



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LA READAPTATION**

---

**Directeur Docteur Xavier PERROT**

---

**L'EFFICACITE DES TRAITEMENTS DANS LA DEGENERESCENCE MACULAIRE  
LIEE A L'AGE EXSUDATIVE ET LA VASCULOPATHIE POLYPOÏDALE**

MEMOIRE présenté pour l'obtention du

**CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPTISTE**

par

**CHENUT Camille  
ROGEMOND Charlène**

Autorisation de reproduction

LYON, le 21 juin 2016

**Professeur Ph. DENIS**  
Responsable de l'Enseignement  
**Mme C. CHAMBARD**  
Directrice des Etudes

N° 2016/05

Président  
**Pr Frédéric FLEURY**  
Vice-président CA  
**M. REVEL Didier**

Vice-président CEVU  
**M. CHEVALIER Philippe**  
Vice-président CS  
**M. VALLEE Fabrice**

Secrétaire Général  
**M. HELLEU Alain**

## Secteur Santé

U.F.R. de Médecine Lyon Est  
Directeur  
**Pr. ETIENNE Jérôme**

Institut des Sciences et Techniques de  
Réadaptation  
Directeur  
**Dr Xavier PERROT**

U.F.R de Médecine Lyon-Sud  
Charles Mérieux  
Directrice  
**Pr BURILLON Carole**

Département de Formation et Centre  
de Recherche en Biologie Humaine  
Directeur  
**Pr SCHOTT Anne-Marie**  
Comité de Coordination des  
Etudes Médicales (CEM)  
**Pr ETIENNE Jérôme**

U.F.R d'Odontologie  
Directeur  
**Pr. BOURGEOIS Denis**

Institut des Sciences Pharmaceu-  
tiques et Biologiques  
Directrice  
**Pr VINCIGUERRA Christine**

## Secteur Sciences et Technologies

U.F.R. Des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives  
(S.T.A.P.S.)

Directeur

**M. VANPOULLE Yannick**

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (I.S.F.A.)

Directeur

**M. LEBOISNE Nicolas**

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur

**M. MOUGNIOTTE Alain**

UFR de Sciences et Technologies

Directeur

**M. DE MARCHI Fabien**

POLYTECH LYON

Directeur

**Pr PERRIN Emmanuel**

IUT LYON 1

Directeur

**M. VITON Christophe**

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique de Lyon (ESCPE)

Directeur

**M. PIGNAULT Gérard**

Observatoire astronomique de Lyon

Directeur

**Mme DANIEL Isabelle**

## **REMERCIEMENTS**

Nous souhaitons remercier le Professeur Denis, directeur de l'école d'orthoptie de Lyon, pour nous avoir transmis ses connaissances.

Nous remercions Mme Chambard, directrice des études de l'école d'orthoptie de Lyon, pour ses enseignements et sa disponibilité tout au long de ces trois années d'études.

Nous remercions nos professeurs Mr Goutagny et Mme Dubois-Lagedamont, orthoptistes, pour avoir partagé avec nous leur passion et savoir-faire du métier d'orthoptiste lors de leurs enseignements pratiques et théoriques.

Nous remercions également les différents intervenants médicaux pour l'enseignement qu'ils nous ont apporté lors de nos études.

Nous remercions l'ensemble des personnels hospitaliers de Lyon, pour tout ce que nous avons appris à leurs côtés lors de nos stages pratiques.

Nous tenons plus particulièrement à remercier les secrétaires et infirmières du service d'ophtalmologie de la Croix-Rousse. Leurs patientes et disponibilités lors de nos recherches de dossiers patients nous ont permis l'élaboration de ce mémoire.

Un grand MERCI à notre maître de mémoire, le Dr Douma pour son accompagnement et ses conseils tout au long de l'écriture de ce mémoire

Enfin nous remercions nos familles et ami(e)s pour leur soutien durant notre cursus scolaire, ainsi que lors de la rédaction de ce mémoire.

## SOMMAIRE

Secteur Santé 2

Secteur Sciences et Technologies 3

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>II.</b>	<b>ANATOMIE DE L'ŒIL.....</b>	<b>9</b>
1)	Les milieux transparents.....	9
a.	L'humeur aqueuse.....	9
b.	Le cristallin.....	10
c.	Le corps vitré.....	10
2)	Les membranes de l'œil.....	11
a.	La coque cornéo-sclérale.....	11
	La sclère.....	11
	La cornée.....	11
b.	L'uvée.....	11
	L'iris.....	11
	Le corps ciliaire.....	12
	La choroïde.....	12
c.	La rétine.....	12
<b>III.</b>	<b>DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA).....</b>	<b>15</b>
1)	Prévalence de la DMLA.....	15
2)	Facteurs de risque de la DMLA.....	15
a.	Les facteurs de risque constitutionnels : les risques inévitables.....	15
	L'âge.....	15
	Les antécédents familiaux et facteurs génétiques.....	16
	Le sexe.....	16
	Les origines ethniques.....	16
	Antécédents chirurgicaux et médicaux.....	16
	Facteurs oculaires.....	17
b.	Les facteurs de risques environnementaux: les risques évitables.....	17
	Le tabagisme.....	17
	L'alcool.....	17
	La lumière.....	18
	Trouble cardiovasculaire.....	18
	Le poids.....	18
	Le cholestérol.....	18
3)	La physiopathologie de la DMLA: les différentes formes cliniques.....	19
a.	Le stade précoce: la MLA.....	19
	Généralités de la MLA.....	19
	Aspects cliniques de la MLA.....	19
	• Anomalies pigmentaires.....	19
	• Drüsens.....	20
	Evolution de la MLA.....	23
b.	La DMLA atrophique ou sèche.....	23
	Généralités de la DMLA atrophique.....	23
	Aspects cliniques de la DMLA atrophique.....	24
	Evolution de la DMLA atrophique.....	25
c.	La DMLA exsudative ou néovasculaire ou humide.....	25
	Généralités de la DMLA exsudative.....	25
	Aspects cliniques de la DMLA exsudative.....	26
	Les néovaisseaux.....	27
	• Les néovaisseaux choroïdiens sous épithéliaux occultes purs et à prédominance occultes..	27
	• Les néovaisseaux choroïdiens visibles et à prédominance visible.....	30
	• Les néovaisseaux choroïdiens mixtes.....	32
	L'anastomose chorioretinienne (ACR).....	32

Le décollement de l'EPR (DEP) .....	33
Evolution de la DMLA exsudative.....	35
<b>4) La prise en charge de la DMLA .....</b>	<b>35</b>
a- Le diagnostic.....	35
L'acuité visuelle .....	36
La grille d'Amsler .....	37
Le fond d'œil .....	37
L'OCT .....	38
L'angiographie .....	38
• L'angiographie à la fluorescéine .....	38
• L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) .....	39
b- Les thérapeutiques .....	39
Les facteurs préventifs de la DMLA.....	39
• Les omégas 3 .....	39
• La lutéine et zéaxanthine .....	40
• Les vitamines et minéraux .....	40
La photocoagulation au laser.....	40
La thérapie photodynamique (PDT).....	42
Les thérapies anti-angiogéniques .....	43
• L'angiogenèse .....	43
• Les anti-VEGF .....	45
Les combinaisons de traitements .....	50
Les traitements chirurgicaux .....	51
c- La rééducation basse vision.....	51
<b>IV. VASCULOPATHIE POLYPOIDALE CHOROÏDIENNE IDIOPATHIQUE .....</b>	<b>53</b>
1) Prévalence de la VPCI .....	54
2) Facteurs de risque de la VPCI .....	54
3) Physiopathologie de la VPCI .....	54
4) Prise en charge de la VPCI.....	57
5) Les thérapeutiques de la VPCI.....	58
<b>V. ETUDE CLINIQUE .....</b>	<b>59</b>
1) Patients .....	59
2) Matériel et méthode .....	60
3) Résultats.....	61
4) Discussion.....	73
<b>VI. CONCLUSION.....</b>	<b>75</b>
<b>VII. ABREVIATIONS.....</b>	<b>76</b>
<b>VIII. ANNEXES.....</b>	<b>78</b>
<b>IX. TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>88</b>
<b>X. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>90</b>

## **I. INTRODUCTION**

La dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA est la première pathologie à l'origine de malvoyance, dans les pays industrialisés. Cette atteinte dégénérative d'une partie de la rétine, touche une population âgée de plus de 50 ans. Cette population vieillissante, néanmoins active, se voit handicapée par la perte de la vision centrale dans leurs pratiques quotidiennes. Le taux de DMLA augmente conjointement avec l'espérance de vie. Cette perte d'autonomie et altération de la qualité de vie implique une hausse de la demande thérapeutique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la DMLA comme étant non inflammatoire, acquise et survenant sur un œil auparavant normal. L'OMS décrit l'apparition de cette pathologie comme étant secondaire à la dégénérescence de l'épithélium pigmentaire rétinien. Une réduction du débit sanguin dans la région maculaire génère une insuffisance circulatoire qui sera à l'origine de mécanismes impliquant l'apparition de différentes formes de DMLA. [1]

Il existe deux grands types de DMLA : exsudative et atrophique. La DMLA atrophique est actuellement connue comme n'ayant pas de réel traitement, à contrario de la DMLA exsudative qui a pour traitement le ralentissement de l'évolution de la maladie. Ces pathologies possèdent des signes cliniques particuliers tels que les drüsens ou les néovaisseaux, classés en diverses catégories. Ces classifications permettent d'évaluer le niveau d'avancement de la DMLA.

L'essor de nouvelles technologies tels que l'OCT (tomographie à cohérence optique) ou l'angiographie, a permis un diagnostic plus précoce de la maladie ainsi que son suivi de manière plus précise. A l'aide de ces imageries, le diagnostic des cas limites de la maladie devient plus évident. En effet, au-delà des deux grands types de DMLA cités plus haut, il existe divers formes frontières telle que la VPCI (vasculopathie poly-pôïdale idiopathique) que nous détaillerons plus précisément et qui fera l'objet de notre étude.

Actuellement, il existe différentes approches thérapeutiques de la DMLA comprenant les injections intra-vitréennes et les interventions chirurgicales. Du point de vue orthoptique, nous relèverons l'existence de la rééducation basse vision.

L'étude de notre mémoire se portera sur la comparaison de l'efficacité de thérapeutiques pour le traitement de la DMLA exsudative et ceux utilisés pour l'une de ses formes frontières, la VPCI. L'étude inclura 28 patients : 14 de DMLA et 14 de VPCI. Nous chercherons, par le biais d'une étude rétrospective, à déterminer l'existence d'un traitement ayant une efficacité plus notable pour chacune des pathologies.

Nous proposerons de répondre à la question suivante : « Entre la DMLA exsudative et la vasculopathie polypoïdale, quelle pathologie se traite le mieux ? ». Suite à cette étude, une question secondaire apparaîtra, y a-t-il un traitement plus favorable suivant la pathologie ? Nous émettrons l'hypothèse qu'il existe une différence de gain de lettres, post traitement, suivant la pathologie concernée. En effet, nous supposons que la DMLA exsudative répondra mieux au traitement que la vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique.

Ce mémoire est enrichissant pour notre future pratique orthoptique. Effectivement, il permettra une meilleure compréhension de cette pathologie. De plus conséquentes connaissances la concernant nous aideront, notamment dans l'aide à la consultation auprès des ophtalmologistes ou bien dans le cadre de l'exercice libéral, afin de mieux cerner cette dernière et mieux comprendre le handicap qu'elle engendre chez les patients atteints.

## II. ANATOMIE DE L'ŒIL

[2], [3], [4]

L'œil est l'organe de la vision. Le globe oculaire est une sphère de 24mm de diamètre en moyenne composé de milieux transparents, englobés par une superposition de trois tuniques. Les milieux transparents, liquides ou gélatineux sont successivement : l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré. Les trois tuniques sont de l'extérieur vers l'intérieur : la coque cornéo-sclérale, l'uvée et la rétine.

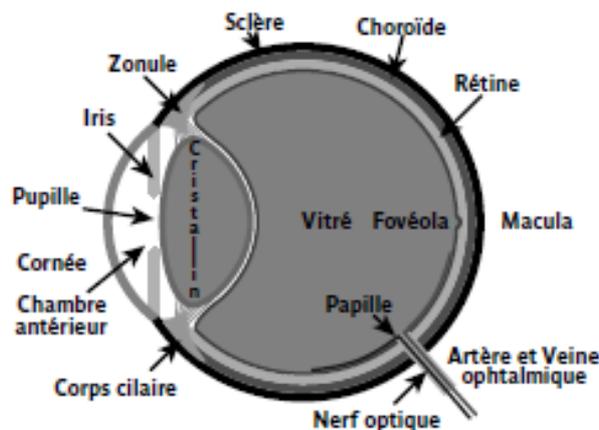


Figure 1 : Schéma d'une coupe sagittale d'un œil

### 1) Les milieux transparents

#### a. L'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse se situe dans la chambre antérieure de l'œil, elle remplit l'espace compris entre la face postérieure de la cornée en avant et la face antérieure du cristallin en arrière. L'humeur aqueuse est un liquide incolore et limpide comme l'eau. Elle est sécrétée de manière constante par le procès ciliaire et est évacuée à 80% par le trabéculum au niveau de l'angle irido-cornéen et à 20% par l'uvée.

L'équilibre entre sécrétion et excrétion crée la pression intra-oculaire (PIO), ayant pour valeur physiologique moyenne 15mmHg. En cas de mauvaise évacuation, la PIO augmente suite à l'accumulation d'humeur aqueuse dans la chambre antérieure. Ce liquide participe à la nutrition de la cornée et du cristallin du fait de sa composition en eau (99.6%), ions, glucose et vitamine C.

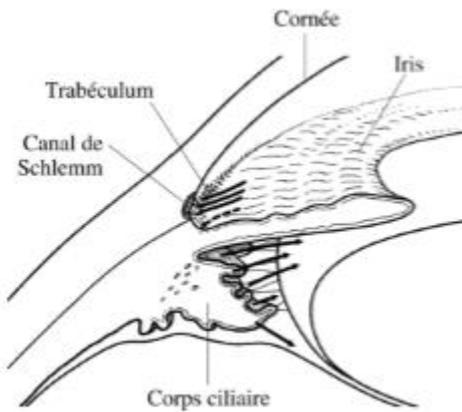


Figure 2 : Schéma de l'angle irido-cornéen

### **b. Le cristallin**

Le cristallin est une lentille avasculaire, biconvexe, d'une puissance de 21 dioptries, il représente un tiers du pouvoir réfractif. Il se localise en arrière de l'iris et en avant du corps vitré. Le métabolisme de sa structure avasculaire est assuré par l'humeur aqueuse.

Le cristallin est enveloppé par une capsule. Ensemble ils forment un complexe transparent, résistant et de consistance élastique. Ce complexe est relié au corps ciliaire par les fibres de la zonule, permettant la modification de la courbure du cristallin, entraînant le phénomène d'accommodation. L'âge induit une perte progressive de l'élasticité du cristallin, à l'origine de l'apparition de la presbytie. Le cristallin peut également perdre de sa transparence suite à une affection physique (traumatisme) ou métabolique (diabète) ou par le vieillissement des fibres cristalliniennes le composant (cataracte).

### **c. Le corps vitré**

Le corps vitré est un gel aqueux, translucide et inerte. Il est majoritairement composé de fibrilles de collagène, qui maintiennent la masse gélatineuse en place, et également d'acide hyaluronique permettant son élasticité.

Contenu dans la hyaloïde, sa forme sphérique tronquée adhère en certains points à la rétine, il occupe 4/5 du globe oculaire. Avec l'âge, les adhérences vitréorétiniennes, au niveau du nerf optique et à la base du vitré, peuvent se détacher. Le décollement postérieur du vitré (DVP) se traduit par les tractions sur les fibres vitréennes de la base du vitré pouvant déchirer la rétine et la décoller, entraînant un décollement de la rétine (DR).

## 2) Les membranes de l'œil

### a. La coque cornéo-sclérale

La coque cornéo-sclérale forme la paroi de l'œil, lui donne rigidité, élasticité et résistance. Elle est constituée de deux structures: en arrière la sclère et en avant la cornée.

#### La sclère

La sclérotique est une coque opaque fibreuse qui constitue à 80% la coque cornéo-sclérale, c'est le blanc de l'œil. La sclère est un tissu conjonctif dense, peu vascularisé et très résistant, lieu d'insertion des muscles oculomoteurs.

Dans sa partie postérieure, passe le nerf optique tandis que dans sa partie antérieure est enchâssé un hublot transparent: la cornée; le limbe cornéo-scléral étant la zone de jonction.

#### La cornée

La cornée, avec sa puissance réfringente moyenne de 42 dioptries, représente une des principales structures de la réfraction, elle représente deux tiers du pouvoir réfractif. Avasculaire et transparente, elle est richement innervée, ce qui explique sa sensibilité matérialisée par le réflexe cornéen, à l'origine du réflexe de clignement. Son oxygénation est assurée par l'air ambiant et l'humeur aqueuse. Elle est formée par cinq couches successives, d'avant en arrière : l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium.

### b. L'uvée

L'uvée ou tractus uvéal, est la face interne de la sclère, de nature pigmentaire, conjonctive et vasculaire. Elle est divisée en trois structures d'avant en arrière : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde.

#### L'iris

L'iris est percé en son centre d'un orifice, la pupille : ayant le rôle de diaphragme. L'oculomotricité intrinsèque est supervisée par des muscles antagonistes : le muscle sphincter de l'iris responsable du myosis et le muscle dilatateur de l'iris responsable de la mydriase.

### Le corps ciliaire

Le corps ciliaire représente l'union de la choroïde et de l'iris, formé de faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Il participe à l'accommodation par le biais du muscle ciliaire dont les contractions sont transmises au cristallin via la zonule.

Le corps ciliaire est à l'origine de la pression intra oculaire du fait de la sécrétion de l'humeur aqueuse par les procès ciliaires.

### La choroïde

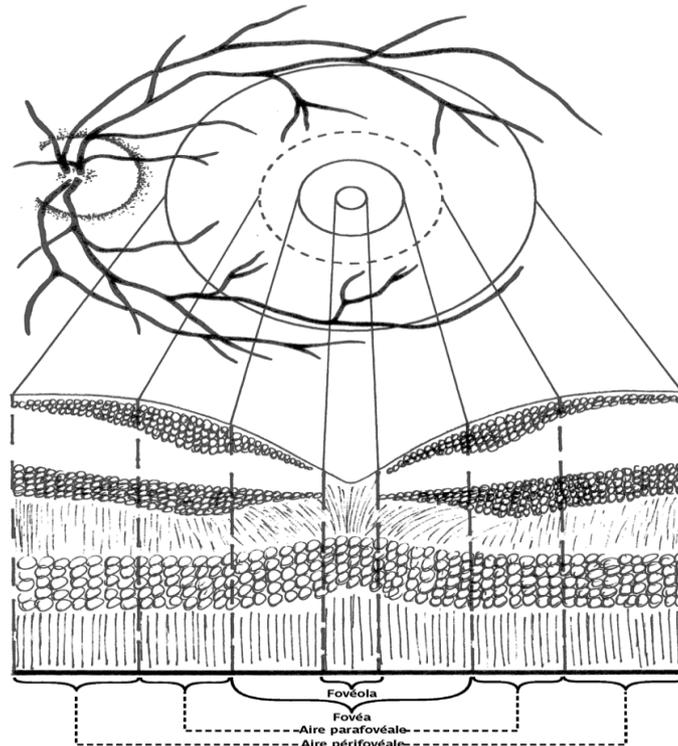
La choroïde tapisse la face interne de la sclère, c'est un réseau vasculaire richement ramifié. Elle assure le métabolisme de la rétine en transportant les éléments nutritifs dont elle a besoin et évacue les déchets rétinien. Elle oxygène l'épithélium pigmentaire et les couches profondes de la rétine, en effet, les photorécepteurs rétinien sont d'importants consommateurs d'énergie.

### c. La rétine

La rétine est située entre la choroïde et le vitré. La fonction principale de cette dernière est la phototransduction grâce aux neurotransmetteurs du neuroépithélium.

Elle comporte deux zones principales:

- : La rétine centrale de 5 à 6 mm de diamètre : correspond au pôle postérieur de l'œil. Elle est constituée de la fovéola, la fovéa et la région maculaire. La macula est la zone de la vision maximale : 10/10<sup>ème</sup>.
- : La rétine périphérique: comprend la papille, à l'origine du nerf optique. La rétine périphérique est constituée de la périphérie proche, la périphérie moyenne, la périphérie éloignée et enfin l'ora serrata ou l'extrême périphérie. La vision périphérique est inférieure à 1/10<sup>ème</sup>.

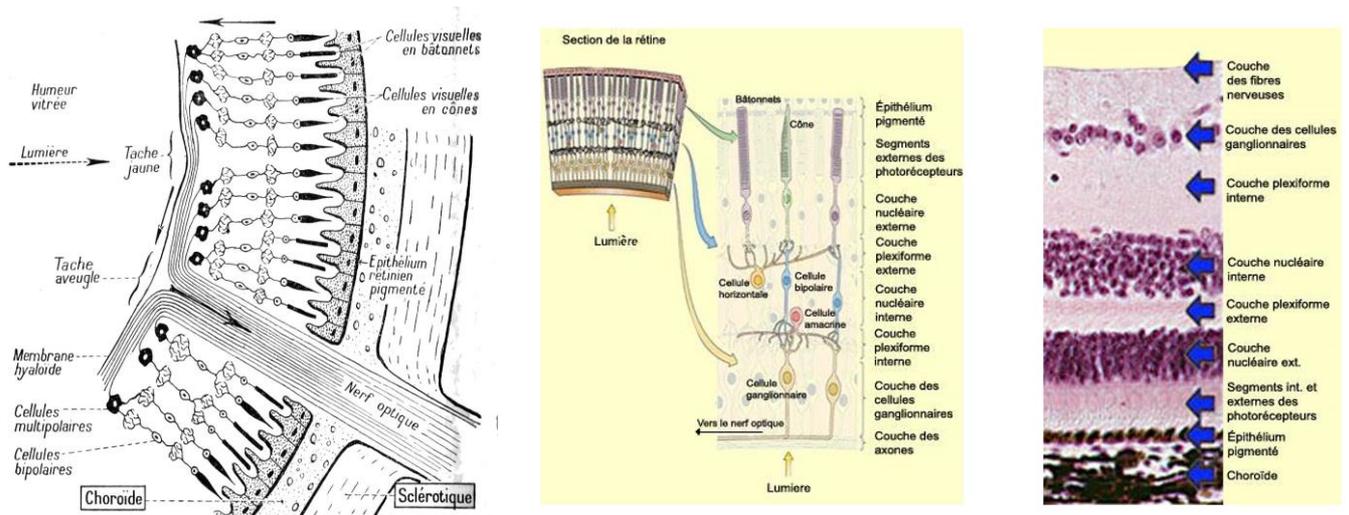


*Figure 3 : Schéma des différentes couches de la rétine centrale*

La rétine neurosensorielle est formée de plusieurs couches d'inter neurones reliant les photorécepteurs aux axones des cellules ganglionnaires, dont les axones forment le nerf optique. L'épithélium pigmentaire quant à lui assure la régénération des sièges de la phototransduction des photorécepteurs. L'épithélium pigmentaire a un rôle d'écran, (sa forte pigmentation empêche le passage de la lumière dans l'œil) et de barrière par la sélection des métabolites dirigés vers la rétine neurosensorielle.

Histologiquement, la rétine est formée de 10 couches allant de la choroïde au vitré :

- Epithélium pigmentaire
- Article externe des cônes et des bâtonnets : les photorécepteurs
- Membrane limitante externe
- Membrane nucléaire externe
- Couche plexiforme ou synaptique externe + cellules horizontales
- Couche nucléaire interne : noyaux des cellules bipolaires
- Couche plexiforme ou synaptique interne + cellules amacrines
- Couche nucléaire interne : noyaux des cellules ganglionnaires
- Couche des fibres optiques
- Membrane limitante interne



*Figure 4 : Schémas et photo légendés des différentes couches de la rétine*

Les photorécepteurs transforment un message lumineux en un signal nerveux. Il existe 2 types de photorécepteurs: les cônes et les bâtonnets, ayant en commun leur structure anatomique divisée en 3 parties.

Les photorécepteurs sont tous formés:

- : D'un segment externe qui détecte le stimulus lumineux, face tournée vers la choroïde, c'est un empilement de disques aplatis avec des pigments visuels en abondance ;
- : D'un segment interne composé de la machinerie métabolique et des mitochondries ;
- : D'un axone qui est l'extrémité synaptique, transmettant le signal des photorécepteurs aux cellules suivantes, juxtaposé aux neurones bipolaires.

**Les bâtonnets**, responsables de la vision scotopiques, sont les plus nombreux dans la rétine, au nombre approximatif de 130 millions. Ils génèrent une vision imprécise et floue. 5 à 8 photons reçus par bâtonnets suffisent pour produire un signal détectable, le signal sera lent et pour les faibles luminosités. Le pigment des bâtonnets est la rhodopsine ou encore appelé pourpre visuel, il est sous la dépendance de la vitamine A.

**Les cônes** sont moins nombreux, de 6 à 7 millions. Ils sont tous regroupés au centre de la rétine avec une densité extrême au centre de la fovéola. Ils fonctionnent sous la lumière vive et sont sensibles à la vision des couleurs. Ils sont à l'origine de la vision

nette et des détails grâce à leur transmission en point par point en lumière diurne. En effet, un signal 100 fois plus important que les bâtonnets est nécessaire pour la production d'un signal détectable.

Il existe trois types de cônes :

- Les cônes S: ont leur sensibilité maximale dans les longueurs d'onde courtes (420nm), ils sont minoritaires (10%), ils détectent la couleur bleue.
- Les cônes M: ont leur sensibilité maximale dans les longueurs d'onde moyennes (540nm), ils sont retrouvés à 40% sur l'ensemble de la rétine, ils détectent la couleur verte.
- Les cônes L: ont leur sensibilité maximale dans les longueurs d'onde longues (560nm), ils sont majoritaires (50%), ils détectent la couleur rouge.

