

Salomon Yves Cohen - Éric Souied

Techniques d'exploration de la rétine

Hérédodégénérescences rétinienes

Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Pathologie vasculaire du fond d'œil

Rétinopathie diabétique

Inflammation

Œil et maladies systémiques

Anomalies et affections non glaucomateuses du nerf optique

Décollement de la rétine

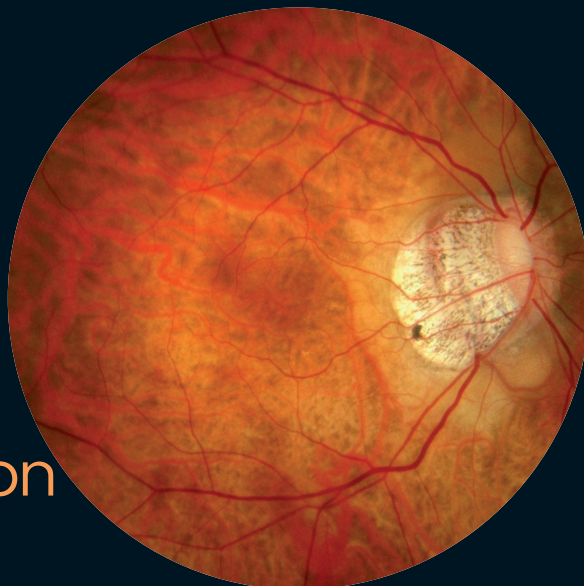
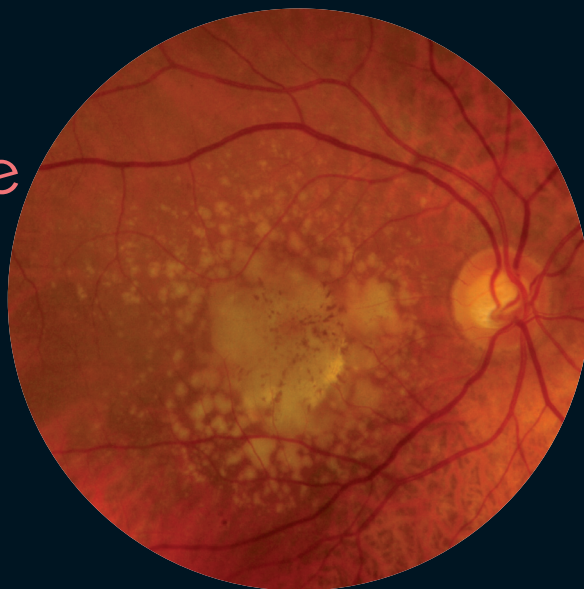
Chirurgie maculaire

Myopie et étiologies de la néovascularisation choroïdienne

Tumeurs choroïdiennes et rétinienes

Divers

Salomon Yves Cohen - Gabriel Quentel



Rétine

Collection dirigée par

Salomon Yves Cohen

Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris.
Praticien Attaché, Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, Paris

Alain Gaudric

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris.
Université Paris-Diderot

Volume 1.

Techniques d'exploration de la rétine

Volume 2.

Hérédodégénérescences rétiniennes

Volume 3.

Pathologie vasculaire du fond d'œil
Rétinopathie diabétique

Volume 4.

Inflammation

Volume 5.

Œil et maladies systémiques
Anomalies et affections non glaucomateuses du nerf optique

Volume 6.

Décollement de la rétine
Chirurgie maculaire

Volume 7.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
Myopie et étiologies de la néovascularisation choroïdienne

Volume 8.

Tumeurs choroïdiennes et rétiniennes
Divers

Médecine Sciences
Publications

<http://www.medecine.lavoisier.fr>

Chez le même éditeur

Atlas de poche d'ophtalmologie, par T. Schlote, M. Grüb, J. Mielke et M. Rohrbach

Ophtalmologie, par S. Mandava, T. Sweeney et D. Guyer

Les urgences ophtalmologiques, par R. A. Catalano

Traité de diabétologie, sous la direction de A. Grimaldi

Traité des maladies et syndromes systémiques, par L. Guillevin, O. Meyer, J. Sibilia

Traité de médecine hospitalière, sous la direction de J.-P. Grünfeld

Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson, P. Cacoub et J.-C. Piette

Principes de médecine interne Harrison, par E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser,
D.L. Longo et J.L. Jameson

La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier

Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et des médicaments,
par G. S. Hill

L'anglais médical : spoken and written medical English, par C. Coudé et X.-F. Coudé

Guide de conversation médicale français, anglais, allemand, par C. Coudé, F.-X. Coudé et K. Kassmann

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc

Edition : Brigitte Peyrot

Fabrication : Estelle Perez-Le Du

Couverture : Isabelle Godenèche

Composition : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq

Impression et brochage : Grafos, Barcelone

Médecine Sciences Publications
Lavoisier

11, rue Lavoisier, 75008 Paris

Pour être informé(s) de nos parutions, consultez le site :
www.medecine.lavoisier.fr

ISBN : 978-2-257-70516-7

© 2012, Lavoisier SAS

Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Sous la direction de

Salomon Yves Cohen et Eric Souied

Liste des collaborateurs

Coordonnateurs :

Salomon Yves COHEN, Ophtalmologiste, Docteur en Sciences, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris. Responsable de la Consultation de Dégénérescences maculaires, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris.

Eric SOUÏED, Ophtalmologiste, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université Paris Est Créteil ; Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.

Auteurs :

Isabelle AKNIN, Ophtalmologiste Nutritionniste, Centre d'Imagerie et de Laser Clinique Oxford, Cannes ; Centre d'Ophtalmologie, Le Golfe-Juan.

Karim ATMANI, Ophtalmologiste, Assistant, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.

Marie-Pierre BEAUNOIR, Orthoptiste, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris

Lionel BRÉTILLON, Chargé de Recherche, UMR 1129 FLAVIC, Unité Œil et Nutrition INRA, Dijon

Gilles CHAINE, Ophtalmologiste, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université Paris XIII-Bobigny ; Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.

Catherine CREUZOT-GARCHER, Ophtalmologiste, Docteur en Sciences, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon.

Corinne DELAHAYE-MAZZA, Ophtalmologiste, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris.

Cécile DELCOURT, Chargée de Recherche, Inserm U897, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux.

Thomas DESMETTRE, Ophtalmologiste, Docteur en Sciences, Centre d'Imagerie et de Laser, Lambersart ; Attaché, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris

Franck FAJNKUCHEN, Ophtalmologiste, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris ; Praticien Hospitalier, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.

Jean-François GIRMENS, Ophtalmologiste, Praticien Hospitalier, INSERM-DHOS CIC 503 ; Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris.

Typhaine GRENET, Ophtalmologiste, Chef de Clinique-Assistante, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.

Brigitte GUIBERTEAU, Ophtalmologiste, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris.

Jean Michel LECERF, Professeur Associé, Chef du Service de Nutrition, Institut Pasteur de Lille.

Nicolas LEVEZIEL, Ophtalmologiste, Praticien Hospitalier Universitaire, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Martine MAUGET-FAÏSSE, Ophtalmologiste, Centre Rabelais, Lyon.

Sylvia NGHIEM-BUFFET, Ophtalmologiste, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris ; Praticien Hospitalier, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.

Maddalena QUARANTA-EL MAFTOUHI, Ophtalmologiste, Ancien Assistant des Hôpitaux, Centre Rabelais, Lyon.

Gabriel QUENTEL, Ophtalmologiste, Ancien Praticien Hospitalier, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris.

Giuseppe QUERQUES, Ophtalmologiste, Professeur Associé, Université Paris XII-Créteil ; Clinique Ophtalmologique Universitaire, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.

Sam RAZAVI, Ophtalmologiste, Cabinet d'Ophtalmologie, Tours.

Jennyfer ZERBIB, Ophtalmologiste, Ancien Interne des Hôpitaux de Paris, Chef de Clinique-Assistant, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.

Sommaire

Introduction , par S.Y. Cohen, E. Souied. . . .	XI
--	----

GÉNÉRALITÉS

Chapitre 1. DMLA : une vue d'ensemble , par S.-Y. Cohen, E. Souied. . . .	3
Vieillessement et DMLA.	3
Facteurs de risque de la DMLA	4
Diagnostic des différentes formes cliniques	4
Approches thérapeutiques	5

Chapitre 2. Épidémiologie de la DMLA , par G. Chaîne.	7
Prévalence	7
Incidence	8
DMLA, cause de cécité et de malvoyance	9
Conclusion	10

Chapitre 3. Facteurs de risque de la DMLA	13
Génétique de la DMLA, par J. Zerbib, N. Leveziel et E. H. Souied	13
Facteurs non génétiques dans la DMLA, par J. Zerbib, C. Delcourt et E. H. Souied	20

ASPECTS CLINIQUES

Chapitre 4. La maculopathie liée à l'âge (ou DMLA débutante) , par S.Y. Cohen, T. Grenet	31
Drusen	31

Évolution et pronostic.	34
Altérations de l'épithélium pigmentaire	35
Pseudodrusen réticulés	36

Chapitre 5. Dégénérescence maculaire atrophique liée à l'âge , par S.Y. Cohen, T. Grenet	41
Épidémiologie.	41
Histologie.	41
Diagnostic.	41
Évolution	43
Retentissement fonctionnel	44
Approches thérapeutiques	47

Chapitre 6. Formes cliniques de la DMLA exsudative , par E. Souied, K. Atmani, G. Querques.	49
Néovaisseaux choroïdiens occultes	49
Néovaisseaux choroïdiens visibles	53
Anastomoses choroïdiniennes	56
Décollements de l'épithélium pigmentaire	60
Déchirure de l'épithélium pigmentaire.	62

TRAITEMENTS

Chapitre 7. Alimentation et risque de DMLA , par I. Aknin	69
Études épidémiologiques.	69
Études d'intervention	70
Proposition alimentaire	70

Chapitre 8. Traitements médicaux de la DMLA, par C. Creuzot-Garcher,

L. Brétillon	73
Ce qui est scientifiquement avéré chez l'homme.....	73
Les candidats qui n'ont pas démontré, à cette date, d'effet chez l'homme	76

Chapitre 9. Les études AREDS,

par T. Desmettre, J.-M. Lecerf	80
Aspect historique	80
La conception de l'étude et les premiers rapports	80
Rapport 8 : rôle du stress oxydatif et intérêt d'une supplémentation	82
Rapports 11, 13 et 16 : analyses complémentaires	82
Rapports 17 et 18 : risque évolutif de la MLA	83
Rapport 22 : pigment maculaire	84
Rapports 20, 23 et 30 : lipides	86
Rapports 25 et 27 : DMLA et chirurgie de la cataracte	86
Rapport 28 : évolution des DEP drusénoïdes	88

Chapitre 10. Photocoagulation des néovaisseaux, par T. Desmettre

Études cliniques et indications	93
Principe, type de laser utilisé	94
Technique de la photocoagulation directe des néovaisseaux	95
Photocoagulation périfovéale	96
Photocoagulation des anastomoses chorioretiniennes	96
Effets secondaires de la photocoagulation	97
Surveillance des cicatrices	97
Persistance, récurrences, traitements combinés	99

Chapitre 11. Thérapie photodynamique, par T. Desmettre

Technique, mode d'action	101
Modalités pratiques de réalisation	102
Études ayant validé la vertéporfine	105
Indications	106
Suivi après traitement	106
PDT ou anti-VEGF ?	108

Chapitre 12. Les anti-VEGF,

par S.Y. Cohen, T. Grenet, C. Delahaye-Mazza, B. Guiberteau, S. Nghiem-Buffet, F. Fajnkuchen, G. Quentel	109
Généralités : les différents anti-VEGF	109

Règlementation et technique de l'injection intra-vitréenne	110
Études ranibizumab	113
Stratégies de traitement et de retraitement	115
Le suivi thérapeutique et les différentes modalités évolutives	117
Les nouveaux anti-VEGF	124

Chapitre 13. Les traitements combinés, par S. Razavi

Bases physiopathologiques	128
Études prospectives, randomisées, en faveur des traitements combinés	130
Études prospectives, randomisées, ne retrouvant pas d'intérêt aux traitements combinés	130
Indications et réalisation pratique des traitements combinés	133

Chapitre 14. Rééducation orthoptique basse vision,

par M.-P. Beaunoir	139
Généralités	139
Bilan initial	140
Rééducation	148

Chapitre 15. DMLA : les traitements à venir,

par J.-F. Girmens	155
Généralités	155
Traitement de la DMLA sans complication néovasculaire	156
Traitement de la DMLA exsudative	157
Au stade de séquelles	158

FORMES FRONTIÈRES ET DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS**Chapitre 16. DMLA : les formes frontières et les diagnostics différentiels**, par S.Y. Cohen

Formes frontières et diagnostics différentiels de la maculopathie liée à l'âge	161
Formes frontières et diagnostics différentiels de la DMLA atrophique	162
Formes frontières et diagnostics différentiels de la DMLA exsudative	163

Chapitre 17. Vasculopathie choroïdienne polypédoïde,

par M. Quaranta-El Maftouhi, M. Mauget-Fajssse	171
Définition	171

Aspects et signes cliniques	173	Génétique.	182
Angiographie à la fluorescéine	175	Traitements	182
Angiographie au vert d'indocyanine (ICG)..	176		
OCT.	178	Index	185

Introduction

S.Y. Cohen, E. Souied

Il y a à peine 20 ans, les spécialistes de la DMLA étaient des marginaux, enthousiastes mais peu nombreux, et traiter des causes ou du traitement de la DMLA apparaissait surréaliste. Beaucoup de choses ont changé. Tout d'abord, la population atteinte n'a cessé de croître, donnant à l'affection un statut de premier problème de santé publique en ophtalmologie, d'autant plus que les septuagénaires d'aujourd'hui ne sont plus ceux d'hier, dans leurs activités et leurs ambitions. Le diagnostic des formes cliniques de la maladie s'est affiné, grâce aux progrès de l'imagerie. Surtout, l'affection a bénéficié d'innovations thérapeutiques majeures, et les indications thérapeutiques

ont été couplées aux avancées de l'imagerie. C'est ainsi que l'angiographie à la fluorescéine et l'angiographie au vert d'indocyanine ont guidé la photocoagulation au laser et la thérapie photodynamique, et que la tomographie à cohérence optique est la principale aide aux décisions de retraitement par anti-VEGF.

Nous traitons également dans cette section des formes frontières de la DMLA, telle la vasculopathie polypoïdale, et des affections qui peuvent simuler les différentes formes cliniques de la DMLA.

Merci à tous les auteurs impliqués dans ce volume dense et synthétique.

GÉNÉRALITÉS

DMLA : une vue d'ensemble

S.-Y. Cohen, E. Souied

En guise d'introduction à la dégénérescence maculaire liée à l'âge, il nous a semblé important de synthétiser les points importants concernant l'origine de la maladie, ses aspects cliniques et ses approches thérapeutiques. Tous ces éléments seront détaillés et référencés dans les chapitres suivants.

Vieillessement et DMLA

La DMLA ne correspond pas à un simple vieillissement oculaire. Elle correspond à un vieillissement associé à des anomalies pathologiques supplémentaires, au niveau de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire. Le second phénomène majeur est l'inflammation probablement médiée par le complément. L'existence d'une inflammation chronique favorise probablement la mort cellulaire de l'épithélium pigmentaire et favorise également le développement de vaisseaux anormaux.

Le vieillissement du complexe épithélium pigmentaire rétinien – membrane de Bruch – choriocapillaire est caractérisé par différentes anomalies, dont les principales sont les suivantes : accumulation de lipofuscine au niveau de l'épithélium pigmentaire. La lipofuscine occupe 1 % de l'épithélium pigmentaire pendant la première décennie de la vie et 19 % de ce volume à 80 ans. Cette accumulation peut compromettre différentes fonctions de l'épithélium pigmentaire dont la phagocytose.

Épaississement de la membrane de Bruch

La membrane de Bruch s'épaissit de façon linéaire avec l'âge, d'environ 2 microns à la naissance jusqu'à 4 à 6 microns après 90 ans. Cet épaississement est dû à une modification de la composition protéique mais surtout à une accumulation lipidique.

Anomalies de la composition de la membrane de Bruch et perméabilité

L'accumulation de différentes protéines, de débris et de lipides peut modifier de façon considérable la perméabilité et les possibilités de passage à travers la membrane de Bruch.

Anomalies du flux sanguin choroïdien

Il existe une diminution progressive de l'épaisseur de la choroïde depuis 200 microns à la naissance, jusqu'à 80 microns à 90 ans. La densité de la choriocapillaire diminue avec l'âge. Le flux sanguin choroïdien diminue considérablement avec l'âge.

Stress oxydatif

Le vieillissement s'accompagne d'une majoration du stress oxydatif. L'existence d'un stress oxydatif important dans la DMLA est soutenue par l'existence d'études épidémiologiques, d'études biochimiques et par les études cliniques sur la protection vis-à-vis des formes graves de la maladie par la prescription d'anti-oxydants.

Facteurs de risque de la DMLA

Aujourd'hui, les principaux facteurs de risque identifiés sont génétiques.

Les publications majeures sont parues en 2005 et montrent une association entre la DMLA et différents haplotypes du facteur H du complément (CFH, localisé sur le chromosome 1, en position 1q 31). Ce gène code pour une protéine impliquée dans la voie alterne du complément. D'autres gènes codant pour d'autres facteurs du complément (facteur B ou composé C2 du complément) ont également été associés à un moindre degré avec le risque de DMLA.

D'autres études ont associé des mutations de deux autres gènes localisés sur le chromosome 10 (en position 10q26) : les gènes LOC 387715/ARMS2 et prs11/HTRA1 avec le risque de développer une DMLA. Le rôle exact des protéines codées par ces deux gènes n'est pas connu. La responsabilité respective de ces deux gènes situés l'un à proximité de l'autre n'est pas non plus tranchée, actuellement.

La découverte de mutation d'un gène codant pour des protéines impliquées au niveau du système du complément amène à une hypothèse pathogénique selon laquelle les drusen seraient la résultante de la production d'un processus inflammatoire, local, chronique, caractérisé par une activation anormale de la cascade du complément au niveau de l'interface entre l'épithélium pigmentaire et la choroïde.

Concernant les autres gènes impliqués, il a été suggéré que le gène HTAR1 pourrait participer au développement des formes tardives de la DMLA en facilitant la dégradation de la membrane de Bruch qui pourrait précéder la néovascularisation choroïdienne. De plus, la dégradation de la membrane de Bruch peut favoriser la mort des cellules de l'épithélium pigmentaire et donc l'atrophie.

À côté des facteurs génétiques, de nombreux facteurs non génétiques ont été identifiés : l'âge, les antécédents familiaux, le tabagisme, l'obésité, le régime diététique riche en graisse ou pauvre en

anti-oxydant. D'autres facteurs restent plus discutés : le sexe féminin, l'existence d'un iris clair ou une tendance de l'iris à se dépigmenter avec le temps, l'exposition à la lumière, l'hypertension artérielle.

Diagnostic des différentes formes cliniques

Il est de règle de distinguer les formes de début, appelées maculopathie liée à l'âge, et les formes tardives, appelées dégénérescence maculaire liée à l'âge. En France, l'habitude est cependant d'appeler les premières dégénérescences maculaires débutantes par rapport à la dégénérescence maculaire constituée.

Les formes de début sont caractérisées par l'existence de drusen, et/ou d'altérations pigmentaires. On pourrait schématiquement différencier des lésions à faible risque de passage à une forme sévère par rapport à des lésions à plus haut risque. Les lésions à faible risque seraient les drusen de petite dimension (miliaires, ou séreux de moins de 125 microns). Les formes à plus haut risque seraient constituées par l'existence de drusen de grandes dimensions, de modifications pigmentaires (dépigmentation localisée ou, au contraire, migration de pigment), ou encore l'existence de pseudo-drusen réticulés.

Le diagnostic des drusen est essentiellement clinique. Il peut être aidé par réalisation de rétinographie en couleurs ou en lumière monochromatique. L'OCT peut être un complément au diagnostic montrant des images typiques de dépôts pré-épithéliaux dans les pseudo-drusen réticulés, des irrégularités sous-épithéliales en cas de drusen séreux. Les migrations pigmentaires peuvent également être perçues sous la forme de lésions hyperréflexives intrarétiniennes.

Les formes constituées se différencient en formes atrophiques et en formes exsudatives. Les formes atrophiques sont caractérisées par la disparition localisée de l'épithélium pigmentaire, des photorécepteurs et une raréfaction de la choriocapillaire. Le diagnostic des formes atrophiques est essentiellement clinique. Les photographies en lumière rouge et en autofluorescence permettent au mieux de localiser les plages d'atrophie et de préciser leur contour et leur étendue. L'OCT peut montrer la disparition des couches externes de la rétine et montrer une hyperréflexivité localisée, postérieure. Les formes atrophiques sont classiquement d'évolution lente. Elles seraient responsables d'environ 25 % des cas de cécité légale.

Les formes exsudatives restent toujours les formes les plus sévères de la maladie malgré les progrès thérapeutiques récents. Elles sont caractérisées par des symptômes d'évolutivité (baisse d'acuité visuelle, métamorphopsie, micropsie). Leur diagnostic est évoqué au fond d'œil sur l'existence d'un œdème, d'un décollement séreux rétinien, d'hémorragies et/ou d'exsudats. Le diagnostic des formes exsudatives repose aujourd'hui sur l'association de l'OCT et de l'angiographie à la fluoresceïne, parfois complétés par une angiographie au vert d'indocyanine. L'angiographie permet de différencier les principales formes de néovaisseaux choroïdiens : forme visible ou forme occulte (au sens large du terme). L'OCT permet de vérifier l'existence de manifestation exsudative. Il peut montrer des signes directs de néovascularisation à type d'épaississement localisé de la couche profonde dans le cadre de néovaisseaux visibles ou montrer de simples signes indirects (œdème intrarétinien, décollement séreux rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire). Il n'existe pas de classification unanimement reconnue de la néovascularisation choroïdienne. Les publications anglo-saxonnes différencient habituellement trois types de néovaisseaux : les néovaisseaux classiques ou pré-épithéliaux ; les néovaisseaux occultes ou sous-épithéliaux, enfin les néovaisseaux à type d'anastomose rétino-choroïdienne également appelée prolifération angiomateuse rétinienne (RAP). Les trois types sont respectivement appelés type II, I et III.

Cependant, la classification clinique qui paraît la plus raisonnable différencierait 4 types de néovaisseaux : les néovaisseaux visibles ou classiques ; les néovaisseaux occultes purs, sans décollement de l'épithélium pigmentaire significatif ; les décollements de l'épithélium pigmentaire néovascularisés, les anastomoses rétinochoroïdiennes.

Ces différentes formes sont associées à des pronostics différents et à des risques évolutifs spécifiques. En particulier, on connaît la forte résistance des anastomoses rétinochoroïdiennes aux différentes thérapeutiques avec nécessité de retraitements fréquents par anti-VEGF. On connaît également le risque important de déchirure de l'épithélium pigmentaire dans les cas de décollement de l'épithélium pigmentaire saillant.

Les stades terminaux de la néovascularisation choroïdienne sont caractérisés par l'existence d'une cicatrice fibrovasculaire disciforme. Les formes exsudatives peuvent également se compliquer d'hématome sous-rétinien avec parfois du sang en arrière de l'épithélium pigmentaire ou dans le vitré.

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne est parfois considérée comme une forme clinique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et parfois considérée comme une maladie à part, selon les auteurs.

Approches thérapeutiques

La maculopathie liée à l'âge est habituellement traitée par des règles hygiéno-diététiques et par la prescription de cocktails de compléments alimentaires. Les principales règles hygiéno-diététiques consistent en une protection vis-à-vis des lumières trop fortes, en l'arrêt ou la diminution du tabagisme, en la suggestion d'une alimentation riche en fruits frais, légumes verts et poissons gras. L'étude AREDS a validé la prescription d'un cocktail contenant de fortes doses de vitamine A, vitamine E, vitamine C et zinc. Cependant, pour différentes raisons qui seront expliquées plus loin, il est de règle de ne pas prescrire de vitamine A aux patients atteints de DMLA. La vitamine A a donc été remplacée par de la lutéine et/ou de la zéaxanthine dans les différents cocktails proposés en Europe. De nombreux cocktails associent également la prescription d'oméga 3, sur la base d'études épidémiologiques montrant un lien entre alimentation pauvre en oméga 3 et risque de DMLA.

Dans les formes atrophiques, les mêmes règles hygiéno-diététiques et de prescription sont habituellement proposées. De nombreux traitements sont en cours d'évaluation dans la DMLA atrophique, en particulier les bloqueurs de vitamine A et les facteurs de croissance neurotrophiques.

Le traitement des formes exsudatives a été considérablement bouleversé depuis une vingtaine d'années. Les traitements initiaux reposaient sur la photocoagulation au laser, réservée aux formes classiques, extra- ou juxta-fovéolaires. La thérapie photodynamique a permis, en l'an 2000, d'aborder le traitement des formes rétro-fovéolaires avec un succès modéré. La grande avancée thérapeutique reste l'apport des anti-VEGF injectés par voie intravitréenne. En 2006, les anti-VEGF ont démontré leur efficacité pour traiter les formes exsudatives de DMLA et ont été le premier traitement capable d'améliorer l'acuité visuelle moyenne des patients atteints.

Dans les formes atrophiques sévères ou dans les formes exsudatives ayant abouti à une cicatrice disciforme, la rééducation des basses visions garde toujours sa place pour permettre aux patients d'utiliser au mieux leurs restes visuels.

Elle repose sur un bilan de la fonction visuelle résiduelle et consiste en des exercices répétés permettant d'améliorer la discrimination visuelle, la coordination œil-main et d'autres fonctions importantes. Elle est en règle couplée à l'utilisation de systèmes grossissants, optiques ou électroniques, et à des conseils sur l'éclairage visant à améliorer le contraste.

Les approches thérapeutiques à venir reposeront probablement sur l'utilisation d'autres moyens de bloquer le VEGF, sur la prescription associée aux anti-VEGF d'autres facteurs permettant d'inhiber la croissance néo-vasculaire. Les anti-compléments seraient un traitement plus logique permettant d'agir sur la maladie de fond.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge reste une affection fréquente, et sévère, malgré des progrès thérapeutiques importants. Le dépistage des formes initiales est extrêmement important pour sensibiliser les patients aux symptômes amenant à consulter en urgence et pour la prescription de compléments alimentaires, ou d'autres médicaments à venir, permettant de retarder la progression de la maladie de fond. Les prochains chapitres vont détailler ces différents éléments et devraient donner une vue plus détaillée de cette affection complexe, sévère et invalidante.

Épidémiologie de la DMLA

2

G. Chaine

La DMLA possède toutes les caractéristiques d'une maladie chronique, c'est-à-dire continue dans le temps, nécessitant une adaptation constante du patient à sa condition et interférant avec le système de soins. Le terme « chronique » décrit l'évolution de la maladie ou son mode d'installation et de développement. La difficulté pour la DMLA d'appréhender avec précision le début de la maladie explique les écarts importants de prévalence de la maladie dans les premières publications qui s'y sont intéressées. L'effort important de classification et de définition réalisé depuis une vingtaine d'années permet une approche plus réaliste de l'épidémiologie de la DMLA [1].

Comment éviter d'aborder le chapitre par la phrase rituelle, la DMLA est la principale cause de malvoyance et de cécité légale chez les sujets âgés dans les pays développés, et est donc un problème majeur de santé publique ? Les formes exsudatives de la DMLA bénéficient d'un traitement efficace pour éviter la malvoyance au prix d'une contrainte lourde pour le patient, et d'un coût élevé pour la société. Il n'est pas impossible que les formes atrophiques ou sèches de la maladie bénéficient au cours des prochaines décennies d'avancées aussi décisives que les anti-VEGF pour les formes exsudatives. Les critères économiques prendront alors une importance majeure si les traitements demeurent à des niveaux de prix élevés. À l'instant d'écrire ce chapitre nous sommes à une période critique où l'espérance de vie a crû de façon déraisonnable et où nous sommes toujours désarmés pour traiter les pathologies dégénératives invalidantes (maladie d'Alzheimer, maladie

de Parkinson, DMLA). La DMLA est une affection comprenant des stades précoces sans retentissement fonctionnel et des stades tardifs responsables d'altérations visuelles sévères. Les publications les plus anciennes confondaient les stades précoces (drusen et altération de l'épithélium pigmentaire) et les stades tardifs (exsudatives, néovasculaires et atrophiques ou sèches). Les pourcentages de sujets atteints étaient par conséquent sans commune mesure avec la réalité de l'atteinte fonctionnelle.

De très nombreux facteurs de risque ont été étudiés, ils font l'objet d'un chapitre à part. De nombreux facteurs génétiques sont désormais bien identifiés et ne sont guère modifiables. Parmi les facteurs environnementaux, le tabac semble jouer un rôle important et l'arrêt du tabagisme est souhaitable.

L'épidémiologie de la DMLA comporte trois aspects distincts :

- la fréquence de l'affection selon l'âge, le sexe et le groupe ethnique ;
- l'histoire naturelle de la maladie et en particulier le risque d'évolution vers les formes graves des drusen et des anomalies de l'épithélium pigmentaire ;
- l'importance de la DMLA comme facteur de malvoyance ou de cécité.

Prévalence

Les études de population menées aux États-Unis sont le *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) [2], la *Framingham Eye Study* (FES)

[3], la *Chesapeake Bay Watermen Study* [4], la *Beaver Dam Eye Study* (BDES) [5], la *Baltimore Eye Survey* [6]. En dehors des États-Unis, ce sont la *Rotterdam Study* [7] en Hollande, l'*European Eye Study* (EUREYE) en Europe [8], la *Blue Mountains Eye Study* (BMES) [9] en Australie, la *Barbados Eye Study* [10] et une étude en Italie [11].

Comme cela a été mentionné plus haut, les prévalences sont variables pour tous les types de DMLA en raison des différentes définitions. Elles sont plus cohérentes pour les stades évolués de DMLA. Pour le BDES, la prévalence de stade évolué de DMLA est de 1,6 % de la population générale, une maculopathie exsudative est présente dans au moins un œil dans 2 % de cette population et les formes atrophiques dans 0,6 %. La prévalence des stades tardifs de DMLA est de 7,1 % chez le sujet de plus de 75 ans [5]. La troisième étude de NHANES, portant sur environ 40 000 personnes âgées de plus de 40 ans, met en évidence une prévalence de 9,2 %, toutes formes de DMLA confondues, soit 8,5 millions de personnes aux États-Unis, parmi elles 417 000 ont une forme sévère de DMLA [2]. Dans la *Rotterdam Study*, la prévalence de la DMLA est légèrement inférieure à celle retrouvée dans la *Beaver Dam Eye Study* [7]. L'EUREYE analyse un échantillon de population issu de 7 pays européens âgé de plus de 65 ans, il retrouve des prévalences semblables à celles des autres populations caucasiennes [15].

L'espérance de vie supérieure chez les femmes par rapport aux hommes explique l'apparente fréquence accrue de la DMLA chez les femmes. Après ajustement par tranches d'âge, les différences ne sont pas significatives dans la plupart des études [22] (Tableau 2-I).

Incidence

La *Beaver Dam Eye Study* étudie l'incidence cumulative sur 5 ans de développer les stades précoces et tardifs de DMLA dans une population de plus de 3 500 adultes, âgés de 43 à 86 ans [12]. L'incidence des stades précoces croît de 3,9 % chez les sujets de 43 à 54 ans, à 22,8 % chez les sujets de plus de 75 ans. L'incidence globale des formes tardives sur 5 ans est de 0,9 %. Les sujets de plus de 75 ans ont une incidence de 5,4 % de survenue de forme tardive. Le BDES a étudié sur 5 ans puis sur 10 ans l'incidence de survenue de formes sévères chez des sujets initialement atteints de formes précoces (petits drusen et/ou anomalies de l'épithélium pigmentaire) [13].

Les études d'incidence sont plus difficiles à réaliser que les études de prévalence, elles sont donc moins nombreuses. Les études de population de référence de grande taille suivies plusieurs années de suite, ou à un temps 0 puis un temps 0 + 5 + 10 ans sont nécessaires. S'agissant de population âgée, le nombre de sujets perdus de vue peut être important et risque de biaiser les résultats.

Ces études de population permettent d'estimer la prévalence et l'incidence de la DMLA exsudative ou atrophique dans différents groupes ethniques. Les formes sévères sont rares avant 55 ans, sont fréquentes après 75 ans et sont moins fréquentes chez les mélanodermes que chez les caucasiens [14]. Elles fournissent aussi des indications sur la répartition de DMLA sévère en forme exsudative et atrophique selon les groupes ethniques. Chez les sujets caucasiens les formes exsudatives sont plus fréquentes que les formes atrophiques, le rapport est de 1,4/1 aux États-Unis, en Australie et en Hollande.

Tableau 2-I. Principales études de prévalence de la DMLA.

ÉTUDE	CAS DE DMLA / PARTICIPANTS DANS LES GROUPES D'ÂGE	HOMMES				FEMMES			
		55-64	65-74	75-84	85 +	55-64	65-74	75-84	85 +
Étude ophtalmologique de Rotterdam [7]	104/6 251	0,3	0,9	3,5	9,6	0,1	0,6	3,8	11,5
Étude de Beaver Dam [5]	76/3 267	0,8	1,1	5,6		0,5	1,5	7,8	
Étude Blue Mountains [9]	71/3 169	0,0	0,6	4,3		0,3	0,9	6,6	
EUREYE [8]	158/4 753	0,90	1,97	4,07	6,9	0,3	0,9	3,5	9,6
		(0-2,1)	(08-3,2)	(1,9-6,3)	(1,1-12,8)	(0,1-2,0)	(1,0-3,4)	(2,0-4,3)	(9,6-20,4)

Les formes atrophiques sont plus nombreuses en Islande et en Norvège et chez les Inuits du Groenland [7, 13, 15-19]

Curieusement, les altérations précoces comme les drusen et les altérations de l'épithélium pigmentaire ont une fréquence analogue chez les sujets blancs et chez les sujets noirs, en revanche, le risque de progression vers une forme exsudative est moindre chez les noirs [20]. Les données concernant les patients d'origine latino-américaine ou asiatique sont moins nombreuses.

Incidence de la progression de la DMLA

La *Beaver Dam Study* réalisée aux États-Unis au sein d'une population caucasienne montre l'incidence de la progression de la DMLA. À partir d'une population initiale de 5 924 personnes, 4 926 ont pu être incluses dans la première étude (*Baseline*), 3 684 dans l'étude à 5 ans et 2 764 dans l'étude à 10 ans. Les perdus de vue sont les sujets les plus âgés et ceux dont l'état général est le plus précaire [13]. Plusieurs types d'informations peuvent être extraits de cette étude.

La **progression des lésions** : l'incidence des lésions d'atrophie géographique pure sur 10 ans est de 0,6 % (0,8 % pour le plus mauvais œil), une progression des lésions est présente dans 55,6 % des yeux. L'atrophie géographique n'existe pas avant 55 ans, les patients âgés de plus de 75 ans ont 9,8 fois plus de risque de développer une atrophie géographique que les sujets jeunes.

L'incidence des lésions exsudatives sur 10 ans est de 0,9 % (1,4 % pour le plus mauvais œil), allant de 0,1 % chez les sujets de moins de 55 ans à 6,8 % chez les sujets de 75 ans ou plus.

Parmi les lésions précoces, la présence de drusen mous confluent comporte un risque beaucoup plus important d'évoluer vers une forme sévère (atrophie géographique ou forme exsudative) que la présence de drusen mous isolés ou de drusen durs.

Les **risques de progression vers une forme sévère** et histoire naturelle de la maladie : Gass [14] a, le premier, classé les drusen en différentes catégories selon la taille et a associé aux grands drusen un risque accru de progression vers une forme sévère, alors que le lien entre ces anomalies initiales et la survenue d'une forme évoluée et tardive de la DMLA était discuté jusqu'au début des années 1970. Les études de population ont utilisé un système de gradation de la taille des drusen et de leur topographie par rapport à la fovéola qui a permis une quantification des

lésions (schéma Wisconsin). La prévalence des drusen de grande taille ($> 125 \mu\text{m}$) est de 2 % chez les sujets de 43 à 54 ans et de 24 % chez les sujets de plus de 75 ans. Ils ont tendance à augmenter de surface. 14 % des yeux présentant de nombreux grands drusen évoluent vers une forme sévère en 10 ans. La *Blue Mountains Eye Study* montre que le risque de développer une forme avancée est multiplié par 6 chez les sujets porteurs de grands drusen en comparaison de ceux qui en sont dépourvus.

En revanche la présence de 1 ou 2 petits drusen ($< 63 \mu\text{m}$ de diamètre) ne constitue pas un facteur de risque. Un grand nombre de petits drusen occupant une surface supérieure à 0,9 sont un facteur de risque de progression vers un stade plus sévère.

De même l'autofluorescence peut être quantifiée et permet d'apprécier le risque de progression d'une forme atrophique.

Risque de bilatéralisation

Les sujets atteints d'atrophie géographique unilatérale au moment de l'entrée dans l'étude ont un risque multiplié par 6,3 de développer une forme sévère atrophique du second œil par rapport aux sujets atteints uniquement d'une forme initiale précoce, le risque est également accru pour les formes exsudatives unilatérales initialement. Les résultats à 5 ans du BMES [21] et du *Rotterdam Study* [15] sont comparables à ceux du BDES, ces deux études mettent en évidence une plus grande prévalence chez les femmes comparées aux hommes pour des formes exsudatives.

DMLA, cause de cécité et de malvoyance

Les pays développés, dont la population est majoritairement caucasienne, considèrent et à juste titre que la DMLA reste la principale cause de malvoyance et de cécité légale. Le poids de la DMLA est cependant très variable selon les zones géographiques et les conditions socio-économiques.

De nombreuses études provenant de différentes régions et populations du monde ont été publiées sur les principales causes de malvoyance et de cécité légale.

Il reste difficile de les comparer car les critères d'inclusion, le nombre de patients et la définition des maladies varient d'un pays à l'autre.

Deux définitions de la malvoyance :

- WHO (World Health Organization) (OMS) : acuité visuelle $\leq 20/60$ mais $> 20/400$ pour le meilleur œil
- Critère US : acuité visuelle $\leq 20/40$ mais $> 20/200$ pour le meilleur œil (critère permettant l'obtention du permis de conduire aux États-Unis)

Les critères de cécité sont les suivants :

- WHO : acuité visuelle $\leq 20/400$ pour le meilleur œil
- Critère US : acuité visuelle $\leq 20/200$ pour le meilleur œil

La DMLA est la première cause de baisse d'acuité visuelle sévère du sujet de plus de 50 ans dans les pays développés et la troisième cause de cécité dans le monde (Tableau 2-II).

En Europe, notamment au Danemark [23], la DMLA représente 44,4 % des causes de malvoyance, suivie de la cataracte 33,3 %.

En revanche, sur le continent africain, notamment au Kenya [24] et au Nigeria [30], la cataracte représente 50 % des malvoyances, le glaucome 19 % alors que la DMLA est responsable au Kenya de 13 % des malvoyances contre 1,9 % au Nigeria.

Sur le continent asiatique, au Japon [25] comme en Chine [27], la DMLA est loin d'être la première cause de malvoyance. Dans 44 % des cas il s'agit de la cataracte, suivie du glaucome (11 %) puis de la rétinopathie myopique (10 %). La DMLA ne représentant seulement que 1 % des malvoyances en Chine et 8 % au Japon [26].

La principale raison est probablement le caractère génétique de la DMLA. Une autre hypothèse peut être envisagée : une alimentation riche en poisson apportant ainsi de façon non négligeable des oméga 3, antioxydants protégeant probablement contre le développement de la DMLA.

En Birmanie [28], située à la frontière chinoise, la cataracte est dans 63,9 % des cas la cause de déficience visuelle versus 1,3 % pour la DMLA, rejoignant les résultats chinois et japonais. Manifes-

tement dans ces pays asiatiques, la DMLA ne représente pas un problème de santé publique.

Une étude américaine à Los Angeles [29] a ciblé une population latino-américaine d'origine hispanique, la cataracte reste toujours la cause première de déficience visuelle dans 33,3 % des cas suivie de la DMLA dans 18,2 %. Cette différence significative est probablement liée au niveau socio-économique moins élevé dans cette population défavorisée des États-Unis.

Plusieurs hypothèses peuvent nous permettre de comprendre ces différences significatives :

- le faible taux d'interventions pour cataractes dans ces pays africains, en raison du coût, de la chirurgie, du nombre de chirurgiens et de leur accessibilité ;
- l'espérance de vie plus faible dans les pays africains ;
- les habitudes alimentaires ainsi que l'hygiène de vie (tabac, alcool, HTA, athérosclérose), très diverses selon les régions du globe ;
- comme cela a été mentionné plus haut, les formes exsudatives sont moins fréquentes chez les sujets mélanodermes ;
- l'éventuel rôle protecteur du cristallin opacifié prévenant la survenue d'une forme sévère de DMLA.

Conclusion

L'épidémiologie en France manque encore d'un véritable statut, trop souvent il est nécessaire d'extrapoler à partir de données issues des pays anglo-saxons qui valorisent cette discipline. Ces extrapolations sont vraisemblablement approximatives car les populations ne sont pas identiques, les facteurs environnementaux non plus. S'agissant de la DMLA, une pathologie mettant en jeu des moyens humains et matériels considérables, cette carence de données autochtones est particulièrement regrettable, d'autant plus que de nombreuses équipes en France sont reconnues pour la qualité de leurs publications scientifiques dans cette pathologie. Les travaux du POLA Groupe, animés par Cécile Delcourt, consacrés

Tableau 2-II. Épidémiologie de la malvoyance sur différents continents et ses principales causes

	DANEMARK	KENYA	NIGERIA	JAPON	CHINE	BIRMANIE	LOS ANGELES ET SA POPULATION LATINO-AMÉRICAINE
CATARACTE	33,3 %	50 %	49,8 %	44 %	36,7 %	63,9 %	38,2 %
DMLA	44,4 %	29,6 %	1,9 %	8 %	2 %	1,3 %	18,2 %
GLAUCOME	11,1 %	19 %	17,9 %	11 %	14,3 %	5,2 %	1,8 %

aux facteurs de risque de survenue de DMLA font exception dans ce paysage. Les études épidémiologiques ont pour but, entre autre, de permettre l'anticipation des moyens nécessaires à la prise en charge de la DMLA en termes d'ophtalmologistes, d'orthoptistes, de l'investissement en matériel nécessaire pour une population donnée (nombre d'OCT par exemple), voire de l'impact financier de la prise en charge de la pathologie puis de l'éventuel handicap.

La DMLA est la forme évoluée ou tardive de la MLA, elle est responsable de malvoyance en particulier dans les populations d'origine caucasienne. Sa prévalence croît avec l'âge pour atteindre environ 10 % après 75 ans. La forme exsudative ou humide est environ deux fois plus fréquente que la forme atrophique ou sèche. Il s'agit d'une pathologie souvent symétrique même si l'atteinte du deuxième œil est décalée dans le temps. Les hommes et femmes sont également atteints.

RÉFÉRENCES

1. BIRD AC, BRESSLER NM, BRESSLER SB et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 1995, 39 : 367-374.
2. KLEIN R, ROWLAND ML, HARRIS MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology*, 1995, 102 : 371-381.
3. LEIBOWITZ HM, KRUEGER DE, MAUNDER LR et al. The Framingham Eye Study monograph. *Surv Ophthalmol*, 1980, 24 : 335-361.
4. BRESSLER NM, BRESSLER SB, WEST SK et al. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107 : 847-852.
5. KLEIN R, KLEIN BE, LINTON KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1992, 99 : 933.
6. FRIEDMAN DS, KATZ J, BRESSLER NM et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration : the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*, 1999, 106 : 1049-1055.
7. VINGERLING JR, DIELEMANS I, HOFMAN A et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 1995, 102 : 205-210.
8. AUGOOD CA, VINGERLING JR, DE JONG PT et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans : the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*, 2006, 124 : 529-535.
9. MITCHELL P, SMITH W, ATTEBO K et al. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1995, 102 : 1450-1460.
10. SCHACHAT AP, HYMAN L, LESKE MC et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113 : 728-735.
11. PAGLIARINI S, MORAMARCO A, WORMALD RP et al. Age-related macular disease in rural southern Italy. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115 : 616-622.
12. KLEIN R, KLEIN BE, JENSEN SC et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1997, 104 : 7-21.
13. KLEIN R, KLEIN BE, TOMANY SC et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy : The Beaver Dam Eye study ; *Ophthalmology*, 2002, 109 : 1767-1779.
14. GASS JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1973, 90 : 206-217.
15. VAN LEEUWEN R, KLAVER CC, VINGERLING JR et al. The risk and natural course of age-related maculopathy : follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121 : 519-526.
16. WANG JJ, FORAN S, SMITH W, MITCHELL P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation : The Blue Mountains Eye study cohort. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121 : 658-663.
17. VANNEWKIRK MR, NANJAN MB, WANG JJ et al. The prevalence of age-related maculopathy : The visual impairment project. *Ophthalmology*, 2000, 107 : 1593-1600.
18. BJORNSSON OM, KINGE B, SYRDALEN P et al. The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population Oslo Macular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 : 3082.
19. JONASSON F, ARNASSON A, SVERISSON T et al. 5-year incidence of age-related maculopathy. Reykjavik Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 : 3083.
20. BRESSLER SB, MUNOZ B, PHILLIPS D et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a population-based study : SEE projectopathy (ARM) in an urban Norwegian population Oslo Macular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 : 3082.
21. MITCHELL P, WANG JJ, FORAN S et al. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions : the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2002, 109 : 1092-1097.
22. SMITH W, ASSINK J, KLEIN R et al. Risk factors for age-related macular degeneration : Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001, 108 : 697-704.
23. BUCH H, VINDING T, NIELSEN NV. Prevalence and Causes of visual Impairment according to World Health Organization and United states criteria in an aged, Urban Scandinavian Population. *Ophthalmology*, 2001, 108 : 2347-2357.
24. MATHENGE W, KUPER H, LIMBURG H et al. Rapid Assessment of Avoidable blindness in Nakuru District, Kenya. *Ophthalmology*, 2001, 114 : 599-605.
25. IWASE A, ARAIE M, TOMIDOKORO A et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a japanese Adult Population. The Tajimi Study. *Ophthalmology*, 2006, 113 : 1354-1362.
26. NAKAMURA Y, TOMIDOKORO A, SAWAGUCHI S et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a rural Southwest Island of Japan : the Kumejima study. *Ophthalmology*, 2010, 117 : 2315-2321.
27. XU L, WANG Y, LI Y et al. Causes of blindness and Visual Impairment in Urban and Rural Areas in Beijing. The Beijing eye study. *Ophthalmology*, 2006, 113 : 1134.

28. CASSON RJ, MUECKE J, MCGOVERN S et al. Prevalence and Causes of Visual Impairment in Rural Myanmar. The Meiktila Eye Study. *Ophthalmology*, 2007, *114* : 2302-2308.
29. COTTER SA, VARMA R, YING-LAI M et al. Causes of low vision and blindness in Adult Latinos. The Latinos The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*, 2006, *113* : 1574-1582.
30. RICHARD AI. Causes of blindness and low vision in Bayelsa State, Nigeria : a clinic based study. *Nig Q J Hosp Med*, 2010, *20* : 125-128.

Facteurs de risque de la DMLA

J. Zerbib, N. Leveziel, C. Delcourt, E. H. Souied

Génétique de la DMLA*

La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique, associant des facteurs de risque environnementaux, des facteurs liés au mode de vie et des facteurs génétiques. L'identification progressive des gènes impliqués a été possible grâce à des études d'agrégation familiale, des analyses de ségrégation, des études de liaisons génétiques et des études cas-témoins. La description des facteurs de susceptibilité génétiques permet d'ouvrir la voie à de nouvelles hypothèses physiopathologiques, voire à de nouvelles thérapeutiques.

Études conduisant à l'identification des facteurs génétiques

Études d'agrégation familiale

Les études d'agrégation familiale comparent la fréquence des cas de DMLA parmi les apparentés de patients ayant une DMLA, avec la fréquence de la DMLA dans la population générale. Une agrégation familiale apparaît lorsque le risque de voir la maladie apparaître est plus important pour les sujets ayant un apparenté malade que dans la population générale. Dans les années 1970, dans une étude portant sur 200 patients ayant une DMLA, interrogés eux-mêmes sur leurs antécédents familiaux ophtalmologiques, Gass a démon-

tré l'existence d'une agrégation familiale. Dans son étude, 3 groupes de patients présentant des stades différents de la maladie sont interrogés sur leurs antécédents familiaux. Environ 16 % des patients présentant des drusen ou une atteinte disciforme d'un seul œil ont des antécédents familiaux de « maladie maculaire similaire » et 25 % des patients ayant une forme évoluée bilatérale ont des antécédents familiaux [1]. Dans la plupart de ces grandes études, le risque relatif d'avoir une DMLA en cas d'antécédent familial de DMLA varie entre 2 et 4.

Études de jumeaux

Ces études permettent de faire la part entre le rôle des facteurs génétiques, et le rôle des facteurs environnementaux dans une maladie donnée. En général, les études de jumeaux comparant le phénotype observé chez les jumeaux monozygotes au phénotype observé chez les jumeaux dizygotes, permettent de quantifier l'impact respectif de la génétique et de l'environnement sur la maladie. L'impact des facteurs environnementaux peut aussi être mesuré dans des études d'adoption où des jumeaux monozygotes sont séparés, ou dans des études de jumeaux monozygotes aux phénotypes discordants. Dans une première étude, Hammond et coll. ont évalué le taux de concordance de la MLA parmi 226 jumeaux monozygotes et parmi 280 jumeaux dizygotes âgés de 49 à 79 ans, tous issus du registre des jumeaux adultes de l'unité d'épidémiologie génétique de l'hôpital St Thomas à Londres [2]. Le taux de concordance était respectivement de 0,37 et de 0,19 pour les jumeaux monozygotes et dizygotes. L'héritabilité

*Rédigé par J. Zerbib, N. Leveziel et E. H. Souied.

de la MLA était estimée à 57 % pour le groupe de patients ayant des drusen séreux et de 81 % pour le groupe ayant plus de 20 drusen miliaires. Cette étude ne renseigne malheureusement pas sur l'hérédité de la DMLA. Dans une seconde étude, Seddon et coll. [3] ont étudié 840 jumeaux de sexe masculin nés entre 1917 et 1927, inscrits sur le registre des jumeaux des vétérans de la Seconde Guerre mondiale. Parmi les 840 jumeaux, 331 jumeaux ne présentaient pas de MLA ou de DMLA, 241 jumeaux présentaient des signes débutants de maculopathie, 162 jumeaux présentaient une maculopathie avérée et 106 jumeaux une DMLA. Les auteurs ont montré que l'hérédité est d'autant plus élevée que la présentation clinique est sévère, avec un taux de 0,46 pour toutes les formes confondues, 0,67 pour les formes intermédiaires, et 0,71 pour les formes évoluées atrophiques ou exsudatives. Selon eux, les facteurs génétiques pourraient expliquer 46 à 71 % du phénotype observé.

Analyse de ségrégation

L'analyse de ségrégation cherche à établir l'effet d'un gène transmis de façon mendélienne parmi un ensemble de facteurs environnementaux et génétiques. Dans le cas des maladies polygéniques comme la DMLA, elle permet de montrer si la répartition familiale observée est compatible avec la ségrégation d'un gène majeur. Ce type d'analyse permet aussi d'estimer la fréquence allélique, la pénétrance et le mode de transmission du gène majeur, et d'estimer la fréquence des cas sporadiques. Plusieurs études de ségrégations ont été menées sur un gène impliqué dans différentes dystrophies rétiniennes et notamment dans la maladie de Stargardt. Il s'agit du gène *ABCA4* [4, 5].

Analyse de liaison génétique

Cette analyse a pour première étape la localisation chromosomique du gène, sans connaissance préalable des mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer son implication dans la maladie. Cette analyse est effectuée dans les familles où existe une ségrégation du trait phénotypique. Le principe consiste à tester un grand nombre de polymorphismes répartis sur l'ensemble du génome. En analysant la transmission de ces loci dans une famille multiplex (avec plusieurs individus malades) présentant des sujets malades et des sujets sains, on peut parfois mettre en évidence une transmission préférentielle de certains marqueurs avec le phénotype malade, ce qui est indicateur d'une liaison physique proche entre le gène responsable et le marqueur. La première étude de liaison génétique

dans le domaine de la DMLA publiée en 1998 [6] porte sur l'analyse d'une famille multiplex avec des sujets atteints de DMLA sur trois générations successives. L'analyse génétique de cette famille conduit à la localisation du gène responsable dans une région de 9 cM située sur le chromosome 1q. L'identité du gène probablement en cause dans cette étude sera dévoilée en 2005, il s'agit du gène *CFH*, l'un des deux gènes majeurs de susceptibilité à la DMLA. Une autre étude, publiée en 2003 par Schick et coll., sur 325 sujets répartis dans 102 familles différentes issues de la *Beaver Dam Eye Study* [7], confirme alors l'existence d'un locus associé à la DMLA localisé en 1q31 et met en outre en évidence une association significative entre des marqueurs répartis sur les chromosomes 3, 5p15, 6, 12q22-q23, 15, et 16 et la DMLA ($p \leq 0,05$). Sur l'ensemble des études de liaisons publiées, la majorité d'entre elles mentionnent deux loci associés à la maladie, localisés en 1q et 10q. On sait maintenant que ces deux loci contiennent deux gènes majeurs de susceptibilité à la DMLA.

Études d'association ou cas-témoins

Cette autre approche a permis de démontrer l'implication de certains gènes comme facteurs de susceptibilité de la maladie ou d'en exclure certains. La stratégie des gènes candidats repose sur les résultats des études de liaison (critères positionnels) ou sur la connaissance de la fonction des gènes (critères fonctionnels). Les gènes candidats étudiés pour leur fonction correspondent à des gènes dont le rôle paraît intéressant dans la physiopathologie de la maladie : leurs protéines sont exprimées dans la rétine, en particulier dans la région maculaire, ou exprimées dans la rétine vieillissante, des gènes impliqués dans des dystrophies maculaires, ou des gènes impliqués dans des pathologies partageant des points communs avec la DMLA. Ce type d'étude ne permet pas d'affirmer une causalité mais établit un lien statistique non aléatoire entre la variation génétique et le trait observé. Les gènes candidats étudiés pour leur localisation sont choisis grâce aux résultats des études de liaison génétique mettant en évidence des régions du génome associées à la maladie.

Gènes candidats : résultats positifs

Orientés par le rôle ou la localisation de gènes, certains gènes candidats ont pu être mis en évidence comme associés à la maladie.

Ainsi, les gènes candidats orientés par le contenu lipidique des drusen ont conduit à une étude d'association ciblée sur le gène de l'apolipoprotéine E, connue de longue date pour jouer un rôle central dans l'homéostasie lipidique. Il a pu être démontré que le gène de l'apolipoprotéine E est un facteur de susceptibilité de DMLA [8, 9].

Par ailleurs, basé sur le rôle du gène *SCARB1* dans le transport de la lutéine et dans l'homéostasie lipidique ainsi que sa localisation dans une région pointée par les études de liaison, *SCARB1* apparaissait comme un bon gène candidat. Son association à la maladie a été mise en évidence dans une étude française et répliquée dans une étude américaine [10].

Plusieurs études ont identifié le gène responsable de la maladie de Stargardt, *ABCA4*, associé à la DMLA [4, 5, 11], mais ces résultats restent controversés.

Gènes récemment identifiés

Gène du facteur H du complément (CFH)

Le facteur H du complément est un élément majeur régulant la cascade du complément, formé de 20 séquences répétées de 60 acides aminés chacune. Le facteur de susceptibilité génétique se traduit par le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. Cette région est un domaine qui fixe l'héparine et la CRP, et il est donc probable que le changement d'acide aminé puisse modifier partiellement la régulation des processus inflammatoires dans la rétine.

Les premières études pangénomiques ou cas-témoins montrent une association entre le variant Y402H du gène *CFH* et la DMLA [12-14]. D'autres études cas-témoins publiées depuis ont confirmé que ce variant du gène *CFH* est un facteur de susceptibilité dans diverses formes cliniques de DMLA et dans diverses populations [15].

Il est important de noter que la fréquence de l'allèle à risque est élevée dans la population générale de l'ordre de 0,38, et qu'il s'agit d'un facteur fort de susceptibilité à la DMLA. En effet, les odds ratio (OR) sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 5-6, et même supérieurs, chez les individus porteurs de 2 variants à risque pour ce gène (homozygotes) [16]. La découverte de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation pouvant

constituer le substrat physiopathologique de la maladie.

Gènes *ARMS2/HTRA1/PLEKHA1*

Plusieurs études d'association ont identifié un deuxième locus sur le chromosome 10 en 10q26. Il existe au niveau de cette région 3 gènes en déséquilibre de liaison : le gène *PLEKHA1*, le gène *HTRA1* et le gène *LOC387715* également appelé *ARMS2* (*Age-Related Maculopathy Susceptibility 2*). Les fonctions précises de ces gènes dans la rétine sont peu connues. D'après les différentes études, le gène *ARMS2* apparaîtrait comme le gène de susceptibilité à la DMLA, porté par le polymorphisme rs10490924 (G > T). Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale estimée à 0,17 et représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les OR sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (homozygotes) et aux alentours de 7-8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes) [16].

Par ailleurs, Rivera et coll. estiment que les individus doubles homozygotes porteurs des variants à risque de *ARMS2* et du *CFH* ont un OR de 57,6 de développer une DMLA [17]. Scholl et coll. évaluent que les individus homozygotes pour les allèles à risque des gènes *CFH*, *ARMS2* et *C2* ont un risque multiplié par 250 de développer la maladie par rapport à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes. Ils estiment que 10 % de la population ont un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que 1 % de la population homozygote pour les variants à risque de ces 3 gènes, un risque multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes (environ de 2 % de la population) [18].

Autres gènes impliqués

À l'instar du *CFH*, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. Des études montrent en effet que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont associés à la DMLA [19, 20]. Les résultats de ces études sont présentés dans le Tableau 3-I.

Facteurs génétiques et facteurs environnementaux

L'importance considérable des odds ratio associés aux variants localisés en 1q31 et 10q26, comparativement aux facteurs environnemen-

Tableau 3-I. Principaux gènes candidats dont l'association avec la DMLA est démontrée.

GÈNES	LOCALISATION	P	OR HZ/HM	IC 95 % (HZ)	RÉFÉRENCES
ABCA4	1p22	0,023	5,2	1,7-22	Allikmets 1997
		0,0001	(G1961E)		Allikmets 2000
		—			Souied 2000
		0,038			Shroyer 2001
		—			Baum 2003
ApoE (ε4)	19q13.2	< 0,0009	0,34	0,17-0,68	Souied 1998
		0,002	0,43	0,21-0,88	Klaver 1998
		< 0,52	0,76	0,38-1,51	Pang 2000
		0,13	0,66	0,38-1,12	Schmidt 2000
		0,002	0,3	0,1-0,8	Simonelli 2001
		0,004	0,58	0,34-0,98	Baird 2004
		0,004	0,55	0,37-0,82	Zareparsari 2004
		0,03	0,42	0,19-0,91	Kaur 2006
CFH	1q32	< 10 ⁻²⁴	2,4/5,9	2,0-2,8	Zareparsari 2005
		< 0,0001	2,4/5,57	1,72-6,92	Haines 2005
		< 0,0007	3,0/6,9 2,4/6,2	1,6-5,6	Souied 2005
		< 0,00001	2,25	2,2-2,7	Conley 2006
		1,6 × 10 ⁻¹³	2,14/4,54	1,79-2,75	Hageman 2005
		4,95 × 10 ⁻¹⁰	1,89/7,4 3,9-	1,43-3,18	Edwards
		< 10 ⁻⁷	6,3 3,1-6,3	0,80-4,51	Klein 2005
		< 0,0001	2,50	2,0-7,8	Lau 2006
		< 0,0005	2,5/9,7	2,0-4,6	Sepp 2006
		< 0,0001	2,39 1,86/9,26	1,7-3,6	Postel 2006
		8×10 ⁻¹²	1,51/11,52	1,46-4,31	Seitsonen 2006
		5,9 × 10 ⁻¹²	1,46/2,13	1,86-3,07	Magnusson 2006
		< 0,001	1,4/3,9	1,1-3,16	Baird 2006
		1,19 × 10 ⁻⁷	1,95/2,71	0,82-2,80	Kaur 2006
		0,008	— /3,4	1,05-2,04	Schaumberg 2006
		< 0,001		0,7-2,6	Simonelli 2006
		0,0035		1,09-3,48	Fisher 2007
		0,0053		1,32-8,74	Narayanan 2007
ARMS2	10q25.3-q26.2	0,007	2,55/3,47	1,24-5,24	Fisher 2006
		< 10 ⁻⁵	2,4/7,3	2,2-2,9	Conley 2006
		< 10 ⁻¹¹	1,7/11,1	0,75-3,68	DeWan 2006
		3,13 × 10 ⁻⁸	1,65/5,73	1,12-2,43	Schmidt 2006
		8,1 × 10 ⁻⁸	1,35/6,09	0,99-1,86	Yang 2006
		0,0022	5,32/61,91	1,82-15,52	Deangelis 2007
		—	3,35/7,75	1,91-5,90	Pulido 2007
		< 0,001	3,0/12,1	2,1-4,3	Francis 2007
		—	2,83/32,83	1,91-4,20	Hughes 2007**
		1,42×10 ⁻⁹	2,61/8,59	1,89-3,61	Ross 2007
		< 10 ⁻⁴	2,6/20,4	1,9-6,1	Leveziel 2007
		< 0,001	2,38/5,66	1,92-2,96	Schaumberg 2007
		1,7 × 10 ⁻¹⁴	7,6	3,94-14,51	Tam 2008
		6,7 × 10 ⁻⁷	1,97/8,59	0,81-4,81	Lin 2008

Tableau 3-I. (Suite) Principaux gènes candidats dont l'association avec la DMLA est démontrée.

GÈNES	LOCALISATION	P	OR HZ/HM	IC 95 % (HZ)	RÉFÉRENCES
C2 (E318D & IVS10)	6p21.3	4,14 × 10 ⁻⁶	0,36	0,33-0,60	Gold 2006*
		8,45 × 10 ⁻⁸ 0,02 (E318D)	0,44	0,23-0,56	Spencer 2007
Facteur B (L9H & R32Q)	6p21.3	3,93 × 10 ⁻⁶	L9H : 0,36	0,23-0,56	Gold 2006*
		6,43 × 10 ⁻⁹ 2 × 10 ⁻⁵ (R32Q)	R32Q : 0,32 0,21	0,21-0,48 0,11-0,39	Spencer 2007
C3 (R102G)	19p13.3-p13.2	5 × 10 ⁻⁵	1,7/2,6	1,3-2,1 -	Maller 2007
		4,51 × 10 ⁻¹²	1,61/3,26	–	Yates 2007
		0,015	1,55	1,09-2,21	Spencer 2007
		0,02	1,4/1,4	1,1-1,8	Zerbib 2010
TLR4	9q32-q33	0,001	2,42	1,43-4,08	Zareparsa 2005
VEGF	6p12	0,027	– /2,4	1,09-5,26	Churchill 2006
		1,45 × 10 ⁻⁵	2,61	1,68-4,07	Lin 2008
PEDF	17p13.3	0,026	– /2,11	1,14-3,92	Lin 2008
Fibuline 5	14q32.1	0,006	–	–	Stone 2004
ELOVL4 (M299V)	6q14	0,001	0,45	0,29-0,71	Conley 2005
		0,034	NS	–	Conley 2006
LRP6	12p13.3-p11.2	0,004	–	–	Haines 2006
MMP9	20q11.2-q13.1	0,0005	2,49	1,71-3,37	Fiotti 2005
CX3CR1	3pter-p21	0,002 0,03-0,003	1,62/3,57	–	Tuo 2004
			– /1,9-2,6	–	Combadière 2007***
ACE	17q23	0,004	5	–	Hamdi 2002
SCARB1	12q24	0,01°	3,5°	1,4-8,9°	Zerbib 2009
LIPC	15q22	1,34 × 10 ⁻⁸	0,82°°	0,77-0,88	Seddon 2010

* Dans l'étude de Gold, il apparaît un haplotype à risque, et deux haplotypes protecteurs, dont l'un d'eux associe les variants L9H du facteur B et E318D du C2 du complément.

** Dans l'étude de Hughes et coll., il s'agit d'une analyse haplotypique.

*** Dans l'étude de Combadière, les 284 cas ont été comparés à plusieurs cohortes de patients âgés n'ayant pas eu d'examen du fond d'œil.

° Dans la population française ne portant pas les variants à risque des gènes *CFH* et *ARMS2*.

°° Odds ratio pour l'allèle mineur.

Le premier auteur figure en gras, lorsqu'il s'agit d'études pangénomiques d'association.

HZ : Hétérozygote ; HM : Homozygote.

taux dont les odds ratio dépassent rarement 2, fait de ces facteurs génétiques des facteurs de susceptibilité majeurs. En effet Despret et coll. [21] estiment que le risque de DMLA est multiplié par 3,3 en cas de tabagisme, par 12,5 chez les individus homozygotes pour les allèles à risque du gène *CFH*, et multiplié par 34 lorsque ces deux effets se combinent. Des études ont analysé l'interaction de ces marqueurs avec des facteurs de risque environnementaux tels le tabac et l'obésité. Seddon et coll. calculent dans une étude le risque de progression de la DMLA atrophique ou exsudative en fonction du génotype et de facteurs environnementaux [22]. La présence des facteurs de risque génétiques augmente le risque de progression de la maladie

indépendamment des facteurs de risque environnementaux. D'autres études analysent l'association de ces facteurs génétiques aux différentes formes cliniques de la maladie, et montrent que l'association est d'autant plus forte que la forme clinique est évoluée. Les interactions entre les gènes et l'environnement ont également été étudiées. Les résultats sont inconstants.

Perspectives

Corrélations génotype-phénotype

Des corrélations génotype-phénotype ont pu être mises en évidence. Ainsi Leveziel et coll. mettent en évidence en 2008, à partir de la description

du phénotype en angiographie à la fluorescéine, une corrélation, une association significative entre le variant à risque du *CFH* et les néovaisseaux de types occultes ou sous-épithéliaux et occultes prédominants ($p < 0,007$), et une tendance à l'association entre le variant à risque rs11200638 de *HTRA1* et les néovaisseaux de type classique ou à prédominance classique ($p = 0,18$) [23]. Ceci est confirmé ultérieurement en 2010, une association significative est mise en évidence entre les néovaisseaux visibles ou pré-épithéliaux et le locus en 10q26 [24]. Cette même étude analyse la sévérité de la maladie en fonction du génotype. Ainsi il apparaît que les individus homozygotes pour les variants à risque pour les 2 gènes *CFH* et *ARMS2* sont plus à risque d'être atteints d'une forme sévère de la maladie avec un début de la maladie plus jeune. D'autres études ont également tenté d'établir une corrélation entre génotype et phénotype dans la DMLA exsudative [25, 26], retrouvant une association inverse avec les néovaisseaux à prédominance classique et l'allèle à risque du gène *CFH*. Ces deux études ne portent que sur l'analyse d'un seul variant, ce qui peut masquer des effets de codominance, rendant l'interprétation des résultats prudente.

Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

La réponse aux traitements antioxydants, à la photothérapie dynamique et aux anti-VEGF en fonction du génotype a été étudiée.

Une étude a analysé la progression à 5 ans de 876 patients inclus dans l'étude AREDS aux stades 3 ou 4, vers un stade plus avancé, après supplémentation ou non par antioxydant et/ou zinc, en fonction de leurs génotypes pour les variants à risque du *CFH* et de *ARMS2* [27]. Les auteurs de l'étude montrent une moins bonne réponse à la supplémentation en antioxydants et zinc dans le groupe des patients homozygotes pour l'allèle à risque du variant à risque du gène *CFH*, avec un pourcentage plus important de progression vers les stades plus évolués de la maladie.

Brantley et coll. en 2007 ont analysé la réponse au traitement par bevacizumab (Avastin®) chez 86 patients souffrant de DMLA exsudative, en fonction du génotype pour les variants majeurs du *CFH* et de *ARMS2* [28]. Malgré le faible effectif, l'étude met en évidence un moins bon pronostic visuel après traitement pour les porteurs à l'état homozygote de l'allèle à risque du gène du *CFH* ($p = 0,004$). De même la réponse au traitement par ranibizumab (Lucentis®) semble moins bonne chez les individus homozygotes pour le variant à risque du gène *CFH* [29, 30]. Dans une autre étude portant

sur 69 patients avec une DMLA exsudative traités par photothérapie dynamique, Brantley et coll. montrent qu'au contraire le pronostic visuel semble moins bon pour les porteurs à l'état homozygote de l'allèle sauvage du variant Y402H du *CFH* [31].

- La DMLA est une maladie complexe, hétérogène sur le plan clinique et multifactorielle, associant des facteurs environnementaux et des facteurs de prédisposition génétique. L'identification de facteurs prédisposants est essentielle pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie.
- Deux gènes majeurs de susceptibilité à la maladie ont été identifiés ces dernières années. Il s'agit des gènes *CFH* et *ARMS2*. Les variants à risque sont fréquents dans la population générale, et représentent des facteurs forts de prédisposition à la maladie.
- Le rôle des facteurs de susceptibilité génétiques de la DMLA ne s'arrête pas à une simple modification du risque de développer un jour la maladie, car il est probable qu'ils influencent également l'évolution vers certaines formes cliniques de la maladie, ainsi que la réponse aux différentes thérapeutiques préventives et curatives. Les découvertes en génétique pourraient ainsi déboucher sur la mise en place de nouvelles armes thérapeutiques pouvant cibler divers mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie telles l'hypothèse matricielle, l'hypothèse inflammatoire/immunologique, l'hypothèse de l'homéostasie lipidique ou l'hypothèse oxydative de la maladie.

Lexique

Allèles : versions alternatives d'un même gène différant par leur séquence nucléotidique.

Centimorgan : unité de distance génétique équivalant à une probabilité de recombinaison de 1 % par méiose. Correspond approximativement à 1 million de paires de bases (1 mégabase).

Déséquilibre de liaison : situation dans laquelle deux allèles correspondant à deux loci distincts d'un même chromosome sont plus fréquemment associés en cis dans une population que ne le voudrait le hasard. Le déséquilibre de liaison suppose à la fois la liaison génétique et le déséquilibre gamétique. Une telle association allélique est favorisée par la proximité physique des loci et le caractère récent de la mutation ayant produit l'un des deux allèles.

Génotype en un locus : combinaison des deux exemplaires du gène présents dans le génome d'une cellule ou d'un organisme diploïde. Si les deux exemplaires sont identiques, le génotype est dit homozygote ; sinon, il est qualifié d'hétérozygote.

Liaison génétique (linkage) : co-ségrégation de deux ou plusieurs allèles au cours des générations en raison de la proximité de leur locus sur le génome. Le degré de liaison, mesuré en pourcentage de recombinaisons entre locus, indique une distance génétique que l'on exprime en centimorgans.

Locus : terme exclusivement topographique. Emplacement d'un segment d'ADN sur un chromosome défini par son contenu informationnel (gène) ou sa séquence, qu'elle soit polymorphe ou non.

Odds ratio : mesure statistique, également désignée risque relatif rapproché. Il permet de mesurer l'effet d'un facteur.

Phénotype : manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait morphologique, d'un syndrome clinique, d'une variation qualitative ou quantitative du produit final d'expression d'un gène.

Polymorphisme génétique : présence dans une population d'au moins deux allèles d'un locus génétique.

Polymorphisme de séquence : toute variation individuelle de la séquence en bases en un site donné du génome.

SNP (single nucleotide polymorphism) : variation de séquence d'ADN due au changement d'un seul nucléotide.

RÉFÉRENCES

1. GASS JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1972, 70 : 409-436.
2. HAMMOND CJ, WEBSTER AR, SNIEDER H et al. Genetic influence on early age-related maculopathy : a twin study. *Ophthalmology*, 2002, 109 : 730-736.
3. SEDDON JM, COTE J, PAGE WF et al. The US twin study of age-related macular degeneration : relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123 : 321-327.
4. SOUIED EH, DUCROQ D, GERBER S et al. Age-related macular degeneration in grandparents of patients with Stargardt disease : genetic study. *Am J Ophthalmol*, 1999, 128 : 173-178.
5. SOUIED EH, DUCROQ D, ROZET JM et al. ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41 : 244-247.
6. KLEIN ML, SCHULTZ DW, EDWARDS A et al. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116 : 1082-1088.
7. SCHICK JH, IYENGAR SK, KLEIN BE et al. A whole-genome screen of a quantitative trait of age-related maculopathy in sibships from the Beaver Dam Eye Study. *Am J Hum Genet*, 2003, 72 : 1412-1424.
8. SOUIED EH, BENLIAN P, AMOUYEL P et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1998, 125 : 353-359.
9. KLAVER CC, KLIFFEN M, VAN DUIN CM et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*, 1998, 63 : 200-206.
10. ZERBIB J, SEDDON JM, RICHARD F et al. rs5888 variant of SCARB1 gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2009, 4 (10) : e7341.
11. ALLIKMETS R, SHROYER NF, SINGH N et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science*, 1997, 277 : 1805-1807.
12. KLEIN RJ, ZEISS C, CHEW EY et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308 : 385-389.
13. EDWARDS AO, RITTER R 3rd, ABEL KJ et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308 : 421-424.
14. HAINES JL, HAUSER MA, SCHMIDT S et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308 : 419-421.
15. SOUIED EH, LEVEZIEL N, RICHARD F et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis*, 2005, 11 : 1135-1140.
16. SCHAUMBERG DA, HANKINSON SE, GUO Q et al. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125 : 55-62.
17. RIVERA A, FISHER SA, FRITSCH LG et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 : 3227-3236.
18. SCHOLL HP, FLECKENSTEIN M, CHARBEL ISSA P et al. An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 2007, 13 : 196-205.
19. GOLD B, MERRIAM JE, ZERNANT J et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 2006, 38 : 458-462.
20. YATES JR, SEPP T, MATHARU BK et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2007, 357 : 19-27.
21. DESPRIET DD, KLAVER CC, WITTEMAN JC et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2006, 296 : 301-309.
22. SEDDON JM, FRANCIS PJ, GEORGE S et al. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2007, 297 : 1793-1800.
23. LEVEZIEL N, ZERBIB J, RICHARD F et al. Genotype-phenotype correlation for exudative Age-related Macular Degeneration associated with homozygous HTRA1 and CFH genotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 : 3090-3094.
24. LEVEZIEL N, PUCHE N, RICHARD F et al. Genotypic influences on severity of exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 : 2620-2625.
25. WEGSCHEIDER BJ, WEGER M, RENNER W et al. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with different subtypes of exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007, 114 : 738-742.

26. BRANTLEY MA Jr, EDELSTEIN SL, KING JM et al. Clinical phenotypes associated with the complement factor H Y402H variant in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144 : 404-408.
27. KLEIN ML, FRANCIS PJ, ROSNER B et al. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008, 115 : 1019-1025.
28. BRANTLEY MA Jr, FANG AM, KING JM et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*, 2007, 114 : 2168-2173.
29. KLOECKENER-GRUISSEM B, BARTHELMES D, LABS S et al. Genetic association with response to intravitreal ranibizumab (Lucentis(R)) in neovascular AMD patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 : 4694-4702.
30. LEE AY, RAYA AK, KYMES SM et al. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93 : 610-613.
31. BRANTLEY MA Jr, EDELSTEIN SL, KING JM et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. *Eye*, 2009, 23 : 626-631.

Facteurs non génétiques dans la DMLA*

La DMLA représente un problème majeur de santé publique de par sa prévalence élevée, ses traitements coûteux et leur suivi régulier. Au cours des dernières années, de nombreuses études épidémiologiques menées sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la maculopathie liée à l'âge (MLA), de manière prospective ou rétrospective, interventionnelles ou observationnelles, ont permis de définir la présence de facteurs de risque environnementaux associés à une augmentation du risque de développer la maladie. L'identification précise des facteurs de risque est essentielle afin d'élaborer des stratégies de prévention de la DMLA pour l'identification des personnes à risque, l'éviction des facteurs d'aggravation de l'évolution et la prévention de l'atteinte du deuxième œil.

La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique, associant des facteurs de risque environnementaux, des facteurs liés au mode de vie et des facteurs génétiques.

Facteurs constitutionnels

Âge

La prévalence de la DMLA augmente exponentiellement avec l'âge, touchant moins de 1 % de

la population d'origine caucasienne avant 60 ans, 3,5 % des sujets après l'âge de 75 ans, à plus de 10 % de la population dans la 9^e décennie. L'âge est le principal facteur de risque non génétique de DMLA et la plupart des études montrent que l'incidence, la prévalence et la progression de toutes les formes de DMLA ou de maculopathie augmentent avec l'âge.

Selon l'étude EUREYE, la prévalence de la DMLA dans une population européenne de 65 ans ou plus, issue de 7 pays différents, est de 3,3 % pour l'ensemble des formes atrophiques et exsudatives, avec un rapport d'environ 2 formes exsudatives pour 1 forme atrophique, les formes mixtes étant considérées comme des DMLA exsudatives [1].

Existence d'une MLA

La présence d'une MLA représente un facteur de risque élevé de DMLA constituée. Dans l'étude prospective POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Âge), la présence d'une maculopathie liée à l'âge confère un odds ratio (OR) de 78 (IC95 % 14,6-420,1, $p < 0,0001$) de développer une DMLA à trois ans [2]. Dans l'étude de la *Blue Mountains*, le risque à 5 ans de développer une DMLA est multiplié par 8 en présence d'hyperpigmentation, par 6 en présence de drusen séreux, par 9,9 en présence de drusen séreux ou drusen réticulés et par 13,5 lorsque la surface occupée par les drusen est supérieure ou égale à la moitié du disque optique [3]. Ces anomalies précoces sont fréquentes dans la population âgée. Ainsi, dans l'étude EUREYE menée dans 7 centres ophtalmologiques européens, 36,5 % des participants à l'étude comportaient au fond d'œil des drusen séreux isolés de 63 à 125 µm, ou des anomalies pigmentaires isolées [1]. Dans la *Beaver Dam study* (États-Unis, Wisconsin), la prévalence des drusen séreux de 125 µm ou plus est de 24 % chez les personnes de 75 ans ou plus [4]. Dans le rapport 18 de l'étude de l'AREDS, le risque de développer une DMLA à 5 ans augmente parallèlement avec les surfaces occupées par les drusen et les altérations de l'épithélium pigmentaire. Ils utilisent une cotation en nombre de facteurs à risque : 1 facteur pour les drusen séreux, 1 facteur pour les altérations de l'épithélium pigmentaire pour chacun des yeux. Le risque de DMLA à 5 ans est évalué à 0,5 % en l'absence de facteur, à 3 % en présence d'un facteur, à 12 % en présence de 2 facteurs, à 25 % en présence de 3 facteurs et à 50 % en présence de 4 facteurs [5].

Genre

Il est difficile de savoir si le genre féminin est un facteur de risque, car celui-ci ne semble pas impliqué dans une méta-analyse regroupant les

*Rédigé par J. Zerbib, C. Delcourt et E. H. Souied.

résultats des études *Beaver Dam*, *Blue Mountains* et Rotterdam ayant chacune inclus un grand nombre de patients [6]. Si cette étude montre que la prévalence de la DMLA passe de 0,2 % entre 55 et 64 ans à près de 13 % après 85 ans, elle ne retrouve en effet pas de différence statistiquement significative en terme de prévalence entre les deux sexes. Dans une méta-analyse récente de Chakravarthy et coll. [7], il n'existe pas non plus de différence significative entre les hommes et les femmes et le risque de DMLA. D'autres études retrouvent néanmoins une différence de prévalence de la maladie entre les femmes et les hommes. Dans l'étude *Beaver Dam*, l'incidence de la maculopathie liée à l'âge est environ le double chez les femmes de plus de 75 ans par rapport aux hommes dans la même tranche d'âge [8]. Concernant la DMLA ou la MLA, les résultats des études sont contradictoires et ne permettent pas de définir précisément le rôle du sexe dans cette pathologie, ce d'autant plus qu'il existe un biais lié à la différence d'espérance de vie entre la femme et l'homme.

Origine ethnique

Il existe des variations importantes, en termes de prévalence, d'incidence et de formes cliniques, selon les populations [9]. Entre 45 et 85 ans, selon l'étude MESA, la prévalence de la DMLA varie selon l'origine ethnique de 2,4 % chez les sujets mélanodermes, à 4,2 % chez les hispaniques, 4,6 % chez les asiatiques et 5,4 % chez les sujets blancs [10]. Dans l'étude NHANESIII [11], il n'existe pas de différence significative entre les blancs non hispaniques, les mélanodermes non hispaniques, et les mexicains américains. Dans les populations caucasiennes, les prévalences de la forme exsudative et de la forme atrophique varient également selon les études. Ainsi, si la forme exsudative semble environ deux fois plus fréquente que la forme atrophique dans la population d'origine caucasienne, on observe néanmoins une majorité de formes atrophiques dans la population norvégienne, ainsi que dans la population inuit du Groenland. Une dernière étude portant sur une population de 695 Inuits âgés de plus de 60 ans retrouve une majorité de formes exsudatives, jetant le trouble sur l'épidémiologie des formes cliniques de DMLA dans cette partie du globe [12]. Au Japon, la forme exsudative apparaît également être la plus fréquente [13].

Couleur de l'iris

Des résultats contradictoires sont retrouvés sur l'association entre couleur de l'iris et risque de DMLA. Dans l'étude de la *Blue Mountains*, il apparaît une association entre iris clair et risque

accru de MLA et DMLA [14]. Dans l'étude LALES, les iris clairs ont un risque accru de DMLA atrophique [15] et même un risque de progression de la maladie augmenté, d'après Nicolas et coll. [16]. En revanche, Khan et coll. ne retrouvent pas une telle association [17].

Facteurs acquis

Tabac

Le tabagisme est le facteur de risque le plus communément admis actuellement. La plupart des études retrouvent un risque multiplié par 2 à 3 de développer une DMLA chez les patients fumeurs comparé aux non-fumeurs [18]. Dans l'étude EUREYE, les fumeurs ont un risque de développer une DMLA exsudative de 2,6 (IC95 %, 1,4-4,8) et de 4,8 (IC95 %, 2,1-11,1) pour la forme atrophique. Dans cette même étude, le risque relatif est de 1,7 pour les anciens fumeurs [19]. Dans l'étude POLA, il apparaît également une association significative entre tabac et DMLA : le risque relatif est de 3,6 pour les fumeurs (IC95 %, 1,1-12,4) [20]. De même, dans l'étude AREDS, le risque relatif de développer une DMLA en rapport avec le tabac est de 1,25 pour le stade 3, 1,61 pour le stade 4, et 1,91 pour le stade 5 [21]. Des études prospectives ont également évalué l'association entre tabac et DMLA. Dans l'étude *Nurses' Health Study*, les femmes fumant plus de 25 cigarettes par jour ont un risque relatif de 2,4 (IC95 %, 1,4-4), et les femmes aux antécédents tabagiques ont un risque relatif de 2,0 (IC95 %, 1,2-3,4) en comparaison aux femmes n'ayant jamais fumé [22].

Une étude française de Chaine et coll. [23] retrouve en revanche une association plus faible avec le tabac avec un OR de 1,09 (IC95 %, 0,83-1,42).

L'ensemble des études portant sur l'association du tabac dans la DMLA s'accordent pour conclure à une association positive entre tabac et formes avancées de la maladie. Il est par ailleurs intéressant d'analyser le risque de DMLA en fonction de la quantité de tabac fumée, la durée ainsi que l'évolution du risque à l'arrêt. Il a été mis en évidence dans la littérature une augmentation du risque de DMLA avec la durée et la quantité de tabac fumé. Une seule étude a analysé l'âge de début de la DMLA corrélé au tabagisme, il s'agit de la *Blue Mountains Study* [24]. Elle met en évidence un début de la maladie 10 ans plus tôt comparé aux non-fumeurs (67 versus 77 ans respectivement). Par ailleurs, la réversibilité du risque lié au tabac à l'arrêt a été montrée dans la revue de Thornton [18] à partir de 11 études ayant étudié ce critère. Il apparaît que les anciens fumeurs conservent un risque augmenté de

Tableau 3-II. Résultats des différentes études pour l'exposition au tabac et le risque de DMLA.

ÉTUDE	CAS/TÉMOINS	ODDS RATIO (IC95 %) ANCIENS FUMEURS	ODDS RATIO (IC95 %) FUMEURS
EUREYE	158/2 260	1,70 (1,14-2,56)	NVC 2,6 (1,4-4,8) AG 4,8 (2,1-11,1)
POLA	41/2155	2,8 (1,1-6,9)	3,6 (1,1-12,4)
AREDS	3 404/1 115	–	NVC 1,91 (1,57-2,33) AG 1,61 (1,06-2,42)
Nurses Health Study	2 15/31 843	2,0 (1,2-3,4)	2,4 (1,4-4,0)
France DMLA	1 844/1 844	1,12 (0,90-1,41)	1,09 (0,83-1,42)
Blue Mountains	48/2 936	1,21 (0,62-2,36)	4,22 (1,90-2,37)
Rotterdam	74/6 109	1,34 (0,75-2,37)	3,11 (1,72-5,62)

NVC : néovascularisation choroiidienne ; AG : atrophie géographique.

DMLA, mais celui-ci est nettement moins important que les fumeurs actuels, proche du risque des non-fumeurs (Tableau 3-II).

Alcool

Une méta-analyse, publiée en 2008, analysant les résultats de 5 études prospectives de cohortes ayant inclus 136 946 sujets, montre que la consommation d'alcool (plus de 3 verres par jour) est associée à un risque relatif de 1,47 (IC95 %, 1,10-1,95) de développer une maculopathie liée à l'âge [25]. Les résultats de cette méta-analyse sur le risque de développer une DMLA associée à la consommation d'alcool ne permettent néanmoins pas de conclure. Ainsi, nous ne disposons pas de certitude sur le rôle de l'alcool dans la DMLA, probablement en raison de la difficulté de mener de telles études, et sur la présence de nombreux facteurs confondants tels le tabagisme ou le niveau d'éducation. Ainsi, à ce jour, l'alcool ne peut être retenu comme un facteur de risque associé à la DMLA.

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est significativement associée au risque de DMLA dans différentes études [26]. D'autres études ayant pris en compte ce critère ne retrouvent, au contraire, pas d'association significative [27,28]. Dans l'étude AREDS, une association significative est établie entre une HTA et la DMLA exsudative ainsi que les grands drusen séreux, avec des risques relatifs respectifs de 1,19 (1,03-1,38) et 1,45 (1,20-1,76) [21]. En revanche, il n'est pas retrouvé avec la DMLA atrophique, ceci pourrait être expliqué par le faible effectif de ce groupe (n = 118).

Dans la *Los Angeles Latino Eye Study* [29], il n'existait pas d'association entre l'hypertension artérielle

et la DMLA après ajustement. En revanche, les individus avec hypertension artérielle diastolique avaient un risque d'être atteints de DMLA exsudative multiplié par 3 (p = 0,02), après appariement pour l'âge, le sexe et le statut par rapport au tabac. En outre, une augmentation de la pression artérielle diastolique de 10 mmHg double le risque de DMLA exsudative (p = 0,01). Le risque est montré ne pas augmenter de façon linéaire avec la tension artérielle diastolique mais augmente nettement à partir de 75 mmHg. L'étude retrouve également une association significative entre tension artérielle diastolique et drusen séreux confluent, avec un odds ratio de 1,4 (p = 0,02).

Dans l'étude de la *Beaver Dam* [30], une augmentation de la pression artérielle systolique au début de l'étude et à 5 ans était associée à une augmentation du risque de DMLA à 10 ans.

D'après les résultats de la méta-analyse de Chakravarthy et coll. [7], reprenant les résultats de 15 études, il n'existe pas d'association entre l'hypertension artérielle et le risque de DMLA pour les études prospectives (n = 5, RR 1,02 ; IC95 % 0,77-1,35) et les études transversales (n = 7, OR 1,15 ; IC95 % 0,88-1,51). Concernant les 3 études cas-contrôles, l'hypertension artérielle représentait un facteur de risque de DMLA (OR 1,48 ; IC95 % 1,22-1,78).

Néanmoins, il faut noter que l'analyse de l'ensemble des études qui concluent à une association entre HTA et DMLA, montre des risques relatifs assez proches de 1, ce qui en fait un facteur de risque mineur.

Obésité

De nombreuses études épidémiologiques établissent une association entre l'obésité et la DMLA. Le rapport n° 3 de l'étude AREDS [21], après analyse multivariée, établit une association significative

Tableau 3-III. Résultats de différentes études sur l'obésité et la DMLA.

ÉTUDES	N	IMC ET WHR	TYPE DMLA	RÉSULTATS
AREDS	4519	IMC en augmentation	DMLA	Association avec DMLA exsudative 1,43 (1,08-1,91)
Seddon et coll. (2003)	261 DMLA	IMC, WHR, PA et progression DMLA	Progression MLA vers DMLA	IMC > 30 : 2,35 (1,27-4,34) IMC 25-29 : 1,32-4,07
WHISE	4 288	PA	MLA, DMLA	1,05 (1,02-1,09)
Beaver Dam	3 722	IMC et WHR en continu	MLA, DMLA	IMC et WHR associés avec MLA chez les femmes, pas d'association avec incidence MLA DMLA
POLA	2 584	IMC>30	MLA, DMLA	2,29 (1,00-5,23)

IMC : indice de masse corporelle ; WHR : waist hip ratio ; PA : Périmètre abdominal.

entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la prévalence de la DMLA exsudative, avec un odds ratio de 1,43 (IC95 % 1,08-1,91, $p \leq 0,05$). La même analyse multivariée ne démontre pas d'association significative avec la DMLA atrophique, même s'il existe une tendance allant dans le même sens. Dans le rapport n° 19 de l'AREDS, 140 nouveaux cas de DMLA atrophique (6 %) apparaissent dans le groupe de patients avec drusen bilatéraux ($n = 2\,056$), et 83 (10 %) dans le groupe de patients avec DMLA exsudative ou atrophique unilatérale ($n = 788$) [31]. La comparaison des patients ayant un IMC élevé (≥ 30 kg/m²) aux patients ayant un IMC normal montre que l'IMC est significativement associé à l'incidence de la DMLA atrophique, avec un risque relatif de 1,93 (IC95 % 1,25-2,65, $p < 0,05$).

Dans une étude prospective de cohorte menée sur 261 patients de plus de 60 ans atteints de maculopathie liée à l'âge avec un suivi moyen de 4,6 ans, Seddon et coll. montrent que le risque de progression de la maladie augmente avec l'indice de masse corporelle [32]. L'odds ratio est de 2,35 (IC95 %, 1,27-4,34, $p = 0,007$) chez les patients obèses avec un IMC supérieur à 30, et de 2,32 (IC95 % ; 1,32-4,07 ; $p = 0,007$) chez les sujets en surpoids (IMC entre 25 et 29).

Dans l'étude WHISE [33], il n'existe pas d'association entre IMC et DMLA après ajustement. En revanche, il est intéressant de noter une association significative entre la mesure du périmètre abdominal et la DMLA atrophique (OR = 1,05, IC95 % 1,02-1,09) mais non exsudative. De même, dans l'étude de la Beaver Dam [34] ou l'étude LALES [29], il n'existe pas d'association entre la DMLA et l'IMC.

Dans l'étude POLA, un IMC élevé représente un facteur de risque significatif pour la DMLA. Les individus avec un IMC supérieur à 30 ont un

risque 2 fois plus élevé de développer une DMLA comparé aux individus avec un IMC supérieur à 25 (OR = 2,29, IC95 % 1,00-5,23, $p = 0,05$) [35]. Un IMC compris entre 25 et 30 n'était pas associé au risque de DMLA (OR = 0,94, IC95 % 0,44-1,99, $p = 0,87$).

Dans une étude portant sur 1 466 participants à l'AREDS, Seddon et coll. ont calculé le risque de progression de la MLA et de la DMLA en fonction de facteurs environnementaux (tabac, IMC, compléments alimentaires) et de facteurs génétiques (CFH Y402H et LOC387715 A69S) [36]. Comparativement à un IMC inférieur à 25, le risque de progression des sujets ayant un IMC supérieur ou égal à 25 est de 1,5 (IC95 %, 1,1-2,1). Dans une autre étude portant sur 1 060 participants de l'AREDS, et ayant inclus 530 cas avec DMLA et baisse visuelle, 147 cas de DMLA atrophique, 241 cas de DMLA exsudative et 142 formes mixtes de DMLA, les auteurs établissent une association entre IMC et risque de DMLA [37]. Les sujets ayant un IMC supérieur ou égal à 30 ont un odds ratio de 1,8 (IC95 %, 1,2-2,9 ; $p = 0,009$) de développer une DMLA comparative-ment aux sujets ayant un IMC inférieur à 25. De même, les sujets ayant un IMC supérieur ou égal à 30 ont un risque relatif de 2,4 (IC95 %, 1,2-4,9 ; $p = 0,018$) de développer une forme mixte de DMLA comparative-ment aux sujets ayant un IMC inférieur à 25. Malgré une tendance allant dans le même sens, les résultats pour les autres groupes ne sont pas significatifs (Tableau 3-III).

Accidents cardiovasculaires et vasculaires cérébraux

Dans l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities*, une cohorte de 11 414 participants âgés de 45 à 64 ans, composée de 540 patients atteints

de MLA et 15 patients de DMLA a été recrutée entre 1987 et 1989 dans quatre régions des États-Unis (Caroline du Nord, Mississippi, Minnesota, et Maryland) [38]. Parmi les patients ayant une DMLA, l'incidence cumulée à 10 ans de maladie coronarienne était de 30,9 % (4 cas/15) contre 10 % (918 cas/11 399) pour ceux ne présentant pas de DMLA ($p = 0,049$). Après ajustement pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique, la DMLA apparaît significativement associée au risque de maladie coronarienne, avec un risque relatif de 3,05 (IC95 %, 1,14-8,17). Néanmoins, l'effectif restreint des cas ayant une DMLA dans cette étude doit rendre l'interprétation de ces résultats prudente. Dans une autre étude portant sur 195 patients avec DMLA exsudative sur au moins un œil, 97 patients ayant une DMLA sans signe de néovascularisation, et 115 contrôles sans drusen séreux ou anomalies de l'épithélium pigmentaire [34], les auteurs mettent en évidence une association significative entre maladie cardiovasculaire et DMLA, avec un risque relatif de 7,53 (IC95 %, 2,78-20,41). Le rapport numéro 13 de l'étude AREDS met en outre en évidence une surmortalité cardiovasculaire chez les patients DMLA [39]. Une étude rétrospective portant sur l'analyse de 5 % de la base de données « medicare » entre 2001 et 2003 a permis de comparer 15 771 nouveaux cas de DMLA exsudative à 46 408 témoins [40]. Les auteurs ont étudié le taux d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques dans les deux populations. Le taux d'infarctus du myocarde était de 2,2 % dans les deux groupes, et le taux d'accidents vasculaires cérébraux était de 3,5 % dans le groupe DMLA et de 3,6 % dans le groupe témoin. L'étude conclut à l'absence d'association entre accidents vasculaires et la DMLA. De même, dans le rapport n° 19 de l'étude AREDS, il n'y a pas d'association significative retrouvée entre angor et maculopathie ou DMLA [31]. Les résultats controversés de l'ensemble de ces études, parfois très en faveur d'une association entre maladie coronarienne et DMLA, ou réfutant une possible association, peuvent s'expliquer par les critères de sélection des cas ou des témoins. Par ailleurs, il est possible que des facteurs confondants exogènes, comme la prise de statines par exemple, puissent pondérer l'effet des antécédents cardiovasculaires sur le risque de développer une DMLA. Concernant le risque cérébrovasculaire, l'étude ARIC [38] conclut à une augmentation du risque d'AVC chez les patients MLA. Dans l'étude *Blue Mountains* [27] un excès de risque de développer une MLA apparaît chez les patients ayant eu un antécédent d'accident cardiovasculaire. Ces derniers résultats seront d'ailleurs confirmés un an plus tard [41] en mettant en évidence une surmortalité par accidents cardio-

vasculaires et cérébrovasculaires parmi les patients MLA et DMLA. Les études portant sur l'analyse des facteurs cardiovasculaires ou cérébrovasculaires dans la DMLA sont difficiles à mener car il n'est pas aisé de disposer de groupes homogènes de malades et de témoins, appariés pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique ; appariés également pour les antécédents tabagiques et la prise de certains médicaments. De plus, l'âge constitue un facteur majeur de risque pour ces pathologies liées au vieillissement.

Lipides sanguins

L'hypothèse d'une probable implication du métabolisme des lipides dans la DMLA est étayée par plusieurs arguments. D'une part le cholestérol est un important constituant des drusen, d'autre part le rôle de l'apolipoprotéine E comme facteur de susceptibilité génétique associé à la DMLA [42, 43]. En revanche les résultats des différentes études sur les taux de lipides sanguins et l'association à la DMLA ne sont pas tous concordants.

Dans l'étude de la *Blue Mountains*, l'incidence à 10 ans de la DMLA augmente inversement avec le taux de HDL-cholestérol (OR = 0,74, IC95 % 0,56-0,99) [27]. Un rapport élevé en cholestérol total sur HDL-cholestérol était associée à un risque accru de DMLA (OR = 1,35, IC95 % 1,07-1,70). Dans l'étude de la *Beaver Dam*, une augmentation du HDL-cholestérol est associée à un risque accru de DMLA atrophique (OR = 1,29, IC95 % 1,05-1,58, $p = 0,01$). Le risque n'est pas significatif pour la DMLA exsudative ($p = 0,27$) [34]. Après *pooling* des données de la *Beaver Dam*, de la *Blue Mountains* et de la *Rotterdam Study*, il est calculé qu'une augmentation du cholestérol total est associée à un risque accru de DMLA atrophique (OR = 1,08 pour 10 mg/dl) et à une diminution du risque de DMLA exsudative (OR = 0,94 pour 10 mg/dl) [44]. Dans ces études, le taux en cholestérol total n'était pas associé à la prévalence de la DMLA [6]. Dans une autre étude portant sur 195 cas de DMLA exsudative, 97 cas de maculopathie liée à l'âge sans néovascularisation, et 115 témoins avec un fond d'œil normal ou des drusen miliaires isolés, les taux de cholestérol plasmatique sont plus élevés dans le groupe des cas avec DMLA exsudative (5,41 mm), ou une maculopathie liée à l'âge (5,23 mm), que chez les témoins (4,87 mm, $p = 0,001$) [26]. Cette étude ne montre pas de différence significative pour les taux sériques de triglycérides ($p = 0,132$). Dans l'étude prospective POLA portant sur 2 584 sujets âgés de 60 à 95 ans résidant à Sète, le risque de survenue d'une maculopathie liée à l'âge est de 1,52 (IC95 %, 1,14-2,02) lorsque les taux plasmatiques de HDL-cholestérol étaient bas [28].

Facteurs de risque nutritionnels

Oméga 3 et poissons

En raison d'une absence en Δ -15 et Δ -12 désaturase, l'homme est dépendant des apports alimentaires en acides linoléique et linolénique (acides gras essentiels). Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne sont synthétisés de novo à partir d'acides gras essentiels d'origine nutritionnelle. Dans la rétine, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne apparaissent principalement sous forme de phospholipides membranaires.

L'acide oméga 3 docosahexaénoïque (DHA) est retrouvé à des concentrations élevées dans les disques des segments externes des photorécepteurs. Il y joue un rôle fondamental en modifiant les propriétés physicochimiques des membranes discales des segments externes des photorécepteurs. Plusieurs études ont montré un effet protecteur pour la DMLA d'une consommation riche en oméga 3.

Dans une étude portant sur 681 jumeaux nés entre 1917 et 1927, la consommation de poisson ou d'oméga 3 a été analysée à l'aide d'un questionnaire sur les habitudes alimentaires envoyé par courrier aux participants [45]. Ceux-ci ont été répartis en 2 groupes selon la classification de la CARMS (*Clinical Age-Related Maculopathy Staging System*) : les patients du 1^{er} groupe représentaient les témoins. Ils ne présentaient pas d'anomalies du fond d'œil (stade 1), ou présentaient de nombreux drusen inférieurs ou égaux à 63 μ m, ou moins de 20 drusen intermédiaires (63-125 μ m), ou des anomalies de l'épithélium pigmenté (stade 2). Les patients du 2^e groupe représentaient les cas. Ils présentaient de nombreux drusen supérieurs ou égaux à 125 μ m avec ou sans anomalies pigmentées, ou un décollement drusénoïde de l'épithélium pigmenté (stade 3), une DMLA atrophique (stade 4) ou une DMLA exsudative (stade 5). L'étude conclut à une diminution du risque de développer un stade 3, 4 ou 5 en cas de consommation fréquente de poisson (≥ 2 fois par semaine), avec un risque relatif de 0,63 (IC95 % 0,41-0,97). De même, la comparaison entre le plus grand quintile et le plus petit quintile montre que la prise alimentaire d'oméga 3 est inversement associée au risque de développer un stade 3, 4 ou 5, avec un odds ratio de 0,55 (IC95 % 0,32-0,95).

Dans l'étude AREDS [46] un questionnaire semi-quantitatif comportant 90 items a été proposé aux participants de l'étude permettant ainsi d'analyser la consommation moyenne d'oméga 6, d'oméga 3, de cholestérol, d'acide arachidonique, d'acides gras mono-insaturés et d'acides gras saturés. Les participants rapportant la consommation la plus élevée en oméga 3 avaient un risque diminué d'environ 30 % à 12 ans de développer une DMLA

atrophique ou exsudative. Les OR respectifs sont 0,65 (IC95 % 0,45-0,92, $p < 0,02$) et 0,68 (IC95 % 0,49-0,94, $p < 0,02$). Dans l'étude EUREYE l'odds ratio est de 0,47 (IC95 % 0,33-0,68, $p = 0,002$) pour la DMLA exsudative [47].

Une méta-analyse de Chong et coll. en 2008 [48] sur la consommation d'oméga 3 et de poissons a analysé 9 études incluant 3 203 cas de DMLA. Une consommation élevée en oméga 3 était associée à une diminution de 38 % du risque de développer une DMLA (OR = 0,62, IC95 % 0,48-0,82). Une consommation de poissons au moins 2 fois par semaine était associée à une diminution du risque de maculopathie liée à l'âge (OR = 0,76, IC95 % 0,64-0,9) et de DMLA (OR = 0,67, IC95 % 0,53-0,85).

Lutéine et zéaxanthine

Parmi les 600 caroténoïdes connus, seuls 34 caroténoïdes (dont 13 isomères) et 8 formes dérivées sont retrouvés dans le sérum, dont les plus fréquents sont le lycopène, le β -carotène, l' α -carotène, la lutéine et la zéaxanthine. Parmi eux, seules lutéine et zéaxanthine se retrouvent dans la rétine, se concentrant au niveau de la macula. La lutéine est présente dans l'aire maculaire en concentration 500 fois plus importante que dans tout autre tissu de l'organisme. Le pic d'absorption des pigments maculaires est situé autour de 460 nm, ce qui correspond au spectre d'émission de la lumière bleue. Ceux-ci arrêtent environ 40 % de la lumière bleue avant que celle-ci n'atteigne les photorécepteurs. L'alimentation est la seule source en lutéine et zéaxanthine, lesquelles sont principalement retrouvées dans le jaune d'œuf, les végétaux et les fruits tels que les épinards, les brocolis, le maïs, les kiwis.

Plusieurs études ont retrouvé une association protectrice de la lutéine et de la zéaxanthine avec la DMLA. La première étude épidémiologique dans ce domaine fut la *Dietary Ancillary Study of the Eye Disease Case-Control Study* (EDCCS) [49]. Cette étude cas-témoin compare 356 patients ayant une DMLA à 520 contrôles, les patients avec DMLA et les contrôles, issus de la même région géographique, étaient âgés de 55 à 80 ans, appariés pour l'âge et le sexe. Patients et contrôles ont été répartis selon la prise alimentaire de caroténoïdes évaluée par questionnaires. Le groupe de patients situé dans le quintile le plus élevé avait 43 % de moins de risque de développer une DMLA comparativement au groupe de patients situé dans le quintile le plus bas (OR = 0,57 ; IC95 % 0,35-0,92, $p = 0,02$). Cette étude précise aussi que parmi ces caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine étaient ceux qui étaient le plus fortement associés à une diminution du risque ($p = 0,001$). L'étude, qui porte aussi sur les apports en vitamine A, C

et E, ne retrouve pas d'association significative avec la DMLA. Dans l'étude POLA, des dosages plasmatiques de caroténoïdes ont été réalisés [50]. Après ajustement le quintile le plus élevé pour la concentration en zéaxanthine avait un OR de 0,07 (IC95 % 0,01-0,58, $p = 0,005$). Dans l'étude de l'AREDS rapport 22 [51], le risque de développer une DMLA est inversement proportionnel aux apports alimentaires en lutéine et zéaxanthine évalués sur questionnaire alimentaire. Ainsi l'étude montre un OR = 0,65 (IC95 % 0,45-0,93) pour la DMLA exsudative, un OR = 0,45 (IC95 % 0,24-0,86) pour la DMLA atrophique, et un OR = 0,73 (IC95 % 0,56-0,96) pour la MLA.

En revanche la *Rotterdam Study* [52], la *Health Professionals Study* [53], la *Beaver Dam Study* [54] et la *NHANES III* [55] n'ont pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre caroténoïdes et DMLA.

Antioxydants et zinc

Plusieurs études ont montré un intérêt des antioxydants dans la prévention de la DMLA. Dans le rapport n° 8 de l'AREDS [56], une association significative est établie entre apports alimentaires d'antioxydants (vitamine C, E, et bétacarotène) et de zinc et diminution du risque de DMLA exsudative comparé au placebo, avec un odds ratio de 0,72 (IC99 % 0,52-0,98, $p = 0,007$). Si l'analyse ne porte que sur la seule prise d'antioxydants, elle n'est plus significative, avec un odds ratio de 0,80 (IC99 % 0,59-1,09, $p = 0,07$). L'association demeure néanmoins significative en comparant l'apport de zinc versus placebo, avec un odds ratio de 0,75 (IC99 % 0,55-1,03, $p = 0,02$). Le risque à 5 ans d'évoluer vers une DMLA exsudative est diminué de 25 % pour les patients des groupes 3 et 4 de l'AREDS prenant une supplémentation en antioxydants et zinc. Cette même analyse appliquée à la DMLA atrophique n'est pas significative, même si une tendance allant dans le même sens semble se détacher. Mais le plus petit nombre de cas de DMLA atrophique par rapport au nombre de cas de DMLA exsudative (257 versus 592) fait perdre de la puissance à l'analyse des résultats. Les résultats de l'étude interventionnelle AREDS soulignent l'intérêt d'une supplémentation en vitamines et antioxydants pour les patients ayant une maculopathie liée à l'âge ou une DMLA.

Dans le rapport n° 22 de l'AREDS, les individus ayant un régime riche en lutéine et zéaxanthine ont un risque diminué de développer une DMLA exsudative (OR = 0,65, IC95 % 0,45-0,93), et de DMLA atrophique (OR = 0,45, IC95 % 0,24-0,85) [51]. En revanche il n'est pas montré d'associations significatives avec les autres antioxydants étudiés (vitamine A, rétinol, β -carotène,

α -carotène, β -cryptoxanthine, lycopène, vitamine C, α -tocophérol).

D'après les résultats de la méta-analyse de Chong [57], ayant analysé 12 études, dont 9 études prospectives (149 203 personnes) et 3 études randomisées, les auteurs montrent que d'après les 9 études prospectives, lutéine, zéaxanthine, vitamine A, vitamine C, vitamine E, zinc, α -carotène, β -carotène, β -cryptoxanthine et lycopène ont peu ou pas d'effet dans la prévention primaire de la MLA. Les résultats sur les 3 études randomisées ne montrent pas que la supplémentation en antioxydants prévient la MLA. Il n'a pas été possible en revanche d'analyser l'efficacité dans la prévention de la DMLA chez les patients MLA car chacune des études comportait différents antioxydants.

Exposition solaire

La lumière peut entraîner des lésions rétinienne par des mécanismes photochimiques, photothermiques, ou photomécaniques. De nombreux facteurs confondants font qu'il a été jusqu'à présent difficile de conclure à un rôle de la lumière ou des UV dans la DMLA. Ainsi, dans l'étude AREDS, l'ensoleillement apparaît initialement comme facteur de risque de DMLA, mais les résultats ne sont plus significatifs en utilisant un modèle d'analyse multivariée [31]. De même, dans les études POLA et EUREYE, la relation entre exposition aux UV et DMLA n'a pu être clairement établie [58, 59].

- La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique, associant des facteurs de risque environnementaux, des facteurs liés au mode de vie, et des facteurs génétiques.
- La connaissance des facteurs de risque environnementaux constitue actuellement un enjeu majeur en termes de prévention primaire ou secondaire de la DMLA car ces facteurs sont parfois modifiables, contrairement aux facteurs génétiques.
- L'âge est le principal facteur de risque de DMLA.
- La présence d'une MLA représente un facteur de risque élevé de DMLA.
- Le tabac est associé au risque de DMLA, multipliant ce risque par 2 à 3 en moyenne.
- L'obésité est également associée au risque de DMLA dans de nombreuses études, multipliant ce risque par 2 en moyenne.
- L'hypertension artérielle et les antécédents d'accidents cardiovasculaires et cérébraux sont des facteurs de risque controversés de DMLA.

- La consommation élevée en oméga 3 et en poisson est associée à une diminution du risque de DMLA estimée à près de 40 %.
- Une consommation élevée en lutéine apparaît également associée à une diminution du risque de DMLA.

RÉFÉRENCES

1. AUGOOD CA, VINGERLING JR, DE JONG PT et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans : the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*, 2006, *124* : 529-535.
2. DELCOURT C, LACROUX A, CARRIÈRE I ; POLA STUDY GROUP. The three-year incidence of age-related macular degeneration : the « Pathologies Oculaires Liées à l'Âge » (POLA) prospective study. *Am J Ophthalmol*, 2005, *140* : 924-926.
3. WANG JJ, FORAN S, SMITH W, MITCHELL P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation : the Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol*, 2003, *121* : 658-663.
4. KLEIN R, KLEIN BE, LINTON KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1992, *99* : 933-943.
5. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE et al. ; AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY (AREDS) RESEARCH GROUP. A simplified severity scale for age-related macular degeneration : AREDS Report No.18. *Arch Ophthalmol*, 2005, *123* : 1570-1574.
6. SMITH W, ASSINK J, KLEIN R et al. Risk factors for age-related macular degeneration : Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001, *108* : 697-704.
7. CHAKRAVARTHY U, WONG TY, FLETCHER A et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration : a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2010, *10* : 31.
8. KLEIN R, KLEIN BE, JENSEN SC, MEUER SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1997, *104* : 7-21.
9. KLEIN R, PETO T, BIRD A, VANNEWKIRK MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2004, *137* : 486-495.
10. KLEIN R, KLEIN BE, KNUDTSON MD et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*, 2006, *11* : 373-380.
11. KLEIN R, KLEIN BE, JENSEN SC et al. Age-related maculopathy in a multiracial United States population : the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology*, 1999, *106* : 1056-1065.
12. ANDERSEN MV, ROSENBERG T, LA COUR M et al. Prevalence of age-related maculopathy and age-related macular degeneration among the inuit in Greenland. The Greenland Inuit Eye Study. *Ophthalmology*, 2008, *115* : 700-707.e1.
13. KAWASAKI R, WANG JJ, JI GJ et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population : the Funagata study. *Ophthalmology*, 2008, *115* : 1376-1381.e1-2.
14. MITCHELL P, SMITH W, WANG JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1998, *105* : 1359-1363.
15. FRASER-BELL S, CHOUDHURY F, KLEIN R et al ; LOS ANGELES LATINO EYE STUDY GROUP. Ocular risk factors for age-related macular degeneration : the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 2010, *149* : 735-740.
16. NICOLAS CM, ROBMAN LD, TIKELLIS G et al. Iris colour, ethnic origin and progression of age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2003, *31* : 465-469.
17. KHAN JC, SHAHID H, THURLBY DA et al. ; GENETIC FACTORS IN AMD STUDY. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol*, 2006, *90* : 29-32.
18. THORNTON J, EDWARDS R, MITCHELL P et al. Smoking and age-related macular degeneration : a review of association. *Eye (Lond)*, 2005, *19* : 935-944.
19. CHAKRAVARTHY U, AUGOOD C, BENTHAM GC et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*, 2007, *114* : 1157-1163.
20. DELCOURT C, DIAZ JL, PONTON-SANCHEZ A, PAPOZ L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Âge. Arch Ophthalmol*, 1998, *116* : 1031-1035.
21. 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*, 2000, *107* : 2224-2232.
22. SEDDON JM, WILLETT WC, SPEIZER FE, HANKINSON SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA*, 1996, *276* : 1141-1146.
23. CHAINE G, HULLO A, SAHEL J et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol*, 1998, *82* : 996-1002.
24. MITCHELL P, WANG JJ, SMITH W, LEEDER SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 2002, *120* : 1357-1363.
25. CHONG EW, KREIS AJ, WONG TY et al. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration : a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 2008, *145* : 707-715.
26. HOGG RE, WOODSIDE JV, GILCHRIST SE et al. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 2008, *115* : 1046-1052.
27. TAN JS, MITCHELL P, SMITH W, WANG JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration : the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2007, *114* : 1143-1150.
28. DELCOURT C, MICHEL F, COLVEZ A et al. ; POLA STUDY GROUP. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration : the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2001, *8* : 237-249.
29. 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*, 2008, *145* : 308-316.
30. KLEIN R, KLEIN BE, JENSEN SC et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 2001, *119* : 1354-1359.

31. CLEMONS TE, MILTON RC, KLEIN R et al. ; AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*, 2005, *112* : 533-539.
32. SEDDON JM, COTE J, DAVIS N, ROSNER B. Progression of age related macular degeneration : association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*, 2003, *121* : 785-792.
33. KLEIN R, DENG Y, KLEIN BE 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*, 2007, *143* : 473-483.
34. KLEIN R, KLEIN BE, TOMANY SC, CRUICKSHANKS KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2003, *110* : 1273-1280.
35. DELCOURT C, MICHEL F, COLVEZ A et al. ; POLA STUDY GROUP. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration : the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2001, *8* : 237-249.
36. SEDDON JM, FRANCIS PJ, GEORGE S et al. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2007, *297* : 1793-800.
37. FRANCIS PJ, GEORGE S, SCHULTZ DW et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered*, 2007, *63* : 212-218.
38. WONG TY, KLEIN R, SUN C et al. ; ATHEROSCLEROSIS RISK IN COMMUNITIES STUDY. Age-related macular dégénération and risk for stroke. *Ann Intern Med*, 2006, *145* : 98-106.
39. CLEMONS TE, KURINJI N, SPERDUTO RD ; AREDS RESEARCH GROUP. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study : AREDS Report No. 13. *Arch Ophthalmol*, 2004, *122* : 716-726.
40. ALEXANDER SL, LINDE-ZWIRBLE WT, WERTHER W et al. Annual rates of arterial thromboembolic events in medicare neovascular age-related macular dégénération patients. *Ophthalmology*, 2007, *114* : 2174-2178.
41. TAN JS, WANG JJ, LIEW G et al. Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke. *Br J Ophthalmol*, 2008, *92* : 509-512.
42. SOUIED EH, BENLIAN P, AMOUEL P et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1998, *125* : 353-359.
43. KLAVER CC, KLIFFEN M, VAN DUIN CM et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. 1998 Jul ; *63*(1) : 200-206. Erratum in : *Am J Hum Genet* 1998, *63* : 1252.
44. TOMANY SC, WANG JJ, VAN LEEUWEN R et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration : pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*, 2004, *111* : 1280-1287.
45. SEDDON JM, GEORGE S, ROSNER B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration : the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2006, *124* : 995-1001.
46. SANGIOVANNI JP, AGRON E, MELETH AD et al. ; AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy : AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 2009, *90* : 1601-1607.
47. AUGOOD C, CHAKRAVARTHY U, YOUNG I et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 2008, *88* : 398-406.
48. CHONG EW, KREIS AJ, WONG TY 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*, 2008, *126* : 826-833.
49. SEDDON JM, AJANI UA, SPERDUTO RD et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*, 1994, *272* : 1413-1420. Erratum in : *JAMA* 1995, *273* : 622.
50. DELCOURT C, CARRIÈRE I, DELAGE M et al. ; POLA STUDY GROUP. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract : the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, *47* : 2329-2335.
51. AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP, SANGIOVANNI JP, CHEW EY, CLEMONS TE et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study : AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*, 2007, *125* : 1225-1232.
52. VAN LEEUWEN R, BOEKHOORN S, VINGERLING JR et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2005, *294* : 3101-3107.
53. CHO E, STAMPFER MJ, SEDDON JM et al. Prospective study of zinc intake and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol*, 2001, *11* : 328-336.
54. VANDENLANGENBERG GM, MARES-PERLMAN JA, KLEIN R et al. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*, 1998, *148* : 204-214.
55. MARES-PERLMAN JA, FISHER AI, KLEIN R et al. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*, 2001, *153* : 424-432.
56. AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no 8. *Arch Ophthalmol*, 2001, *119* : 1417-1436. Erratum in : *Arch Ophthalmol*, 2008, *126* : 1251.
57. CHONG EW, WONG TY, KREIS AJ et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007, *335* (7623) : 755.
58. DELCOURT C, CARRIÈRE I, PONTON-SANCHEZ A et al. ; POLA STUDY GROUP. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration : the Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) study. *Arch Ophthalmol*, 2001, *119* : 1463-8.
59. FLETCHER AE, BENTHAM GC, AGNEW M et al. Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2008, *126* : 1396-403.

ASPECTS CLINIQUES

La maculopathie liée à l'âge (ou DMLA débutante)

4

S.Y. Cohen, T. Grenet

Les premiers stades de la dégénérescence maculaire liée à l'âge sont caractérisés par l'existence de petites tâches blanc jaunâtre du fond d'œil appelées drusen et/ou l'existence d'altérations de l'épithélium pigmentaire [1]. Ces anomalies sont habituellement asymptomatiques, découvertes lors de l'examen systématique du fond d'œil.

Drusen

Généralités et diagnostic

Le nom drusen est dérivé du mot allemand correspondant à des géodes, c'est-à-dire à des cavités dans les rochers. À l'examen du fond d'œil, il s'agit de petites tâches à bords plus ou moins nets, de dimensions extrêmement variables. Les principales études épidémiologiques ont différencié des drusen appelés miliaires (*hard drusen*), dont la taille est habituellement de moins de 63 microns de diamètre, à bords nets (Figure 4-1), et des drusen séreux (*soft drusen*) de plus de 63 microns, dont les bords sont plus ou moins nets. De nombreuses études distinguent les drusen séreux à bords nets (*soft distinct drusen*) et les drusen à bords plus flous (*soft indistinct drusen*) [2-9]. Le diagnostic des drusen est clinique. Lorsqu'une angiographie à la fluorescéine est réalisée, les drusen miliaires donnent lieu à une hyperfluorescence d'apparition précoce, maximale aux temps intermédiaires, diminuant progressivement aux temps tardifs de la séquence (transmission de la fluorescence choriocapillaire). Les drusen séreux

se colorent plus ou moins tardivement au cours de la séquence, en fonction de leur nature hydrophile ou hydrophobe, mais leur fluorescence est maximale aux temps tardifs (Figure 4-2). Le colorant ne diffuse pas en dehors des drusen (imprégnation sans diffusion). Les drusen séreux sont silencieux en angiographie au vert d'indocyanine. En OCT, les drusen miliaires ne sont pas apparents ; les drusen séreux sont visualisés sous la forme de surélévations localisées de l'épithélium pigmentaire (vousseure, aspect bosselé) sans manifestation d'exsudation (Figure 4-3).

Histologie

La nature histologique des drusen est complexe, faite de différents types de molécules et de cellules [10-16] : cellules dendritiques, protéines, lipides, dérivés des glucides, molécules non fibrillaires de type bêta-amyloïde, comme celles mises en cause dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. De nombreuses molécules sont considérées comme des résidus terminaux d'une dégradation médiée par le stress oxydatif. Enfin, les drusen contiennent des facteurs du complément, ce qui est assez logique compte tenu de l'implication d'une dysrégulation de la cascade du complément dans la pathogénie de la DMLA.

Les composants des drusen dérivent essentiellement des cellules de l'épithélium pigmentaire. Des cellules inflammatoires sont présentes, cherchant probablement à digérer ce matériel anormal. Les drusen interviennent de plusieurs façons dans la pathogénie de la DMLA plus sévère. D'une part,

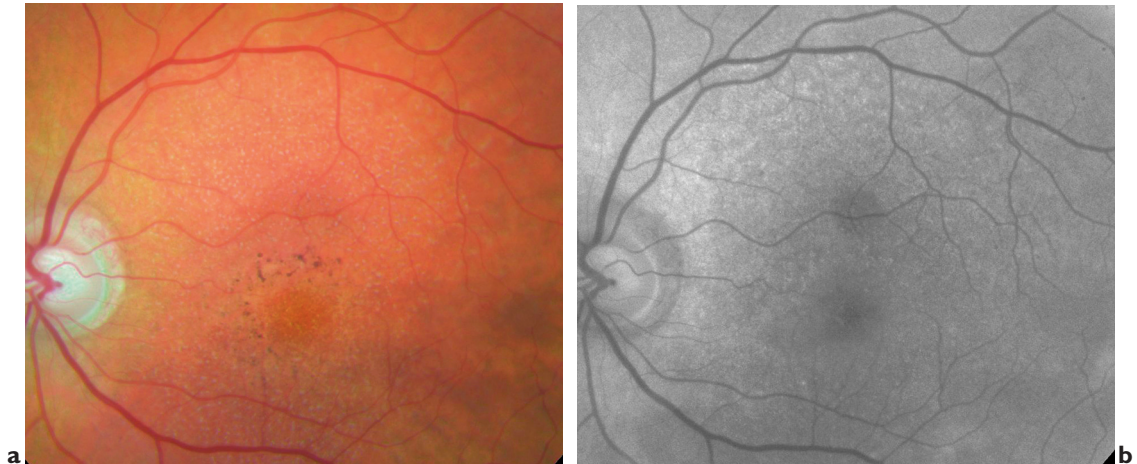


Figure 4-1. Drusen miliaires. Cliché en couleur (a) ; cliché en autofluorescence (b). Les drusen miliaires sont des drusen à bord net, de très petite dimension. Ils sont associés ici à des migrations pigmentaires paracentrales. Les drusen miliaires ne donnent habituellement aucune auto-fluorescence anormale du fond d'œil. On peut observer un simple aspect un peu irrégulier de l'autofluorescence du fond (b).

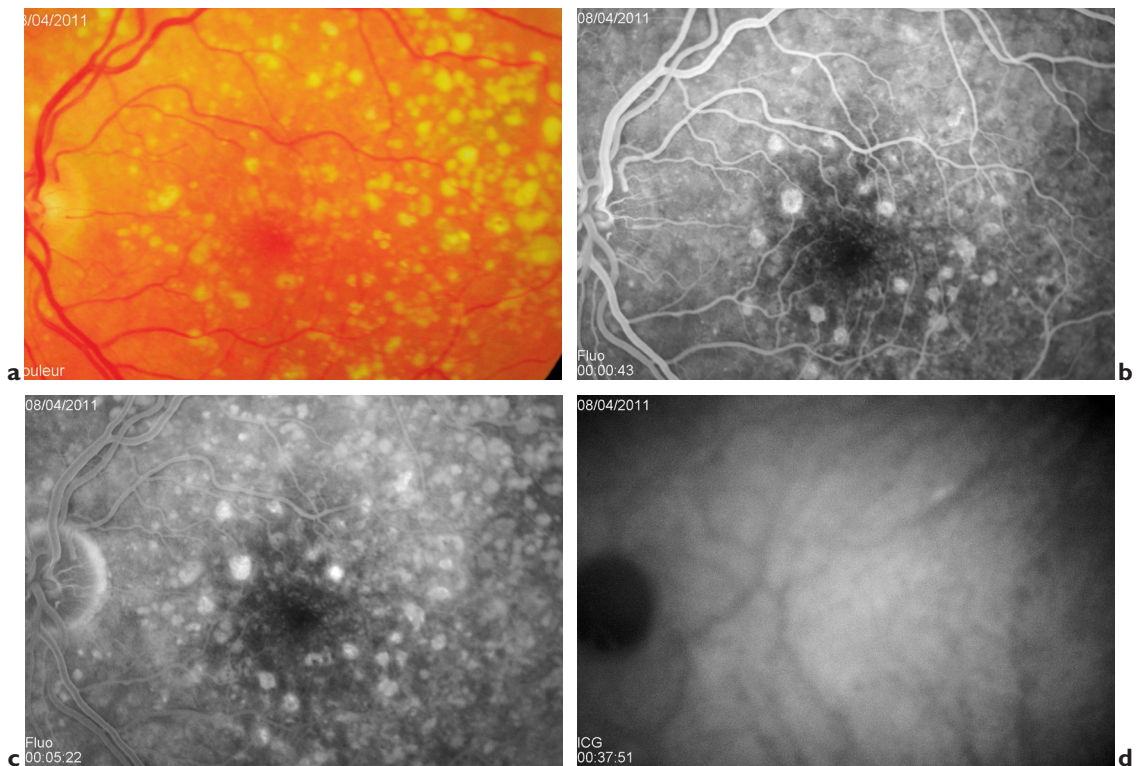


Figure 4-2. Cliché en couleur (a) ; angiographie à la fluorescéine, temps intermédiaire (b) et tardif (c) ; angiographie au vert d'indocyanine, temps tardif (d). Les drusen séreux apparaissent comme les taches blanches mesurant ici entre 100 et 500 microns de diamètre. Leurs bords sont nets dans le cas présent. En angiographie à la fluorescéine, leur fluorescence est retardée, progressive, maximale au temps tardif (b et c). Les drusen séreux sont silencieux en angiographie au vert d'indocyanine (d).

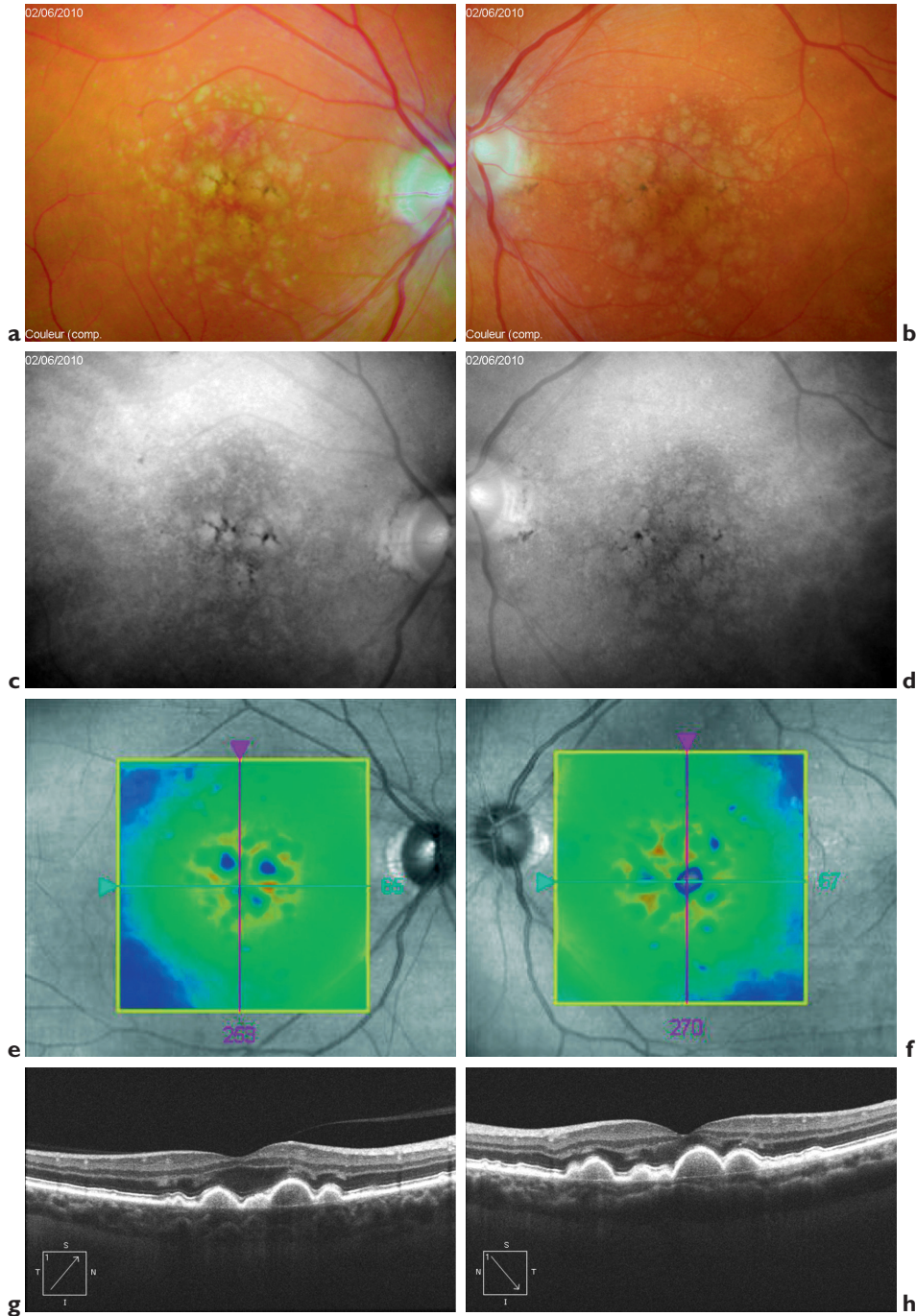


Figure 4-3. Drusen séreux (œil droit et œil gauche) associés à des migrations pigmentaires. Clichés en couleur (a et b), en lumière rouge (c et d), OCT spectral domain, cartographie (e et f), coupes obliques passant par la macula (g et h). Les drusen séreux sont ici à bords flous, associés à des migrations de pigment (a, b). Les migrations pigmentaires sont bien analysées sur les clichés effectués en lumière rouge (c, d). La cartographie de l'OCT spectral domain met en évidence le caractère irrégulier de la surface rétinienne. On observe des zones amincies surmontant en règle les drusen séreux eux-mêmes. Ces zones apparaissent en bleu sur la cartographie. D'autres zones sont discrètement épaissies, situées habituellement entre deux drusen, et donnent une image rouge sur la cartographie (e, f). Les coupes passant par la macula mettent en évidence les drusen séreux sous la forme de voussures localisées de l'épithélium pigmentaire. On n'observe pas de décollement séreux rétinien, ni d'œdème intra-rétinien significatif (g, h).

l'interposition d'un matériel lipidique entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire va probablement gêner le transfert des métabolites entre la choriocapillaire et l'épithélium pigmentaire, favorisant une mauvaise oxygénation et une mauvaise nutrition de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs. Ce processus pourrait favoriser l'atrophie. De plus, les drusen entraînent une réaction inflammatoire devenant probablement chronique pour des raisons génétiques, favorisant d'une part la nécrose et l'apoptose des cellules de l'épithélium pigmentaire et pouvant stimuler d'autre part l'apparition d'une néo-vascularisation choroïdienne.

Épidémiologie

La prévalence des drusen est estimée de façon très variable selon les études. De nombreuses études montrent qu'au-delà de 40 ans, il est fréquent de trouver dans les yeux examinés des drusen quel qu'en soit le type. Le plus souvent, il s'agit de quelques drusen miliaires isolés. Les drusen séreux

sont probablement moins fréquents. Ainsi, dans l'étude *Visual Impairment Project*, la prévalence des drusen miliaires au-delà de 40 ans était de 77 % tandis que la prévalence des drusen séreux était de 11,8 % seulement [17]. Ainsi, pour de nombreux auteurs, les drusen miliaires sont des témoins du vieillissement tandis que les drusen séreux sont un marqueur de la DMLA précoce.

Évolution et pronostic

Les drusen miliaires peuvent se regrouper et évoluer vers des drusen de plus grande dimension. Les drusen séreux se regroupent l'un avec l'autre, et peuvent former de véritables décollements drusénoïdes de l'épithélium pigmentaire (Figure 4-4).

Le pronostic visuel dépend donc de la nature des drusen. Ainsi, dans l'étude de Copenhague dans laquelle une cohorte d'individus âgés de 60 à 80 ans a été suivie pendant 14 ans, 2,9 % des personnes ayant des drusen miliaires à l'inclu-

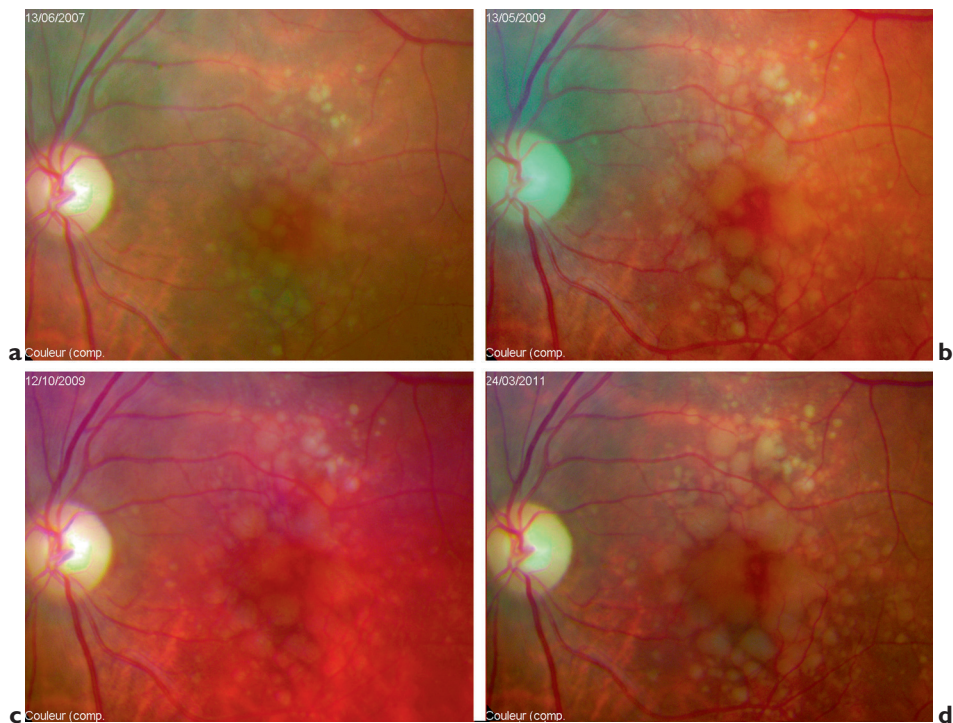


Figure 4-4. Évolution sur environ 4 ans de drusen séreux du pôle postérieur. L'évolution des drusen se fait vers le regroupement des taches blanches qui sont initialement distinctes l'une de l'autre mais se regroupent progressivement pour former de véritables décollements drusénoïdes de l'épithélium pigmentaire. On appelle ce phénomène la coalescence des drusen.

