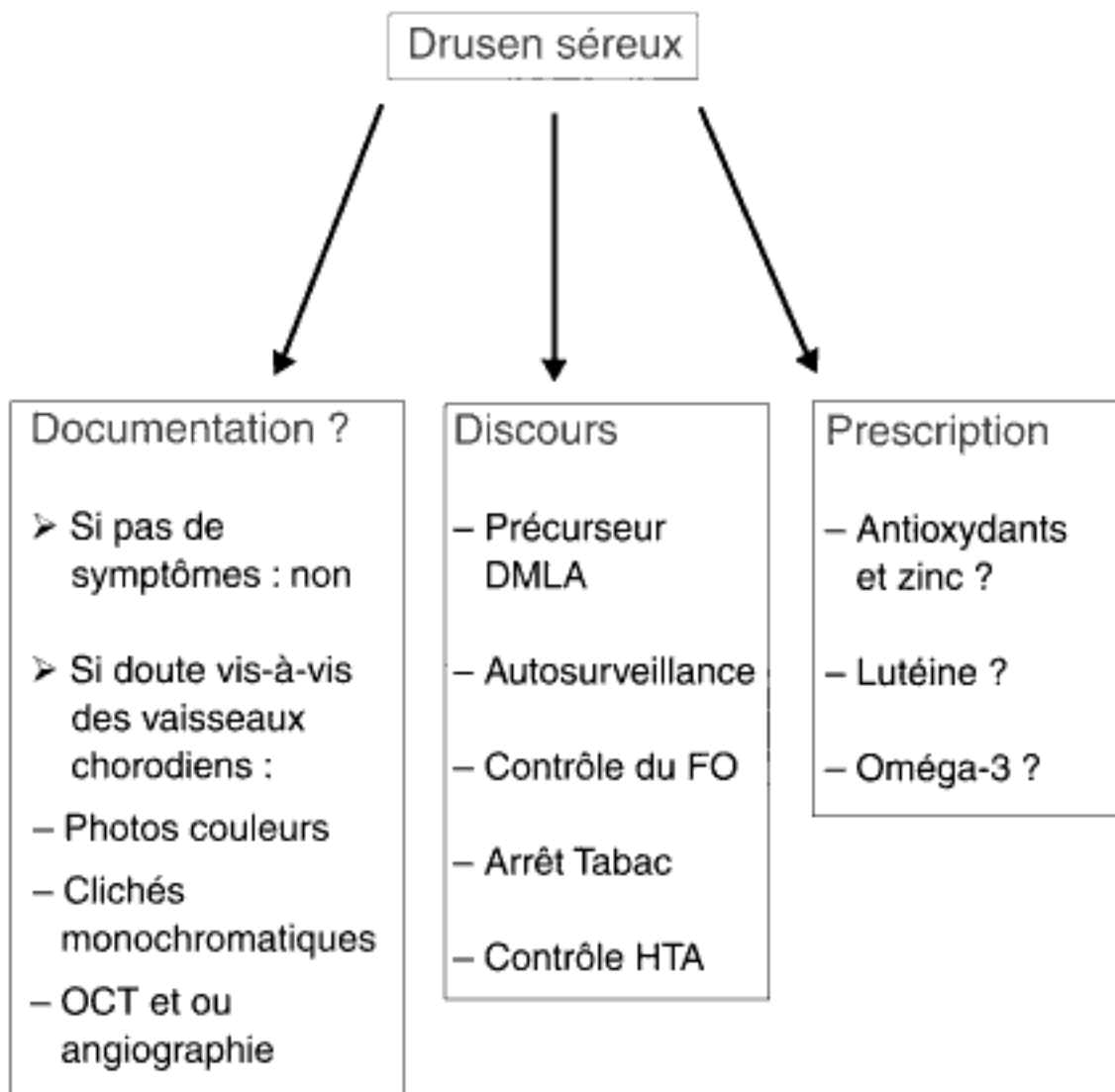


● **Arbre n° 1. Drusen miliaires**

Le discours médical est probablement à ce stade l'élément le plus important. Ce discours ne doit pas, à ce stade, parler de DMLA mais plus simplement de taches blanches qui témoignent du vieillissement de la rétine. Il est toujours utile d'encourager les patients à une autosurveillance, effectuée œil par œil, à la recherche de déformations de lignes droites ou de baisse d'acuité visuelle.

Souvent, il n'est pas nécessaire de documenter le fond d'œil des patients atteints de drusen miliaires isolés. Cependant, la réalisation d'une rétinographie en couleurs et/ou de rétinographies en lumière verte, rouge et bleue, pourrait permettre d'apprécier la vitesse d'évolution des lésions.

À ce stade, il n'existe pas de consensus sur une éventuelle prescription. De plus en plus souvent, les ophtalmologistes prescrivent des antioxydants et du zinc à des doses inférieures à celles observées dans l'étude AREDS (cf. chapitre 4) ou des oméga-3. De nombreux autres traitements à visée vasodilatatrice, oxygénatrice ou antiradicalaire sont fréquemment prescrits sans qu'il n'existe actuellement de preuve de leur efficacité.