### **III. DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)**

*La DMLA est la première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés et 3ème au niveau mondial. C'est une pathologie à évolution chronique qui produit des altérations rétiniennes maculaires.*

#### **1) Prévalence de la DMLA**

En France, environ 2 millions de personnes présentent une atteinte maculaire liée à l'âge ; après 50 ans cette prévalence est de 8%. Sur ces 2 millions d'individus, 600.000 souffrent de Maculopathie liée à l'âge (MLA), forme précoce de la DMLA. Ils présentent alors des drüsens au fond d'oeil avec une acuité visuelle conservée. Quant à la DMLA, elle atteint près de 900.000 personnes.

Nous supposons une augmentation de ces valeurs statistiques due à la population vieillissante et à l'allongement de l'espérance de vie. En effet, en France, 3.000 nouveaux patients sont atteints de cécité légale (acuité visuelle inférieure à 1/20<sup>ème</sup>) liée à la DMLA, chaque année.

#### **2) Facteurs de risque de la DMLA**

##### **a. Les facteurs de risque constitutionnels : les risques inévitables**

##### **L'âge**

C'est le principal facteur de risque de la DMLA.

Chez les personnes âgées de plus de 75 ans, la prévalence est de 7.8%. D'après Watterman Study [5], après 60ans, la prévalence des formes modérées à avancées double chaque décennie.

### Les antécédents familiaux et facteurs génétiques

Il s'avère que la DMLA est une maladie polygénique et multifactorielle. Une association de plusieurs particularités génétiques seraient responsables d'une apparition de la DMLA et non la seule mutation du gène ABER (qui permet la synthèse de protéines impliquées dans le transport transmembranaire de divers substrats impliqués dans la DMLA). [6]

Il existe une expressivité variable de la maladie, due au polymorphisme des gènes, qui conduit à chercher des facteurs de prédisposition. En effet, le risque d'être atteint de la DMLA serait multiplié par quatre dans une fratrie ou descendant d'une personne atteinte de DMLA.

Un génotype simplifié permettra certainement d'identifier les individus à haut risque pour la DMLA puis d'envisager une stratégie préventive plus appropriée.

### Le sexe

Du fait de la population vieillissante et de l'espérance de vie plus élevée chez les femmes, il semblerait qu'il y ait plus de femmes touchées par la DMLA. En réalité il n'existe pas réellement de prédominance suivant le sexe, les études actuelles semblent contradictoires. Effectivement, dans l'étude Beaver Dam [7], il est noté à 75 ans une prédominance de MLA chez les femmes deux fois plus importante que chez les hommes. En revanche, dans la méta analyse de Chakravarthy et Coll [8], il n'existe pas de différence significative entre les hommes et les femmes.

### Les origines ethniques

D'après Firedman and al [9], il existe 30% de cécités bilatérales chez les caucasiens contre 0% chez les sujets noirs africains.

D'après l'étude AREDS [10], les personnes noires seraient moins touchées que les autres.

Aux Etats-Unis [11], il est noté que les hispaniques ont une prévalence plus faible que les non hispaniques.

### Antécédents chirurgicaux et médicaux

Il est apparu un lien entre l'opération de la cataracte et les décompensations de la DMLA. Pendant l'opération, la rétine et notamment la membrane de Bruch, sont exposées à la lumière entraînant une rupture mécanique. Le stress lié à l'opération

majorerait le risque d'apparition de la DMLA de 3 à 4 fois. [12] Cette aggravation serait remarquée 10 ans après l'intervention chirurgicale. [13]

### Facteurs oculaires

La dépigmentation progressive de l'iris avec l'âge augmenterait le risque de la DMLA. En effet, le taux élevé de mélanine protégerait du stress oxydatif dû à la lumière. D'après The blue mountains eye study [14], les yeux bleus seraient 1.45 à 1.69 fois plus exposés aux risques de DMLA que les yeux marron. D'après The Los Angeles Latino Eye Study [15], les iris bleus compteraient 77% de DMLA atrophiques contre 23% pour les iris foncés.

D'après plusieurs études : AREDS et EDCS ( The Eye Disease Case-Control Study) [16], les yeux hypermétropes seraient plus altérés (1.5 fois plus dans l'étude EDCS, 2.3 fois plus dans l'étude AREDS) que les autres. Effectivement, la sclère des hypermétropes est plus épaisse, plus compacte, plus rigide, ce qui entraîne une résistance à l'écoulement veineux choroïdien. Cette résistance induit une altération de l'épithélium pigmentaire de la rétine par une diminution du débit sanguin.

### b. Les facteurs de risques environnementaux: les risques évitables

#### Le tabagisme

Le tabac diminue le taux d'enzymes antioxydants présent au niveau de la rétine. La rétine non protégée, est plus vulnérable aux radicaux libres produits lors d'une exposition à la lumière. Les dommages causés sont liés au stress oxydatif et à d'autres mécanismes tels que l'altération du flux sanguin choroïdien. D'autre part, la nicotine est susceptible de favoriser le développement de néovaisseaux choroïdiens.

En effet, le risque de DMLA est trois fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. D'après les études Blue Mountains Study [17] et INPES [18], les fumeurs sont susceptibles de développer la DMLA 10 ans plus tôt: 67 ans pour les fumeurs versus 77 ans pour les non-fumeurs. Ce risque est persistant même 20 ans après l'arrêt du tabac, d'après le quotidien du médecin [19]; mais celui-ci est nettement moins important que chez les fumeurs actifs, d'après la revue de Thornton [20].

#### L'alcool

La consommation d'alcool est susceptible d'accroître le stress oxydatif, notamment dans la méta analyse publiée en 2008 [21]. L'alcool n'est pas retenu comme étant un

facteur de risque certain impliqué dans la DMLA, du fait du manque de puissance de cette étude.

### La lumière

D'après Sunlight [22], des expositions intenses et prolongées de plus de 5h par jour à la lumière pendant l'été, en particulier au cours de l'adolescence et jusqu'à 30 ans, doubleraient le risque de DMLA. La prévalence de MLA ou DMLA diminuerait avec le port de lunettes de soleil ou d'un chapeau, d'après Cruickshanks et al [23]. Les lumières bleues visibles à courtes longueurs d'onde seraient plus particulièrement associés à la DMLA néovasculaire.

### Trouble cardiovasculaire

D'après The Rotterdam Study [24], un lien a été découvert entre l'hypertension artérielle et la forme néovasculaire de la DMLA. Le risque serait multiplié par trois du fait de la tension artérielle, d'après Los Angeles Latino Eye Study [25]. L'ensemble des études démontre que ce risque reste mineur.

### Le poids

La surcharge pondérale, surtout abdominale, accrue le risque de DMLA. L'exercice physique plusieurs fois par semaine diminue ce risque. En revanche, la maigreur serait un facteur de risque de la DMLA atrophique.

Dans l'étude AREDS [26], il est mis en évidence un lien entre l'indice de masse corporel (IMC) et la prévalence de la DMLA exsudative avec un odds ratio de 1,43. De plus, l'étude Whise [27] note une association significative entre la mesure du périmètre abdominal et la DMLA atrophique.

### Le cholestérol

Un taux élevé en cholestérol HDL (lipoprotéine de haute densité) augmente le risque d'apparition de DMLA. En effet, le cholestérol ainsi que les acides gras, ont tendance à s'agglomérer avec l'âge, au niveau de la membrane de Bruch. Cette agglomération dégrade les fonctions de l'épithélium pigmentaire favorisant le développement d'une DMLA. Une prise régulière de statine décroît ce risque en ayant un rôle sur le cholestérol par son effet anti-inflammatoire ou antioxydant. Les statines sont un traitement de l'hypercholestérolémie chez les patients présentant un risque cardiovasculaire. [28]

### 3) La physiopathologie de la DMLA: les différentes formes cliniques

*Avec l'âge, il existe une modification naturelle de la rétine.*

*D'une part, les cellules de l'épithélium pigmentaire prennent une forme irrégulière. Le vieillissement rétinien est marqué par une accumulation de débris de photorécepteurs ainsi que la formation de lipofuscine. La lipofuscine est un agrégat lipoprotéique auto fluorescent. Il diminue la capacité de phagocytose des cellules de l'épithélium pigmentaire. D'autre part, il y a un épaissement physiologique de la membrane de Bruch, la rendant moins perméable. Enfin, il y a un amincissement de la choroïde (allant de 200 micron à la naissance, à 80 microns à 90 ans) ainsi qu'une diminution de la densité de la choriocapillaire, ce qui entraîne une réduction considérable du flux sanguin choroïdien avec l'âge.*

*Lorsque ces phénomènes prennent de l'ampleur, le vieillissement naturel devient une maculopathie liée à l'âge (MLA), qui représente le stade précoce de la DMLA puis la MLA évolue en dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La DMLA peut être exsudative (forme humide) ou atrophique (forme sèche).*

#### a. Le stade précoce: la MLA

##### Généralités de la MLA

La maculopathie liée à l'âge est le stade précoce de la DMLA. Cette pathologie associe une modification tissulaire physiologique à des modifications pathologiques.

En effet, la MLA présente les caractéristiques retrouvées physiologiquement tels que : la calcification, l'épaississement et l'accumulation lipidique au niveau de la membrane de Bruch. Cela induit une diminution de la perméabilité, impliquant un mauvais échange choriocapillaire. L'épithélium pigmentaire présentera une raréfaction vasculaire choroïdienne pouvant induire à terme une atrophie choroïdienne.

Les marqueurs pathologiques de la MLA se définissent par une altération, disséminée ou locale de l'épithélium pigmentaire hypo ou hyperémié ; associée ou non à différents types de drüsens; ainsi qu'à une accumulation de matériel type lipofuscine.

##### Aspects cliniques de la MLA

- *Anomalies pigmentaires*

Il a été remarqué dans l'étude Beaver Dam [29], que les yeux ayant des anomalies pigmentaires étaient plus enclins à une DMLA sévère (12.9%) que les yeux sans ces anomalies (1.7%). Les anomalies pigmentaires correspondent soit à de petites zones

hypopigmentées qui seront précurseurs d'une DMLA atrophique ; soit à des lésions hyperpigmentées nommées migrations pigmentaires. Les migrations pigmentaires sont majoritairement focales.

L'hypopigmentation est une diminution du nombre de grains de mélanine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire. En effet, les grains de mélanine seront largués, suite à la mort des cellules pigmentaires les contenant. Les cellules pigmentaires voisines des zones de dépigmentation vont, par phénomène de migration, récupérer les grains de mélanine rejetés, c'est l'hyperpigmentation. La migration pigmentaire est alors signe de mort cellulaire. Ces zones dépigmentées évolueront en atrophie rétinienne. Une augmentation de lipofuscine est observée parallèlement.

Les migrations pigmentaires sont repérables, au fond d'œil, par de petites taches brunes, ponctiformes, dont les contours sont irréguliers. Il est souvent retrouvé autour de ces taches brunes des petites plages dépigmentées.

- *Drüsens*

Les drüsens sont un autre marqueur révélateur de la MLA. Sur le plan anatomopathologique, tous les drüsens représentent une entité histologique différente mais présentant un point commun : ce sont des dépôts amorphes hyalins. Ces dépôts se forment de façon progressive, suite à un dysfonctionnement lié à l'âge de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch. L'origine de la constitution des drüsens reste encore non résolue. En revanche, les études actuelles s'orientent plus vers un phénomène actif, mettant en jeu des facteurs inflammatoires ; plutôt qu'un phénomène passif, d'accumulation seule de débris, ne pouvant être résorbés par un métabolisme vieillissant. De cette formation, découle la classification de drüsens de plusieurs types: les miliaires, les séreux et les pseudo-drüsens.

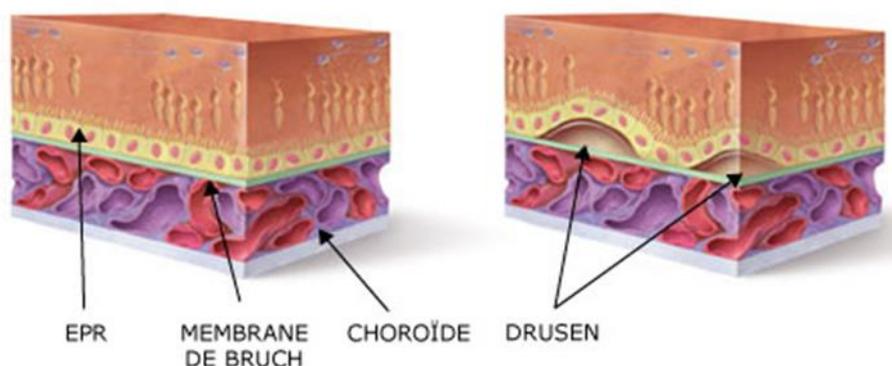


Figure 5 : Schéma de drusens séreux réiniens, MLA

- *Drüsens miliaires* [30], [31], [32]

Les drüsens miliaires, appelés aussi «hard drusen» ou «drüsens durs», composés de matériel hyalin, sont de petite taille (inférieure à 63 microns). L'accumulation de matériel hyalin se fait entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch. Ce sont des taches blanches dans la région périmaculaire, de formes arrondies, avec des contours nets. Ils sont le plus souvent isolés les uns des autres mais peuvent être retrouvés en amas, cela se nomme les « clusters ». La présence de drüsens miliaires est asymptomatique et signe de vieillissement rétinien. Les drüsens miliaires ne sont pas spécialement signe de MLA, ils se retrouvent également dans le décollement rétinien et la dystrophie maculaire héréditaire.

La fusion des amas de drüsens miliaires, les « clusters », forment les drüsens séreux.

- *Drüsens séreux*

Les drüsens séreux, appelés aussi « soft drusen », sont les véritables marqueurs de la MLA, ils sont de plus grande taille et ont les contours flous. Le risque de formation de néovaisseaux augmente proportionnellement au nombre de drüsens séreux. Dans l'encyclopédie médico-chirurgicale [33], il est noté que les drüsens séreux évoluent dans 13% des cas, sur 5 ans, vers une apparition de néovascularisation choroïdienne ou dans 40 à 65 % des cas, en plage atrophique. Ils sont le plus souvent asymptomatiques. Au contraire, proche de la fovéa ils entraînent une baisse de l'acuité visuelle, une diminution de la sensibilité au contraste, une diminution de l'adaptation à la vision nocturne ou de la récupération après éblouissement et une diminution de la sensibilité du champ visuel central. Certains drüsens de la fovéa seront responsables de déformation des lignes droites en encoche, ce qui diffère des métamorphopsies. Lorsque des drüsens séreux volumineux se réunissent, il va alors se former un soulèvement de la rétine par décollement de l'épithélium pigmentaire, que l'on appellera drusenoïde.

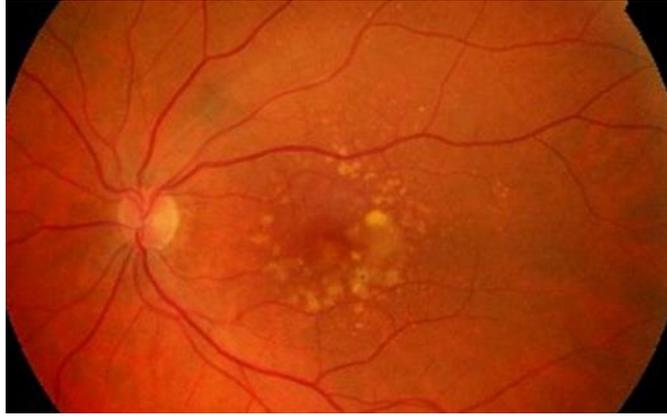


Figure 6 : Cliché du fond d'œil d'une MLA : drusen séreux et altérations de l'épithélium pigmentaire

- *Pseudo-drüsens* [34], [35]

Les pseudo-drüsens ou drüsens réticulés, sont localisés principalement près des vaisseaux temporaux supérieurs et plus rarement dans la région péri-maculaire. Les pseudo-drüsens sont pâles, multiples, polylobés ou ovalaires. Leur taille moyenne est de 100 microns. Ces drüsens sont mieux individualisés en lumière verte ou bleue. Ce sont des dépôts sous-rétiniens drusenoïdes, ils seraient donc situés entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Leur présence est asymptomatique. Différents auteurs ont insisté sur les risques importants d'évolution vers la néovascularisation ou vers l'atrophie rétinienne.

**L'OCT** n'est pas un examen apportant des informations concernant les drüsens miliaires car ils apparaissent trop petits pour donner des images distinctes. En revanche, les drüsens séreux de grande dimension déforment les couches des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire, formant des irrégularités bosselées. Les pseudo-drüsens quant à eux, apparaissent comme les drüsens séreux mais de façon moins accentuée. L'OCT permet la vérification de la présence ou non d'œdème maculaire ou de décollement séreux en regard des drüsens.

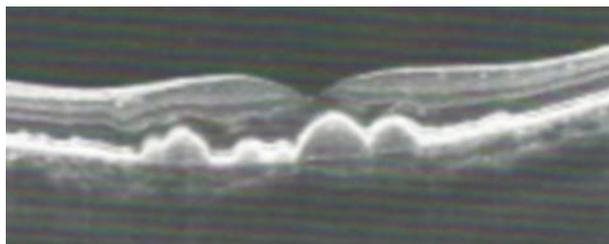


Figure 7 : Image d'OCT : drusen séreux

**L'angiographie à la fluorescéine** permet de faire la différence entre drüsens séreux et drüsens miliaires. Les drüsens sont considérés comme muets à l'angiographie au vert d'indocyanine, les miliaires étant trop petits et les séreux insuffisamment fluorescents. A l'angiographie à la fluorescéine, la fluorescence des drüsens miliaires est ponctiforme, parallèlement à la fluorescence du fond choroïdien. La coloration apparaît très précocement, créant un « effet fenêtre » car leur fluorescence est maximale aux alentours de la première minute. La coloration des drüsens séreux apparaît à l'angiographie à retardement. Leur fluorescence démarre au temps artério-veineux moyen et est inhomogène, mais s'uniformise et gagne en fluorescence pendant l'examen angiographique. Elle est hyper fluorescente au temps tardif.

Les drüsens n'ont pas de traitement approprié, c'est pourquoi il est nécessaire de faire une vérification au fond d'œil, tous les 6 mois, pour les drüsens séreux et tous les ans, pour les drüsens miliaires. Il est conseillé au patient de prendre des compléments alimentaires par micro nutrition pour réduire la progression des drüsens. De plus, il est spécifié au patient que lors d'une baisse de l'acuité visuelle et/ou dès la présence de métamorphopsies, une consultation dans les plus brefs délais est souhaitable.

### **Evolution de la MLA**

L'association de la migration pigmentaire et des drüsens entraîne plus probablement une DMLA de type néovasculaire. A contrario, une simple migration pigmentaire entrainera plus probablement le développement d'une DMLA atrophique.

#### **b. La DMLA atrophique ou sèche**

##### **Généralités de la DMLA atrophique**

La DMLA atrophique également appelée atrophie géographique de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) est la forme sèche de la DMLA. C'est la forme la plus commune, son pronostic est sévère car actuellement aucun traitement curatif n'est existant. Il reste à savoir qu'une supplémentation en facteurs antioxydants permet le ralentissement de l'évolution de la maladie [36].

Deux situations sont favorables à l'apparition de l'atrophie géographique: simultanément à la disparition de drüsens, dans un contexte d'anomalie de l'épithélium

pigmentaire avec hypopigmentation et altération pigmentaire variée. Le commencement de cette pathologie est marqué par des petites zones ou plages multiples atrophiques fovéolaires. La DMLA atrophique est représentée par une disparition lente et progressive des cellules de l'EPR et une atrophie des choriocapillaires.

### Aspects cliniques de la DMLA atrophique

La DMLA induit une baisse de l'acuité visuelle progressive, sur plusieurs mois ou plusieurs années. En effet, la fovéa reste conservée, dans un premier temps. Cliniquement il est ressenti par les patients une difficulté, majoritairement en vision de près, en condition de faible éclairage, induisant un ralentissement de la vitesse de lecture et également une altération importante de la sensibilité aux contrastes. Le retentissement sur la lecture est assez précoce du fait de scotomes para-centraux, empêchant les mouvements de saccades nécessaires à la lecture.

Au début de la maladie, c'est un scotome relatif qui détériore la qualité de l'acuité visuelle. Le scotome relatif peut devenir absolu, déclenchant la perte totale de l'acuité visuelle. Les zones atrophiques correspondent à des zones de scotomes absolus.

**Au fond d'œil**, il est caractéristique de retrouver une atrophie géographique, zone plus claire de la rétine, lieu de perte de l'EPR, à travers laquelle les vaisseaux choroïdiens sont visibles. L'atrophie centrale de la rétine est physiquement une zone blanchâtre. Aucune hémorragie n'est associée.

**L'OCT** (tomographie à cohérence optique) permet d'apprécier l'intégrité des couches de la rétine neurosensorielle. Nous y retrouvons un amincissement anormal de la rétine, ce qui donne une zone d'hyper-réflexivité postérieure car le faisceau n'est plus atténué par l'EPR. La perte des photorécepteurs et couches externes de la rétine, avec un maintien des couches interne plus prolongée, est caractéristique d'une plage atrophique observée à l'OCT. [37]

**L'angiographie** n'est pas nécessaire dans la DMLA atrophique. A la lumière rouge, nous observons simplement les zones atrophiques, l'angiographie n'aide donc pas au diagnostic ni au suivi de ce type de DMLA.

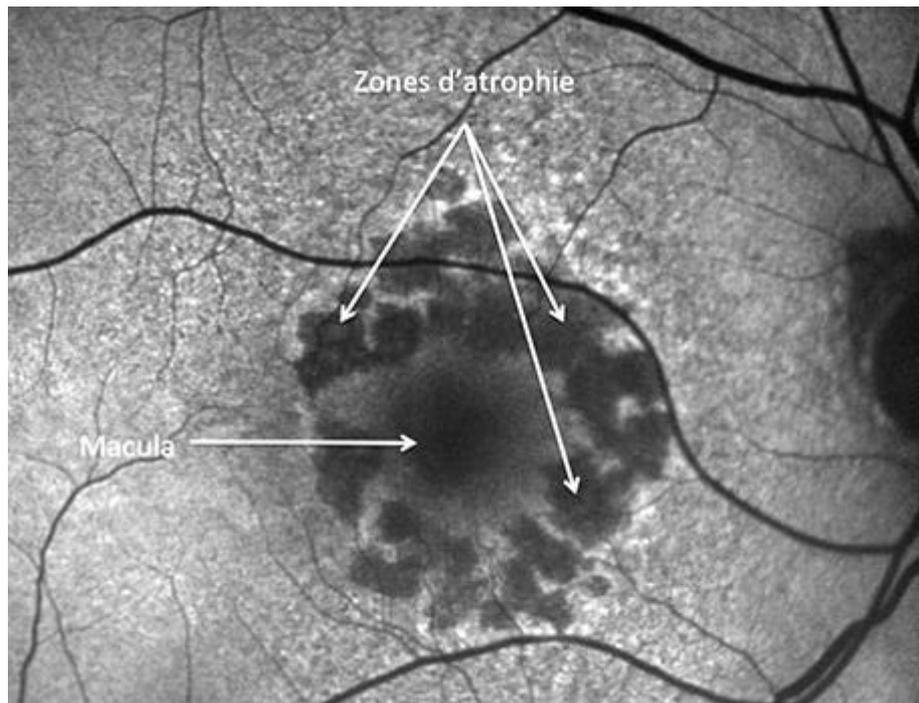


Figure 8 : Clichés d'une angiographie d'une zone d'atrophie de la DMLA

### Evolution de la DMLA atrophique

L'évolution de la DMLA atrophique est très lente et progressive, elle se traduit par une extension des zones atrophiques en surface de la rétine. Elle n'a pas de limite et évolue jusqu'à la perte totale de la vision centrale. Du fait de l'évolution péjorative, 50% des patients avec une acuité visuelle de plus de 4/10<sup>ème</sup> perdront, d'ici 2 ans, 3 lignes d'acuité visuelle ou plus ; et 25%, 6 lignes ou plus. [38]

Au début de la maladie, l'atteinte atrophique se fait en plusieurs zones focales séparées. Par la suite, les points d'atrophie s'étendent progressivement et se rejoignent jusqu'à, dans certains cas, former un fer à cheval ou une couronne atrophique péri-fovéale.

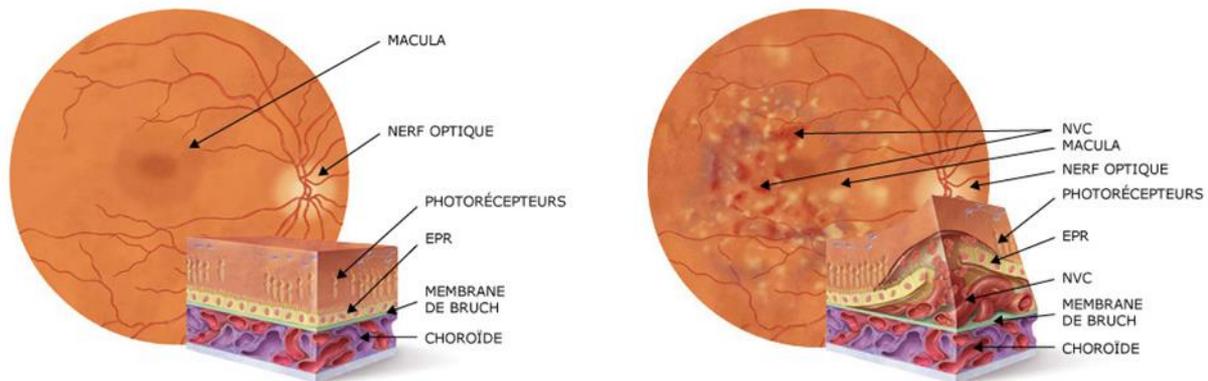
### c. La DMLA exsudative ou néovasculaire ou humide

#### Généralités de la DMLA exsudative

La DMLA exsudative également appelée néovasculaire est la forme humide de la DMLA. C'est la forme la moins fréquente, son pronostic est à l'origine de complications sévères. En effet la DMLA exsudative représente à elle seule, 90% des cas de cécité légale dues à la DMLA, à savoir une acuité visuelle inférieure ou égale à 1/20<sup>ème</sup>.

Elle se caractérise par l'apparition de néovaisseaux choroïdiens qui franchissent la membrane de Bruch pour se développer sous l'EPR et/ou sous la rétine sensorielle. La prolifération de néovaisseaux issus de la choriocapillaire entraîne une diffusion de fluide et de sang sous rétinien. Cette diffusion anormale est à l'origine de la perte des fonctions de cellules visuelles, les photorécepteurs. La progression de cette maladie est très rapide.