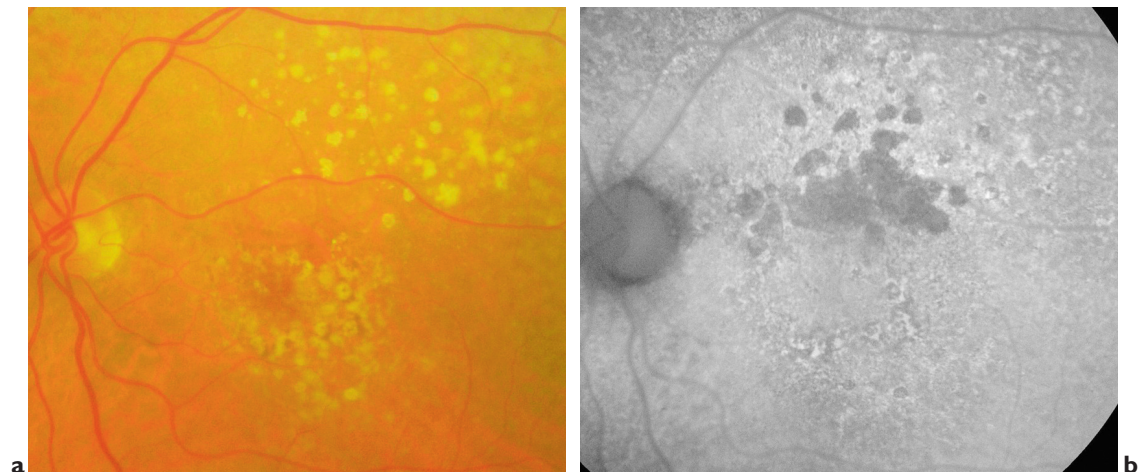


Figure 4-5. Drusen calcifiés. Clichés en couleurs (a) et en auto-fluorescence (b). Sur le cliché couleur, les drusen apparaissent de dimensions variables, à bords assez nets. Certains drusen apparaissent particulièrement brillants, réfringents et semblent se fragmenter. Le cliché en auto-fluorescence du même œil montre des plages atrophiques étendues apparaissant sous la forme de taches sombres. On note plusieurs zones hyper-autofluorescentes qui sont les zones dans lesquelles l'atrophie va se développer ultérieurement (b).

sion ont développé une DMLA sévère (atrophique ou exsudative), tandis que 26,7 % des personnes ayant des drusen séreux ont développé une DMLA sévère. Lorsque les drusen avaient des bords flous (*soft indistinct drusen*), l'atrophie géographique s'est développée dans 34,4 % des yeux et la néo-vascularisation choroïdienne dans 53,1 % des yeux [18]. Ces éléments ont été retrouvés dans d'autres études ainsi que les études AREDS [19, 20].

L'évolution des drusen est cependant variable. Il semble exister un métabolisme complexe avec la possibilité de régression de certains drusen. Le risque de DMLA sévère apparaît diminué lorsque les drusen disparaissent.

Certains drusen se calcifient, donnant un aspect brillant et réfringent caractéristique au fond d'œil. Les drusen calcifiés sont toujours associés à un processus atrophique sous-jacent (Figure 4-5).

Au total, il est important d'estimer, pour un patient donné, le risque d'évolution vers une DMLA constituée avec atteinte atrophique centrale ou néovascularisation choroïdienne. En pratique, le risque évolutif peut être précisé en attribuant un score à chaque œil (de 0 à 2) en fonction de l'absence ou la présence de migrations pigmentaires et de drusen de plus de 125 microns (environ un dixième de diamètre papillaire). Le score général d'un patient est donc de 0 à 4, chaque chiffre correspondant à un risque précis selon les résultats de l'évolution des patients inclus dans l'étude AREDS (Tableaux 4-I et 4-II).

Tableau 4-I. score proposé par Ferris dans le rapport 18 de l'étude AREDS [9].

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

Tableau 4-II. Risque de néovascularisation à 5 ans et à 10 ans en fonction du score AREDS.

STADE	RISQUE DE NÉOVASCULARISATION À 5 ANS	RISQUE DE NÉOVASCULARISATION À 10 ANS
0	0 %	0,5 %
1	3 %	8 %
2	12 %	22 %
3	25 %	49 %
4	50 %	66 %

Altérations de l'épithélium pigmentaire

Les anomalies pigmentaires sont également un marqueur de la DMLA précoce. Il peut s'agir de petites zones hypo-pigmentées considérées

comme la première étape avant l'apparition d'une DMLA atrophique, ou de lésions hyper-pigmentées, souvent focales appelées, communément migrations pigmentaires (Figure 4-6).

Dans l'étude *Beaver Dam*, les yeux ayant des anomalies pigmentaires à l'inclusion développaient plus souvent une DMLA sévère que les yeux sans ces anomalies (12,9 % contre 1,7 %). L'étude a été menée sur 15 ans [19]. Ces données ont été confirmées également par les études AREDS [20].

Il a été proposé de donner un score de 0 à 2 à chaque œil en fonction de l'absence ou de la présence de drusen de plus de 125 microns ou d'altérations pigmentaires, ce qui donne, pour un individu, un score de 0 à 4. Le risque néovasculaire à 5 et 10 ans a alors été estimé dans ces études AREDS, compte tenu de l'évolution de ces yeux à risque (Tableaux 4-I et 4-II). Cette méthode est très simple, et ne nécessite qu'un simple examen du fond d'œil pour l'estimation du risque.

Pseudodrusen réticulés

Généralités

Les pseudodrusen réticulés ont été décrits en 1990 par l'équipe de Crèteil [21, 22]. Les pseudodrusen

étaient décrits sous la forme d'un aspect curieux, jaunâtre, essentiellement situé au niveau des vaisseaux temporaux supérieurs. L'aspect clinique est celui d'un lacis blanc jaunâtre, d'allure profonde.

La prévalence des pseudodrusen dépend considérablement de la méthode utilisée pour leur reconnaissance. Les photographies couleurs du fond d'œil ou l'examen du fond d'œil ne permettent que rarement la découverte des anomalies. D'autres études ont insisté sur l'apport des clichés en lumière monochromatique bleue (Figure 4-7), ou l'utilisation du canal bleu des photographies couleurs, les images obtenues en proche infra-rouge grâce au SLO, ou l'apport récent de l'OCT spectral domain (Figure 4-8). En revanche, l'angiographie à la fluorescéine n'est pas contributive (Figures 4-7 et 4-9).

Nature

Les deux études les plus récentes sur le sujet ont permis d'analyser les pseudodrusen réticulés comme étant des dépôts sous-rétiniens druse-noïdes. Les dépôts ne seraient donc pas situés sous l'épithélium pigmentaire mais entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Plus précisément, le matériel se situe dans l'espace sous-rétinien limité par l'épithélium pigmentaire et la limite entre les segments internes et externes

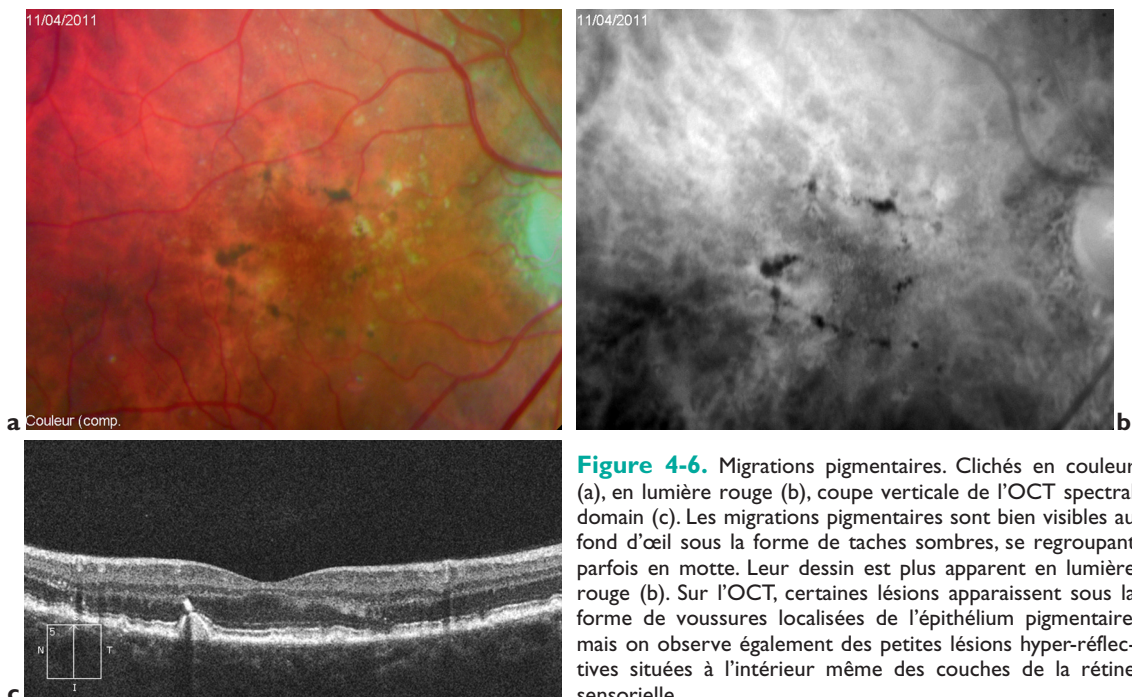


Figure 4-6. Migrations pigmentaires. Clichés en couleur (a), en lumière rouge (b), coupe verticale de l'OCT spectral domain (c). Les migrations pigmentaires sont bien visibles au fond d'œil sous la forme de taches sombres, se regroupant parfois en motte. Leur dessin est plus apparent en lumière rouge (b). Sur l'OCT, certaines lésions apparaissent sous la forme de voussures localisées de l'épithélium pigmentaire, mais on observe également des petites lésions hyper-réfléctives situées à l'intérieur même des couches de la rétine sensorielle.

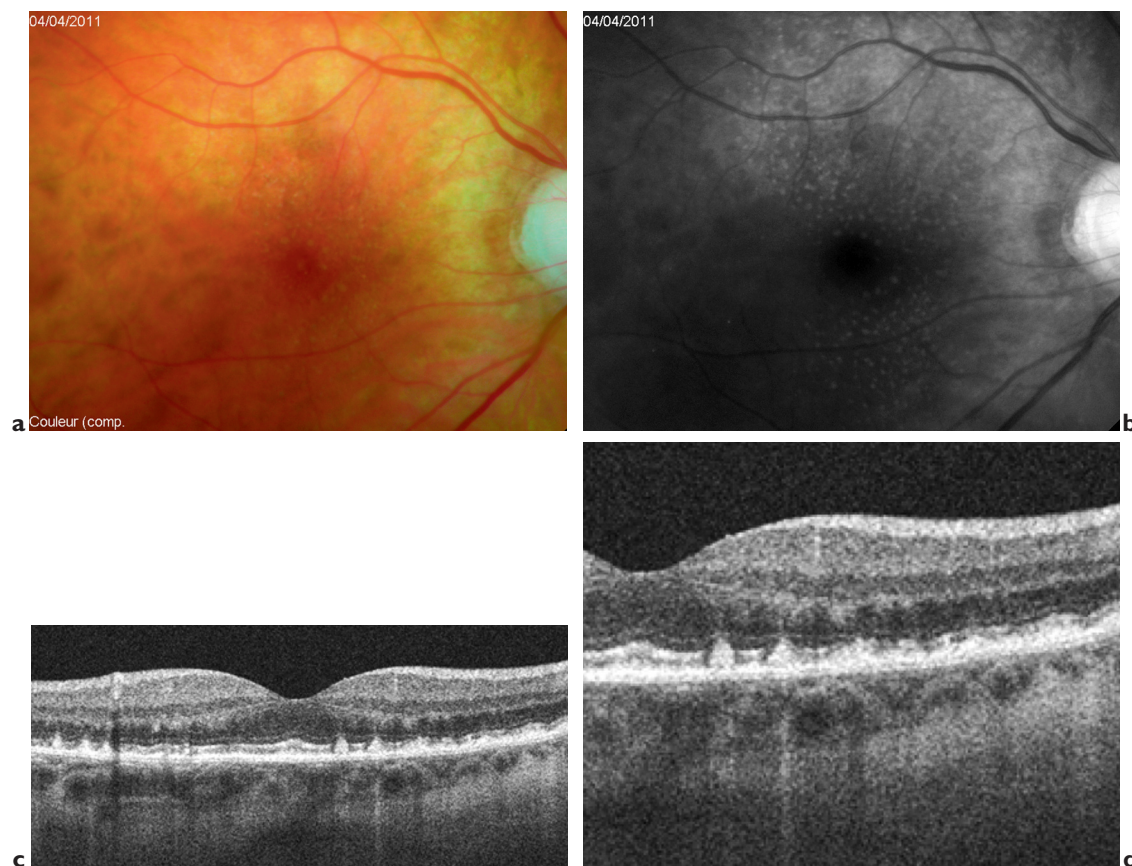


Figure 4-7. Pseudodrusen. Clichés en couleur (a), en lumière bleue (b), coupe verticale de l'OCT (c), agrandissement de la même coupe (d). Les pseudodrusen ne sont habituellement pas apparents à l'examen du fond d'œil (a). En lumière bleue, on observe un aspect irrégulier ressemblant un pseudo-lacis, au voisinage des vaisseaux temporaux supérieurs (b). L'OCT met en évidence ces pseudodrusen sous la forme d'une irrégularité de la couche profonde associée ici à des dépôts pointus, pénétrant la limite entre les segments internes et les segments externes des photorécepteurs (c et d).

des photorécepteurs. Cependant, dans des stades plus avancés, le matériel peut prendre la forme de dépôts pointus, pénétrant cette limite entre les segments internes et externes des photorécepteurs (Figure 4-7). En utilisant l'OCT spectral domain, les auteurs ont permis d'observer des dépôts drusenoïdes dans plus de 35 % des yeux présentant une DMLA avancée, atrophique ou exsudative [23, 24].

D'autres auteurs ont suggéré d'appeler les drusen réticulés, maladie maculaire réticulée (*reticular macular disease*) [25].

Risque évolutif

Différents travaux ont insisté sur les risques évolutifs de cet aspect de pseudodrusen réticulés, avec un risque important d'évolution vers

la néo-vascularisation choroïdienne ou vers la dégénérescence maculaire atrophique [23, 26-29]. Les pseudodrusen réticulés sont rarement observés seuls, fréquemment associés à des drusen séreux ou à des anomalies pigmentaires.

Sarks et coll. notent une association élevée des pseudodrusen avec la néo-vascularisation choroïdienne (52 % des cas) [27]. Cohen et collaborateurs observent des pseudodrusen réticulés dans 24 % des yeux présentant des néovaisseaux récents [28].

La prévalence des drusen réticulés est de 0,7 % dans la population et leur évolution à 15 ans augmente parallèlement à la DMLA de 0,4 % pour la population âgée de 43 à 54 ans à 6,6 % pour la population âgée de 75 à 86 % [29].

La progression de ces pseudodrusen peut se faire vers la néo-vascularisation choroïdienne mais aussi vers la DMLA atrophique [26-29].

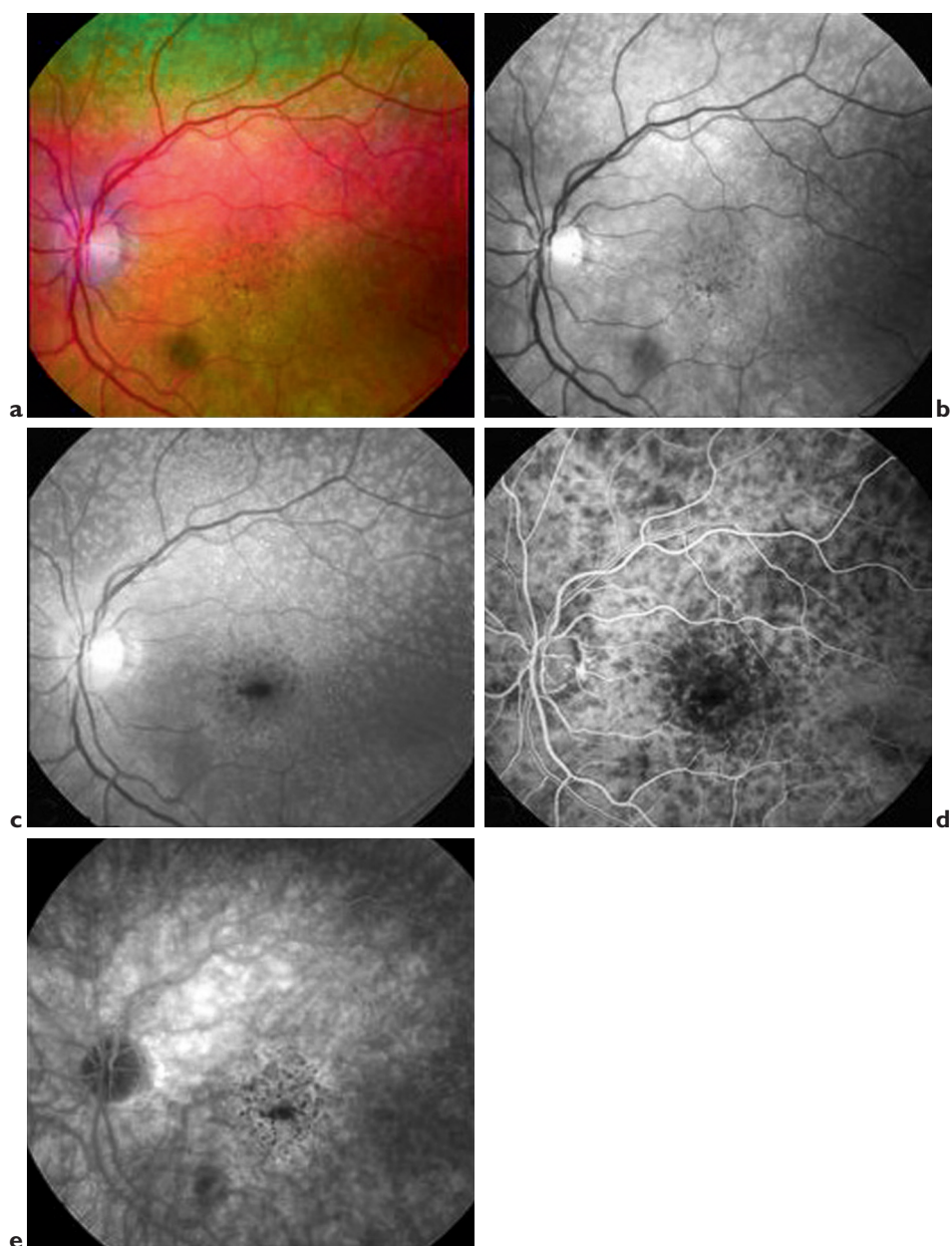


Figure 4-8. Pseudodrusen. Clichés couleur (a), en lumière verte (b), en lumière bleue (c), angiographie à la fluorescéine, temps précoce (d) et temps tardif (e). Exemple de pseudodrusen développés à la partie supérieure du fond d’œil au-delà des vaisseaux temporaux. Les pseudodrusen sont perceptibles en couleur et en lumière verte, mais ils sont mieux visualisés en lumière bleue (c). En angiographie, on note un aspect irrégulier du remplissage choroidien mais pas de fluorescence spécifique aux drusen, ni au temps précoce (d), ni au temps tardif (e).

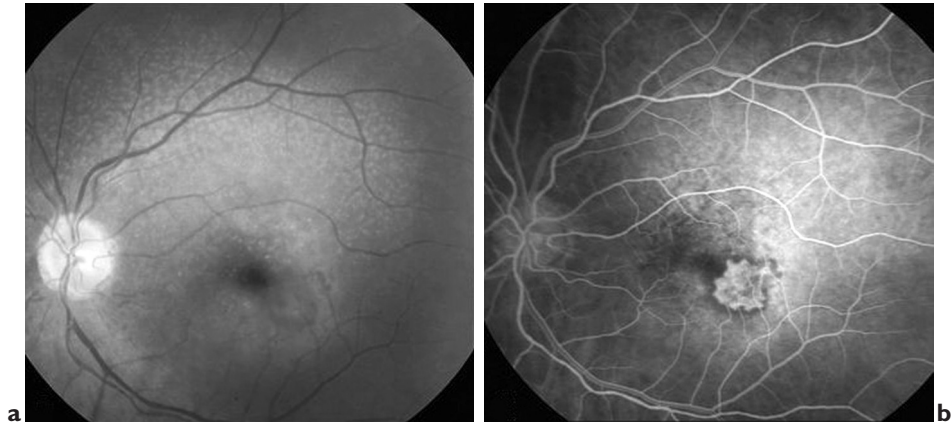


Figure 4-9. Pseudodrusen compliqués de néovaisseaux. Clichés en lumière bleue (a), angiographie à la fluorescéine (b). Pseudodrusen typiques développés à la partie supérieure du fond d'œil bien individualisés sur le cliché en lumière bleue (a). L'angiographie met en évidence une néo-vascularisation de type visible, classique. Les pseudodrusen ne sont pas apparents sur le cliché angiographique.

- La maculopathie liée à l'âge ou DMLA précoce est caractérisée par l'existence de petits dépôts blanc jaunâtre appelés drusen, d'anomalies pigmentaires à type d'hypo- ou surtout d'hyperpigmentation, enfin, d'un aspect moins connu correspondant à des dépôts sous-rétiens druse-noïdes ou pseudodrusen réticulés.

- On pourrait proposer une classification basée sur le risque de passage à une forme plus sévère. Les formes à faible risque seraient constituées par les drusen miliars, les drusen séreux de petite dimension (inférieurs à 125 microns), peu nombreux (inférieurs à 5).

- Les formes à plus haut risque associeraient plus ou moins les 3 éléments suivants : drusen séreux de plus de 125 microns et présents dans la région maculaire à plus de 5 unités, anomalies pigmentaires à type d'hypo- ou d'hyperpigmentation (migrations pigmentaires), pseudodrusen réticulés.

RÉFÉRENCES

1. BIRD AC, BRESSLER NM, BRESSLER SB 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*, 1995 ; 39 : 367-374.
2. BRESSLER NM, MUNOZ B, MAGUIRE MG et al. Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal

pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113 : 301-308.

3. VINGERLING JR, DIELEMANS I, HOFMAN A et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 1995, 102 : 205-210.
4. KLEIN R, KLEIN BE, LINTON KL. The Beaver Dam Eye Study. Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology*, 1992, 99 : 933-943.
5. MITCHELL P, SMITH W, ATTEBO K et al. The Blue Mountains Eye Study. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. *Ophthalmology*, 1995, 102 : 1450-1460.
6. VARMA R, FRASER-BELL S, TAN S et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos : the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*, 2004, 111 : 1288-1297.
7. SCHACHAT AP, HYMAN L, LESKE MC et al. The Barbados Eye Study Group. Features of age-related macular degeneration in a black population. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113 : 728-735.
8. BRESSLER NM, BRESSLER SB, WEST SK et al. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107 : 847-852.
9. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration : AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123 : 1570-1574.
10. HAIMOVICI R, GANTZ DL, RUMELT S et al. The lipid composition of drusen, Bruch's membrane, and sclera by hot stage polarizing light microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 : 1592-1599.
11. MULLINS RF, HAGEMAN GS. Human ocular drusen possess novel core domains with a distinct carbohydrate composition. *J Histochem Cytochem*, 1999, 47 : 1533-1540.
12. DENTCHEV T, MILAM AH, LEE VM et al. Amyloid-beta is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol Vis*, 2003, 9 : 184-190.

13. ISHIBASHI T, PATTERSON R, OHNISHI Y et al. Formation of drusen in the human eye. *Am J Ophthalmol*, 1986, *101* : 342-353.
14. LI CM, CLARK ME, CHIMENTO MF et al. Apolipoprotein localization in isolated drusen and retinal apolipoprotein gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, *47* : 3119-3128.
15. ANDERSON DH, MULLINS RF, HAGEMAN GS et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*, 2002, *134* : 411-431.
16. NOZAKI M, RAISLER BJ, SAKURAI E et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, *103* : 2328-2333.
17. MUKESH BN, DIMITROV PN, LEIKIN S et al. Five-year incidence of age-related maculopathy : the Visual Impairment Project. *Ophthalmology*, 2004, *111* : 1176-1182.
18. BUCH H, NIELSEN NV, VINDING T et al. 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy : the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*, 2005, *112* : 787-798.
19. KLEIN R, KLEIN BE, KNUDTSON MD et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration : the BeaverDam Eye Study. *Ophthalmology*, 2007, *114* : 253-262.
20. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001, *119* : 1417-1436.
21. SOUBRANE G. Drusen. In : G Coscas. *Dégénérescences maculaires liées à l'âge*. Paris, Masson, 1991, p. 177-178.
22. MIMOUN G, SOUBRANE G, COSCAS G. Les drusen maculaires. *J Fr Ophtalmol*, 1990, *13* : 511-530.
23. ZWEIFEL SA, IMAMURA Y, SPAIDE TC et al. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2010, *117* : 1775-1781.
24. ZWEIFEL SA, SPAIDE RF, CURCIO CA et al. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*, 2010, *117* : 303-312.
25. SMITH RT, SOHRAB MA, BUSUIOC M, BARILE G. Reticular macular disease. *Am J Ophthalmol*, 2009, *148* : 733-743.
26. ARNOLD JJ, SARKS SH, KILLINGSWORTH MC, SARKS JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina*, 1995, *15* : 183-191.
27. SARKS J, ARNOLD J, HO IV et al. Evolution of reticular pseudodrusen. *Br J Ophthalmol*, 2011, *95* : 979-985.
28. COHEN SY, DUBOIS L, TADAYONI R et al. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 2007, *91* : 354-359.
29. KLEIN R, MEUER SM, KNUDTSON MD et al. The epidemiology of retinal reticular drusen. *Am J Ophthalmol*, 2008, *145* : 317-326.

Dégénérescence maculaire atrophique liée à l'âge

S.Y. Cohen, T. Grenet

La dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique, appelée également atrophie géographique de l'épithélium pigmentaire rétinien, est l'une des deux formes avancées de DMLA. Elle correspond à l'évolution naturelle de la maladie lorsque des néovaisseaux ne se développent pas. La DMLA atrophique est très fréquente, probablement plus fréquente que la DMLA exsudative. Selon des données classiques, elle est responsable de 20 % des cas de cécité légale due à la DMLA [1]. Cependant, ces données épidémiologiques déjà anciennes sont probablement fausses, d'une part en raison du vieillissement croissant de la population et d'autre part de la meilleure prise en charge des formes exsudatives permettant de limiter le nombre de patients évoluant vers la cécité légale dans cette forme. L'atrophie géographique est habituellement bilatérale et symétrique.

Épidémiologie

L'atrophie géographique est présente chez 3,5 % des personnes de plus de 75 ans dans la population américaine et hollandaise [2, 3].

L'atrophie géographique est plus fréquente chez les patients caucasiens que chez les patients noirs. La prévalence de l'atrophie géographique augmente avec l'âge jusqu'à 22 % de la population âgée de plus de 90 ans [4].

Histologie

Les études histologiques mettent en évidence l'absence d'épithélium pigmentaire dans les zones d'atrophie géographique avec une perte

des photorécepteurs [5]. Le degré d'atteinte de la choriocapillaire est variable. La choriocapillaire peut être totalement absente.

La pathogénie de l'atrophie géographique est discutée : disparition primitive des photorécepteurs, apoptose initiale des cellules de l'épithélium pigmentaire, insuffisance vasculaire choroïdienne.

Diagnostic

L'atrophie géographique est facilement diagnostiquée au fond d'œil, elle correspond à une zone de perte de l'épithélium pigmentaire, plus claire que la rétine avoisinante, à travers laquelle des vaisseaux choroïdiens peuvent être observés.

En auto-fluorescence, l'atrophie apparaît sombre. On observe fréquemment des zones hyper-auto-fluorescentes de voisinage, pouvant correspondre à l'accumulation d'une lipofuschine anormale contenant un dérivé fortement auto-fluorescent, le A2E. Ce composé est un dérivé du métabolisme de la vitamine A. La présence et la localisation de zones hyper-autofluorescentes pourraient être un marqueur de l'apparition ultérieure de l'atrophie [6].

En angiographie à la fluorescéine, l'atrophie géographique peut donner lieu à une hyper-fluorescence très précoce suivie d'une décroissance progressive de cette zone hyper-fluorescente lorsque la choriocapillaire est préservée. En revanche, dans les formes plus évoluées, lorsque la choriocapillaire a disparu, l'hyperfluorescence est d'apparition tardive correspondant à une simple imprégnation sclérale. L'atrophie géographique donne donc lieu à un effet fenêtre

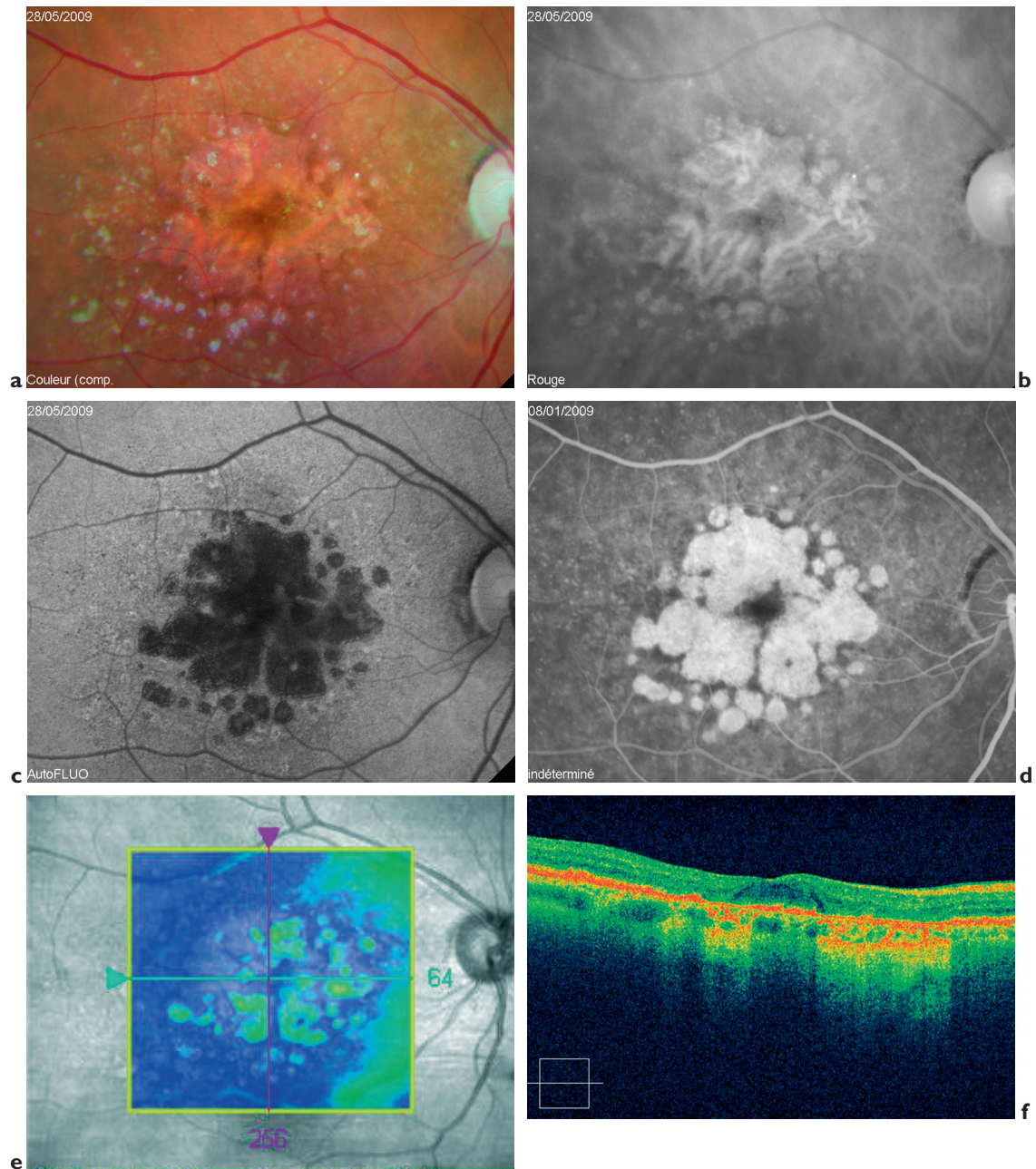


Figure 5-1. Forme typique de dégénérescence maculaire atrophique. Clichés en couleur (a), en lumière rouge (b), en auto-fluorescence (c), temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine (d), cartographie de l'OCT(e), coupe horizontale de l'OCT (f). L'atrophie apparaît au fond d'œil sous la forme d'une plage dépigmentée inhomogène avec épargne centrale relative. On note des drusen calcifiés de voisinage (a). Les limites de l'atrophie sont bien perçues sur les clichés en lumière rouge (b) ainsi que sur les clichés en auto-fluorescence (c). Les plages atrophiques se colorent progressivement au cours de l'angiographie à la fluorescéine (d). La cartographie de l'OCT montre une image simplement inhomogène dans le cas présent (e). Les coupes horizontales sont plus démonstratives montrant une hyper-réflexivité postérieure localisée dans les zones atrophiques (f).

mais avec une transmission soit de la fluorescence choriocapillaire soit de la fluorescence sclérale, selon le degré d'atrophie de la choriocapillaire.

En angiographie au vert d'indocyanine, l'atrophie est habituellement silencieuse aux temps précoce et intermédiaire. Au temps tardif, les plages atrophiques apparaissent comme des lésions

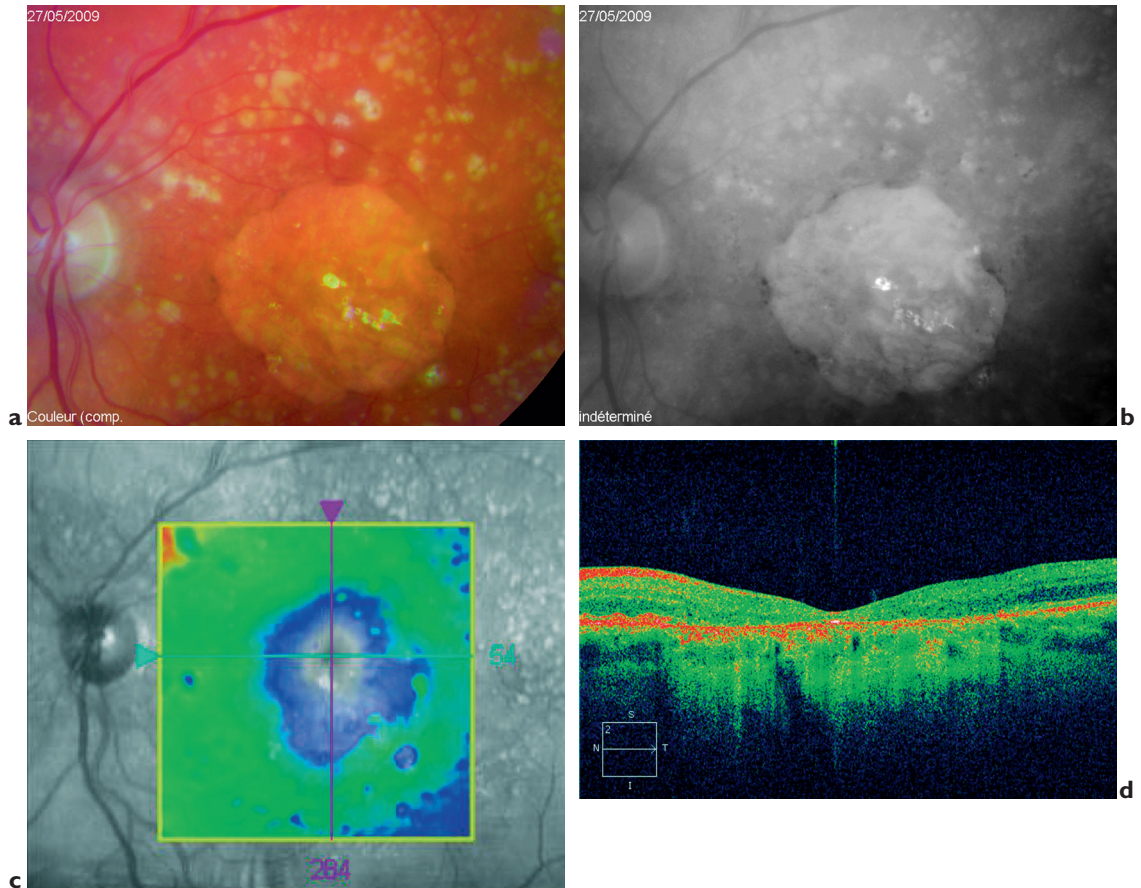


Figure 5-2. Plaque atrophique étendue sévère. Clichés en couleur (a), en lumière rouge (b), cartographie de l'OCT (c), coupe horizontale (d). La plaque atrophique mesure ici 2 diamètres papillaires. On note un drusen calcifié paracentral. L'OCT montre un amincissement important de la rétine sensorielle.

sombres, le colorant ne pouvant s'accumuler à l'intérieur de l'épithélium pigmentaire.

En OCT, les plages d'atrophie donnent lieu à des signes spécifiques. Le plus fréquent est l'existence d'une zone d'hyperréflexivité postérieure liée à l'absence d'atténuation du faisceau par l'épithélium pigmentaire.

Une forme typique de DMLA atrophique, avec ses aspects au fond d'œil, en lumière rouge, en auto-fluorescence, angiographie à la fluorescéine et OCT est rapportée à la Figure 5-1.

L'examen permet d'apprécier l'intégrité des couches de la rétine sensorielle (Figure 5-2). L'atrophie est caractérisée par la perte des photo-récepteurs et des couches externes de la rétine avec un maintien des couches internes plus prolongé [7]. Dans les formes majeures, la rétine sensorielle disparaît complètement. Il a été rapporté récemment, l'existence de microkystes intrarétiniens chez des patients ayant des plages atrophiques (Figure 5-3). Ces microkystes ne doivent pas être

confondus avec des manifestations de DMLA exsudative [8].

Évolution

L'atrophie géographique se développe soit parallèlement à la disparition de drusen, soit dans un contexte d'anomalie de l'épithélium pigmentaire avec hypopigmentation et altérations pigmentaires variées. Selon l'étude *Beaver Dam*, 8 % des yeux ayant des drusen de plus de 250 microns développent une atrophie géographique dans les 5 ans [2].

Plus rarement, l'atrophie géographique se développe dans les suites de la réapplication d'un décollement de l'épithélium pigmentaire [9].

Fréquemment, l'atrophie se développe en plusieurs points simultanément. Ces points s'étendent progressivement jusqu'à se rejoindre et coalescer

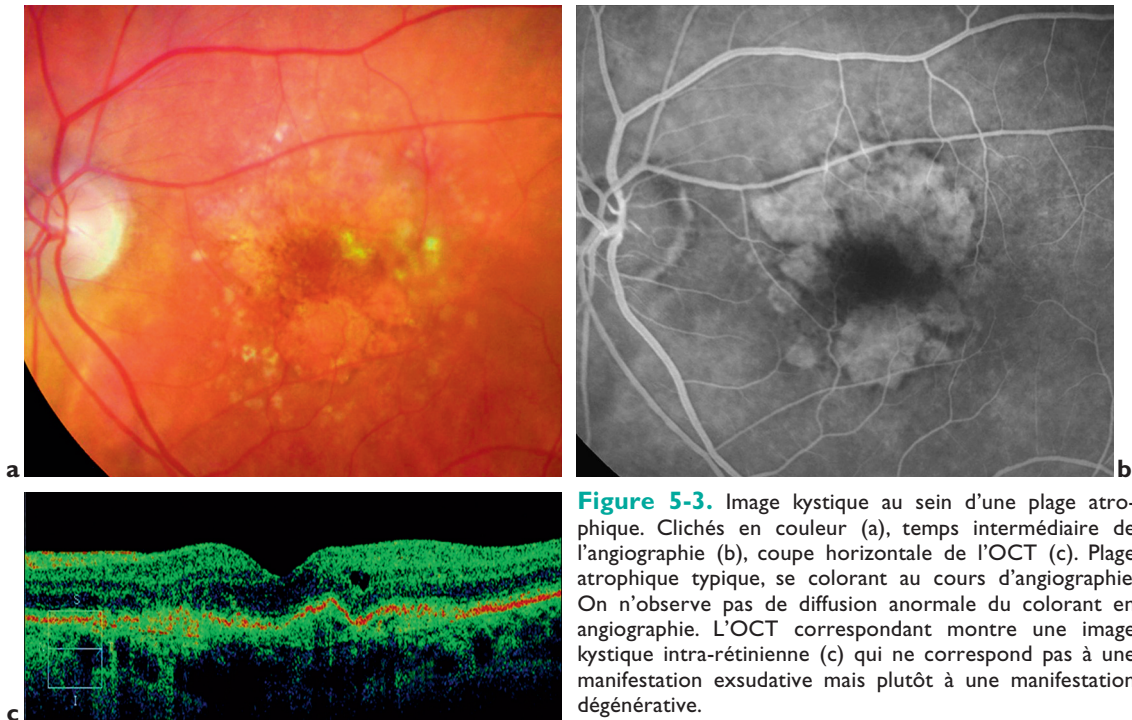


Figure 5-3. Image kystique au sein d'une plaque atrophique. Clichés en couleur (a), temps intermédiaire de l'angiographie (b), coupe horizontale de l'OCT (c). Plaque atrophique typique, se colorant au cours d'angiographie. On n'observe pas de diffusion anormale du colorant en angiographie. L'OCT correspondant montre une image kystique intra-rétinienne (c) qui ne correspond pas à une manifestation exsudative mais plutôt à une manifestation dégénérative.

(Figure 5-4). La forme prise par l'atrophie peut être homogène et ronde (Figure 5-5) mais cette éventualité est rare. Plus souvent, la forme atrophique prend l'aspect de plusieurs zones focales séparées (« *patchy* ») (Figure 5-6) ou se développe en « fer à cheval » (Figure 5-7) [10]. Habituellement, l'atrophie géographique se développe en péri-fovéal, épargnant le centre de la fovéa. Elle s'étend progressivement au cours du temps, venant progressivement menacer le centre de la fovéa. Cette épargne centrale relative pourrait être due à un effet protecteur du pigment xanthophylle, ou être due à la concentration maximale de bâtonnets dans cette zone de rétine péri-fovéale.

L'apparition de l'atrophie peut être prévue s'il existe des zones hyper-auto-fluorescentes autour des plaques préexistantes (Figure 5-4).

L'élargissement sur deux ans est d'environ 2,2 surfaces papillaires. L'atrophie s'étend jusqu'à environ une surface de 5 diamètres papillaires, puis le rythme d'extension diminue. Une néo-vascularisation choroïdienne peut se développer sur les berges de l'atrophie. Le risque a été estimé à 2 % à 2 ans et à 11 % à 4 ans chez les patients ayant une DMLA atrophique, bilatérale, sans néovaisseau à l'inclusion [11].

Retentissement fonctionnel

Le retentissement fonctionnel de l'atrophie géographique est très variable en fonction de l'implication ou non de la fovéola. L'acuité visuelle peut être longtemps préservée, en particulier testée de loin, lettre par lettre. Les zones atrophiques correspondent à des zones de scotomes absolus. Le retentissement sur la lecture est souvent assez précoce en raison de scotomes para-centraux empêchant les mouvements de saccades nécessaires à la lecture. Le retentissement de l'affection est donc fréquemment sous-estimé dans la littérature. Lorsque l'atrophie se rapproche du point de fixation, les patients peuvent ressentir des sensations de baisse de vision rapide, voire des métamorphopsies.

Les patients ayant une atteinte centrale ont donc une baisse de vision marquée. En dehors de cela, les principales plaintes sont liées à la diminution de la vitesse de lecture ou la difficulté de reconnaissance des visages. Par ailleurs, les patients ont une baisse profonde et précoce de l'adaptation à l'obscurité. Ils ont également une perte importante de la vision des contrastes, même lorsque l'acuité visuelle est satisfaisante.

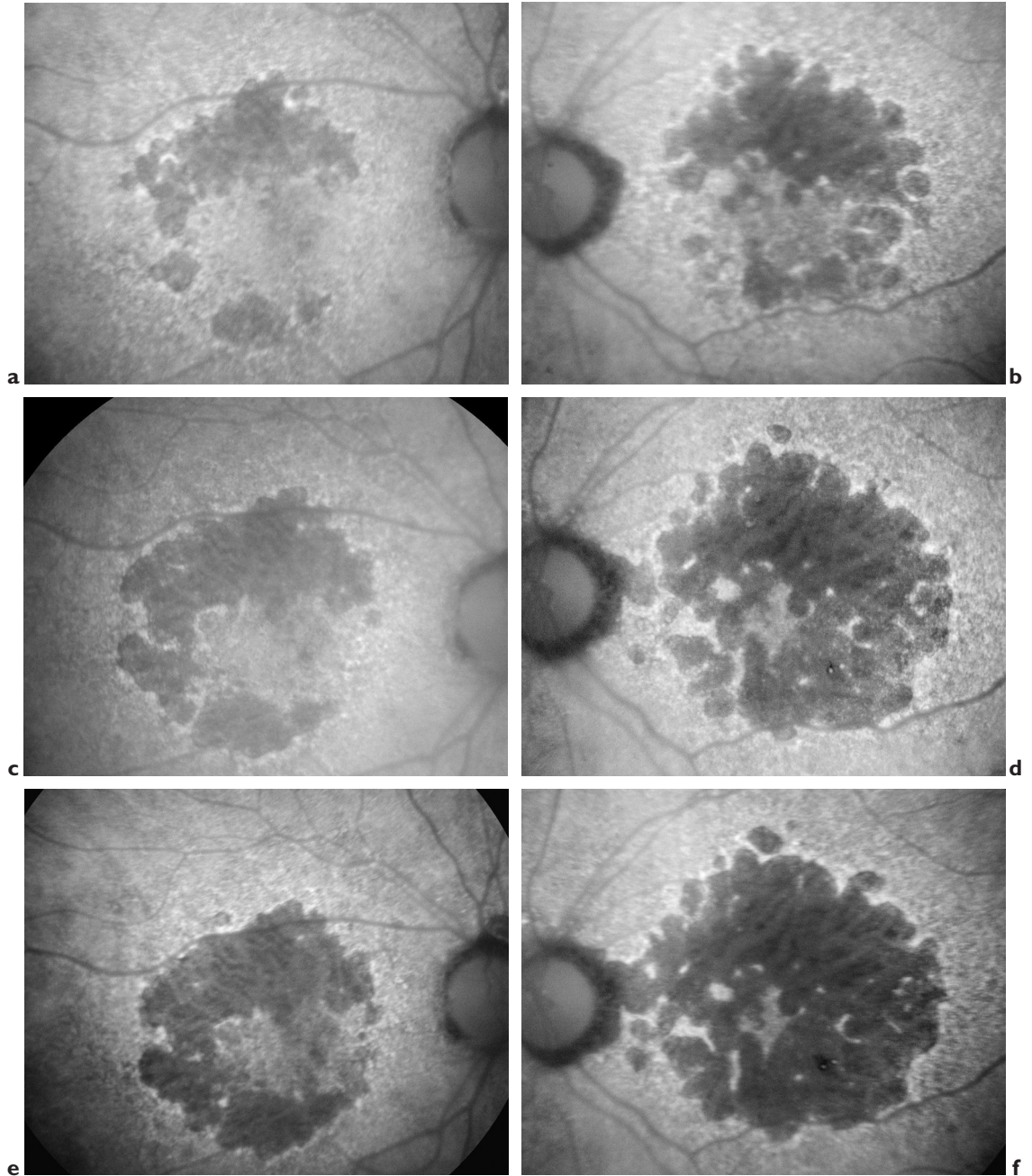


Figure 5-4. Évolution sur 3 ans de deux plaques atrophiques bilatérales. Clichés en auto-fluorescence pris en 2007 (a et b), 2009 (c et d), 2011 (e et f). En 2007, les plaques atrophiques de l'œil droit sont bien séparées les unes des autres à la partie inférieure de la macula. Elles sont déjà coalescentes à la partie supérieure de la macula (a et b). Progressivement, ces plaques vont s'élargir, se regrouper l'une et l'autre, sans qu'il soit possible de les distinguer. L'évolution de l'œil gauche est également assez spectaculaire avec des « patches » d'atrophie évoluant progressivement vers la constitution d'une plaque atrophique plus homogène. Notez les liserés autour des plaques atrophiques correspondant à des zones où l'atrophie va se développer au cours du temps.

La lecture est habituellement altérée en raison de facteurs multiples (scotomes para-centraux, diminution de la sensibilité au contraste, nécessité d'un éclairage puissant).

L'évolution de la maladie se fait vers une aggravation progressive. Ainsi, parmi les yeux ayant une acuité visuelle de plus de 4/10^e, 50 % d'entre eux vont perdre trois lignes d'acuité visuelle ou

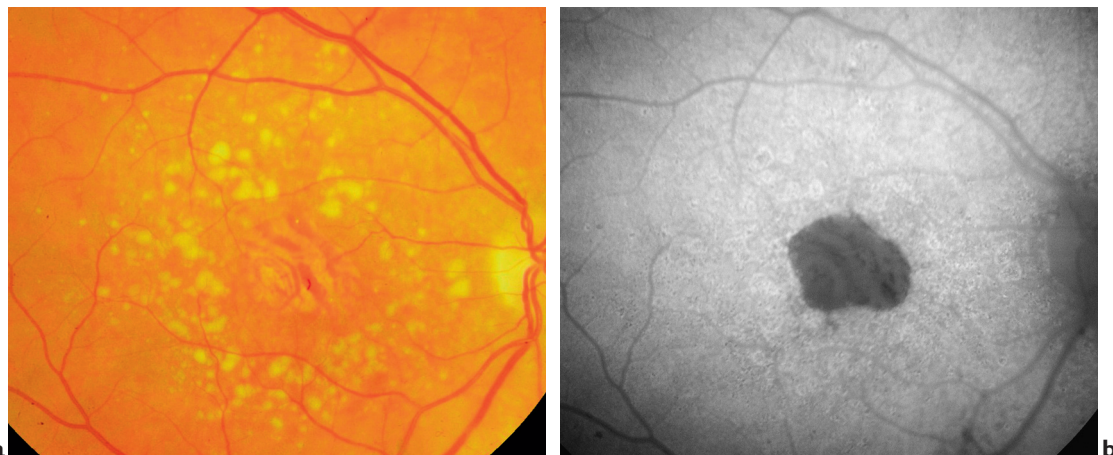


Figure 5-5. Atrophie centrale ronde. Clichés en couleur (a) et en auto-fluorescence (b). L'existence d'une plaque atrophique centrale homogène est une éventualité assez rare dans la dégénérescence maculaire atrophique.

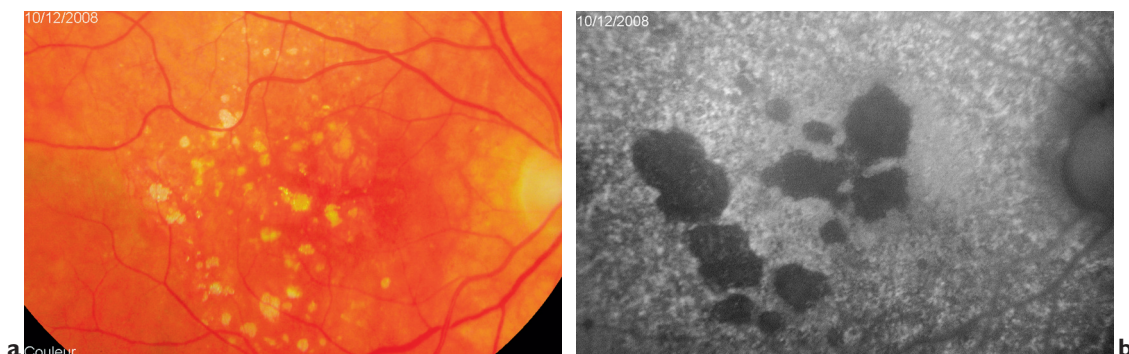


Figure 5-6. Atrophie se développant en « patches ». Clichés en couleur (a) et en auto-fluorescence (b). Les plaques atrophiques sont beaucoup mieux visualisées en auto-fluorescence. Elles apparaissent indépendantes l'une de l'autre, bien individualisées.

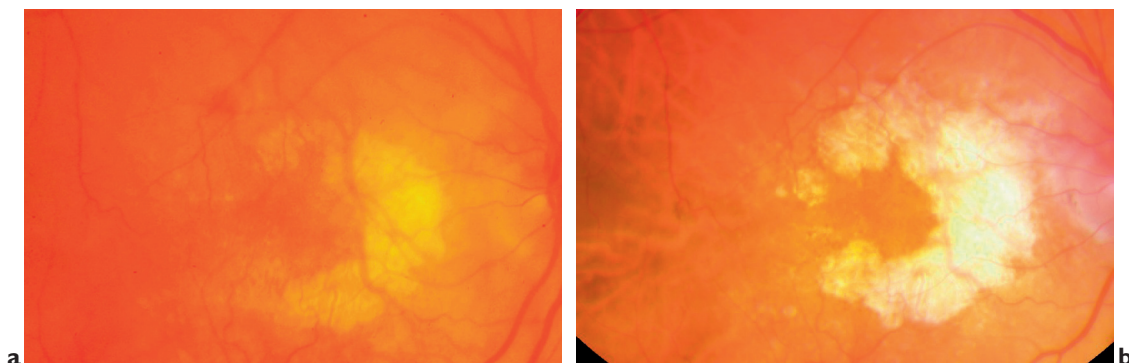


Figure 5-7. Évolution sur deux ans d'une plaque atrophique se développant en « fer à cheval ». En 2009, l'atrophie est localisée à la partie nasale de la macula (a). Elle s'est étendue progressivement sur deux ans pour concerner à présent la partie temporale de la macula où l'on note une épargne centrale persistante malgré l'extension des plaques atrophiques.

plus dans les deux ans et 25 % vont perdre 6 lignes ou plus d'acuité visuelle [12].

Approches thérapeutiques

Différentes approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation. Les plus avancées sont d'une part l'interférence avec le cycle visuel, et d'autre part la neuro-protection.

L'étude la plus avancée concernant l'interférence avec le cycle visuel porte sur le Fenretinide. Ce produit est administré par voie orale. Il empêche l'accumulation et l'absorption du rétinol par l'épithélium pigmentaire. Le but est donc d'empêcher l'accumulation de dérivés toxiques de la vitamine A dont le dérivé A2E. L'étude de phase II, qui n'est pas encore publiée, montre une diminution significative de l'extension des plages atrophiques et donc un ralentissement de la progression de la maladie.

Cette étude a évalué 246 patients ayant une atrophie géographique. Les patients ont été randomisés en trois cohortes, recevant un comprimé de 100 ou 300 mg de Fenretinide versus placebo pendant deux ans. La taille des lésions rétinienne a été mesurée par photographie couleur, auto-fluorescence du fond d'œil et angiographie à la fluorescéine. Le Fenretinide a semblé être bien toléré, malgré une gêne à la vision nocturne. À la conclusion de l'étude, le risque d'évolution vers une néovascularisation choroïdienne a été de 18,3 % dans le groupe placebo contre 9,2 % dans les groupes traités avec une différence statistiquement significative.

Les résultats sur la progression de l'atrophie semblent montrer une tendance à la diminution de la progression dans les groupes traités en particulier lorsque le rétinol et sa protéine transporteuse, le *retinol binding protein* (RBP), sont réduits de façon substantielle dans le sérum. En effet, 43 % des patients recevant 300 mg de Fenretinide présentaient une diminution significative du RBP. Ces patients avaient une progression médiane de l'atrophie de 30 % à deux ans comparée à une croissance de 50 % dans le groupe placebo. Il s'agit donc de résultats encore partiels mais intéressants sur l'efficacité potentielle d'un médicament donné en comprimé pour ralentir la progression de la maladie.

Un implant suturé à la sclère, susceptible de relarguer un facteur de croissance appelé CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) a été mis au point. Cet implant est actuellement appelé NT-501. Seuls les résultats chez l'animal ont été publiés à ce jour [13, 14], mais les résultats à 18 mois d'une étude chez l'homme comparant deux doses différentes

de CNTF comparées à une intervention chirurgicale fantôme ont été présentés récemment.

Le critère principal de jugement a été l'acuité visuelle à un an. Les autres critères comportaient l'évolution de l'acuité visuelle, la surface de l'atrophie géographique et les modifications de l'épaisseur rétinienne. Une stabilisation de l'acuité visuelle (perte de moins de 3 lignes sur l'échelle ETDRS) a été obtenue dans le groupe à forte dose comparé au groupe à faible dose et au groupe témoin, à 12 et 18 mois. Une différence de 10 lettres entre le groupe à forte dose et les autres groupes à 12 et 18 mois a été obtenue. Une augmentation de l'épaisseur de la rétine sensorielle a été observée dès 4 mois après implantation, maintenue tout au long du suivi. De même, le rythme de progression de l'atrophie géographique a été réduit dans les groupes traités par rapport au groupe placebo à 12 et 18 mois. L'implant semble avoir été très bien toléré.

Cette étude est extrêmement intéressante puisqu'elle semble montrer la possibilité de diminuer le rythme de progression de l'atrophie géographique et de maintenir une acuité visuelle chez les patients ayant une DMLA atrophique au moyen d'une intervention chirurgicale unique permettant le relargage du produit pendant 18 mois.

L'atrophie est l'une des deux formes avancées de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Elle est d'évolution lente et associée à une acuité visuelle conservée jusqu'à ce que l'atrophie concerne la fovéa. Les zones atrophiques sont bien visibles au fond d'œil, sur les clichés en lumière rouge, et sur les clichés en auto-fluorescence. Il n'y a pas de traitement ayant fait la preuve de son efficacité sur les formes atrophiques de DMLA mais des molécules permettant de ralentir son évolution sont en cours d'évaluation, avec des résultats intermédiaires encourageants.

RÉFÉRENCES

1. MAGUIRE P, VINE AK. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*, 1986, 102 : 621-625.
2. KLEIN R, KLEIN BE, JENSEN SC, MEUER SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1997, 104 : 7-21.
3. VINGERLING JR, DIELEMANS I, HOFMAN A et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 1995, 102 : 205-210.

4. HIRVELA H, LUUKINEN H, LAARA E et al. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology*, 1996, *103* : 871-877.
5. SARKS JP, SARKS SH, KILLINGSWORTH MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye*, 1988, *2* : 552-577.
6. BEARELLY S, KHANIFAR AA, LEDERER DE et al. Use of fundus autofluorescence images to predict geographic atrophy progression. *Retina*, 2011, *31* : 81-86.
7. SCHMITZ-VALCKENBERG S, FLECKENSTEIN M, GÖBEL AP et al. Optical coherence tomography and autofluorescence findings in areas with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, *52* : 1-6.
8. COHEN SY, DUBOIS L, NGHIEM-BUFFET S et al. Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol*, 2010, *150* : 211-217.
9. CASSWELL AG, KOHEN D, BIRD AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly : classification and outcome. *Br J Ophthalmol*, 1985, *69* : 397-403.
10. BINDEWALD A, BIRD AC, DANDEKAR SS et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, *46* : 3309-3314.
11. SUNNESS JS, RUBIN GS, APPELGATE CA et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*, 1997, *104* : 1677-1691.
12. SUNNESS JS, GONZALEZ-BARON J, BRESSLER NM et al. The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999, *106* : 910-919.
13. EMERICH DF, THANOS CG. NT-501 : an ophthalmic implant of polymer-encapsulated ciliary neurotrophic factor-producing cells. *Curr Opin Mol Ther*, 2008, *10* : 506-515.
14. LI Y, TAO W, LUO L, HUANG D et al. CNTF induces regeneration of cone outer segments in a rat model of retinal degeneration. *PLoS One*, 2010, *5* : e9495.

Formes cliniques de la DMLA exsudative

E. Souied, K. Atmani, G. Querques

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative est caractérisée par l'apparition et le développement de vaisseaux néoformés provenant de la choroïde. Ces néovaisseaux, en laissant diffuser du sang et des fluides, ont un effet délétère sur la rétine et donc sur la fonction visuelle. La DMLA exsudative comporte deux principaux phénotypes, liés à la nature histologique de ces néovaisseaux. Il convient ainsi de distinguer les néovaisseaux choroïdiens occultes, sous-épithéliaux, qui se développent principalement entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire, et les néovaisseaux visibles, pré-épithéliaux, qui prolifèrent en avant du plan de l'épithélium pigmentaire.

Néovaisseaux choroïdiens occultes

Ils représentent le phénotype le plus fréquent et le plus caractéristique de la DMLA exsudative, et constituent environ 85 % des cas de diagnostic récent. Ils sont donc la forme majeure de cette affection. Ils correspondent aux néovaisseaux de type 1 dans la classification de Gass [1].

Signes cliniques

Les néovaisseaux choroïdiens occultes peuvent passer longtemps inaperçus, les signes fonctionnels n'apparaissant que dans la forme décompensée. Dans ce cas, la baisse visuelle est souvent

modérée, avec ou sans métamorphopsies. Lors du premier examen, l'acuité visuelle est comprise dans la moitié des cas entre 3 et 6/10^e, et elle est supérieure à 6/10^e dans un quart des cas [2].

L'examen biomicroscopique du fond d'œil, réalisé à l'aide d'une lentille de contact permettra de mettre en évidence les signes exsudatifs liés à la perméabilité anormale des néovaisseaux choroïdiens. Le décollement séreux rétinien (DSR) à l'origine du syndrome fonctionnel est habituellement limité ; les hémorragies rétinienues, souvent peu abondantes, sont rares même si les néovaisseaux occultes se compliquent dans certains cas d'hématomes sous-rétiens très étendus. Les exsudats lipidiques profonds sont plus fréquents, tandis que l'œdème maculaire cystoïde, inhabituel dans la forme débutante, apparaît plus tardivement. Enfin, les signes précurseurs de DMLA, à type de drusen ou d'anomalies pigmentaires, sont présents.

Angiographie à la fluorescéine

Les néovaisseaux choroïdiens occultes se manifestent aux temps précoces par une zone d'hypo-fluorescence relative. Exceptionnellement, il est possible de visualiser un pseudo-lacis d'apparition très précoce, fugace, qui disparaît au temps moyen sans diffusion. Au sein de la zone hypo-fluorescente, vont apparaître progressivement des petites plages hyperfluorescentes irrégulières et inhomogènes, aux contours imprécis. Cette hyperfluorescence augmente progressivement de manière toujours inhomogène, avec une diffusion

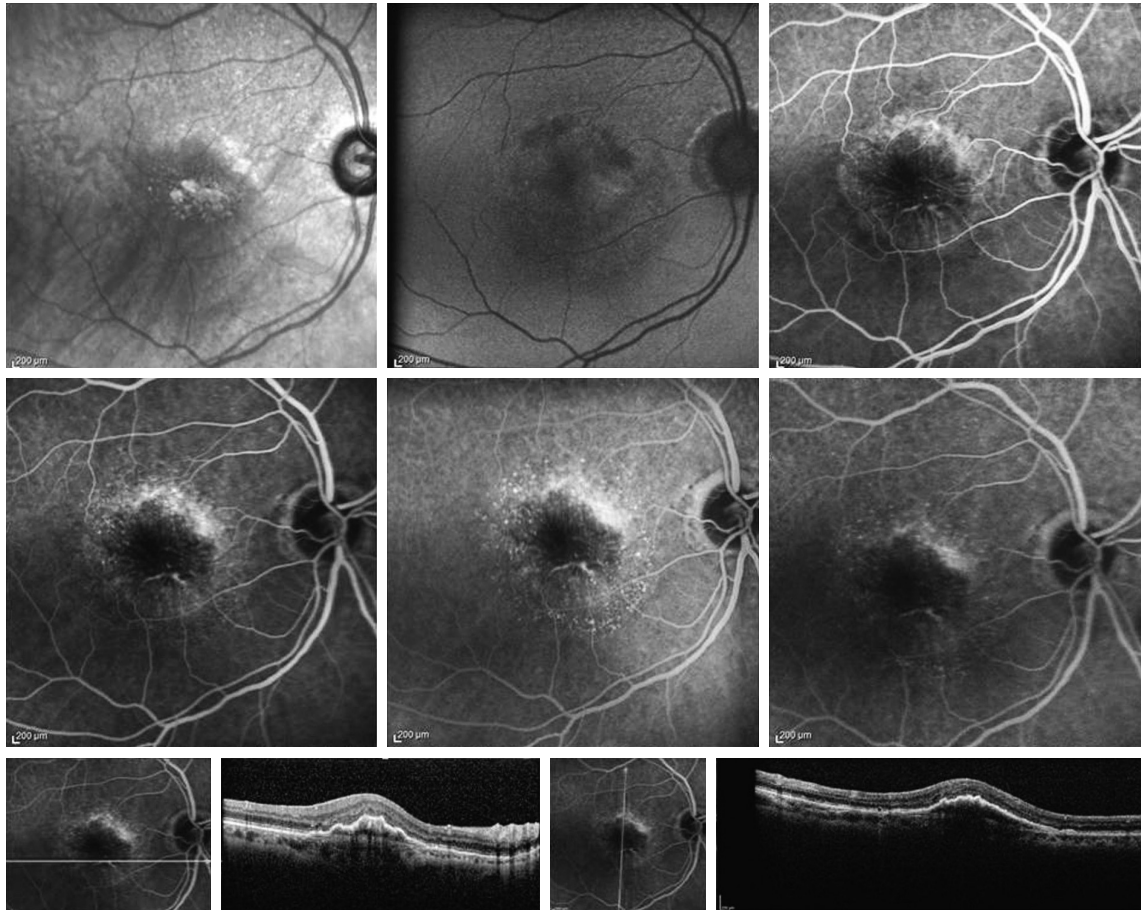


Figure 6-1. Néovaisseaux choroïdiens rétro-fovéolaires de type occulte.

En haut, à gauche : Image en infrarouge permettant de visualiser les drusen réticulés diffus, prédominant dans la partie supérieure du pôle postérieur. On visualise également des altérations de l'épithélium pigmentaire, d'aspect inhomogène, hyperréfléctif.

En haut, au centre : cliché en auto-fluorescence permettant de distinguer l'auto-fluorescence des drusen réticulés et un certain degré d'auto-fluorescence, correspondant au décollement séreux rétinien résiduel.