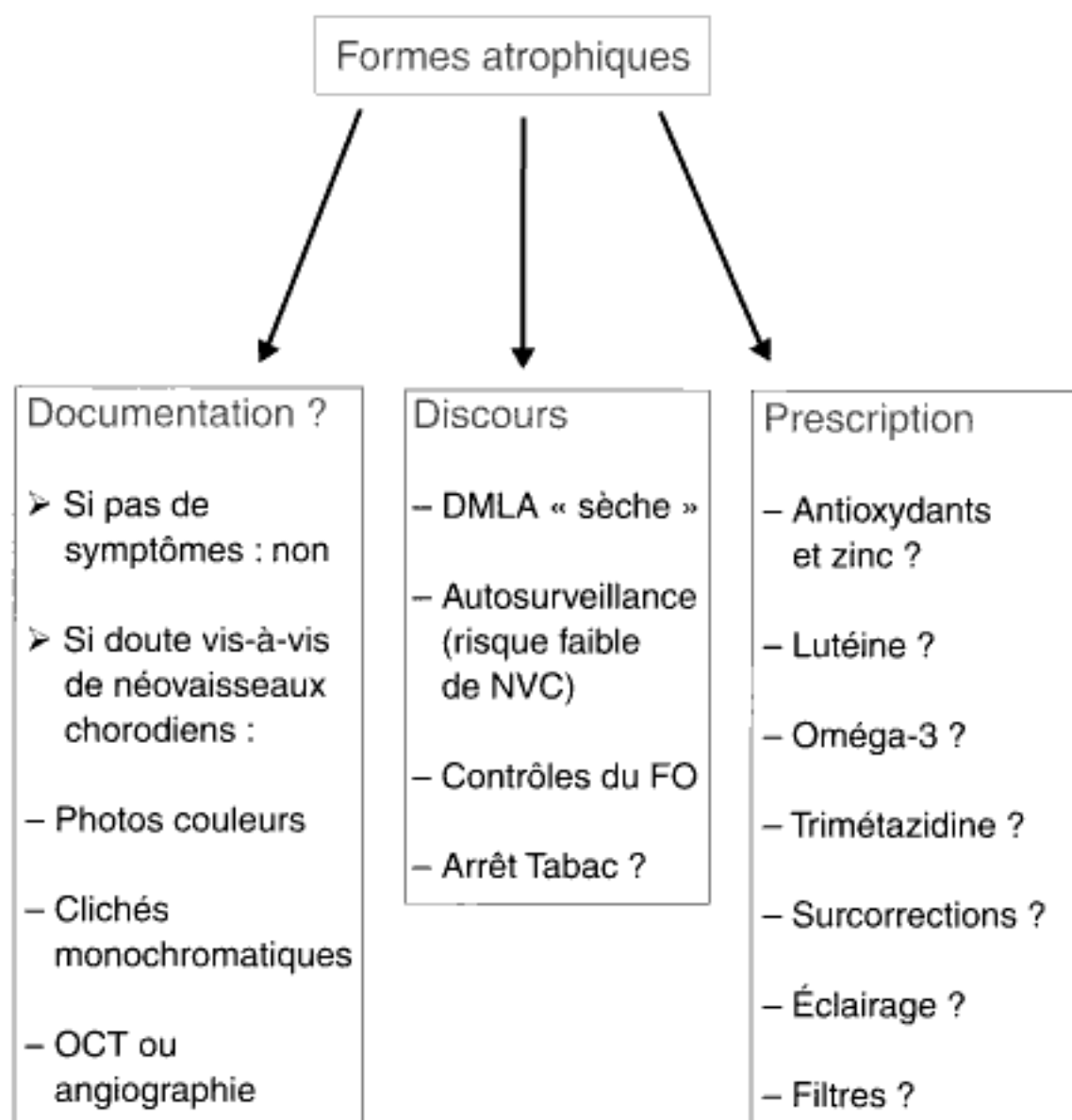
### ● Arbre n° 2. Drusen séreux

La documentation des drusen séreux ne nous semble pas utile. En revanche, en cas de doute sur des néovaisseaux occultes associés, il faudra réaliser des clichés couleurs et ou monochromatiques, une angiographie à la fluorescéine et/ ou un OCT.

Le discours médical doit être détaillé. Il est important de rappeler que la macula ne désigne qu'une partie anatomique de la rétine et non une pathologie. On utilise les termes de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme de début, ou plutôt de maculopathie liée à l'âge (MLA). On informe les patients de l'existence de cette maladie, des inconnues sur son origine, et de sa possibilité d'évolution vers une gêne de plus en plus importante à la vision précise. L'autosurveillance est indispensable, œil par œil, régulière. Nous proposons habituellement des contrôles du fond d'œil tous les 6 mois. Il est important d'insister auprès des patients sur la nocivité du tabac.

Les notions récentes sur l'importance des facteurs familiaux et génétiques incitent à conseiller de réaliser un examen du fond d'œil chez collatéraux ou les enfants des patients s'ils ont plus de 55 ans.

Au stade de drusen séreux, il est de règle de prescrire des vitamines antioxydantes et du zinc aux doses de l'étude AREDS. Les thérapeutiques vasodilatatrices, oxygénatrices, ou antiradicalaires sont parfois associées par certains ophtalmologistes sans qu'il n'y ait de preuves de leur efficacité.



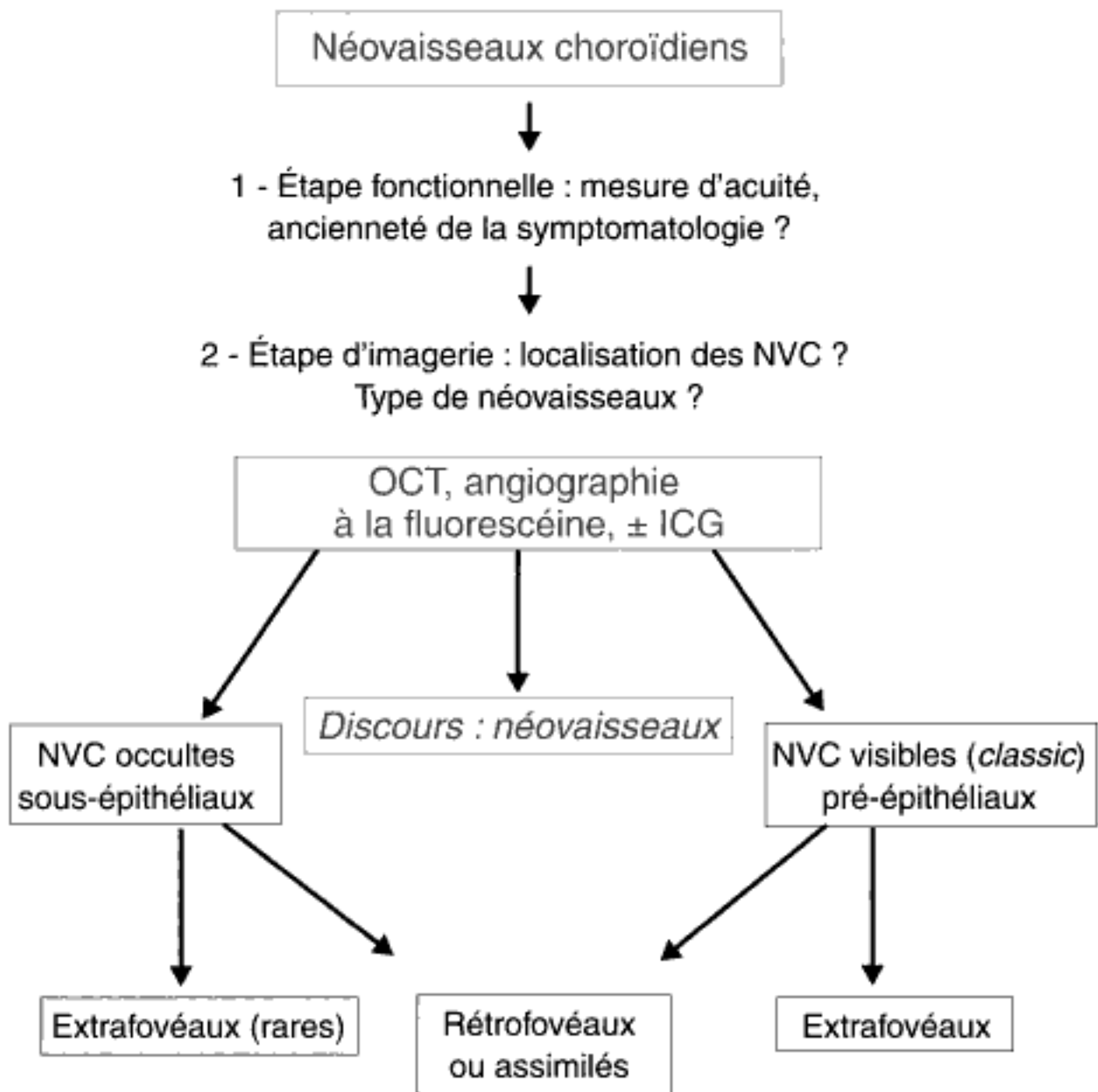
● **Arbre n° 3. Formes atrophiques de DMLA**