La localisation des lésions permet de différencier les DMLA exsudatives en sous-catégorie. La connaissance de la pathogénie exacte de la néovascularisation choroïdienne est une donnée cruciale pour le développement de thérapeutiques adaptées.



*Figure 9 : Schémas et rétinophotographie*

*A gauche : rétine saine ; à droite : DMLA exsudative : présence de néovaisseaux*

### Aspects cliniques de la DMLA exsudative

*Le diagnostic de la DMLA exsudative se fait sur l'association de signes fonctionnels, signes cliniques, résultats à l'imagerie et parfois à l'examen du fond d'œil.*

Différentes formes de DMLA exsudatives sont décrites suivant le positionnement des néovaisseaux choroïdiens: [39]

- Dans 81% des cas: rétro-fovéolaire, au niveau de la fovéa et en occupant au moins la moitié,
- Dans 11% des cas: juxta-fovéolaire, située entre 1 et 199 microns du centre de la zone avasculaire central mais excluant la fovéa.
- Dans 8% des cas: extra-fovéolaire, située à plus de 200 microns de la fovéa et épargnant la zone avasculaire centrale.

La DMLA exsudative est à prendre en charge en urgence dans tous les cas. Il est aussi à prendre en compte qu'il y a 50% de chance que la DMLA se bilatéralise.

### Les néovaisseaux

Il existe trois types de néovaisseaux:

- *Les néovaisseaux choroïdiens sous épithéliaux occultes purs et à prédominance occultes*

Les néovaisseaux choroïdiens occultes se situent principalement entre la membrane de Bruch et l'EPR. Ils sont le plus fréquemment retrouvés dans la DMLA exsudative, environ 85% des cas de diagnostics récents. Ils correspondent aux néovaisseaux de type 1, d'après la classification de Gass [40], de 2003.

Lorsque ces néovaisseaux sont dormants, ils représentent la forme la moins bruyante, leur diagnostic se fait plus tardivement. En revanche, lorsqu'ils décompensent, il y a une évolution rapide vers une baisse de l'acuité visuelle, conséquence de la majoration de l'exsudation, d'hémorragies ou d'apparition de décollement d'EPR.

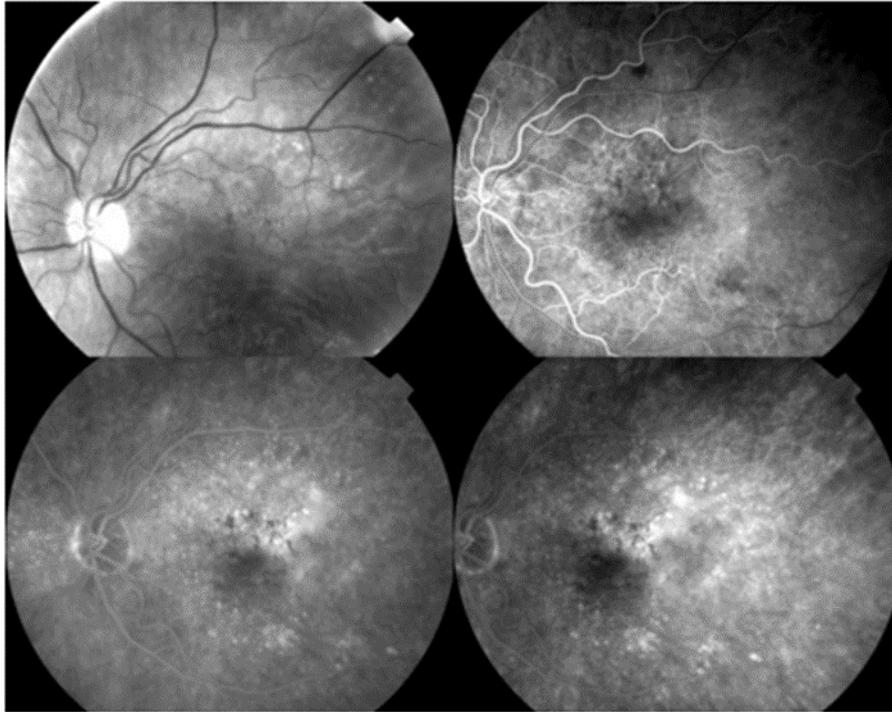
Pour être certain que ces néovaisseaux ne deviennent pas actifs, il est important de suivre l'évolutivité des symptômes du patient porteur. En effet, seuls les néovaisseaux actifs seront traités. Il sera important de quantifier la baisse de l'acuité ou les signes exsudatifs à l'OCT.

L'angiographie a permis de classer ces néovaisseaux de type 1 en deux autres catégories, en fonction de l'aspect à la fluorescéine:

- Type I: les néovaisseaux accompagnés de décollement de l'EPR, de type fibrovasculaire. Ils seront plus visibles, par la suite, à l'OCT,
- Type II: ce sont les néovaisseaux occultes purs, ils sont de diffusion tardive. Leur source restant indéterminée.

La baisse de **l'acuité visuelle** est modérée avec ou sans métamorphopsie.

**A l'angiographie à la fluorescéine**, nous retrouvons une hyper-fluorescence inhomogène, au contour imprécis, progressive et de diffusion tardive. Des petits points plus hyper-fluorescents, appelés «pin point», peuvent apparaître tardivement, sur l'ensemble de la zone de néovascularisation, traduisant une altération de l'EPR. [41] Leur identification est facilitée sur les bords de la lésion néovasculaire, accentuant l'aspect imprécis des limites lésionnelles.



*Figure 10 : Clichés à l'angiofluorographie : néovaisseaux occultes, hyperfluorescence hétérogène*

**L'angiographie au vert d'indocyanine**, permet une meilleure visualisation des néovaisseaux choroïdiens occultes. Il en ressort un réseau néovasculaire bien délimité et indentifiable, au temps précoce. Ces néovaisseaux se divisent en fins rameaux divergents donnant une image en dentelle. Ils sont souvent entourés d'un décollement de l'EPR, représenté à l'angiographie par un halo sombre hypo-fluorescent. [42]

Au temps tardif (environ 30 minutes post injection), une plage hyper-fluorescente est observable, plus étendue qu'initialement ainsi que mieux délimitée. En revanche, l'usage de cet examen se fait moins fréquemment depuis la mise en place de l'OCT.

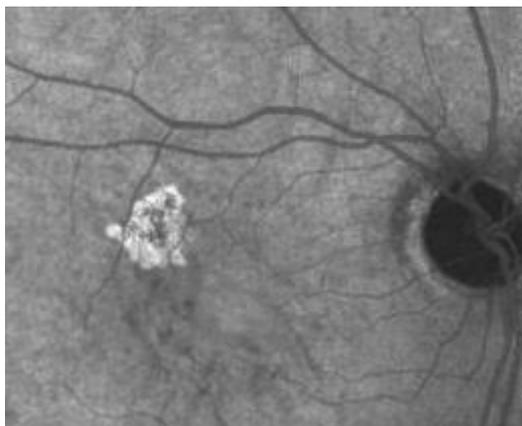


Figure 11 : Clichés à l'angiographie à l'ICG : néovaisseaux occultes (zone hyperfluorescente)

**Au fond d'œil**, nous pouvons observer des signes indirects de néovascularisation, hémorragies ou exsudats. Les exsudats sont retrouvés plus fréquemment dans le cadre d'une néovascularisation occulte.

**L'OCT** montre le plus souvent un décollement de l'EPR, un épaissement, une irrégularité de la ligne de l'EPR. Nous pouvons aussi y retrouver des signes indirects avec un décollement séreux rétinien (DSR) ou un œdème maculaire intra rétinien, traduisant le caractère actif des néovaisseaux.

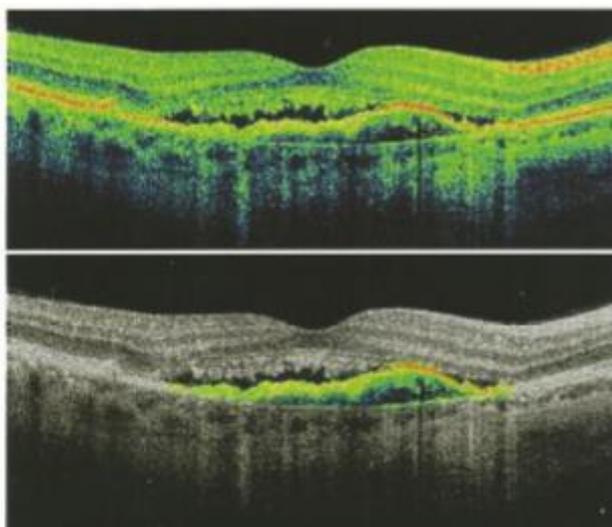


Figure 12 : Images d'OCT: néovaisseaux occultes

Les néovaisseaux occultes évoluent suivant 4 possibilités [43], ils peuvent :

- Rester stables : dans 30 à 33% des cas, c'est le mode sous épithélial,
- Evoluer en néovaisseaux visibles, après 1 an d'évolution: dans 39 à 54% des cas,
- Evoluer en décollement de l'EPR, à terme fibrovasculaire,

- Former une cicatrice maculaire, ou fibro-exsudative ou fibro-gliale ou fibro-atrophique, en cas d'absence de traitement.

- *Les néovaisseaux choroïdiens visibles et à prédominance visible*

Les néovaisseaux visibles traversent la membrane de Bruch pour se développer sous l'EPR et/ou sous la rétine sensorielle. C'est la forme la plus spectaculaire de la DMLA exsudative, elle représente une véritable urgence diagnostique et thérapeutique. Son développement est très rapide, allant de 10 microns par jour (nous rappelons que la taille fovéolaire est de 500 microns). En revanche, cette pathologie n'est retrouvée que dans 20% des cas de DMLA exsudative. Elle a été la première forme clinique décrite [44]. Ils correspondent aux néovaisseaux de type 2, d'après la classification de Gass [40]. L'altération des photorécepteurs et de l'EPR est rapide et dans le cas d'une évolution prolongée, entraîne une dégénérescence.

Les néovaisseaux visibles provoquent un syndrome maculaire (baisse de l'acuité visuelle rapide), des métamorphopsies intenses et gênantes (souvent associés à un scotome central ou para-central), des micropsies et une xanthopsie (vision jaune). Ces symptômes sont bruyants et précoces.

**A l'angiographie à la fluorescéine**, les néovaisseaux visibles présentent une hyper-fluorescence au temps précoce. Ces néovaisseaux sont représentés par un lacis néovasculaire en rayon de roue. Les clichés en lumière infrarouge permettent d'observer un anneau blanchâtre, soit complet, en « O » ; soit incomplet, en « U ». Cet anneau délimite plus précisément la lésion néovasculaire. [45] Après 10 minutes, au temps tardif, nous pouvons parfois observer des logettes cystoïdes, dénonçant la présence d'un œdème rétinien.

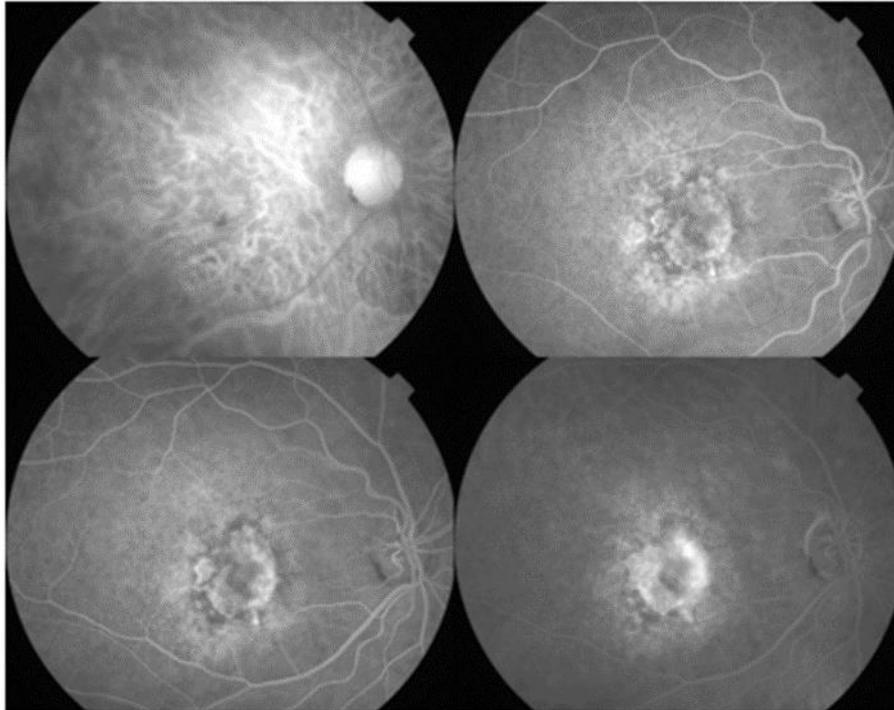


Figure 13 : Clichés à l'angiographie à la fluorescéine de néovaisseaux visibles (le colorant diffuse) et de fibrose (imprégnation sans diffusion)

**A l'angiographie au vert d'indocyanine**, les néovaisseaux visibles forment une hyper-fluorescence précoce et une coloration tardive peu intense. Toutefois, cet examen, est réalisé dans le but d'écarter la suspicion de néovaisseaux ou plaques de néovaisseaux occultes, caractérisés par leur coloration tardive.

**Au fond d'œil**, les néovaisseaux choroïdiens visibles sont difficiles à diagnostiquer au stade précoce, les signes exsudatifs permettant de les suspecter sont l'œdème maculaire, le DSR et l'hémorragie. Les néovaisseaux visibles altèrent la transparence normale de la rétine en formant une lésion blanchâtre entourée d'un liseré pigmenté.

Ces néovaisseaux sont détectés à l'**OCT**, en avant de l'EPR, sous la forme d'un complexe fusiforme hyper-réfléctif. Le caractère pré-épithélial des néovaisseaux est généralement évident. Il est observé sur l'OCT, un cône d'ombre en arrière. Associé à ce complexe, nous remarquons des signes indirects exsudatifs secondaires tels que, le DSR ou le DEP (infiltration et épaissement de la rétine neurosensorielle) ou l'œdème maculaire intra rétinien (comblement de la dépression fovéale). Nous parlerons de **néovaisseaux à prédominance visible**, si sont associés à ces signes, des néovaisseaux occultes présents, dans la zone lésionnelle, à moins de 50%.

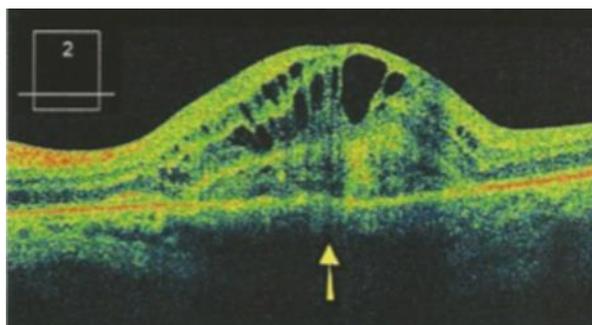


Figure 14 : Image d'OCT : néovaisseaux visibles à l'origine de l'œdème maculaire (flèche jaune : rupture de la membrane de Bruch)

En l'absence de traitement, la majorité des études sur le sujet, rapporte un mauvais pronostic sur l'évolution des néovaisseaux. Ils formeraient une fibrose cicatricielle sous rétinienne disciforme, entraînant un scotome central plus ou moins étendu, pouvant aller jusqu'à la perte définitive de la vision centrale.

Les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles sont le résultat d'une évolution des néovaisseaux sous épithéliaux occultes.

- *Les néovaisseaux choroïdiens mixtes*

Nous préciserons qu'il existe une forme mixte associant les néovaisseaux occultes et les néovaisseaux visibles. Les néovaisseaux appelés « predominantly classic » (respectivement « minimally classic ») sont des néovaisseaux visibles associés à des occultes, dont plus (respectivement moins) de 50% de la lésion est composée de néovaisseaux visibles.

### **L'anastomose chorio-rétinienne (ACR)**

Il existe une forme particulière de la DMLA exsudative, l'anastomose chorio-rétinienne (ACR). Ce tableau clinique se traduit par une communication anormale entre la circulation rétinienne et la circulation chorio-rétinienne. A ces signes, est plus ou moins associée, une néovascularisation choroïdienne occulte et rarement visible.

L'origine de cette pathologie est controversée. Selon Gass [40] la néovascularisation prend naissance, comme les autres formes de DMLA, dans la choroïde pour évoluer suivant 5 stades, vers la rétine afin de constituer l'ACR. Alors que, l'hypothèse défendue par Yannuzzi [46] est que la prolifération néovasculaire intra-rétinienne,

retinal angiomatous prolifération, a pour origine la rétine et évolue en 3 stades pour rejoindre la circulation choroïdienne.

**A l'angiographie à la fluorescéine**, l'ACR ressort hyper-fluorescente, profonde et localisée. Elle est souvent associée et dissimulée par une hémorragie.

**A l'angiographie au vert d'indocyanine**, les clichés tardifs révèlent à l'extrémité du réseau anastomotique, une zone intense d'hyper-fluorescence : le « hotspot ». Ceci étant très contributif au diagnostic, en effet il apporte la différence entre DEP (hypo-fluorescent) et néovaisseaux occultes. L'ACR se détache alors plus distinctement du fond noir du DEP.

L'ACR se retrouve **au fond d'œil** par une ou plusieurs petites hémorragies, associées aux drüsens séreux.

**L'OCT** permet de mettre en évidence le DEP, dont l'évolution de sa taille dépendra de la présence ou non de traitement. Fréquemment, l'OCT révèle de la même façon, un œdème maculaire cystoïde. Il existe 3 stades d'ACR : l'érosion, le clapet et le double entonnoir. Ces stades peuvent régresser grâce au traitement par anti-VEGF du stade 3 au stade 1.

Malgré de nombreux traitements, peu sont concluants et la bilatéralisation de cette pathologie est fréquente. [47] Nous remarquons une efficacité plus importante pour le traitement par ranibizumab. Cette efficacité a été retrouvée en comparaison avec la photocoagulation actuellement abandonnée (récidive, hémorragie et risque de déchirure de l'EPR), la PDT (insuffisamment efficace), les anti-VEGF et une combinaison PDT/anti-VEGF. [48]

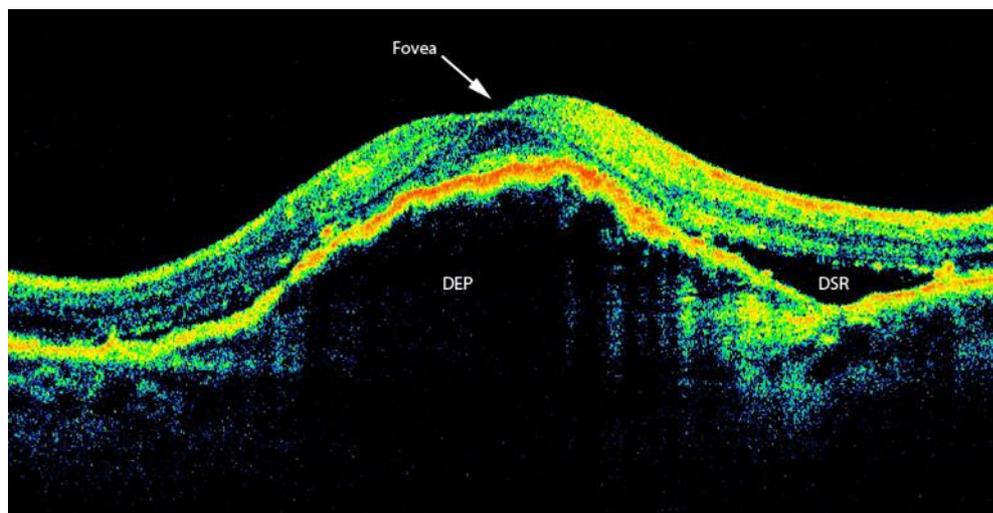
### **Le décollement de l'EPR (DEP)**

Le DEP est présent dans 20% des cas au moment du diagnostic de la DMLA. Il en existe 3 sortes : les DEP fibrovasculaire (conséquence de néovaisseaux occultes), le DEP séreux (alimenté par les néovaisseaux choroïdiens) et le DEP hémorragique.

**Les signes fonctionnels** sont ceux du syndrome maculaire, d'évolution progressive. Ces symptômes sont sujets à des variations, fonction de la taille du DEP, de son stade évolutif et de sa localisation par rapport à la fovéola.

**A l'angiographie**, la fluorescence fluctue suivant la forme clinique. Le DEP apparaît de manière générale, de façon inhomogène et à retardement, ainsi qu'hyper-fluorescent en ses bords.

Afin de rendre complet l'examen, il est nécessaire de faire un bilan d'imagerie incluant **l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine ainsi qu'un OCT**. Ce bilan aboutit à l'identification de la nature du néovaisseau responsable de la formation du DEP. Le néovaisseau peut être occulte dans l'encoche du DEP, occulte siégeant au sein du DEP ou une anastomose chorioretinienne.



*Figure 15 : Image d'OCT : DEP et DSR*

**Au fond d'œil**, il est observé une surélévation en dôme de l'EPR. Cette altération de l'EPR est arrondie et ovale, souvent centrale et aux bords nets. On suspecte la présence de néovaisseaux choroïdiens lorsqu'au fond d'œil il existe la présence d'hémorragies fines et ponctuelles, dans l'aire du DEP. [49]

Suivant la forme clinique du DEP, son évolution sera variable. Une aggravation fonctionnelle brutale peut survenir pour tous les DEP : c'est l'apparition d'une déchirure de l'EPR, donnant lieu à une sévère baisse de l'acuité. L'évolution la plus fréquente de la déchirure de l'EPR, malgré sa sévérité, est l'aboutissement à une cicatrisation spontanée. Le développement persistant de la néovascularisation choroïdienne est en effet rare en post déchirure de l'EPR. A l'angiographie, la déchirure apparaît hyper-fluorescente en temps précoce dans la zone dépourvue d'EPR.

## Evolution de la DMLA exsudative

La DMLA exsudative peut évoluer de différentes façons :

- Après cicatrisation spontanée ou thérapeutique, nous notons une augmentation de l'épaisseur de la rétine centrale due à une prolifération fibreuse. Nous appelons cette évolution, la forme fibreuse. A l'angiographie à la fluorescéine, nous pouvons les distinguer par leur apparition tardive et par le masquage de la fluorescence choroïdienne au temps précoce. A l'OCT, nous la diagnostiquons grâce à l'augmentation de la réflectivité sans pour autant visualiser les structures sous-jacentes.
- Par ailleurs, l'apparition brutale d'une hémorragie sous rétinienne peut parfois atteindre le vitré, et ainsi constituer une hémorragie intravitréenne. C'est ici la forme à prédominance hémorragique. Des baisses de l'acuité visuelle brutales sont souvent marqueurs de cette forme de DMLA. Le plus souvent, la densité de ces formes est trop importante pour laisser passer les infra-rouges, pendant l'angiographie au vert d'indocyanine. Dans le cas où l'hémorragie serait moins dense, l'angiographie au vert d'indocyanine permettrait la visualisation de la lésion néovasculaire sous-jacente. Tandis qu'à l'angiographie à la fluorescéine, au temps précoce, nous observons le même phénomène de masquage de la fluorescence choroïdienne. Tout au long de la séquence, au temps tardif, il n'y aura aucune coloration du fait de l'hémorragie. A l'OCT, nous aurons une réponse identique que celle des formes fibreuses.

### 4) La prise en charge de la DMLA

*Pour la DMLA exsudative, il est important d'instituer le traitement adapté dès l'apparition des néovaisseaux afin de limiter l'évolution et l'altération des photorécepteurs. Pendant de nombreuses années, le début de la maladie est asymptomatique, en ce sens, il est nécessaire de contrôler régulièrement les yeux. C'est ainsi que nous aborderons les examens visant le dépistage et le diagnostic de la DMLA. Il est à savoir que le diagnostic peut être retardé du fait de la compensation de l'œil malade par l'œil sain.*

#### a- Le diagnostic

*Le diagnostic doit se faire le plus tôt possible, sachant que la présence de symptômes signe un stade avancé de la DMLA.*

## L'acuité visuelle

L'acuité visuelle (AV) est indispensable à tous examens cliniques. Elle se prend en vision de loin, à 5 mètres et en vision de près, à 33cm. Le patient doit porter sa correction optique adaptée, en monoculaire. Si l'atteinte touche la vision de loin ainsi que la vision de près, il y a une forte probabilité que l'atteinte soit maculaire.

L'acuité visuelle de loin se prend sur les lettres ou optotypes, à l'échelle Monoyer ; de près sur l'échelle Parinaud ou Rossano. Les lettres sont de tailles décroissantes et permettent de chiffrer l'acuité visuelle de loin en dixième. Les textes de près sont de la même façon écrits de taille décroissante. Ces valeurs d'acuité visuelle trouvées sont retranscrites en logMAR. [50] Cette échelle permet de faire des moyennes ou autres calculs.

Quand l'acuité visuelle aux optotypes est basse nous employons l'échelle ETDRS pour «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study», qui est la référence pour la prise de l'acuité visuelle chez les patients atteints de DMLA. Cet examen fut créé par Ferris et Bailey en 1982 pour les besoins de l'étude clinique (« Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ») qui lui donna son nom. [51]

L'ETDRS est composé de 3 planches destinées à la quantification optimale de l'acuité visuelle. Une planche « R » est utilisée lors de la réfraction, une planche « 1 » est à employer lors de la quantification de l'acuité visuelle de l'œil droit et la planche « 2 » pour celle de l'œil gauche. Dans un premier temps il faut évaluer l'acuité visuelle à l'aide de la planche « 1 » ou « 2 » suivant l'œil testé. Puis faire la réfraction avec la planche « R ». Enfin, vérifier si l'acuité visuelle est bonne, à nouveau avec la planche « 1 » ou « 2 ».

Les planches comportent 14 lignes de 5 lettres SLOAN : S, O, C, D, K, V, R, H, N et Z, afin que la difficulté soit équivalente sur chaque ligne. [Annexe 1]

L'ETDRS est disposé à 4 ou 1 mètre du patient suivant ses résultats visuels. L'examen de l'ETDRS se déroule suivant un ordre prédéfini, identique pour chaque patient :

- Dans un premier temps, nous mesurons la réfraction à l'aide d'un réfractomètre.
- Par la suite, nous évaluons son acuité à 4 mètres, avec sa correction, œil par œil, en monoculaire, avec un éclairage réduit. Le patient lit les lettres de gauche à droite et de haut en bas. Pendant le déroulement de ce test, le praticien note les bonnes réponses en les entourant et raye les mauvaises, pour chaque œil, sur une feuille

spécifique à cet effet. [Annexe 2] En cas d'erreur reprise par le patient, la lettre n'est pas comptée comme une mauvaise réponse.