Séquence angiographique en haut, à droite et deuxième ligne : on observe de nombreux pin-points inhomogènes qui correspondent aux néovaisseaux choroïdiens rétro-fovéolaires de type occulte. À noter de nombreux plis de rétraction de l'épithélium pigmenté ainsi qu'un DEP à bords inhomogènes, d'aspect fibro-vasculaire. Les coupes en OCT permettent de retrouver le DEP fibro-vasculaire, festonné, irrégulier à contenu trouble, modérément hyporéfléctif.

modérée de colorant et parfois une imprégnation à faible contraste du décollement séreux rétinien associé. Des petits points plus intensément hyperfluorescents, en tête d'épingle (*pin-points*), apparaissent tardivement et parsèment l'ensemble de la zone de néovascularisation et de décollement séreux rétinien [3]. Ils sont plus facilement identifiables sur les bords de la lésion néovasculaire, accentuant par leur présence l'aspect « mal défini » des limites de la lésion néovasculaire (Figure 6-1). Ils sont quasi-constants et sont très évocateurs des néovaisseaux choroïdiens occultes. Les néovaisseaux

choroïdiens occultes s'accompagnent d'un décollement de l'épithélium pigmentaire qui sera plus facilement visualisé en OCT.

Angiographie au vert d'indocyanine

C'est l'examen qui permet de visualiser au mieux les néovaisseaux choroïdiens occultes. Elle permet de convertir les néovaisseaux choroïdiens occultes en fluorescéine en un réseau néovasculaire bien délimité et parfaitement identifiable en

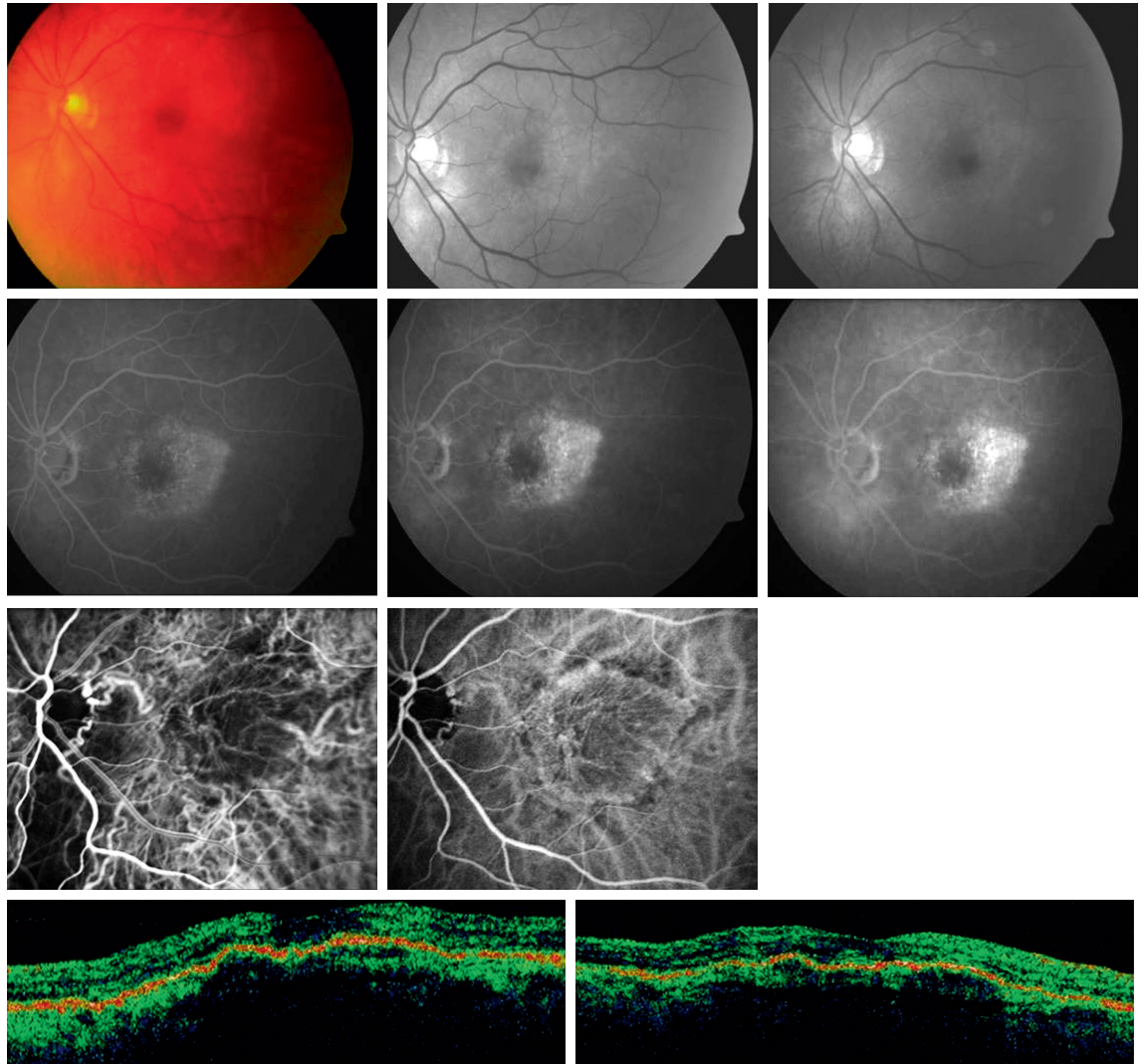


Figure 6-2. DMLA exsudative : néovaisseaux occultes rétro-fovéolaires.

En haut, à gauche : sur le cliché couleur, le DEP est difficilement visible. Il n'y a pas de décollement séreux rétinien associé, il n'y a pas d'hémorragie. En haut, au centre, cliché anérythre : on distingue une zone grisâtre qui correspond au décollement de l'épithélium pigmentaire, sur une surface irrégulière de 2 à 3 diamètres papillaires. En haut, à droite, cliché en lumière bleue : on distingue un DEP festonné avec un respect du pigment xanthophylle, dans l'aire fovéolaire.

Sur la deuxième ligne, en angiographie à la fluorescéine : on voit s'imprégner progressivement le DEP festonné, irrégulier, associé à de nombreux pin-points. Il n'y a pas de décollement séreux associé.

Sur la troisième ligne, en angiographie au vert d'indocyanine : on voit s'imprégner une plaque de néovaisseaux choroïdiens, rétro-fovéolaires, sur une surface de 3 diamètres papillaires. La plaque de néovaisseaux choroïdiens rétro-fovéolaires est bien limitée.

Sur la quatrième ligne, coupes en OCT, horizontale et verticale : on observe un DEP festonné, irrégulier. Il n'y a pas de décollement séreux associé. Il n'y a pas d'épaississement de la rétine neurosensorielle, ni de logette intrarétinienne.

infracyanine dans 55 à 86 % des cas [4, 5], surtout grâce à l'ophtalmoscopie à balayage laser (SLO) [6]. Aux temps précoces, les vaisseaux centraux se divisent en fins rameaux divergents donnant une image en dentelle ; le lacis néovasculaire est souvent entouré d'un halo sombre hypofluorescent qui correspond au décollement de l'épithélium pigmentaire. Aux temps tardifs, soit 30 à 35 min après l'injection du colorant, la plage d'hyperfluorescence est le plus souvent bien délimitée et plus étendue que la lésion initiale (Figure 6-2).

Tomographie en cohérence optique

Cet examen, devenu incontournable, permet d'identifier et d'analyser les signes indirects de la néovascularisation choroïdienne, la membrane néovasculaire elle-même n'étant pas visible. Selon le stade évolutif, la présence d'un soulèvement ou d'un décollement de l'épithélium pigmentaire est la règle (98 % des cas). Ce soulèvement, discret et peu saillant au stade de début, est la membrane de Bruch par un espace hyporéfléctif. Le décollement de l'épithélium pigmentaire peut dans d'autres cas devenir très étendu, très saillant. La présence

de néovaisseaux occultes peut être suspectée devant un aspect irrégulier, fragmenté ou épaissi de l'épithélium pigmentaire (Figures 6-1 et 6-2).

La présence de fluide intrarétinien (90 % des cas) peut se manifester par une infiltration diffuse de la rétine neurosensorielle, des logettes cystoïdes au sein de la rétine neurosensorielle ou un décollement séreux rétinien.

Évolution spontanée

L'évolution spontanée des néovaisseaux choroïdiens occultes décompensés peut se faire schématiquement selon quatre modes principaux : évolution prolongée sur le mode occulte, développement d'un décollement de l'épithélium pigmentaire, apparition d'une néovascularisation choroïdienne visible, et évolution vers un aspect cicatriciel.

Évolution sur le mode sous-épithélial

Elle représente 30 à 33 % des cas [7]. Les néovaisseaux choroïdiens sont peu actifs. Les signes exsudatifs sont limités. L'acuité visuelle est stable, entre 2 et 3/10, sans gêne fonctionnelle importante. En angiographie à la fluorescéine et au vert d'infracyanine, les phénomènes de diffusion restent limités.

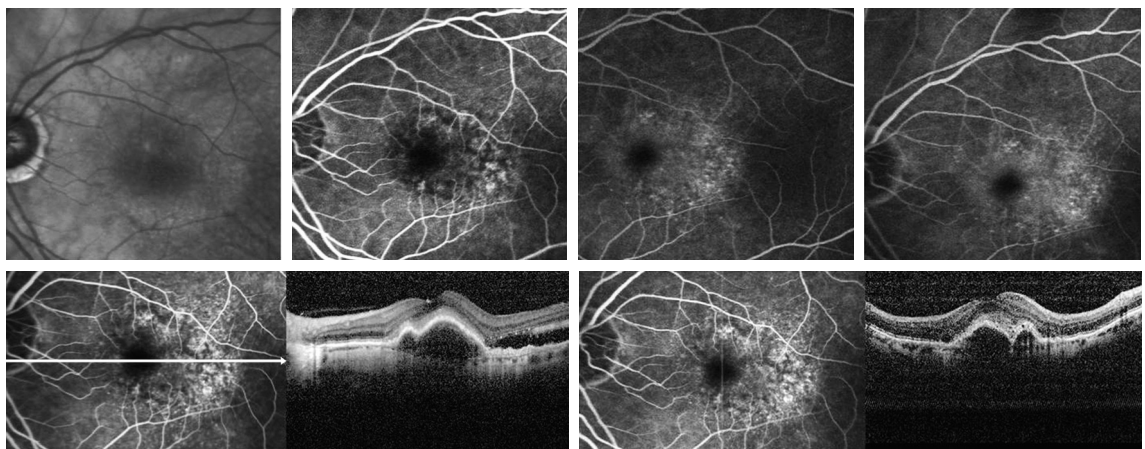


Figure 6-3. Néovaisseaux choroïdiens rétro-fovéolaires de type occulte avec décollement séreux rétinien et DEP fibrovasculaire.

Sur la première ligne, en haut, à gauche, cliché en infrarouge : on distingue difficilement un décollement de l'épithélium pigmenté qui se traduit par une courbure des vaisseaux rétinien, d'aspect légèrement blanchâtre. Sur les clichés suivants, première ligne, en angiographie à la fluorescéine : imprégnation des néovaisseaux choroïdiens rétro-fovéolaires, à bords mal limités, associés à de nombreux pin-points. On retrouve une diffusion au stade tardif de la séquence angiographique.

Sur la deuxième ligne, coupe horizontale en OCT Spectral Domain : on retrouve un DEP festonné, bilobé, associé à un décollement séreux rétinien en temporal et un épaississement de la rétine neurosensorielle, minime. Sur la coupe horizontale, on retrouve un DEP festonné. Le décollement séreux rétinien n'apparaît pas sur cette coupe ; il est à prédominance temporelle.

Apparition de néovaisseaux visibles

Elle survient dans 39 à 54 % des cas après un an d'évolution des néovaisseaux occultes [7]. Les néovaisseaux visibles présentent les caractéristiques angiographiques qui leur sont propres. Leur étendue est variable, depuis le petit bouquet néovasculaire jusqu'à la vaste membrane s'étalant au-devant de la lésion occulte initiale.

Développement d'un décollement de l'épithélium pigmentaire

Quel que soit le stade évolutif, le soulèvement de l'épithélium pigmentaire peut s'accentuer et s'étendre pour constituer un décollement de l'épithélium pigmentaire à proximité des néovaisseaux choroïdiens occultes. Ces néovaisseaux vont ensuite envahir progressivement l'ensemble du décollement de l'épithélium pigmentaire jusqu'à constituer un décollement fibrovasculaire (Figure 6-3).

Évolution vers une forme cicatricielle terminale

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers une cicatrice maculaire fibro-exsudative, fibro-gliale ou fibro-atrophique.

Néovaisseaux choroïdiens visibles

Les néovaisseaux choroïdiens occultes peuvent, au cours de leur évolution, franchir la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire, pour se développer dans l'espace pré-épithélial. Le terme de néovaisseaux « mixtes » désigne donc ces néovaisseaux à la fois visibles et occultes sur l'angiographie à la fluorescéine, et ceux-ci ont été subdivisés sur la base des résultats du traitement par photothérapie dynamique, en néovaisseaux visibles prédominants (*predominantly classic*) lorsque la composante visible représente plus de 50 % de la surface de la lésion, et en néovaisseaux occultes prédominants (*minimally classic*) dans le cas contraire. Les néovaisseaux choroïdiens visibles « purs » sont le phénotype le moins représentatif de la DMLA exsudative, bien qu'ils soient la première forme clinique décrite de la maladie [8] et la première accessible à un traitement. Ils correspondent aux néovaisseaux choroïdiens de type 2 dans la classification de Gass.

Signes fonctionnels

Les troubles fonctionnels entraînés par les néovaisseaux visibles sont précoces et bruyants. Le syndrome maculaire fonctionnel est évocateur, il associe baisse visuelle, métamorphopsies ou micropsies, et xanthopsie (vision jaune).

La baisse d'acuité visuelle est rapide, s'installant en quelques jours ou semaines. Les métamorphopsies sont intenses et gênantes, et un scotome central ou paracentral est souvent associé.

Signes biomicroscopiques

Les néovaisseaux choroïdiens visibles sont difficiles à identifier au stade précoce. Les signes exsudatifs peuvent cependant les faire suspecter : décollement séreux rétinien, hémorragies rétiniennes ou sous-rétiniennes, exsudats lipidiques. Ces signes indirects traduisent la perméabilité anormale des néovaisseaux dont la constitution histologique est analogue à celle des vaisseaux de la choriocapillaire.

Les néovaisseaux visibles se traduisent en biomicroscopie par un épaississement discret et une perte de la transparence normale de la rétine qui devient blanc grisâtre ou blanc jaunâtre. Les néovaisseaux eux-mêmes ne sont pas identifiables.

Le décollement séreux rétinien est plus ou moins saillant, mis en évidence par le bombement de la ligne de profil antérieur qui se détache de la ligne de profil postérieur, et par la courbure des vaisseaux rétiniens sur ses bords. Les exsudats intrarétiniens sont rares au stade précoce. Plus tard, ils sont fins, profonds, blanc jaunâtre, linéaires, peu abondants autour du décollement séreux rétinien. L'œdème intrarétinien cystoïde peut être très précoce [9]. Des logettes arrondies, claires et translucides, apparaissent dans la rétine interne en particulier dans la zone centrale. Enfin, le décollement de l'épithélium pigmentaire est exceptionnel dans le cas des néovaisseaux visibles. Les néovaisseaux eux-mêmes ne sont pas identifiables.

Angiographie à la fluorescéine

Les néovaisseaux visibles ont un aspect caractéristique en angiographie à la fluorescéine. Ils présentent une hyperfluorescence très précoce, avant l'imprégnation des artérioles maculaires, localisée et bien délimitée au début (Figure 6-4). Leur fluorescence est d'emblée très intense, avec des rameaux néovasculaires typiquement en radiaires, en « roue de bicyclette » ou en « éventail ». Parfois, un ou plusieurs vaisseaux nourriciers centraux s'épanouissent en rameaux, s'anastomosent entre

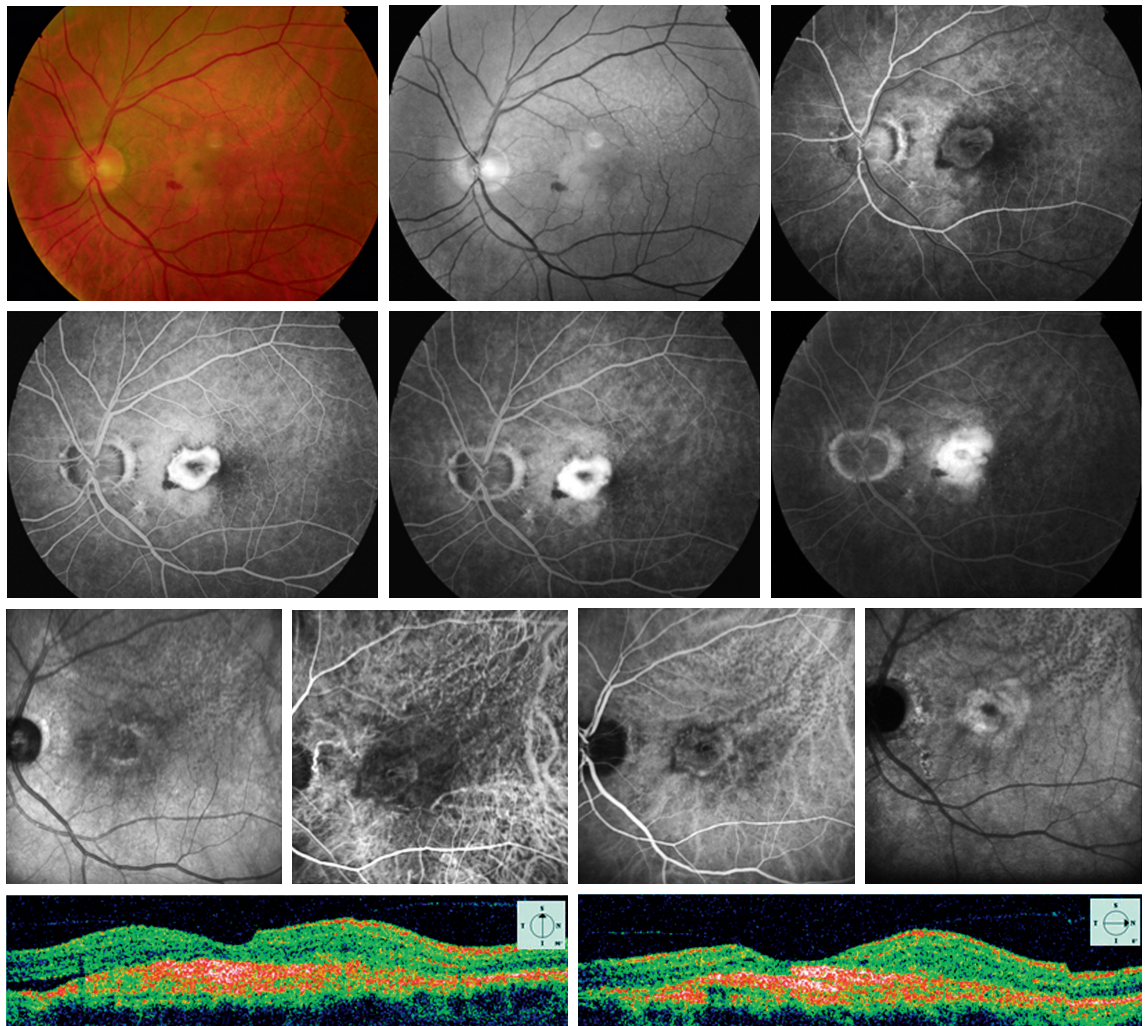


Figure 6-4. DMLA exsudative : néovaisseaux choroïdiens de type visible, rétro-fovéolaires.

Première ligne, en haut, à gauche, cliché couleur : on observe une petite hémorragie juxta-fovéolaire, associée à un aspect grisâtre d'épaississement de la rétine neuro-sensorielle. Au centre, cliché en lumière bleue : on retrouve les très nombreux drusen bleus associés à un aspect d'épaississement blanchâtre et toujours la petite micro-hémorragie bien visible. En haut, à droite, angiographie à la fluorescéine, au stade précoce (stade artériel) : on voit s'imprégner une membrane néovasculaire, rétro-fovéolaire, sur une surface approximative de 1 diamètre papillaire. La membrane néovasculaire est bien limitée, entourée d'un anneau sombre, hypofluorescent. Il s'agit de néovaisseaux choroïdiens de type visible, purs, isolés.

Deuxième ligne : imprégnation rapide de la membrane néovasculaire très hyperfluorescente, avec, au stade tardif de la séquence angiographique, une diffusion sur les bords de la membrane.

Troisième ligne, cliché en infrarouge : on observe un aspect d'anneau hyperréfléctif qui délimite les bords de la membrane néovasculaire (anneau d'Oudi). Sur les clichés suivants, angiographie au vert d'indocyanine, on retrouve la membrane néovasculaire bien limitée. Elle n'est pas associée à des néovaisseaux choroïdiens rétro-fovéolaires.

Quatrième ligne, coupe en OCT verticale et horizontale : sur la coupe verticale, on retrouve un épaississement de la rétine neurosensorielle ainsi qu'un léger décollement séreux rétinien dans la partie supérieure de la lésion. À noter les néovaisseaux choroïdiens, hyperréfléctifs, au-dessus du plan de l'épithélium pigmenté. Sur la coupe horizontale, on retrouve un épaississement de la rétine neurosensorielle essentiellement dans le territoire central de l'aire maculaire.

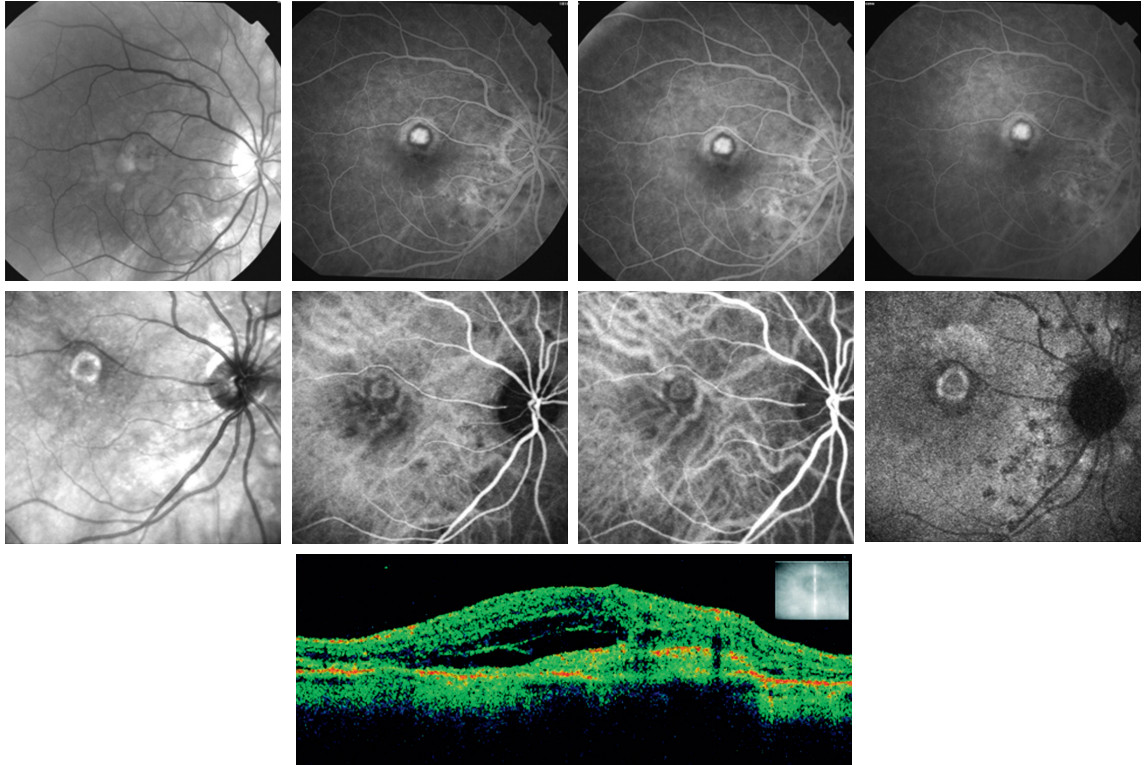


Figure 6-5. Neovasculaires choroïdiens juxta-fovéolaires, œil droit.

Première ligne, cliché anérythro : on retrouve un aspect grisâtre juxta-fovéolaire, associé à des néovasculaires hémorragiques. En angiographie à la fluorescéine, on voit s'imprégner très précocement, une membrane néovasculaire, supéro-fovéolaire, à bords bien limités, entourés d'un anneau hypofluorescent. Au-dessus de cette membrane néovasculaire, on distingue une petite hémorragie minime. Au stade tardif de la séquence angiographique, il n'y a pas de diffusion au-delà des bords de la lésion.

Deuxième ligne, à gauche, cliché en infrarouge : sur ce cliché, on observe un anneau hyperréfléctif sur les bords de la lésion néovasculaire (anneau d'Oudi). Cet anneau hyperréfléctif délimite les bords de la lésion néovasculaire et se superpose parfaitement avec l'anneau hypofluorescent angiographique. Sur les clichés au vert d'indocyanine, on retrouve la membrane néovasculaire rétro-fovéolaire, à bords hypofluorescents au début de la séquence angiographique. En fin de séquence angiographique, les bords de la membrane néovasculaire restent hyperfluorescents avec un aspect de « wash out » tardif. Il n'y a pas de néovasculaires occultes associés.

Sur la troisième ligne, cliché en OCT : on retrouve les néovasculaires choroïdiens, hyperréfléctifs, au-dessus du plan de l'épithélium pigmenté. À noter la présence d'un décollement séreux rétinien et d'un épaissement de la rétine neurosensorielle, en regard des néovasculaires choroïdiens.

eux en une arcade anastomotique périphérique. L'arcade néovasculaire périphérique est le siège de diffusions importantes, avec parfois sur son bord des hémorragies qui soulignent la zone d'hyperfluorescence.

La diffusion du colorant s'étend de proche en proche avec augmentation de surface de la zone d'hyperfluorescence. Un anneau sombre hypofluorescent souligne souvent l'arcade périphérique qui réunit les rameaux radiaires entre eux. La diffusion et l'extension en surface de la zone d'hyperfluorescence entraînent la disparition de cet anneau hypofluorescent.

Par ailleurs, les clichés en lumière infra-rouge retrouvent dans tous les cas un anneau

blanchâtre, complet (en « O ») ou incomplet (en « U »), qui correspond aux limites exactes de la lésion néovasculaire (Figure 6-5) [10].

Angiographie au vert d'indocyanine

Les néovasculaires visibles se traduisent par une hyperfluorescence précoce à fort contraste et une coloration tardive peu intense, liée au débit rapide dans ces néovasculaires, mais toujours bien circonscrite (Figure 6-4). L'intérêt majeur de l'angiographie au vert d'indocyanine est d'identifier une éventuelle néovascularisation occulte

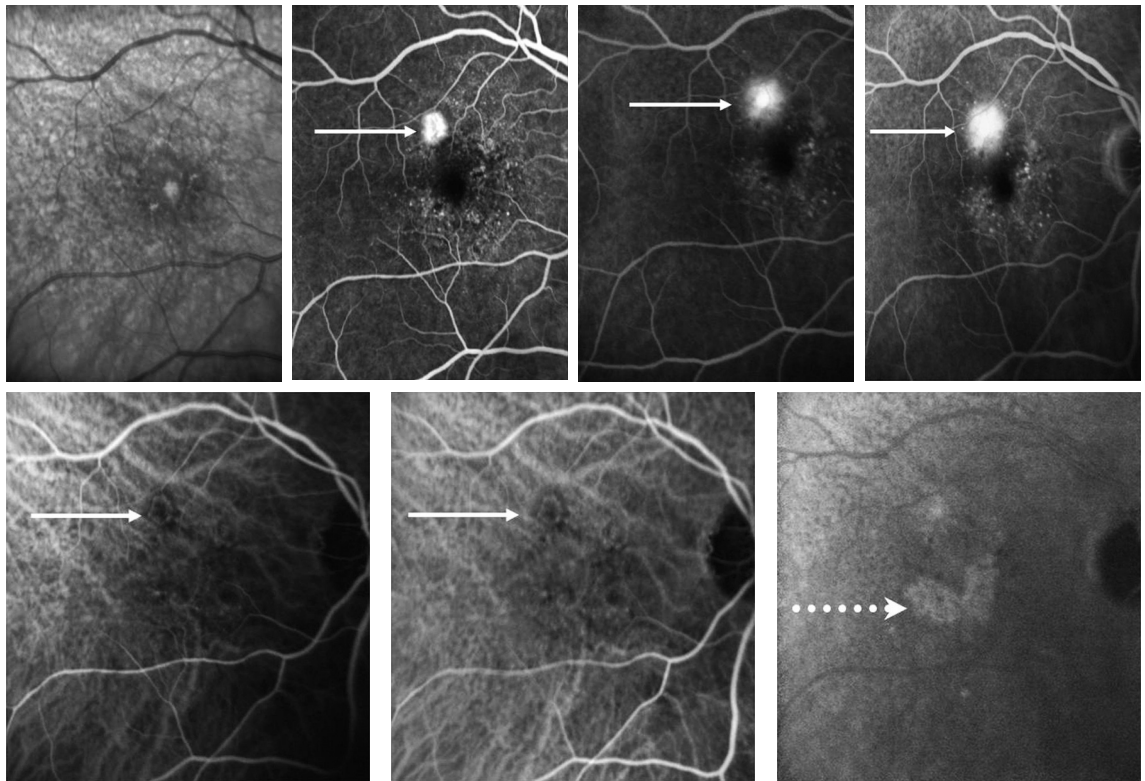


Figure 6-6. Néovaisseaux choroidiens mixtes, visibles et occultes (*minimally classic*).

Première ligne, en haut, à gauche, cliché en infrarouge : il permet de retrouver les très nombreux drusen réticulés. En angiographie à la fluorescéine, l'attention est portée sur un aspect de néovaisseaux choroidiens de type visible, extra-fovéolaires, au-dessus de l'aire maculaire (flèche blanche continue). Imprégnation précoce de ces néovaisseaux choroidiens avec une diffusion tardive.

Deuxième ligne : en angiographie au vert d'indocyanine, on retrouve cette membrane néovasculaire, extra-fovéolaire, sus-maculaire (flèche blanche continue). Au stade tardif de la séquence angiographique, on retrouve également des néovaisseaux choroidiens de type occulte qui se traduisent par une plaque rétro-fovéolaire prenant un aspect en haricot (flèche pointillée).

sous-jacente, avec sa coloration caractéristique en plaque tardive (Figure 6-6).

Tomographie en cohérence optique

La présence de néovaisseaux visibles se traduit par une hyper-réflexivité typiquement fusiforme en avant du plan de l'épithélium pigmentaire. Cette néoformation hyper-réflexive peut d'ailleurs être indépendante, au contact ou fusionnée à l'hyper-réflexivité de l'épithélium pigmentaire, avec souvent une zone d'ombrage postérieure. Par ailleurs, l'OCT permet d'analyser les signes exsudatifs, à savoir le décollement séreux rétinien, l'infiltration et l'épaississement de la rétine neuro-sensorielle ou le comblement de la dépression fovéale (Figure 6-5).

Évolution

L'évolution des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes vers des néovaisseaux pré-épithéliaux visibles constitue un tournant évolutif et un signe d'aggravation majeur de la DMLA exsudative. L'évolution fonctionnelle des néovaisseaux à prédominance visible est plus sévère que celle des néovaisseaux à prédominance occulte, elle-même plus sévère que celle des néovaisseaux occultes purs.

Anastomoses chorioretiniennes

Les anastomoses chorioretiniennes (ACR) sont définies comme une communication anormale

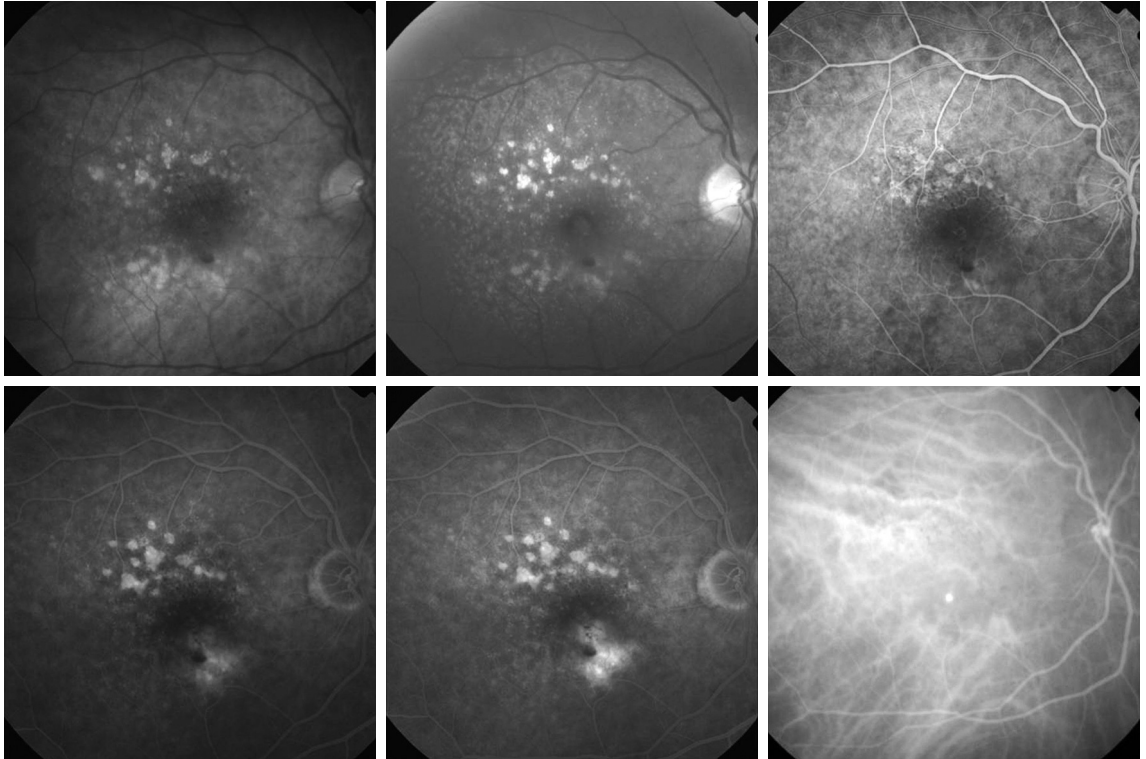


Figure 6-7. Anastomose chorio-rétinienne. Aspect angiographique typique.

Première ligne, cliché anérythro : on retrouve de très nombreux drusen séreux et drusen séreux calcifiés. À noter une petite hémorragie inféro-maculaire. Au centre : on distingue de très nombreux drusen bleus, associés à des drusen calcifiés. À noter un aspect légèrement blanchâtre, inféro-fovéolaire, associé à une micro-hémorragie. À droite, angiographie à la fluorescéine : on distingue la courbure d'un vaisseau rétinien qui plonge vers l'hémorragie punctiforme. On observe une hyperfluorescence minimale au niveau de la courbure du vaisseau rétinien.

Deuxième ligne : on retrouve une diffusion progressive, inhomogène, autour de l'hémorragie. À droite, l'angiographie au vert d'indocyanine révèle un *hot spot* hyperfluorescent sur la terminaison du vaisseau rétinien courbé. Il s'agit d'une anastomose chorio-rétinienne.

entre la circulation rétinienne et la circulation choroïdienne. Elles constituent une forme clinique distincte de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative. Elles peuvent être isolées mais sont plus souvent associées à une néovascularisation choroïdienne, occulte ou plus rarement visible. Elles correspondent aux néovaisseaux de type 3 dans la classification proposée par Freund [11].

Leur étiopathogénie demeure discutée. Une première hypothèse défend l'idée d'une prolifération néovasculaire intrarétinienne dénommée *retinal angiomatous proliferation* (RAP), qui franchit l'épithélium pigmentaire et se connecte à la circulation choroïdienne [12]. À l'inverse, dans le schéma proposé par Gass, la néovascularisation part de la choroïde et progresse vers la rétine pour constituer l'anastomose chorio-rétinienne [1]. Dans ce mode évolutif, les lésions initiales sont une néovascularisa-

tion choroïdienne occulte et une petite plage d'atrophie de l'épithélium pigmentaire. Les néovaisseaux occultes se développent et progressent vers les capillaires rétiens. Ensuite, un complexe néovasculaire de type haut débit se constitue dans la rétine neurosensorielle et finit par entraîner un décollement de l'épithélium pigmentaire séreux, puis une lésion disciforme au stade ultime.

Enfin, les anastomoses chorio-rétiniennes sont caractérisées par un risque très élevé de bilatéralisation, évalué à 40 % à un an, 56 % à deux ans et 100 % à trois ans [13].

Signes cliniques

L'examen biomicroscopique fait suspecter une anastomose chorio-rétinienne (ACR) devant une hémorragie intrarétinienne unique, profonde,

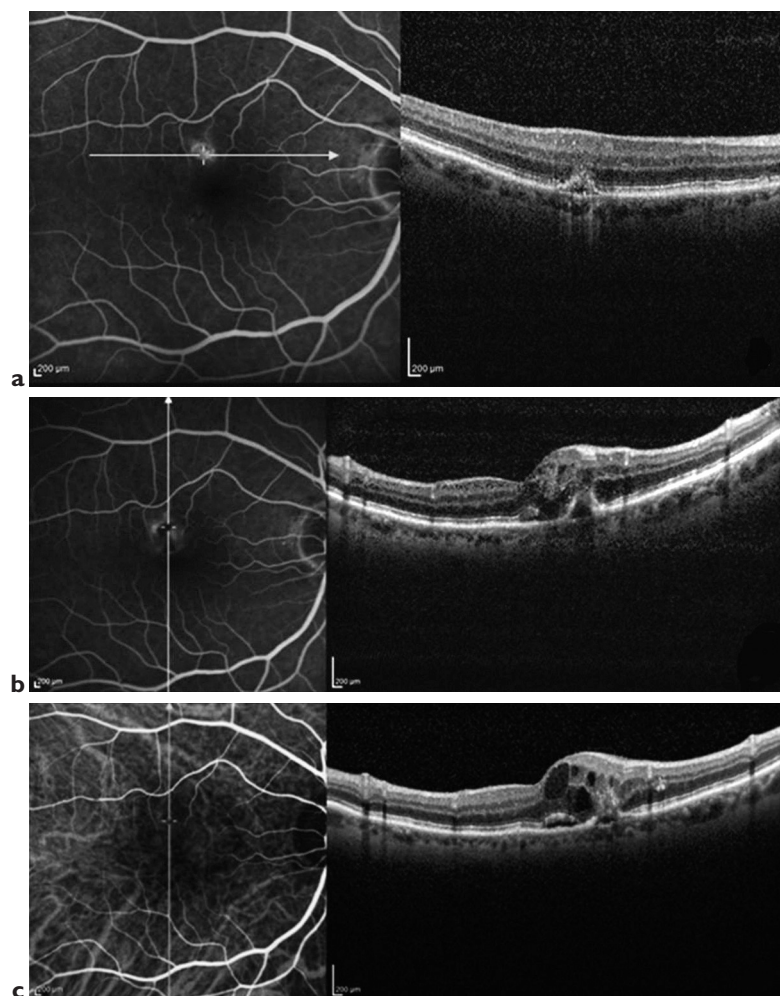


Figure 6-8. Histoire naturelle d'une anastomose choroïdérienne suivie en SD-OCT. (a) On n'observe qu'un aspect d'érosion de l'épithélium pigmentaire (stade de l'érosion). (b) On observe un aspect dit « en clapet » du dôme au niveau de l'épithélium pigmenté. Cet aspect en clapet s'associe à des phénomènes exsudatifs : épaissement de la rétine neurosensorielle, micro-logettes. (c) On retrouve un aspect en double entonnoir de la limitante interne et de la limitante externe (*kissing sign*).

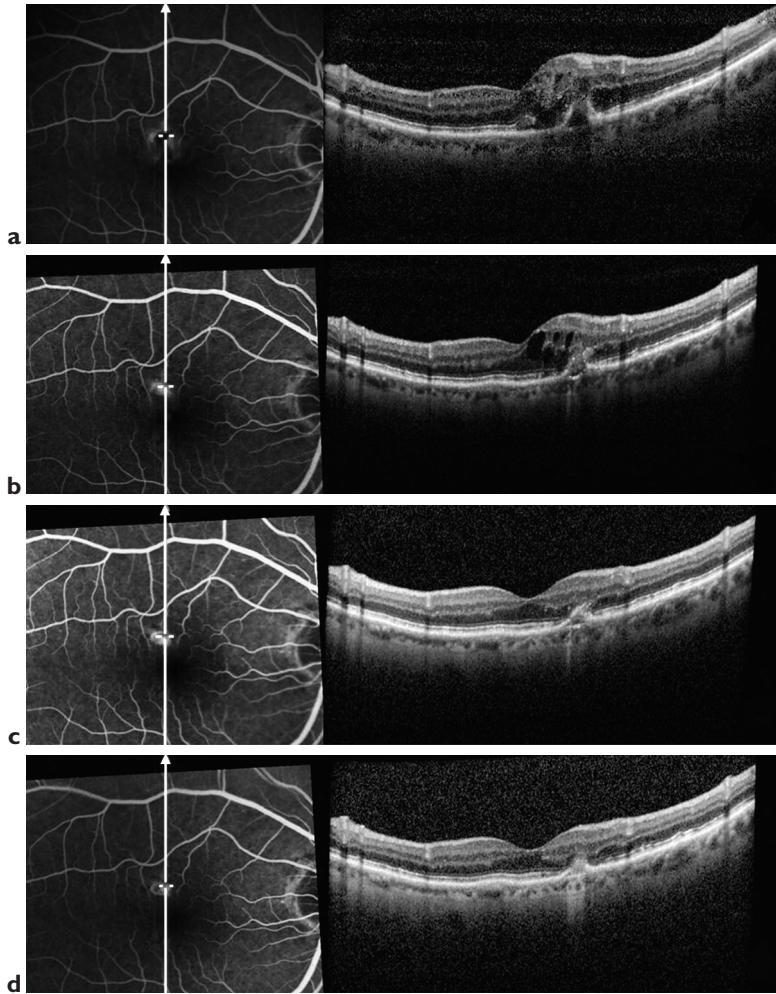


Figure 6-9. Séquence évolutive d'une anastomose choriorétinienne traitée par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF. (a) Spectral Domain OCT (présentation initiale, avant l'instauration du traitement) : on retrouve un stade de « kissing sign » avec un aspect en double entonnoir de la rétine neurosensorielle, associé à des phénomènes exsudatifs (loquettes et épaissement de la rétine neurosensorielle). (b) Avant la 2^e injection : on retrouve la régression partielle du kissing sign qui passe à un aspect de clapet, associé à des phénomènes exsudatifs (loquettes). (c) Avant la 3^e injection : on retrouve l'aspect de clapet qui n'est plus associé à des phénomènes exsudatifs. Il n'y a plus de loquette ni d'épaississement de la rétine neurosensorielle. (d) 1 mois après la 3^e injection : la lésion a régressé à un stade de l'érosion de l'épithélium pigmentaire. Il n'y a pas de signe exsudatif associé.

associée à des signes exsudatifs (oedème maculaire cystoïde, décollement de l'épithélium pigmentaire, un décollement séreux rétinien). L'examen retrouve habituellement de nombreux drusen séreux, tandis que les hyperpigmentations sont plus rares. L'anastomose elle-même se manifeste par l'interruption brutale d'un vaisseau rétinien dont le diamètre augmente en se rapprochant de la zone avasculaire centrale. Avant de disparaître et de « plonger » et de rejoindre la circulation choroïdienne, ce vaisseau change de direction, dessinant fréquemment un angle droit.

Angiographie à la fluorescéine

L'anastomose se traduit par une hyperfluorescence profonde et localisée, avec une diffusion du colorant d'intensité variable, parfois partiellement masquée par l'hémorragie. Des néovaisseaux occultes peuvent être associés, avec une hyperfluorescence inhomogène, mal définie, qui vient s'ajouter à la diffusion de l'anastomose. Plus rarement, l'anastomose est entourée d'une membrane néovasculaire visible (Figure 6-7).

Angiographie au vert d'infacyanine

Elle est l'examen le plus contributif au diagnostic. Elle permet de déceler une éventuelle diffusion du colorant au travers de l'hémorragie et elle visualise les anomalies de trajet et de calibre des vaisseaux rétiens périphériques. Les clichés tardifs sont particulièrement contributifs en montrant, à l'extrémité du vaisseau anastomotique, une diffusion du colorant avec un point plus intensément hyperfluorescent ou *hot spot* (Figure 6-7). Par ailleurs, l'angiographie au vert d'infacyanine différencie le décollement de l'épithélium pigmentaire, hypofluorescent, de la néovascularisation occulte associée [14].

Tomographie en cohérence optique

Les signes exsudatifs sont marqués, avec fréquemment un oedème maculaire cystoïde. Le décollement de l'épithélium pigmentaire est présent dès le stade de début et devient progressivement plus volumineux et plus saillant en l'absence de traitement. L'OCT de domaine spectral (SD-OCT) permet souvent d'identifier le trajet de l'anastomose, plus particulièrement

au niveau de la zone d'effraction de l'épithélium pigmentaire. Une classification basée sur l'OCT permet de distinguer trois phases évolutives avec une érosion du complexe membrane basale-EP au stade 1 (signe de l'érosion), une rupture localisée de ce complexe au stade 2 (signe du clapet), et une anastomose constituée au stade 3 (signe du double entonnoir ou *kissing sign*) (Figure 6-8) [15]. Il est intéressant d'observer que ces 3 stades évolutifs peuvent régresser en chemin inverse du stade 3 au stade 1 sous traitement par anti-VEGF (Figure 6-9).

Décollements de l'épithélium pigmentaire

Les décollements de l'épithélium pigmentaire apparaissent d'aspects très divers et sont une forme sévère de DMLA exsudative. Ils correspondent sur le plan histologique à un clivage de la membrane de Bruch, entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne de la membrane de Bruch [16], initié par les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. Les décollements de l'épithélium pigmentaire de la DMLA exsudative peuvent être séreux (Figure 6-11) ou fibrovasculaires (Figure 6-3).

Signes fonctionnels

Le syndrome maculaire s'accroît progressivement. Les signes fonctionnels varient cependant en fonction du stade évolutif et du siège et de la taille du DEP et de son siège par rapport à la fovéola.

Signes biomicroscopiques

L'examen biomicroscopique retrouve une saillie marquée de l'épithélium pigmentaire, de forme arrondie ou ovale. L'observation, en fente fine et inclinée de 10 degrés par rapport à l'axe visuel, objective le bombement de la ligne de profil postérieur. Un décollement séreux de la rétine neurosensorielle s'étend souvent au-delà du décollement de l'épithélium pigmentaire, avec des limites en pente douce. La présence de néovaisseaux choroïdiens est suspectée devant l'existence d'hémorragies fines et ponctuelles dans l'aire du DEP ou d'une hémorragie sous-épithéliale en ménisque inférieur à niveau horizontal ou encore remplissant le DEP [17]. Un oedème cystoïde de la rétine décollée ou des exsudats lipidiques profonds peuvent être associés au décollement

séreux rétinien, surtout dans les formes évoluées (Figure 6-3).

sont également identifiables en angiographie à la fluorescéine.

Angiographie à la fluorescéine

Le décollement de l'épithélium pigmentaire présente une coloration inhomogène et retardée, dont les bords demeurent intensément hyperfluorescents. Les signes faisant suspecter la néovascularisation choroïdienne sont une encoche sur le bord du DEP (qui présente alors une zone arrondie de moindre hyperfluorescence et de coloration irrégulière), une fluorescence lente et/ou incomplète, une fluorescence localisée tardive dans le DEP, ou la présence de plis chorioretiniens radiaires. À ces éléments, s'ajoutent les signes biomicroscopiques précédemment décrits qui

Angiographie au vert d'indocyanine

L'angiographie au vert d'indocyanine (SLO-ICG) permet de visualiser le décollement de l'épithélium pigmentaire qui demeure hypofluorescent tout au long de la séquence angiographique. Les temps tardifs identifient les néovaisseaux dont l'hyperfluorescence contraste nettement avec l'hypofluorescence du DEP. Ceux-ci sont ainsi circonscrits, qu'ils soient au bord ou au sein du DEP. L'angiographie en ICG permet également de distinguer les DEP séreux avasculaires (Figure 6-11) des DEP séreux vascularisés (Figure 6-10).

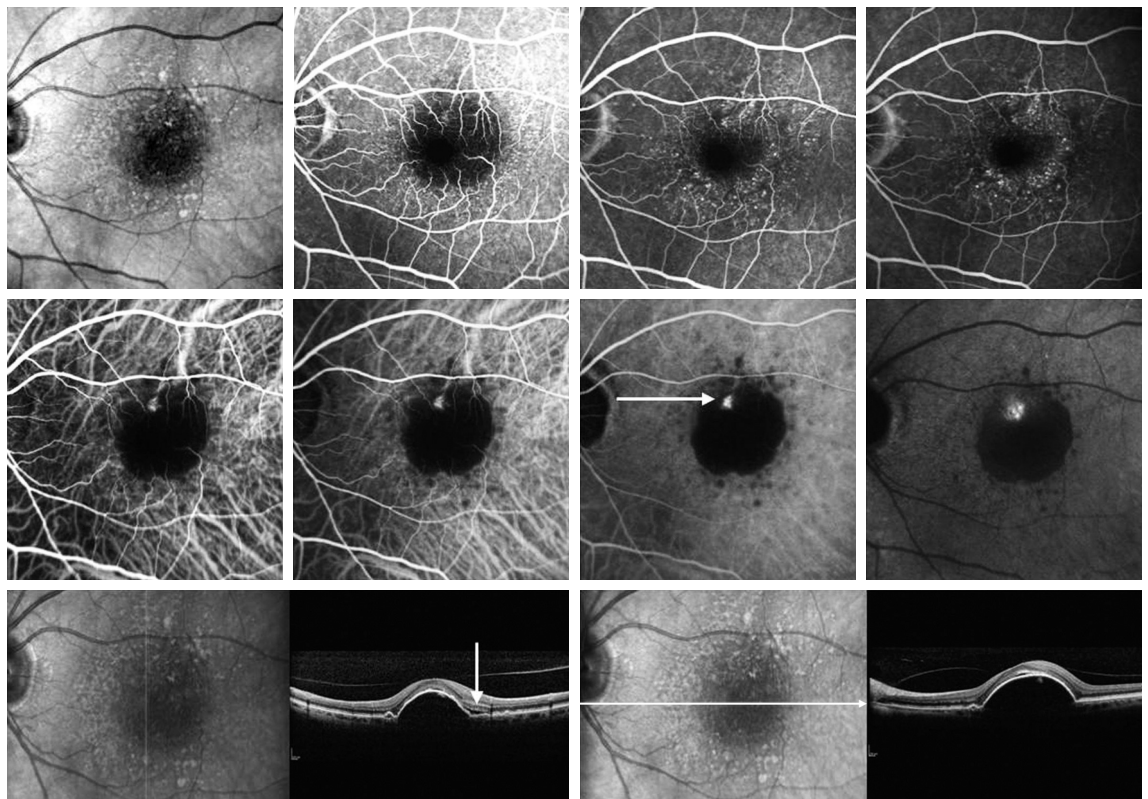


Figure 6-10. DEP séreux vascularisé.

Première ligne, en haut, à gauche, cliché infrarouge : on retrouve le DEP hypo-réfléctif associé à de nombreux drusen réticulés. Sur les clichés suivants, en angiographie à la fluorescéine, on retrouve le DEP hypo-réfléctif avec un remplissage très progressif du DEP séreux. À noter une hyperfluorescence inhomogène, qui traduit à la fois la présence de nombreux drusen et le remplissage progressif du DEP.

Sur la deuxième ligne, on observe, dès le début de la séquence en ICG, un bouquet néovasculaire. Ce bouquet néovasculaire minime est extra-fovéolaire, à la partie supérieure du DEP, au niveau de son encoche (flèche blanche continue). Le DEP séreux reste sombre, hypofluorescent, tout au long de la séquence d'angiographie au vert d'indocyanine.

Sur la troisième ligne, cliché vertical et horizontal : on retrouve le DEP séreux, à contenu hyporéfléctif. À noter la présence d'un DSR minime dans la partie supérieure du DEP exclusivement.

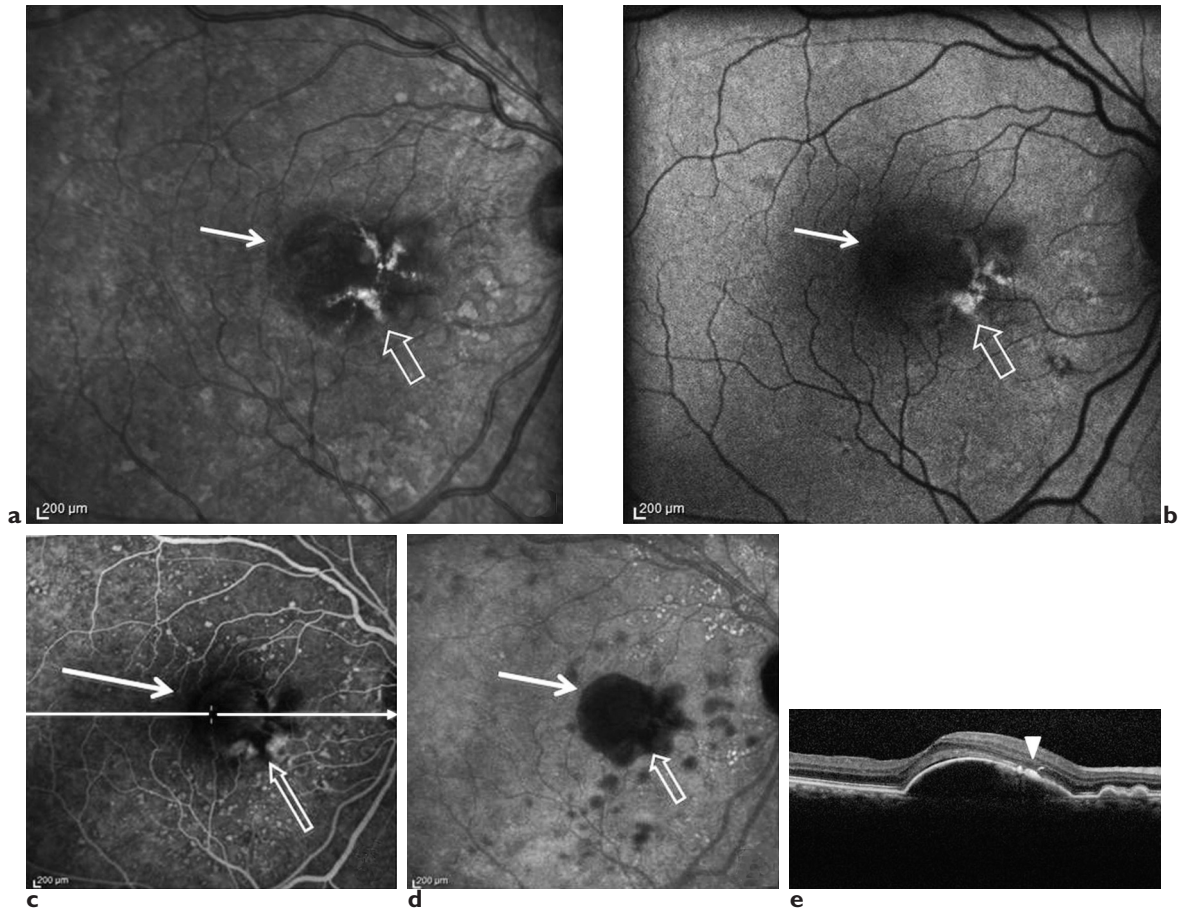


Figure 6-11. DEP séreux avasculaire. (a) On retrouve un DEP d'aspect sombre sur le cliché en infrarouge. Présence d'une lésion réticulée, hyperréfléctive (flèche blanche ouverte). (b) On retrouve un aspect d'autofluorescence qui se superpose à la lésion hyperréfléctive au vert d'indocyanine, d'aspect réticulé. (c) Angiographie à la fluorescéine : la lésion réticulée est cette fois, hypofluorescente. Le DEP s'imprègne progressivement, il est associé à de très nombreux drusen à prédominance séreuse. (d) Cliché au vert d'indocyanine, stade tardif : on retrouve un aspect noir de la lésion réticulée qui se confond avec l'aspect sombre du DEP avasculaire. Il n'y a pas d'hyperfluorescence. On ne retrouve pas de lésion néovasculaire hyperfluorescente. (e) Coupe horizontale en Spectral Domain-OCT : notons l'aspect hyporéfléctif du DEP séreux. Il n'y a pas de DSR sur les bords du DEP. L'aspect réticulé autofluorescent se traduit par un aspect hyporéfléctif localisé au niveau de l'épithélium pigmenté (triangle).

Tomographie en cohérence optique

L'examen en OCT montre le décollement de l'épithélium pigmentaire et permet d'analyser les signes exsudatifs liés à la présence des néovaisseaux choroïdiens. Il différencie les DEP séreux, bulleux, homogènes et réguliers en biomicroscopie et hyporéfléctifs en OCT, des DEP fibrovasculaires, organisés, irréguliers et festonnés en biomicroscopie, et modérément hyper-réfléctifs en OCT.

Évolution spontanée

L'évolution spontanée d'un décollement de l'épithélium pigmentaire dans la DMLA est toujours

défavorable. Lorsque les néovaisseaux choroïdiens sont contigus au DEP, ils finissent par l'envahir progressivement, transformant ainsi le DEP initialement séreux en DEP fibrovasculaire. Plus fréquemment, les néovaisseaux sont au sein du DEP. Enfin, le DEP peut être fibrovasculaire d'emblée, formé par la confluence de petits soulèvements de l'épithélium pigmentaire provoqués par les néovaisseaux choroïdiens occultes.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire

La déchirure de l'épithélium pigmentaire est une modalité évolutive particulière, observée lors de

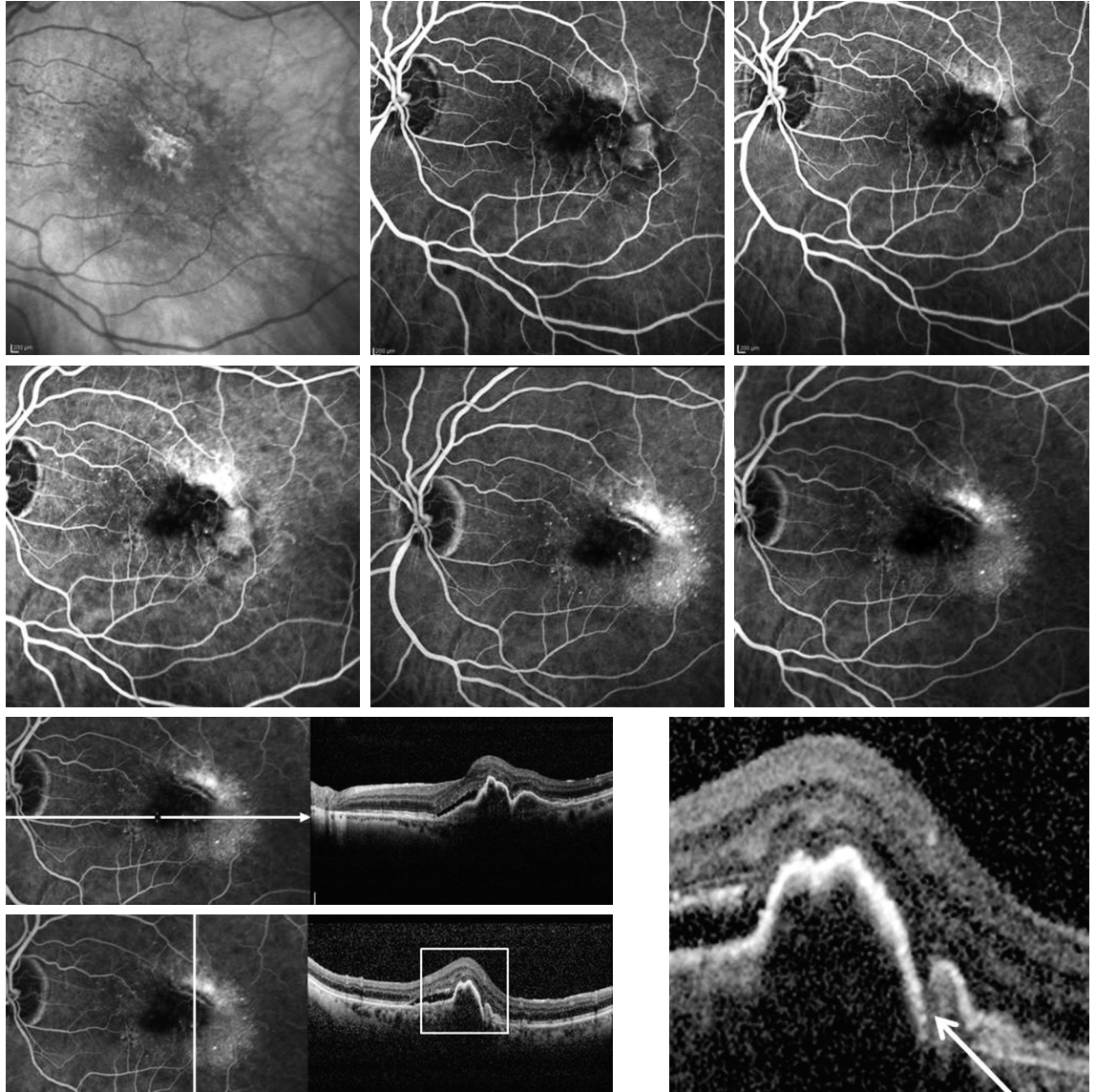


Figure 6-12. Déchirure de l'épithélium pigmenté.

Sur la première ligne, on observe un aspect hyperréfléctif à bords nets, convexes, au niveau de l'aire maculaire (cliché en infra-rouge). Au centre, angiographie à la fluorescéine : on observe des néovaisseaux choroïdiens de type visible qui se remplissent précocement, ainsi qu'une hyperfluorescence à bords convexes qui témoignent de la déchirure de l'épithélium pigmenté.

Au stade plus tardif de la séquence angiographie (deuxième ligne), on retrouve des néovaisseaux choroïdiens de type occulte, associés à des néovaisseaux choroïdiens de type visible. Il s'agit d'une lésion de type mixte (*minimally classic*). La déchirure de l'épithélium pigmenté reste bien limitée dans la partie supéro-temporale de l'aire maculaire.

Sur la troisième ligne, sur les coupes en OCT, horizontale et verticale, on retrouve l'aspect enroulé de l'épithélium pigmenté. Aspect de DEP irrégulier. Sur la coupe verticale qui passe par la déchirure, on observe (carré blanc) de façon nette la déchirure de l'épithélium pigmenté, au-dessus de l'épithélium pigmenté enroulé.

l'évolution des DEP séreux ou fibrovasculaires. Cette complication est irréversible et se manifeste par un syndrome fonctionnel bruyant.

Signes cliniques

À la phase aiguë de la constitution d'une déchirure, le syndrome maculaire apparaît ou s'accroît brutalement, avec une baisse visuelle importante et un scotome central positif, lorsque la déchirure intéresse la zone fovéolaire. La lésion se subdivise en trois parties. La première zone centrale, sombre, rectiligne ou fusiforme, saillante et très pigmentée, correspond à la rétraction de l'épithélium pigmentaire déchiré ; la seconde zone, claire, évoquant par son aspect translucide une plage d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, correspond à la membrane de Bruch et à la choriocapillaire mises à nu. Enfin, la troisième zone correspond au décollement limité et résiduel de l'épithélium pigmentaire de l'autre côté de la zone sombre, avec un aspect translucide, « en lampe vénitienne », en rétro-illumination. L'ensemble de la lésion est surmonté par un décollement séreux rétinien. Il peut exister des exsudats profonds ou même un œdème maculaire cystoïde si la lésion est vue plus tardivement.

Angiographie à la fluorescéine

La zone dénudée présente une hyperfluorescence précoce, par transmission de la fluorescence choroïdienne, sans diffusion au temps tardif (Figure 6-12). L'épithélium pigmentaire rétracté est constamment hypofluorescent, tandis que le décollement résiduel se remplit modérément et tardivement.

Angiographie au vert d'indocyanine

Les gros troncs choroïdiens sont visibles au sein de la zone dénudée tandis que l'épithélium pigmentaire rétracté reste hypofluorescent. Les néovaisseaux choroïdiens sont plus fréquemment mis en évidence qu'en angiographie à la fluorescéine (67 % des cas contre 20 % pour la fluorescéine) [18, 19].

Tomographie en cohérence optique

Elle met en évidence deux zones, une première où l'épithélium pigmentaire est encore soulevé, rétracté et partiellement enroulé, et une seconde où la choroïde est mise à nu, avec un espace

optiquement vide en arrière de la rétine sensorielle et une hyper-réflexivité accrue de la choroïde, qui s'étend loin vers l'arrière [18, 20].

Évolution

Après résorption progressive du décollement séreux rétinien, la cicatrisation de la déchirure de l'épithélium pigmentaire se fait par le biais d'une prolifération fibrovasculaire qui finit par recouvrir la lésion et aboutit à une cicatrice maculaire disciforme. Moins fréquemment, l'évolution conduit à l'apparition d'une plage d'atrophie maculaire.

RÉFÉRENCES

1. GASS JD, AGARWAL A, LAVINA AM et al. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen : an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina*, 2003, 23 : 741-751.
2. SOUBRANE G, COSCAS G. Natural history of occult subretinal newvessels in age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol Proc Ser*, 1987, 50 : 219-222.
3. SOUBRANE G, COSCAS G, FRANÇAIS C et al. Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural History and early laser treatment. *Ophthalmology*, 1990, 97 : 649-657.
4. WOLF S, KNABEN H, KROMBACH G et al. Indocyanine-green angiography in patients with occult choroidal neovascularization. *Ger J Ophthalmol*, 1996, 5 : 251-256.
5. PIGUET B, SCHALENBURG A, ZOGRAFOS L. Value of indocyanine green angiography in localization of occult choroid neovascularization. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1996, 208 : 327-329.
6. SCHNEIDER U, GELISKEN F, INHOFFEN W et al. Indocyanine green angiographic findings in fellow eyes of patients with unilateral occult neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*, 1997, 21 : 79-85.
7. 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*, 2006, 35 : 145-150.
8. GASS JD, SEVER RJ, SPARKS D et al. A combined technique of fluorescein funduscopy and angiography of the eye. *Arch Ophthalmol*, 1967, 78 : 455-461.
9. SOUBRANE G, COSCAS G, LARCHEVEQUE F. Macular degeneration related to age and cystoid macular edema. A propos of 95 cases (100 eyes). *J Fr Ophtalmol*, 1988, 11 : 711-720.
10. SEMOUN O, GUIGUI B, TICK S et al. Infrared features of classic choroidal neovascularisation in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93 : 182-185.
11. FREUND KB, HO IV, BARBAZZETTO IA et al. Type 3 neovascularization : the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2008, 28 : 201-211.
12. YANNUZZI LA, NEGRÃO S, IIDA T et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*, 2001, 21 : 416-434.
13. GROSS NE, AIZMAN A, BRUCKER A et al. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2005, 25 : 713-718.