En règle générale, il n'y a pas de documentation des formes atrophiques. En particulier, devant une forme atrophique pure, on ne réalise pas d'angiographie à la fluorescéine. On réalise parfois des rétino-graphies en couleurs et/ou en lumière rouge pour préciser les limites des zones d'atrophie. En cas de modification fonctionnelle rapidement progressive, un OCT permettra de vérifier l'absence de complication néovasculaire. Si après l'OCT un réel doute persiste sur des néovaisseaux occultes associés, une angiographie est indispensable.

Le discours médical insiste sur la notion de dégénérescence maculaire liée à l'âge, avec les inconnues sur son origine et l'évolutivité potentielle. On insiste cependant sur le fait qu'il s'agit de la forme la plus fréquente et la moins grave de DMLA constituée. Cette forme, couramment appelée « sèche » par les patients, ne comporte pas de néovaisseaux choroïdiens, qui constituent les formes les plus graves. Il est important de répéter que la maladie ne risque pas d'entraîner de cécité complète, puisqu'elle respecte la rétine périphérique et donc la vision latérale. L'auto-surveillance demeure néanmoins nécessaire, œil par œil. Nous proposons en règle un contrôle du fond d'œil tous les 6 mois ou tous les ans.

À ce stade, la prescription de vitamines antioxydantes et de zinc est fréquemment proposée aux doses de l'étude AREDS. La plupart des auteurs préfèrent éviter les fortes doses de vitamine A et prescrivent des formes sans bêta-carotène. Il est fréquemment proposé une prescription de lutéine et zéaxanthine visant à renforcer le pigment maculaire, même si l'efficacité de cette thérapeutique n'est pas démontrée actuellement. Selon les besoins du patient, on insistera sur les modifications de l'éclairage, qui sont souvent les plus utiles au patient, sur d'éventuelles surcorrections en vision de près ou sur des filtres colorés pour lutter contre l'éblouissement. Les résultats de l'étude France-DMLA qui montrent une tendance statistique au ralentissement de développement de l'atrophie peuvent encourager à la prescription de trimétazidine.





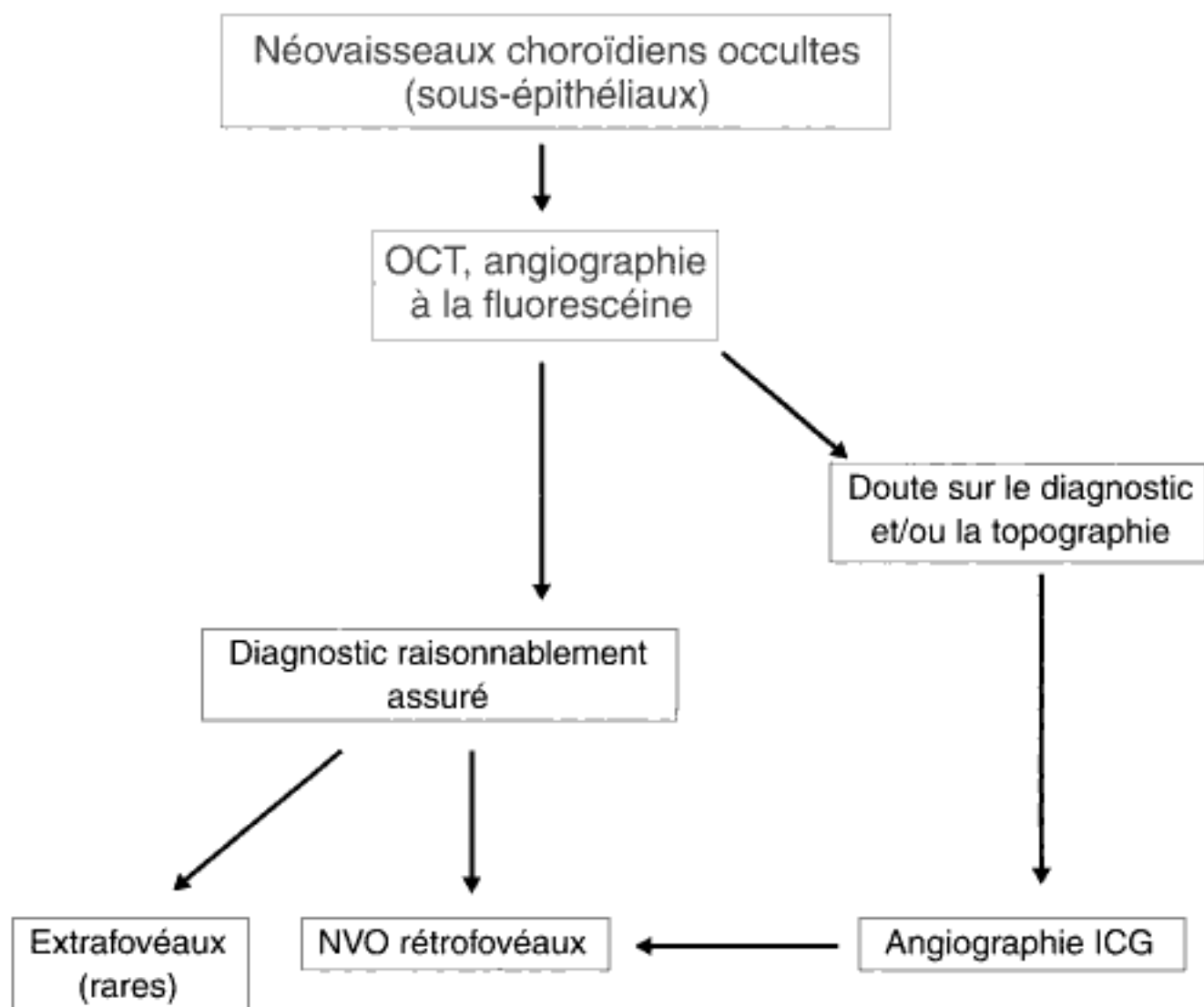
#### ● Arbre n° 4. Néovascularisation choroïdienne