- Si le nombre de lettres lues à 4 mètres est inférieur à 20, le test sera refait à 1 mètre. A 1 mètre, il est nécessaire d'ajouter un verre convexe de +0.75 dioptries, en plus de sa correction habituelle.
- En dernière étape nous calculons le score obtenu par le patient pour l'œil testé. Le calcul s'effectue de cette manière :
  - $A+B+C$  = score de l'œil testé
  - A étant le nombre de lettres lues à 4 mètres
  - B est égal à 0 si A est inférieur à 20 ; et si A est supérieur à 20, B sera égal à 30
  - C correspond au nombre de lettres lues à 1 mètre, il peut être nul si non testé.

La date du jour de l'examen sera signifiée sur la feuille de résultats, afin d'étudier l'évolution de l'acuité visuelle du patient.

### La grille d'Amsler

La grille d'Amsler permet l'évaluation des métamorphopsies et des scotomes; en somme elle détermine l'intégrité de la partie centrale du champ visuel. Cet examen permet une autoévaluation régulière, surtout en cas d'antécédents familiaux.

[Annexe 3]

L'examen est une feuille quadrillée de 10 cm de côté, divisée en petits carrés de 5mm de côté ; dotée d'un point en son centre. Le patient testera chaque œil en monoculaire, avec sa correction, le test tenu à 30 cm des yeux, dans une pièce bien éclairée. Il fixe le point central et dessine les anomalies qu'il voit sur la grille. [52] En cas de déformation des lignes ou de scotomes (espace manquant dans le champ de vision), le patient doit rapidement prendre rendez-vous avec son ophtalmologiste.

### Le fond d'œil

[53] La réalisation du fond d'œil permet le diagnostic de la DMLA et donne une indication sur son type. Cet examen se réalise les pupilles dilatées pharmacologiquement, après instillation de collyres atropiniques. Au fond d'œil, nous recherchons la présence de signes évocateurs de DMLA :

- Atrophique : drüsens, zones d'atrophie ou altération de l'épithélium pigmentaire,
- Exsudative : drüsens, hémorragie ou exsudat, œdème ou décollement rétinien

## L'OCT

[54], [55]

La tomographie à cohérence optique ou OCT permet l'appréciation de l'épaisseur rétinienne ainsi que toute accumulation liquidienne, le suivi des néovaisseaux choroïdiens et la vérification de l'intégrité des photorécepteurs. Cet examen occupe une place importante dans la surveillance post IVT. Ce procédé d'imagerie a été mis au point en 1991, il est rapide, indolore, non invasif et reproductible. C'est un faisceau de lumière infra-rouge de 1300nm, qui traverse les tissus biologiques afin de construire une image en coupes de la rétine, des couches superficielles aux couches profondes. L'information qui découle des microstructures traversées correspond à leur différence de réflectivité. La résolution de l'OCT est de 5 à 10 µm.

*L'OCT nécessite la complémentarité de l'angiographie afin d'aboutir au diagnostic final, notamment dans le diagnostic de néovaisseaux occultes ou visibles. [53]*

## L'angiographie

[56]

L'angiographie est un examen radiologique nécessitant l'injection au préalable d'un produit de contraste. Les agents de contraste sont la fluorescéine ou le vert d'indocyanine. Cet examen permet la visualisation des vaisseaux sanguins de la rétine et de la choroïde. Il apporte au diagnostic grâce au dépistage, au classement, à la localisation et à la précision des anomalies du fond d'œil. L'angiographie est pratiquée en ambulatoire et se fait sur des yeux dilatés pharmacologiquement aux collyres atropiniques.

- *L'angiographie à la fluorescéine*

[54]

Utilisée en première attention, elle met en évidence les néovaisseaux visibles. La fluorescéine devient fluorescente après excitation à la lumière, son pic d'excitation est au niveau de la lumière bleue. La fluorescéine se fixe à 80% sur les protéines plasmatiques : l'albumine. La fluorescéine est éliminée en 24 à 36 heures par les urines. Le teint du patient peut de même être altéré (« teint carotte »). Les clichés angiographiques à la fluorescéine montrent :

- *des zones d'hyper fluorescence* : diffusion du colorant à travers la paroi vasculaire anormale ou d'accumulation du colorant dans la zone décollée ainsi que dans certaines lésions ou certains tissus ;
- ou *des zone d'hypo fluorescence* : masquage par matériel additionnel (hémorragie, pigment, exsudat, lipofuscine).

- *L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG)*

[54]

Utilisée généralement à la suite de l'angiographie à la fluorescéine, cet examen permet une visualisation plus précise des vaisseaux choroïdiens, en arrière de l'épithélium pigmentaire ; présentant ainsi, un meilleur diagnostic pour les DMLA exsudatives. Il permettra la visualisation de lésions néovasculaires sous-jacentes. Le vert d'indocyanine se lie fortement aux protéines plasmatiques et s'active à la lumière infra-rouge. L'angiographie à l'ICG est utilisée en faveur de diagnostic des formes frontières à la DMLA telle que la vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique ou VPCI.

## b- Les thérapeutiques

### Les facteurs préventifs de la DMLA

*Les compléments alimentaires sont des micronutriments visant à compléter le régime alimentaire normal. Vendus en officine, ils ne sont pas considérés comme des médicaments donc ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Les doses nécessaires sont si élevées qu'elles ne peuvent être obtenus qu'au moyen de régime alimentaire. Les doses sont adaptées en fonction du stade de la maladie. Les compléments alimentaires ont un rôle défensif contre le stress oxydatif.*

- *Les omégas 3*

Les acides gras à longue chaîne polyinsaturée, retrouvés principalement au niveau des disques des segments externes des photorécepteurs, ont un rôle protecteur, anti-apoptotique et anti-angiogénique. Ces acides gras préservent la fonction des rhodopsines, ils facilitent sa régénération dans le cycle de la vision.

Un apport régulier en oméga 3, notamment par la consommation de poisson, diminue le risque de DMLA. La méta analyse de Chong et coll [57] a démontré une corrélation entre une consommation élevée en oméga 3 et poisson avec une diminution de 38%

de développement de DMLA. En ce sens, une consommation de poisson à raison de deux fois par semaine, a démontré une baisse de risque de MLA.

- *La lutéine et zéaxanthine*

La lutéine et la zéaxanthine sont des pigments retrouvés dans l'air maculaire, responsables de sa couleur jaune. Ils sont présents dans la rétine humaine, d'une concentration 500 fois plus importante dans la macula que dans tout autre tissu de l'organisme. Le corps humain ne synthétisant pas ces pigments, un apport alimentaire est nécessaire. Le jaune d'œuf, les végétaux et les fruits (brocolis, maïs, épinards, kiwi...) permettent de pallier ce manque.

Ce sont des pigments antioxydants ayant pour rôle la filtration des rayons UV et de la lumière bleue. Leur présence réduit le risque de développer la DMLA, d'après l'étude Pola. [58]

- *Les vitamines et minéraux*

Les vitamines A, C et E, le zinc, le cuivre et l'apport en bêta carotène, réduisent la progression de la DMLA, de par leurs pouvoirs antioxydants.

Le zinc se voit attribué la caractéristique d'antioxydant grâce à son rôle cofacteur de catalase et superoxyde dismutase qui permet la capture des radicaux libres.

Le rapport 8 de l'étude AREDS [59] présente comme principal résultat, une baisse de 25% de progression de la maladie. Ce résultat est retrouvé dans le groupe recevant un apport en zinc et des antioxydants, les sujets présentaient soit des drüsens de grande taille ou de taille intermédiaire ou bien une DMLA d'un stade avancée.

*A l'heure actuelle, malheureusement, aucun traitement n'existe dans le cadre des DMLA atrophiques. En contrepartie, la découverte de la photocoagulation pour les DMLA exsudatives a été le précurseur des traitements actuels. Par la suite, la photocoagulation, trop délétère pour la rétine, a été délaissée au profit des nouveaux traitements, moins destructeurs de la rétine. En ce sens, nous spécifierons dans notre mémoire, les traitements actuels.*

### *La photocoagulation au laser*

Le but principal de la photocoagulation au laser est de brûler la partie rétinienne malade. Elle vise à limiter l'expansion de néovaisseaux choroïdiens et stabiliser l'acuité visuelle. Cette thérapie ne nécessite pas d'hospitalisation et se fait en séance unique.

Elle n'est pas douloureuse mais peut parfois induire quelques maux de tête. La cicatrice créée par le laser pourra être perçue par le patient. La surveillance, par une angiographie à la fluorescéine, de cette cicatrice est indispensable.

Les lasers sont : le laser ARGON vert ou le laser KRYPTON rouge. Les différentes longueurs d'ondes des lasers font leur spécificité. Le **KRYPTON rouge** est privilégié contre les néovaisseaux juxta fovéolaires ou en cas de forte hémorragie sur le bord fovéolaire du néovaisseau. L'absorption du laser **ARGON vert** par le sang étant trop importante. L'emploi du laser ARGON vert est favorisé chez les yeux peu pigmentés, ayant pour avantage de mieux respecter le pigment xanthophylle maculaire. [60] Aucune différence clinique n'a été démontrée entre ces deux lasers, d'après l'étude MPS. [61]

Il est à savoir que seuls 13% des néovaisseaux peuvent être traités par la photocoagulation : les néovaisseaux extra ou juxta fovéolaires. Ce traitement est efficace uniquement pour les néovaisseaux à bords bien limités par l'angiographie à la fluorescéine. Si les limites du néovaisseau sont mal définies, il restera un doute sur la couverture de l'ensemble de la surface néovasculaire. En effet, un traitement insuffisant peut induire une récurrence, impliquant la progression néovasculaire en situation rétrofovéolaire. A l'inverse, un traitement excessif, détruira plus de rétine provoquant un impact visuel chez le patient.

La photocoagulation peut aussi être employée contre les drusens afin de limiter l'apparition de néovaisseaux et améliorer l'acuité visuelle. Cette technique est peu recommandée dans la DMLA, en dehors des protocoles.

Avec l'avènement des anti-VEGF, l'indication thérapeutique de la photocoagulation a été largement modifiée. A ce jour, les néovaisseaux extrafovéolaires, au-delà de 1 000µm, restent une raison légitime au recours à la photocoagulation. Dans le cadre de néovaisseaux juxta-fovéolaires, les anti-VEGF sont le traitement de première intention et la photocoagulation est oubliée. Pour les néovaisseaux rétrofovéolaires, le recours à la photocoagulation peut être envisagé lors de contre-indication aux anti-VEGF. Lorsque l'acuité visuelle est basse depuis longtemps, qu'il existe une frange néovasculaire active en périphérie ou une lésion étendue partiellement fibrosée, la photocoagulation est préconisée.

### La thérapie photodynamique (PDT)

Bien que les anti-VEGF restent le traitement de première intention, cette thérapie est indiquée pour les formes à prédominance visible, c'est-à-dire quand 50% des néovaisseaux sont bien délimités. La PDT est associée à une injection de Visudyne, disposant de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). La PDT est utilisable dans tous les types de néovaisseaux. La thérapie photodynamique suit le protocole suivant :

- Dans un premier temps, nous injectons un photosensibilisant en intraveineux : la Vertéporfine (Visudyne). Ce photosensibilisant va se fixer sur les néovaisseaux choroïdiens. La dose de colorant se détermine en fonction du poids et de la taille du patient, 6mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.
- Le laser est alors dirigé sur la surface néovasculaire. Le laser est une lumière infra-rouge peu intense, de 690nm. Il traverse en grande partie la neuro-rétine ainsi que la couche de l'épithélium pigmentaire.
- Au moment de l'injection, il est important de chronométrer l'examen. 5 minutes après la fin de la perfusion, l'irradiation au laser peut débuter, elle dure 83 secondes. 1 à 2 minutes après le laser, nous observons une diminution du phénomène exsudatif : diminution des métamorphopsies, diminution de la taille du scotome. Ces modifications sont ressenties par le patient.

Les objectifs de la PDT sont de freiner la dégradation de l'acuité visuelle par réaction photochimique. Les tissus non vasculaires sont peu altérés par cette thérapie. L'effet indésirable majeur de la PDT est la photosensibilisation 48 heures post injection : le patient doit porter des vêtements couvrants et des lunettes de soleil haute protection face au soleil. Il sera conseillé au patient de favoriser son exposition à la lumière ambiante car elle accélère le processus d'élimination du produit accumulé sous cutané. En revanche, il ne faut pas que le patient retrouve en post injection, un trouble visuel, une vision floue, une diminution de l'acuité visuelle ou bien un halo gris. Certains patients se plaindront de douleurs lombaires.

Le suivi est trimestriel et peut nécessiter un retraitement, 3 mois après uniquement en cas de décollement séreux persistant. Il est possible de répéter cette technique jusqu'à 4 fois par an. Le suivi se fait par angiographie ou par biomicroscopie et à l'OCT.

Les études ayant validé l'emploi de la thérapie photodynamique sont les études TAP I et II et les études VIP I et II. D'après l'étude TAP [62] à 12 mois :

- 39% (156 yeux sur 402) du groupe traité avaient une baisse modérée de l'acuité visuelle (BAV inférieure à 15 lettres perdues par rapport à un patient lors de son inclusion)
- Contre 54% (111 yeux sur 207) du groupe témoin.

A 24 mois [63], une majoration de 8% dans chaque groupe a été retrouvée, marquant une différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin. En faisant une analyse de sous-groupe, il a été démontré que le traitement est plus bénéfique pour les personnes présentant des néovaisseaux à prédominance visible, occupant plus de la moitié de la surface lésionnelle.

D'après l'étude VIP [64], à 12 mois, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes :

- 51% du groupe traité avait une baisse modérée de l'acuité visuelle
- Contre 54% du groupe témoin.

A 24 mois [65], une majoration de la différence entre les 2 groupes devient significative : 54% du groupe traité avait une baisse modérée de l'acuité visuelle contre 67% du groupe témoin.

Il en ressort de plus une utilisation intéressante pour l'emploi de la PDT contre les néovaisseaux de la myopie forte.

Le nombre de patients inclus dans cette étude est inférieur à ceux de l'étude TAP : 339 contre 609 patients. Suite à l'analyse de sous-groupe, il ressort que le résultat obtenu après traitement est influencé par l'acuité visuelle initiale et la taille de la lésion.

### Les thérapies anti-angiogéniques

- *L'angiogenèse*

La DMLA exsudative correspond au développement de néovaisseaux, pouvant aboutir à la perte sévère de l'acuité visuelle centrale. Les thérapeutiques mises en place, auront pour but de stopper l'évolution de ces néovaisseaux, en les détruisant ou en inhibant leur développement. En ce sens, il est nécessaire de mettre en place la définition des divers mécanismes de développement néovasculaire.

**L'angiogenèse** est le processus embryologique le plus important dans la mise en place des néovaisseaux. A l'âge adulte, les réseaux vasculaires sont moins actifs en termes de néo-prolifération néovasculaire ; matures, ils sont considérés comme quiescents. La quiescence des vaisseaux adultes existe grâce à la balance pro et anti-

angiogénique, sous la régulation de plusieurs protéines : facteurs de croissance, molécules d'adhésion et enzymes protéolytiques.

L'angiogenèse adulte, physiologique est majoritairement retrouvée dans l'appareil reproducteur féminin et au cours de la cicatrisation. Il est de plus, naturel de retrouver ce processus lors de conditions pathologiques telles que l'inflammation, la croissance tumorale ou le phénomène de néovascularisation intra-oculaire.

Le régulateur de ces pathologies est le « vascular endothelial growth factor » (VEGF). Il existe plusieurs sortes de VEGF : VEGF-A, B, C, D, E et le PlGF ; qui possèdent une structure commune, mais variable du fait d'une propriété spécifique à chacun.

Actuellement, le processus de l'angiogenèse n'est pas entièrement résolu. En revanche, nous savons que ce processus dynamique et complexe est un mécanisme moléculaire, composé d'une cascade d'évènements. L'angiogenèse est activée à la suite d'un déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques. La naissance de ce déséquilibre entraîne une dilatation vasculaire ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Un phénomène moléculaire va permettre la migration de cellules endothéliales vers le stimulus angiogénique. Ce nouvel afflux de cellules endothéliales, aboutit à un bourgeonnement à l'origine de néovaisseaux ; stabilisés par des cellules de soutien et des dépôts de matrice extracellulaire.

Le VEGF-A est l'acteur principal, retrouvé lors de la prolifération d'angiogenèse pathologique. Il est le facteur de croissance spécifique des cellules endothéliales, c'est le facteur principal pro-angiogénique. [66] Le VEGF-A a un effet sur l'activité mitotique : la néovascularisation sera favorisée grâce à son effet mitogène sur les cellules endothéliales. Cet effet anti-apoptotique permet la prolifération et favorise la survie de ces cellules, créant une augmentation de la perméabilité vasculaire.

Ce qui est à l'origine de la baisse de l'acuité visuelle sera la présence de néovaisseaux anormaux rétiniens. Ces derniers, très perméables, entraînent la présence de fluides sous-rétiniens et intra-rétiniens. Ils ne sont pas destructeurs de la rétine, ni ne l'envahissent de façon directe. Les néovaisseaux choroïdiens sont indispensables dans le cas de certaines maladies ophtalmiques ou pour la croissance tumorale.

Le VEGF-A possède des isoformes, se distinguant par leur nombre en acides aminés. L'isoforme 165 du VEGF-A a une action prédominante dans la néovascularisation oculaire. Il se lie aux récepteurs VEGFR1 et VEGFR2.

La régulation de l'angiogenèse est également sous la dépendance d'autres molécules. Nous retrouvons le « fibroblastic growth factor » (FGF), le « platelet derived growth factor » (PDGF) et les angioprotéines. Le FGF permet l'augmentation de l'expression des enzymes protéolytiques, à l'origine de la dégradation des membranes extracellulaires. Le PDGF quant à lui, favorise le recrutement des cellules de soutien. Et, les angioprotéines, ang1 et ang2, interviennent dans la phase de stabilisation des néovaisseaux. Ils sont considérés comme des substances activatrices de l'angiogenèse. Il existe d'autre part, un facteur régulateur négatif de l'angiogenèse : le « pigment epithelium derived factor » (PEDF).

*Certaines études ont démontré qu'en présence de néovaisseaux, une forte concentration de VEGF est retrouvée dans le vitré. En ce sens, en dosant le taux de VEGF vitréen, nous pouvons déterminer le niveau d'activité des néovaisseaux et donc prédire le nombre d'injections nécessaires.*

- *Les anti-VEGF*

Dans un œil sain, la sécrétion de VEGF est équilibrée par des facteurs anti-angiogéniques. Le VEGF-A est responsable de la régulation de l'angiogenèse. La diminution de sécrétion des inhibiteurs de l'angiogenèse suggère l'apparition de néovaisseaux.

Les anti-VEGF auront pour but d'empêcher le VEGF de se lier à son récepteur afin de bloquer la prolifération anormale des vaisseaux. Pour empêcher cette liaison, les thérapeutiques actuelles vont se fixer au VEGF directement, pour stopper la formation de néovaisseaux et leur évolution exsudative. Suite à l'injection intra-oculaire d'anti-VEGF, il y a une diminution automatique de l'œdème intra rétinien et par conséquent une diminution de l'activité néovasculaire.

**Il existe 4 molécules thérapeutiques ciblant le VEGF** : le pegaptanib (Macugen), le ranibizumab (Lucentis), le bevacizumab (Avastin) et l'aflibercept (Eylea). Ces thérapeutiques visent un traitement pour les néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires pour la DMLA exsudative. Seul le Bevacizumab ne dispose pas de l'Autorisation de Mise sur le Marche (AMM) mais reste largement utilisé.

**Les contre-indications à l'injection des anti-VEGF** sont : une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou autre anti- corps recombinant humain, une grossesse, une infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée, une inflammation intra-oculaire active et des antécédents cardio-vasculaire graves.

### *1. Le Pegaptanib (Macugen)*

Le Macugen est le premier traitement à avoir obtenu l'AMM pour un usage intra-oculaire. [67]

Son activité se traduit par une liaison sélective à l'isoforme 165 du VEGF circulant. Le domaine de liaison visé est l'héparine, empêchant ainsi l'activation de son récepteur, bloquant par cascade le processus de l'angiogenèse.

Les résultats observés suite à son injection sont, chez 70% des patients traités, une stabilisation et une réduction de la perte d'acuité visuelle. Dans certains cas de traitement précoce, il est possible de remarquer un gain de l'acuité visuelle.

L'utilisation du Pegaptanib suit la posologie de 0.3mg toutes les 6 semaines, soit 9 injections par an. Une visite à 12 semaines, soit après 2 injections, est recommandée, permettant de visualiser les bénéfices thérapeutiques et donc l'arrêt ou le report du traitement. Une utilisation de doses supérieures à 0.3mg de Pegaptanib ne rapporte pas d'amélioration des résultats.

La plupart des effets indésirables sont liés à la procédure d'injection à savoir : douleur oculaire, augmentation de la pression intra-oculaire, sensation de corps flottant... Liée à la désinfection à la Povidone Iodée (Bétadine), il est possible de déclencher une kératite ponctuée superficielle (KPS). Pour les effets secondaires les plus délétères, nous évoquerons une endophtalmie, une lésion du cristallin, un décollement de la rétine, une hémorragie rétinienne... Il est donc indispensable de respecter une asepsie rigoureuse. [68]

Le Pegaptanib se conserve entre 2 et 8° mais doit être à température ambiante au moment de l'injection. Sa prescription est réservée aux ophtalmologistes. Il coûte 741.47€ (au 1janvier 2016), et est entièrement remboursé par la sécurité sociale, depuis novembre 2006.

Actuellement, suite à la commercialisation d'anti-VEGF totaux, le Pegaptanib est proposé comme traitement d'entretien. [69] En effet, le Pegaptanib ne bloque qu'un type de VEGF, contrairement aux autres molécules, qui se lient à toute les isoformes d'anti-VEGF-A.

## 2. Le Ranibizumab (Lucentis)

Le Ranibizumab et le Bevacizumab sont issus de la même molécule mère, en revanche, le Ranibizumab n'est qu'une partie du Bevacizumab. Ils sont issus tous les deux d'un anticorps monoclonal murin dirigé contre le VEGF-A.

Le Ranibizumab est une molécule composée d'une séquence non liante d'origine humaine visant la diminution de l'antigénicité et d'une séquence de haute affinité, le fragment Fab, se liant à toutes les isoformes du VEGF-A. Il va empêcher l'interaction du VEGF-A avec ses récepteurs et ainsi réduire la prolifération cellulaire et la formation de néovaisseaux. Il empêche l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

La production du Ranibizumab se fait partir des cellules Escherichia Coli par une technique d'ADN recombinant.

Il a obtenu l'AMM en janvier 2007. [70]

Le protocole thérapeutique du Ranibizumab, comporte 2 phases.

La première est une phase d'induction : une série de 3 injections, tous les mois, d'une dose de 0.5mg. La seconde est une phase de maintien dont le rythme des injections varie selon le suivi où l'acuité visuelle et le fond d'œil sont contrôlés, tous les mois, afin d'évaluer la possibilité ou non de retraitement. En cas de signe d'activité néovasculaire avec retentissement ou non visuel, de présence de liquide intra ou sous rétinien, ou d'hémorragie, une reprise du traitement sera préconisée jusqu'à stabilisation. Dans tous les cas, l'intervalle entre 2 injections ne peut pas être inférieur à un mois. Si la lésion se retrouve aggravée, il sera nécessaire d'établir un traitement combiné de PDT et d'injection intra-vitréenne au Ranibizumab.

Les effets indésirables liés à l'injection sont identiques à ceux du Pegaptanib. Dans plus de 10% des cas, des effets secondaires systémiques peuvent être retrouvés : hypertension artérielle, accidents thrombo-emboliques, des hémorragies. Ces derniers seraient dus à une possible relation avec l'apparition d'un anticorps anti-Ranibizumab. En ce sens, le Ranibizumab ne doit pas être injecté en même temps qu'un autre anti-VEGF.

Le Ranibizumab se conserve entre 2 et 8° mais doit être à température ambiante au moment de l'injection. Son coût s'élève à 738.40€ (au 1janvier 2016), prit en charge à 100% par la sécurité sociale.

L'efficacité du Ranibizumab pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires a été démontrée dans plusieurs études randomisées (MARINA [71] et ANCHOR [72]). Ces études ont mis en évidence, dans 90% des cas, une perte d'acuité visuelle inférieure à 15 lettres ainsi qu'un pourcentage significatif des patients, présentant une amélioration visuelle.

### 3. *Le Bevacizumab (Avastin)*

La production de Bevacizumab est induite à partir de cellules eucaryotes utilisées comme vecteurs. Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal complet de souris, humanisé dirigé contre toutes les isoformes du VEGF-A. A la différence du Ranibizumab, le Bevacizumab contient le fragment Fc en plus du fragment Fab, il a l'anticorps complet. Il est pro-inflammatoire et à une plus faible affinité pour le domaine de fixation aux récepteurs VEGF-A.

Le Bevacizumab s'accumule dans les cellules de l'épithélium pigmentaire afin d'inhiber leur capacité de phagocytose. Cette dernière est indispensable pour la régulation homéostasique intra rétinienne. Le dérèglement de cette homéostasie implique une toxicité rétinienne. [73]

Cet anti-VEGF est initialement utilisé dans les traitements du cancer colorectal métastatique associé à une chimiothérapie, du cancer du sein métastatique, du cancer bronchique à petites cellules métastatiques et du cancer du rein. En ophtalmologie, cette molécule est employée dans le cadre des DMLA exsudatives, sans validation des autorités sanitaires françaises. Le Bevacizumab a été utilisé sur des patients atteints de forme néovasculaire de la DMLA, sans AMM prévue à cet effet, avant l'arrivée du Pegaptanib et du Ranibizumab. Depuis septembre 2015, une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) pour l'emploi hors AMM du Bevacizumab est entrée en vigueur. Cette RTU, valable 3 ans, soumet l'usage du Bevacizumab dans la DMLA à un protocole d'utilisation et de suivi élaboré par l'ANSM. [74]

La posologie du Bevacizumab est d'une injection intravitréenne de 1.25mg [75] , tous les mois, pendant 3 mois. Une surveillance sur 9 mois, selon des critères standardisés déterminera la programmation de nouvelles injections ou non, suivant les critères cliniques et angiographiques retrouvés. Les effets indésirables peuvent être une hypertension artérielle, des accidents thromboemboliques veineux (embolie pulmonaire) ou artériels (AVC, infarctus du myocarde, accident ischémique

transitoire). Nous notons comme précédemment, des possibles effets secondaires liés à l'injection.