14. KUHN D, MEUNIER I, SOUBRANE G et al. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113 : 1392-1398.
15. QUERQUES G, ATMANI K, BERBOUCHA E et al. Angiographic analysis of retinal-choroidal anastomosis by confocal scanning laser ophthalmoscopy technology and corresponding (eye-tracked) spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 2010, 30 : 222-234.
16. UYAMA M, WADA M, NAGAI Y et al. Polypoidal choroidal vasculopathy : natural history. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133 : 639-648.
17. GREEN WR, McDONNELL PJ, YEO JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology*, 1985, 92 : 615-627.
18. GASS JD. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina*, 1984, 4 : 205-220.
19. GIOVANNINI A, AMATO G, MARIOTTI C, SCASELLATI-SFORZOLINI B. Optical coherence tomography in the assessment of retinal pigment epithelial tear. *Retina*, 2000, 20 : 37-40.
20. AXER-SIEGEL R, LICHTER H, ROSENBLATT I et al. Simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography in retinal pigment epithelium tear using the confocal scanning laser ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol*, 1999, 128 : 331-339.
21. COSCAS G, COSCAS F, ZOURDANI A et al. Tomographie par coherence optique et DMLA. *J Fr Ophtalmol*, 2004, 27 : 317-330.

TRAITEMENTS

Alimentation et risque de DMLA

I. Aknin

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection multifactorielle. Dans l'état actuel de nos connaissances, c'est la résultante de l'interaction d'un terrain génétique et d'un mode de vie. Un mode de vie qui, par définition, a duré longtemps. Parmi les facteurs de risque reconnus ou suspectés de la maladie (tabac, lumière, obésité, hypertension artérielle et une alimentation déséquilibrée), plusieurs correspondent à des comportements modifiables. Il convient donc d'éclairer la population à risque (patient présentant une atteinte unilatérale susceptible de se bilatéraliser, ou famille des patients atteints) sur ces notions d'hygiène de vie et donc, en particulier, sur l'alimentation.

Le lien entre alimentation et DMLA est difficile à prouver : pour montrer une corrélation, les études doivent porter sur une population importante. Ainsi, les éventuelles études interventionnelles nécessitent un suivi très long. Ceci posé, des études épidémiologiques sur des populations aussi différentes que les populations françaises, hollandaises et australiennes montrent, de façon cohérente, les effets bénéfiques de plusieurs nutriments. Ces études épidémiologiques ont l'avantage de ne pas modifier le mode de vie des populations étudiées, contrairement aux études d'intervention.

Proposer un régime alimentaire à une personne âgée qui a des années de mauvaises habitudes est difficile et vraisemblablement, lorsque la pathologie est déclarée, les bonnes résolutions sont un peu tardives. Cependant, les modifications des habitudes alimentaires sont possibles et ne peuvent avoir qu'un effet bénéfique sur la DMLA

comme sur d'autres affections sévères, en particulier cardio-vasculaires.

Études épidémiologiques

Étude POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Âge)

Cette étude porte sur 2 584 habitants de Sète. Elle a montré la diminution du risque de DMLA avancée lorsque la concentration plasmatique en vitamine E est élevée ($p = 0,003$). [1] De même, un fort taux plasmatique en caroténoïdes du pigment maculaire, et en particulier de la zéaxanthine, est protecteur vis-à-vis de la maladie (odds ratio [OR] = 0,07 ; $p = 0,005$) [2]. Elle confirme l'effet négatif du tabac (OR = 3,6 pour les fumeurs ; OR = 3,2, pour les anciens fumeurs) soit une multiplication du risque par plus de 3 [3].

Étude Rotterdam

Cette étude épidémiologique a porté sur 4 229 sujets. Elle a montré entre autre la relation entre inflammation et DMLA [4]. Les résultats sont en général cohérents avec ceux de l'étude POLA.

Twin Study

Cette étude compare 320 jumeaux à long terme. Elle a montré qu'il y avait une relation entre obésité et risque de DMLA [5, 6].

Étude Blue Mountains

Cette étude australienne porte sur une cohorte de 2 454 participants de plus de 49 ans à l'inclusion, sur les 3 654 de l'étude. Le suivi est de 10 ans. Grâce à un questionnaire alimentaire, croisé avec une imagerie du fond d'œil, il a été montré un effet protecteur du zinc (risque relatif [RR] de DMLA = 0,56 soit une diminution du risque de moitié) mais à l'inverse un effet délétère du bêta-carotène (RR = 1,48 chez les fumeurs, RR = 1,38 chez les non-fumeurs). La *Blue Mountains Study* ne confirme pas les résultats de l'AREDS pour la combinaison bêta-carotène, zinc, vitamine C, vitamine E [7]. Une analyse des données de cette étude, reprises en 2009, confirme les résultats publiés à 5 ans : il y a une réduction de 31 % du risque de développer une MLA dans les 10 ans chez les consommateurs réguliers de poisson, surtout chez les sujets ayant des apports faibles en oméga 6 [8].

Melbourne Collaborative Study

Il s'agit d'une étude transversale (une photo instantanée) en population générale (sans sélectionner une population particulière), chez 6 734 Australiens. Elle a montré 15 % de réduction du risque de MLA pour les apports élevés en oméga 3, 52 % de réduction du risque de DMLA pour les apports élevés en huile d'olive, 76 % d'augmentation du risque de MLA pour les apports élevés en acides gras trans [9]. Ce dernier point est particulièrement intéressant à l'heure de l'alimentation industrielle, riche en acides gras trans issus de l'hydrogénation partielle des huiles.

Études d'intervention

AREDS

Les résultats de cette étude d'intervention ont été repris, les auteurs recherchant a posteriori, sur cette importante population, à confirmer ou infirmer l'intérêt des nutriments retrouvés par les études épidémiologiques. Les études AREDS sont détaillées dans le prochain chapitre. Le rapport 30 de l'AREDS confirme une réduction de 35 % du risque de développer une DMLA atrophique, et une réduction de 32 % du risque de développer une DMLA néovasculaire, pour les apports alimentaires élevés en EPA + DHA [10]. Un poster présenté au congrès annuel 2009 de l'ARVO confirme cet intérêt des oméga 3 : après ajustement par classe d'âge, race et de sexe, l'apport en acides gras oméga 3 apparaît inversement lié à la gravité

de la DMLA ($p < 0,01$). La relation avec l'apport en lutéine et en zéaxanthine montre une tendance similaire, mais n'atteint pas la significativité [11].

WAFAC

L'étude WAFAC, étude d'intervention, portant sur une population particulière : des femmes atteintes de pathologies cardiovasculaires, a montré l'effet protecteur des vitamines du groupe B [12]. Si cette sélection de patients est restrictive, il faut se souvenir que la co-morbidité DMLA/pathologie cardiovasculaire est fréquente. Il est donc cohérent de s'assurer d'un apport en vitamines du groupe B. L'étude Suvimax, étude épidémiologique française, a également montré un déficit chronique très important en vitamines du groupe B dans la population générale.

Proposition alimentaire

Il semble absurde de proposer une alimentation spécifique pour les patients atteints de DMLA, qui ne vivent pas seuls, et qui peuvent avoir d'autres pathologies. Il est plus raisonnable de conseiller une « alimentation santé », en faisant particulièrement attention à l'apport des nutriments réputés bénéfiques pour prévenir l'apparition ou l'aggravation d'une DMLA. Ces propositions sont résumées dans le Tableau 7-I.

En pratique, quel programme alimentaire proposer ?

L'équilibre nutritionnel ne se calcule pas sur une journée, mais sur plus d'une semaine.

Au petit déjeuner :

- une part de laitage
- une belle tranche de pain complet, ou « aux céréales » ou aux noix, tartinée d'une noisette de beurre. Également, pourquoi pas, un œuf, ou une tranche de jambon ou une part de poulet
- enfin, un fruit de saison, en variant les fruits chaque jour.

Au déjeuner et au dîner :

- Des légumes :
 - une salade quotidienne, en changeant de type de salade chaque jour (mâche, pourpier, laitue, chicorée, mesclun, etc.). Cette salade sera agrémentée d'autres légumes (tomate, radis, poivrons, courgettes, concombres...) et assaisonnée d'huile de colza, soja, noix, germe de blé (les huiles les plus riches en oméga 3) ; on peut aussi y mettre des graines de soja, de lin, de sésame...

Tableau 7-1. Proposition alimentaire.

PETIT DÉJEUNER	DÉJEUNER ET DÎNER	MATIÈRE GRASSE	BOISSON
Une part de laitage Une tranche de pain Une part de protéines Un fruit de saison	Une part de légumes cuits ou crus ou de légumineuses Une part de protéines Une part de céréales Un fruit de saison	beurre le matin Une huile riche en oméga 3 pour l'assaisonnement Huile d'olive pour la cuisson	Eau 1 verre de vin rouge/repas ou 1 tasse de thé vert/repas

- des légumes cuits chaque jour, en préférant ceux de la saison, arrivés à maturité. Ils seront plutôt cuits « al dente » et à la vapeur pour diminuer la déperdition vitaminique. On peut proposer des soupes en hiver, et des « gaspachos » en été
- des légumineuses (lentilles, haricots, pois chiches...) plusieurs fois par mois.
- Des protéines :
- la viande est recommandée 3 fois par semaine au maximum
- le poisson gras est conseillé 3 à 4 fois par semaine. Il sera cuit à la poêle ou à la vapeur, mais ni frit, ni panné. On peut aussi le choisir en boîte « à l'huile » (car ainsi les oméga 3 sont mieux conservés) s'il n'y a pas de problème de surpoids
- les fruits de mer, des huîtres ou des moules plusieurs fois par mois.
- Des céréales :
- une tranche de pain complet (ou aux céréales ou aux noix)
- ou d'autres céréales, en préférant les céréales complètes, de meilleure valeur nutritionnelle.
- Un fruit à chaque repas. Là encore, il est conseillé de varier les fruits consommés.

- Pour les matières grasses, il faut avoir deux types d'huile :
 - une huile riche en oméga 3 (colza, noix, soja, germe de blé), achetée en petites bouteilles conservées à l'abri de la lumière et bien fermées et consommées rapidement (pour éviter l'oxydation) pour l'assaisonnement à froid : les oméga 3 sont oxydés par la cuisson ;
 - un autre corps gras contenant des acides gras mono-insaturés pour la cuisson. L'huile d'olive est un bon exemple (riche en oméga 9 mono-insaturés).

- En boisson :

- préférer l'eau pure (1,5 l/jour au moins) aux jus industriels, trop riches en sucre, et souvent pauvres en vitamines. D'une façon générale, éviter les boissons sucrées, qui sont ce que l'on qualifie de « calories vides » c'est-à-dire des calories sans vitamines ou minéraux ;

- certaines études ont incriminé la bière, mais ce sont peut-être les mauvaises habitudes alimentaires des gros buveurs de bière qui sont en cause. Elle est riche vitamine E ;
- un verre de vin rouge par repas (pour les polyphénols antioxydants).

En cas de faim, on peut manger quelques noisettes ou amandes fraîches, ou un fruit.

Le rythme des repas n'est pas rigide : nos ancêtres en prenaient 3 l'hiver, mais 5 l'été. Il doit en être de même pour nous, il faut adapter l'alimentation à notre activité.

On pourra donc faire un petit goûter, surtout si le repas du soir est tardif. Ce goûter pourra être composé de quelques fruits frais ou secs. Le repas du soir sera alors plutôt léger.

On peut suivre la règle des 80/20 : 80 % du temps, on suit ce programme alimentaire, et 20 % du temps, on l'oublie. L'essentiel étant de varier les repas au maximum, et de bien consommer 5 parts de légumes et fruits par jour, et 3 ou 4 parts de poisson gras par semaine. Et de se faire plaisir...

Au cours des DMLA, même débutantes, l'accent est mis sur les antioxydants, les caroténoïdes du pigment maculaire et les oméga 3.

- Les antioxydants sont surtout présents dans les fruits et légumes. On devrait en consommer 5 parts par jour. La qualité des fruits et légumes devrait être variée pour multiplier les apports en nutriments différents. C'est rarement le cas, en particulier dans une population âgée.

- Les caroténoïdes du pigment maculaire, lutéine et zéaxanthine, sont retrouvés dans les légumes vert pâle (endives, brocolis...) pour la lutéine et orange (abricots, mangues, courge...) pour la zéaxanthine.

- Les oméga 3 sont présents dans les poissons gras, les huiles de colza, noix, soja, germe de blé et certaines huiles rares : périlla, cameline et lin.

- Les vitamines du groupe B sont présentes dans les céréales complètes et les légumineuses.

- Enfin il faudrait éviter les plats industriels, et les viennoiseries riches en acides gras trans.

RÉFÉRENCES

1. DELCOURT C, CRISTOL JP, TESSIER F et al. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liees à l'Age*. Arch Ophthalmol, 1999, 117 : 1384-1390.
2. DELCOURT C, CARRIERE I, DELAGE M et al., Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract : the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 : 2329-2335.
3. DELCOURT C, DIAZ JL, PONTON-SANCHEZ A, PAPOZ L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees à l'Age*. Arch Ophthalmol, 1998, 116 : 1031-1035.
4. BOEKHOORN SS, VINGERLING JR, WITTEMAN JC et al. C-reactive protein level and risk of aging macula disorder : The Rotterdam Study. Arch Ophthalmol, 2007, 125 : 1396-1401.
5. LIEW SM, SHAH SP, GILBERT CE et al. Relationship between macular pigment and body fat in healthy women in ARVO. 2008 : Fort Lauderdale. Program#/Poster# : D980/4960.
6. GILBERT CE, LIEW SM, SHAH SP et al. Dietary intake, serum levels and their relationship with macular pigment in healthy women, in ARVO. 2008 : Fort Lauderdale. Program#/Poster# : D981/4961
7. TAN JS, WANG JJ, FLOOD V et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration : the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2008, 115 : 334-341.
8. TAN JS, WANG JJ, FLOOD V, MITCHELL P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration : the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol, 2009, 127 : 656-665.
9. CHONG EW, ROBMAN LD, SIMPSON JA et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol, 2009, 127 : 674-680.
10. SANGIOVANNI JP, AGRON E, MELETH AD et al. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy : AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. Am J Clin Nutr, 2009, 90 : 1601-1607.
11. CHANG JR, CLEMONS T, SANGIOVANNI JP et al. Demographic and Dietary Characteristics of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Participants and Their Associations With Age-Related Macular Degeneration (AMD) in ARVO. 2009 : Fort Lauderdale.
12. CHRISTEN WG, GLYNN RJ, CHEW EY et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women : the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. Arch Intern Med, 2009, 169 : 335-341.

Traitements médicaux de la DMLA

C. Creuzot-Garcher, L. Brétillon

Pendant de nombreuses années, le désespoir des patients atteints de DMLA sévère a justifié toutes les tentatives de traitements médicaux, à visée de soutien psychologique à une affection chronique. L'amalgame fait entre les effets bénéfiques des « protecteurs vasculaires » et la pathologie néovasculaire a entretenu durant des années la prescription renouvelée de traitements médicaux donné pour « tous » les vaisseaux, en particulier ceux de la rétine. De plus, les oligoéléments et les vitamines étaient prescrits par assimilation d'un effet bénéfique supposé selon la maxime « ce qui ne fait pas de mal fait sûrement du bien ». Ces traitements masquaient souvent notre désarroi face à une pathologie impitoyable, le traitement « à renouveler 6 mois » venant au moins ponctuellement amener une once d'espoir vers un hypothétique meilleur.

L'avènement des thérapeutiques modernes de la DMLA et notamment les anti-angiogéniques a fait passer au second plan ces traitements, au moins pour les formes exsudatives de la DMLA. La forme sèche reste encore le parent pauvre des traitements réellement efficaces pour limiter la perte de vision et demeure certainement l'un des derniers bastions de certains traitements médicaux empiriques. Il faut enfin situer la démarche thérapeutique dans les différents niveaux de prévention.

On rappellera que la prévention primaire vise à éviter la maladie chez les patients n'ayant jamais été malades. La prévention secondaire diminue les suites et la gravité de l'affection chez un patient ayant déclaré la maladie alors que la prévention tertiaire empêche les complications ou rechutes. À cette date, les traitements médicaux de la DMLA

s'intéressent avant tout à la prévention secondaire afin d'éviter l'évolution d'une forme précoce vers une forme évoluée de DMLA. Il n'existe à cette date aucune thérapeutique réellement validée de prévention primaire en dehors de la suppression des facteurs de risque quand ils y sont accessibles.

Ce qui est scientifiquement avéré chez l'homme...

Notions générales

La DMLA est une affection multifactorielle dans laquelle facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle partagé. Le caractère polygénique de la DMLA ne permet pas actuellement d'envisager une action de thérapie génique. En revanche, l'identification de facteurs de risque, chez des patients à risque, permet de conseiller de limiter les facteurs aggravants et participe ainsi à une action de prévention primaire. Le tabac reste, à ce jour, le seul facteur environnemental certain [1]. Il est donc fortement conseillé à un patient présentant des antécédents familiaux de DMLA de limiter son intoxication tabagique. D'autres facteurs de risque sont plus discutés mais encourager une amélioration de la situation tient autant du bon sens que d'un conseil médical avisé : l'obésité doit être combattue et un régime enrichi en acides gras de type oméga 3 encouragé : il ne s'agit ici que de conseils portant sur le régime

alimentaire au quotidien : un ophtalmologiste – médecin avant tout – qui conseillerait à un patient de faire de l'exercice, de mieux manger répondrait ainsi purement à un des préceptes de notre profession : améliorer la santé de l'individu (voir Chapitre 7, Alimentation et DMLA).

La plupart des notions à notre disposition reposent actuellement sur des études épidémiologiques : on considère une cohorte de patients et on essaie d'identifier un ou des facteurs de risque liés à l'apparition d'une maladie. Ces études ont le mérite d'étudier un grand nombre de patients, caractérisés au mieux, mais elles supposent l'implication d'un nombre limité de facteurs : rechercher l'impact d'un parmi d'autres facteurs nutritionnels est parfois délicat et explique les résultats parfois discordants. Ces résultats restent à pondérer selon la population étudiée, les habitudes alimentaires des différentes cohortes pouvant s'avérer radicalement différentes. Les études d'intervention sont moins nombreuses : l'étude doit être longue (pour obtenir un taux de transformation spontanée des formes précoces vers la maladie suffisamment fort), réalisée en double insu, en recueillant des données actuelles mais également passées (comment mangiez-vous il y a dix ans ?) qu'il faut arriver à quantifier le mieux possible, dans des populations différentes (le régime en Asie n'a rien à voir avec le régime aux États-Unis). L'ensemble de ces contraintes explique pourquoi les faits avérés actuellement se limitent essentiellement aux résultats de l'AREDS 1, complétés plus récemment par l'étude consacrée à une supplémentation en vitamine E et l'étude WAFACS (*Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study*) avec supplémentation en vitamine B et acide folique alors que les études consacrées à la nutrition et au vieillissement oculaire sont nombreuses. Cette notion est encore compliquée par le fait que de nombreuses idées sans réel fondement se sont transmises au fil des générations, l'homme considérant souvent que cette résistance à l'épreuve du temps était un témoignage d'un certain fondement scientifique... Il existe par ailleurs presque toujours une part de vérité : la grande majorité des produits a, pour les uns, des effets anti-oxydants, pour d'autres, des effets anti-apoptotiques quand certains revendiquent des vertus anti-inflammatoires... à l'échelle cellulaire. Voir l'organisme comme un amas de cellules indépendantes les unes des autres et douées de propriétés toutes identiques est le raccourci dans lequel bon nombre de promoteurs s'engouffrent.

Quand on porte attention aux évolutions démographiques attendues, le marché de la prévention primaire et secondaire est source de profits potentiels importants : les plus de 65 ans représenteraient 28 % de la population en 2050

contre 16 % en 2000 ; les plus de 85 ans pourraient être près de 4,5 millions en 2050 contre 1,2 million en 2000. La difficulté, au milieu de multiples informations, consiste à faire le tri entre des suppositions, des probabilités et des certitudes. Ainsi, certains produits vont avoir le privilège d'atteindre cette dernière étape alors que d'autres molécules stagnent désespérément (définitivement) dans le peloton des incertains.

De façon générale, quand on s'intéresse aux faits basés sur les preuves, il y a différents niveaux de preuve reposant sur :

- des effets biologiques avérés (antioxydants, anti-apoptotiques) observés en biologie expérimentale cellulaire ou autre ;
- des modifications observées chez l'animal (soit en état de déprivation, soit au contraire soumis à un régime enrichi). Ces situations sont souvent extrêmes, loin de la réalité mais souvent précieuses pour confirmer le mécanisme évoqué dans les précédentes ;
- des études épidémiologiques (qui cherchent les liens entre des substances dosées dans le sang ou dont la consommation est évaluée de façon plus ou moins aisée par des interrogatoires portant sur les régimes) ;
- et des études d'intervention qui recherchent l'effet d'une substance sur une pathologie clinique. Cette dernière catégorie est donc la meilleure quand elle passe par un design randomisé, contre placebo et idéalement multicentrique. Toutefois, même cette dernière catégorie, pour être absolument indemne de critique, devrait ne s'intéresser qu'à l'effet d'une seule substance et évaluer son influence sur l'apparition d'une affection d'origine si possible monofactorielle. Or la DMLA est une affection hautement multifactorielle avec des facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux. Toute étude interventionnelle devrait donc tenir compte des facteurs génétiques et des autres facteurs environnementaux pour être robuste sur le plan méthodologique. On alourdira encore le cahier des charges en exigeant une étude prolongée pour cette affection chronique liée à l'âge.

La supplémentation par vitamines et oligoéléments comme prévention secondaire

Le rapport 8 de l'AREDS 1 publié en 2001 a montré pour la première fois, l'intérêt d'une supplémentation par vitamines et oligoéléments en prévention de l'évolution de la DMLA. Cette étude d'intervention avec tirage au sort réalisée chez 3 557 patients de 55 à 80 ans pendant un suivi moyen de 6,3 ans a

évalué des doses importantes de micronutriments (bêta-carotène, C et E, zinc) aux stades précoces bilatéraux ou tardifs unilatéraux de la maladie [2]. Ce rapport a retrouvé une diminution de 25 % du risque de progression de la maladie dans le groupe recevant à la fois du zinc et des antioxydants chez les sujets présentant des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen (stade 3) ou une DMLA avancée au niveau du « premier œil » (stade 4) (ce qui ne fait toutefois passer le risque de progression des lésions que de 16 % à 12 % à 5 ans...). Chez ces patients, le risque de baisse d'acuité était également diminué (diminution de 27 % du risque de perte de 15 lettres sur une échelle ETDRS). L'intérêt d'une formulation « de type AREDS » – mais uniquement aux doses évaluées dans l'AREDS – est donc scientifiquement avéré chez les patients présentant :

- des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen ;
- une DMLA avancée au niveau du « premier œil ».

Cette étude laisse de nombreuses questions non résolues : l'emploi du bêta-carotène posant des problèmes chez l'ancien fumeur, il a été rapidement remplacé par les caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine) mais leur intérêt n'a pas été démontré dans cette étude et reste supposé ; de telles doses d'antioxydants, très nettement supérieures aux apports journaliers recommandés, sont-elles nécessaires, ces doses étant ensuite critiquées dans deux méta-analyses à la fois pour le β -carotène [3] et la vitamine E [4] ? Le fait d'ajouter d'autres compléments alimentaires ayant des vertus antioxydantes (vitamines, oligoéléments) relève donc d'une interprétation abusive des conclusions de l'AREDS. Par ailleurs, l'AREDS n'a pas permis de démontrer qu'une supplémentation au stade de maculopathie liée à l'âge permettait de limiter le risque d'évolution vers une DMLA.

Les caroténoïdes, des candidats sérieux...

La lutéine et la zéaxanthine sont des caroténoïdes de la famille des xanthophylles qui représentent les principaux éléments du pigment maculaire [5]. Ces pigments constituent un filtre pour la composante bleue de la lumière solaire et jouent un rôle antioxydant tout en limitant les aberrations optiques. Plusieurs études (cas-témoins et épidémiologiques) ont confirmé la relation entre densité du pigment maculaire et DMLA, une densité élevée s'accompagnant d'une diminution de ce risque [6] même si cette relation n'a pas été retrouvée constamment [7, 8]. La seule véritable étude d'intervention sur la lutéine demeurait

jusqu'alors l'étude LAST, publiée en 2004. Cette étude randomisée en double insu, lutéine \pm antioxydants versus placebo s'intéressait au parent pauvre de la DMLA à savoir la DMLA atrophique [9]. Cette étude est critiquable par le nombre de patients (< 90 patients) et une courte durée de suivi (1 an). Toutefois, celle-ci a montré que les groupes « supplémentés » en lutéine présentaient une augmentation du pigment maculaire, une acuité visuelle améliorée de 5,4 lettres ETDRS dans le groupe lutéine (et 3,5 lettres associées aux antioxydants) avec amélioration de la sensibilité aux contrastes, ces faits n'étant pas retrouvés chez les patients ayant reçu le placebo. Cette étude a constitué un argument important pour le remplacement du bêta-carotène par les caroténoïdes dans le régime AREDS et constitue à ce jour la seule étude consacrée à l'étude de la supplémentation alimentaire dans la DMLA atrophique. L'étude CARMA menée en Irlande s'intéressait à l'incorporation de la lutéine avec mesure de la lutéine plasmatique et rétinienne et ses conséquences sur l'acuité visuelle. Il semble qu'à 1 an, aucune différence d'acuité visuelle ne soit constatée mais que les patients suivis à 36 mois sous lutéine avaient une meilleure acuité visuelle. Cependant, le nombre important de perdus de vue limite les conclusions, non publiées à ce jour, de ces résultats.

Cette étude a été confirmée par le rapport n° 22 de l'AREDS obtenu dans une analyse *post hoc* de l'AREDS 1, la consommation de lutéine étant évaluée a posteriori à partir des questionnaires des régimes alimentaires à l'inclusion [10]. Ces données ont été ajustées aux apports énergétiques totaux. Les conclusions sont alors que les apports en lutéine et zéaxanthine sont diminués chez les patients présentant :

- des formes néovasculaires de DMLA (odds ratio [OR] : 0,65 avec un intervalle de confiance à 95 % (IC) de [0,45-0,93]) ;
- une forme atrophique de la maladie (OR : 0,45 ; IC : [0,24-0,86]) ;
- des formes de DMLA comportant des drusen de grande taille ou de taille intermédiaire (OR : 0,73 ; IC : [0,56-0,96]).

Oméga 3 et DMLA : que sait-on réellement ?

Chez l'animal, de nombreuses études fondamentales ont montré qu'un régime alimentaire pauvre en acide docosahexaénoïque (DHA) (acide gras polyinsaturé de la famille des oméga 3) était associé à des altérations fonctionnelles rétinienne, ce qui n'est pas surprenant quand on connaît

la richesse des disques des photorécepteurs de l'œil en DHA. La relation entre augmentation de DHA dans l'alimentation et incorporation du DHA dans la rétine reste toutefois encore à ce jour hypothétique, la majeure partie du DHA rétinien venant en fait d'un recyclage du DHA existant. En revanche, l'implication des acides gras dans les phénomènes de l'inflammation ou la modulation d'expression des gènes exprimés dans la rétine est une piste beaucoup plus solide [11].

Hodge et collaborateurs ont réalisé une méta-analyse évaluant l'ensemble des connaissances sur l'intérêt des acides gras oméga 3 dans la DMLA [12]. L'étude la plus marquante était celle de Seddon et collaborateurs qui évaluaient l'influence des graisses de l'alimentation vis à vis du risque de progression de la DMLA [13]. Le critère de jugement principal de cette étude prospective était l'évolution vers une forme de DMLA exsudative ou atrophique. Après un suivi moyen de 4,6 ans et après correction des autres facteurs de risque, il a été avéré, quand on compare le quartile supérieur par rapport au quartile inférieur, qu'une plus grande consommation des graisses totales était associée :

- à un risque de progression de la MLA vers une DLMA avec un risque relatif $RR = 2,90$ (IC : [1,15-7,32] ;

- à un risque de progression de la maladie avec un risque relatif $RR = 2,29$ (IC : [0,91-5,72].

La consommation de graisses végétales était associée à un risque relatif encore supérieur de $RR = 3,82$ (IC [1,58-9,28]). L'analyse plus fine du rapport entre les différents acides gras polyinsaturés montre en fait qu'une alimentation enrichie en oméga 3 aura un effet d'autant plus bénéfique que la quantité d'oméga 6 sera faible. Le rapport 20 de l'AREDS confirme l'effet protecteur des oméga 3 vis-à-vis de l'apparition de néovaisseaux chez les patients atteints de DMLA avec une réduction de 39 % pour les patients qui consomment le plus d'oméga 3, de 46 % pour ceux qui consomment le plus de DHA alors que la consommation d'oméga 6 augmente ce risque de 54 % [14]. Ces études demeurent des études épidémiologiques et il faudra attendre les résultats de l'étude NAT-2 menée par l'équipe de Créteil pour évaluer réellement l'impact d'une alimentation enrichie en oméga 3 chez des patients à haut risque de DMLA.

Vitamines B et acide folique pour la prévention primaire ?

L'étude WAFAC a suivi pendant plus de 7 ans une cohorte de 5 205 femmes avec consommation

de vitamines B6 et B12 et d'acide folique chez des patients présentant des affections cardiovasculaires mais indemnes de DMLA [15]. À l'issue du suivi les patients sous traitement présentaient une diminution de 36 % du risque de DMLA, cette diminution du risque passant même à 41 % pour les formes de DMLA s'accompagnant d'une baisse de vision plus importante que 20/30. Le domaine est ici celui de la prévention primaire même si les patients ne sont pas réellement indemnes puisque souffrant d'une pathologie cardiovasculaire. Ces faits méritent toutefois d'être confirmés dans une population de patients (hommes et femmes) indemnes de pathologie.

Vitamine E

Une étude consacrée à une supplémentation en vitamine E (600IU) chez 39 876 femmes de plus de 45 ans après 10 ans de suivi n'a pu permettre de mettre en évidence d'effet sur l'incidence sur la survenue d'une DMLA [16]. Le groupe supplémenté a présenté 117 DMLA contre 128 en l'absence de supplémentation ($RR : 0,93$ [0,72-1,19]) ce qui ne fait pas retenir le rôle protecteur de la vitamine E employée isolément dans cette population dans le but d'une prévention primaire.

Les candidats qui n'ont pas démontré, à cette date, d'effet chez l'homme

Les capacités d'adaptation de l'individu au fil du temps ont permis l'émergence de nombreux remèdes [17]. Toutefois, de nombreuses croyances sans réel fondement se sont également transmises au fil des générations, l'homme considérant souvent que cette résistance à l'épreuve du temps attestait son rationnel scientifique...

Resvératrol

Le resvératrol est retrouvé dans la peau des grains de raisin rouge. Son éventuel effet protecteur repose sur la constatation d'une incidence faible des pathologies cardiovasculaires dans la population française qui consomme pourtant une alimentation plutôt grasse : cette notion a participé à l'émergence du « french paradox ».

À l'étage biochimique, les arguments d'un effet protecteur ne manquent pas : il exerce un effet

antioxydant, inhibe la peroxydation lipidique, protège contre la cytotoxicité des LDL oxydés. Dans le vin, ce sont tous les composés polyphénoliques qui améliorent la dilatation vasculaire, activent la NO synthase, inhibent l'agrégation plaquettaire et préviennent l'oxydation du LDL cholestérol. Chez l'animal, il protège les neurones de la dégénérescence après axotomie et exerce des effets protecteurs contre l'ischémie cérébrale en captant les radicaux libres, en modulant l'activité de l'hème oxygénase et peut-être en augmentant le flux sanguin lié à l'oxyde nitrique. Il limiterait la perte des cellules ganglionnaires par un mécanisme non anti-inflammatoire [18].

Son activité antiapoptotique permettrait de limiter le stress oxydant observé dans les états inflammatoires et plus généralement dans les états déficitaires chroniques. Il semble que la consommation de resvératrol augmente la durée de vie dans de nombreux modèles animaux déficitaires. Différentes études soulignent le rôle protecteur du resvératrol des maladies coronariennes [19]. Il peut enfin interagir avec le VEGF [20]. En ce qui concerne la DMLA, les études sont moins tranchées : l'ingestion de resvératrol a toujours été assimilée à la consommation de vin (ce qui peut être discutable). Toutefois, même l'effet protecteur d'une consommation de vin sur la survenue d'une DMLA reste une notion discutée : avec un suivi de 15 ans, la consommation d'une quantité élevée de vin (définie par plus de 4 verres par jour) augmente le risque de dégénérescence maculaire atrophique (OR : 9,2). En revanche une consommation modérée d'alcool n'influencerait pas la progression de la DMLA. En fait d'autres facteurs pourraient influencer cet effet : les femmes seraient protégées en cas de consommation modérée d'alcool [21]. La nature de l'alcool ingéré est également importante : plusieurs études ont montré que la consommation de bière aggraverait le risque de formes tardives de DMLA. Toutefois, il est difficile de scinder différentes approches alimentaires : les gros buveurs de bières sont souvent aussi des personnes qui ont une alimentation mal équilibrée.

Myrtille

La myrtille a toujours bénéficié dans le cœur du public d'un a priori favorable assimilant probablement qualité gustative et effet bénéfique sur la vision. Les anthocyanes contenues dans les myrtilles ont toujours été nimbées de vertus datant de l'époque de la deuxième guerre mondiale : la dextérité des pilotes de chasse anglais à abattre les avions ennemis aurait été améliorée par la

consommation de confiture de myrtille permettant d'améliorer la vision nocturne. La réalité semble plus crue car parallèlement à la consommation de confiture, apparaissaient les premiers radars qui ont certainement contribué à ces succès. Les extraits de myrtille contiennent environ 25 % d'anthocyanidines qui sont de puissants antioxydants in vitro [22, 23]. Une étude effectuée chez l'animal a montré que les cônes des rats traités par des extraits de myrtille contenaient plus de rhodopsine que les animaux non traités et avaient une adaptation à la lumière plus rapide. L'explication tient au fait que les anthocyanines accélèrent la re-synthèse de rhodopsine, moduleraient l'action des enzymes rétinienne et amélioreraient la microcirculation : les études sont toutefois très anciennes avec des méthodes de mesure imprécises. Chez des rats spontanément hypertendus de durée de vie diminuée, les anthocyanines diminuent la peroxydation lipidique rétinienne et sérique et ralentit ainsi la survenue d'une cataracte et d'une dégénérescence maculaire.

Une revue générale consacrée au rationnel scientifique des effets de la myrtille souligne l'absence de rigueur de la plupart des essais cliniques [24] avec aucun effet bénéfique retrouvé par les quatre essais récents randomisés. Un seul essai randomisé français datant de 1964 et 7 essais non randomisés retrouvaient un effet positif avec des doses administrées très disparates. Par ailleurs, le plus souvent, les anthocyanines étaient associées au bêta-carotène, précurseur de la vitamine A qui a un effet sur la vision nocturne.

« Protecteurs vasculaires »

Le problème posé par la DMLA est lié à nos difficultés pour définir la structure oculaire initialement atteinte : les drusen semblent les premiers éléments réellement stigmatisés de la faillite des moyens de protection de la rétine mais la nature « vasculaire » de l'affection « DMLA » reste hypothétique. L'avancée de travaux consacrés à l'implication de l'inflammation, des facteurs génétiques, ne doit pas faire oublier la théorie vasculaire – donc choroïdienne – de la DMLA. En effet, l'ischémie et l'hypoxie ont été depuis de nombreuses années impliquées dans la physiopathologie de la DMLA. Les arguments ne manquent pas : modification de la vascularisation lors des angiographies en ICG dans les MLA et les DMLA, diminution du flux choroïdien, diminution de la pression partielle en oxygène liée à une augmentation de l'épaisseur de la membrane de Bruch et la présence de drusen. L'ischémie stimulerait alors la sécrétion de HIF (*hypoxia-inducible factor*) puis de

VEGF. Ces arguments scientifiques soutenaient la prescription clairement empirique des « protecteurs vasculaires » dans la DMLA. À cette date, aucune étude n'a montré l'effet protecteur d'un médicament dans la DMLA.

Une étude récente consacrée à la trimétazidine s'intéressait à l'effet protecteur de celle-ci sur l'œil controlatéral des patients atteints de DMLA. Le critère principal était la survenue d'une forme exsudative au deuxième œil ; parmi les critères secondaires, se trouvait la survenue d'une forme atrophique centrale. L'objectif principal n'a pas été atteint à l'issue des 3 ans de suivi (taux identique de forme exsudative du deuxième œil). Une différence entre le groupe traité et le groupe placebo était observée pour la survenue d'une atrophie centrale, avec une tendance statistique ($p = 0,07$), sans atteindre la significativité statistique requise ($p < 0,05$). Une analyse des sous-groupes prédéfinis initialement a identifié certaines catégories de patients atteints (les hommes de moins de 75 ans et les patients présentant des altérations pigmentaires) qui semblaient bénéficier de ce traitement, mais les sous-groupes ainsi définis restaient de faibles effectifs [25]. Il n'existe donc pas d'argument formel pour encourager la prescription de ce type de traitement dans la DMLA à visée de prévention secondaire.

Statines

Plusieurs études avaient évoqué l'effet potentiellement bénéfique des statines pour la prévention de la DMLA par leur rôle sur le cholestérol. Actuellement, aucune étude n'a pu démontrer cet effet [26].

À l'heure actuelle, aucune étude d'intervention en ophtalmologie n'a réellement les exigences d'une prévention primaire. Même l'AREDS n'a pu évaluer qu'un effet global dans le cadre d'une prévention secondaire... L'AREDS 2 dont nous n'aurons les résultats que dans quelques années élargit le nombre de questions en augmentant le nombre de sous-groupes : ainsi sont introduits les AGPI, les caroténoïdes et des doses d'oligo-éléments diminuées. Cette attitude a un avantage : elle cherche à répondre à plusieurs questions en même temps sur une population qui sera issue de la même cohorte, donc assez homogène. Elle prend ainsi un risque : ne rien démontrer car les groupes seront trop petits, perdant ainsi de la puissance pour l'analyse statistique (Tableau 8-I). Il faut enfin distinguer plusieurs niveaux d'action : les patients déjà atteints de formes évoluées de DMLA sont actuellement la seule catégorie de patients qui semble réellement bénéficier des suppléments alimentaires. Il est beaucoup plus difficile de démontrer l'intérêt d'une prévention primaire des micronutriments. Les études ne peuvent en effet mesurer l'effet bénéfique de suppléments alimentaires sur un événement rare (le pourcentage de transformation des formes débutantes de DMLA est de l'ordre de 1 à 2 % par an) car il faudrait des études longues incluant un nombre très élevé de patients. Par ailleurs, à l'heure où on commence à identifier certains facteurs génétiques de DMLA, le problème de la prévention primaire se pose réellement. Or, il semble que cette notion soit loin d'être acquise, l'effet protecteur des micronutriments étant plutôt retrouvé chez les patients non génétiquement à risque [27].

Tableau 8-I. Place des différents micronutriments et degré de preuve disponible actuellement. En vert : fait validé scientifiquement sur plusieurs études.

SUBSTANCES ÉVALUÉES (LISTE NON EXHAUSTIVE)	ARGUMENTS BIOLOGIQUES	ÉTUDES ANIMALES	ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	ÉTUDES D'INTERVENTION
Antioxydants Oligoéléments			Contradictoires pour chaque substance prise isolément	Qualité intermédiaire car randomisée et prolongée mais pas d'étude génétique et effet global
AGPI			Régime évalué par questionnaire	
Lutéine, zéaxanthine				Etude LAST limitée dans le temps avec un faible nombre de patients
Myrtille				
Resvératrol		Assimilation au vieillissement	Contradictoires	
Vitamines B et acide folique		Assimilation à un effet sur l'athérothrombose	Contradictoires	Population atteinte d'affection cardiovasculaire

RÉFÉRENCES

1. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*, 1998, *147* : 103-110.
2. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001, *119* : 1417-1436.
3. BJELAKOVIC G, NIKOLOVA D, SIMONETTI RG, GLUUD C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2004, *364* : 1219-1228.
4. MILLER ER 3rd, PASTOR-BARRIUSO R, DALAL D et al. Meta-analysis : high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005, *142* : 37-46.
5. BEATTY S, MURRAY IJ, HENSON DB et al. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, *42* : 439-446.
6. BONE RA, LANDRUM JT, GUERRA LH, RUIZ CA. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J Nutr*, 2003, *133* : 992-998.
7. FLOOD V, SMITH W, WANG JJ et al. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2002, *109* : 2272-2278.
8. VANDEN LANGENBERG GM, MARES-PERLMAN JA, KLEIN R et al. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*, 1998, *148* : 204-214.
9. RICHER S, STILES W, STATKUTE L et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration : the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*, 2004, *75* : 216-230.
10. SANGIOVANNI JP, CHEW EY, CLEMONS TE et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study : AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*, 2007, *125* : 1225-1232.
11. BRETILLON L, THURET G, GREGOIRE S et al. Lipid and fatty acid profile of the retina, retinal pigment epithelium/choroid, and the lacrimal gland, and associations with adipose tissue fatty acids in human subjects. *Exp Eye Res*, 2008, *87* : 521-528.
12. HODGE WG, SCHACHTER HM, BARNES D et al. Efficacy of omega-3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration : a systematic review. *Ophthalmology*, 2006, *113* : 1165-72 ; quiz 72-3, 78.
13. SEDDON JM, COTE J, ROSNER B. Progression of age-related macular degeneration : association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*, 2003, *121* : 1728-1737.
14. SANGIOVANNI JP, CHEW EY, CLEMONS TE et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study : AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol*, 2007, *125* : 671-679.
15. CHRISTEN WG, GLYNN RJ, CHEW EY et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women : the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*, 2009, *169* : 335-341.
16. CHRISTEN WG, GLYNN RJ, CHEW EY, BURING JE. Vitamin E and age-related macular degeneration in a randomized trial of women. *Ophthalmology*, 2010, *117* : 1163-1168.
17. RITCH R. Natural compounds : evidence for a protective role in eye disease. *Can J Ophthalmol*, 2007, *42* : 425-438.
18. SHINDLER KS, VENTURA E, REX TS et al. SIRT1 activation confers neuroprotection in experimental optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, *48* : 3602-3609.
19. RENAUD S, DE LORGERIL M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992, *339* : 1523-1526.
20. DUGAS B, CHARBONNIER S, BAARINE M et al. Effects of oxysterols on cell viability, inflammatory cytokines, VEGF, and reactive oxygen species production on human retinal cells : cytoprotective effects and prevention of VEGF secretion by resveratrol. *Eur J Nutr*, 2010, *49* : 435-446.
21. OBISESAN TO, HIRSCH R, KOSOKO O et al. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc*, 1998, *46* : 1-7.
22. RICE-EVANS CA, MILLER NJ, PAGANGA G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med*, 1996, *20* : 933-956.
23. MILBURY PE, GRAF B, CURRAN-CELENTANO JM, BLUMBERG JB. Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) anthocyanins modulate heme oxygenase-1 and glutathione S-transferase-pi expression in ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, *48* : 2343-2349.
24. CANTER PH, ERNST E. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision--a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv Ophthalmol*, 2004, *49* : 38-50.
25. COHEN SY, BOURGEOIS H, CORBE C et al. Randomized clinical trial France DMLA 2 : effect on trimetazidine on exudative and non-exudative AMD. *Retina*, 2011 [sous presse].
26. PEPONIS V, CHALKIADAKIS SE, BONOVAS S, SITARAS NM. The controversy over the association between statins use and progression of age-related macular degeneration : a mini review. *Clin Ophthalmol*, 2010, *4* : 865-869.
27. KLEIN ML, FRANCIS PJ, ROSNER B et al. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008, *115* : 1019-1025.



Les études AREDS

T. Desmettre, J.-M. Lecerf

Aspect historique

L'étude AREDS (*Age Related Eye Disease Study*) avec son rapport 8 publié en 2001 a totalement modifié la notion de traitement médical de la DMLA, en illustrant le rôle du stress oxydatif au cours de maladie. Elle est venue constituer un argument pour l'utilisation de doses importantes de micronutriments aux stades précoces de la maladie [1]. L'importance des doses de micronutriments, bien au-delà des apports alimentaires, et la perspective d'un effet thérapeutique ont illustré un concept qui était nouveau en ophtalmologie au début des années 2000, celui d'alicament.

L'originalité et l'importance de cette étude AREDS sont telles qu'elles ont ouvert la voie à d'autres études validant progressivement l'intérêt des apports en lutéine et zéaxanthine pour renforcer le pigment maculaire et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga 3 pour prévenir l'évolution de la DMLA. Une étude AREDS II est actuellement en cours pour compléter et affiner les résultats de la première étude.

Au début des années 1990, les bases scientifiques concernant la micronutrition et la DMLA n'étaient pas aussi favorables qu'actuellement. De nombreuses études pilotes et même plusieurs essais cliniques randomisés avaient évalué l'effet d'une supplémentation associant des vitamines anti oxydantes et des minéraux avec des résultats qui restaient mitigés. A cette époque, l'absence de preuve d'efficacité des compléments en vitamines contrastait avec la proportion élevée des adultes prenant régulièrement une supplémentation (plus

de 50 % en Amérique du Nord) et avec l'importance des dépenses liées à ces compléments (de l'ordre de 12 milliards d'euros par an).

La conception de l'étude et les premiers rapports

Le contraste entre la généralisation de la prise de compléments alimentaires aux États-Unis et ses bases empiriques a incité le *National Eye Institute* à promouvoir et soutenir la réalisation de cette étude sur une grande échelle et dans des conditions rigoureuses. La participation de 11 sites aux États-Unis a permis l'inclusion d'un grand échantillon de population. Le design et les objectifs de l'AREDS sont repris dans le rapport 1 de l'étude publié en 1999 [2] (Figure 9-1).

L'AREDS est donc une étude randomisée multicentrique avec témoins réalisée dans les conditions d'un essai clinique de phase III de médicament. Ces patients étaient répartis en 4 catégories suivant l'importance des lésions du fond d'œil en rapport avec la maculopathie liée à l'âge (MLA) ou la DMLA. Cette répartition est précisée dans le rapport 3 de l'étude. On note que les doses de vitamine C, vitamine E et de zinc de la formulation évaluée AREDS dépassaient largement la plupart des apports journaliers recommandés (Tableau 9-I).

Le rapport 3 a par ailleurs confirmé ou montré certains facteurs de risque de la DMLA (Figure 9-2) [3].

Rapport 1 de l'AREDS**Le design de l'AREDS**

The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) : design and implication.
Control Clin Trials 1999

Méthode

4757 sujets entre 55 et 80 ans inclus entre Novembre 1992 et Janvier 1998
Onze centres participants.

*Mesures de l'acuité visuelle, Photographies du fond d'œil,
Photographies en biomicroscopie, Questionnaires alimentaires*

Buts de l'étude

Améliorer la compréhension de la DMLA, de la Cataracte, élaborer des hypothèses sur l'étiologie de ces deux pathologies.
L'étude comporte aussi l'évaluation d'une formulation multivitaminique, principalement parce que l'usage de complément micronutritionnels est importants aux USA alors qu'aucune étude d'intervention n'a apporté de preuve de leur intérêt.

Figure 9-1. Rapport 1 de l'AREDS.

Tableau 9-1. Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS.

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

Rapport 3 de l'AREDS**Facteurs de risques associés à la DMLA**

Risk factors associated with age-related macular degeneration.
Ophthalmology 2000

Méthode

4519 sujets entre 60 et 80 ans inclus dans l'AREDS

Stade 1 : pas d'anomalie

Stade 2 : drusen intermédiaires, petits drusen extensifs ou anomalies pigmentaires

Stade 3 : drusen intermédiaires extensifs, grands drusen

Stade 4 : atrophie géographique

Stade 5 : néovascularisation choroïdienne

Résultats

Toutes les lésions sont en rapport avec l'âge

L'hypertension artérielle et le tabagisme sont confirmés comme facteur de risque des drusen intermédiaires, des grands drusen et des néovaisseaux choroïdiens, de même que l'hypermétropie, le sexe féminin, le phénotype caucasien, l'augmentation de l'indice de masse corporelle et un moindre nombre d'années d'étude. Ces facteurs avaient déjà été observés dans d'autres études. L'usage d'anti-acides chez les sujets du stade 4 ou l'usage de diurétiques thiazidiques, des antécédents d'arthrites chez les sujets du stade 3 requièrent la confirmation d'autres études

Figure 9-2. Rapport 3 de l'AREDS.

Rapport 8 : rôle du stress oxydatif et intérêt d'une supplémentation

Les deux principaux critères de jugement de l'étude étaient la progression de la maladie (survenue d'une complication ou d'une évolution) et l'acuité visuelle (mesurée une fois par an) (Figure 9-3). Dans le groupe 3 bénéficiant à la fois des vitamines anti-oxydantes et du zinc, une diminution de 25 % de la progression de la DMLA, une diminution de 19 % du risque de perte d'acuité visuelle ont été montrées chez les patients supplémentés par rapport aux patients du groupe placebo [1]. Les bénéficiaires de la supplémentation sont les sujets présentant des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen (stade 3) ou une DMLA avancée au niveau du « premier œil » (stade 4 ou 5).

Lorsque l'AREDS a débuté, les notions concernant les pigments maculaires étaient récentes et aucun supplément en lutéine et zéaxanthine n'était disponible. Certains auteurs ont fait remarquer que le cocktail vitaminique utilisé ne comporte ni lutéine (L) ni zéaxanthine (Z) [4, 5]. La supplémentation en β -carotène du cocktail a même probablement diminué l'absorption intestinale de L et Z, expliquant la diminution observée des taux sériques de L et Z dans les groupes traités [6].

Le choix du β -carotène en tant que caroténoïde provitamine A possédant des propriétés antioxydantes n'a pas été justifié dans l'étude. Cette molécule n'est pas retrouvée à haute concentration dans la rétine. Le rôle de cette molécule en tant que protecteur du stress oxydatif maculaire n'est pas définitivement établi. Par ailleurs, les effets secondaires potentiels chez les fumeurs ou les anciens fumeurs ont incité les laboratoires à leur proposer des cocktails vitaminiques dépourvus de β -carotène [7-11]. Aux États-Unis il n'y a pas d'apport journalier recommandé pour le β -carotène mais la dose de 15 mg/J du cocktail vitaminique dépasse les apports habituels et le *Food and Nutrition Board* a récemment recommandé des apports de 3 à 6 mg/j.

Rapports 11, 13 et 16 : analyses complémentaires

Après la publication du rapport 8, l'analyse des données des sujets a été poursuivie. Le rapport 11 publié en 2003 visait à quantifier le bénéfice apporté par la formulation AREDS à l'échelle de la population américaine (Figure 9-4) [12], montrant la possibilité d'éviter le passage à une forme sévère chez 300 000 personnes.

Le rapport 13 analysait les relations entre l'importance des lésions maculaires et l'importance de la

Rapport 8 de l'AREDS

Première étude d'intervention ayant montré l'efficacité d'une formulation de vitamines anti-oxydantes à hautes doses et de zinc pour prévenir l'évolution de la DMLA

A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss

Arch Ophthalmol 2001

Durée de la supplémentation: 5 ans

Méthode

3640 sujets entre 55 et 80 ans inclus dans l'AREDS ont été répartis en 4 groupes bénéficiant

(1) de vitamines anti-oxydantes (Vit C : 500mg/J, Vit E : 400UI/J, β -carotène 15mg/J)

(2) de zinc (80mg) et de cuivre (2mg)

(3) des anti-oxydants auxquels on ajoutait le zinc et le cuivre

(4) d'un placebo

Résultats

Un résultat significatif a été observé pour le groupe anti-oxydants + zinc.

Une diminution de 25% de la progression de la DMLA (passage d'un stade 3 vers un stade 4), une diminution de 19% du risque de perte d'acuité visuelle ont été montrés chez les patients supplémentés par rapport aux patients du groupe placebo.

Conclusion

Les auteurs recommandent la formulation dite « AREDS » chez les patients de stade 3 et de stade 4 lorsqu'un seul œil est atteint.

Figure 9-3. Rapport 8 de l'AREDS.

Rapport 11 de l'AREDS**MLA, DMLA : quantifier le gain apporté par la formule AREDS**

Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results.
Arch Ophthalmol 2003

Méthode

Sur la base des résultats publiés dans le Rapport 8 et sur la base de notions de démographie américaine, l'étude évalue le nombre de patients qui bénéficieraient réellement d'un sursi ou d'une prévention des complications de la DMLA

Résultats

On estime actuellement à 8 millions la population de plus de 55 ans aux Etats Unis qui présente des lésions de stade 3 ou de stade 4 de la DMLA.
En l'absence de traitement les auteurs calculent que 1,3 millions de ces sujets vont développer une forme plus évoluée de la maladie au cours des 5 ans à venir.
D'après les résultats publiés dans le rapport 8 de l'étude, l'utilisation d'une formulation AREDS permettrait à plus de 300 000 de ces sujets (IC à 95% {158 000 ; 487 000}) d'éviter la progression vers un stade plus avancé de la maladie.

Figure 9-4. Rapport 11 de l'AREDS.

Rapport 13 de l'AREDS**DMLA, Cataracte et surmortalité**

Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study.
Arch Ophthalmol 2004

Méthode

Les auteurs évaluent la relation entre l'importance des lésions maculaires, l'importance de la cataracte et la mortalité toutes causes confondues

Résultats

Parmi les 4753 sujets inclus dans l'étude 534 (soit 11%) sont décédés au cours des 6,5 années du suivi.
Les stades évolués de la DMLA étaient associés à un risque plus élevé de mort de cause cardiovasculaire. Les patients ayant une baisse de l'acuité visuelle avaient également un risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues.
La présence d'une cataracte nucléaire, la notion d'une chirurgie de la cataracte étaient aussi associées à une mortalité plus élevée qu'il s'agisse de mortalité de toutes cause ou d'une mortalité par cancer.
Dans l'étude, les patients recevant du zinc avaient un taux de mortalité moindre sans explication patente.

Figure 9-5. Rapport 13 de l'AREDS.

cataracte (reflétant l'état de stress oxydatif de l'organisme) et la mortalité des sujets (Figure 9-5) [13]. Les stades évolués de DMLA étaient associés à un risque de surmortalité d'origine cardiovasculaire.

Publié en 2006, le rapport 16 analysait les relations entre les fonctions cognitives et la baisse d'acuité visuelle liée à la DMLA [14], ne montrant qu'une association limitée (Figure 9-6).

Rapports 17 et 18 : risque évolutif de la MLA

L'échelle présentée dans le rapport 17 de l'étude a l'intérêt d'une précision avec 9 stades de sévérité

Rapport 16 de l'AREDS***DMLA et fonctions supérieures***

Cognitive impairment in the Age-Related Eye Disease Study.
Arch Ophthalmol 2006

Les auteurs évaluent la relation entre les fonctions cognitives et la présence d'une baisse de l'acuité visuelle liée à la DMLA

Méthode

2946 participants de l'étude ont bénéficiés de tests 6 neuropsychiques permettant le calcul d'un score MMMS (Modified Mini-Mental State).

Résultats

Le score des patients diminuait avec l'augmentation des lésions maculaires et la baisse d'acuité visuelle.

Après ajustement en fonction de différents facteurs (age, sexe, race, niveau d'éducation, tabagisme, diabète, dépression, hypertension) une acuité visuelle inférieure à 20/40 était associée à un score MMMS inférieur à 80 par rapport aux patients dont l'acuité était supérieure à 20/40 (OR 2,88 (IC à 95% {1,75 ;4,76}))

Figure 9-6. Rapport 16 de l'AREDS.

Rapport 17 de l'AREDS***Echelle pour quantifier le risque évolutif de la MLA et de la DMLA***

The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration.
Arch Ophthalmol 2005

Méthode

Les auteurs proposent une échelle basée sur la simple observation des lésions du fond d'œil pour évaluer le risque de progression de la MLA ou de la DMLA. L'échelle est basée sur une quantification des drusen en 6 stades et une quantification des migrations pigmentaires en 5 stade. Elle comporte 9 stades de sévérité.

Résultats

Le risque de progression de la maladie à 5 ans varie de moins de 1% pour le premier stade jusqu'à 50% pour le 9^e stade.
L'étude de 335 yeux a permis de valider la reproductibilité de l'échelle avec un agrément pour 87% des yeux

Figure 9-7. Rapport 17 de l'AREDS.

(Figure 9-7) [15]. Peut-être cette échelle est-elle surtout adaptée à la réalisation d'études sur la DMLA ? Sa complexité ne la rend pas facile à utiliser au quotidien.

Au contraire, l'échelle présentée dans le rapport 18 est facile à mémoriser pour le praticien. Elle permet de quantifier le risque évolutif de la MLA en fonction de l'aspect du fond d'œil. L'échelle est donc utilisable au quotidien quel que soit l'équipement de l'ophtalmologiste (Figure 9-8) [16].

Enfin, le rapport 19 poursuit le travail du rapport 3 en montrant les facteurs de risque des formes évoluées de la DMLA (Figure 9-9) [17].

Rapport 22 : pigment maculaire

Pendant la première moitié des années 2000, le contexte s'est progressivement modifié autour de

Rapport 18 de l'AREDS***Echelle simplifiée pour quantifier le risque évolutif de la maladie***

The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration.

Arch Ophthalmol 2005

Méthode

Les auteurs proposent une échelle simplifiée dérivée de l'étude décrite dans le rapport 17. Cette échelle simplifiée comporte 5 stades (0 à 4)

La présence de drusen ou de migration pigmentaire sur l'un des deux yeux représente un facteur. Les facteurs sont ajoutés pour le calcul d'un score corrélé au risque de développer une forme avancée de la DMLA (néovaisseaux ou atrophie étendue à la zone centrale) sur au moins un œil dans les 5 ans à venir

Résultats

Le risque de progression de la maladie à 5 ans est décrit comme suit :

0 facteur : risque à 5 ans : 0,5%

1 facteur : risque à 5 ans : 3%

2 facteurs : risque à 5 ans : 12%

3 facteurs : risque à 5 ans : 25%

4 facteurs : risque à 5 ans : 50%

Figure 9-8. Rapport 18 de l'AREDS.

Rapport 19 de l'AREDS***Facteurs de risque des formes avancées de la DMLA***

Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS).

Ophthalmology 2005

Méthode

Les auteurs ont repris les données de l'étude pour 788 sujets présentant une forme avancée de DMLA sur un seul œil et 2506 sujets présentant des lésions précoces bilatérales. Les facteurs de risque environnementaux et constitutionnels de développer une forme évoluée (néovascularisation ou atrophie géographique) ont été évalués au cours des 6,3 années du suivi.

Résultats

Chez les 2506 sujets présentant des lésions précoces aux deux yeux, deux facteurs de risque de néovascularisation sont mis en évidence : le tabagisme supérieur à 10 paquets-années (OR 1,55 IC à 95% {1,15 ; 2,09}) et le phénotype caucasien (OR 6,77 IC à 95% {1,24 ; 36,9}). Quatre facteurs de risque d'atrophie géographique sont mis en évidence : moindre nombre d'années d'étude (OR 1,75 IC à 95% {1,10 ; 2,78}), indice de masse corporelle élevé (OR 1,93 IC à 95% {1,25 ; 2,65}), tabagisme supérieur à 10 paquets-années (OR 1,82 IC à 95% {1,25 ; 2,65}), Utilisation d'anti-acides (OR 0,29 IC à 95% {0,09 ; 2,91}).

Chez les 788 patients présentant une lésion du premier œil l'incidence d'une néovascularisation du second œil était favorisée par un diabète (OR 1,88 IC à 95% {1,07 ; 3,31}).

La survenue d'une atrophie géographique était favorisée par l'utilisation d'anti-inflammatoires (OR 0,22 IC à 95% {0,085 ; 0,59})

Figure 9-9. Rapport 19 de l'AREDS.

l'étude AREDS avec notamment la mise en évidence de l'intérêt de la lutéine et de la zéaxanthine.

En effet, une vingtaine de caroténoïdes sont mesurables dans le sérum mais seulement trois de ces molécules, la lutéine, la zéaxanthine et dans une moindre mesure la méso-zéaxanthine, sont présentes dans la rétine avec une concentration maculaire importante [18]. Ces caroténoïdes de la famille des xanthophylles sont ainsi les princi-

paux éléments du pigment maculaire [19]. Les propriétés de ces molécules confèrent au pigment maculaire un rôle physique de filtration de la composante bleue de la lumière solaire et un rôle biochimique antioxydant local [20-23].

De nombreuses études ont tenté d'évaluer le rôle du pigment maculaire vis-à-vis de la DMLA. En particulier, l'étude LAST publiée en 2004 a établi une base pour proposer des suppléments

en lutéine aux patients présentant une forme atrophique de DMLA [24].

Dans ce rapport 22 de l'étude AREDS publié en 2007, les auteurs ont analysé la relation entre les caroténoïdes de l'alimentation, les apports en vitamines A, C et E et les différentes formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (Figure 9-10) [25].

Il est intéressant de remarquer que si l'étude LAST concerne les formes atrophiques de DMLA, ce rapport 22 de l'étude AREDS pourrait ouvrir les perspectives d'un effet protecteur des apports en lutéine et zéaxanthine étendu à toutes les formes de la maladie.

Rapports 20, 23 et 30 : lipides

Un autre aspect de la modification du contexte autour de l'AREDS concerne les lipides et en particulier les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga 3.

L'acide alpha-linolénique (oméga 3) et l'acide linoléique (oméga 6) sont deux acides gras essentiels. Leurs métabolites ont des propriétés différentes et il existe un effet de compétition pour les enzymes qui sont communes à leurs métabolismes respectifs. Cette compétition peut expliquer la diminution de l'effet protecteur des oméga 3 lorsque les apports en oméga 6 augmentent (Figure 9-11). Par ailleurs, le faible taux de

conversion de l'acide alpha-linolénique en EPA et DHA fait l'intérêt des apports de ces deux composants sous forme de compléments ou par le biais des huiles de poissons.

Les rapports 20, 23 et 30 de l'AREDS représentent des études de cohorte. De façon schématique, les auteurs montrent que les apports élevés en oméga 3 sont associés à moins de formes sévères de la DMLA. Cet effet protecteur diminue cependant lorsque les apports en oméga 6 augmentent (Figures 9-12 à 9-14) [25-27].

Rapports 25 et 27 : DMLA et chirurgie de la cataracte

La DMLA et la cataracte partagent de nombreux facteurs de risque tels que l'âge et le stress oxydatif. Elles coexistent souvent chez des patients âgés. Pour ces raisons les relations éventuelles des deux affections restent difficiles à évaluer.

L'éventualité d'un rôle aggravant de la chirurgie de la cataracte sur le développement de la DMLA fait l'objet de débats depuis plusieurs années. Le type d'implant à utiliser ou les indications de la chirurgie chez les patients présentant des formes précoces de la DMLA ont été discutés. De nombreuses études souvent rétrospectives ou post mortem sur des séries de faible effectif ont été publiées avec des résultats finalement discordants.

La méthodologie rigoureuse de l'étude AREDS fait l'intérêt de ces deux publications qui montrent

Rapport 22 de l'AREDS

Vers un rôle protecteur de la lutéine et de la zéaxanthine pour toutes les formes de la DMLA

The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study.
Arch Ophthalmol 2007

Méthode

Pour 4519 sujets de l'étude, âgés entre 60 et 80 ans au moment de leur inclusion, le système de classement en 4 stades de sévérité de la DMLA basée sur des photographies couleurs stéréoscopiques a été utilisé comme pour les autres rapports de l'étude AREDS. Les apports nutritionnels ont été évalués à l'aide d'un questionnaire semi quantitatif lors de l'inclusion.

Résultats

les apports en Lutéine et Zéaxanthine ont été inversement corrélés aux formes néovasculaires de DMLA (OR : 0,65 ; IC à 95% (CI) {0,45 – 0,93}), à la forme atrophique de la maladie (OR : 0,45 ; IC à 95% {0,24 – 0,86}) et également aux formes de DMLA comportant des drusen de grande taille ou de taille intermédiaire (OR : 0,73 ; IC à 95% {0,56 – 0,96}). Ces données ont été ajustées aux apports énergétiques totaux. Les autres micronutriments n'ont pas été corrélés de façon indépendante à la DMLA.

Figure 9-10. Rapport 22 de l'AREDS.

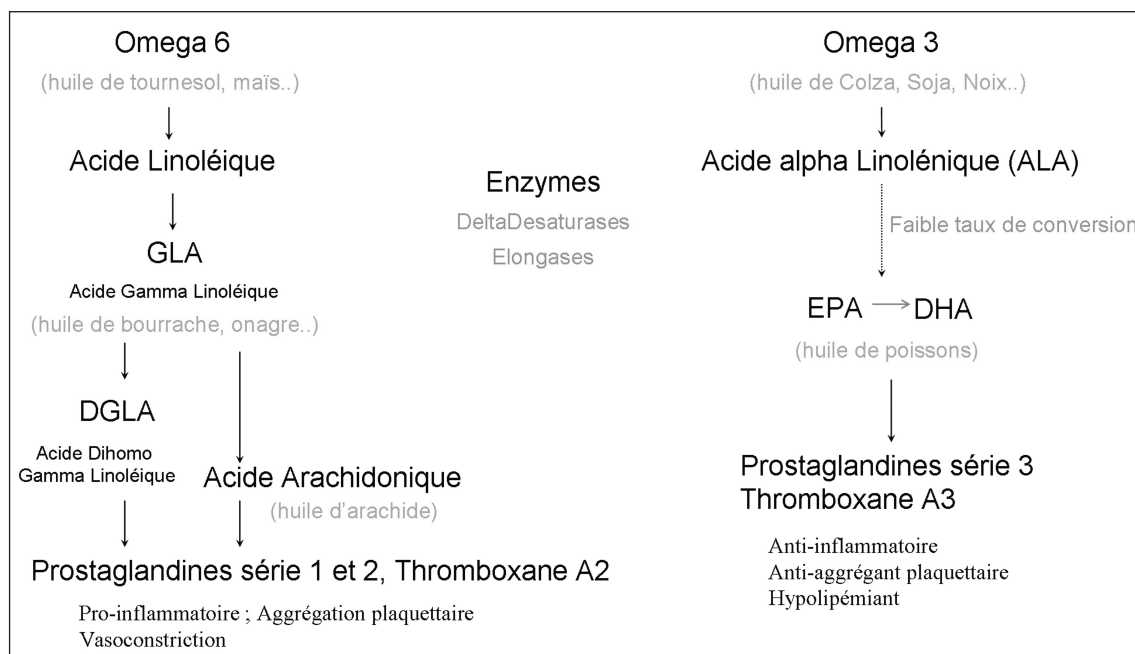


Figure 9-11. Oméga 3 et oméga 6.

Rapport 20 de l'AREDS

Apports alimentaires lipidiques et prévalence de la DMLA

The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study.

Arch Ophthalmol 2007

Méthode

Les auteurs ont repris les données des questionnaires alimentaires remplis par les 4519 sujets de l'étude au moment de leur inclusion. Les données de ces questionnaires ont été comparées avec la répartition des patients suivant les 4 stades de sévérité de la DMLA.