Devant des néovaisseaux choroïdiens, la première étape est une *évaluation du pronostic fonctionnel*, reposant sur la mesure de l'acuité visuelle et l'évaluation de l'ancienneté de la lésion.

La seconde étape vise à déterminer par l'imagerie d'abord la *topographie des néovaisseaux* – les formes extrafovéales peuvent bénéficier d'une photocoagulation directe – puis le *type de néovaisseaux* – visibles (*classic*), préépithéliaux ou occultes (sous-épithéliaux), dont le mode évolutif est différent.

On sépare classiquement les néovaisseaux extrafovéaux, situés à plus de 200 µm du point de fixation, des néovaisseaux juxtafovéaux (entre 1 et 199 µm) et des néovaisseaux rétrofovéaux intéressant le point de fixation. En pratique, depuis l'avènement de la PDT et surtout des anti-VEGF, les néovaisseaux juxtafovéaux sont assimilés à des lésions rétrofovéales. En effet, la photocoagulation au laser de ces néovaisseaux entraînerait une cicatrice rétrofovéale. On considère habituellement comme extrafovéaux les néovaisseaux situés à plus de 200 µm, mais il est exceptionnel de proposer un traitement laser à moins de 1 000 µm du point de fixation.

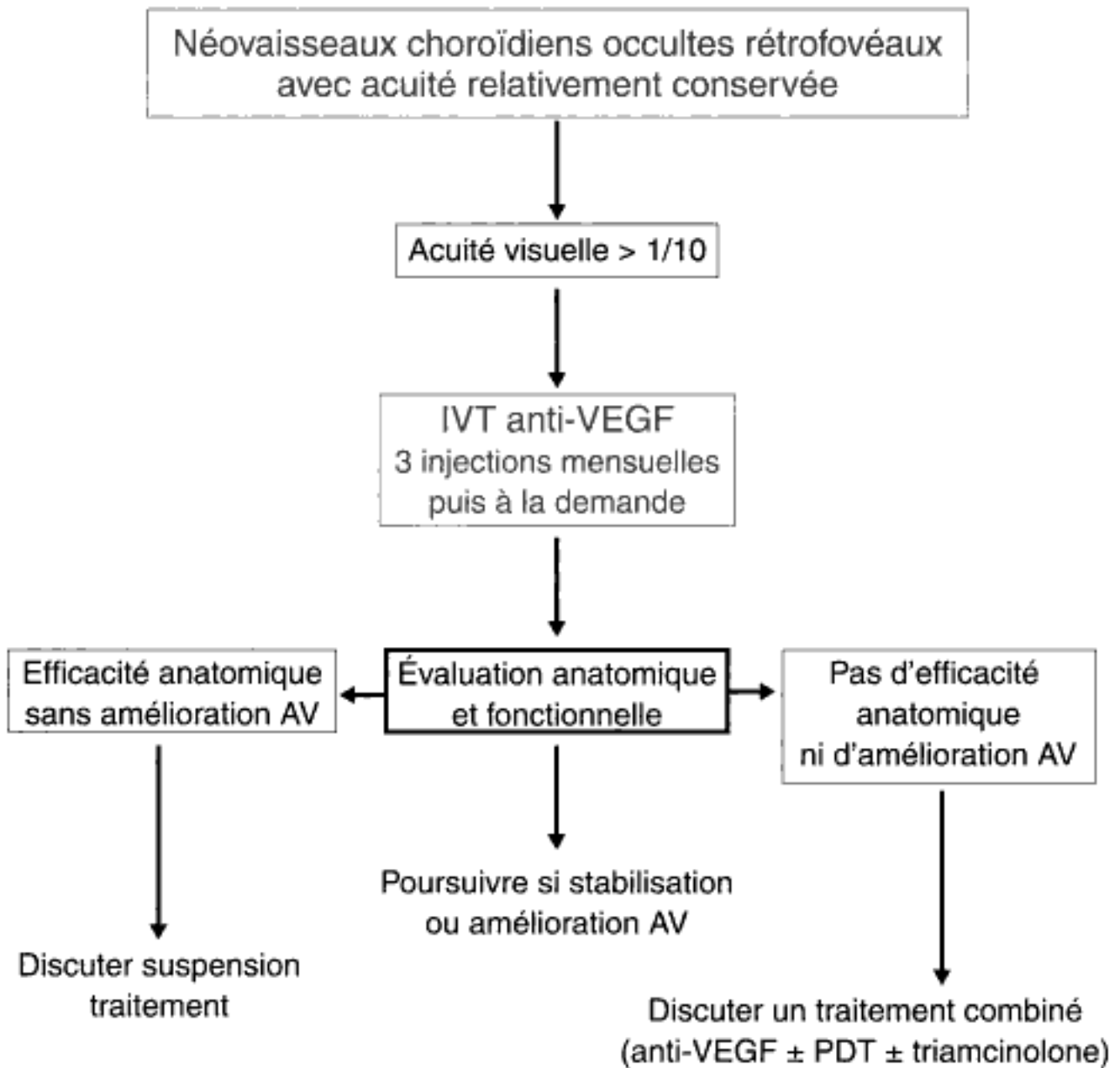
Dans tous les cas, il est important de prévenir le patient que la néovascularisation choroïdienne correspond à un tournant évolutif de sa maladie, la faisant entrer dans le cadre des formes graves. En effet, l'évolution spontanée des néovaisseaux est souvent défavorable et il existe un risque d'aggravation fonctionnelle par hémorragies brutales. Les néovaisseaux constituent donc une menace pour la vision centrale. Il est important d'expliquer tous ces éléments au patient tout en insistant sur le fait que la rétine paracentrale et périphérique restera préservée et que la maladie n'évolue pas vers la cécité.