Le Bevacizumab se conserve entre 2 et 8° mais doit être à température ambiante au moment de l'injection.

Cette molécule est intéressante pour son coût thérapeutique moindre de 253.53€ (au 1 janvier 2016) pour 100mg de Bevacizumab.

Il y a une nette ressemblance entre le Ranibizumab et le Bevacizumab mais ce ne sont pas exactement les mêmes molécules. La molécule produite est différente structurellement et fonctionnellement. En revanche l'étude CATT [76] à 1 an démontre une non-infériorité de l'efficacité du Ranibizumab par rapport au Bevacizumab.

La demie vie intra veineuse est plus importante pour la molécule de Bevacizumab (4.3 jours) que la molécule de Ranibizumab (3 jours).

#### 4. *L'Aflibercept (Eylea)*

[77]

L'Aflibercept est composé, comme le Bevacizumab, du fragment Fc de l'anticorps monoclonal de hamster chinois humanisé. Il est composé également des fragments du domaine extracellulaire des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF-A. Cette molécule se lie avec toutes les isoformes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, ayant une affinité plus élevée que leurs récepteurs naturels. Pour inhiber la croissance de néovaisseaux, l'Aflibercept agit comme un récepteur leurre, se liant au VEGF-A, bloquant ainsi l'activité des récepteurs VEGF-A.

En novembre 2012, l'Aflibercept a obtenu l'AMM pour le traitement de la DMLA exsudative. Autre que dans le traitement de la forme exsudative de la DMLA, l'EYLEA peut être indiqué pour le traitement des œdèmes maculaires secondaires à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ou de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou pour le traitement des œdèmes maculaires diabétiques (OMD). Pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une OVCR, aucune différence significative n'est constatée entre l'efficacité du Ranibizumab et de l'Aflibercept, une réévaluation de l'indication a été effectuée. L'Aflibercept obtient alors une extension d'indication, pour le traitement, de première intention, des baisses de l'acuité visuelle dues à un œdème maculaire secondaire à une OVCR.

La posologie indiquée pour les injections intra-vitréennes d'Eylea est de 4mg/mL, une fois par mois, pendant 3 mois suivi d'une injection tous les 2 mois. Après les 12 premiers mois de traitement, l'intervalle d'injection peut être réévalué suivant l'amélioration des résultats observés lors des visites de contrôle. Cependant, cet intervalle doit toujours être supérieur à 1 mois. La poursuite du traitement est abandonnée, en cas d'absence d'amélioration des paramètres visuels.

Les effets indésirables restent les mêmes que ceux vu précédemment.

L'Aflibercept se conserve entre 2 et 8° mais doit être à température ambiante au moment de l'injection.

Le prix d'une dose d'Eylea est de 730.10€ (au 1janvier 2016) entièrement remboursé par la sécurité sociale.

Les études VIEW 1 et 2 [78] comparent les efficacités du Ranibizumab contre l'Aflibercept. Il en ressort que l'efficacité de l'Eylea est non inférieure à celle du Ranibizumab.

### Les combinaisons de traitements

En cas de non réponse à la monothérapie aux anti-VEGF ou de récurrence néovasculaire trop fréquente pour les vasculopathies polypoïdales ou les décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisé, il existe l'alternative des traitements combinés. En somme, ces combinaisons de traitements ont pour but de diminuer la fréquence de retraitement et de permettre une efficacité thérapeutique face à des lésions peu accessibles en monothérapie.

Les différentes sortes de combinaisons de traitements sont :

#### **- Anti-VEGF + PDT :**

*L'injection des anti-VEGF permet de compenser certains effets négatifs de la PDT. Cette association est le plus souvent utilisée pour les patients répondant insuffisamment aux anti-VEGF seuls et permettrait de réduire le nombre de séances thérapeutiques.*

#### **- Anti-VEGF + triamcinolone :**

*La triamcinolone est un glucocorticoïde à visé anti-inflammatoire locale. Son effet anti-œdémateux et angiostatique expliquerait le meilleur pronostic des lésions traitées en bithérapie. En monothérapie, son effet est peu concluant. Cette association est utilisée*

*pour les formes complexes de DMLA, comportant un DEP vascularisé ou une anastomose chorioretinienne.*

**- Anti-VEGF + triamcinolone + PDT :**

*Cette association trouve surtout son intérêt pour les patients ne répondant que modérément à la monothérapie.*

### Les traitements chirurgicaux

[79], [80]

Dès la fin des années 1980, des techniques de chirurgie sont développées afin de traiter les néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires. Ces techniques ont été développées pour leur aspect conservateur de la rétine, à contrario de la photocoagulation. La première technique développée fut l'ablation des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires, principalement réservés aux néovaisseaux visibles, en avant de l'épithélium pigmentaire.

Depuis quelques années, une nouvelle technique est appliquée, la greffe autologue du complexe choriocapillaire-épithélium pigmentaire. Les résultats obtenus sont encourageants pour le développement de cette technique.

La chirurgie de rotation a été élaborée pour permettre un accès plus facile au traitement conventionnel des néovaisseaux rétrofovéolaires.

Une intervention chirurgicale est également indiquée lors des hématomes maculaires importants. Avec l'avènement des anti-VEGF, la chirurgie est principalement utilisée en dernier recours, voir même est complètement abandonnée. Seul le traitement chirurgical des hématomes est encore actuellement utilisé.

Dans les DMLA exsudatives dépassées avec déchirure spontanée ou iatrogène de l'EP, les greffes de l'EP choriocapillaire restent une alternative thérapeutique, dans le cadre où le traitement anti-VEGF ne fonctionnerait pas.

### c- La rééducation basse vision

[81]

La DMLA est une pathologie qui n'aboutit jamais à la cécité mais qui ne recouvre pas non plus complètement les fonctions perdues. C'est pourquoi, en complément des diverses thérapeutiques étudiées précédemment, il est parfois nécessaire de faire une rééducation basse vision en vue d'apprendre au patient à vivre avec son déficit

rétinien. Le patient doit apprendre à se focaliser sur ses facultés restantes et non sur ses difficultés.

Cette rééducation est plus justement une réadaptation puisqu'il ne s'agit pas de normaliser un état mais de s'en accommoder ou de s'adapter à une lésion irréversible et bilatérale.

Avant tout, il est primordial d'évaluer la motivation du patient. Au cours du bilan basse vision, il y a un entretien avec le patient, c'est l'aspect subjectif ; ainsi qu'un bilan objectif évaluant son handicap fonctionnel et la présence ou non de stratégies mises en place spontanément.

Suite au bilan, un projet de rééducation est élaboré, 3 cas de figures peuvent en découler. La première possibilité est une prise en charge en rééducation basse vision. La seconde se présente lorsqu'il n'y a pas nécessité de prise en charge, seules des explications sur l'éclairage et l'ergonomie seront données au patient. La dernière correspond à l'absence de prise en charge, le patient sera alors orienté vers d'autres professionnels.

Seuls les patients aux lésions rétiniennes stabilisées et présentant des phénomènes exsudatifs quiescents, au minimum de façon temporaire ; pourront se tourner vers la rééducation basse vision.

De plus, il est indispensable de retrouver un bon état général, notamment cognitif, chez le patient. En effet, lors de cette rééducation, la compréhension, l'exécution motrice et la mémoire visuelle y sont maîtres. En revanche, il n'existe pas d'acuité visuelle ou d'âge limite à la rééducation. Tous types de malvoyants peuvent y avoir accès : enfant ou adulte, de déficit visuel congénital ou acquis. La rééducation orthoptique se base sur la recherche des zones de fixation préférentielle et leurs stabilités.

Le patient va apprendre à ajuster son regard pour regarder en dehors de la partie floue. L'enjeu sera d'apprendre à utiliser au maximum le potentiel visuel restant, soit d'utiliser une autre partie de la rétine, plus périphérique. Le but de la rééducation basse vision est d'augmenter la vitesse de lecture en aidant le patient à utiliser correctement des aides techniques. A terme, cette réadaptation aura pour objectif la conservation de leur autonomie, le plus longtemps possible, dans leurs activités quotidiennes.

Lors de la rééducation, après avoir retrouvé les mécanismes normalement innés, perdus à cause de la DMLA, divers techniques et matériels orthoptiques seront employés. Un ou plusieurs équipement(s) optique(s) sera déterminé(s) à la suite du bilan fonctionnel, grâce à la mise au clair des attentes du patient. Ce dernier sera adapté en fonction des capacités et limites visuelles du patient. Nous pouvons citer comme aides optiques : les loupes, les lunettes microscopiques, les systèmes télescopiques, les systèmes vidéos, les systèmes de synthèse vocale, les prismes... Ils auront pour finalité l'amélioration des résultats déjà obtenus grâce à la rééducation orthoptique mais seront inefficaces sans réorganisation fonctionnelle visuelle. Ces aides sont non remboursables par la sécurité sociale mais peuvent l'être par la prestation compensation handicap (PCH).

De plus, le choix de l'équipement optique sera basé sur l'acuité visuelle, la fluence, la fixation, la perception de scotome, la stratégie oculomotrice, la coordination œil-main du patient ainsi que l'aspect économique.

Les séances de rééducation sont fatigantes car elles sollicitent les muscles oculomoteurs. Cela pouvant générer un inconfort ou des maux de tête. Les résultats varient suivant les patients et leurs attentes. 80% des patients considèrent cette rééducation comme bénéfique et constatent une amélioration de leur qualité de vie. [81]

#### **IV. VASCULOPATHIE POLYPOIDALE CHOROÏDIENNE IDIOPATHIQUE**

*Il existe différentes formes dites limites de la DMLA telles que les drüsens dominants, les drüsens cuticulaires les dystrophies pseudo vitelliforme de l'adulte, la sclérose aréolaire centrale, la maladie de Stargardt, le diabète et la surdité hérités de la mère, la dystrophie maculaire de Sorsby, la dystrophie de type North Carolina, et autres causes de la néovascularisation choroïdienne et la VPCI.*

Ces diverses pathologies n'entrent pas dans le cadre stricte de la DMLA cependant elles sont à prendre en compte pour le diagnostic différentiel. La plupart de ces affections ont pour point commun l'accumulation de matériels sous-rétiens correspondant à des drüsens ou des dépôts centraux. [82]

### 1) Prévalence de la VPCI

La VPCI est souvent retrouvée chez les patients mélanodermes, âgés et hypertendus. Cette pathologie affecte les hommes mais détient une prévalence chez les femmes de 75%. L'âge du diagnostic est très variable, entre 20 et 80 ans, avec une majorité rencontrée vers 60 ans. Les patients atteints de VPCI sont souvent plus jeunes que les patients atteints de DMLA. Il existe de plus, une prédisposition chez les patients asiatiques. [83] [92]

### 2) Facteurs de risque de la VPCI

Aucun facteur de risque n'a été clairement répertorié dans la cadre de la VPCI. Cependant, il a été remarqué, la présence plus fréquente d'une mutation du gène ATM, chez les patients atteints de la VPCI, par rapport à la population générale. [84] De plus, l'hypertension artérielle a été évoquée comme facteur de risque. Cette variable n'étant pas constante, ce n'est pas une hypothèse valide.

### 3) Physiopathologie de la VPCI

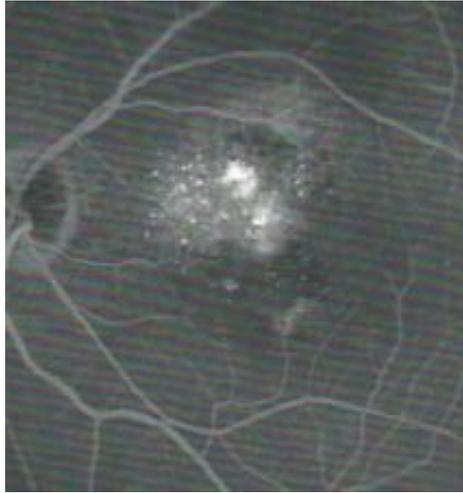
Initialement appelée « décollement sérohémorragique de l'épithélium pigmentaire multiple récidivant », nous la dénommons le plus fréquemment « vasculopathie polypoïdale choroïdienne ». [85] Cette pathologie est considérée comme la forme frontière de la DMLA exsudative. La VPCI provoque des manifestations exsudatives et/ou hémorragiques visibles au fond d'œil, très proche des signes anatomiques observés dans la DMLA exsudative.

**Au fond d'œil**, la lésion caractéristique de la VPCI se situe à la terminaison de réseau veineux choroïdien, traduite par une dilatation sous forme de polypes. Ces ramifications vasculaires choroïdiennes sont souvent regroupées en « grain de raisin ». Ces polypes peuvent présenter une exsudation ou une hémorragie à l'origine de décollement de l'épithélium pigmentaire. Les lésions apparaissent rondes, rouge-orangées, souvent proche de la papille et plus ou moins bilatérales. Elles s'accompagnent d'un décollement sérohémorragique de l'épithélium pigmentaire ou du neuroépithélium.

Chez les personnes asiatiques, notamment les chinois, ces lésions sont souvent extrafovéolaires (63%). Dans la population japonaise, 92% des lésions sont centrales.

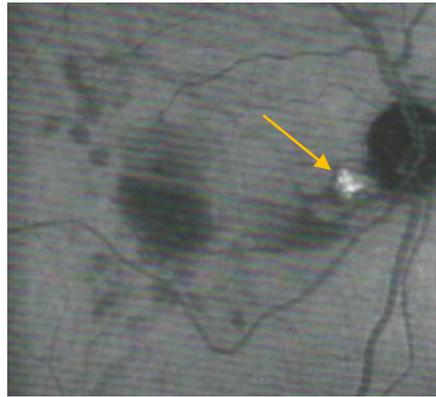
Tandis que chez les caucasiens, les lésions sont autant péri papillaires que rétro fovéales. [86]

**L'angiographie à la fluorescéine** montre une réponse similaire à celle des lésions néovasculaires mixtes : une hyper fluorescence précoce et une diffusion du colorant au temps tardif. Cependant, autour d'une zone d'hyper fluorescence plus marquée, apparaissent des « pin points » au temps tardif.



*Figure 16 : Image d'angiographie : pin points au temps tardif*

**L'angiographie au vert d'indocyanine** est plus adaptée pour le diagnostic de la VPCI car elle permet de visualiser les néovaisseaux sous choroïdiens. Elle permet de localiser et de distinguer les diverses anomalies propres à la VPCI à savoir, en péri papillaire et en périphérie maculaire des manifestations fonctionnelles bruyantes. Au temps précoce à l'ICG, des hyper fluorescences permettent de visualiser des anomalies de la trame choroïdienne. Au temps tardif, il apparaît une persistance, plage hyper fluorescente des anomalies de la trame choroïdienne, visualisée sous forme de plaque. Au temps encore plus tardif, nous observons le phénomène de « wash out » qui est une disparition homogène de la plaque hyper fluorescente.

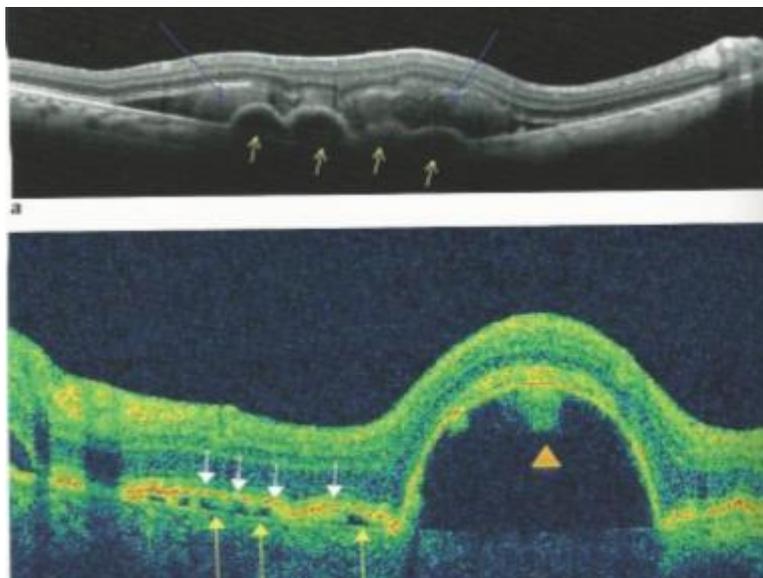


*Figure 17 : Image d'angiographie à l'ICG : zone hyperfluorescente non diffusante*

L'OCT permet la visualisation d'un soulèvement de l'épithélium pigmentaire, à pentes abruptes. Ces pentes raides diffèrent des décollements de l'épithélium pigmentaire séreux, sous forme de pente douce. Les polypes seront observés de façon plus ou moins associée à des signes exsudatifs.

L'OCT est une aide diagnostique fondamentale qui permet une classification évolutive et le suivi de la progression de la pathologie en post thérapie.

A l'OCT, les structures caractéristiques de la VPCI sont visibles : le réseau vasculaire anormal et la dilatation polypoïdale.



*Figure 18 : Images d'OCT : vasculopathie polypoïdale*

OCT (en haut)= Elévations de l'EP (flèches jaunes), OCT (en bas) = la membrane de Bruch (flèches jaunes), l'aspect ondulé de l'EP (flèches blanches) et une structure glomérulaire( triangle jaune)

Dans le cadre du réseau vasculaire anormal, il apparaît un dédoublement avec épaissement du complexe épithélium pigmentaire choriocapillaire. La partie la plus externe de la membrane de Bruch apparaît rigide et linéaire. L'épithélium pigmentaire ainsi que la partie interne de la membrane de Bruch, quant à eux, présentent un aspect ondulé. Toutes ces caractéristiques forment le signe de dédoublement, particulièrement présent dans les cas exsudatif et au contraire, absent après traitement ou régression spontanée de la VPCI.

La dilatation polypoïdale possède selon le stade évolutif des caractéristiques spécifiques. Au stade quiescent, une élévation de l'EPR optiquement vide, de petite taille, à bords nets et symétriques, est difficilement différenciable d'un petit DEP d'une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC). Au stade exsudatif, l'élévation de l'EP prend du volume, elle présente des débris hématiques qui semblent pendus en « battant de cloche », à la face externe du soulèvement. La structure vasculaire polypoïdale sera alors visualisée par un amas de vaisseaux de moyenne réflectivité. A ce stade, il est également possible de visualiser des microdéchirures de l'EPR, dans les formes lésionnelles fortement exsudatives, correspondant probablement aux voies d'entrée de l'exsudation sous rétinienne. Au stade cicatriciel, les lésions sont d'apparences plus petites, d'impression optique pleine, apparaissant hyper réfléchives de façon croissante. A leur disparition, les lésions forment une cicatrice atrophique.

L'évolution spontanée des polypes est actuellement incertaine. La VPCI peut évoluer par l'extension de ses lésions préexistantes ou rester stable et silencieuse. Nous savons par ailleurs, que l'apparition de néovaisseaux occultes est possible.

#### **4) Prise en charge de la VPCI**

Pour le diagnostic et le suivi, les examens utilisés sont les mêmes que pour la DMLA : les signes fonctionnels et anatomiques, l'acuité visuelle, le fond d'œil, l'OCT et l'angiographie.

## 5) Les thérapeutiques de la VPCI

Actuellement, le traitement de la VPCI est encore mal précisé. Il peut relever de la photocoagulation directe des lésions extrafovéolaires, de la PDT, des anti-VEGF ou des traitements combinés. [87]

La PDT est un laser froid qui interagit avec le colorant injecté, très souvent utilisé de façon combiné aux anti-VEGF pour le traitement des VPCI.

Des essais de traitement à la PDT rapportent des résultats favorables surtout pour les polypes associés à des réactions exsudatives et hémorragiques. [88]

Dans le cadre de polypes associés à des néovaisseaux choroïdiens occultes, il est préconisé l'emploi des anti-VEGF. [89] [90]

Pour les lésions polypoïdales de grandes tailles extra fovéales, un traitement combiné est préconisé : la photocoagulation focale des polypes associée à une PDT à la Visudyne.

## V. ETUDE CLINIQUE

Dans le cadre de notre mémoire nous souhaitons aborder : l'efficacité des traitements dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative et la vasculopathie polypoïdale.

Après le Ranibizumab, l'Aflibercept est devenu à partir de 2014, le traitement anti VEGF favori pour les patients atteints de VPC. Il est donc intéressant d'étudier si ce changement de traitement de prédilection, est retrouvé statistiquement comme étant plus adapté.

Nous proposons de répondre aux questions suivantes: Quelle pathologie répond le mieux aux traitements: la DMLA exsudative et la vasculopathie polypoïdale? Y a-t-il une molécule plus efficace en fonction de la maladie?

### 1) Patients

Tous les patients inclus sont issus de la consultation ophtalmologique, à l'hôpital de la Croix Rousse, à Lyon. Les patients choisis ont été traités entre 2011 et 2016. Notre échantillon comporte 28 patients : 14 ayant une VPCI et 14 ayant une DMLA exsudative.

La constitution de notre échantillon s'est basée sur les critères d'inclusion suivants :

- Le patient naïf de tout traitement antiVEGF avant le diagnostic de la pathologie.
- Le diagnostic de la DMLA exsudative ou de la VPCI doit être établi.
- L'acuité visuelle de départ doit être supérieure à « perception lumineuse positive » et être chiffrable en LogMAR.
- Le patient doit être diagnostiqué et suivi (pour sa DMLA ou sa VPCI) à l'hôpital de la Croix-Rousse.
- La durée de suivi du patient de 9 mois minimum

## 2) Matériel et méthode

Pour chaque patient atteint de DMLA ou de VPCI : les données suivantes sont recueillies

- âge
- sexe
- Date du diagnostic et l'acuité visuelle initiale
- Date de la première injection, molécule injectée
- Acuités visuelles 5 et 9 mois après la première injection
- L'épaisseur rétinienne centrale initiale et 9 mois après la première injection
- Le nombre et les dates des injections entre la première et la dernière en date
- Les antécédents ophtalmologiques : cataracte, glaucome

Chaque acuité visuelle recueillie a été mesurée à l'aide de l'échelle ETDRS. L'épaisseur rétinienne a été mesurée à l'aide de l'OCT Heidelberg sur la zone présentant le néovaisseaux ou polype, selon la pathologie présentée par le patient.

[Annexe n°4 et Annexe n°5]

Les produits ayant un impact sur la santé de la population étudiée, sont les injections intravitréennes suivantes :

- Aflibercept (Eylea) : seul ou associé au traitement combiné PDT dans le cadre des VPCI
- Ranibizumab (Lucentis)
- Bevacizumab (Avastin)

Nous comparons les acuités visuelles initiales (avant traitement de la pathologie) aux acuités à 9 mois après traitement de la pathologie. Les acuités visuelles sont prises de loin, converties en échelle LogMAR, qui a pour avantage le suivi de la progression de façon arithmétique avec un intervalle régulier entre les lignes.

Pour ce faire, nous sommes dans le cadre d'une étude avant/après.

Dans une seconde partie, les patients sont classés en sous-groupes suivant le traitement reçu. C'est-à-dire, pour le cas des DMLA exsudative, quels sont les résultats pour les injections de Ranibizumab, de Bevacizumab et d'Aflibercept. Pour les cas de

VPCI, nous observerons les résultats aux injections d'Aflibercept et au traitement combiné PDT/Aflibercept. Cela nous permettra de conclure à un traitement préférentiel pour chacune des pathologies.

Il sera aussi intéressant de comparer le nombre d'injections reçues, l'âge (la plasticité cérébrale pouvant différer), le sexe (existence d'une différence intersexe ou non) et les antécédents concernant la chirurgie de la cataracte afin de déterminer si ces variables influencent nos résultats.

Le critère de jugement principal est le gain de lettre, après 9 mois de traitement. Le critère de jugement secondaire est le meilleur gain de lettres en fonction du traitement. Y a-t-il un traitement plus efficace selon la pathologie ?