Résultats

La comparaison du plus haut et du plus bas quintile montrait que l'apport total d'acides gras omega-3 était associé à moins de formes néovasculaires de la DMLA (OR 0,61, IC à 95% {0,41 à 0,90}), de même que pour les apports en DHA (OR 0,54, IC à 95% {0,36 à 0,80}). Ce résultat a été obtenu après un ajustement statistique aux apports énergétiques.

Une plus forte consommation de poisson était également associée à moins de formes néovasculaires de la DMLA (OR 0,61, IC à 95% {0,37 à 1,00}). A l'inverse, la consommation d'acide arachidonique était associée à davantage de formes néovasculaires de la DMLA (OR 1,54, IC à 95% {1,04 à 2,29}).

Figure 9-12. Rapport 20 de l'AREDS.

l'absence de majoration du risque de complication de la DMLA après chirurgie de la cataracte (Figure 9-15) [28].

On peut noter que les patients de l'étude ont tous été opérés avant l'avènement des implants jaunes. L'éventuel rôle protecteur des implants filtrant la lumière bleue semble donc plus diffi-

cilement pertinent au vu des résultats de cette étude.

Les auteurs du rapport 27 concluent que les patients ont bénéficié de la chirurgie de la cataracte à des degrés variables, attendus en fonction des lésions maculaires. Le résultat obtenu était maintenu au moins pendant 18 mois (Figure 9-16) [29].

Rapport 23 de l'AREDS

Omega 3 et risque de progression des drusen vers une atrophie géographique

The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration
Arch Ophthalmol 2008

Méthode

Les auteurs ont repris les données des questionnaires alimentaires remplis par les sujets de l'étude présentant des drusen séreux bilatéraux (stade 3) au moment de leur inclusion. Les données de ces questionnaires ont été comparées à l'évolution des lésions.

Résultats

Les auteurs ont observé un moindre risque de progression des drusen vers une atrophie géographique chez les patients rapportants des apports élevés en EPA (OR 0,44, IC à 95% {0,23 à 0,87}) et en EPA + DHA (OR 0,45, IC à 95% {0,23 à 0,90}).

Figure 9-13. Rapport 23 de l'AREDS.

Rapport 30 de l'AREDS

Apports en omega 3 et incidence de l'atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens

ω3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy
Am J Nutr 2009.

Méthode

1837 sujets inclus dans l'étude AREDS avec un risque modéré à élevé de DMLA

Questionnaires alimentaires

Photographies du fond d'œil



Comparaison après 12 ans

Résultats

Les sujets ayant les apports en omega 3 les plus élevés (en moyenne 0,11% des apports énergétiques) avaient une réduction de 30% du risque de développer une atrophie géographique (OR 0,65 IC à 95% {0,45- 0,92} p≤0,02) et des néovaisseaux choroïdiens (OR 0,68 IC à 95% {0,49- 0,94} p≤0,02)).

Figure 9-14. Rapport 30 de l'AREDS.

Rapport 28 : évolution des DEP drusenoïdes

Les DEP drusenoïdes sont formés par la coalescence progressive de drusen séreux (Figure 9-17). Classiquement, ils évoluent soit vers une néovascularisation, soit vers une atrophie progres-

sive de l'épithélium pigmentaire sous-jacent avec une résorption lente des drusen.

L'effectif important de l'AREDS et les conditions rigoureuses du suivi permettent de mieux préciser les conditions d'évolution de ces lésions, 19 % vers une atrophie et 23 % vers une néovascularisation, et les aspects fonctionnels qui sont associés, 40 % des patients perdant au moins 15 lettres (Figure 9-18) [30].

Rapport 25 de l'AREDS

Chirurgie de la cataracte et risque d'évolution de la DMLA

Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study
Ophthalmology 2009.

Méthode

Les 4577 participants (8050 yeux) de l'étude AREDS ont été évalués à l'aide de photographies stéréoscopiques annuelles du fond d'œil. Pour ceux ayant bénéficié d'une chirurgie de la cataracte, le suivi a été rapproché avec une visite tous les 6 mois. Les auteurs ont ainsi documentés le développement éventuel d'une forme avancée de DMLA, soit vers une forme néovasculaire (NVC) soit vers une forme atrophique (AG et AGC (atrophie impliquant la zone centrale)). Ces auteurs ont utilisé un modèle statistique d'évaluation du risque relatif (risques proportionnels de Cox avec co-variables dépendantes du temps) pour évaluer séparément les risques de développement de néovascularisation et d'atrophie.

Résultats

Les risques relatifs restent non significatifs avec pour les yeux droits les valeurs suivantes : 1,20 (IC à 95%, {0.82-1.75}) pour les NVC et 0,80 (IC à 95% {0.61-1.06}) pour l'AG, et 0,87 (IC à 95 % {0.64-1.18}) pour les AGC. Des résultats similaires ont été obtenus pour les yeux gauches.

Pour les participants ayant une DMLA avancée au niveau d'un premier oeil (stade 4), les taux de risque pour les yeux adelphe ont été 1,08 (IC à 95% {0.65-1.72}) pour les NVC et 0,98 IC à 95% {0.64-1.49} pour les atrophies avec atteinte centrale.

Figure 9-15. Rapport 25 de l'AREDS.

Rapport 27 de l'AREDS

Evolution de l'acuité visuelle des patients atteints de DMLA et opérés de la cataracte

Visual acuity outcomes after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration
Ophthalmology 2009.

Méthode

Pour 1939 patients de l'étude opérés de la cataracte un suivi rapproché avec une visite tous les 6 mois a été réalisé comportant un examen ophtalmologique et des photographies du fond d'œil.

Résultats

Après ajustement pour l'âge, le sexe, le type et la sévérité de la cataracte, la variation moyenne de l'acuité visuelle après la chirurgie de la cataracte a été la suivante:

les yeux sans MLA ont gagné 8,4 lettres d'acuité visuelle (P <0,0001),
les yeux avec une forme minime de MLA (stade 2) ont gagné 6,1 lettres (P <0,0001),
les yeux avec une forme modérée (stade 3) ont gagné 3,9 lettres (P <0,0001),
et les yeux avec forme avancée de DMLA ont gagné 1,9 lettres (P = 0,04).
Le gain d'acuité obtenu après chirurgie a été maintenu en moyenne pendant 1,4 ans

Figure 9-16. Rapport 27 de l'AREDS.

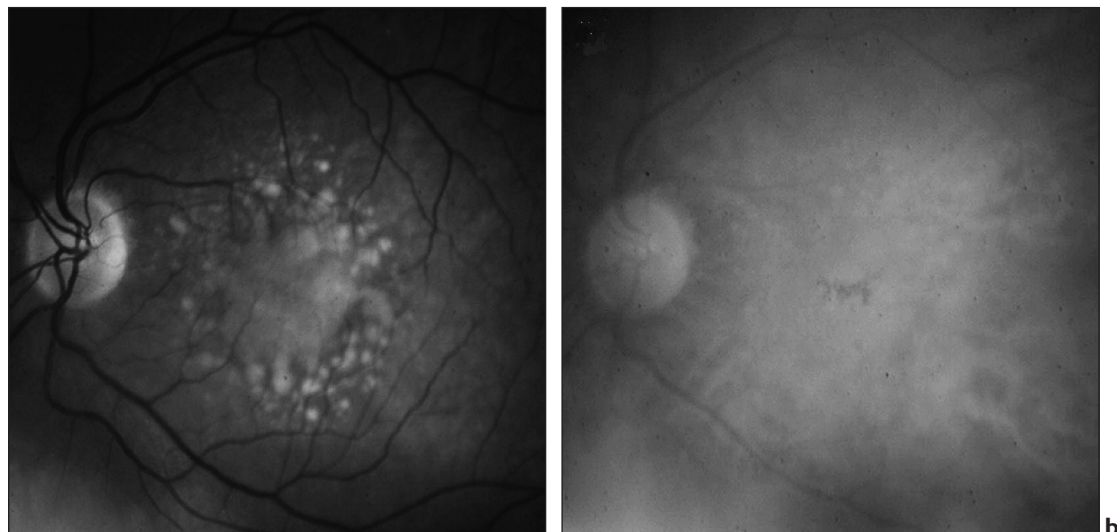


Figure 9-17. DEP drusenoïde. (a) Cliché anérythre montrant la coalescence des drusen séreux encore individualisés à la partie périphérique de la lésion. (b) Cliché rouge chez le même patient montrant les migrations pigmentaires.

Rapport 28 de l'AREDS

Histoire naturelle des DEP drusenoïdes

Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration
Ophthalmology 2010.

Méthode

Parmi les 4757 sujets de l'étude, un DEP drusenoïde a été observé pour 311 yeux (chez 255 patients). Pour certains patients les auteurs disposent en outre d'un suivi de quelques années antérieur à l'inclusion dans l'AREDS. Ces patients ont été suivis de la même manière que les autres. Les photographies du fond d'œil et l'analyse de la courbe d'acuité visuelle permettent d'évaluer l'histoire naturelle de ce type de lésion. La durée médiane de suivi a été de 8 ans après le diagnostic initial du DEP drusenoïde.

Résultats

Parmi les yeux qui n'avaient pas de forme avancée de DMLA lors du diagnostic (282 yeux), 119 (42%) ont évolué vers une lésion avancée : (19% vers une atrophie géographique avec atteinte centrale, 23% vers une néovascularisation). Les 163 yeux restants (68%) ont évolués progressivement vers une calcification des drusen et des altérations pigmentaires de la macula. L'acuité visuelle a diminué avec à 5 ans, chez 40% des patients une baisse d'acuité d'au moins 15 lettres.

Figure 9-18. Rapport 28 de l'AREDS.

• Comme toutes les études, l'AREDS a pu faire l'objet de critiques sur sa conception. Le choix des doses de micronutriments, le choix d'inclure le β -carotène dans la formulation correspondent aux principales remarques négatives. L'évolution des connaissances sur les caroténoïdes du pigment maculaire favorise une critique facile a posteriori. On peut ici souligner l'importance et la qualité du travail fourni par l'AREDS, grâce à la taille importante de l'échantillon de population étudiée, le caractère multicentrique de l'étude et le caractère rigoureux des analyses multiples. Le rapport 8 est proche d'un essai thérapeutique. Il semble que la définition de certains sous groupes n'ait été réalisée qu'a posteriori ce qui diminue cependant la pertinence de l'évaluation statistique. Ainsi, malgré la qualité de l'étude et sa conception, la formulation AREDS ne s'est pas tout à fait hissée au statut d'aliment. La formulation a cependant été validée avec le succès qu'on connaît pour la prévention de l'évolution de la DMLA, et pour l'industrie pharmaceutique.

• Les autres rapports constituent d'excellentes études de cohorte qui ont apporté de nombreuses informations sur la compréhension de la MLA de la DMLA et de la cataracte. C'est d'ailleurs ce qu'avaient annoncé les concepteurs de l'étude dans le premier rapport. Peu d'études parviennent de cette façon à rejoindre les objectifs prévus.

• Plus de dix ans après la publication du premier rapport de l'AREDS de nombreuses questions restent posées. Gageons que l'AREDS II dont les résultats ne seront pas disponibles avant 2013 apportera de nombreux éléments de réponses... mais aussi d'autres interrogations.

RÉFÉRENCES

1. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001, *119* : 1417-1436.
2. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) : design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*, 1999, *20* : 573-600.
3. 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*, 2000, *107* : 2224-2232.
4. DELCOURT C. Le rôle du stress oxydant dans les pathologies liées à l'âge. *Age et Nutrition*, 2002, *13* : 44-50.
5. HAMMOND BR Jr, JOHNSON MA. The age-related eye disease study (AREDS). *Nutr Rev*, 2002, *60* : 283-288.
6. VAN DEN BERG H. Carotenoid interactions. *Nutr Rev*, 1999, *57* : 1-10.
7. VIRTAMO J, PIETINEN P, HUTTUNEN JK et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation : a postintervention follow-up. *JAMA*, 2003, *290* : 476-485.
8. Should ex-smokers avoid beta-carotene? *Johns Hopkins Med Lett Health After* 50, 2003, *15* : 8.
9. PAOLINI M, ABDEL-RAHMAN SZ, SAPONE A et al. Beta-carotene : a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res*, 2003, *543* : 195-200.
10. OMENN GS, GOODMAN GE, THORNQUIST MD et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996, *88* : 1550-1559.
11. OMENN GS, GOODMAN GE, THORNQUIST MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996, *334* : 1150-1155.
12. BRESSLER NM, BRESSLER SB, CONGDON NG et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results : AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol*, 2003, *121* : 1621-1624.
13. CLEMONS TE, KURINIJ N, SPERDUTO RD. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study : AREDS Report No. 13. *Arch Ophthalmol*, 2004, *122* : 716-726.
14. CLEMONS TE, RANKIN MW, MCBEE WL. Cognitive impairment in the Age-Related Eye Disease Study : AREDS report no. 16. *Arch Ophthalmol*, 2006, *124* : 537-543.
15. DAVIS MD, GANGNON RE, LEE LY et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration : AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*, 2005, *123* : 1484-1498.
16. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration : AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005, *123* : 1570-1574.
17. CLEMONS TE, MILTON RC, KLEIN R 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*, 2005, *112* : 533-539.
18. BONE R, LANDRUM J, MAYNE S et al. Macular Pigment in Donor Eyes with and without AMD : A Case-Control Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, *42* : 235-240.
19. BEATTY S, KOH H, PHIL M et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2000, *45* : 115-134.
20. HAMMOND BR Jr, WOOTEN BR, SNODDERLY DM. Preservation of visual sensitivity of older subjects : association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, *39* : 397-406.
21. HAMMOND BR Jr, JOHNSON EJ, RUSSELL RM et al. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, *38* : 1795-1801.
22. SNODDERLY DM, AURAN JD, DELORI FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984, *25* : 674-685.
23. SNODDERLY DM, BROWN PK, DELORI FC, AURAN JD. The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in

- primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984, 25 : 660-673.
24. RICHER S, STILES W, STATKUTE L et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration : the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*, 2004, 75 : 216-230.
 25. SANGIOVANNI JP, CHEW EY, CLEMONS TE et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study : AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125 : 671-679.
 26. SANGIOVANNI JP, AGRON E, MELETH AD et al. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy : AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90 : 1601-1607.
 27. SANGIOVANNI JP, CHEW EY, AGRON E et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration : AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126 : 1274-1279.
 28. CHEW EY, SPERDUTO RD, MILTON RC et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study : AREDS report 25. *Ophthalmology*, 2009, 116 : 297-303.
 29. FOROOGHIAN F, AGRON E, CLEMONS TE et al. Visual acuity outcomes after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration : age-related eye disease study report no. 27. *Ophthalmology*, 2009, 116 : 2093-2100.
 30. CUKRAS C, AGRON E, KLEIN ML et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration : Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology*, 2010, 117 : 489-499.

Photocoagulation des néovaisseaux

10

T. Desmettre

Alors que les anti-VEGF sont devenus le traitement de référence des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéaux de la DMLA et par extension juxtafovéaux, la photocoagulation fait un peu figure de traitement du passé. Pourtant, les néovaisseaux choroïdiens extrafovéaux, situés à 1 000 μm ou plus du point de fixation restent une indication potentielle, avec souvent un succès obtenu en une seule séance. En outre, les échecs des anti-VEGF, par exemple pour des néovaisseaux rétrofovéaux pris en charge de façon tardive, pourront bénéficier d'une photocoagulation périfovéale.

En dehors de la DMLA, les néovaisseaux compliquant la myopie forte, des stries angioïdes ou des néovaisseaux idiopathiques pouvaient par le passé faire l'objet d'une photocoagulation par analogie avec les néovaisseaux de la DMLA. Cependant, actuellement, on considère le plus souvent que ces néovaisseaux bénéficieront mieux d'un anti-VEGF.

Études cliniques et indications

Au cours de l'évolution d'une DMLA, l'émergence de néovaisseaux modifie considérablement le risque de baisse d'acuité visuelle avec plus de 70 % de perte de la vision centrale après un an, le plus souvent par hémorragie ou prolifération fibrovasculaire. Le potentiel évolutif de ces néovaisseaux est important. On considère que les néovaisseaux de type visible progressent d'environ 10 μm par jour.

C'est finalement ce potentiel évolutif et destructif des néovaisseaux qui a permis à une technique aussi peu sélective que la photocoagulation de démontrer une efficacité pour préserver un tissu aussi fonctionnel que la rétine. La technique vise à détruire les néovaisseaux et induire une cicatrice fibrogliale en regard de la zone traitée. Par conséquent, le traitement détruit la neurorétine sus-jacente aux néovaisseaux en même temps que ces néovaisseaux. La limite de la technique tient surtout à ce caractère non sélectif qui conditionne un nombre d'indications de plus en plus limité depuis l'avènement des anti-VEGF. En pratique, moins de 10 % des néovaisseaux choroïdiens sont considérés comme accessibles à une photocoagulation directe.

Trois études randomisées démontrant l'efficacité de la photocoagulation des NVC avaient été publiées à quelques mois d'intervalle en 1982. Il s'agit d'abord de la *Macular Photocoagulation Study* (MPS) qui incluait des néovaisseaux choroïdiens secondaires à une DMLA, à une histoplasiose oculaire ou idiopathiques [1]. Cette étude a montré que le bénéfice précoce sur la préservation de l'acuité visuelle par la photocoagulation persiste au-delà de 5 ans, quelle que soit la cause des néovaisseaux choroïdiens. L'étude du *Moorfields Eye Hospital* a montré une différence significative d'acuité visuelle entre les patients traités et les témoins à 3 mois [2]. Enfin, l'étude de Créteil a montré à 24 mois la persistance d'une vision centrale utile supérieure à 1/10 chez 72 % des patients traités contre 21 % des patients non traités [3].

Sur la base de ces études, les critères d'éligibilité des patients seraient les suivants : plage

de néovaisseaux choroïdiens visibles, épargnant la zone rétrofovéale, c'est-à-dire dont la berge la plus proximale est située au moins à 200 microns de la zone avasculaire centrale. En pratique, actuellement, les alternatives thérapeutiques font que l'on considère qu'une photocoagulation peut être discutée pour des néovaisseaux situés à plus de 1 000 μm de la fovéola.

Principe, type de laser utilisé

La photocoagulation au laser utilise un gradient de température important qui est initié au niveau des pigments rétinien et choroïdiens (principalement la mélanine de l'épithélium pigmentaire) [4]. On distingue d'abord une *étape optique* au phénomène. Cette étape optique comporte des phénomènes de diffusion, de transmission, de réflexion et finalement d'absorption de la lumière laser. Ensuite, l'*étape thermique* correspond à la transformation de la lumière absorbée en chaleur avec la création d'un gradient de température (Figure 10-1). L'utilisation de temps d'interaction très courts en photocoagulation simplifie beaucoup les échanges thermiques au niveau des couches chorioretiniennes. Une éléva-

tion de température de l'ordre de 20 à 30 degrés au-dessus de la température basale détermine une *dénaturation des protéines tissulaires* avec un effet seuil. Cette dénaturation des protéines qui correspond au blanchiment est caractéristique de la photocoagulation. Enfin la photocoagulation laisse une cicatrice intéressant la neurorétine et la choriocapillaire de part et d'autre de l'épithélium pigmentaire.

Depuis les premiers lasers Argon « bleu-vert » utilisés dans les études démontrant l'efficacité de la méthode les progrès techniques ont permis l'avènement d'appareils plus compacts, refroidis par air et utilisant une alimentation électrique standard. On utilise le plus souvent actuellement soit un laser vert (Nd : YAG à fréquence doublée émettant à 532 nm) respectant davantage le pigment xanthophylle maculaire que les lasers Argon, soit un laser rouge (de type Krypton) qui facilite les tirs à travers les hémorragies intrarétiniennes ou les troubles des milieux [5]. Lorsque la photocoagulation est réalisée immédiatement après une angiographie à la fluorescéine l'utilisation d'un laser rouge est moins pénible pour le patient. Par contre, il n'a pas été démontré de différence clinique en termes d'efficacité ou en termes d'acuité visuelle entre l'emploi d'un laser vert ou d'un laser rouge [6].

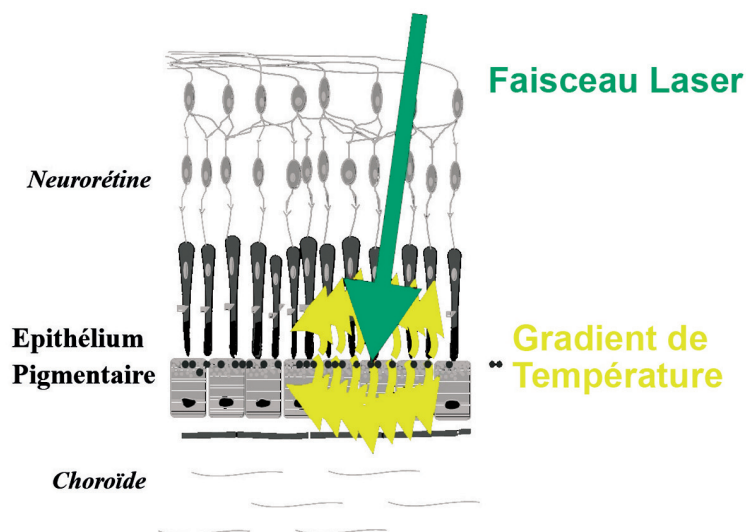


Figure 10-1. Le gradient de température principalement initié au niveau de la mélanine de l'épithélium pigmentaire est étendu vers la choroïde et vers la neurorétine traduisant le caractère non sélectif de la méthode.

Technique de la photocoagulation directe des néovaisseaux

La photocoagulation au laser est dirigée sur l'épithélium pigmentaire en regard des néovaisseaux. L'identification de la zone de fixation du patient et le repérage des néovaisseaux sont les étapes les plus difficiles de la technique. On note éventuellement le soulèvement de la neurorétine avec un aspect grisâtre en regard des néovaisseaux.

La réalisation d'un calque à partir des clichés d'angiographie permet de déterminer la localisation des néovaisseaux par rapport au pigment xanthophylle (Figure 10-2) [7]. C'est en utilisant cette technique de calque que la photocoagulation a été validée. Cependant, il n'est pas rare qu'en réalisant un OCT complémentaire de l'angiographie, on observe que l'hyperréflexivité correspondant aux néovaisseaux (et au tissu fibreux associé) est plus étendue que ne le laisserait penser l'aspect en angiographie. Dans ces cas particuliers, bien qu'aucune étude n'ait démontré le caractère indispensable de l'OCT pour déterminer la localisation des néovaisseaux, la prudence incite à considérer que les néovaisseaux sont étendus à la zone rétrofovéale.

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

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

Les impacts réalisés sont confluents. On commence en règle par photocoaguler la partie des néovaisseaux la plus éloignée du point de fixation en espérant une certaine rétraction des néovaisseaux au cours de la photocoagulation (Figure 10-3). Le plus souvent, on utilise des spots de 200 μm de diamètre avec une durée de 1 seconde, ramenée à 0,7 ou 0,5 seconde en cas de mouvements oculaires du patient. Ces mouvements sont parfois gênants pour l'opérateur au début de la séance de photocoagulation. Les éblouissements et la diminution du stress amènent à une meilleure coopération du patient.

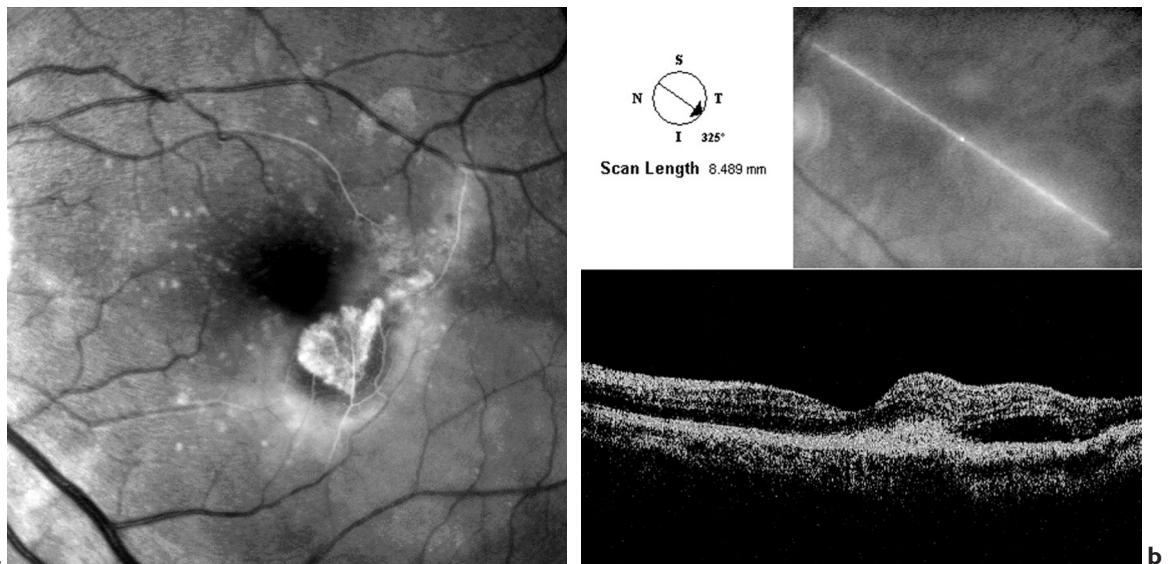


Figure 10-2. Néovaisseaux choroidiens. (a) Calque du cliché bleu et du temps précoce de l'angiographie à la fluoresceïne permettant de préciser la topographie des néovaisseaux, ici juxtafovéaux. (b) Chez le même patient, coupe OCT montrant l'extension de la zone d'hyper réflectivité en regard de la zone rétrofovéale. En pratique, dans un tel cas, la prudence incite à tenir compte des données de l'OCT.

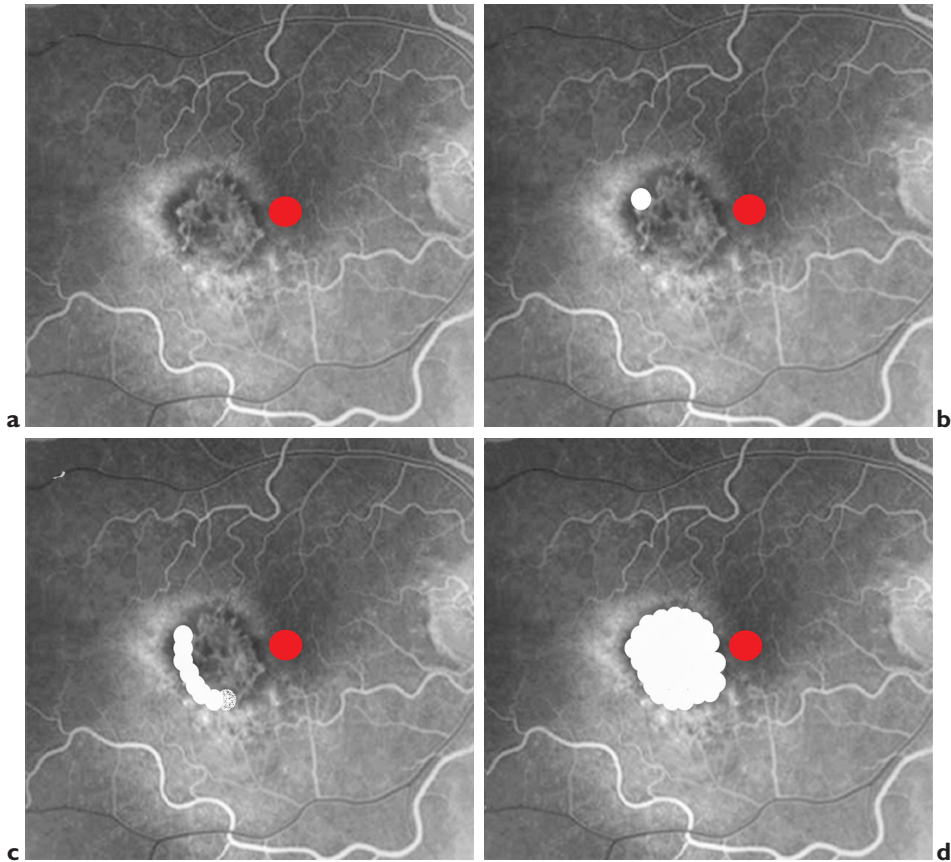


Figure 10-3. Technique de photocoagulation. (a) Le point rouge figure le point de fixation du patient. (b, c) La plupart des auteurs commencent par le bord le plus éloigné de la fovéola. En raison de l'éblouissement progressif, les mouvements du patient sont plus rares à la fin de la séance ce qui facilite le traitement du bord fovéal de la plage des néovaisseaux. (d) Les spots de laser recouvrent les néovaisseaux.

Photocoagulation périfovéale

La photocoagulation périfovéale décrite par le professeur Coscas garde des indications, même depuis l'avènement d'autres thérapeutiques. Elle vise surtout à fixer la taille d'une lésion dont l'extension n'est pas maîtrisée et à éviter la constitution d'exsudats au pourtour de cette lésion (Figure 10-4). La réalisation est le plus souvent aisée, avec deux rangées d'impacts confluents. Lorsqu'il s'agit de l'atteinte du second œil, la stabilisation de la taille du scotome facilite le phénomène de complétion de ce scotome ce qui permet de hâter la réalisation d'une réadaptation basse vision. Pour cette raison les zones les

plus importantes à préserver lors de la photocoagulation correspondent au bord supérieur de la lésion (supérieur et temporal pour l'œil droit et supérieur et nasal pour l'œil gauche) pour respecter la zone préférentielle pour la fixation excentrée (Figure 10-5) [8].

Photocoagulation des anastomoses chorio-rétiniennes

Pour certaines indications particulières (anastomoses rétinochoroïdiennes [RAP]), l'utilisation d'un laser jaune aurait l'avantage d'une absorption par l'hémoglobine. Un gradient de tempéra-

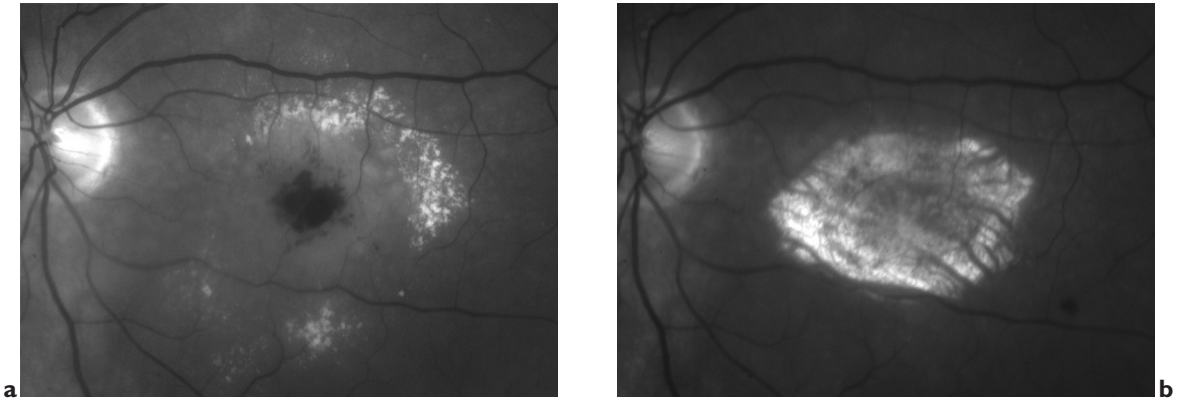


Figure 10-4. Photocoagulation périfovéale. (a) Le patient présente une lésion disciforme encore « active » et bordée d'exsudats qui augmentent la taille du scotome. (b) Un an après photocoagulation périfovéale on vérifie la stabilité de la lésion et la résorption des exsudats.



Figure 10-5. PRL : zones préférentielles pour la fixation excentrée qu'il est important de respecter lors d'une photocoagulation périfovéale.

ture initié à partir de la lésion intrarétinienne peu alors théoriquement s'ajouter au principal effet thermique développé à partir de la mélanine de l'épithélium pigmentaire. Les auteurs conseillent de débiter au laser rouge puis de terminer la photocoagulation avec le laser jaune (Figure 10-6).

Effets secondaires de la photocoagulation

Outre les baisses des performances visuelles, l'un des effets secondaires de la photocoagulation directe des néovaisseaux est représenté par les hallucinations visuelles [9]. Celles-ci sont réversibles. D'autres effets indésirables plus rares sont

également décrits : déchirure de l'épithélium pigmentaire, photocoagulation maculaire accidentelle, occlusion artériolaire rétinienne, retard de perfusion choroïdienne, plis choroïdiens, hémorragie, apparition ou aggravation de déchirures de la membrane de Bruch, ou encore élargissement progressif des cicatrices du laser en particulier chez des sujets myopes forts.

Surveillance des cicatrices

Après photocoagulation, l'évolution favorable correspond à la résolution rapide du syndrome maculaire et à la disparition du décollement séreux rétinien. La résorption des hémorragies et la constitution d'une cicatrice fibreuse respectant

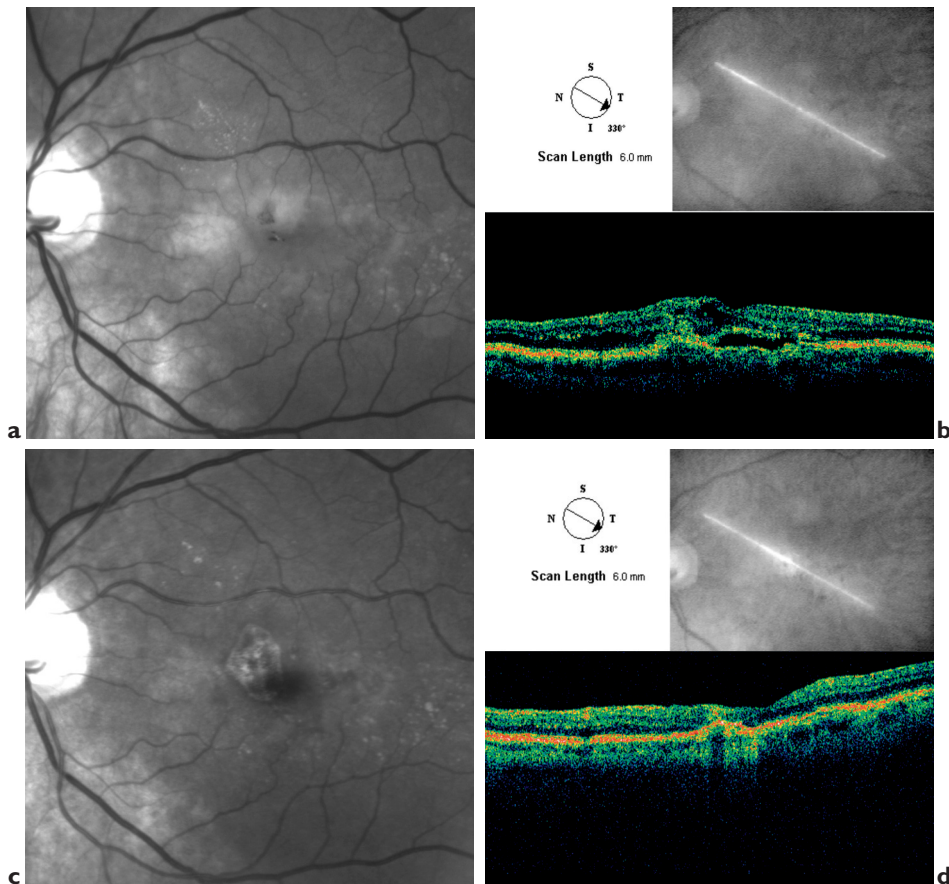


Figure 10-6. Anastomose choriorétinienne traitée par photocoagulation. (a) Cliché vert et coupe OCT. En OCT on note l'œdème rétinien maculaire sus-jacent au décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) de petite taille bordé d'un décollement séreux rétinien (DSR) plus étendu au pourtour du DEP. Sur ces images réalisées en OCT 3, l'aspect en diabolo est évocateur d'une anastomose. (b) Cliché bleu et coupe OCT du même patient après photocoagulation au laser rouge puis jaune. En OCT on note la résorption complète du DEP et du DSR. La zone photocoagulée est le siège d'une hyperréflexivité focale associée à un effet masque en regard. Le cliché monochromatique bleu montre la proximité du pigment xanthophylle.

la fovéa sont plus progressives. La surveillance après photocoagulation vise à vérifier l'efficacité du traitement (absence de persistance des néovaisseaux) et à vérifier l'absence de récurrence.

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

la fluorescéine après photocoagulation peut être rendue difficile par les migrations pigmentaires et le processus inflammatoire lié à la cicatrization ou par d'éventuelles microhémorragies. En cas de doute sur une récurrence, l'angiographie à la fluorescéine peut être complétée d'une angiographie ICG et d'un OCT.

La surveillance des cicatrices de photocoagulation pose surtout le problème de l'urgence de leur traitement. Ce contexte d'urgence impose pour le patient l'autosurveillance d'éventuelles métamorphoses et également des contrôles angiographiques systématiques. Le premier contrôle angiographique après photocoagulation est en règle réalisé 3 à 4 semaines, et le second contrôle 6 à 8 semaines après photocoagulation. Il est impor-

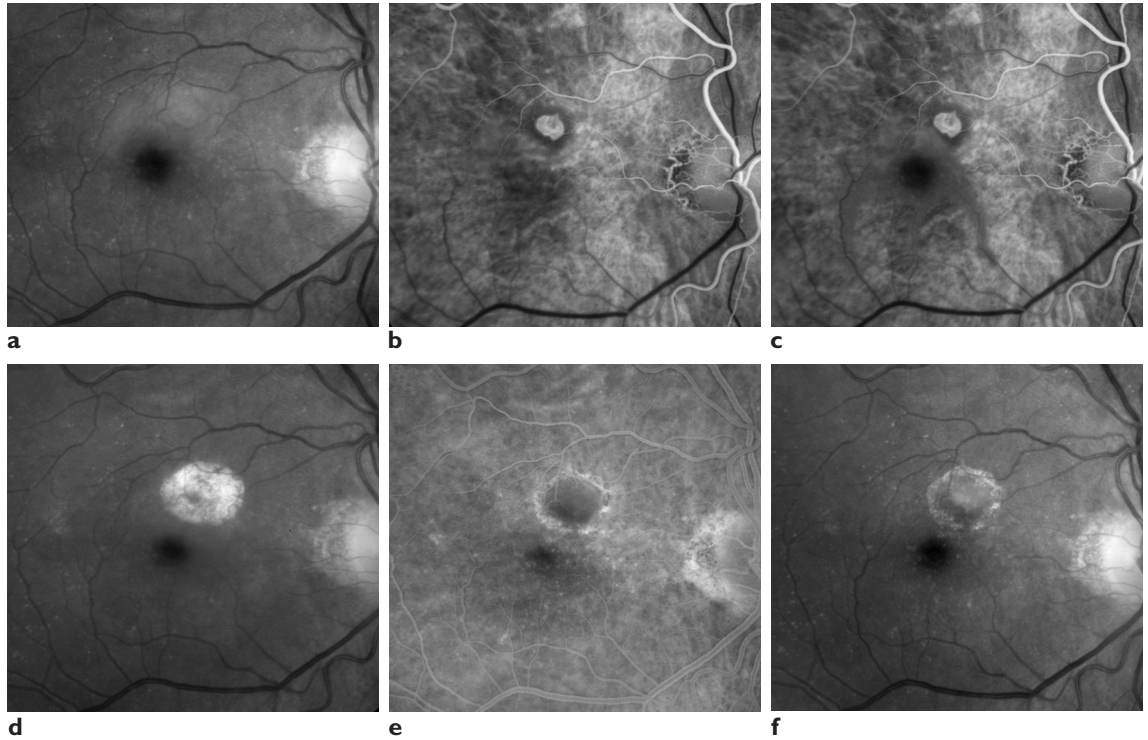


Figure 10-7. Photocoagulation juxtafovéale suivie d'une injection intravitréenne de Lucentis® après une semaine. (a) Cliché bleu, (b) temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine, (c) calque entre les clichés A et B. Un mois après photocoagulation, (d) cliché bleu, (e) cliché précoce de l'angiographie. (f) Cliché bleu après un an sans retraitement dans l'intervalle.

tant de prendre le temps d'expliquer au patient l'importance de venir consulter en urgence en cas de modification rapide de la symptomatologie visuelle.

Persistance, récurrences, traitements combinés

La photocoagulation est une technique qui ne souffre pas de l'imperfection. Les néovaisseaux choroïdiens dont la photocoagulation n'a été que partielle récidivent, le plus souvent rapidement et ce sont le plus souvent ces récurrences qui compromettent le pronostic visuel. D'une manière générale, les récurrences sont relativement fréquentes dans les 6 premiers mois. La persistance de néovaisseaux choroïdiens après photocoagulation a été estimée à 13 % des cas [10]. À 3 ans le taux des récurrences a été estimé à 35 % des cas dans l'étude de la MPS [10].

Certains auteurs ont montré une hyper expression de facteurs de croissance, en particulier

le VEGF après photocoagulation. Cet élément pourrait être un facteur de récurrence des néovaisseaux. Pour cette raison il pourrait être proposé de réaliser une injection intravitréenne d'anti-VEGF (unique) après photocoagulation (Figure 10-7).

RÉFÉRENCES

1. MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration : results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 1982, 100 : 912-918.
2. MOORFIELDS. The Moorfields Macular Study Group. Treatment of senile disciform macular degeneration : a single-blind randomised trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*, 1982, 66 : 745-753.
3. COSCAS G, SOUBRANE G. Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens dans la dégénérescence maculaire sénile par laser à argon. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1982, 88 : 102-106.
4. MORDON S. Actions thermiques des lasers. In : SFLM, editor. *Encyclopédie des lasers en médecine et en chirurgie : bases physiques et principes fondamentaux*. Padoue, Piccin, 1995, 199-214.

5. YANNUZZI LA. Krypton red laser photocoagulation for subretinal neovascularization. *Retina*, 1982, 2 : 29-46.
6. 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*, 1994, 112 : 1176-1184.
7. QUENTEL G, COSCAS G. Intérêt des clichés monochromatiques (vert, rouges et bleus) pour la photocoagulation des membranes néovasculaires sous réiniennes juxtafovéolaires. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1981, 81 : 1047-1050.
8. FLETCHER DC, SCHUCHARD RA. Preferred retinal loci relationship to macular scotomas in a low-vision population. *Ophthalmology*, 1997, 104 : 632-638.
9. COHEN SY, SAFRAN AB, TADAYONI R et al. Visual hallucinations immediately after macular photocoagulation. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129 : 815-816.
10. MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY (MPS) GROUP. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1994, 112 : 489-499.

Thérapie photodynamique

T. Desmettre

La thérapie photodynamique (*photodynamic therapy* ou PDT) utilise l'énergie lumineuse d'un laser du proche infrarouge pour activer un photosensibilisant en présence d'oxygène [1]. Il s'agit d'un effet photochimique, différent des effets du laser utilisé auparavant en ophtalmologie tels que l'effet thermique de la photocoagulation ou l'effet mécanique du laser Nd : YAG.

La thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine a marqué le début des années 2000 en ophtalmologie car elle correspondait au premier traitement validé des formes rétrofovéales des néovaisseaux choroïdiens. La PDT est caractérisée par une limitation des baisses d'acuité visuelle des patients et par la nécessité d'un suivi régulier trimestriel et de retraitements. Cette notion de retraitements a dans un premier temps contrasté avec l'effet « tout ou rien » de la photocoagulation. Au milieu des années 2000, l'utilisation d'injections intravitréennes (IVT) de triamcinolone « en adjuvant » a provisoirement apporté un regain d'intérêt à la PDT en apportant une amélioration des résultats sur l'acuité visuelle. Par contre, depuis l'arrivée des traitements anti-VEGF qui sont associés à une amélioration de l'acuité visuelle moyenne des patients, la PDT est rapidement passée au second plan.

Dans le cadre de la DMLA, bien qu'elle garde encore une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) l'utilisation de la vertéporfine correspond actuellement à des indications par défaut des anti-VEGF (inefficacité ou refus des IVT par le patient) ou le plus souvent à des associations thérapeutiques avec les anti-VEGF.

Paradoxalement, des indications hors DMLA et hors agrément qui apparaissaient rares initialement sont restées validées par la pratique (hémangiomes choroïdiens, chorioretinopathie séreuse centrale, vasculopathie polypoïdale idiopathique...).

Enfin, depuis quelques années, la technique a évolué avec l'emploi d'une demi-dose de photosensibilisant ou d'une demi-fluence du laser qui active le photosensibilisant ce qui a permis de limiter la probabilité d'effet secondaire tout en conservant l'effet thérapeutique.

Technique, mode d'action

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

lésion de la paroi vasculaire et des phénomènes de thrombose. L'intérêt de la technique repose sur la sélectivité du traitement des néovaisseaux sans lésion de la rétine sensorielle.

L'aspect théorique du principe de la PDT doit probablement être un peu relativisé. La fixation des liposomes n'est pas complètement sélective au niveau des néovaisseaux choroïdiens. Au cours du temps, cette fixation varie au niveau des différents tissus. Une partie du photosensibilisant est présente, par exemple au niveau de l'épithélium pigmentaire pouvant expliquer la formation progressive de zones d'atrophie au pourtour de la zone traitée. Par ailleurs, les phénomènes de thrombose des néovaisseaux choroïdiens induits par une première séance de traitement ne sont ni complets, ni définitifs comme le montre la nécessité de retraiter les patients au cours du suivi. Cette nécessité de retraitement peut impliquer une certaine accumulation des effets indésirables au niveau des tissus environnant les néovaisseaux choroïdiens.

La présence d'oxygène est nécessaire à la formation d'espèces oxydantes sur lesquelles repose l'effet photochimique. C'est ce qui explique la nécessité de garder une durée de tir de 83 s même lorsqu'on réalise une PDT en demi-fluence ou en demi-dose.

Paradoxalement, l'occlusion des néovaisseaux et la diminution du lit vasculaire choroïdien en regard de la lésion compromet peu à peu l'efficacité des séances de thérapie photodynamique. On explique ainsi que la première séance ait un effet relativement favorable mais que les séances suivantes aient souvent une efficacité moins ressentie par le patient.

Modalités pratiques de réalisation

Matériel nécessaire

La longueur d'onde du laser correspond à l'un des pics d'absorption (d'excitation) du photosensibilisant. Dans le cas de la Visudyne®, l'un des pics d'absorption est à 689 nm et l'on utilise un laser diode à 690 nm en tir continu (Figures 11-1 et 11-2). L'utilisation d'une lumière du proche infrarouge permet de passer la barrière optique de l'épithélium pigmentaire. Pour correspondre aux paramètres qui ont été utilisés dans les études de phase III, les appareils commercialisés délivrent de façon automatique une fluence de 50 J/cm² pendant 83 secondes. Pour la réalisation de la séance, outre l'ampoule de photosensibilisant apportée par le patient et le laser, un kit de perfusion et un pousse-seringue électrique sont également nécessaires. Une paire de lunettes

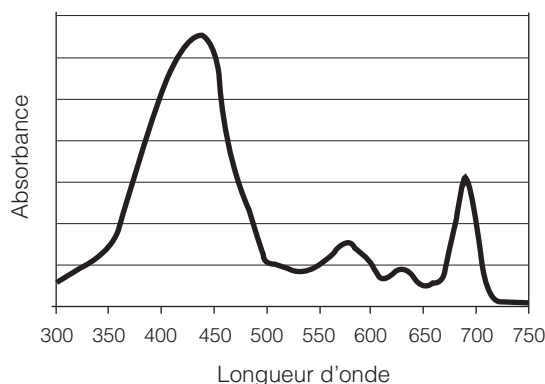


Figure 11-1. Spectre d'absorption de la vertéporfine (Visudyne®). Compte tenu des capacités de diffusion de la lumière infrarouge à travers l'épithélium pigmentaire c'est le pic d'absorption à 689 nm qui est utilisé. En revanche le pic à 420 nm est impliqué pour la photosensibilisation cutanée.

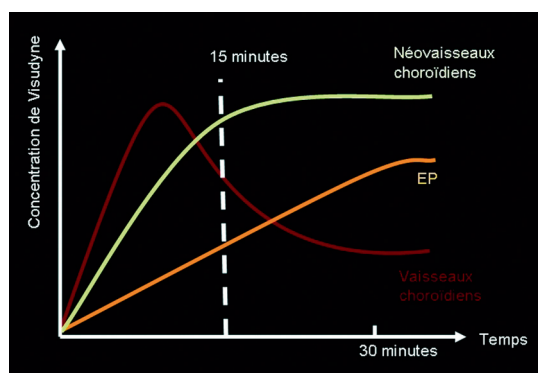


Figure 11-2. Variations de concentration de la Visudyne® en fonction du temps par rapport au début de la perfusion. À 15 min, la concentration plus élevée au niveau des néovaisseaux choroïdiens par rapport aux autres tissus est cohérente avec le délai utilisé pour l'irradiation laser. L'utilisation d'un délai plus important impliquerait probablement un effet photochimique moins sélectif avec davantage de lésions de l'épithélium pigmentaire. La cinétique de passage dans les vaisseaux choroïdiens peut faire discuter le timing de l'irradiation laser lors du traitement des hémangiomes choroïdiens ou des chorioretinopathies séreuses centrales.

de protection sera fournie au patient au décours de la séance. Il est utile de vérifier systématiquement le bon fonctionnement du laser avant d'ouvrir le flacon de produit.

Calcul de dose

La dose à injecter est de 6 mg/m² de surface corporelle. Un abaque permet de connaître la

surface corporelle en fonction de la taille et du poids et de calculer la dose de photosensibilisant. Si l'on dispose d'un ordinateur, l'utilisation d'un fichier de calcul par la secrétaire permet de gagner du temps, surtout si la séance de traitement comporte plusieurs patients. Un fichier est disponible en ligne sur le site du syndicat des ophtalmologistes : http://www.snof.org/pdt/Dose_Visudyne.htm.

Perfusion de vertéporfine

Divers kits de perfusion sont commercialisés qui contiennent les éléments nécessaires à la perfusion du photosensibilisant. L'injection de 7 ml d'eau pour préparation injectable (ppi) dans le flacon de vertéporfine permet de reconstituer 7,5 ml de solution (correspondant à 15 mg). On prélève dans le flacon la quantité de produit déterminée par le calcul de dose. On dilue ensuite la solution dans un volume complémentaire de sérum glucosé à 5 % pour obtenir un volume de 30 ml. On branche successivement la ligne de perfusion, le filtre et l'aiguille montée insérée dans une veine du pli du coude du patient après avoir vérifié le retour veineux. Le pousse-seringue électrique est réglé sur un débit de 180 ml/h (Figure 11-3).

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



Figure 11-3. Perfusion du photosensibilisant. Après avoir prélevé la dose de Visudyne® reconstituée, la perfusion est installée et le mélange injecté. On prendra soin de rincer la veine au décours de la perfusion.

Irradiation au laser 690 nm

L'irradiation laser commence 15 minutes après le début de la perfusion (soit 5 minutes après l'arrêt de celle-ci) ce qui laisse quelques minutes pour installer le patient devant la lampe à fente du laser, anesthésier la cornée, poser la lentille d'examen (Figure 11-4) et adapter la taille du spot de visée.

Selon le protocole utilisé dans les études TAP et VIP-AMD, par rapport au plus grand diamètre de la lésion rétinienne (néovaisseaux + matériel + hémorragies) on ajoute en théorie 1000 μ m de façon à déborder de 500 μ m les limites de cette lésion. En pratique la plupart des auteurs ajoutent une marge de sécurité moins importante pour limiter l'irradiation au pourtour de la lésion.

Différents verres de contact peuvent être utilisés (Tableau 11-I). On prendra soin de noter le facteur de grossissement du verre qui intervient pour le calcul de la fluence du laser.

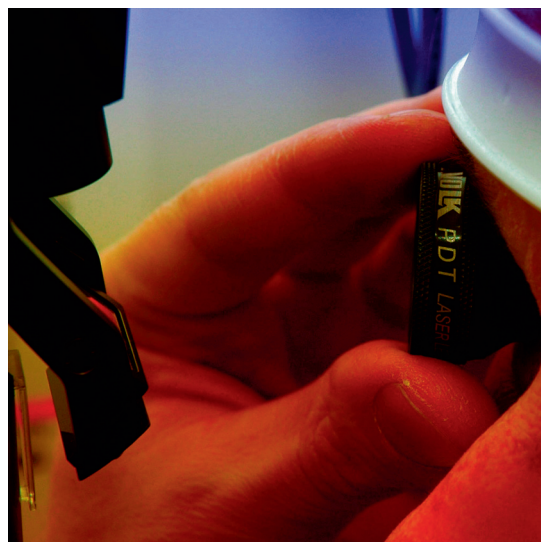


Figure 11-4. Utilisation du verre Volk PDT.

Tableau 11-I. Facteur de grossissement des principaux verres utilisés pour la thérapie photodynamique.

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

PDT demi-dose ou demi-fluence ?

Dès 2003, des auteurs qui avaient montré l'intérêt de la PDT pour traiter les chorioretinopathies séreuses centrales (CRSC) chroniques ont noté la possibilité d'un surdosage avec l'apparition en angiographie à la fluorescéine d'une aire hypofluorescente en regard de la macula pouvant correspondre à des occlusions vasculaires choroïdiennes [2]. Les auteurs ont alors proposé de diminuer la dose de thérapie photodynamique ce qui peut correspondre à une diminution de la dose de Visudyne® ou à la diminution de la dose de la lumière du laser infrarouge qui active le photosensibilisant.

Plusieurs auteurs ont montré la possibilité de diminuer la dose standard de 6 mg/m² de Visudyne® de moitié avec des résultats qui restent favorables. Zhao a montré que 30 % de la dose standard de Visudyne® (1,8 mg/m²) pouvait représenter la limite de la dose minimale efficace [3].

La diminution de la dose de lumière est l'autre façon de diminuer l'efficacité de la PDT et le risque de surdosage. La dose standard est de 50 J/cm². On peut rappeler ici que l'irradiance est la puissance divisée par la surface à traiter ($I_{(w/cm^2)} = P/S$) et que la fluence est l'irradiance multipliée par la durée d'irradiation ($F_{(J/cm^2)} = I \times t$). Ainsi on retrouve les paramètres utilisés en standard et affichés sur les lasers de thérapie photodynamique :

- dose standard : 50 J/cm² = 600 mW/cm² × 83 s,
- demi-fluence : 25 J/cm² = 300 mW/cm² × 83 s.

Suivant les appareils utilisés il conviendra de régler soit simplement la fluence, soit la fluence et l'irradiance comme sur le laser commercialisé par Zeiss (Figure 11-5). Plusieurs auteurs ont montré l'intérêt d'utiliser une fluence réduite pour traiter les CRSC chroniques [4-6]. Kim a par contre montré la possibilité de survenue d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire, même avec cette réduction de la fluence [5].

On peut considérer qu'il y a actuellement autant de preuve d'efficacité de la PDT à fluence réduite qu'à demi-dose de Visudyne®. La seconde méthode peut avoir un intérêt économique [3].

Effets indésirables pendant la séance

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

Les douleurs lombaires à type de simple gêne sont relativement fréquentes. Par contre, en cas de douleur importante il faut interrompre la perfusion, attendre la résolution de la douleur et éventuellement reprendre ensuite. La relance des douleurs n'est pas systématique à la reprise de la perfusion. Si une nouvelle séance de PDT est réalisée lors du suivi, on diminue la vitesse de perfusion (120 au lieu de 180 ml/h), on demande au patient de signaler la douleur dès son apparition pour interrompre la perfusion. Il faut éviter de continuer la perfu-

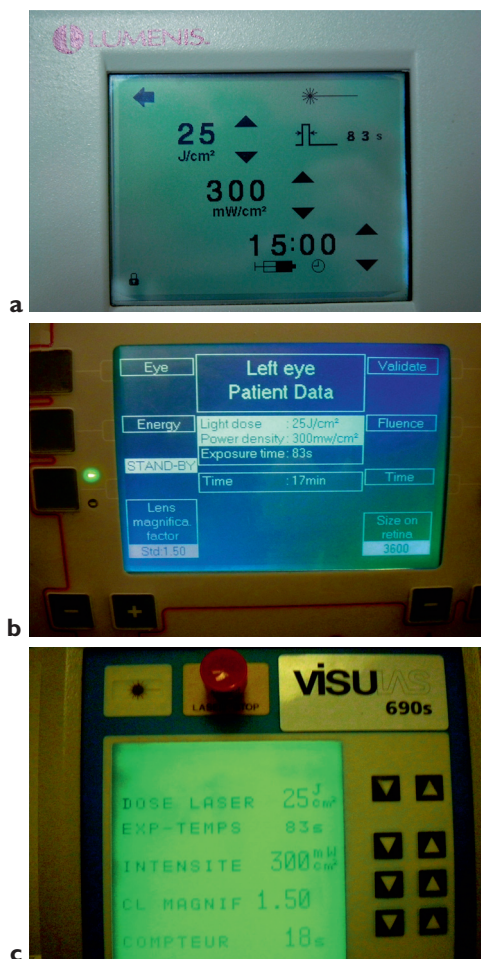


Figure 11-5. Réglage d'une demi-fluence (25 J/cm²) sur les trois principaux lasers de PDT. (a) Laser Lumenis, (b) laser Quantel, (c) laser Zeiss.

sion malgré la douleur. Rarement, on ne parvient pas à perfuser la totalité du produit dans un temps raisonnable et on réalise l'irradiation laser bien que la perfusion ne soit pas complétée.

Exceptionnellement, des cas de douleurs précordiales, de syndrome confusionnel ont été décrits pour lesquels il est difficile de distinguer l'implication de la perfusion du produit du stress représenté par la séance de traitement chez des patients parfois très âgés.

Études ayant validé la vertéporfine

Deux grandes études randomisées multicentriques avec témoins ont permis de démontrer l'efficacité de la thérapie photodynamique utilisant la Visudyne®. L'étude TAP (*Treatment of Age related macular degeneration with Photodynamic therapy*) incluait des néovaisseaux rétrofovéaux comportant un contingent visible (*classic*) [7, 8] et l'étude VIP (*Verteporfin In Photodynamic therapy*) incluait des néovaisseaux de la DMLA (VIP-AMD) et des néovaisseaux de la myopie forte [9, 10]. Ces études incluait des néovaisseaux occupant plus de 50 % de la surface de la lésion. Ainsi les patients dont la lésion comportait une hémorragie de grande taille ou un DEP étaient le plus souvent exclus.

Pour ces deux études, le critère de jugement principal était la proportion d'yeux ayant une baisse modérée de la vision (15 lettres sur l'échelle ETDRS). Le critère de retraitement à 3 mois était la présence de diffusions en angiographie à la fluorescéine. L'étude VIO (*Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization*), plus récente, visait à vérifier les résultats des études précédentes sur les néovaisseaux choroïdiens occultes [11].

Résultats de l'étude TAP

Le nombre total d'yeux inclus était de 609 (402 traités contre 207 témoins). À 12 mois, on constatait une différence significative sur le critère de jugement principal avec 156 yeux (39 %) du groupe traité contre 111 (54 %) du groupe témoin ayant eu une baisse modérée d'acuité. À 24 mois, on constatait une augmentation de 8 % dans chaque groupe avec 47 % des yeux traités contre 62 % des yeux du groupe témoin ayant eu une baisse modérée d'acuité. Cette différence était également significative.

L'analyse de sous-groupe a d'abord montré qu'aucune sous-population n'avait d'évolution qui aurait été plus favorable dans le groupe témoin

que dans le groupe traité. Surtout, cette analyse a montré que le bénéfice du traitement était plus important dans le sous-groupe des néovaisseaux à prédominance visible (occupant plus de la moitié de la surface de la lésion). D'une manière générale, si les diffusions de colorant pouvaient persister au cours du suivi (et constituer le critère de retraitement), cette persistance n'empêchait pas la stabilisation progressive de l'acuité visuelle.

Résultats de l'étude VIP-AMD

Le nombre de patients inclus dans cette étude était de 339 (225 yeux traités contre 114 témoins). Près de 80 % avaient des néovaisseaux occultes sans contingent visible. Le critère de jugement principal était le même que pour l'étude TAP : la proportion d'yeux ayant une baisse modérée d'acuité visuelle, évaluée sur une échelle ETDRS. À 12 mois, la différence était en faveur du groupe traité mais non significative au plan statistique (51 % contre 54 %). À 24 mois, la différence entre les deux groupes s'est majorée pour devenir significative : 121 des 225 patients du groupe traité (54 %) avaient une baisse modérée d'acuité contre 76 des 114 du groupe témoin (67 %).

L'analyse de sous-groupe a montré que l'acuité visuelle initiale et la taille de la lésion influençaient le résultat du traitement. On note que cette analyse comportait de faibles effectifs (52 et 70 yeux). Cette analyse suggère cependant un meilleur bénéfice en termes de vision pour les lésions « petites » (surface inférieure à 4 diamètres papillaires) et avec une acuité en équivalent Snellen inférieure ou égale à 4/10.

Résultats de l'étude VIO

L'étude VIO a inclus des patients présentant des NVC rétrofovéaux occultes sans néovaisseaux visibles dont les scores d'acuité visuelle allaient de 73 à 34 lettres (20/40-20/200) ainsi que des patients présentant des lésions de plus de 4 surfaces papillaires et une acuité visuelle initiale inférieure à 65 lettres (< 20/50). Trois cent soixante-quatre patients (244 sous vertéporfine, 120 sous placebo) ont été inclus dans cette étude. Le critère d'efficacité principal était le même que dans l'étude TAP, avec un critère d'évaluation supplémentaire à 24 mois. Un autre critère d'efficacité était également défini : la proportion de patients ayant perdu, aux 12^e et 24^e mois, moins de 30 lettres (équivalent à 6 lignes) d'acuité visuelle par rapport à la vision de départ. L'étude n'a pas mis en évidence de résultats statistique-

ment significatifs sur le critère d'efficacité principal au 12^e mois (taux de répondeurs 15 lettres : 62,7 % versus 55,0 %, $p = 0,150$; taux de répondeurs 30 lettres : 84,0 % versus 83,3 %, $p = 0,868$) ou au 24^e mois (taux de répondeurs 15 lettres : 53,3 % versus 47,5 %, $p = 0,300$; taux de répondeurs 30 lettres : 77,5 % versus 75,0 %, $p = 0,602$). Un pourcentage un peu plus élevé de patients ayant reçu la Visudyne®, par rapport à ceux ayant reçu le placebo, a présenté des événements indésirables (88,1 % contre 81,7 %), incluant des événements suspectés d'être liés au traitement (23,0 % contre 7,5 %) et des événements conduisant à un arrêt de traitement (11,9 % contre 3,3 %).

Que penser des études ?

Il est apparu clairement que le bénéfice attendu de la thérapie photodynamique dépendait de la proportion de néovaisseaux visibles. Plus celle-ci est importante, plus le traitement est susceptible d'être efficace. Ainsi, à 24 mois, par rapport au groupe placebo, la probabilité de ne pas présenter de baisse modérée d'acuité était multipliée par 1,9 pour les néovaisseaux à prédominance visible, par 2,4 pour les néovaisseaux purement visibles, par 1,4 pour les néovaisseaux purement occultes et par 2,1 pour les néovaisseaux purement occultes de petite taille et associés à une acuité visuelle inférieure ou égale à 4/10.

Comme énoncé plus haut, les critères d'inclusion dans les études VIP et TAP doivent être gardés à l'esprit concernant les lésions comportant une hémorragie de grande taille ou un DEP. Dans ces cas l'absence d'indication actuelle repose davantage sur une absence d'évaluation que sur la démonstration d'une absence d'efficacité.

Enfin, toutes les études sont critiquables et l'amélioration actuelle des moyens diagnostiques fait par exemple regretter l'absence d'évaluation des phénomènes exsudatifs en OCT plutôt qu'en angiographie, en particulier pour les néovaisseaux occultes. Il est en effet particulièrement difficile de juger de l'existence d'une diffusion de colorant après PDT sur des néovaisseaux occultes.

Indications

Dans le cadre de la DMLA, la PDT correspond surtout actuellement à des indications par défaut des anti-VEGF (inefficacité ou refus des IVT par le patient) ou à des associations thérapeutiques avec les anti-VEGF ou la triamcinolone.

La PDT pour les néovaisseaux majoritairement visibles (*classics*) de la DMLA en situation rétrofo-

véale reste actuellement couverte par une autorisation de mise sur le marché (AMM) (Figure 11-6). Les indications font intervenir la taille du contingent visible (au moins 50 % de la lésion), la surface totale des néovaisseaux (surface des néovaisseaux visibles additionnée à celle des néovaisseaux occultes représentant au moins 50 % de la surface totale de la lésion). En outre, la dimension linéaire maximale de la lésion totale est inférieure à 9 surfaces papillaires et l'acuité visuelle corrigée est comprise entre 1/10 et 5/10 inclus. Une acuité inférieure n'empêche pas la prise en charge si l'œil est unique, s'il existe une autre cause de baisse d'acuité visuelle ou si la baisse d'acuité est très récente, inférieure à un mois.

En Europe, les néovaisseaux de type occulte rétrofovéal ont été inclus temporairement dans le cadre de l'AMM et du remboursement sur la base de l'étude VIP-AMD. Cet agrément a été retiré il y a quelques années en raison des résultats défavorables de l'étude VIO.

Suivi après traitement

L'OCT n'était pas disponible en routine à l'époque de la validation de la Visudyne®. Les études ayant validé la PDT étaient basées sur le suivi angiographique et le suivi des patients traités en PDT est donc logiquement basé sur l'angiographie. La PDT vise à occlure les néovaisseaux ce que l'angiographie évalue parfaitement. La PDT vise également à diminuer les conséquences de ces néovaisseaux (le DSR, l'œdème rétinien) qui sont par contre mieux mises en évidence par l'OCT. Pour certains auteurs la mesure du DSR pourrait représenter un critère de l'activité des néovaisseaux et dans certains cas l'OCT peut alors suffire à discuter les indications de retraitement.