● **Arbre n° 5. Néovaisseaux occultes**

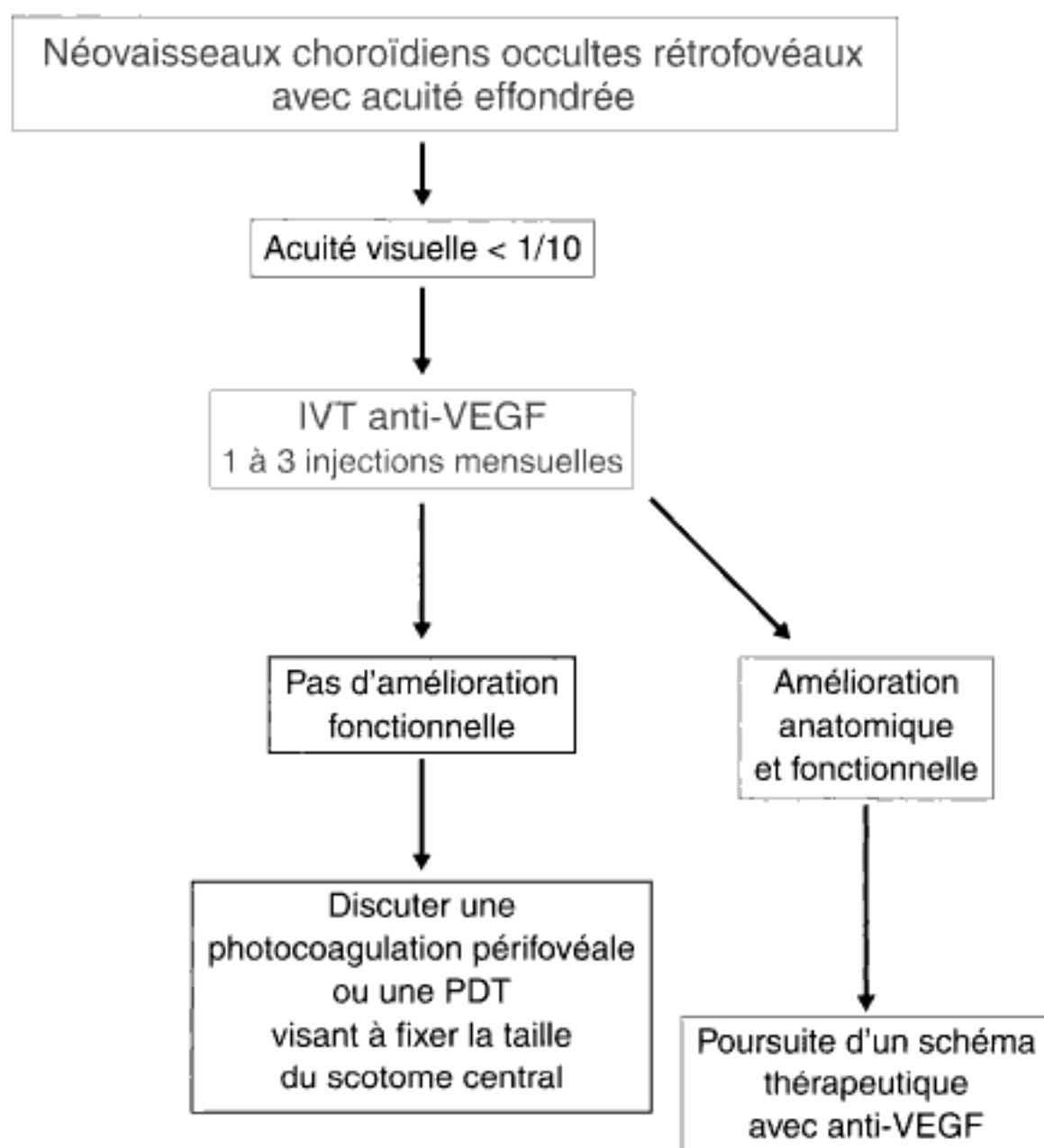
Pour certains auteurs, l'OCT serait aussi performant que l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) pour déterminer la présence d'un contingent de néovaisseaux occultes. En pratique, l'OCT peut être réalisé au décours des clichés couleur ou monochromatiques avant l'angiographie à la fluorescéine ou même entre les temps précoces et les temps tardifs de l'angiographie. Lorsqu'on dispose des résultats des deux examens, si le diagnostic n'est pas précisé, il est alors possible de réaliser une angiographie ICG. L'angiographie ICG peut faciliter le diagnostic de formes frontières (vasculopathie polypoïdale idiopathique, par exemple). Elle est également utile dans certaines formes hémorragiques.

Pour le choix du traitement, la problématique est la même qu'avec les néovaisseaux visibles concernant les néovaisseaux juxtafovéaux ou extrafovéaux situés dans les 1 000 microns centraux. Le plus souvent, les néovaisseaux juxtafovéaux sont assimilés à des rétrofovéaux pour les décisions thérapeutiques dans la mesure où leur photocoagulation directe entraînerait une cicatrice étendue à la zone fovéale.