### 3) Résultats

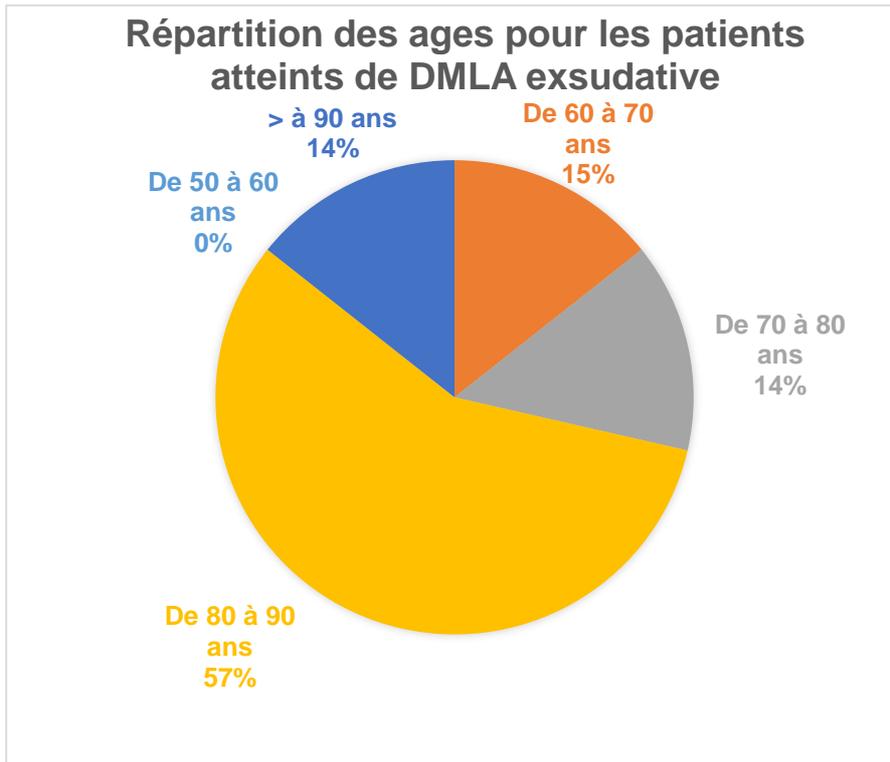
Caractéristiques des patients:

**L'âge moyen de notre population d'étude est de 73 ans pour les patients atteints de VPCI et de 82 ans pour les patients atteints de DMLA exsudative.**

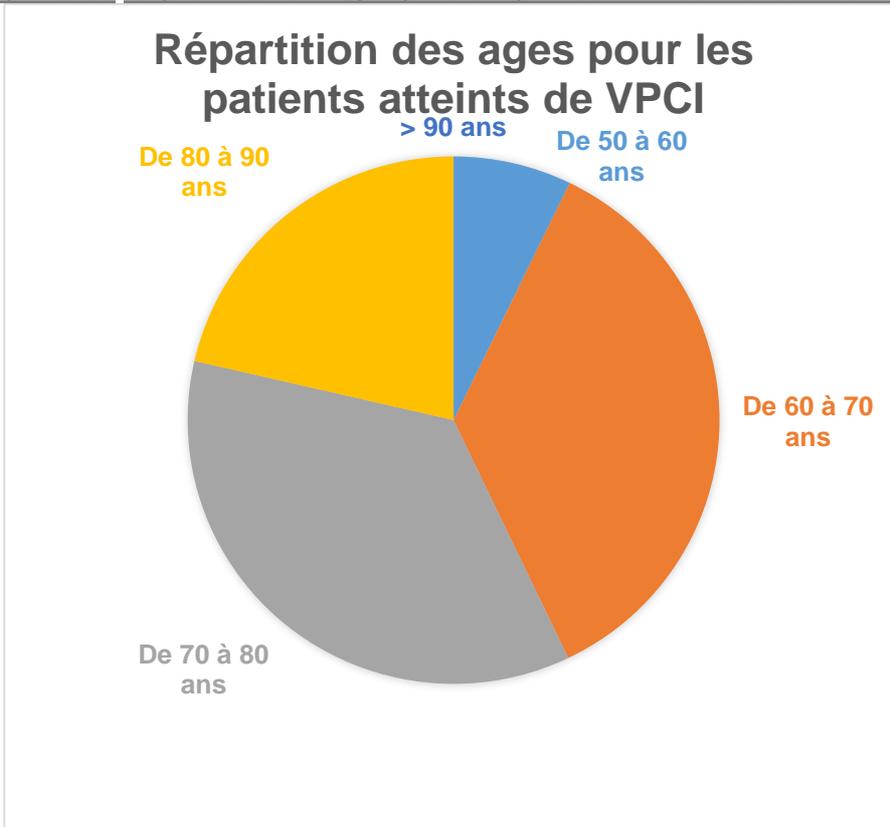
#### - La répartition d'âge des patients inclus dans notre étude

Age	Nombre de patients		Pourcentages	
	DMLAe	VPCI	DMLAe	VPCI
De 50 à 60 ans	0 / 14	1 / 14	0%	7.2%
De 60 à 70 ans	2 / 14	5 / 14	14.3%	35.7%
De 70 à 80 ans	2 / 14	5 / 14	14.3%	35.7%
De 80 à 90 ans	8 / 14	3 / 14	57.1%	21.4%
> à 90 ans	2 / 14	0 / 14	14.3%	0%

Tableau n°1 : Répartition des âges pour les patients atteints de DMLA exsudative



Graphique n°1 : Répartition des âges pour les patients atteints de DMLA exsudative



Graphique n°1 : Répartition des âges pour les patients atteints de VPCI

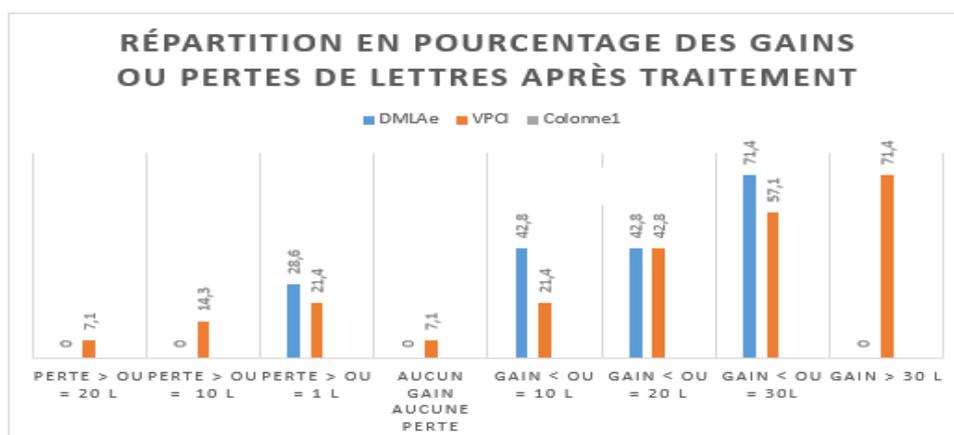
Les patients inclus dans la tranche d'âge « 80 à 90 ans » sont les plus nombreux (57.1%) dans le groupe DMLA exsudative.

Dans le groupe VPCI, aucune tranche d'âge ne prédomine. En revanche, nous notons une équivalence de répartition entre les « 60 à 70 ans » (35.7%) et les « 70 à 80 ans » (35.7%).

**- Quelle est la répartition de la récupération des gains de lettres ?**

Gain de lettres	Nombre de patients		Pourcentages	
	DMLAe	VPCI	DMLAe	VPCI
Perte > ou = 20 L	0 / 14	1 / 14	0	7.1%
Perte > ou = 10 L	0 / 14	2 / 14	0	14.3%
Perte > ou = 1 L	4 / 14	3 / 14	28.6%	21.4%
Aucun gain aucune perte	0 / 14	1 / 14	0	7.1%
Gain < ou = 10 L	6 / 14	4 / 14	42.8%	21.4%
Gain < ou = 20 L	6 / 14	6 / 14	42.8%	42.8%
Gain < ou = 30L	10 / 14	8 / 14	71.4%	57.1%
Gain > 30 L	0 / 14	10 / 14	0	71.4%

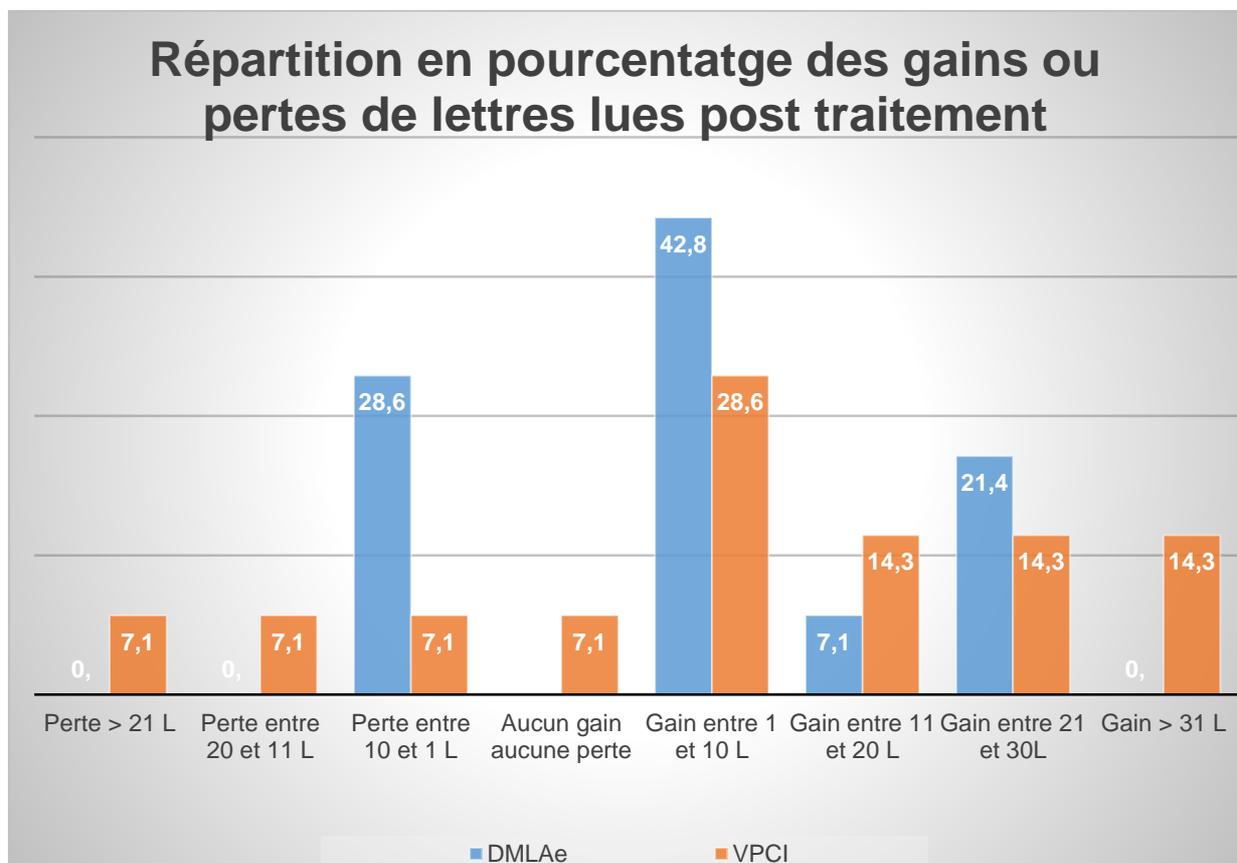
Tableau n°2 : Pourcentage des gains ou pertes de lettres après traitement



Graphique n°3 : Répartition en pourcentage des gains ou pertes de lettres après traitement

Gain de lettres	Nombre de patients		Pourcentages	
	DMLAe	VPCI	DMLAe	VPCI
Perte > 21 L	0 / 14	1 / 14	0	7.1 %
Perte entre 20 et 11 L	0 / 14	1 / 14	0	7.1 %
Perte entre 10 et 1 L	4 / 14	1 / 14	28.6%	7.1 %
Aucun gain aucune perte	0 / 14	1 / 14	0	7.1 %
Gain entre 1 et 10 L	6 / 14	4 / 14	42.8%	28.6%
Gain entre 11 et 20 L	1 / 14	2 / 14	7.1%	14.3%
Gain entre 21 et 30L	3 / 14	2 / 14	21.4%	14.3%
Gain > 31 L	0 / 14	2 / 14	0	14.3%

Tableau n°3 : Répartition en pourcentage des gains ou pertes de lettres post traitement



Graphique n°4 : Répartition de pourcentage des gains ou pertes de lettres lues post traitement

D'après le graphique n°4, dans la catégorie DMLA exsudative après traitements, aucun patient ne présente une perte supérieure à 11 lettres. En revanche, 4 patients (28.6%) présentent une perte de lettres comprises entre 10 et 1 lettre(s).

Les patients atteints de DMLA exsudative récupérant entre 1 et 10 lettres sont au nombre de 6 (42.8%), un seul récupère entre 11 et 20 lettres (7.1%), 3 récupèrent entre 21 et 30 lettres (21.4%) et aucun patient n'entre dans la tranche « gain de lettres supérieur à 31 ».

Dans le groupe VPCI, d'après les résultats, un seul patient (7.1%) présente une perte de lettres supérieure à 21, un patient (7.1%) une perte entre 20 et 11 lettres, un patient (7.1%) une perte entre 10 et 1 lettres et enfin, un patient (7.1%) présente une stabilité dans le nombre de lettres (ni perte ni gain).

Les patients atteints de VPCI récupérant entre 1 et 10 lettres sont au nombre de 4 (28.6%), 2 récupèrent entre 11 et 20 lettres (14.3%), 2 entre 21 et 30 lettres (14.3%) et 2 autres rapportent un gain supérieur à 31 lettres (14.3%).

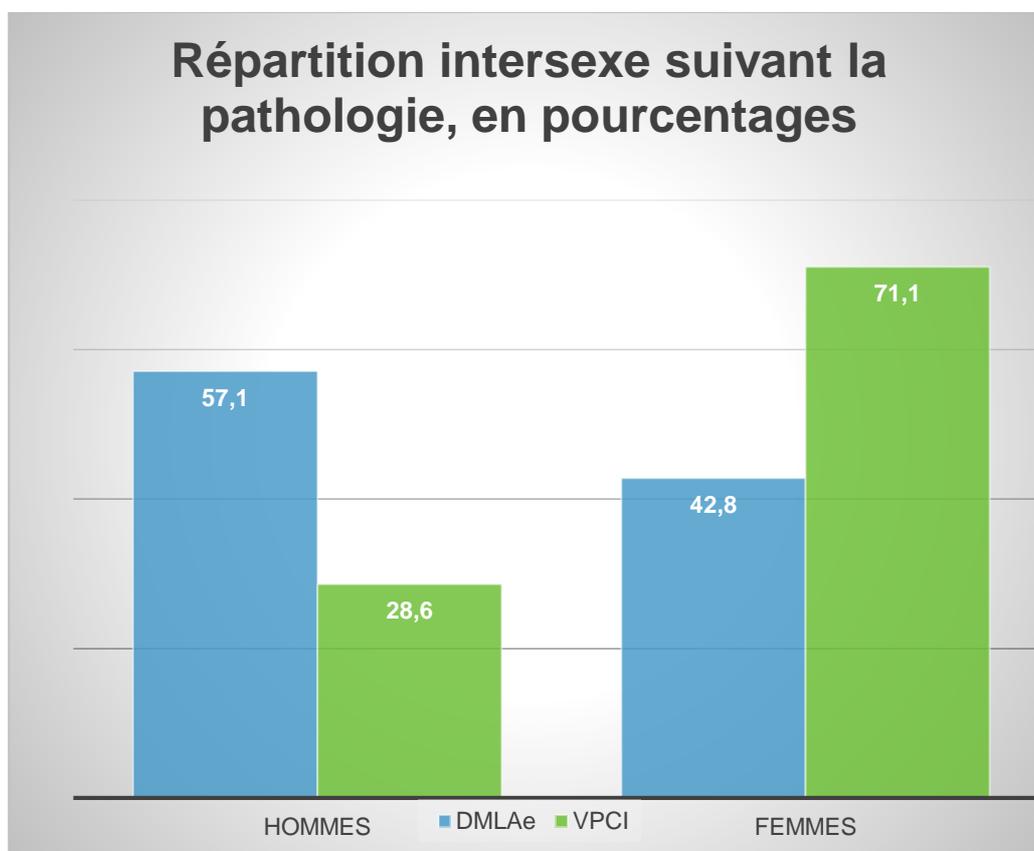
La grande majorité des patients du groupe DMLA exsudative récupèrent entre 1 à 10 lettres (42.8%), on retrouve également une majorité pour cette tranche dans le groupe VPCI (28.6%). Dans le groupe de patients atteints de VPCI, la récupération de lettres est relativement uniforme suivant les différentes tranches d'âge que nous avons défini.

**Nous pouvons conclure qu'aucune des pathologies ne récupère plus que l'autre.**

**- Y a-t-il a une prédisposition à la pathologie suivant le sexe ?**

Sexe	Nombre de patients		Pourcentage	
	DMLAe	VPCI	DMLAe	VPCI
Femmes	6 / 14	10 / 14	42.8%	71.1%
Hommes	8 / 14	4 / 14	57.1%	28.6%

Tableau n°4 : Répartition intersexe suivant la pathologie, en pourcentages



Graphique n°5 : Répartition intersexe suivant la pathologie, en pourcentages

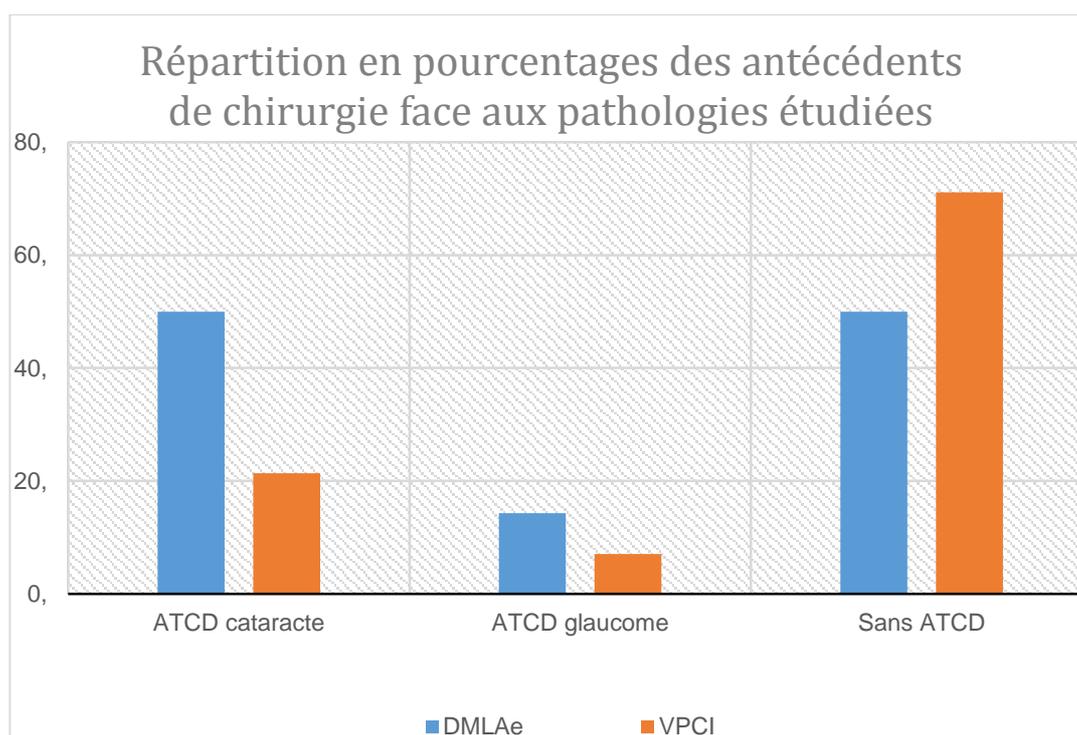
Dans le DMLA, 6 femmes sont atteintes contre 10 femmes dans le groupe VPCI. Quant aux hommes, 8 hommes dans le groupe DMLA contre 4 dans le groupe VPCI.

**Dans notre série, la VPCI atteint préférentiellement les femmes, alors que la DMLA atteint les deux sexes de manière équivalente.**

**- Y a-t-il une prédisposition à la pathologie suivant les antécédents de chirurgie de la cataracte?**

Antécédent de chirurgie	Nombre de patients		Pourcentages	
	DMLAe	VPCI	DMLAe	VPCI
De la cataracte	7 / 14	3 / 14	50%	21.4%
Du glaucome	2 / 14	1 / 14	14.3%	7.1%
Sans antécédent	7 / 14	10 / 14	50%	71.1%

Tableau n°5 : Pourcentages des antécédents de chirurgie face aux Pathologies



Graphique n°6 : Répartition en pourcentages des antécédents de chirurgie face aux pathologies

Dans le cadre de la DMLA exsudative, 50% des patients sont sans antécédent contre 50% avec des antécédents de chirurgie oculaire. 50% des patients atteints de DMLA exsudative, ont été opérés de la cataracte et 14.3% du glaucome.

Dans le cadre de la VPCI, 71.1% des patients sont sans antécédent contre 28.9% avec des antécédents de chirurgie oculaire (21.4% des patients atteints de VPCI, ont bénéficié de la chirurgie de la cataracte et 7.1% du glaucome).

**D'après ces résultats, nous pourrions dire que la chirurgie de la cataracte semble être un facteur de risque de la DMLA exsudative. En revanche, les antécédents de chirurgie oculaire ne semblent pas être un facteur de risque à une VPCI.**

- **Quel est le nombre d'injections moyen selon les pathologies d'intérêt ?**

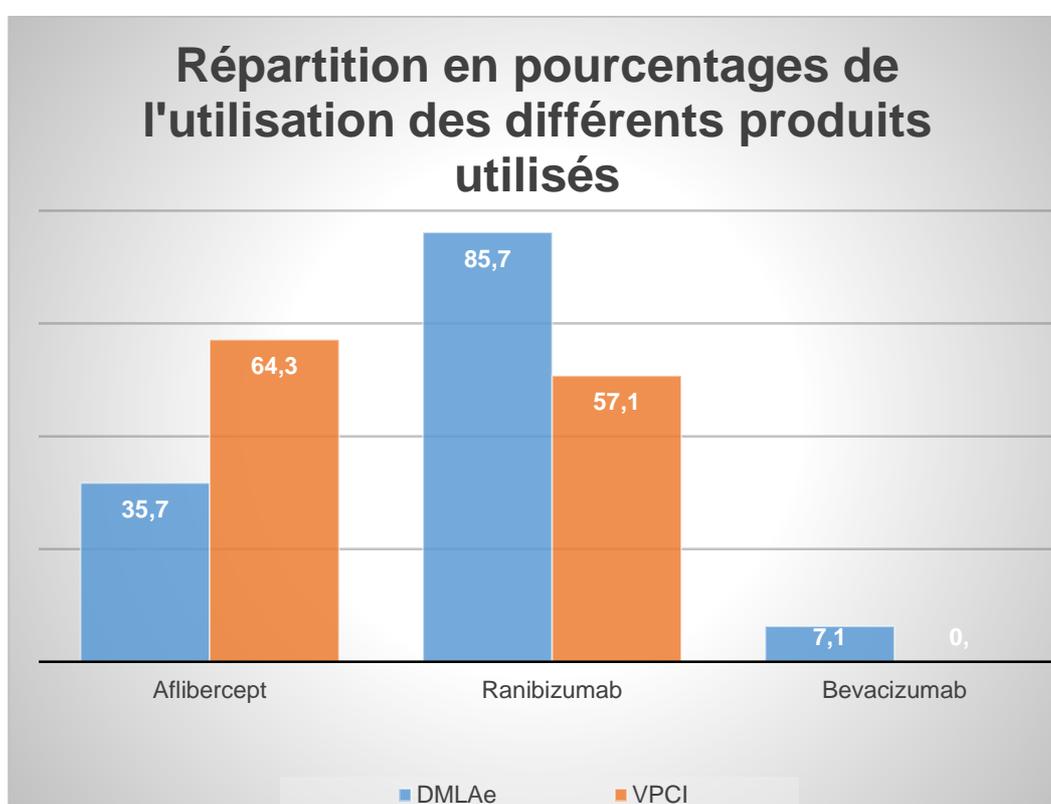
	Nombre d'injections moyen		
	Aflibercept	Ranibizumab	Bevacizumab
DMLAe	5.2	6.9	5
VPCI	5.5	5.9	0

Tableau n°6 : nombre d'injections moyen

**- Quelles sont les produits les plus utilisées ?**

	Nombre de patients			Pourcentages		
	Aflibercept	Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Bevacizumab
DMLAe	5 / 14	12 / 14	1 / 14	35.7%	85.7%	7.1%
VPCI	9 / 14	8 / 14	0 / 14	64.3%	57.1%	0 %

Graphique n°7 : Pourcentages de l'utilisation des différents produits utilisés



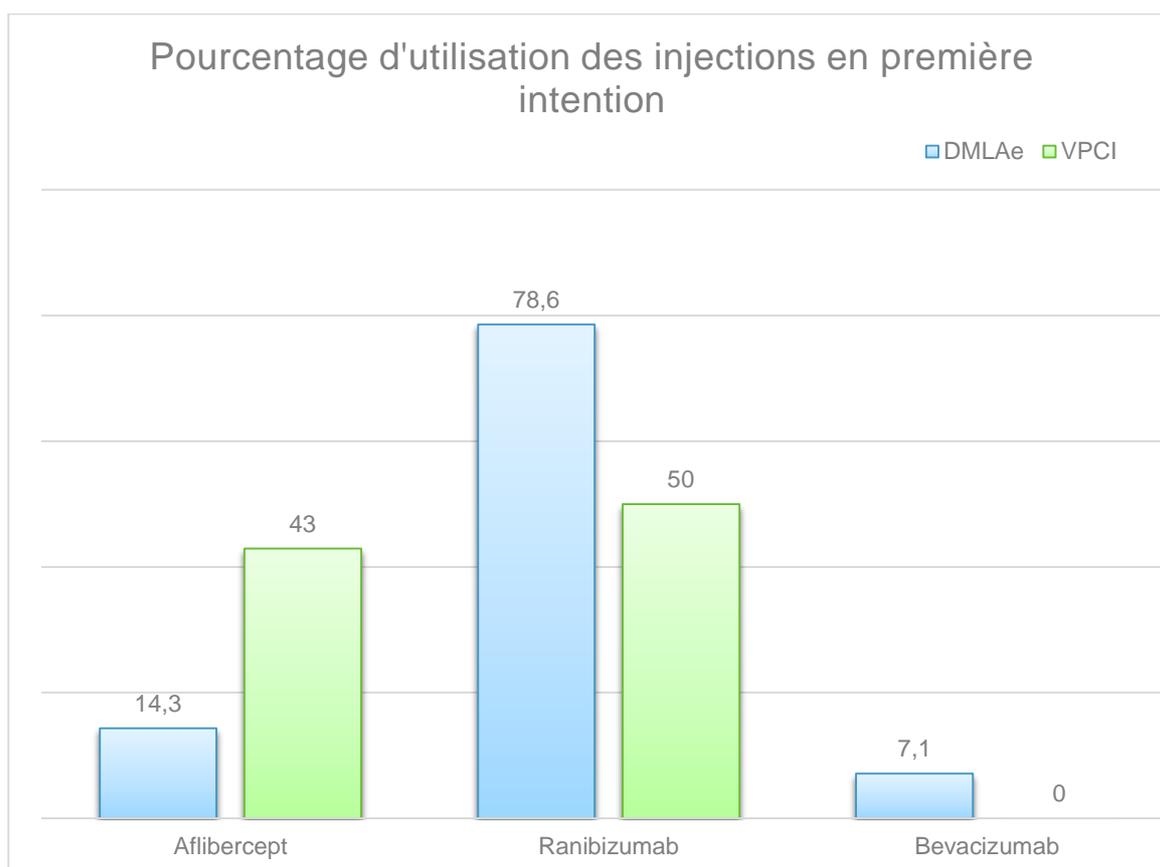
Graphique n°7 : Répartition en pourcentages de l'utilisation des différents produits utilisés

**En ce sens, nous pouvons dire que d'après notre étude, le Ranibizumab est la molécule préférentiellement utilisée pour la DMLA exsudative et l'Aflibercept est préféré pour les VPCI.**

**- Quelles sont les injections intravitréennes les plus utilisées en première injection ?**

	Nombre de patients			Pourcentages		
	Aflibercept	Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Bevacizumab
DMLAe	2 / 14	11 / 14	1 / 14	14.3%	78.6%	7.1%
VPCI	6 / 14	7 / 14	0 / 14	42.9%	50%	0 %

Tableau n°8: Pourcentages d'utilisation des différents produits utilisés en première injection



Graphique n°8: Répartition en pourcentages d'utilisation des différents produits utilisés en première injection

Dans le cadre des DMLA exsudatives, 78.6% ont reçu du Ranibizumab en traitement de première intention, 14.3% de l'Aflibercept et 7.1% du Bevacizumab.