Le suivi angiographique des patients traités en PDT comporte un contrôle en angiographie à la fluorescéine entre 10 et 12 semaines après thérapie photodynamique ou plus tôt si l'évolution fonctionnelle le justifie. Dans les cas habituels, on observe sur les clichés monochromatiques une diminution du soulèvement de la neurorétine et un ralentissement du remplissage des néovaisseaux aux temps précoces de la séquence. Aux temps tardifs, une diminution des diffusions de la fluorescéine est observée. Après quelques semaines, une reprise des diffusions est en règle observée, allant de pair avec la symptomatologie clinique vers la réapparition progressive du syndrome maculaire. Une nouvelle séance de PDT permet le plus souvent une nouvelle « atténuation » des néovaisseaux en angiographie. Lors du suivi ultérieur, on observera une diminution progressive des diffusions de fluorescéine jusqu'à

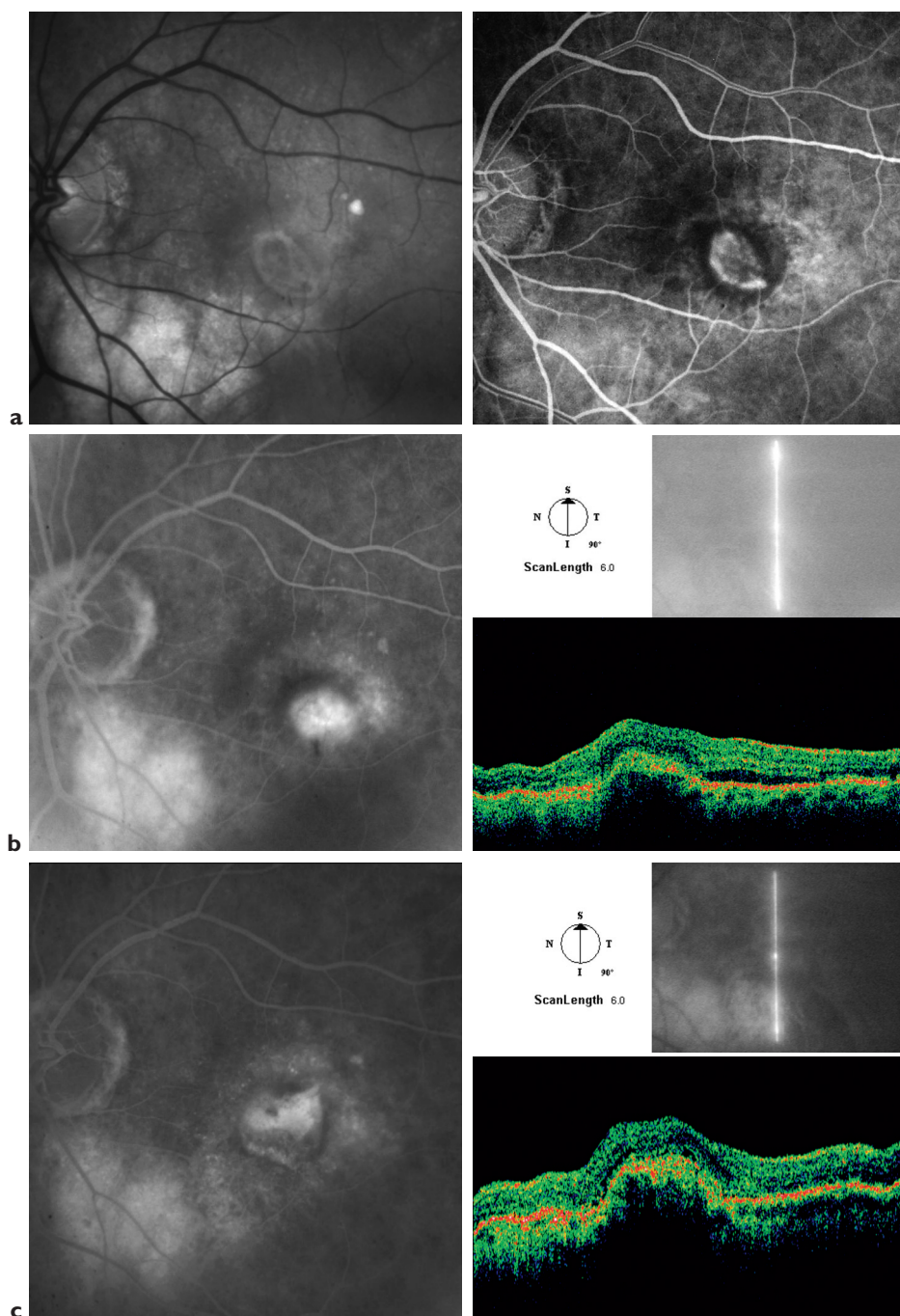


Figure 11-6. (a) Néovaisseaux choroïdiens visibles correspondant encore actuellement à une indication couverte par une AMM pour la thérapie photodynamique. (b) 3 mois après la première séance de thérapie photodynamique il persiste quelques métamorphopsies. On note l'imprégnation de la cicatrice associée à la persistance de quelques diffusions difficiles à identifier en angiographie. En OCT on repère le décollement séreux rétinien. (c) Clichés à 9 mois alors que la patiente a bénéficié de deux séances de PDT et ne présente plus de métamorphopsies. On remarque l'imprégnation simple de la lésion. En OCT, on note le soulèvement de la neurorétine sans épaissement caractéristique des lésions stabilisées.

leur remplacement par une simple imprégnation, amenant alors à ne pas retraiter tout en poursuivant une surveillance progressivement espacée.

Enfin, on observe dans certains cas (1 à 2 %), une discordance entre l'aspect anatomique et la fonction visuelle. Dans ces cas, l'image angiographique est nettement améliorée, avec disparition totale des phénomènes de diffusion, mais les patients se plaignent d'une baisse d'acuité associée à un assombrissement de la vision centrale. L'analyse des temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine montre un aspect sombre de la macula, probablement en rapport avec une ischémie maculaire (*macular infarction*).

PDT ou anti-VEGF ?

Dans le cadre de la DMLA, les indications et les modalités des traitements combinés qui associent la PDT et les anti-VEGF font l'objet d'un chapitre spécifique de cet ouvrage. Il est cependant utile ici de discuter les quelques cas où l'indication d'une thérapie photodynamique peut être une alternative aux anti-VEGF :

- les lésions évoluées avec perte de la fixation centrale peuvent faire l'objet d'une PDT initialement. Dans ce cas la PDT est un peu équivalente à une photocoagulation périfovéale avec un effet progressif. L'éventuelle nécessité de retraitement peut faire opter pour la photocoagulation, souvent réalisée en une seule séance ;

- les lésions évoluées avec perte progressive de l'acuité malgré des traitements réguliers par anti-VEGF peuvent aussi faire discuter l'indication d'une PDT pour achever l'évolution et permettre de diriger plus rapidement le patient en réadaptation basse vision.

En dehors de la DMLA certaines pathologies sont régulièrement traitées par PDT :

- les hémangiomes choroïdiens (fluence standard, protocoles de traitements variés) ;
- les chorioretinopathies séreuses centrales (CRSC) (demi-fluence ou demi-dose de photosensibilisant) ;
- les vasculopathies polypoidales idiopathiques (VPI) (le plus souvent en demi-fluence, en combinaison avec un anti-VEGF).

Pour ces pathologies, de nombreuses études pilotes ont montré l'efficacité de la PDT tant sur le plan anatomique que sur le plan fonctionnel. La rareté de ces affections ne permet pas toujours de réaliser des études randomisées avec témoins qui apporteraient une preuve d'efficacité avec la possibilité ultérieure d'obtenir un agrément.

Il s'agit là d'indications de la PDT non couvertes par la protection que représente une AMM mais correspondant à un certain consensus. Ces indications doivent être posées avec soin en prenant le temps d'expliquer au patient l'ambiguïté apparente entre une possibilité d'efficacité et l'absence d'AMM.

RÉFÉRENCES

1. RICHTER AM, CERRUTI-SOLA S, STERNBERG ED et al. Biodistribution of tritiated benzoporphyrin derivative (3H-BPD-MA), a new potent photosensitizer, in normal and tumor-bearing mice. *J Photochem Photobiol B*, 1990, 5 (2) : 231-2544.
2. CARDILLO PICCOLINO F, EANDI CM, VENTRE L et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2003, 23 (6) : 752-763.
3. ZHAO MW, ZHOU P, XIAO HX et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy : the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina*, 2009, 29 (8) : 1155-1161.
4. INOUE R, SAWA M, TSUJIKAWA M, GOMI F. Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149 (3) : 441-446.
5. KIM SW, OH J, OH IK, HUH K. Retinal pigment epithelial tear after half fluence PDT for serous pigment epithelial detachment in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2009, 40 (3) : 300-303.
6. REIBALDI M, CARDASCIA N, LONGO A et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy : a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149 (2) : 307-315.
7. TAP I. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin : one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117 (10) : 1329-1345.
8. TAP II, BRESSLER NM. 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*, 2001, 119 (2) : 198-207.
9. VIP I. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology*, 2001, 108 (5) : 841-852.
10. VIP II. 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--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131 (5) : 541-560.
11. KAISER PK. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD : two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25 (8) : 1853-1860.

Les anti-VEGF

12

S.Y. Cohen, T. Grenet, C. Delahaye-Mazza, B. Guiberteau, S. Nghiem-Buffet, F. Fajnkuchen, G. Quentel

Généralités : les différents anti-VEGF

Les anti-VEGF visent à inhiber le facteur de croissance des cellules endothéliales appelées VEGF. Différentes molécules ont été mises au point dans ce but.

Le pégaptanib (Macugen®) a été la première molécule ayant prouvé une certaine efficacité dans le traitement de la néovascularisation choroïdienne. Le pégaptanib bloque tous les VEGF ayant plus de 125 acides aminés. En revanche, il ne bloque pas les VEGF de plus petite dimension. Son efficacité a été partielle, avec une moindre perte d'acuité visuelle dans le groupe traité par injections intra-vitréennes répétées toutes les 6 semaines par rapport au groupe non traité [1]. Le pégaptanib a été commercialisé en 2006. Son usage a considérablement diminué après la mise à disposition d'anti-VEGF totaux, capables de bloquer toutes les isoformes du VEGF. Il a été proposé récemment en tant que traitement d'entretien [2].

Ces anti-VEGF totaux sont le bévacizumab et le ranibizumab. Le ranibizumab est formé par la fraction Fab d'un anticorps humanisé anti-VEGF modifiée (Figure 12-1). La modification a consisté à changer quelques acides aminés pour permettre une meilleure affinité encore pour le VEGF. Le ranibizumab est donc une molécule de faible poids moléculaire par rapport au bévacizumab. L'efficacité clinique à court terme des deux molécules est probablement similaire. En revanche, les molécules ont des différences en termes de pharmacocinétique et de tolérance.

Le bévacizumab est capable d'être accumulé par les cellules de l'épithélium pigmentaire in vitro [3]. Les cellules chargées en bévacizumab auraient une capacité de phagocytose réduite [4]. Le passage systémique des molécules est différent après l'injection intra-vitréenne. Ainsi, le ranibizumab est détectable pendant 15 heures environ dans la circulation générale [5], tandis que le bévacizumab est détectable pendant 21 jours [6].

Récemment, une étude épidémiologique rétrospective fondée sur l'analyse des données des patients traités dans le cadre du Medicaire a donné des résultats surprenants [7]. Les patients traités par bévacizumab ou par ranibizumab n'avaient pas risque de mortalité supplémentaire par rapport au patient traité par pégaptanib ou par thérapie photodynamique. Le risque de mortalité était même globalement diminué. L'analyse du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients traités par ranibizumab seul ou par bévacizumab seul montre une différence significative en faveur du ranibizumab. Les patients traités par ranibizumab présentaient 22 % de risque en moins d'avoir un accident vasculaire cérébral par rapport à ceux traités par bévacizumab. Le risque de mortalité est également moindre avec une diminution du risque de mortalité de 14 %. Ainsi, si le comportement à court terme des deux molécules paraît similaire en termes d'efficacité clinique, il est possible qu'une différence apparaisse sur le long terme, à type d'augmentation du risque d'atrophie favorisée par une modification des capacités de phagocytose chez les patients traités par bévacizumab et à type de risques systémiques. Une

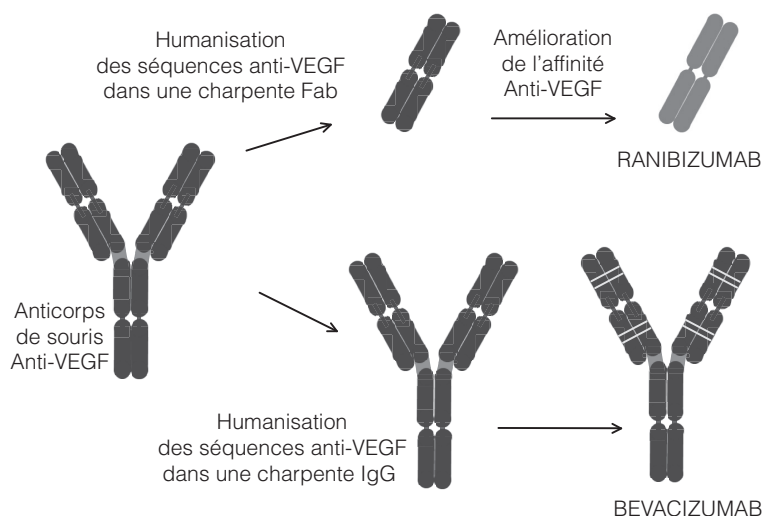


Figure 12-1. Différences structurales entre le ranibizumab et le bévacizumab. Le ranibizumab est une molécule de petit poids moléculaire dont l'affinité pour le VEGF a été améliorée.

autre étude comparative portant sur un nombre réduit de patients a conduit aux mêmes conclusions [8]. Toutes ces données nécessiteront d'être confirmées par des études prospectives, comparatives, comportant un grand nombre de patients analysés.

Les résultats de l'étude CATT sont disponibles depuis le 28 Avril 2011 [9]. L'étude était prospective, randomisée, en simple insu et visait à apprécier la non-infériorité du bévacizumab injecté mensuellement par rapport au ranibizumab injecté mensuellement ; de plus, la stratégie d'injection mensuelle était comparée, pour chaque drogue, à une stratégie d'injection à la demande (*as needed*). Les critères de re-traitement étaient : présence de liquide à l'OCT (détachement séreux rétinien et/ou œdème intra-rétinien, hémorragie persistante ou nouvellement apparue, baisse d'acuité visuelle, diffusion angiographique ou extension de la membrane néovasculaire à l'angiographie. Les patients étaient donc répartis en 4 groupes, d'environ 300 patients. À 12 mois, un gain moyen d'acuité visuelle était observé dans

tous les groupes (Tableau 12-I). Il n'y a pas eu de différence entre le ranibizumab et le bévacizumab, que les injections soient mensuelles ou réalisées à la demande. Il n'y a pas eu de différence en termes de tolérance entre les deux drogues dans cette étude comportant un effectif limité de patients inclus.

Règlementation et technique de l'injection intra-vitréenne

Règlementation

Tous les anti-VEGF doivent actuellement être injectés par voie intra-vitréenne. La technique d'injection intra-vitréenne est à présent bien connue des ophtalmologistes. Elle a évolué ces dernières années [10, 11]. Il existe en France des recommandations précises pour la réalisation des

Tableau 12-I. Étude CATT.

	RANIBIZUMAB MENSUEL (N = 284)	BEVACIZUMAB MENSUEL (N = 265)	RANIBIZUMAB « AS NEEDED » (N = 285)	BEVACIZUMAB « AS NEEDED » (N = 271)	P VALUE
AV moyenne finale	68,8 ± 17,7	68,4 ± 18,2	68,4 ± 16,4	66,5 ± 19,0	0,45
Gain moyen d'AV	8,5 ± 14,1	8,0 ± 15,8	6,8 ± 13,1	5,9 ± 15,7	0,16
Nombre moyen d'IVT	11,7 ± 1,5	11,9 ± 1,2	6,9 ± 3,0	7,7 ± 3,5	< 0,001

injections (se connecter sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Bonnes-Pratiques-d-injection-intra-vitreenne-IVT-Mise-au-point>). Les principales recommandations sont les suivantes :

L'injection est pratiquée en externe, sans hospitalisation, par un ophtalmologiste expérimenté. Il est recommandé de ne pas injecter simultanément les deux yeux le même jour. Cependant, dans des cas exceptionnels, une injection des deux yeux peut être réalisée le même jour à condition de renouveler pour chaque oeil la totalité du matériel utilisé.

La salle d'IVT peut se situer au sein d'un hôpital, d'une clinique ou d'un cabinet médical. En cas d'utilisation d'une salle dédiée, celle-ci doit avoir un équipement minimal, des surfaces permettant un dépoussiérage humide, une table inclinable. La salle doit être fermée pendant la séance d'injection. Il est important de disposer à proximité d'un matériel d'urgence comparable au matériel nécessaire pour la réalisation des angiographies à la fluorescéine. Les experts ont préconisé l'utilisation de matériel à usage unique. Quels que soient les matériels utilisés (re-stérilisables ou à usage unique), leur traçabilité est indispensable.

Précautions avant injection

L'information du patient est indispensable sur les avantages et les risques potentiels de l'injection. Une fiche spécifique d'information doit être remise au patient pour information et obtention d'un accord écrit.

La constatation d'une infection locale contre-indique absolument l'IVT. Les patients ne doivent pas se maquiller les yeux le jour de l'injection. Une prophylaxie par collyre antibiotique peut être effectuée, elle n'est cependant pas indispensable.

Préparation à l'injection et technique d'injection

Chaque chirurgien a ses propres habitudes et donc une façon de procéder qui peut différer de ce qui est décrit ci-dessous. Notre technique est illustrée à la Figure 12-2.

La dilatation de la pupille n'est pas nécessaire.

Le patient reçoit une première goutte d'anesthésique local (oxybuprocaine). Il est revêtu d'une blouse propre, d'une charlotte et de sur-chaus-

sures. Pendant ce temps, le chirurgien se lave les mains.

Le chirurgien doit porter une charlotte, une blouse propre et un masque. Après lavage et séchage des mains, le chirurgien utilise le plus souvent une solution hydro-alcoolique qui sera séchée par frottement des mains l'une sur l'autre. Le chirurgien met des gants stériles pendant toute la procédure.

Le patient est installé sur une table d'opération inclinée. Certains préconisent l'utilisation d'un ruban adhésif hypoallergénique placé sur le front du patient, visant à lui faire éviter des mouvements inutiles.

La panseuse prépare la table. L'emballage du kit d'injection peut servir de champ de table. Pour les injections de ranibizumab, après désinfection de l'embout en caoutchouc, le produit est prélevé de façon stérile. Il est recommandé d'introduire l'aiguille de biais de façon à prélever l'ensemble de la dose nécessaire.

Une deuxième anesthésie de la surface oculaire est réalisée par instillation de collyre oxybuprocaine. La peau du patient est nettoyée par la povidone iodée. Un badigeon de bétadine cutanée est donc effectué sur la paupière, le front et la joue du patient. Un deuxième badigeon de bétadine est réalisé par le médecin. Les culs-de-sac supérieur et inférieur sont rincés par de la bétadine oculaire. Le médecin change de gants puis met en place un champ stérile sur le visage du patient, puis un blépharostat stérile afin d'éviter tout contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières. L'aiguille est purgée. Après mesure de la distance de 4 mm, l'aiguille est introduite jusqu'à la garde à travers la conjonctive, qui est si possible décalée, et la sclère, perpendiculairement à la paroi en direction du centre du globe. L'injection du produit est lente, puis l'aiguille est également retirée lentement. Pour faciliter le geste, la main gauche du chirurgien peut utiliser un coton-tige qui permet de décaler la conjonctive.

Après l'injection, il est indispensable de vérifier la perception lumineuse tant que le patient est sur la table. Le chirurgien nettoie la peau du patient, peut rincer la cornée avec du sérum physiologique et instiller une goutte d'antibiotique local.

Entre chaque injection, la panseuse nettoie la table d'examen ainsi que la table qui supporte les instruments. Le patient est raccompagné et ses rendez-vous ultérieurs sont précisés avant son départ. Les précautions et les recommandations peuvent être répétées à ce moment-là.

Il n'est pas nécessaire de reprendre la tension intra-oculaire à la fin de l'injection, ni de vérifier le fond d'œil.



Figure 12-2. Quelques images de la procédure d'injection intra-vitréenne. Salle dédiée, à murs lisses, peu meublée (a), installation du patient et premier badigeon à la povidone iodée (b), après deuxième badigeon et changement de gants, mise en place d'un champ collant stérile (c), après repérage de la zone des 4 mm du limbe, injection intra-vitréenne (d), rinçage au sérum physiologique (e), antibiothérapie locale (f).

Suites opératoires

Après l'IVT, de nombreux ophtalmologistes préconisent la poursuite de l'antibiothérapie locale pendant quelques jours. Après l'injection, aucune précaution particulière n'est préconisée. En particulier, le patient ne porte pas de pansement

oculaire. Il convient de délivrer au patient les informations sur les signes et symptômes évocateurs de complication possible nécessitant une prise en charge en urgence. De plus, une liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence est remise au patient avec les explications nécessaires.

Si un examen en lampe à fente est effectué immédiatement après l'injection, il est fréquent d'observer un très discret trouble de la cornée, plus rarement une hémorragie localisée au point d'injection. Tous ces éléments doivent avoir disparu lors du contrôle post-opératoire, qui peut être effectué quelques jours après l'injection. Ce contrôle est souvent réalisé après la première injection. Il a essentiellement pour but de rassurer le patient sur la normalité des suites. De nombreux praticiens n'effectuent plus de contrôle systématique dans les huit jours qui suivent l'injection, pour les injections ultérieures. Il est demandé au patient de se manifester s'il observe des symptômes différents de ceux qu'il a ressentis lors de l'injection précédente.

En conclusion, les règles d'asepsie doivent être connues pour limiter les incidents et accidents de l'injection qui sont fort heureusement très rares.

Études ranibizumab

L'efficacité du ranibizumab a été démontrée dans le cadre de plusieurs études randomisées et contrôlées. Les résultats ont été bien meilleurs que toutes les études d'évolution spontanée ou traitée, publiées jusqu'à présent.

Une des méta-analyses de plusieurs études randomisées a permis en effet de préciser le pronostic spontané de la néovascularisation choroïdienne compliquant la dégénérescence maculaire liée à l'âge. En moyenne sur une échelle logarithmique, une perte d'une ligne d'acuité visuelle est observée à 3 mois ; 3 lignes à 1 an et 4 lignes à 2 ans en cas de dégénérescence maculaire exsudative non traitée [12]. Dans les bras non traités de l'étude MARINA, la perte d'acuité visuelle moyenne était de 2 lignes à 1 an et de 3 lignes à 2 ans [13] ; dans l'étude PIER, la perte d'acuité visuelle des yeux non traités était de 3 lignes à 1 an [14]. Au total, dans les études d'évolution spontanée, la proportion des yeux ayant une acuité visuelle de moins de 1/10^e était de 20 % à l'inclusion mais de 76 % à trois ans.

Études pivotales : MARINA et ANCHOR

La première est l'étude MARINA, qui est une étude randomisée en double insu, sur 24 mois, comparant l'évolution de la néovascularisation choroïdienne occulte non traitée, ou traitée par des injections mensuelles de ranibizumab 0,5 mg [13].

Une stabilisation de l'acuité visuelle, définie par une amélioration de l'acuité visuelle, une stabilisation stricte ou une perte de moins de 3 lignes (soit 15 lettres, sur l'échelle ETDRS) était obtenue pour 90 % des yeux, contre 52,9 dans le groupe non traité. Une amélioration de l'acuité visuelle supérieure ou égale à 15 lettres était obtenue pour 33,3 % des yeux contre 3,8 dans le groupe traité. L'étude inclus 240 patients traités par ranibizumab 0,5 mg comparés à 238 témoins. Le gain d'acuité visuelle à un an a été de plus 7,2 lettres et à 2 ans de plus 6,6 lettres, contre une perte de moins 10,4 à un an et 14,9 lettres à deux ans dans le groupe non traité.

L'étude ANCHOR est une étude randomisée, en double insu, sur 24 mois, comparant l'évolution des néovaisseaux traités par ranibizumab de façon mensuelle à l'administration de la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine tous les 3 mois [15, 16].

L'étude a inclus 139 yeux dans le groupe ranibizumab et 143 dans le groupe vertéporfine. Une stabilisation de l'acuité visuelle définie par les mêmes critères que dans l'étude MARINA a été obtenue pour 89,9 % des patients contre 65,7 patients dans le groupe vertéporfine. Une amélioration de plus de 15 lettres sur l'échelle ETDRS était obtenue dans 41 % des cas contre 6,3 dans le groupe vertéporfine. Le gain d'acuité visuelle à 1 an était de plus 11,3 lettres et à 2 ans de plus 10,7 contre moins 9,5 et moins 9,8 dans le groupe vertéporfine.

Étude PIER

L'étude PIER est une étude randomisée en double insu sur 24 mois, incluant tous les types de néovaisseaux choroïdiens. Elle compare l'évolution spontanée des néovaisseaux à un régime fixe, défini par 3 injections mensuelles de ranibizumab, suivies d'une administration trimestrielle [12] ; 61 yeux ont été traités par ranibizumab contre 63 yeux contrôles.

Une stabilisation de l'acuité visuelle était obtenue dans 82 % des yeux traités contre 41 % des yeux non traités. Une amélioration de 15 lettres ou plus était obtenue pour 8,2 % des yeux traités contre 4,8 des yeux contrôles. À un an, l'évolution de l'acuité visuelle moyenne était de -0,2 lettre dans le groupe traité contre -16,3 dans le groupe non traité à 24 mois. À deux ans, l'évolution était de -2,2 lettres contre -21,4 dans le groupe non traité.

Ces études sont donc théoriquement positives, montrant une différence significative entre les groupes traités et les groupes non traités. Cepen-

dant, les résultats sont décevants par rapport à ceux des études Marina et Anchor.

Les autres études contrôlées

L'étude EXCITE a comparé deux doses de ranibizumab (0,3 et 0,5 mg) administrées selon les mêmes critères que l'étude PIER et comparé ces résultats à l'administration mensuelle de ranibizumab à la dose de 0,3 mg. L'étude est moins connue car le dosage 0,3 mg n'a pas été retenu pour la commercialisation. Tous les groupes ont eu un bénéfice en termes de gain d'acuité visuelle à un an. Le gain était cependant meilleur avec des administrations mensuelles qu'avec des administrations moins fréquentes.

L'étude SAILOR a également exploré la possibilité d'injections trimestrielles à la suite de la phase d'induction, avec des résultats décevants par rapport aux résultats des études ayant injecté le Lucentis mensuellement.

Études non contrôlées

Parallèlement au développement de ces études cliniques randomisées, contrôlées, basées sur des régimes fixes de réinjection, il a été proposé des régimes flexibles, avec des décisions de retraitements basés sur les résultats de l'acuité visuelle, de l'examen du fond d'œil et des données de l'OCT. L'étude la plus significative a été l'étude PRONTO [17, 18].

La première année, les critères de réinjection ont été : une perte de 5 lettres associée à la présence de manifestations exsudatives OCT. Une majoration de l'épaisseur centrale mesurée à l'OCT de plus de 100 microns, l'apparition d'une nouvelle hémorragie ou la persistance de manifestations exsudatives détectées à l'OCT un mois après une injection précédente.

À un an, l'acuité visuelle moyenne était améliorée de 9,3 lettres avec une diminution de l'épaisseur centrale mesurée à l'OCT de 178 microns. L'acuité visuelle était améliorée de 15 lettres au plus pour 35 % des patients. Le résultat a été obtenu avec une moyenne de 5,6 injections sur 12 mois.

La deuxième année de l'étude, les critères de retraitement ont été modifiés pour inclure n'importe quel changement qualitatif dans la quantité de manifestations exsudatives détectées à l'OCT.

Pour les 37 patients qui ont complété les deux ans de l'étude, l'acuité visuelle moyenne était améliorée de 11,1 lettres et la diminution de l'épaisseur centrale en OCT était diminuée

de 212 microns. L'acuité visuelle était améliorée de 15 lettres ou plus, pour 43 % des patients. Ces résultats ont été obtenus avec une moyenne d'injections de 9,9 sur 24 mois.

L'étude a par ailleurs montré une très grande variabilité dans le nombre d'injections nécessaires, trois patients n'étant jamais réinjectés après la phase d'induction tandis que deux patients ont été injectés quasiment tous les mois au cours du suivi.

Études « real-life »

Après la commercialisation du ranibizumab, différentes études ont essayé d'apprécier les résultats en situation réelle (études « *real-life* »).

Plusieurs études ont rapporté les résultats du ranibizumab avec un régime variable, lorsque les contrôles ont été effectués de façon mensuelle et stricte.

Rothenbuehler et coll. ont rapporté une étude portant sur 138 patients traités pendant deux ans [19]. Les critères de retraitement étaient la présence de manifestations exsudatives à l'OCT, l'épaississement de l'épaisseur fovéolaire mesurée à l'OCT, la présence de néovaisseaux actifs en angiographie, la majoration des métamorphopsies ou une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres sur l'échelle ETDRS. À deux ans, 30 % des yeux avaient gagné 15 lettres ou plus. Le gain d'acuité visuelle était de 7,3 lettres. Le nombre moyen d'injections était de 5,6 au cours de la première année et de 4,3 au cours de la deuxième année, ce qui donne un total de 9,9. Les résultats de cette étude étaient donc très proches de ceux de l'étude PRONTO.

Kang et Roh ont rapporté les résultats à un an de 64 yeux traités par injections de ranibizumab [20]. À un an, l'acuité visuelle moyenne était augmentée de 7,9 lettres. 86 % des patients avaient été améliorés, stabilisés ou n'avaient perdu que moins de 15 lettres sur l'échelle ETDRS. Le nombre moyen d'injections était de 4,2.

Querques et coll. ont rapporté les résultats à deux ans de 96 yeux traités [21]. Le protocole comprenait une injection unique, suivie de réinjections basées sur les critères habituels (persistance de phénomènes exsudatifs à l'OCT ou de diffusion de colorant à l'angiographie, diminution de l'acuité visuelle d'au moins une ligne sur l'échelle ETDRS, apparition d'une nouvelle hémorragie). Le nombre moyen d'injections réalisées était de 5,1 à un an et de 6,4 à deux ans. Le gain moyen exprimé en lettre sur l'échelle ETDRS était de plus 9 à un an et de plus 7 à deux ans. Une amélioration, stabilisation ou

perte d'acuité visuelle de moins de 15 lettres était obtenue pour 94,8 % des yeux à un an et 87,5 % à deux ans. Un gain de plus de 15 lettres au plus était observé pour 26 % des yeux à un an et 25 % des yeux à 2 ans.

À côté de ces études à suivi mensuel strict, deux études ont rapporté des résultats avec un suivi mensuel moins strict.

Dadgostar et coll. ont rapporté les résultats de 131 yeux suivis à un an [22]. Les critères de réinjection étaient l'existence de phénomènes exsudatifs à l'OCT. Le nombre moyen d'injections était de 5,2. Le gain moyen d'acuité visuelle était de plus 5 lettres sur l'échelle ETDRS. Les auteurs ont différencié les yeux qui avaient eu le nombre le plus fréquent d'injections, défini à moins de deux mois d'intervalle entre deux injections par rapport aux autres. Le premier groupe gagnait plus 2,3 lignes à 6 mois contre plus 0,46 ligne dans le deuxième groupe. La conclusion des auteurs est que l'espacement des contrôles peut aboutir à une perte de bénéfice. Le nombre de contrôles annuels a été de 9 contre 12 théoriques.

Cohen et coll. ont rapporté les résultats de 124 yeux traités pendant un an [23]. Le nombre moyen d'injections était de 3,8 avec un nombre de contrôles de 8. Une amélioration, stabilisation ou perte de moins de 15 lettres était obtenue pour 90 % des yeux. Un gain de 15 lettres ou plus n'était obtenu que pour 8 % des yeux. Le gain moyen d'acuité visuelle était de plus 0,7 lettre, un résultat très en dessous des études de suivi de traitement mensuel.

L'analyse comparative de ces différentes études (Tableau 12-II) confirme la nécessité d'une surveillance stricte des patients traités par ranibizumab. Le suivi mensuel apparaît actuellement le suivi optimal pour permettre de dépister au plus vite une récurrence et conduire à son retraitement rapide.

Stratégies de traitement et de retraitement

Les stratégies ont été établies pour le ranibizumab. Des stratégies différentes verront peut-être le jour avec les anti-VEGF-Trap. Actuellement, il est de règle de proposer au patient ayant une dégénérescence maculaire exsudative la réalisation d'une phase d'induction comportant trois injections mensuelles de ranibizumab. Différentes stratégies ultérieures existent, à discuter avec le patient en fonction des résultats de la phase d'induction.

Stratégie « Marina et Anchor »

Dans les études pivotales Marina et Anchor, la règle était un retraitement systématique mensuel. L'avantage de cette technique est l'existence de résultats validés par des études randomisées et contrôlées. L'inconvénient est la réalisation d'injections qui ne sont pas toutes utiles.

Stratégie PIER

Dans l'étude PIER, les patients recevaient 3 injections mensuelles suivies d'une injection trimestrielle de ranibizumab. Les patients perdaient le bénéfice de la phase d'induction à un an avec retour de l'acuité visuelle moyenne à son niveau de départ. Cette stratégie n'est donc pas conseillée.

Stratégie PrONTO

L'étude PrONTO est une étude monocentrique non contrôlée dont le propos est de décider de retraitement sur la base des résultats de l'examen clinique et des données de l'OCT. Les critères de réinjection étaient différents la première et la

Tableau 12-II. Étude PrONTO et études « Real-Life ».

ÉTUDES	PRONTO	ROTHENBUEHLER	KANG	QUERQUES	DADGOSTAR	COHEN
Nombre d'yeux	40	128	64	96	131	124
Acuité : gain moyen	+ 9,3	+ 7,3	+ 7,9	+ 9	+ 5	+ 0,7
% Gain ≥ 15 lettres	35	31	NA	26	30	8
% Perte < 15 lettres	95	92	86	95	84	90
Nombre moyen d'IVT	5,6	5,6	4,2	5,1	5,2	3,8
Nombre moyen de visites	12	12	12	12	9	8

deuxième année. Les critères retenus la deuxième année étaient l'existence d'une baisse d'acuité visuelle de plus de 5 lettres, l'apparition d'une hémorragie, et surtout la présence d'une exsudation à l'OCT un mois après la dernière injection. Cette exsudation correspondait à un œdème intrarétinien ou un décollement séreux rétinien. La présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire ne faisait pas partie des critères de réinjection.

L'étude PrONTO a permis de montrer qu'il était possible d'obtenir des résultats similaires à ceux des études pivotales tout en injectant moins, le gain d'acuité visuelle à deux ans était comparable à celui des études pivotales avec une moyenne d'injections de 9,9. Surtout, cette étude a permis de valider le concept d'une variabilité de la réponse clinique aux anti-VEGF. En effet, trois patients sur les quarante n'ont été injectés que trois fois, c'est-à-dire qu'ils n'ont eu aucune injection après la phase d'induction. En revanche, deux patients ont été injectés tous les mois ou quasiment. L'étude PrONTO a eu un retentissement considérable et la stratégie PrONTO est probablement la plus pratiquée dans le monde. Elle a été renforcée par les résultats de l'étude CATT [9]. De façon pratique, les patients sont revus après la phase d'induction pour une mesure de l'acuité visuelle, au mieux sur une échelle normalisée, un examen du fond d'œil souvent matérialisé par des photographies du fond d'œil, et un OCT permettant d'apprécier de façon qualitative et quantitative la présence d'une exsudation.

La stratégie PrONTO ne se conçoit qu'avec un contrôle mensuel de tous les patients. En effet, la tentation est assez grande d'espacer les contrôles chez les patients ne présentant pas de signe d'exsudation. La diminution du nombre de contrôles s'est accompagnée dans toutes les études publiées d'une diminution de l'efficacité avec un gain d'acuité visuelle inférieur à celui de l'étude PrONTO ou des études ayant eu le même protocole, à un an (*voir plus haut*).

L'avantage principal de la méthode PrONTO est son efficacité très probable, toutes les études ayant répliqué le protocole ayant obtenu des résultats similaires. L'autre avantage majeur est de diminuer le nombre d'injections, ce qui est toujours appréciable pour les patients comme pour les praticiens. L'inconvénient majeur de la méthode PrONTO est la nécessité de contrôles mensuels, ce qui constitue une charge importante pour les patients comme pour les ophtalmologistes.

Stratégie « Inject and extend »

Une stratégie alterne a été proposée par Spaide [24, 25]. Elle consiste à revoir les patients après la

phase d'induction à 6 semaines. En cas de persistance d'une exsudation, les patients sont retraités et revus à 4 semaines (suivi à moins deux semaines). L'originalité de la méthode consiste en cas d'absence d'exsudation à retraiter le patient de façon systématique et à le revoir à 8 semaines (suivi à plus deux semaines).

Le suivi peut donc ainsi être progressivement espacé. Cependant, pour la plupart des études, l'espace maximal entre deux injections ne doit pas dépasser 10 ou 12 semaines.

La stratégie *Inject and Extend* a été adoptée par de nombreux praticiens car elle a plusieurs avantages théoriques : elle est facile à organiser avec des contrôles et une injection réalisés le même jour ; elle permet d'anticiper les récurrences et donc d'éviter les majorations de l'épaisseur rétinienne liées à la réapparition d'une exsudation (elle a donc tendance à vouloir prévenir les récurrences) ; enfin elle permet chez des patients partiellement anxieux d'éviter la crainte d'un « verdict » lié aux résultats des examens. En effet, les patients savent qu'ils vont avoir une injection, la seule inconnue étant la date du prochain rendez-vous. Les inconvénients de cette méthode sont l'absence de validation clinique sur une grande échelle, les publications actuelles restant très limitées [26-29] ; d'autre part, la réalisation d'une injection à un moment où tout va bien, ce qui peut poser un problème en cas de complication, quelle qu'elle soit. La méthode *Inject and Extend* nécessite donc une excellente compréhension de la part du patient. Le patient doit avoir compris le caractère chronique de la maladie et le caractère inéluctable de ces récurrences néovasculaires avant d'envisager de proposer cette méthode. La relation médecin-malade est donc essentielle, surtout en cas de complication.

Stratégies alternes

Différentes stratégies ont été proposées plus récemment. L'une d'entre elle consiste à toujours effectuer une nouvelle série de trois injections en cas de récurrence, quelle qu'elle soit. D'autres auteurs proposent de systématiquement retraiter deux mois après une injection même en l'absence d'exsudation.

Traitements combinés

Les traitements combinés consistent à associer aux anti-VEGF des corticoïdes et/ou la thérapie photodynamique utilisant la Visudyne®. L'étude RADICAL a montré la possibilité de diminuer le nombre d'injections nécessaires après la phase d'induction en associant initialement les injections d'anti-VEGF à une séance de thérapie photodynamique à demi-

fluence et à une injection intra-vitréenne de dexaméthasone (voir chapitre spécifique).

Les corticoïdes retard pourraient également être proposés dans ce type d'association thérapeutique. Le principal avantage des traitements combinés est donc la possibilité de diminuer le nombre d'injections. Les inconvénients sont l'existence de quelques cas de baisse d'acuité visuelle dans les suites de la thérapie photodynamique et la nécessité de surveiller les complications propres des corticoïdes : hypertension intraoculaire, développement d'une cataracte.

Le suivi thérapeutique et les différentes modalités évolutives

Indications et non-indications des anti-VEGF dans la DMLA exsudative

La très grande majorité des DMLA exsudatives constitue une bonne indication aux anti-VEGF. On pourrait cependant individualiser quelques situations pour lesquelles des alternatives thérapeutiques doivent être discutées ou pour lesquelles l'intérêt des anti-VEGF est discutable.

Néovascularisation choroïdienne visible extrafovéolaire

Lorsque les néovaisseaux sont situés à distance du point de fixation (1 000 microns), qu'ils sont de petite dimension et à bords bien délimités par l'angiographie à la fluorescéine, la photocoagulation peut constituer une alternative intéressante. Elle a pour principal avantage une réalisation aisée, en un temps court. Elle n'expose pas aux risques éventuels de l'injection intra-vitréenne.

Le principal inconvénient de la photocoagulation réside dans le taux élevé de récurrences néovasculaires, chiffré à plus de 50 % à un an. Les récurrences sont situées habituellement sur la berge fovéolaire de la cicatrice.

Aussi, l'attitude actuelle est plutôt de proposer des anti-VEGF aussi dans ce type de situation clinique. Cependant, chez un patient âgé, très fatigué, mal entouré, pour lequel les visites répétées seront difficiles, la photocoagulation peut être considérée (Figure 12-3).

Lésion fibrovasculaire évoluée

L'apparition de nouveaux traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsuda-

tive entraîne toujours un certain espoir chez des patients ayant eu des lésions sévères, déjà anciennes. Devant une lésion fibrovasculaire du pôle postérieur, l'intérêt des anti-VEGF est réellement très discutable. Dans certains cas, à titre compassionnel, une injection est proposée pour voir si cette approche entraîne une amélioration subjective. Cependant, dans la plupart des cas, il est préférable de s'abstenir de tout traitement risquant d'entraîner un faux espoir (Figure 12-4).

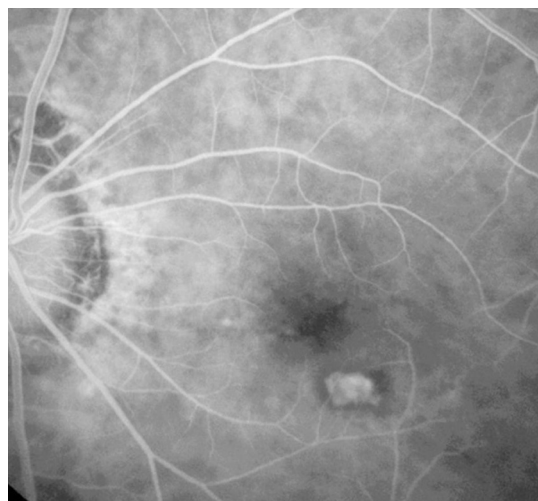


Figure 12-3. Néovascularisation choroïdienne extrafovéolaire. Les limites de la néovascularisation sont clairement à distance du centre de la zone avasculaire centrale. La photocoagulation est donc une option dans un tel cas, même si la tendance actuelle est plutôt d'utiliser des anti-VEGF, y compris dans ce type d'indication.



Figure 12-4. Lésion fibrovasculaire évoluée associée à des exsudats et à quelques hémorragies temporales. Quel que soit le traitement proposé à ce stade, les séquelles fonctionnelles resteront importantes. Le bénéfice des anti-VEGF dans un tel cas est sans doute discutable.

Forme hémorragique de DMLA exsudative

Lorsque des patients se présentent avec une hémorragie importante ou un véritable hématoïde du pôle postérieur, les anti-VEGF ne permettront pas, à eux seuls, d'améliorer de façon significative la situation (Figure 12-5). Il est préférable dans ces cas de discuter un traitement chirurgical avec vitrectomie et drainage du sang sous-rétinien. Les approches chirurgicales de la DMLA sont détaillées dans le volume Chirurgie maculaire.

D'autres patients ne seront pas traités par anti-VEGF, en particulier les patients trop réticents à la notion de piqûre dans l'œil. Il est important d'insister auprès de ces patients, les anti-VEGF donnant des résultats bien meilleurs que toutes les autres approches thérapeutiques. Dans ces cas, il peut être utile de leur faire rencontrer des patients ayant déjà eu plusieurs injections de façon à ce qu'ils relativisent la gêne occasionnée par les injections.

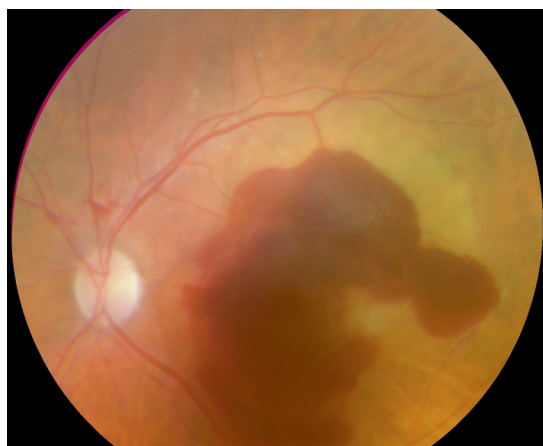


Figure 12-5. Hématoïde sous-rétinien. Certains néovaisseaux se présentent d'emblée sous la forme d'une hémorragie massive du pôle postérieur. Il est certain que des traitements par anti-VEGF seuls ne permettront pas d'améliorer la fonction visuelle de façon significative. Un avis chirurgical est souhaitable dans de tels cas.

Éléments du suivi

La place des examens complémentaires dans le suivi thérapeutique n'a pas été précisée par les études pivotales effectuées avec le ranibizumab. En effet, dans ces études, même si des examens ont été réalisés de façon régulière, les décisions thérapeutiques étaient liées au protocole initial, indépendamment des résultats cliniques.

Les résultats de ces études pivotales sont apparus en même temps que le développement de la tomographie à cohérence optique (OCT). L'OCT est apparu rapidement comme un moyen simple d'apprécier l'exsudation du pôle postérieur liée au développement et la persistance des néovaisseaux choroïdiens.

Les stratégies de type PrONTO ont insisté sur la place fondamentale de l'OCT. Aujourd'hui, dans le cadre de suivis mensuels réguliers de patients traités, la règle est de pratiquer une mesure de l'acuité visuelle, au mieux sur une échelle normalisée de type ETDRS et par un observateur indépendant, un OCT si possible (en spectral domain), et un examen du fond d'œil (au mieux matérialisé par des rétinographies en couleur et/ou en lumière monochromatique (verte, rouge et bleue)). Les décisions de retraitement sont en règle prises devant les éléments suivants, plus ou moins associés : baisse d'acuité visuelle supérieure à 3 ou 5 lettres, apparition d'une nouvelle hémorragie au fond d'œil, persistance ou réapparition d'un décollement séreux rétinien ou d'un œdème maculaire ou d'un épaississement maculaire de plus de 100 microns, sans œdème. Tous ces éléments traduisent en règle une évolutivité et amènent à proposer des retraitements.

Un schéma initial permettant de préciser la place des examens complémentaires avait été proposé en 2007. On pourrait aujourd'hui le modifier (Figure 12-6) pour préciser les indications de traitement dans une stratégie de type PrONTO.

Après la phase d'induction de trois injections intravitréennes, différents types d'évolutions peuvent être rencontrés.

Modalités évolutives

Évolutions très favorables

Certains patients vont réagir très rapidement à la phase d'induction par anti-VEGF et une amélioration peut être alors constatée, durable chez ces patients sans aucune récurrence (Figure 12-7).

Chez ces patients, un suivi régulier doit cependant être proposé. Initialement mensuel, souvent espacé par la suite compte tenu de la contrainte qu'entraîne un suivi mensuel.

Cependant, l'espacement des contrôles doit s'accompagner de mises en garde importantes (voir plus haut).

Évolutions cycliques

L'essentiel des patients va présenter une évolution cyclique avec une réponse initiale satisfaisante aux anti-VEGF avec assèchement de la rétine sensorielle

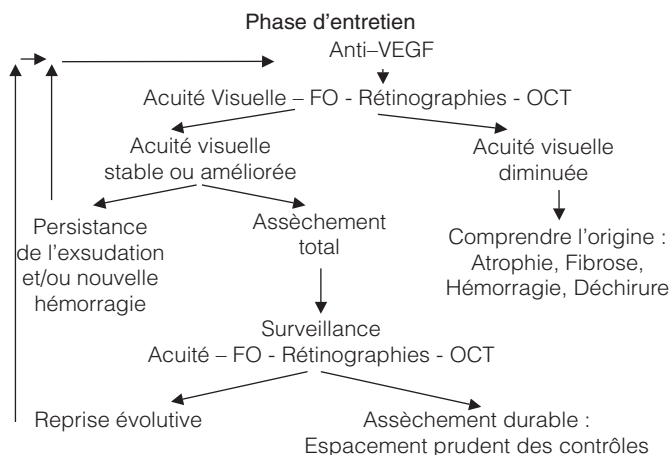


Figure 12-6. Schéma des décisions thérapeutiques dans une stratégie de type PrONTO. Après la réalisation de la phase d'induction, les décisions thérapeutiques sont en règle prises sur les données de l'acuité visuelle, de l'examen du fond d'œil (matérialisé par une rétino-graphie), et de l'OCT.

constaté à l'OCT. Cependant, après cette phase initialement satisfaisante, des récides néovasculaires vont être diagnostiquées et conduire à des retraitements.

Certains patients ont des cycles de récides très courts nécessitant des injections répétées quasi mensuelles ; d'autres patients vont avoir des récides occasionnelles.

Le suivi mensuel par rétino-graphie OCT est fondamental chez ces patients pour décider des retraitements au bon moment (Figure 12-8). Les alternatives thérapeutiques consistent en des stratégies d'*inject and extend* ou de traitements combinés (voir plus haut).

Chez ces patients présentant des évolutions cycliques, on peut progressivement se rendre compte de l'intervalle de récides habituelles propres à l'œil atteint et décider de contrôles systématiques à 6, 7 ou 8 semaines selon les cas. Chez d'autres patients, on proposera des retraitements systématiques à ces intervalles de façon à maintenir un résultat satisfaisant.

Évolutions défavorables

Persistance de l'exsudation

Certains patients ont des lésions qui résistent aux injections intra-vitréennes de ramibizumab avec persistance d'une exsudation visualisée à l'OCT. Dans ces cas, si l'acuité visuelle est satisfaisante, on peut proposer de maintenir les injections pour limiter les risques d'aggravation fonctionnelle. Le but n'est plus d'obtenir une restitution ad integrum de la macula mais simplement

de trouver le compromis entre une exsudation résiduelle et une vision assez satisfaisante.

En revanche, si l'acuité visuelle baisse malgré la persistance d'une exsudation, on peut être amené à proposer des stratégies de type traitement combiné (Figure 12-9).

Enfin, chez ces patients présentant une exsudation chronique, il peut être utile de se poser la question du diagnostic. En effet, lorsque les dégénérescences maculaires paraissent résister aux anti-VEGF, il s'agit parfois de vasculopathies polypoïdales pour lesquelles un traitement par thérapie photodynamique serait peut-être plus adapté.

Évolution vers la fibrose

D'autres patients vont avoir une évolution vers la fibrose rétinienne malgré des injections répétées de Lucentis. Il s'agit d'une évolution spontanée vers une cicatrisation, ce qui anatomiquement peut être satisfaisant mais en règle associé à une perte fonctionnelle.

La fibrose se matérialise au fond d'œil sous la forme d'une lésion blanchâtre à bords nets, parfois rétractés, bien individualisés (Figure 12-10).

L'OCT peut montrer la persistance de phénomènes exsudatifs associés en particulier à un décollement séreux rétinien surmontant la fibrose, mais il n'y a pas de bénéfice en règle à poursuivre les injections dans de tels cas.

Complications locales ou systémiques

D'autres cas d'évolutions défavorables sont liés à l'existence d'une complication. Certains patients

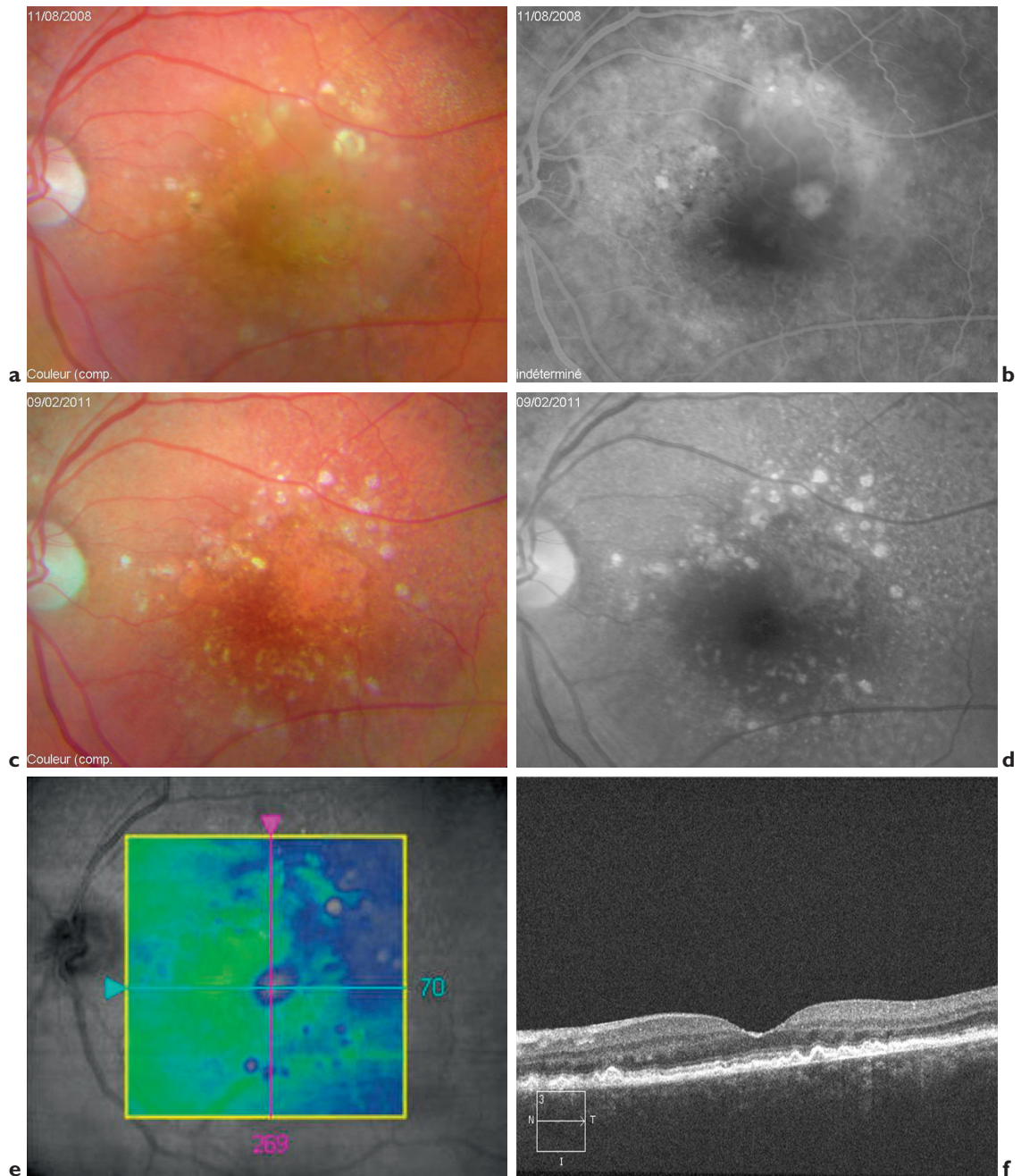


Figure 12-7. Évolution très favorable après la phase d'induction. Rétinographie et angiographie avant traitement (a, b). Rétinographie en couleur et en lumière bleue, 2 ans et demi après la phase d'induction (c, d). Cartographie de l'OCT et coupe horizontale correspondante (e, f).

La lésion initiale se présente sous la forme d'une anastomose rétino-choroïdienne entraînant un décollement de l'épithélium pigmentaire. Après 3 injections de ranibizumab, un assèchement complet de la lésion néovasculaire a été observé. L'évolution s'est faite progressivement vers une atrophie localisée, en temporal supérieur du point de fixation mais l'acuité visuelle est restée satisfaisante, 2 ans et demi après la phase d'induction, sans aucune récurrence de l'exsudation.

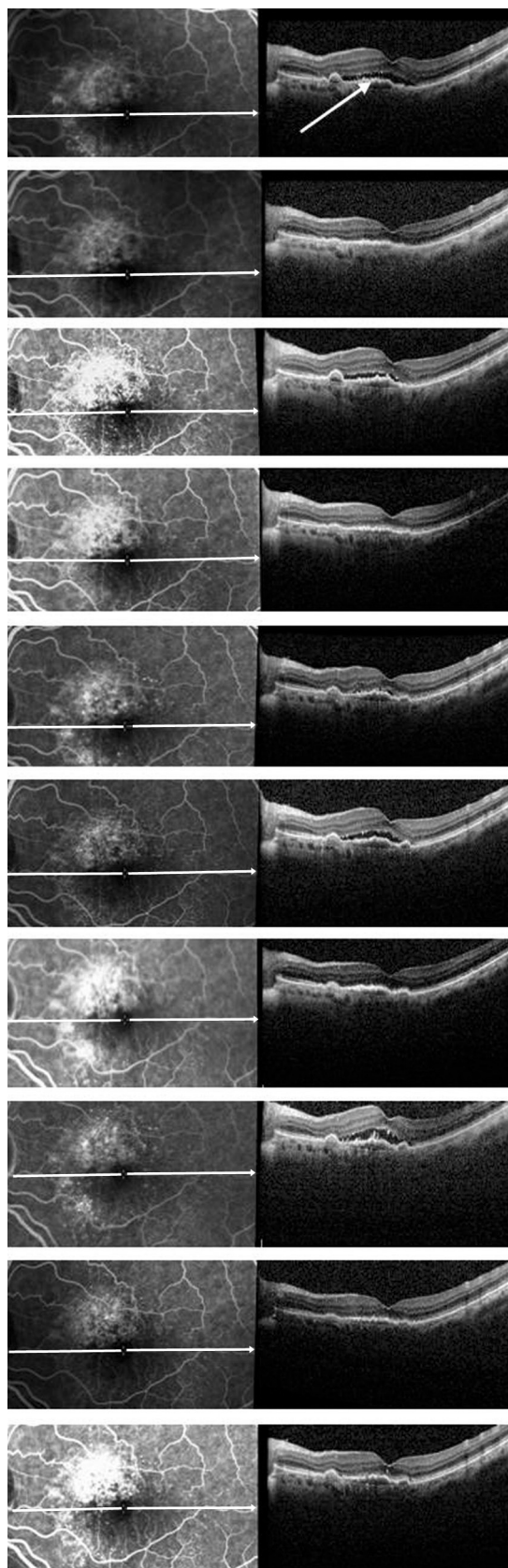


Figure 12-8. Suivi mensuel de néovaisseaux occultes, traités par ranibizumab (clichés Pr Souied). Néovaisseaux choroidiens occultes, rétro-fovéolaires associés à un DEP fibro-vasculaire. Sur cette séquence évolutive d'un patient en cours de traitement par injections intra-vitréennes de ranibizumab, pour néovaisseaux choroidiens rétro-fovéolaires. On observe, de façon séquentielle, la réapplication du DSR, après les injections intra-vitréennes de Lucentis et la diminution du DEP fibrovasculaire, festonné. À intervalles irréguliers, on observe une récurrence des phénomènes exsudatifs qui se traduisent à la fois par une diffusion en angiographie à la fluorescéine et par un DSR et une augmentation d'épaisseur sur les coupes en OCT. À noter, sur les deux clichés du bas, à un mois d'intervalle, une discrète augmentation de la rétine neurosensorielle, supérieure à 30 microns, signe évolutif, qui incitera à une nouvelle injection intra-vitréenne de ranibizumab.

présentent des hématomas sous-rétiniens en cours de traitement par anti-VEGF et nécessitent un avis chirurgical.

D'autres lésions peuvent évoluer vers une déchirure de l'épithélium pigmentaire (Figure 12-11). La déchirure de l'épithélium pigmentaire est la complication évolutive, classique des décollements de l'épithélium pigmentaire, qu'ils soient non traités ou traités. Ces risques de déchirure étaient majeurs avec la photocoagulation au laser ou la thérapie photodynamique. Ils semblent moins importants avec les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF mais peuvent exister. Différents signes de pré-déchirure ont été rapportés : décollement de l'épithélium pigmentaire saillant, aspect festonné de l'épithélium pigmentaire à l'OCT (Figure 12-12).

La déchirure se matérialise en règle par une baisse d'acuité visuelle associée à une majoration de métamorphopsies. Dans ces cas, il faut revoir le patient rapidement pour assurer le diagnostic. L'attitude thérapeutique reste complexe. Si la fovéola est impliquée et qu'il y a une rétraction complète de l'épithélium pigmentaire avec atrophie centrale importante, il est certain que les traitements complémentaires par anti-VEGF n'apporteront rien. En revanche, si la fovéola ne paraît pas impliquée par la déchirure, l'essentiel des auteurs s'accordent pour poursuivre les injections, de façon à essayer de diminuer le décollement séreux rétinien et le décollement de l'épithélium pigmentaire résiduel et permettre une amélioration fonctionnelle, même partielle.

D'autres patients vont enfin avoir des évolutions défavorables liées à une complication systémique suspectée des anti-VEGF. Il s'agit d'une éventualité rare. Certains patients présentent un

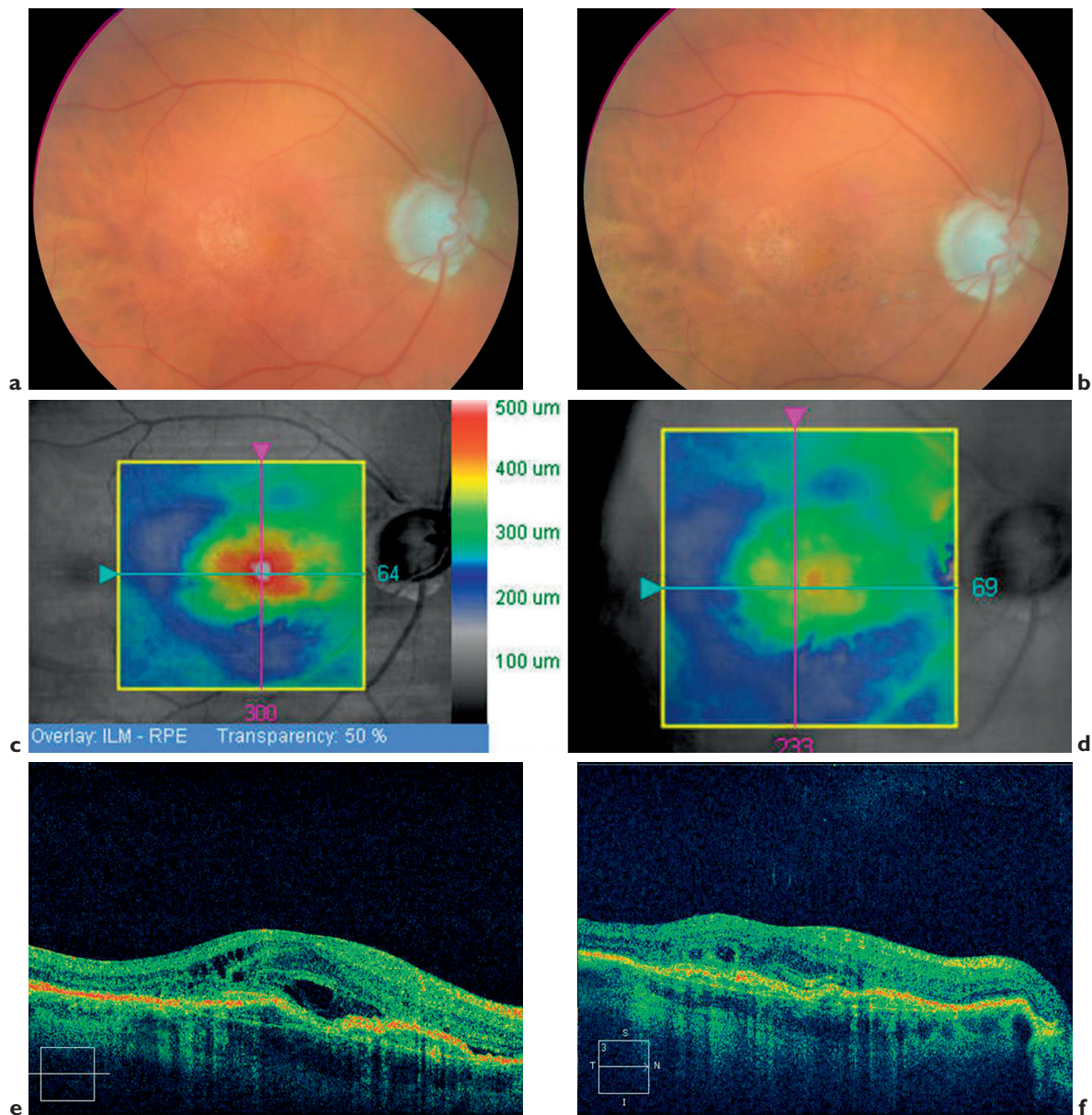


Figure 12-9. Traitement combiné d'une néovascularisation entraînant une exsudation chronique. Clichés en couleurs, cartographie de l'OCT et coupe horizontale de l'OCT avant (a, c, e) et après traitement combiné (b, d, f). Si l'aspect du fond d'œil s'est peu modifié (a, b), on observe une nette diminution de l'exsudation après réalisation d'un traitement combiné (c à f). L'acuité visuelle s'est améliorée, passée de 20/100 à 20/50 sur l'échelle ETDRS. Il persiste un certain degré d'exsudation surmontant la fibrose, ne nécessitant pas de traitement complémentaire.

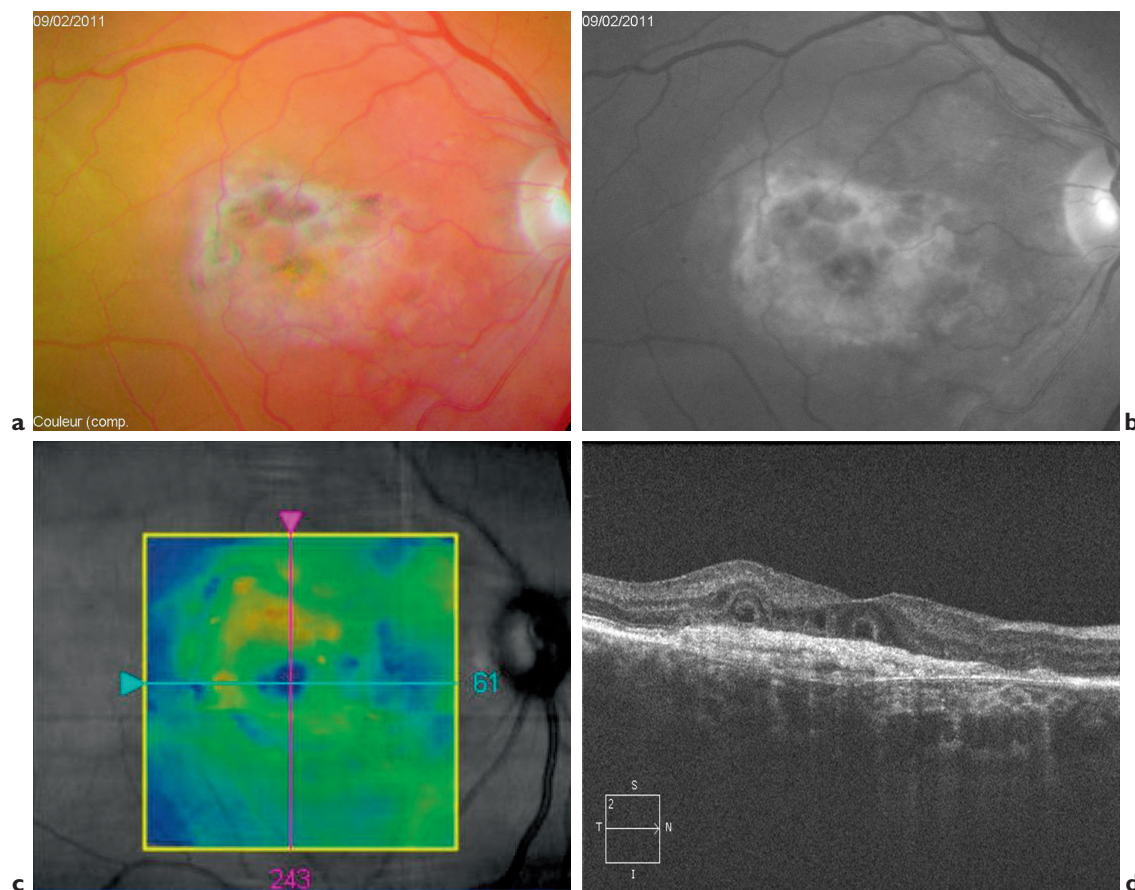


Figure 12-10. Évolution fibrosante d'une néovascularisation choroïdienne. Après la réalisation de huit injections de ramibizumab, l'acuité visuelle a continué à décliner chez cette patiente en raison de l'évolution vers la fibrose. La fibrose se matérialise au fond d'œil sous la forme d'une lésion blanchâtre à bord assez net. La cartographie de l'OCT montre la persistance d'un certain degré d'exsudation. La coupe horizontale de l'OCT matérialise des tubulations intra-rétiniennes qui sont très typiques d'une évolution chronique.

accident vasculaire cérébral alors qu'ils sont en cours de traitement par injection intra-vitréenne d'anti-VEGF.