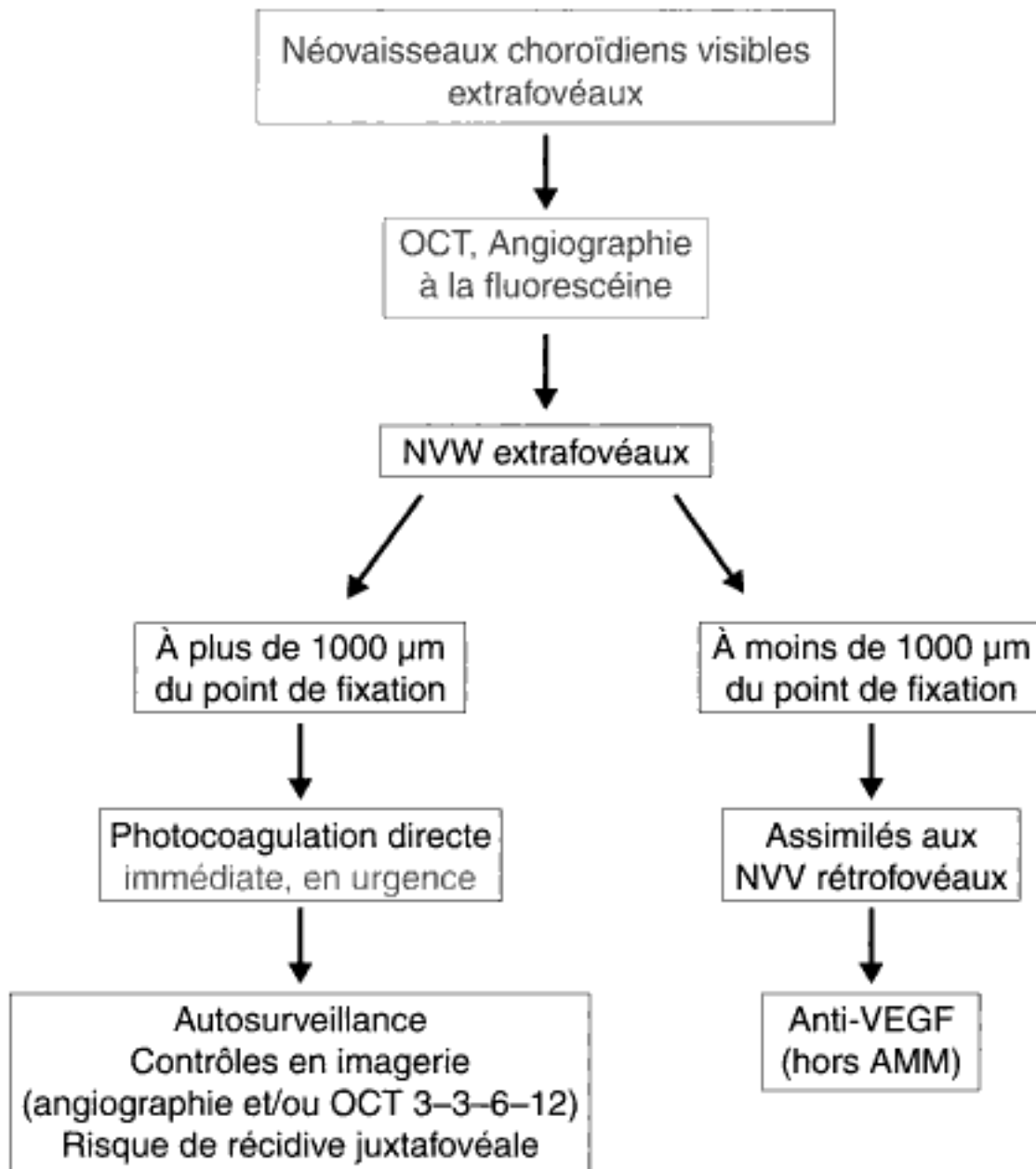
● **Arbre n° 6. Néovaisseaux occultes rétrofovéaux avec acuité visuelle relativement conservée**

Lorsque la PDT et la photocoagulation étaient les seuls traitements disponibles, il était de règle de ne réaliser qu'une simple surveillance des néovaisseaux choroïdiens occultes stables avec acuité visuelle conservée. Des cas d'amélioration spontanée ont été observés. L'avènement des anti-VEGF a d'abord fait craindre un risque iatrogène lié au mode d'administration. Depuis quelques années, l'utilisation de règles d'asepsie bien codifiée pour les IVT a relativement banalisé cette voie d'administration et notre appréciation du rapport bénéfice/risque des anti-VEGF. Pour ces raisons, la plupart des auteurs sont actuellement plus enclins à traiter ces néovaisseaux occultes de façon précoce.



● **Arbre n° 7. Néovaisseaux occultes rétrofovéaux avec acuité visuelle effondrée**

Dans ce cas, la décision dépend de l'acuité visuelle mais aussi de l'évolutivité. Des néovaisseaux évolutifs avec extension en surface, apparition d'hémorragies ou d'exsudats ou encore de décollement de l'épithélium pigmentaire encourageant à un traitement.



#### ● Arbre n° 8. Néovaisseaux visibles extrafovéaux situés loin du centre

Lorsque les néovaisseaux apparaissent traitables par la photocoagulation, celle-ci doit être entreprise immédiatement, sans tarder. L'autosurveillance du patient reste nécessaire ainsi qu'une surveillance régulière par angiographie à la fluorescéine et/ou OCT.

En règle, il est proposé des angiographies de contrôle à 3 semaines, 6 semaines, 12 semaines et 24 semaines. Dans les cas où l'évolution fonctionnelle est satisfaisante, les contrôles à 6, 12 et 24 semaines peuvent reposer sur la mesure de l'acuité, des clichés monochromatiques et/ou couleur et un OCT. En l'absence de phénomène exsudatif sur l'OCT, l'angiographie n'est pas réalisée. Pour cette raison, l'OCT fait partie du bilan initial.