Dans le cadre des VPCI, 50% ont reçu du Ranibizumab en traitement de première intention et 42.9% de l'Aflibercept. Dans notre étude, aucune VPCI n'a été traité par du Bevacizumab.

**Nous pouvons conclure que le traitement de première intention est majoritairement le Ranibizumab quelle que soit la pathologie.**

**- Répartition des VPCI traitées par injections uniquement et des VPCI traitées par injections combinées à la PDT**

VPCI		
Injection seule	Injection + PDT	PDT seule
7 / 14	6 / 14	1 / 14
50%	42.9%	7.1%

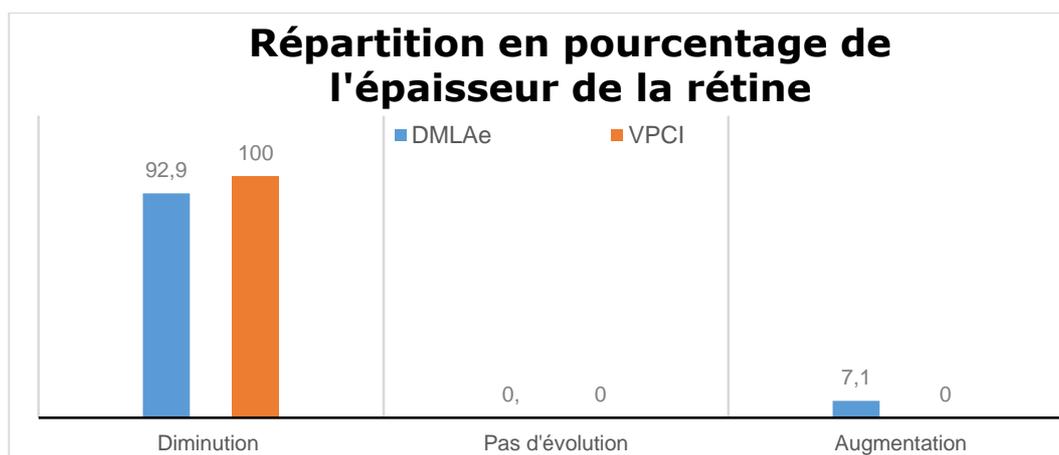
Tableau n°9 : Répartition des VPCI traitées par injections uniquement et des VPCI traitées par injections combinées à la PDT

Dans notre étude, pour le traitement des VPCI, nous observons que 50% sont traitées par injection seule d'anti-VEGF, 42.9% sont traitées par injection combinée à la PDT et 7.1% sont traitées par PDT seule.

**- Quelle est l'évolution de l'épaisseur de la rétine au niveau du siège du polype ou du néovaisseau, avant et après traitement ?**

Epaisseur rétinienne (en $\mu\text{m}$ )	Nombre de patient		Pourcentages	
	DMLAe	VPCI	DMLAe	VPCI
Diminution	13 / 14	14 / 14	92.9%	100%
Pas d'évolution	0 / 14	0 / 14	0%	0%
Augmentation	1 / 14	0 / 14	7.1%	0%

Tableau n°10 : Pourcentage de l'épaisseur de la rétine



Graphique n°10 : Répartition en pourcentage de l'épaisseur de la rétine

Dans notre étude, 92.9% des DMLA exsudatives ont une évolution favorable de l'épaisseur de la rétine (diminution de l'épaisseur rétinienne), contre 7.1% d'évolution défavorable (augmentation de l'épaisseur rétinienne). Tandis que 100% des VPCI voient leur épaisseur rétinienne au niveau de l'œdème diminuée.

**De façon globale, l'épaisseur rétinienne évolue favorablement dans le cadre des DMLA exsudative ou des VPCI.**

#### 4) Discussion

Nous avons observé dans notre étude, que l'âge moyen des patients atteints de VPCI est plus faible que celui des patients atteints de DMLA exsudative, cette constatation est soutenue par la littérature ophtalmologique actuelle. [83]

Cette petite étude ne nous rapporte que ces pathologies étudiées récupèrent de manière similaire. Il serait intéressant de comparer les avancements des pathologies, suivant le degré d'atteinte de la maladie au moment du diagnostic : la récupération est-elle différente ?

Les femmes semblent être plus touchées par la VPCI que les hommes en revanche, il n'y a pas de dominance suivant le sexe dans la DMLA exsudative. [7] [8]

Ce résultat était à prévoir grâce aux données de la littérature mais il est aussi à nuancer. En effet, la population vieillissante est plus importante chez les femmes. De plus, la littérature rapporte que 75% des femmes sont plus touchées que les hommes concernant la VPCI, cette observation n'est pas rapportée par notre étude. [92]

Notre étude sous-tend que les personnes ayant bénéficié de la chirurgie de la cataracte semblent être prédisposées à la DMLA exsudative, donnée que nous retrouvons dans la littérature [13] [12]. En revanche, aucune corrélation n'a été mise en évidence concernant les chirurgies oculaires et la VPCI.

Il est important de comparer le coût des diverses molécules associées au traitement. Le prix du Ranibizumab est le plus élevé, quoique proche de celui de l'Aflibercept. Tandis que le Bevacizumab est nettement moins coûteux que ces 2 autres molécules. D'après notre étude, le Ranibizumab est plus utilisé pour les DMLA exsudatives et l'Aflibercept pour les VPCI. Dans notre échantillon, seul 1 des 28 patients reçoit du Bevacizumab. Il est important de préciser que le traitement de première intention dans le cadre des DMLA exsudatives et des VPCI est majoritairement le Ranibizumab. Ceci est dû principalement au retard diagnostic concernant les VPCI. La VPCI est dans un premier temps prise pour une DMLA exsudative jusqu'à ce qu'un doute sur une probable VPCI, lors de l'examen suivant, induise une réévaluation du diagnostic.

L'obtention d'une RTU pour le Bevacizumab, depuis septembre 2015, peut laisser présager une possible utilisation de cette molécule dans le traitement de la DMLA exsudative et/ou de la VPCI.

Nous retrouvons un nombre d'injection intravitréenne de plus faible importance pour l'Aflibercept comparativement au Ranibizumab, pour les DMLAe et VPCI. La différence du nombre d'injection entre l'Aflibercept et le Ranibizumab est toute fois moins significative dans le cadre d'une VPCI (5.5 contre 5.9 injections) que dans celui d'un DMLAe (5.2 contre 6.9 injections).

Dans notre étude, la rétine voit son épaisseur diminuer quelle que soit la maladie ce qui correspond à une réussite du traitement dans la diminution des néovaisseaux ou polypes.

Malheureusement, notre petite étude, de faible puissance, présente de nombreux biais. Pour que nos résultats soient fiables et extrapolants à la population étudiées, il faut réaliser un essai clinique randomisé, contrôlé, multicentrique, avec un calcul du nombre de sujets en fonction de la différence que l'on cherche à mettre en évidence. En effet, afin que notre étude ait une puissance plus importante, il aurait fallu un échantillon plus grand.

Initialement, la sélection de patients impliquait leur suivi sur un an, or nous avons été obligées de diminuer ce temps à cause du manque de recul. Ce biais influence les résultats.

De plus, nous pouvons noter que la prise de l'acuité visuelle peut être biaisée du fait des rechutes. Si le jour de la relève de l'acuité visuelle le patient se situe en période de rechute, les données recueillies seront négatives en comparaison des données qui auront été recueillies précédemment. . De plus, l'acuité visuelle prise en compte est celle de la vision de loin, nous posons donc notre jugement quant à la récupération de la pathologie, sur cette dernière, sans prendre en compte l'acuité visuelle en vision de près.

Nos résultats sont également influencés par le mode de récupération des données. En effet l'acuité visuelle n'est pas toujours mesurée de la même manière en fonction de l'intervenant ce qui induit un biais de mesure. Certaines données n'était pas forcément référencée dans le dossier patient, provoquant parfois une incertitude dans la compréhension de lecture du dossier.

## **VI. CONCLUSION**

L'étude de notre mémoire porte sur la réponse au traitement dans le cas d'une DMLA exsudative ou d'une VPCI.

Grace à ce travail, nous pouvons conclure qu'aucune des pathologies étudiées ne récupère plus que l'autre, contrairement à l'hypothèse que nous avons émis au début de notre mémoire. En effet nous avons supposé que la DMLA exsudative aurait répondu plus favorablement au traitement contrairement à la VPCI.

D'après nos résultats, il n'existe pas de différence significative entre la DMLA exsudative et la VPCI dans le cadre de la récupération ou du maintien de l'acuité visuelle.

De notre étude, on remarque un traitement préférentiel pour chaque pathologie. En effet le ranibizumab est le traitement privilégié de la DMLA exsudative, tandis que l'aflibercept est préféré pour la VPCI.

Cependant notre étude n'a pu être basée sur une population aussi vaste que souhaitée, nous empêchant ainsi d'émettre une conclusion définitive et de généraliser nos résultats. Il serait donc intéressant d'envisager l'analyse un échantillon plus important de patients dans une prochaine étude.

Lors de cette étude, l'établissement d'un protocole de suivi ophtalmologique permettrait d'éviter les biais lors du suivi du patient. Il y aurait alors la possibilité de multiplier les lieux de soins participants à l'étude, permettant ainsi d'avoir un plus large échantillon de patients atteints de VPCI ou de DMLA exsudative.

Cette étude, nous a permis d'élargir nos connaissances dans le domaine de la rétine médicale et d'appréhender différemment cette spécialité. Ces connaissances nous seront utiles lors de notre future pratique libérale, nous permettant un meilleur accompagnement des patients dans la rééducation Basse Vision.

## **VII. ABREVIATIONS**

ACR : Anastomose chorioretinienne

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANCHOR : Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic Choroidal neovascular in AMD

Anti-VEGF : Anti vascular endothelium growth factor

AREDS : Aged-related eye disease study

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AV : Acuité visuelle

AVC : Accident vasculaire cérébral

CATT : Comparaison of age-related macular degeneration treatments trails

DEP : Décollement de l'épithélium pigmentaire

DSR : Décollement séreux rétinien

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

EDCCS : Eye disease case-control study

EPR : Epithélium pigmentaire rétinien

ETDRS : Early treatment diabetic retinopathy study

EUREYE : European eye study

HAS : Haute autorité de santé

ICG : Angiographie au vert d'indocyanine

IVT : Intravitreal treatment

MARINA : Minimally classic, occult trial of the anti-VEGF ranibizumab in the treatment of neovascular AMD

MLA : Maculopathie liée à l'âge

NVC : Néovaisseaux choroïdiens

OCT : Tomographie à cohérence optique

OMS : Organisation mondiale de la santé

OVCR : Occlusion de la veine centrale de la rétine

PDT : Photothérapie dynamique

TAP Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VPCI : Vasculopathie polypoïdale chorioretinienne idiopathique

## VIII. ANNEXES

### Annexe 1 : ETDRS

*2002 - revue éditée par les laboratoires NOVARTIS Dr Zanlonghi*

Les échelles ETDRS, au nombre de trois, ont été conçues il y a vingt ans et leur intérêt a été démontré pour la première fois au cours de l'étude « **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study** », dont elles ont gardé le nom.

		
<b>ETDRS R : réfraction</b>	<b>ETDRS 1 : œil droit</b>	<b>ETDRS 2 : œil gauche</b>

**Annexe 2 : Feuilles de résultats ETDRS :**

**ACUITE VISUELLE CORRIGEE (ETDRS)**

Nom du patient : .....

Prénom du patient : .....

Date de l'examen : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

ACUITE VISUELLE CORRIGEE (ETDRS)							
OEIL DROIT ; OPTOTYPE 1							
Consignes : Entourer chaque lettre correctement lue. Ecrire le total de chaque rangée dans la colonne de droite. Si le total des lettres correctement lues à 4 mètres est inférieur à 20, ajouter 0.75 à la correction optique du patient, et le faire lire de nouveau les 6 premières rangées de lettres à la distance de 1 mètre.							
Ligne	Equivalent AV Snellen	Optotype OD	Nombre correct à 4 mètres	Add + 0.75 sphérique			
				Ligne	Equivalent AV Snellen	Optotype OD	Nombre correct à 1 mètre
1	20/200	NCKZO	[ ]	1	20/800	NCKZO	[ ]
2	20/160	RHSDK	[ ]	2	20/640	RHSDK	[ ]
3	20/125	DOVHR	[ ]	3	20/500	DOVHR	[ ]
4	20/100	CZRHS	[ ]	4	20/400	CZRHS	[ ]
5	20/80	ONHRC	[ ]	5	20/320	ONHRC	[ ]
6	20/63	DKSNV	[ ]	6	20/250	DKSNV	[ ]
7	20/50	ZSOKN	[ ]	Total Correct à 1 mètre			[ ] [ ] [ ]
8	20/40	CKDNR	[ ]	Score ETDRS – Œil Droit			
9	20/32	SRZKD	[ ]	A : Total Correct à 4 mètres			[ ] [ ] [ ]
10	20/25	HZOVC	[ ]	B : Si A ≥ 20 ajouter 30			[ ] [ ] [ ]
11	20/20	NVDOK	[ ]	C : Total Correct à 1 mètre (si non testé entrer zéro)			[ ] [ ] [ ]
12	20/16	VHCNO	[ ]	Score ETDRS somme de A, B et C (= nombre de lettres lues)			[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
13	20/13	SVHCZ	[ ]	La plus petite ligne lue sans ou avec une seule erreur (AV)			[ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ]
14	20/10	DZOVK	[ ]				
Total Correct à 4 mètres			[ ] [ ] [ ] [ ]				

ACUITE VISUELLE CORRIGEE (ETDRS)							
ŒIL GAUCHE ; OPTOTYPE 2							
Consignes : Entourer chaque lettre correctement lue. Ecrire le total de chaque rangée dans la colonne de droite. Si le total des lettres correctement lues à 4 mètres est inférieur à 20, ajouter 0.75 à la correction optique du patient, et le faire lire de nouveau les 6 premières rangées de lettres à la distance de 1 mètre.							
Ligne	Equivalent AV Snellen	Optotype OG	Nombre correct à 4 mètres	Add + 0.75 sphérique			
				Ligne	Equivalent AV Snellen	Optotype OG	Nombre correct à 1 mètre
1	20/200	DSRKN	□	1	20/800	DSRKN	□
2	20/160	CKZOH	□	2	20/640	CKZOH	□
3	20/125	ONRKD	□	3	20/500	ONRKD	□
4	20/100	KZVDC	□	4	20/400	KZVDC	□
5	20/80	VSHZO	□	5	20/320	VSHZO	□
6	20/63	HDKCR	□	6	20/250	HDKCR	□
7	20/50	CSRHN	□	Total Correct à 1 mètre			□□□
8	20/40	SVZDK	□	Score EDTRS – Œil Gauche			
9	20/32	NCVOZ	□	A : Total Correct à 4 mètres			□□□
10	20/25	RHSDV	□	B : Si A ≥ 20 ajouter 30			□□□
11	20/20	SNROH	□	C : Total Correct à 1 mètre (si non testé entrer zéro)			□□□
12	20/16	ODHRR	□	Score EDTRS somme de A, B et C (= nombre de lettres lues)			□□□□□
13	20/13	ZKOSN	□	La plus petite ligne lue sans ou avec une seule erreur (AV)			□□□□□
14	20/10	CRHOV	□				
Total Correct à 4 mètres			□□□				

A CONSERVER DANS LE DOSSIER  
MEDICAL DU PATIENT

T:\CR\_CONSULT\_OPHIORDONNANCES\ETDRS.doc

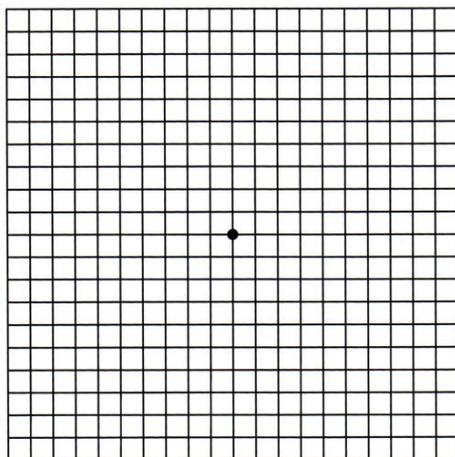


ACUTE VISUELLE CORRIGEE (ETDRS)							
OEIL GAUCHE ; OPTOTYPE 2							
Consignes : <u>Entourer</u> chaque lettre correctement lue. Ecrire le total de chaque rangée dans la colonne de droite. Si le total des lettres correctement lues à 4 mètres est inférieur à 20, ajouter 0.75 à la correction optique du patient, et le faire lire de nouveau les 6 premières rangées de lettres à la distance de 1 mètre.							
Ligne	Equivalent AV Snellen	Optotype OG.	Nombre correct à 4 mètres	Add + 0.75 sphérique			
				Ligne	Equivalent AV Snellen	Optotype OG.	Nombre correct à 1 mètre
1	20/200	ZRKDC	□	1	20/800	ZRKDC	□
2	20/160	DNCHV	□	2	20/640	DNCHV	□
3	20/125	CDHNR	□	3	20/500	CDHNR	□
4	20/100	RVZOS	□	4	20/400	RVZOS	□
5	20/80	OSDVZ	□	5	20/320	OSDVZ	□
6	20/63	NOZCD	□	6	20/250	NOZCD	□
7	20/50	RDNSK	□	Total Correct à 1 mètre			□ □ □
8	20/40	OKSVZ	□	Score EDTRS – Oeil Gauche			
9	20/32	KSNHO	□	A : Total Correct à 4 mètres			□ □ □
10	20/25	HOVSN	□	B : Si A ≥ 20 ajouter 30			□ □ □
11	20/20	VCSZH	□	C : Total Correct à 1 mètre			□ □ □
12	20/16	CZDRV	□	Score EDTRS somme de A, B et C			□ □ □ □ □
				( = nombre de lettres lues)			
13	20/13	SHRZC	□	La plus petite ligne lue sans ou avec une seule erreur (AV)			
14	20/10	DNOKR	□				
Total Correct à 4 mètres			□ □ □	□ □ □ / □ □ □ □ □			

A CONSERVER DANS LE DOSSIER  
MEDICAL DU PATIENT

## Annexe 3 : GRILLE D'AMSLER

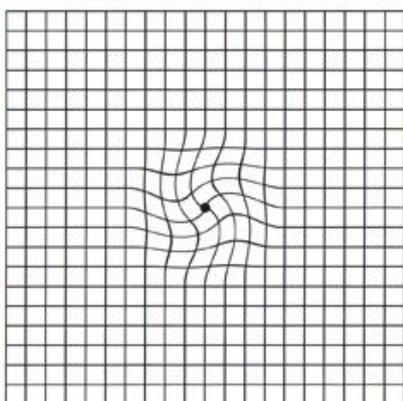
<http://www.ophta-2a.fr/amsler.php>



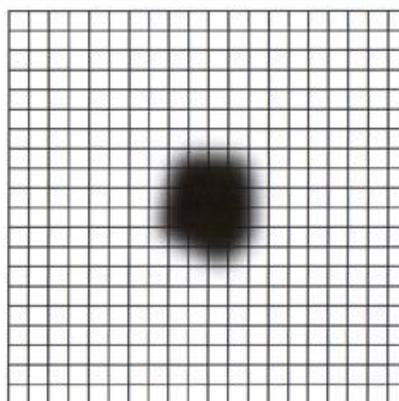
### Instruction pour réaliser ce test:

- 1) Si vous utilisez des lunettes pour lire, mettez les. Tenez la grille à une distance habituelle pour la lecture soit environ 30cm.
- 2) Recouvrez votre oeil droit à l'aide d'un cache.
- 3) Fixez le point situé au milieu de la grille avec l'oeil gauche
- 4) Répétez le test avec l'autre oeil.

**Consultez rapidement votre ophtalmologiste si vous constatez un des symptômes suivants**



Les lignes vous paraissent déformées, ondulées



Il existe une tache sombre ou floue dans une zone de la grille.

ou si il manque une ou plusieurs lignes.

Patient	Sexe		Age	Date Diagnostic	AV						Epaissur rétinienne			Injection			Atcd			
	Homme	Femme			Diag		5 mois		9 mois		Gain/Perte de lettre	Diag	9 mois	Augmentation / Diminution épaisseur rétinienne	Avilencept (Eyeb)	Flamibuzumab (Lucenis)	Bexozumab (Avastin)	Cataracte	Glaucome	
					Score lettres	LogMar	Score lettres	LogMar	Score lettres	LogMar										
Patient 1	X		67	20/11/2013	68	-0,3	711	+0,3	751	+0,2	+6	439µm	263µm	-175	04/12/2013 28/05/14 25/06/14 29/10/14 10/12/14	5				
Patient 3	X		68	03/06/2012	60	-0,5	791	-0,1	821	-0,1	-42	359µm	250µm	-106	10/07/12 21/08/12 18/09/12 23/10/12 20/11/12 28/05/13 25/06/13	7				
Patient 4		X	73	09/07/2014	63	-0,4	761	-0,2	881	-0,1	-45	285µm	240µm	-45	15/07/14 18/08/14 24/09/14 16/10/14 23/12/14 25/02/15 29/04/15 10/06/15 19/08/15	9				
Patient 6	X		74	07/05/2015	80	-0,1	821	-0,1	791	-0,1	-1	344µm	278µm	-68	08/06/15 10/07/15 20/08/15 25/09/15 30/10/15 27/11/15 12/01/16 12/02/16 15/03/16 15/04/16	10				
Patient 7	X		81	08/04/2013	60	-0,5	651	-0,4	701	-0,3	+10	381µm	209µm	-172	10/12/13 03/02/14 25/04/14 01/07/14	4 5			X 03/02/14	
Patient 10	X		88	09/04/2013	73	-0,2	681	-0,3	771	-0,2	+4	277µm	289µm	-8	16/04/13 15/05/13 11/06/13 23/07/13 22/10/13 03/12/13	3 6			X en 2008	
Patient 12 (P11 og)		X	88	20/05/2015	53	-0,7	761	-0,2	821	-0,1	-30	463µm	355µm	-108	04/06/15 02/07/15 05/08/15 13/10/15 25/11/15 06/01/16 08/02/16 09/03/16	8				

## Annexe n°4 : Données patients groupe DMLAe

Patient 13		X	84	30/09/2014	83	+0	80	+0,1	82	+0,1	-1	381ym	207ym	-174	02/10/14 05/11/14 03/12/14 19/01/15 20/03/15 12/05/15	6				X en 2000	X en 1989
Patient 14		X	85	07/01/2014	77	-0,2	811	-0,1	761	-0,2	-1	319ym	283ym	-86	03/09/14 01/10/14 17/12/14 03/02/15	4	16/01/14 26/02/14 09/04/14 17/06/14	4	X 06/05/2013		
Patient 16	X		86	16/04/2012	63	-0,4	621	+0,5	661	-0,4	-8	345ym	251ym	-84	26/04/12 29/05/12 17/07/12 26/06/12 29/08/12 25/09/12 23/10/12 03/12/12 17/04/13 21/05/13	10	X 01/03/2012				
Patient 17	X		87	04/07/2012	53	+0,6	641	-0,4	501	-0,7	-3	359ym	469ym	+112	19/07/12 21/08/12 19/09/12 05/11/12 13/12/12 28/01/13	6	X en 2010				
Patient 19		X	90	26/06/2013	59	-0,5	711	-0,3	661	-0,3	-6	360ym	260ym	-100	02/07/13 20/08/13 17/09/13 18/12/13 13/03/14 11/06/14	6	X en 2004	X en 1988			
Patient 20	X		98	04/10/2012	381	-0,9	671	-0,4	581	-0,5	-40	361ym	270ym	-91	04/10/12 30/10/12 27/11/12 20/12/12 29/01/13 13/03/13 22/04/13 03/06/13 26/06/13 06/08/13 10/09/13 23/10/13	12					
Patient 22		X	98	05/06/2012	751	-0,2	751	-0,2	801	-0,1	-6	360ym	345ym	-18	04/10/12 30/11/12 07/07/12 21/08/12 05/02/13 10/06/13	4	5 05/06/12 07/07/12 21/08/12 19/09/12 23/10/12				

Patient	Sexe		Age	Date Diagnostic		AV				Epaisseur rétinienne			Injection		FDT	Alcôd			
	Homme	Femme		DMLA	VPCI	Diag	Score lettres	LogMar	5 mois	Score lettres	LogMar	9 mois	Diag	Augmentation /Diminution épaisseur rétinienne		Ranibizumab (Lucentis)	Bevacizumab (Avastin)	Cataracte	Glaucome
Patient 1		X	69	29/10/2013	10/02/2014	75	+0.2	72	+0.3	83	+0	440µm	240µm	-200	6 19/02/14 07/05/14 11/09/14 05/12/13 02/12/14 15/01/15 13/03/15	3 07/11/13 09/01/14			
Patient 2	X		68		30/07/2015	34	+1	55	+0.6	54	+0.6	621µm	275µm	-346	5 09/09/15 01/09/15 29/09/15 06/11/15 08/12/15		X 16/12/2015		
Patient 3	X		64		15/07/2015	20	+1.3	63	+0.4	80	+0.1	720µm	312µm	-408	5 16/07/15 27/08/15 01/10/15 10/11/15 26/02/16		X 16/07/2015	X 04/03/16	
Patient 4		X	65		07/09/2012	60	+0.5	55	+0.6	60	+0.5	480µm	300µm	-185	12 18/09/12 16/10/12 13/11/12 21/12/12 29/01/13 11/03/13 16/04/13 28/05/13 25/06/13 16/07/13 27/08/13 15/10/13		X 09/04/2013 1/2 fluence 3600µm		
Patient 5		X	69	18/07/2014	29/10/2014	75	+0.2	70	+0.3	79	+0.1	619µm	420µm	-196	11 04/11/14 03/12/14 07/01/15 05/02/15 05/03/15 06/05/15 27/05/15 29/07/15 03/09/15 30/09/15 04/11/15	3 21/07/14 25/08/14 24/09/14	X 06/05/2015		
Patient 6		X	70		31/07/2015	75	+0.2	74	+0.2	78	+0.1	700µm	254µm	-446	6 14/08/15 11/09/2015 14/10/15 07/01/16 11/03/16 08/04/16				
Patient 7		X	71		17/06/2015	70	+0.3	60	+0.5	65	+0.4	414µm	316µm	-88	4 06/07/15 05/08/15 14/10/15 08/12/15				

## Annexe n°5 : Données patients groupe VPCI

Patient 8	X		72		24/06/2015	80	+0,1	82	+0,1	82	+0,1	85	+0	-6	662ym	330ym	-332	0	0	X 06/08/2015			
Patient 9	X		76		22/01/2014	46	+0,5	59	+0,8	59	+0,5	69	+0,3	-43	379ym	279ym	-100		7 29/01/14 26/02/14 26/03/14 05/05/14 17/06/14 22/09/14 03/02/15				
Patient 10		X	77		30/10/2012	45	+0,8	65	+0,4	65	+0,4	73	+0,2	-43	469ym	255ym	-211		6 30/10/12 27/11/12 02/01/13 19/03/13 24/06/13 01/10/13				
Patient 11		X	79		09/10/2013	56	+0,5	72	+0,3	72	+0,3	78	+0,2	-40	372ym	345ym	-27		7 02/08/12 22/08/12 16/10/12 18/09/12 03/06/14 20/09/14 17/09/14				
Patient 12		X	81		04/02/2013	70	+0,3	82	+0,5	82	+0,5	48	+0,7	-22	683ym	400ym	-283		4 26/02/13 24/06/13 10/09/13 09/10/13	X 12/03/2013 1/2 fluence 5300ym 26/11/2013 1/2 fluence 3000ym			
Patient 13		X	88		25/11/2013	20	+1,3	131	+1,4	131	+1,4	71	+1,5	-13	574ym	400ym	-174		5 30/01/14 06/03/14 02/04/14 20/10/14	X 30/01/2014 02/04/2013			
Patient 14		X	89		21/05/2014	46	+0,8	72	+0,3	72	+0,3	85	+0	-42	309ym	254ym	-54		9 09/07/14 03/08/14 29/10/14 22/12/14 18/02/15 29/04/15 29/07/15 28/10/15			X en 2008	X en 2008

## **IX. TABLE DES ILLUSTRATIONS**

<a href="#">Figure 1: Schéma d'une coupe sagittale d'un œil .....</a>	<a href="#">9</a>
Source: cours d'anatomie du Dr CORNUT	
<a href="#">Figure 2: Schéma de l'angle irido-cornéen .....</a>	<a href="#">10</a>
Source: cours d'anatomie du Dr BALMITGERE	
<a href="#">Figure 3: Schéma des différentes zones de la rétine centrale .....</a>	<a href="#">13</a>
Source: cours d'anatomie du Dr BALMITGERE	
<a href="#">Figure 4: Schémas et photo légendés des différentes couches de la rétine .....</a>	<a href="#">14</a>
Source: cours d'anatomie du Dr BALMITGERE et source web: <a href="http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_02/i_02_cl/i_02_cl_vis/i_02_cl_vis.html">http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_02/i_02_cl/i_02_cl_vis/i_02_cl_vis.html</a>	
<a href="#">Figure 5: Schéma de drusens séreux réiniens, MLA .....</a>	<a href="#">21</a>
Source web : <a href="http://www.ophtalmo.ulg.ac.be/resumefrthesevl.html">http://www.ophtalmo.ulg.ac.be/resumefrthesevl.html</a>	
<a href="#">Figure 6: Cliché du fond d'œil d'une MLA : drusen séreux et altérations de l'épithélium pigmentaire .....</a>	<a href="#">22</a>
Source web : <a href="http://www.creteilophtalmo.fr/dmla/">http://www.creteilophtalmo.fr/dmla/</a>	
<a href="#">Figure 7: Image d'OCT : drusens séreux .....</a>	<a href="#">23</a>
Source : Cohen S. Y., Souied E., Quentel G., Gaudric A., et coll., <i>Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)</i> , Paris: Lavoisier, 2012, p. 276	
<a href="#">Figure 8: Clichés d'une angiographie d'une zone d'atrophie de la DMLA .....</a>	<a href="#">25</a>
Source web : <a href="http://www.retinegallien.com/degenerescence-maculaire.php">http://www.retinegallien.com/degenerescence-maculaire.php</a>	
<a href="#">Figure 9: Schémas et rétinophotographie .....</a>	<a href="#">26</a>
Source web : <a href="http://www.ophtalmo.ulg.ac.be/resumefrthesevl.html">http://www.ophtalmo.ulg.ac.be/resumefrthesevl.html</a>	
<a href="#">Figure 10: Clichés à l'angiofluorographie : néovaisseaux occultes, hyperfluorescence hétérogène .....</a>	<a href="#">28</a>
Source web : <a href="http://www.docteur-naoun.com/dmla/">http://www.docteur-naoun.com/dmla/</a>	
<a href="#">Figure 11: Clichés à l'angiographie à l'ICG : néovaisseaux occultes (zone hyperfluorescente) .....</a>	<a href="#">29</a>
Source web : <a href="http://www.creteilophtalmo.fr/consultation/examens-pratiques/">http://www.creteilophtalmo.fr/consultation/examens-pratiques/</a>	
<a href="#">Figure 12: Images d'OCT: néovaisseaux occultes .....</a>	<a href="#">30</a>

Source : Desmettre T., Cohen S.Y., et coll. , *Dégénérescence maculaire liée à l'âge. 2e édition.*, Paris: Elsevier-Masson, 2009, p. 234.

[Figure 13: Clichés à l'angiographie à la fluoréscéine de néovaisseaux visibles \(le colorant diffuse\) et de fibrose \(imprégnation sans diffusion\).....](#) 31

Source web : <http://www.docteur-naoun.com/dmla/>

[Figure 14: Image d'OCT : néovaisseaux visibles à l'origine de l'œdème maculaire \(flèche jaune : rupture de la membrane de Bruch.....](#) 32

Source : Desmettre T., Cohen S.Y., et coll. , *Dégénérescence maculaire liée à l'âge. 2e édition.*, Paris: Elsevier-Masson, 2009, p. 234

[Figure 15:Image d'OCT : DEP et DSR .....](#) 34

Source : <http://www.oct-optovue.com/oct-retina/oct-dmla/oct-dmla.html>

[Figure 16: Image d'angiofluographie : pin points au temps tardif .....](#) 55

Source : Desmettre T., Cohen S.Y., et coll. , *Dégénérescence maculaire liée à l'âge. 2e édition.*, Paris: Elsevier-Masson, 2009, p. 234.

[Figure 17: Image d'angiographie à l'ICG : zone hyperfluorescente non diffusante...](#) 56

Source : Desmettre T., Cohen S.Y., et coll. , *Dégénérescence maculaire liée à l'âge. 2e édition.*, Paris: Elsevier-Masson, 2009, p. 234.

[Figure 18: Images d'OCT : vasculopathie polypoïdale .....](#) 56

Source : Cohen S.Y., Souied E., Quentel G., Gaudric A., et coll., *Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).*, Paris: Lavoisier, 2012, p. 276.

## X. BIBLIOGRAPHIE

- [1] «OMS - Prévention de la cécité et des déficiences visuelles. - Maladies oculaires prioritaires,» [En ligne]. Available: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index8.html>. [Accès le janvier 2016].
- [2] Smith M.E., Kincaid M.C., West C.E., Anatomie et réfraction., Paris: Elsevier, 2004, p. 188.
- [3] Marieb E. N., Hoehn K., Moussakova L., Lachaine R., Anatomie et physiologie humaines. 9e édition, Pearson, 2015, pp. 642-64.
- [4] Flament J., Ophthalmologie: pathologie du système visuel., Paris: Masson, 2002, p. 358.
- [5] Bessler N.M., Bessler S.B., West S.K., Fine S.L., Taylor H.R., «the grading and prevalence of age related macular degeneration in Chesapeake Bay waterman,» *Arch Ophthalmol*, vol. 107, pp. 847-52, 1989.
- [6] Allikmets R., «the international ABCR screening consortium, further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration,» *Am J Hum Genet*, vol. 67, pp. 487-91, 2000.
- [7] Klein R., Klein B.E., Jensen S.C., Meuer S.M., «The five year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.,» *Ophthalmology*, vol. 104, pp. 7-21, 1997.
- [8] Chakravarthy U., Wong T.Y., Fletcher A. et al. , «Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis.,» *BMC Ophthalmol*, vol. 10, p. 31, 2010.
- [9] Firedman D.S., Katz J., Bessler N.M., Rahmani B., Tielsh J.M., «Racial differences in the prevalence of age related macular degeneration : the Baltimore Eye-Sugery,» *Ophthalmology*, vol. 106, pp. 1049-55, 1999.
- [10] Clemons T.E., Milton R.C., Klein R., Seddon J.M., Ferris F.L., et al., «Risk Factors for the Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no 19,» *Ophthalmology*, vol. 112(4), pp. 5333-539, 2005.
- [11] Cruickshanks K.J., Hamman R.E., Klein R., Nondahl D.M., Shetterly S.M., «The prevalence of age related maculopathy by geographic region and ethnicity,» *Arch Ophthalmol*, vol. 115, pp. 242-50, 1997.
- [12] Klein B.E., Klein R., Lee K.E., «Reproductive exposures, incident age related cataracts and age related maculopathy in women : the Beaver Dam Eye Study,,» *Am J Ophthalmol*, vol. 130, pp. 322-26, 2000.

- [13] Klein R., Klein B.E., Wong T.Y., Tomany S.C., Cruickshanks K.J., «the association of cataract surgery with the long-term incidence of age related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study,» *Arch Ophthalmol*, vol. 120(11), pp. 1551-8., 2002.
- [14] Mitchell P., Smith W., Wang J. J., «Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The blue mountains eye study.,» *Ophthalmology*, vol. 105(8), pp. 1359-63, 1998.
- [15] Fraser-bell S., Choudhury F., Klein R., Azen S., Varma R., «Ocular Risk Factors for Age-Related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study.,» *Am J of Ophthalmol*, vol. 149(5), pp. 735-40, 2010.
- [16] Leveziel N., Delcourt C., Zerbib J., Dollfus H., Kaplan J., Benlian P., Coscas G., Souied E. H., Soubrane G., «Epidémiologie de la DMLA.,» *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 32(6), pp. 440-51, 2009.
- [17] Mitchell P., Wang J.J., Smith W., Leeder S.R., «Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study.,» *Arch Ophthalmol*, vol. 120, pp. 1357-63, 2002.
- [18] INPES, «Dégénérescence maculaire liée à l'âge une cause quasi cécité dont la fréquence est plus grande chez les fumeurs,» *tabac actualités*, vol. 43, 2003.
- [19] Le quotidien du médecin, vol. 8495, 2009, p. pages spéciales.
- [20] Thornton J., Edwards R., Mitchell P. et al., «Smoking and age-related macular degeneration : a review of association.,» *Eye (Lond)*, vol. 19, pp. 935-44, 2005.
- [21] Chong E.W., Kreis A.J., Wong T.Y. et al., «Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis,» *Am J Ophthalmol*, vol. 145, pp. 707-15, 2008.
- [22] Tomany S.C., Cruickshanks K.J., Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D., «Sunlight and the 10 year incidence of age related maculopathy the beaver dam eye study,» *Arch Ophthalmol*, vol. 123(3), p. 362, 2005.
- [23] Cruickshanks K.J., Klein R., Klein B.E., Nondahl D.M. , «Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study,» *Arch Ophthalmol* , vol. 119, pp. 246-50, 2001.
- [24] Vingerling J.R., Dielemans I., Bots M.L. et al., «Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study,» *Am J Epidemiol*, vol. 142, pp. 404-9, 1995.
- [25] Fraser-bell S., Wu J., Klein R. et al., «Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration : the Los Angeles Latino Eye Study,» *Am J Ophthalmol*, vol. 145, pp. 308-16, 2008.

- [26] Age-Related Eye Disease Study Research group., «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,» *Ophthalmology*, vol. 107, pp. 2224-32, 2000.
- [27] Klein R., Deng Y., Klein B.E. et al., «Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration : Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study.,» *Am J Ophthalmol*, vol. 143, pp. 473-83, 2007.
- [28] Biousse V., Bousser M. G., Gaudric A., «Dégénérescence maculaire liée à l'âge et risque d'accident vasculaire cérébral,» *Journal Français d'Ophthalmologie*, vol. 31(1), pp. 111-25, 2008.
- [29] Klein R., Klein B.E., Knudston M.D., et al., «Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration : the BeaverDam Eye Study.,» *Ophthalmology*, vol. 114, pp. 253-62, 2007.
- [30] Bird A.C., Bressler N.M., Bressler S.B., Chisholm I.H., Coscas G., Davis M.D., Jong P.T., Klaver C.C., Klein B.E., Klein R., et al., «The international ARM epidemiological study group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration.,» *Surv Ophthalmol*, vol. 39, pp. 367-74, 1995.
- [31] Bressler N.M., Munoz B., Maguire M.G., et al., «Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study.,» *Arch ophthalmol*, vol. 113, pp. 301-8, 1995.
- [32] Ferris F.L., Davis M.D., Clemons T.E., et al., «A simplified severity scale age-related macular degeneration: AREDS Report No 18.,» *Arch Ophthalmol*, vol. 123, pp. 1570-4, 2005.
- [33] Atmani K., Le tien V., Leveziel N., Souied E., Coscas G., Soubrane G., Dégénérescence maculaire liée à l'âge. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale)- Ophthalmologie, Paris: Elsevier - Masson, 2009, pp. 1-17.
- [34] Sarks J., Arnold J., Ho I.V., et al., «Evolution of reticular pseudodrusen,» *Br J Ophthalmol*, vol. 95, pp. 979-85, 2011.
- [35] Cohen S.Y., Dubois L., Tadayoni R., et al., «Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation.,» *Br J Ophthalmol*, vol. 91, pp. 354-59, 2007.
- [36] Coscas G., Soubrane G., Souied E., les point clés en ophtalmologie, Paris: l'europpéenne d'éditions, 2004, pp. 7-18.
- [37] Schmitz-Valckenberg S., Fleckenstein M., Göbel A.P., et al., «Optical coherence tomography and autofluorescence findings in areas with geographic atrophy due to age-related macular degeneration.,» *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, pp. 1-6, 2011.

- [38] Sunness J.S., Rubin G.S., Applegate C.A., et al., «Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity.,» *Ophthalmology*, vol. 106, pp. 910-19, 1999.
- [39] Cohen S. Y., Creuzot-Garcher C., Darmon J., Desmettre T., Korobelnik J. F., Levrat F., Quentel G., Palies S., Sanchez A., De Gendre A. S., Schluep H., Weber M., Delcourt C., «Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration,» *British Journal of Ophthalmology*, vol. 91(9), pp. 1173-6, 2007.
- [40] Gass J.D., Agarwal A., Lavina A.M. et al., «Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen : an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis,» *Retina*, vol. 23, pp. 741-51, 2003.
- [41] Soubrane G., Coscas G., «Natural history of occult subretinal newvessels in age-related macular degeneration. Natural History and early laser treatment.,» *Ophthalmology*, vol. 97, pp. 649-57, 1990.
- [42] Schneider U., Gelisken F., Inhoffen G., et al., «Indocyanine green angiographic findings in fellow eyes of patients with unilateral occult neovascular age-related macular degeneration.,» *Int Ophthalmol*, vol. 21, pp. 79-85, 1997.
- [43] Polito A., Isola M., Lanzetta P., et al., «The natural history of occult choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration. A systematic review.,» *Ann Acad Med Singapore*, vol. 35, pp. 145-50, 2006.
- [44] Gass JD., Sever RJ., Sparks D., et al., «A combined technique of fluorescein funduscopy and angiography of the eye,» *Arch Ophthalmol*, vol. 78, pp. 455-61, 1967.
- [45] Semoun O., Guigui B., Tick S., et al., «Infrared features of classic choroidal neovascularisation in exudative age-related macular degeneration,» *Br J Ophthalmol*, vol. 93, pp. 182-5, 2009.
- [46] Yannuzzi L.A., Negrao S., Iida T., et al., «Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration,» *Retina*, vol. 21, pp. 416-34, 2001.
- [47] Gross N.E., Aizman A., Brucker A., et al., «Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation,» *Retina*, vol. 25, pp. 713-18, 2005.
- [48] Atmani K., Voigt M., Le Tien V., Querques G., Coscas G., Soubrane G., Souied E.H., «Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in age related macular degeneration,» *Eye*, vol. 24, pp. 1193-8, 2010.
- [49] Green W.R., McDonnell P.J., Yeo J.H., «Pathologic features of senile macular degeneration,» *Ophthalmology*, vol. 92, pp. 615-27, 1985.
- [50] Dr Philippe Gain, «Echelle logMAR,» [En ligne]. Available: <http://www.univ-st-etienne.fr/saintoph/logmar.htm>. [Accès le décembre 2015].

- [51] Ferris F.L., Kassoff A., Bresnick G.H., Bailey I., «New visual acuity charts for clinical research,» *Am J Ophthalmol*, vol. 94(1), p. 91–6, 1982.
- [52] Kanski J. J., Milewski S. A., Gastaud P., Betis F., Pathologie de la macula: approche pratique, Paris: Masson, 2004, p. 215.
- [53] «HAS. DMLA: prise en charge diagnostique et thérapeutique- Note de cadrage,» [En ligne]. Available: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1051619/note-de-cadrage-de-recommandations-de-bonne-pratique-degenescence-maculaire-liee-a-lage-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051619/note-de-cadrage-de-recommandations-de-bonne-pratique-degenescence-maculaire-liee-a-lage-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique?xtmc=&xtcr=1). [Accès le décembre 2015].
- [54] Coscas G., Coscas F., Soueid E., Soubrane G., «Aspects cliniques typiques de la DMLA: fluo, ICG et OCT,» *Journal Français d'Ophthalmologie*, vol. 30(0) Supplément 1, pp. 34-54, 2007.
- [55] Bellman C., Conrath J., Gaudric A., Legargasson J.-F., Lena P., Massin P., Paques M., Sahel J.-A., «Nouvelles techniques d'imagerie de la rétine,» *Journal Français d'Ophthalmologie*, vol. 30(0) Supplément 1, p. 55, 2007.
- [56] Cohen S.-Y., «En pratique, apport et place respective des différentes explorations,» *Journal Français d'Ophthalmologie*, vol. 30(0) Supplément 1, pp. 17-9, 2007.
- [57] Chong E.W, Kreis A.J., Wong T.Y. et al., «Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration : a systematic review and meta-analysis,» *Arch Ophthalmol*, vol. 126, pp. 826-33, 2008.
- [58] Delcourt C., Carrière I., Delage M., Barberger-Gateau P., Schalch W. , «Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study,» *Invest. ophthalmol. Vis. Sci*, vol. 47(6), pp. 2329-35, 2006.
- [59] Age Related Eye Disease Study Research Group., «A randomized, placebo-controlled, clinical trial of highdose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report n°8.,» *Arch Ophthalmol*, vol. 119, pp. 1417-36, 2001.
- [60] Yannuzzi L.A., «Krypton red laser photocoagulation for subretinal neovascularization,» *Retina*, vol. 2, pp. 29-44, 1982.
- [61] Macular Photocoagulation Study (MPS) Group, «Evaluation of argon green vs krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study,» *Arch Ophthalmol*, vol. 112, pp. 1176-84, 1994.
- [62] TAP I Study Group, «Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one year results of 2 randomized clinical trials-- TAP report.,» *Arch Ophthalmol*, vol. 117(10), pp. 1329-45, 1999.
- [63] TAP II. Bressler N.M., «Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2,» *Arch Ophthalmol*, vol. 119(2), pp. 198-207, 2001.

- [64] VIP I. Study Group, «Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of randomized clinical trial-VIP report no 1,» *Ophthalmology*, vol. 108(5), pp. 841-52, 2001.
- [65] VIP II. Study Group, «Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization,» *Am J Ophthalmol*, vol. 131(5), pp. 54-560, 2001.
- [66] Ho Q.T. , Kuo C.J., «Vascular endothelial growth factor : biology and therapeutics applications,» *Int J Biochem Cell Boil* , vol. 39 , pp. 1349-1957, 2007.
- [67] Amico D.J., Masonson H.N. et al., «Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials,» *Ophthalmology*, vol. 113, pp. 992-1001, 2006.
- [68] «HAS- Commission de la transparence- Macugen,» [En ligne]. Available: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1714255/en/macugen-pegaptanib-anticorps-monoclonal-anti-vegf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1714255/en/macugen-pegaptanib-anticorps-monoclonal-anti-vegf). [Accès le décembre 2015].
- [69] Friberg T.R., Tolentino M., LEVEL Study Group et al., «Pegaptanib sodium as maintenance therapy in neovascular age-related macular degeneration : the LEVEL study,» *Br J Ophthalmol*, vol. 94, pp. 1611-17, 2010.
- [70] «HAS- Commission de la transparence-Lucentis,» [En ligne]. Available: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2043750/en/lucentis](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2043750/en/lucentis). [Accès le décembre 2015].
- [71] Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y. , «MARINA Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.,» *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 1419-31, 2006.
- [72] Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., Soubrane G., Heier J.S., Kim R.Y., Sy J.P., Scneider S. , «ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration.,» *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 1432-44, 2006.
- [73] Klettner A., Möhle F., Roeder J., «Intracellular bevacizumab reduces phagocytotic uptake in RPE cells.,» *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 248, pp. 819-24, 2010.
- [74] «ANSM - L'ANSM établit la RTU d'Avastin® (bevacizumab) dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire - Point d'information,» [En ligne]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-etablit-la-RTU-d-Avastin-R-bevacizumab-dans-la-degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-DMLA-dans-sa-forme-neovasculaire-Point-d-information>. [Accès le janvier 2016].
- [75] «ANSM- note de cadrage RTU- Avastin,» [En ligne]. Available: <http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant->

actuellement-l-objet-d-une-RTU/AVASTIN-R-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion.  
[Accès le décembre 2015].

- [76] The CATT Research Group, «Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration,» *New England Journal of Medicine*, vol. 364(20), pp. 1897-1908, 2011.
- [77] «HAS-Commission de la transparence- EYLEA,» [En ligne]. Available: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2025589/en/eylea-aflibercept-anti-vegf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2025589/en/eylea-aflibercept-anti-vegf). [Accès le décembre 2015].
- [78] Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al., «VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF-A Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration.,» *Ophthalmology*, vol. 119(12), pp. 2537-48, 2012.
- [79] Hawkins B.S., Bressler N.M., Miskala P.H., Bressler S.B., Holekamp N.M., Marsh M.J., et al., «Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : ophthalmic findings. SST report n°11.,» *Ophthalmology*, vol. 111(11), pp. 1967-80, 2004.
- [80] Joseph D.P., Uemura A., Thomas M.A., «Subretinal surgery for juxtafoveal choroidal neovascularization.,» *Retina*, vol. 23, pp. 463-8, 2003.
- [81] Desmettre T., Cohen S.Y., et coll., Dégénérescence maculaire liée à l'âge., Paris: Elsevier-Masson, 2005, pp. 154-64.
- [82] S. J. S. R. L. B. Yannuzzi LA, «Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV),» *Retina*, vol. 10, pp. 1-8., 1990.
- [83] D. I. H. S. C. D. Y. L. Ciardella AP, « Poly-poidal choroidal vasculopathy.,» *Surv Ophthalmol*, vol. 49, pp. 25-37, 2004.
- [84] Mauget-Faÿsse M., Vuillaume M., Quarant M. et al., «Idiopathic and radiation-induced ocular telangiectasia : the involvement of the ATM gene.,» *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 44, pp. 3257-62, 2003.
- [85] Yannuzzi L.A., Ciardella A., Spaide R.F., Rabb M., Freund K.B., Orlock D.A., «The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy.,» *Arch ophthalmol*, vol. 115, pp. 478-85, 1997.
- [86] Cackett P., Wong D., Yeo I., «A classification system for polypoidal choroidal vasculopathy.,» *Retina*, vol. 29, pp. 187-91, 2009.
- [87] Rouvas A.A., Papakostas T.D., Ntouraki A., Douvali M., Vergados I., Ladas I.D., «Photodynamic therapy, ranibizumab and ranibizumab with photodynamic therapy for the ttt of polypoidal choroidal vasculopathy.,» *Retina*, vol. 31, pp. 464-74, 2011.

- [88] Spaide R.F., Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Sorenson J., Orlach D.A., «Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy.,» *Retina*, vol. 15, pp. 100-10, 1995.
- [89] Rouvas A.A., Papakostas T.D., Ntouraki A., Douvali M., Vergados I., Ladas I.D., «Photodynamic therapy, ranibizumab, and ranibizumab with photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy.,» *Retina*, vol. 31, pp. 464-74, 2011.
- [90] Cheng C.K., Peng C.H., Chang C.K., Hu C.C., Chen L.J., «One-year outcomes of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for polypoidal choroidal vasculopathy.,» *Retina*, vol. 31(5), pp. 846-56, 2011.
- [91] Desmettre T., Cohen S.Y., et coll. , Dégénérescence maculaire liée à l'âge. 2e édition., Paris: Elsevier-Masson, 2009, p. 234.
- [92] Cohen S.Y., Souied E., Quentel G., Gaudric A., et coll., Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), Paris: Lavoisier, 2012, p. 276.
- [93] Fajnkuchen F., Cohen S.Y., et coll. , La rétine médicale de la clinique au traitement., Paris: Med'com, 2009, p. 224.
- [94] Bernat J., Comparaison des traitements par Macugen, Lucentis, et Avastin dans la DMLA., Thèse d'exercice : Pharmacie : Caen, 2012.
- [95] Perrier L.M., Dégénérescence maculaire liée à l'âge : traitements et conseils du pharmacien d'officine., Thèse d'exercice : Pharmacie : Limoges, 2012.
- [96] Faict A., Prise en charge thérapeutique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, Thèse d'exercice : Pharmacie : Caen , 2010.
- [97] De Bats F., Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) versus Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>) dans le traitement de la DMLA exsudative : une étude rétrospective sur 58 patients suivis et traités au CHU de Lyon, Thèse d'exercice : Médecine : Lyon 1, 2011.