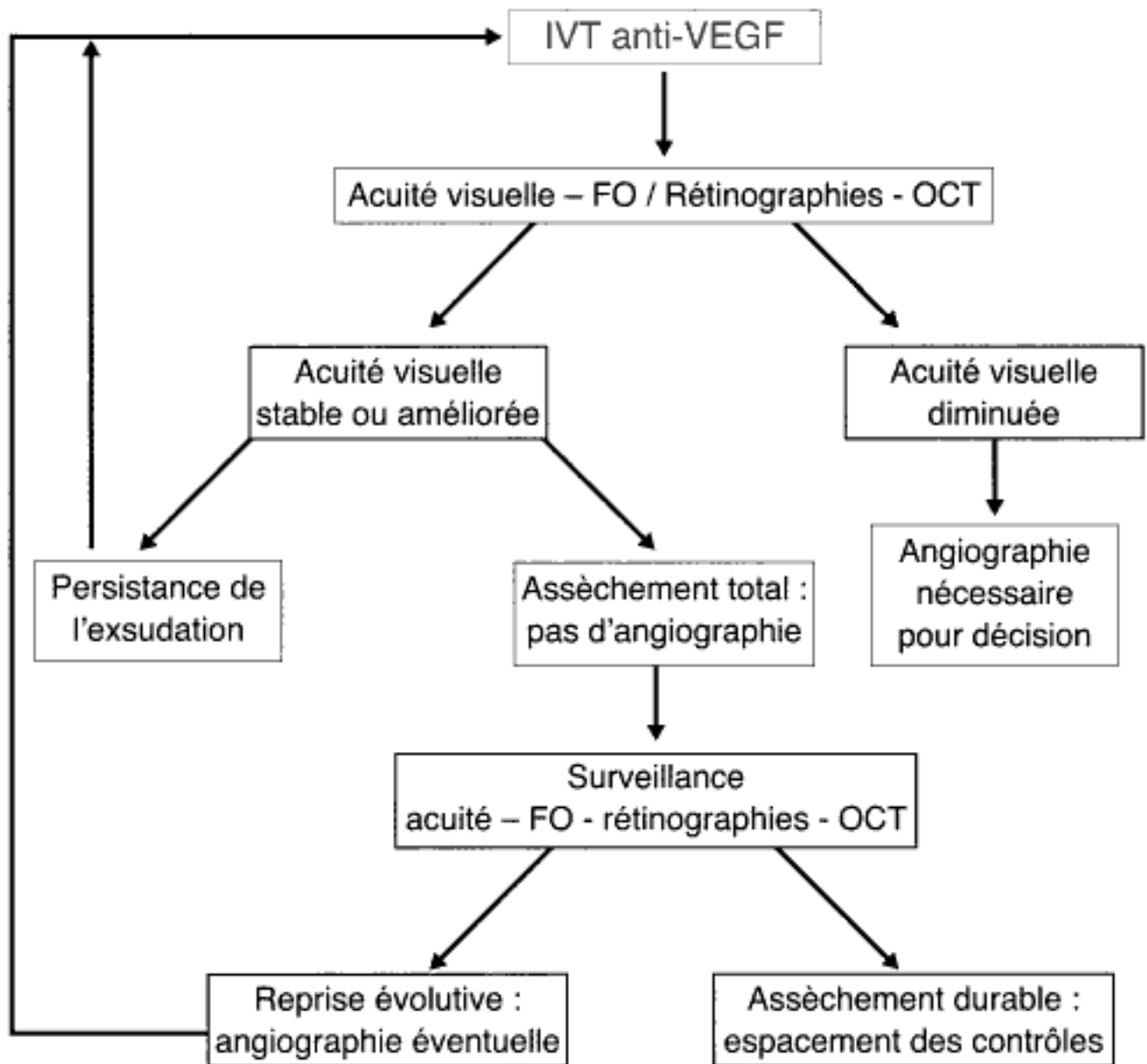
Les néovaisseaux extrafovéaux situés à moins de 1 000 µm du point de fixation sont habituellement assimilés aux néovaisseaux rétrofovéaux.

Hidden page

Hidden page

Hidden page





● **Arbre n° 12. Surveillance des néovaisseaux traités par anti-VEGF**

Après une ou trois injections, la surveillance repose essentiellement sur l'acuité visuelle, les données de l'OCT et du fond d'œil (ces dernières étant matérialisées par les rétinographies en couleurs).

L'angiographie est souvent réalisée en cas de données discordantes ou en cas de résultats différents des attentes.

L'espacement des contrôles est souvent proposé en cas d'assèchement durable. Cependant, il expose à un retard de diagnostic et de traitement des reprises évolutives. Un équilibre doit donc être trouvé entre sécurité liée à des contrôles fréquents et acceptabilité de ces contrôles par les patients et leur entourage.

Hidden page

## *Postface et remerciements*

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est probablement le défi le plus important à relever pour notre génération d'ophtalmologistes, du fait de son importance épidémiologique et de sa gravité potentielle. Dans cet ouvrage, nous avons tenté de trier les très nombreuses informations disponibles sur le sujet pour n'en garder que l'essentiel, ce qui est nécessaire à notre pratique quotidienne. Comme dans tous les tris, notre choix est sans aucun doute discutable. Nous n'avons pas non plus cherché à dissimuler les inconnues, en particulier la place que prendront les nouveaux traitements dans la prise en charge de nos patients, au cours des prochaines années.

Nous remercions nos maîtres et amis d'avoir accepté de préfacier cet ouvrage. En particulier, notre connaissance de la maladie serait bien moindre si nous n'avions eu la chance de compter parmi les nombreux élèves du Pr Gabriel Coscas. Tous les ophtalmologistes français savent bien quel apport considérable est le sien dans l'enseignement et la dissusion de la connaissance sur cette maladie difficile.

Nos remerciements vont à Gilles Chaine et à toute l'équipe des éditions Elsevier-Masson, ainsi qu'aux nombreux collaborateurs de ce livre qui se sont attelés à leur domaine de prédilection avec beaucoup de soin et de compétence. Nous remercions également tous nos collaborateurs techniques aux Centres d'ophtalmologie d'imagerie et de laser de Paris et de Lambersart.

Merci à Yves Cohen pour son enthousiasme et son investissement constant lorsque je lui ai proposé d'écrire ce livre. Je voudrais particulièrement remercier ici les correspondants qui me témoignent régulièrement leur confiance. Sans eux, l'iconographie de cet atlas n'aurait pas été possible.

Yves m'a certainement appris à parler et Serge Mordon m'a appris à écrire. J'aimerais aussi remercier ici Alain Gaudric qui m'a appris à douter de tout, ce qui ne simplifie pas la vie mais reste le plus important pour progresser et nuancer le propos... enfin, probablement !

TD

À mes associés du Centre d'imagerie et de laser, qui m'encouragent toujours à ne faire que ce qui me plaît.

À Marlène et nos kids, qui sont plus que jamais ma priorité.

SYC

Hidden page

# Index

## A

- Alicament 8
- Angiographie 32, 94
  - angiographie au vert d'indocyanine (ICG) 94
  - effets indésirables 32
- AREDS 3
- AREDS II 8
- Autofluorescence 30
- Avastin® (bevacizumab) 139

## B

- Bruch (membrane) 11

## C

- Chirurgie de rotation = translocation 148
- Chirurgie d'exérèse 148
- Choroïdites multifocales 92
- Cicatrice disciforme 12
- Clichés monochromatiques 28

## D

- Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
  - 3, 44
  - anastomose choroïdienne (rétinochoroïdienne) (néovaisseaux de type III) 56
  - atrophie 44
  - décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) 62
  - facteurs de risque 3
  - facteurs génétiques 5
  - néovascularisation choroïdienne 12, 48
  - néovascularisation (néovaisseaux) occulte 52
  - néovascularisation (néovaisseaux) visible 48
- Dépistage 20
  - dépistage ciblé 20

- dépistage général 20
- rapport 18 de l'étude AREDS 21
- score 21
- Dépression 23
- Diabète 84

## E

- Endophtalmie 135

## F

- Filtres colorés 158
- Fluorescéine 28, voir Angiographie

## H

- Hallucination 24
  - syndrome de Charles Bonnet 24
- Handicap 23, 154
- Hématomes maculaires 151

## I

- Implants réiniens 164
- Intravitréenne (voie) 135
  - technique de réalisation 136
- Isotrétinoïne 106

## L

- Lucentis® (ranibizumab) 139
  - ANCHOR 139
  - *inject & extend* 146
  - MARINA 139
  - PIER 144
  - PrONTO 144

M

- Macugen® (pegaptanib) aptamer 138
- Maculopathie liée à l'âge (MLA) 3, 34
  - décollements de l'épithélium pigmentaire druse-noïdes 12
  - drusen 3
  - drusen miliaires 11, 34
  - drusen séreux 11, 36
  - incidence 3
  - migrations pigmentaires 3, 12
  - prévalence 3
  - pseudodrusen réticulés 40
- Malattia leventinese 72
- Malvoyance 23, 154
- Micronutriments, micronutrition 7, 100
  - cuivre 103
  - β-carotène 100
  - vitamines 100
  - zinc 103

O

- OCT 28, 32
- Omega-3 10
  - DHA 10
  - EPA 10

P

- Photocoagulation 106, 113
  - argon 110
  - *feeder vessels* 114, 115
  - photocoagulation périfovéale 113
  - vaisseaux nourriciers (= vaisseau afférent, pédicule nourricier) 114
- Pigment maculaire xanthophylle 9, 21, 29, 101
  - LAST 9
  - lumière bleue 7, 9
  - lutéine 9, 21, 101
  - zéaxanthine 9, 21, 101

Q

- Qualité de vie 23

R

- Réadaptation basse vision 154
- Rhéophérèse 105
- Rhodopsine 10

S

- Sorsby (dystrophie maculaire de) 86
- Stargardt (maladie de) 80, 106
- Stress oxydatif (stress oxydant) 7
- Stries angioïdes 92
- Systèmes grossissants 158
  - suraddition 160

T

- Tabac 7
- Thérapie photodynamique (PDT) 123
  - photosensibilisant 125, 128
  - TAP 128
  - traitements combinés 140
  - TTT4CNV 119
  - VIO 130
  - VIP 129
- Thermothérapie transpupillaire (TTT) 119
  - *heat shock proteins* 119
  - HSP 119
- Triamcinolone 123

V

- Vasculopathie polypôidale idiopathique (VPCI) 94
- VEGF/anti-VEGF 12, 20
- Vert d'indocyanine (ICG) 28, voir Angiographie



## Dégénérescence maculaire liée à l'âge

2<sup>e</sup> édition

La dégénérescence maculaire (DMLA) liée à l'âge reste la première cause de malvoyance dans nos pays occidentaux. Le nombre de patients pris en charge a été récemment accru par l'avènement de nouvelles thérapeutiques.

L'arrivée des anti-VEGF a marqué une véritable révolution thérapeutique tandis que la démocratisation et l'amélioration continue de l'imagerie par OCT ont permis une évolution diagnostique. Cette double évolution dans la compréhension des formes cliniques et dans leur prise en charge explique les profonds changements de fond et de forme de cet ouvrage depuis sa première édition.

Les deux auteurs qui travaillent ensemble depuis une dizaine d'années à la consultation DMLA du service du professeur A. Gaudric à l'hôpital Lariboisière (Paris) ont réussi un livre concis et pédagogique qui concerne la DMLA « toute entière », des formes précoces aux formes frontières.

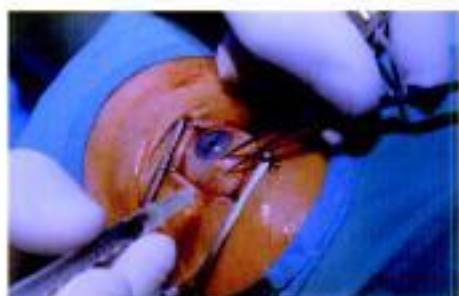
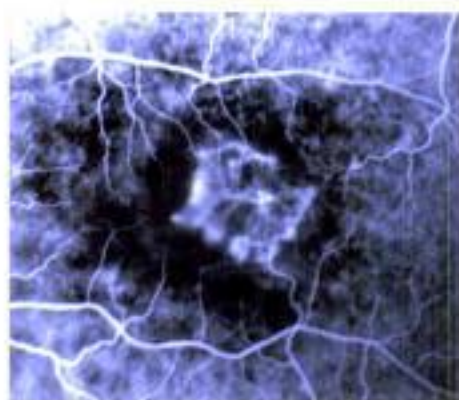
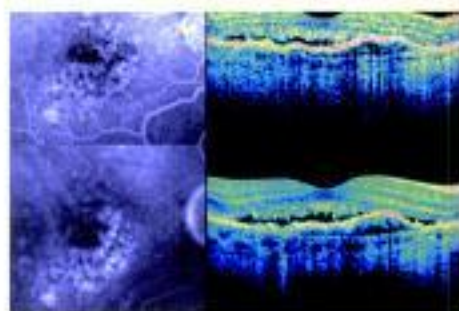
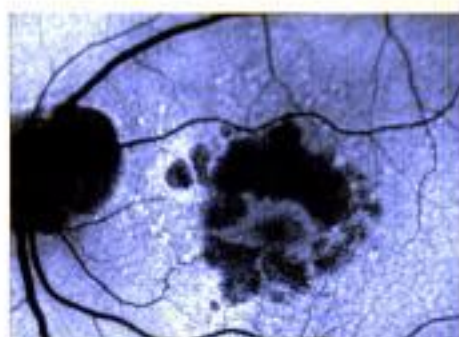
Une première partie générale traite des aspects épidémiologiques, physiopathologiques et psychologiques de la DMLA ; les formes cliniques sont ensuite détaillées avant d'aborder les traitements et d'étudier leurs principes, résultats et éventuelles complications. Enfin, de nombreux cas cliniques commentés guident le praticien dans sa démarche diagnostique.

On appréciera particulièrement la qualité de l'iconographie enrichie de nombreux schémas, un marque-page qui permet de garder sous la main les éléments les plus difficiles à mémoriser et surtout des arbres décisionnels diagnostiques et thérapeutiques qui facilitent la prise en charge des patients.

*Dégénérescence maculaire liée à l'âge* est un ouvrage à la fois savant et pratique destiné aux ophtalmologistes praticiens ou en formation.

Thomas Desmettre est praticien attaché à l'hôpital Lariboisière à Paris

Salomon Yves Cohen est praticien attaché, responsable de la consultation de dégénérescence maculaire liée à l'âge à l'hôpital Lariboisière à Paris.



ISBN : 978-2-84299-966-7