La responsabilité exacte des anti-VEGF est discutée. En effet, les fortes doses d'anti-VEGF administrées par voie systémique sont accompagnées d'un risque d'accident vasculaire cérébral mais aucune étude randomisée et contrôlée n'a mis en évidence les injections intra-vitréennes de ramibizumab comme un facteur de risque propre de la survenue de ces accidents.

La prudence est probablement de ne pas envisager de réinjection dans les trois mois qui suivent un accident vasculaire constitué ou un accident ischémique transitoire. Dans de tels cas, l'utilisation de la thérapie photodynamique, d'injections

intra-vitréennes de corticoïdes ou l'utilisation de pégaptanib à la place du ramibizumab est parfois proposée.

Synthèse

Les éléments du suivi thérapeutique sont donc aujourd'hui assez clairs et entrés dans la routine. Le suivi thérapeutique repose sur des visites régulières dans lesquelles sont effectués une mesure de l'acuité visuelle, un OCT et un examen du fond d'œil au mieux matérialisé par une rétinographie. Le recours à l'angiographie est plus rare, souvent limité aux cas pour lesquels il existe une discordance entre les éléments de l'acuité visuelle

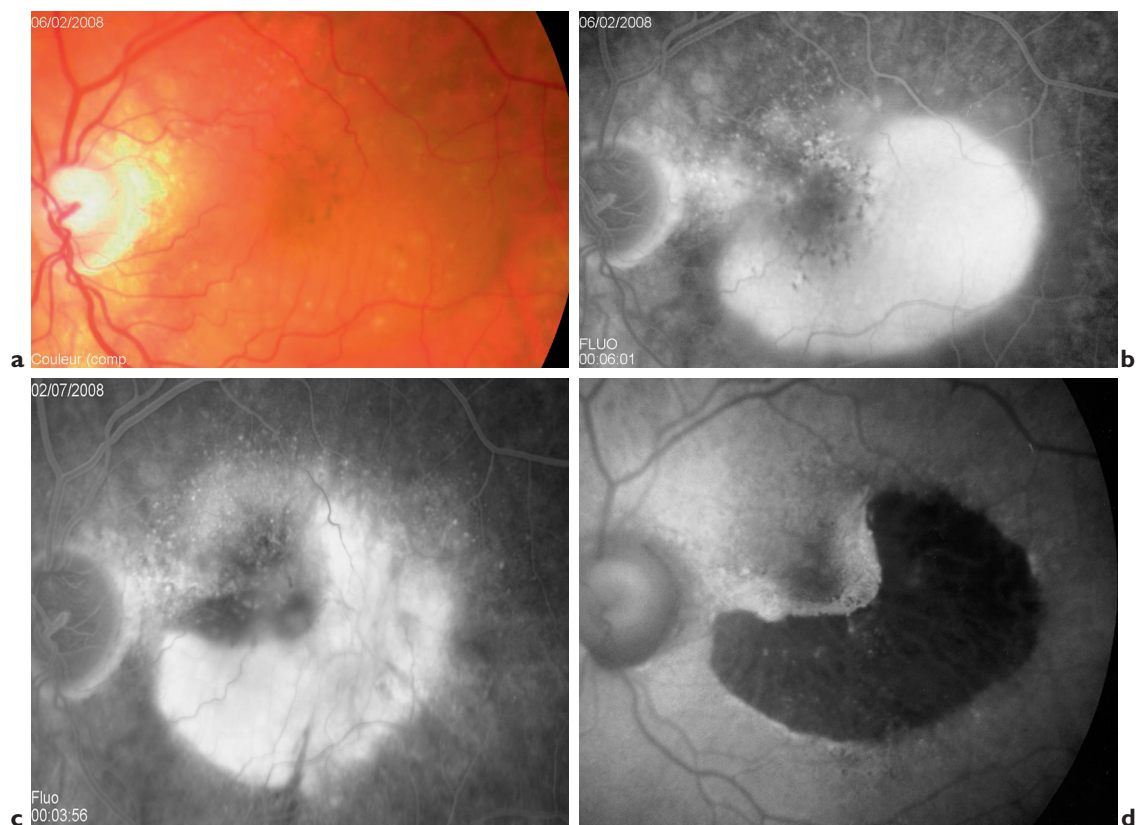


Figure 12-11. Décollement de l'épithélium pigmentaire ayant évolué vers une déchirure de l'épithélium pigmentaire immédiatement après une injection de ranibizumab. Rétinographie en couleur et angiographie avant traitement (a, b). Angiographie et cliché en autofluorescence après traitement (c, d).

Après injection de ranibizumab, une baisse d'acuité visuelle est survenue avec majoration des métamorphopsies. L'angiographie et le cliché en auto-fluorescence matérialisent la dépigmentation de l'épithélium pigmentaire temporal et inférieur donnant un aspect en croissant caractéristique.

et ceux de l'OCT. Cependant, certaines équipes continuent de proposer des angiographies à date fixe, tous les trois mois environ.

Les modalités évolutives des yeux traités par anti-VEGF sont extrêmement variables d'un patient à l'autre. La majorité des patients présente une évolution cyclique avec des phases d'amélioration associées à un assèchement de la rétine sensorielle et des phases de récides plus ou moins sévères. Les différentes stratégies de retraitement ont été décrites plus haut. Ces différentes stratégies doivent être connues et proposées aux patients en fonction de leur évolution clinique. Dans l'état actuel de nos connaissances, certains patients vont avoir besoin d'injections à vie d'anti-VEGF. L'arrêt du traitement est en règle décidé en cas d'évolution très favorable ou à l'inverse en cas d'évolution défavorable vers une cicatrice fibreuse ou atrophique.

Les nouveaux anti-VEGF

Les anti-VEGF de nouvelle génération seront sans doute les VEGF-Trap. L'aflibercept vient d'être comparé au Lucentis dans le cadre d'une étude randomisée et contrôlée. Les résultats cliniques dans les différents groupes analysés étaient similaires, qu'il s'agisse du ranibizumab injecté mensuellement, ou de deux dosages différents d'aflibercept injectés mensuellement, ou surtout qu'il s'agisse de l'aflibercept injecté tous les deux mois après une phase d'induction de 3 injections mensuelles. Cette étude laisse penser que l'aflibercept aurait une durée d'action supérieure à celle du ranibizumab permettant peut-être ainsi de diminuer le nombre d'injections nécessaires.

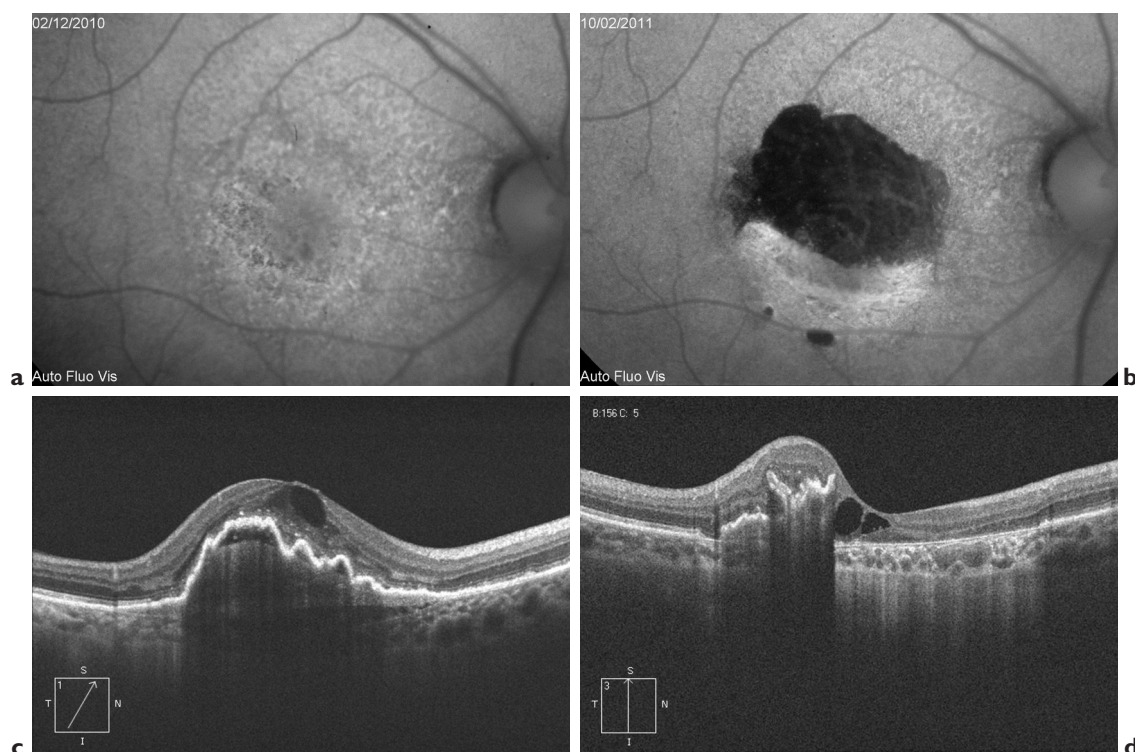


Figure 12-12. Décollement de l'épithélium pigmentaire ayant évolué vers une déchirure de l'épithélium pigmentaire. Cliché en auto-fluorescence avant et après déchirure (a, b), coupe oblique de l'OCT avant (c) et coupe verticale de l'OCT après déchirure de l'épithélium pigmentaire (d).

La comparaison des clichés en auto-fluorescence est très parlante, montrant une zone de dépigmentation centrale. L'OCT avant traitement montre des signes de pré-déchirure avec un épithélium pigmentaire irrégulier et festonné. Après déchirure, on observe une interruption de la couche formée par l'épithélium pigmentaire.

Les anti-VEGF, et surtout les différentes études menées avec le ranibizumab, ont révolutionné le pronostic de la DMLA exsudative et les modalités de prise en charge thérapeutique [30]. Avec le ranibizumab, la règle est d'effectuer une phase d'induction de 3 injections mensuelles, suivie d'une phase d'entretien avec retraitements à la demande. En effet, différentes stratégies de retraitement existent. Mais l'essentiel des auteurs s'accordent sur la nécessité d'un bilan à la fin de la phase d'induction, comportant au minimum acuité visuelle, photographie du fond d'œil et OCT. Pour certains, l'angiographie est nécessaire à ce stade pour mieux préciser les reliquats néovasculaires. La stratégie PrONTO est de loin l'attitude la plus répandue et la plus confortable intellectuellement. Elle est la plus facilement comprise par les patients, les retraitements ayant lieu en cas d'aggravation de la maladie, la surveillance en l'absence de récurrence. Elle se heurte à des difficultés pratiques liées à la lassitude des patients vis-à-vis des contrôles trop fréquents, et la difficulté pour les ophtalmologistes d'assurer un suivi mensuel strict de tous les patients pour des raisons d'emploi du temps. Nous proposons de toujours débiter la surveillance des patients par une stratégie PrONTO avec deux ou trois contrôles mensuels stricts. En l'absence de récurrence, notre attitude est de proposer un espacement prudent associé à une mise en garde très stricte. Les patients doivent pouvoir être revus très rapidement en cas de modification des symptômes, examinés et traités très rapidement en cas de récurrence. En cas de récurrences fréquentes ou incessantes, la stratégie *Inject and Extend* ou les traitements combinés sont alors envisagés avec les réserves décrites plus haut. Quoi qu'il en soit, la dégénérescence maculaire exsudative doit être comprise comme étant une maladie chronique nécessitant une surveillance régulière et des traitements fréquents.

RÉFÉRENCES

1. VEGF INHIBITION STUDY IN OCULAR NEOVASCULARIZATION (V.I.S.I.O.N.) CLINICAL TRIAL GROUP, D'AMICO DJ, MASONSON HN et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration : two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 2006, 113 : 992-1001.
2. FRIEBERG TR, TOLENTINO M, LEVEL STUDY GROUP et al. Pegaptanib sodium as maintenance therapy in neovas-

- cular age-related macular degeneration : the LEVEL study. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 : 1611-1617.
3. KLETTNER A, MÖHLE F, ROIDER J. Intracellular bevacizumab reduces phagocytotic uptake in RPE cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 : 819-824.
4. KLETTNER AK, KRUSE ML, MEYER T et al. Different properties of VEGF-antagonists : Bevacizumab but not Ranibizumab accumulates in RPE cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247 : 1601-1608.
5. GAUDREAU J, FEI D, RUSIT J et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 : 726-733.
6. LU JF, BRUNO R, EPPLER S et al. Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62 : 779-786.
7. CURTIS LH, HAMMILL BG, SCHULMAN KA, COUSINS SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128 : 1273-1279.
8. CARNEIRO AM, BARTHELMES D, FALCÃO MS et al. Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Ophthalmologica*, 2011, 225 : 211-221.
9. THE CATT RESEARCH GROUP. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *NEJM*, 2011, April 28.
10. WEBER M, COHEN SY, TADAYONI R et al. Evolving intravitreal injection technique. *J Fr Ophtalmol*, 2008, 31 : 625-629.
11. KOROBELNIK JF, WEBER M, COHEN SY, GROUPE D'EXPERTS. Recommendations for carrying out intravitreal injections. *J Fr Ophtalmol*, 2009, 32 : 288-289.
12. WONG TY, CHAKRAVARTHY U, KLEIN R et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration : a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2008, 115 : 116-126.
13. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355 : 1419-1431.
14. REGILLO CD, BROWN DM, ABRAHAM P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145 : 239-248.
15. BROWN DM, KAISER PK, MICHELS M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355 : 1432-1444.
16. BROWN DM, MICHELS M, KAISER PK et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration : Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 2009, 116 : 57-65.
17. FUNG AE, LALWANI GA, ROSENFELD PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143 : 566-583.
18. LALWANI GA, ROSENFELD PJ, FUNG AE et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*, 2009, 148 : 43-58.
19. ROTHENBUEHLER SP, WAEBER D, BRINKMANN CK et al. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147 : 831-837.
20. KANG S, ROH YJ. One-year results of intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degenera-

- tion and clinical responses of various subgroups. *Jpn J Ophthalmol*, 2009, *53* : 389-395.
21. QUERQUES G, AZRYA S, MARTINELLI D et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration : 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol*, 2010, *94* : 292-296.
 22. DADGOSTAR H, VENTURA AA, CHUNG JY et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2009, *116* : 1740-1747.
 23. COHEN SY, DUBOIS L, TADAYONI R et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*, 2009, *148* : 409-413.
 24. SPAIDE R. Ranibizumab according to need : a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007, *143* : 679-680.
 25. SPAIDE RF. The as-needed treatment strategy for choroidal neovascularization : a feedback-based treatment system. *Am J Ophthalmol* 2009, *148* : 1-3.
 26. GUPTA OP, SHIENBAUM G, PATEL AH et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*, 2010, *117* : 2134-2140.
 27. ENGELBERT M, ZWEIFEL SA, FREUND KB. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified "treat and extend" dosing regimen of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina*, 2010, *30* : 1368-1375.
 28. ENGELBERT M, ZWEIFEL SA, FREUND KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2009, *29* : 1424-1431.
 29. OUBRAHAM H, COHEN SY, SAMIMI S et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed : a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2011, *31* : 26-30.
 30. MITCHELL P, KOROBELNIK JF, LANZETTA P et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration : evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*, 2010, *94* : 2-13.

Les traitements combinés

S. Razavi

Les inhibiteurs du VEGF sont aujourd'hui le traitement de première intention des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. Les anticorps anti-VEGF ont montré, au cours d'études randomisées multicentriques, une efficacité largement supérieure à la monothérapie par photothérapie dynamique à la vertéporfine [1-3]. Cependant, un suivi mensuel des patients, ainsi que de fréquentes injections intra-vitréennes d'anti-VEGF, sont nécessaires afin d'obtenir des résultats équivalents aux injections mensuelles systématiques [4, 5]. Après la phase d'induction initiale, la diminution de la fréquence des injections intra-vitréennes à une injection tous les 3 mois entraîne la perte du gain d'acuité visuelle obtenu initialement [6]. Par ailleurs, la durée du suivi et du traitement par les anti-VEGF en monothérapie étant inconnue actuellement, il est difficile de prévoir la compliance des patients à long terme au traitement.

Ces considérations ont motivé la recherche de stratégies thérapeutiques combinant des agents pharmaceutiques ayant des modes d'action différents permettant la diminution de la fréquence des récurrences néovasculaires ainsi que des injections intra-vitréennes [7-23].

Bases physiopathologiques

Il existe trois voies permettant la diminution de l'activité néovasculaire :

- les inhibiteurs de l'angiogenèse comprenant les anticorps anti-VEGF et le VEGF-Trap ;

- l'occlusion photochimique des néovaisseaux choroïdiens par la photothérapie dynamique à la vertéporfine ;

- les corticostéroïdes, notamment la dexaméthasone et la triamcinolone.

Les inhibiteurs du VEGF agissent principalement sur les néovaisseaux récents à un stade immature et n'ont pas d'effet sur ceux déjà formés qui ont acquis des péricytes [24]. Les anti-angiogéniques ont une durée d'action limitée, ce qui explique la nécessité d'injections régulières afin d'inhiber la reprise de l'activité néovasculaire.

La PDT à la vertéporfine entraîne une occlusion des néovaisseaux choroïdiens mais s'accompagne d'une ischémie transitoire responsable de la libération de VEGF et de facteurs pro-inflammatoires favorisant les récurrences néovasculaires [25]. La combinaison de la PDT à un anti-VEGF, associée éventuellement à un corticostéroïde pourrait diminuer les récurrences néovasculaires et la fréquence des retraitements [7].

Les corticostéroïdes inhibent la formation des métallo-protéinases nécessaires à la migration des cellules endothéliales, ce qui correspond à une des phases initiales de la néo-angiogenèse. Par ailleurs, les corticostéroïdes ont un puissant effet anti-inflammatoire. Plusieurs études ont montré le rôle de l'inflammation dans la survenue de la néovascularisation choroïdienne [23, 26, 27].

L'hypothèse d'un effet cumulatif des traitements combinés a été vérifiée récemment par Debeve [28] dans un modèle de membrane chorioallantoïdienne. Dans ce modèle, l'effet vaso-occlusif du ranibizumab et de la PDT à la vertéporfine en

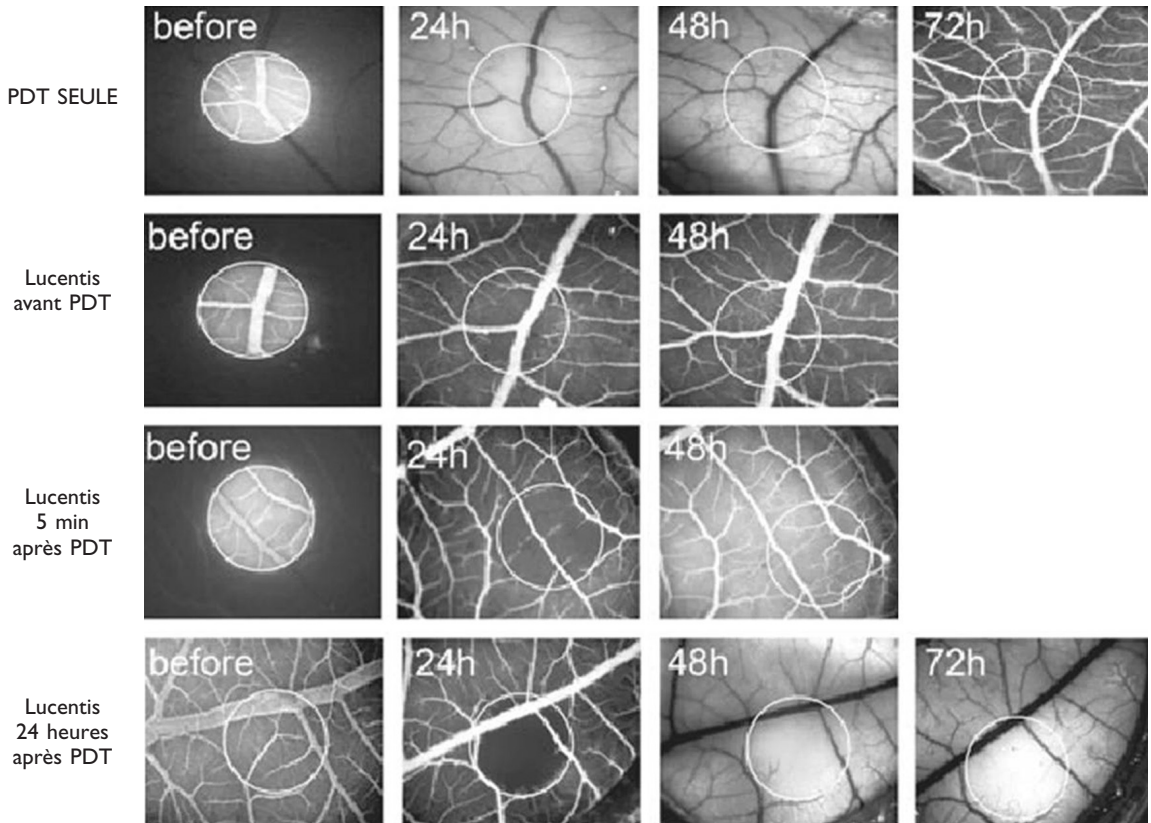


Figure 13-1. Effet des traitements combinés sur une membrane chorioallantoïdienne. Le traitement combiné PDT + ranibizumab entraîne une occlusion vasculaire plus prolongée que la PDT seule. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la PDT est réalisée 24 heures avant l'exposition à l'anti-VEGF. (D'après Debeve E [28], reproduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons.)

monothérapie ainsi que de la combinaison de ces traitements a été étudié. Après PDT, il existe une occlusion des capillaires observée à la 24^e heure. Cependant, dès le deuxième jour, on observe la repermeabilisation des capillaires et la reprise de la prolifération néovasculaire. La combinaison du ranibizumab à la PDT entraîne une augmentation de la durée de l'occlusion vasculaire. Les auteurs ont recherché la séquence de traitement optimal en utilisant l'anti-VEGF 5 minutes avant la PDT, 5 minutes après la PDT, 3 heures et enfin 24 heures après la PDT. Les meilleurs résultats ont été obtenus en exposant la membrane au ranibizumab 24 heures après la PDT. Ces observations soulignent l'importance de la séquence d'utilisation des différents composants des traitements combinés (Figure 13-1).

La première étude évaluant un traitement combiné par ranibizumab et PDT a été l'étude FOCUS [11, 29]. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, d'une durée de 2 ans, dont le but est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab

en injections intravitréennes mensuelles associées à la photothérapie dynamique. Les patients ont été divisés en deux groupes : le premier groupe a eu des injections intra-vitréennes mensuelles de ranibizumab associées, une semaine avant la première injection, à une séance de photothérapie dynamique à la vertéporfine, renouvelée en cas de récurrence tous les 3 mois. Le second groupe a été traité par PDT seule. À la fin de la seconde année, les patients ayant eu un traitement combiné associant PDT et ranibizumab ont en moyenne gagné 4,6 lettres d'acuité visuelle tandis que les patients traités par PDT seule ont perdu 7,8 lettres. Par ailleurs 25 % des patients ayant eu un traitement combiné ont gagné plus de 3 lignes ETDRS d'acuité visuelle contre 7 % des patients traités par PDT seule.

Depuis, de nombreuses études, la plupart non randomisées, concernant les traitements combinés ont été publiées [7-23]. Il existe, cependant, plusieurs études prospectives randomisées récentes comparant les traitements combinés à la monothérapie par anti-VEGF.

Études prospectives, randomisées, en faveur des traitements combinés

Étude VIA [22]

Il s'agit d'une étude randomisée, en double insu, contrôlée. Les patients ont été répartis en trois groupes. Le premier groupe de patients a été traité par un traitement combiné associant une PDT à demi-fluence (25 J/cm²) suivie, deux heures plus tard, d'une injection intravitréenne de 1,25 mg de bévacyzumab. Le second groupe a été traité par PDT au quart de la fluence habituelle (12 J/cm²) suivie de l'injection de bévacyzumab. Le dernier groupe a été traité par bévacyzumab seul. Les patients ont été suivis tous les mois pendant 6 mois. En cas de récurrence néovasculaire, ils ont été traités par anti-VEGF associé éventuellement à la PDT selon le groupe. Au sixième mois, les patients ayant eu un traitement combiné ont eu besoin de 2,8 injections dans le groupe 1 et 2,5 injections dans le groupe 2. Les patients traités par monothérapie anti-VEGF ont nécessité 5,1 injections. 30 % des patients ayant eu un traitement combiné n'ont eu besoin que de l'unique traitement combiné initial. Les patients ayant eu un traitement combiné ont gagné en moyenne +6,3 lettres ETDRS (PDT demi-fluence) et +14,1 lettres ETDRS (PDT quart de fluence). Ceux ayant un traitement par monothérapie ont gagné 10,8 lettres (Figure 13-2).

Étude bévacyzumab + low fluence PDT

Une autre étude prospective randomisée [15] a comparé la monothérapie par bévacyzumab au traitement combiné par anti-VEGF suivi d'une PDT à demi-fluence. Les patients ont été retraités par injection intravitréenne de bévacyzumab en cas de récurrence. À un an, les patients traités par anti-VEGF seul ont nécessité 4,6 injections intravitréennes et ceux ayant eu un traitement combiné 2,8 injections. En ce qui concerne le gain d'acuité visuelle, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Étude RADICAL [30]

L'étude RADICAL est une étude prospective multicentrique randomisée. Les patients ont été divisés en quatre groupes : le premier groupe a eu une monothérapie par ranibizumab, le second

groupe a eu un traitement combiné associant PDT à demi-fluence et ranibizumab. Les deux derniers groupes ont eu un traitement triple comprenant une injection intra-vitréenne de ranibizumab et 0,5 mg de dexaméthasone précédée d'une PDT à demi-fluence ou au quart de la fluence habituelle selon le groupe. À un an, le groupe qui a eu un traitement triple avec la PDT à demi-fluence a eu statistiquement moins d'injections intravitréennes que le groupe traité par monothérapie (3,00 injections versus 5,4). Les patients ayant eu la bithérapie par PDT et ranibizumab ont nécessité 4,0 injections au cours du suivi. La différence d'acuité visuelle entre les groupes n'est pas statistiquement significative.

Étude EVEREST

En cas de vasculopathies polypoidales idiopathiques, plusieurs études ont montré l'efficacité limitée des anti-VEGF en monothérapie [20, 31-35]. L'étude EVEREST [36] est une étude randomisée, multicentrique, en double insu, contrôlée qui a inclus des patients ayant une vasculopathie polypoidale. Les patients, tirés au sort, ont été traités soit par ranibizumab, soit par une PDT à la fluence standard, soit par une combinaison de ces deux traitements. Les résultats à 6 mois montrent une régression des polypes visibles en angiographie au vert d'indocyanine très nettement supérieure dans le groupe ayant eu un traitement combiné (78 %) par rapport au groupe ayant été traité par ranibizumab seul (29 %). Ces deux groupes de patients ont eu un gain d'acuité visuelle comparable (+10,9 versus +9,2 lettres). Les résultats de cette étude montrent l'intérêt d'un traitement combiné en première intention dans la prise en charge des vasculopathies polypoidales (Figure 13-3).

Études prospectives, randomisées, ne retrouvant pas d'intérêt aux traitements combinés

Étude MONTBLANC [37]

L'étude MONTBLANC est une étude multicentrique, randomisée, en double insu. Au cours de cette étude, les patients ayant des néovaisseaux choroïdiens ont été tirés au sort et traités soit par une monothérapie par ranibizumab, soit par un traitement combiné associant PDT à fluence

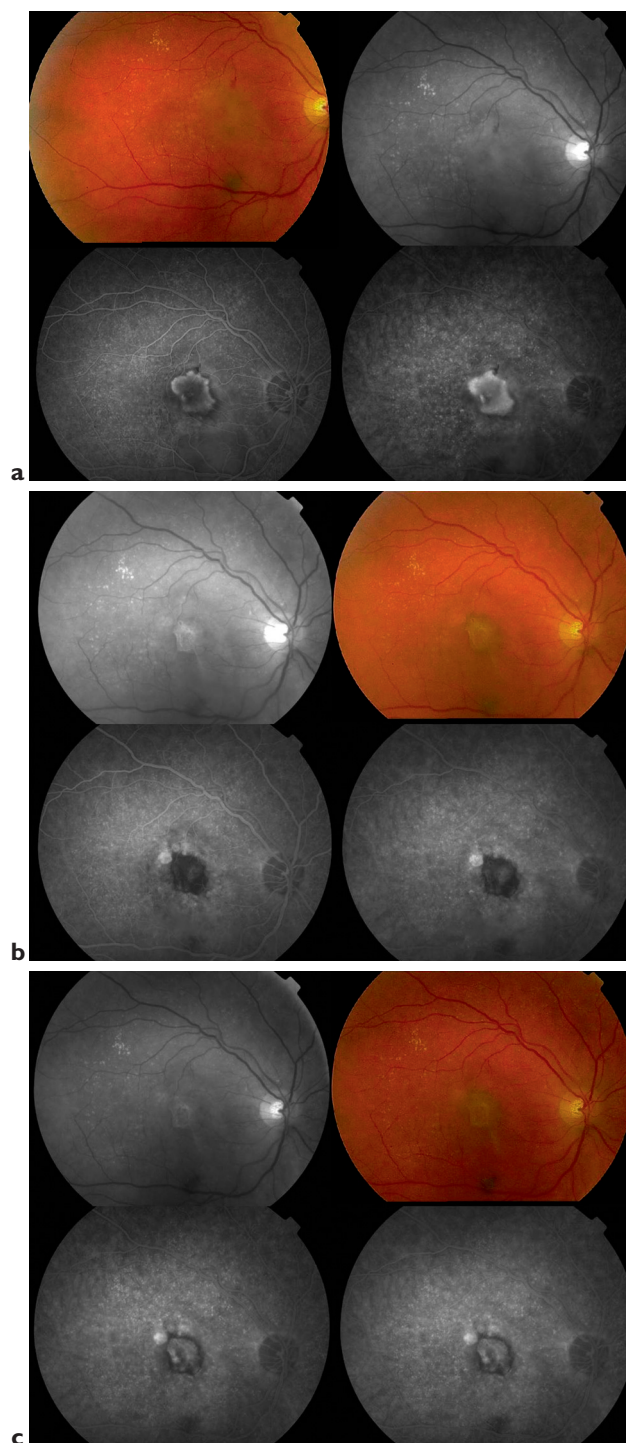


Figure 13-2. Traitement combiné associant une PDT et trois injections intravitréennes de ranibizumab. (a) Membrane néovasculaire visible de la DMLA. Une PDT à la vertéporfine suivie de 3 injections intra-vitréennes mensuelles de ranibizumab est réalisée. (b) Au 3^e mois, la membrane est fibreuse et inactive. (c) Absence de récurrence néovasculaire au 6^e mois.

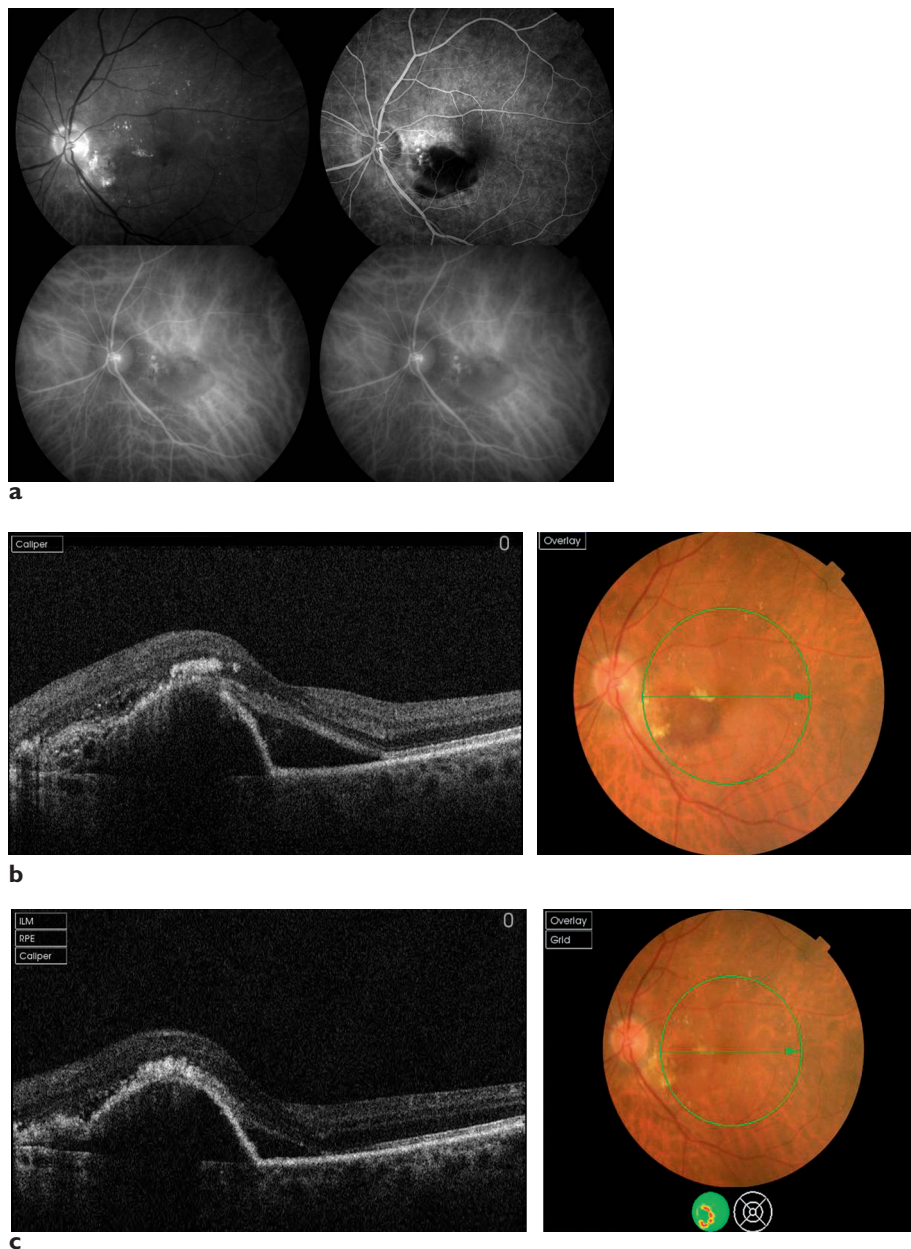


Figure 13-3. Vasculopathie polypoidale. (a et b) Vasculopathie polypoidale compliquée d'un décollement hémorragique de l'épithélium pigmentaire. Les dilatations polypoidales sont visibles en angiographie ICG. (c) Après 3 injections intravitréennes de ranibizumab le décollement de l'épithélium pigmentaire persiste.

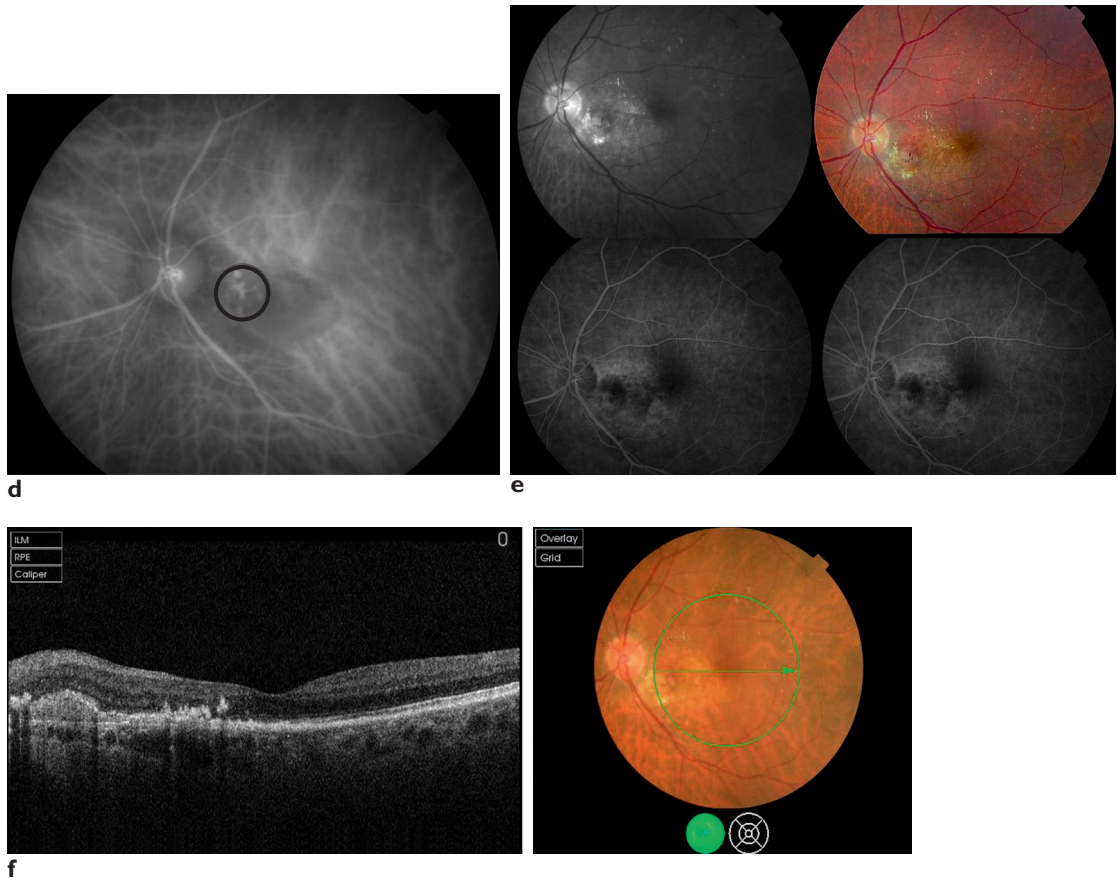


Figure 13-3. (suite) (d) Spot de PDT. (e et f) Trois mois après un traitement combiné associant une PDT sur les polypes, suivie de 3 injections intravitréennes de ranibizumab. L'hémorragie et le décollement de l'épithélium pigmentaire ont disparu.

standard suivie de 3 injections de ranibizumab. Par la suite les patients ont reçu des injections de ranibizumab à la demande (associées à une PDT dans le groupe qui a un traitement combiné). À un an, les patients ayant eu une monothérapie par anti-VEGF ont nécessité 5,1 injections et gagné 4,4 lettres d'acuité visuelle et ceux ayant eu un traitement combiné 4,8 injections et gagné 2,5 lettres.

Étude DENALI [38]

L'étude DENALI est une étude multicentrique, randomisée, en double insu. Les patients ont été tirés au sort, répartis en 3 groupes et traités soit par une monothérapie par ranibizumab mensuelle à titre systématique, soit par un traitement combiné à la demande avec une PDT à fluence standard, soit par un traitement combiné avec une PDT à demi-fluence. À un an, les patients ayant eu un traitement combiné avec une PDT à fluence standard ont nécessité 5,1 injections de ranibizu-

mab et ceux ayant eu une PDT à fluence réduite, 5,7 injections. Le groupe de patients traités par monothérapie par anti-VEGF ayant eu des injections mensuelles obligatoires, il n'est pas possible de comparer le nombre de traitements entre les différents groupes. Les patients traités par anti-VEGF seul ont gagné 8,1 lettres d'acuité visuelle et ceux ayant eu un traitement combiné ont gagné 5,3 lettres (PDT à fluence standard) et 4,4 lettres (PDT à fluence réduite).

Indications et réalisation pratique des traitements combinés

Eu égard aux résultats discordants des études, il n'y a pas de consensus actuellement sur la place des traitements combinés dans l'arsenal thérapeutique de la DMLA exsudative. Il peut

être pertinent d'envisager un traitement combiné lorsque les néovaisseaux ne répondent pas suffisamment à la monothérapie par anti-VEGF, notamment en cas de décollement de l'épithélium pigmentaire vascularisé ou de vasculopathie polypoidale. En cas de récurrence néovasculaire trop fréquente après monothérapie par anti-VEGF, ou si la compliance du patient au traitement est insuffisante, un traitement combiné peut être tenté afin de diminuer la fréquence des récurrences.

Séquence des traitements

Dans le modèle animal, l'efficacité maximale du traitement combiné s'observe lorsque l'anti-VEGF est utilisé 24 heures après la photothérapie dynamique. Bien qu'il n'y ait pas de consensus actuellement, il semble souhaitable de pratiquer la première injection d'anti-VEGF au cours des premiers jours suivant la photothérapie dynamique [28]. En cas de décollement de l'épithélium pigmentaire très bulleux, il existe un risque de déchirure qui justifie alors les injections d'anti-VEGF dans un premier temps afin d'obtenir un affaissement du décollement de l'épithélium pigmentaire, suivi alors de la réalisation de la PDT (Figure 13-4).

Fluence de la PDT

Les études randomisées n'ont pas montré d'effet secondaire après réalisation d'une PDT à fluence normale [36-38]. En particulier, il n'existe pas d'ischémie choroïdienne durable et délétère mise en évidence après le traitement. La PDT avec une fluence réduite en combinaison semble aussi efficace qu'à fluence standard [15, 22, 39]. Il paraît donc raisonnable de pratiquer la PDT avec une fluence de 50 % par rapport à la fluence standard, soit 25 J/cm² pendant 83 secondes.

Phase d'induction des traitements combinés

La plupart des études comprennent une phase d'induction avec une PDT suivie de 3 injections mensuelles d'anti-VEGF. Par la suite, les anti-VEGF sont injectés à la demande (*pro re nata*). En cas de retraitement éventuel par photothérapie

dynamique, il est nécessaire d'espacer les séances d'au moins trois mois.

Corticostéroïdes

Eu égard aux effets secondaires des injections de corticoïdes, notamment le risque d'hypertonie oculaire, ainsi qu'à l'absence d'AMM dans cette indication, les traitements triples devraient être réservés aux très rares cas ne répondant pas à la monothérapie par anti-VEGF et après échec d'une bithérapie.

- Les résultats des différentes études publiées concernant les traitements combinés des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA ne permettent pas de dégager un consensus sur la place de ces traitements.
- Le traitement des néovaisseaux choroïdiens repose, en première intention, sur les injections intravitréennes d'anti VEGF en monothérapie.
- Lorsque les néovaisseaux choroïdiens ne répondent pas aux anti-VEGF seuls, ou lorsque les récurrences sont trop fréquentes, ou si le patient a une compliance insuffisante aux traitements, il est possible d'envisager un traitement combinant PDT à la vertéporfine et injections intravitréennes d'anti VEGF.
- Il semble raisonnable de pratiquer la PDT avec une fluence de 50 % par rapport à la fluence standard, soit 25 J/cm² pendant 83 secondes.

Eu égard aux effets secondaires des injections de corticoïdes, notamment le risque d'hypertonie oculaire, ainsi qu'à l'absence d'AMM dans cette indication, les traitements triples devraient être réservés aux très rares cas de néovaisseaux ne répondant pas à la monothérapie par anti-VEGF et après échec d'une bithérapie.

- Les études concernant les vasculopathies polypoidales mettent en évidence les très bons résultats des traitements combinés et semblent montrer l'intérêt d'un traitement combiné associant PDT et ranibizumab, en première intention.

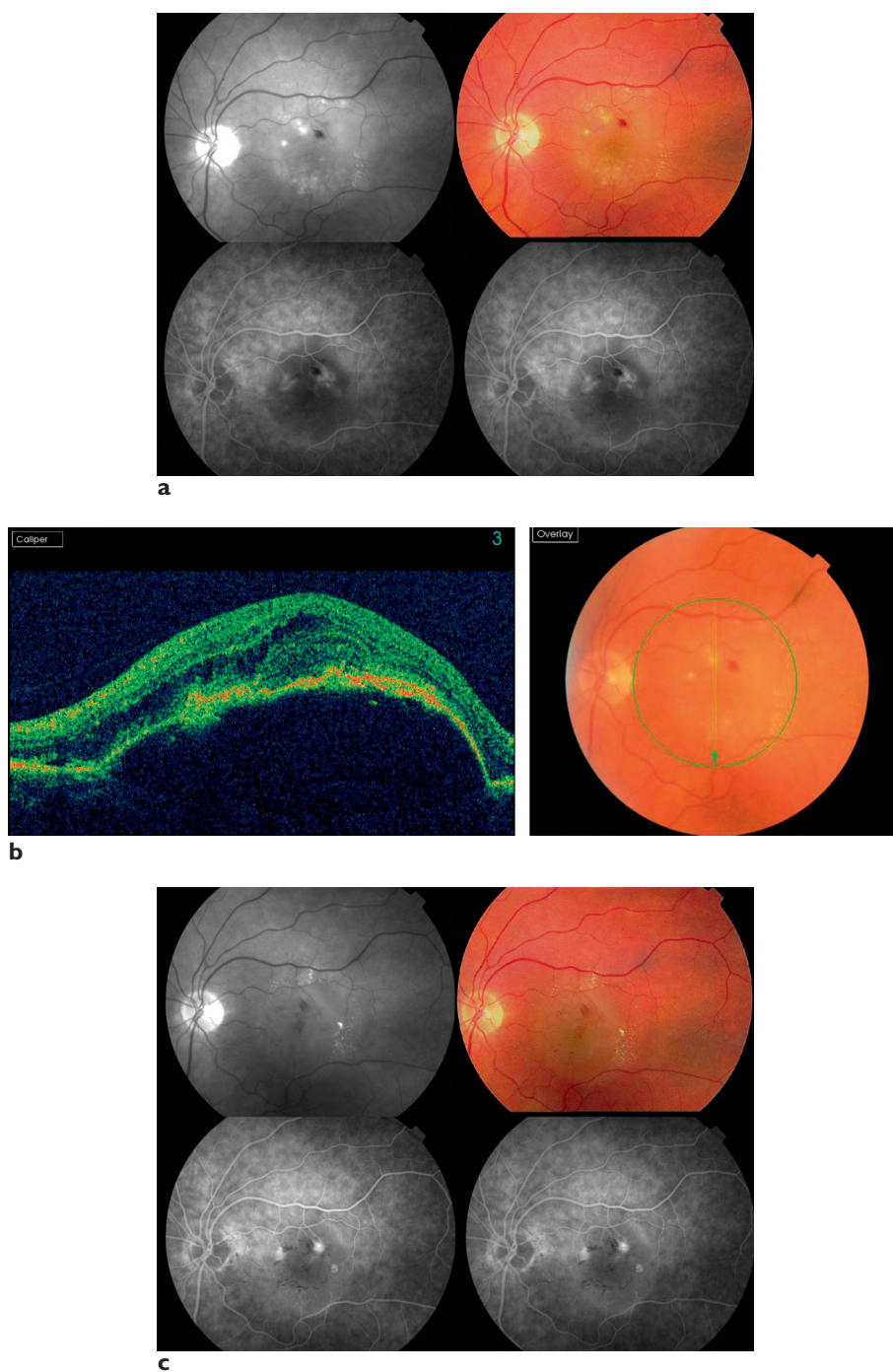


Figure 13-4. Anastomoses chorioretiniennes avec décollement de l'épithélium pigmentaire. (a et b) Anastomoses chorioretiniennes et décollement de l'épithélium pigmentaire. (c) Après 3 injections intravitréennes de ranibizumab, les anastomoses sont toujours présentes.

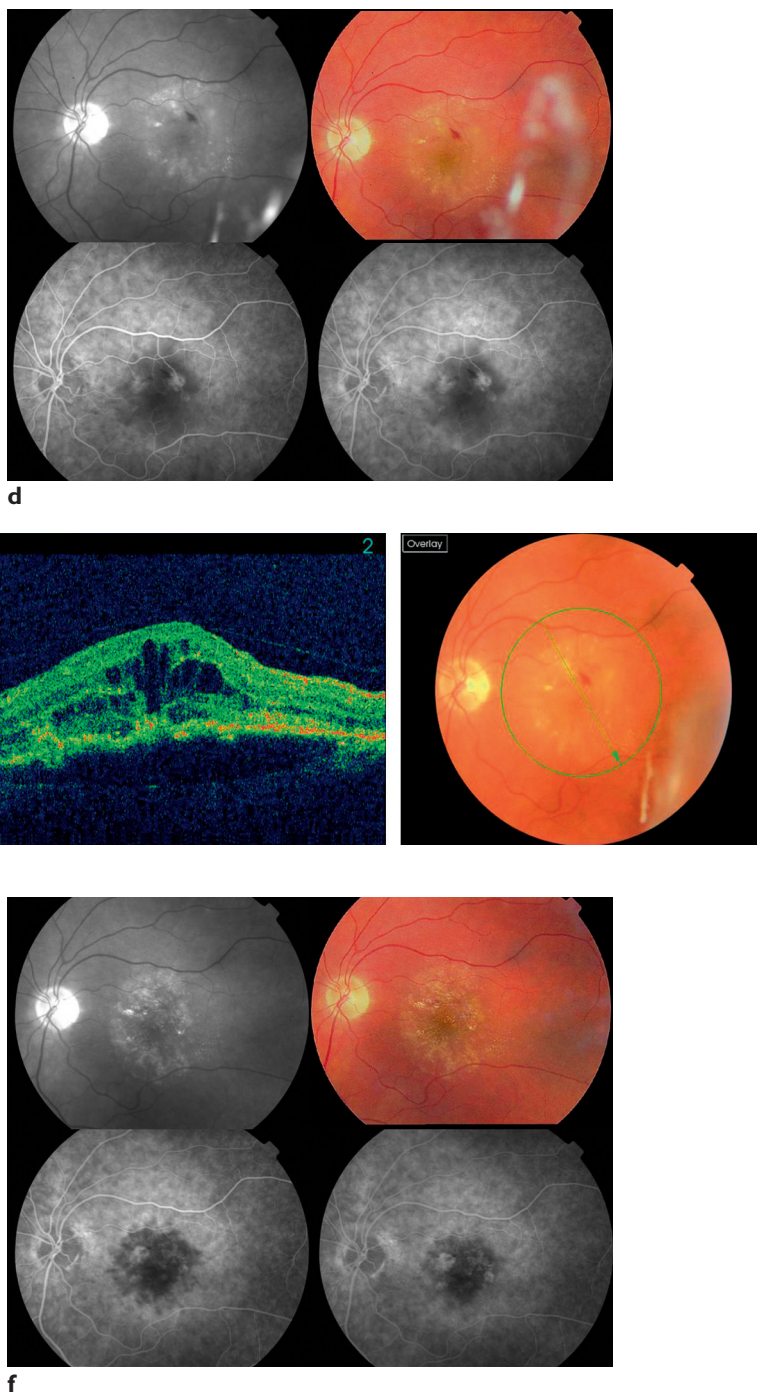


Figure 13-4. (suite) (d et e) 10 jours après une injection intravitréenne de 2 mg de triamcinolone et 0,5 mg de ranibizumab : le décollement de l'EP a nettement diminué. On note la présence de cristaux de triamcinolone dans la cavité vitréenne. Il persiste du liquide intra-rétinien en OCT. Une PDT à la vertéporfine à demi-fluence est alors réalisée. (f et g) Trois mois après traitement triple, disparition de l'activité néovasculaire.

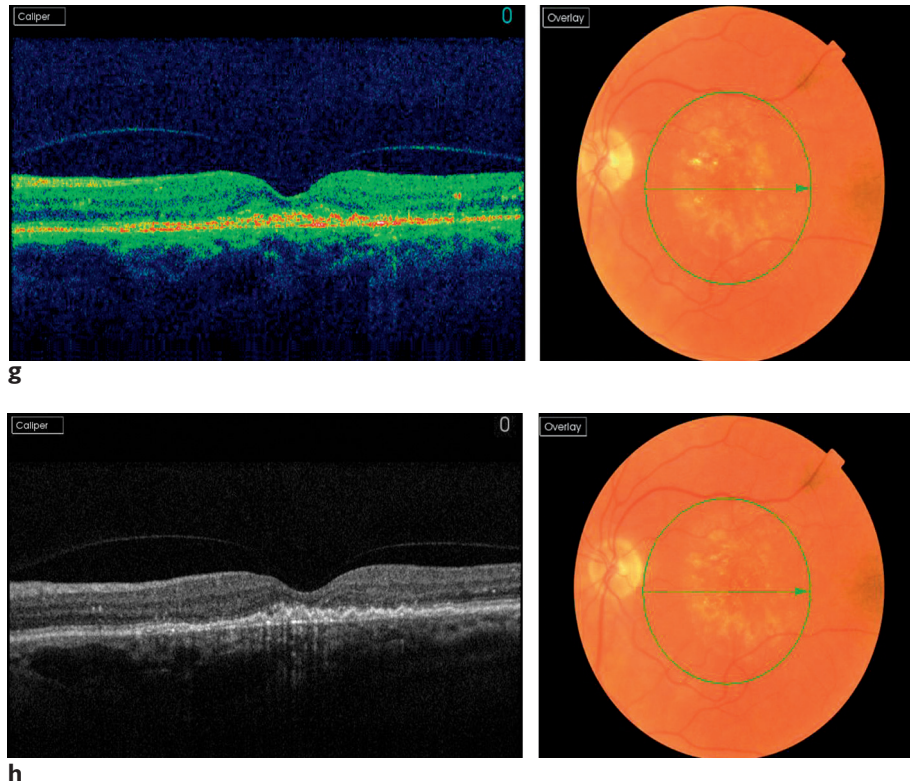


Figure 13-4. (suite) (h) Absence de récidence au 6^e mois.

RÉFÉRENCES

1. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, *355* : 1419-1431.
2. ROSENFELD PJ, RICH RM, LALWANI GA. Ranibizumab : Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006, *19* : 361-372.
3. BROWN DM, KAISER PK, MICHELS M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, *355* : 1432-1444.
4. COHEN SY, DUBOIS L, TADAYONI R et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*, 2009, *148* : 409-413.
5. QUERQUES G, AZRYA S, MARTINELLI D et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration : 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol*, 2010, *94* : 292-296.
6. REGILLO CD, BROWN DM, ABRAHAM P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*, 2008, *145* : 239-248.
7. SHAH GK, SANG DN, HUGHES MS. Verteporfin combination regimens in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2009, *29* : 133-148.
8. KUMAR A, GOPALAKRISHNAN K, SINHA S. Combination photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration in a North Indian population : a pilot study. *Retina*, 2008, *28* : 1296-1301.
9. AGGIO FB, MELO GB, HOFLING-LIMA AL, EID FARAH M. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*, 2006, *84* : 831-833.
10. AHMADIEH H, TAEI R, SOHEILIAN M et al. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*, 2008, *18* : 297-300.
11. ANTOSZYK AN, TUOMI L, CHUNG CY, SINGH A. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS) : year 2 results. *Am J Ophthalmol*, 2008, *145* : 862-874.
12. BAKRI SJ, COUCH SM, MCCANNEL CA, EDWARDS AO. Same-day triple therapy with photodynamic therapy, intravitreal dexamethasone, and bevacizumab in wet age-related macular degeneration. *Retina*, 2009, *29* : 573-578.
13. BASHSHUR ZF, SCHAKAL AR, EL-MOLLAYESS GM et al. Ranibizumab monotherapy versus single-session verteporfin photodynamic therapy combined with as-needed ranibizumab treatment for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2011, *31* : 636-644.
14. COSTA RA, JORGE R, CALUCCI D et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization

- associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245 : 1273-1280.
15. COSTAGLIOLA C, ROMANO MR, RINALDI M et al. Low fluence rate photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 : 180-184.
 16. DHALLA MS, SHAH GK, BLINDER KJ et al. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*, 2006, 26 : 988-993.
 17. HARA R, KAWAJI T, INOMATA Y et al. Photodynamic therapy alone versus combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration without polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 : 931-936.
 18. KAISER PK, BOYER DS, GARCIA R et al. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2009, 116 : 747-755, 755 e741.
 19. LAZIC R, GABRIC N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007, 114 : 1179-1185.
 20. MOON SW, KIM MS, KIM ES et al. Photodynamic Therapy Combined with Intravitreal Injection of Vascular Endothelial Growth Factor Antibody for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmologica*, 2011, 225 : 169-175.
 21. RISHI P, SHROFF D, RISHI E. Combined photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab as primary treatment for subretinal neovascular membrane (SRNVM) associated with type 2 idiopathic macular telangiectasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246 : 619-621.
 22. POTTER MJ, CLAUDIO CC, SZABO SM. A randomised trial of bevacizumab and reduced light dose photodynamic therapy in age-related macular degeneration : the VIA study. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 : 174-179.
 23. AUGUSTIN AJ, PULS S, OFFERMANN I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration : verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina*, 2007, 27 : 133-140.
 24. ERBER R, THURNHER A, KATSEN AD et al. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms. *Faseb J*, 2004, 18 : 338-340.
 25. MOON JW, KIM YJ, KHWARG SI et al. Chorioretinal ischemia and angiogenic milieu following photodynamic therapy. *Curr Eye Res*, 2010, 35 : 314-321.
 26. AMBATI J, ANAND A, FERNANDEZ S et al. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat Med*, 2003, 9 : 1390-1397.
 27. AMBATI J, AMBATI BK, YOO SH et al. Age-related macular degeneration : etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*, 2003, 48 : 257-293.
 28. DEBEFVE E, PEGAZ B, BALLINI JP, VAN DEN BERGH H. Combination therapy using verteporfin and ranibizumab, optimizing the timing in the CAM model. *Photochem Photobiol*, 2009, 85 : 1400-1408.
 29. HEIER JS, BOYER DS, CIULLA TA et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration : year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124 : 1532-1542.
 30. ClinicalTrials.gov identifier : NCT00492284
 31. LEE SY, KIM JG, JOE SG et al. The therapeutic effects of bevacizumab in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Korean J Ophthalmol*, 2008, 22 : 92-99.
 32. LAI TY, CHAN WM, LIU DT et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92 : 661-666.
 33. GOMI F, SAWA M, SAKAGUCHI H et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92 : 70-73.
 34. RUAMVIBOONSUK P, TADARATI M, VANICHVARANONT S et al. Photodynamic therapy combined with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy : results of a 1-year preliminary study. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 : 1045-1051.
 35. KOKAME GT, YEUNG L, LAI JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy : 6-month results. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 : 297-301.
 36. ClinicalTrials.gov identifier : NCT00674323
 37. ClinicalTrials.gov identifier : NCT00433017
 38. ClinicalTrials.gov identifier : NCT00436553
 39. CHEN E, BROWN DM, WONG TP et al. Lucentis using Visudyne study : determining the threshold-dose fluence of verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative macular degeneration. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4 : 1073-1079.

Rééducation orthoptique basse vision

14

M.-P. Beaunoir

Généralités

La rééducation est l'ensemble des moyens mis en œuvre pour optimiser la vision résiduelle des patients malvoyants. En France, l'orthoptiste est l'intervenant principal de cette rééducation. La prise en charge de la personne déficiente visuelle est une réadaptation puisqu'il ne s'agit pas de chercher à normaliser un état, mais de permettre l'adaptation à une lésion irréversible et bilatérale. La population adulte la plus concernée est celle des patients souffrant de DMLA.

Chez ces personnes présentant une lésion de la rétine centrale, le retentissement est majeur puisque sont atteintes toutes les tâches en rapport avec la participation de la vision centrale : fixation, poursuite, perception des détails (plus particulièrement lecture, reconnaissance des visages), coordination oculo-manuelle précise (l'écriture, et plus généralement les situations nécessitant la réalisation d'un geste ajusté). La vision périphérique, la plupart bien conservée et responsable de la perception globale, permet de pouvoir se déplacer et de capter l'environnement.

L'adaptation au scotome central s'obtient en transférant les rôles de la macula atteinte vers une (ou plusieurs) zone rétinienne périphérique appelée PRL (*preferred retinal locus*). Cette zone, recherchée par le déplacement du regard, est entraînée pour devenir de façon automatique le point de chute rétinien du regard pour fixer, suivre un objet, identifier, et diriger le geste. Du fait de la capacité de discrimination moindre du PRL, il sera nécessaire de rechercher et d'entraîner le patient à utiliser un

ou plusieurs systèmes grossissants pour réaliser de nouveau certaines tâches.

Il y a quelques années, avant l'arrivée des nouveaux traitements de la DMLA exsudative, la rééducation était proposée souvent après le traitement par photocoagulation de la lésion, lorsque la vision s'était stabilisée, généralement à un niveau assez bas. À l'heure actuelle, le suivi par injections intra-vitréennes a transformé la prise en charge clinique des patients puisqu'il nécessite une surveillance régulière assez rapprochée, l'OCT étant le moyen d'exploration le plus efficace pour détecter une récurrence néovasculaire, souvent avant les signes fonctionnels précurseurs perçus par le patient. La DMLA est devenue une maladie chronique surveillée régulièrement et ne pouvant plus être considérée comme guérie mais en phase de stabilisation. Il devient opportun de se poser la question du moment auquel proposer la rééducation au patient, celle-ci ne devant plus suivre un constat d'échec de la thérapie, mais plutôt se faire en parallèle avec le suivi clinique. La personne doit être informée de l'existence de cette rééducation, de façon à ce qu'elle puisse lui être proposée au bon moment, lorsque la situation visuelle devient source de handicap.

La rééducation est effectuée préférentiellement à proximité du domicile du patient, pour limiter les contraintes de déplacement, et éventuellement intervenir directement dans son lieu de vie. La mise en place de la rééducation se fait après réalisation d'un bilan basse vision qui définit les orientations de la prise en charge orthoptique.

La participation de l'orthoptiste auprès d'une personne atteinte de DMLA s'intègre soit dans

une prise en charge simplifiée où le nombre d'intervenants est limité, en général aux « trois O » (ophtalmologiste, opticien et orthoptiste), soit dans une prise en charge plus large qui nécessite l'entrée en jeu d'autres professionnels : rééducateur de locomotion, AVJiste, ergothérapeute, ORL, gériatre, neuropsychologue, psychologue... En pratique l'orthoptiste est souvent le seul rééducateur intervenant auprès du patient atteint de DMLA. L'âge de la personne, ses problèmes de santé, de mobilité, le recours à son entourage pour l'accompagner dans sa prise en charge sont des facteurs limitants, et il reste indispensable de mettre en balance le vœu de maintenir une qualité de vie la meilleure possible et le désir d'une prise en charge optimale. Le déplacement au domicile du patient permet de faire une intégration directe de la rééducation dans son quotidien, selon son organisation. L'installation d'une prise en charge lourde, l'entrée dans un centre de rééducation ou dans une structure de vie doivent être envisagées à bon escient [5].

L'orthoptiste a une connaissance de la pathologie, de l'optique, de la vision binoculaire, du fonctionnement de la vision et de sa mise en œuvre dans la réalisation de tâches, que ce soit du point de vue sensoriel, moteur ou cognitif. Il est instruit sur ces différents points au cours de sa formation initiale, sa profession a évolué à la fois vers la réalisation de nouveaux examens d'exploration fonctionnelle (par le biais desquels ses connaissances de la pathologie et de ses conséquences se sont améliorées) et l'application de ses connaissances, dans la prise en charge de la malvoyance, entre autres.

Les patients susceptibles d'être pris en charge sont définis actuellement d'après le tableau de classification des malvoyances et des cécités de l'Organisation Mondiale de la Santé [1], les limites de l'action orthoptique se faisant sur la base de l'acuité visuelle du meilleur œil corrigé et de l'étendue du champ visuel.

Bilan initial

Le bilan orthoptique initial, d'une durée d'une heure, ne peut être effectué dans sa totalité lors de la première rencontre patient-orthoptiste. Les points essentiels seront abordés afin que les deux acteurs soient en mesure, au terme de l'examen, d'envisager ou non de débiter le travail de réadaptation. Le bilan sera alors complété au cours des premières séances.

Lors de la première rencontre, l'orthoptiste présente son rôle au patient, analyse les possibilités visuelles de celui-ci dans la capture de l'infor-

mation et la réalisation de tâches, élabore avec lui un projet de réadaptation dont les buts et limites sont définis. L'adéquation de ce projet de rééducation avec les attentes du patient mènera ou non à la décision conjointe de débiter les séances.

Le bilan initial s'effectue en général à l'initiative de l'ophtalmologiste mais il n'est pas rare que le patient en soit à l'origine, après avoir été informé de l'existence de ce type de rééducation par un proche, l'opticien, un médecin ou une association.

Le patient se présentant avec une idée plus ou moins précise (et réaliste) de ce que la rééducation orthoptique peut lui apporter, il importe à l'orthoptiste de lui expliquer tout d'abord brièvement qui il est et ce en quoi il va pouvoir lui être utile. Le déroulement du bilan et la façon dont il est mené amène la personne à comprendre comment procède ce rééducateur, quelles sont ses bases, ses moyens d'action. Ainsi il lui sera plus aisé d'envisager la rééducation et l'intérêt de s'y investir.

Le bilan d'évaluation de la personne malvoyante peut se réaliser de façon isolée, et n'est pas systématiquement suivi de rééducation. Il étudie les paramètres visuels et leur application dans la réalisation de différentes tâches. La mise en relation de l'atteinte organique et des difficultés décrites par le patient légitime la gêne en lui donnant une explication logique, directement liée à la présence de la lésion. La compréhension est une étape préalable à la démarche vers la recherche de compensation. Un bilan peut suffire à apporter les éléments nécessaires à régler certaines difficultés, s'ouvrant ultérieurement sur une rééducation si elle devient nécessaire. Des patients déjà rééduqués sont souvent revus en bilan orthoptique de contrôle.

Interrogatoire

Cette phase du bilan est un temps de questionnement et d'écoute. Elle est menée de façon à bien préciser comment la personne se situe par rapport à sa déficience visuelle, quel a été son parcours, quel est son mode de vie, quelles sont ses difficultés, besoins et attentes. L'orthoptiste dirige l'interrogatoire de façon à aborder les principaux points qui posent généralement problème en cas de DMLA, et à connaître la situation particulière du patient par rapport à ceux-ci : lecture, écriture, gestion administrative, déplacements, loisirs, utilisation de l'informatique, besoin d'éclairage, éblouissement, tâches de la vie quotidienne... En particulier, il faut savoir si d'éventuelles solutions (techniques ou humaines) ont été déjà instaurées, si celles-ci ont résolu partiellement ou en totalité la difficulté, et bien sûr si elles sont convenables et acceptées. Au cours de la réedu-

cation de nouveaux besoins peuvent apparaître, lorsque le patient constate les progrès et que la relation avec le rééducateur s'est instaurée.

Il est nécessaire de parler avec le patient du syndrome de Charles Bonnet [2] qui est un phénomène assez fréquent, source d'interrogations et d'inquiétude chez les personnes atteintes de DMLA. Des images « parasites » causées par l'altération visuelle viennent perturber la perception du patient et le gênent. Les explications rassurent et atténuent le phénomène. Si le patient n'a jamais été confronté à ces hallucinations, il doit également être averti qu'elles sont susceptibles de se produire, en précisant les conditions favorables à leur apparition, afin de les prévenir.

À l'occasion de ce moment du bilan, l'intérêt d'une prise en charge psychologique peut être suggéré, surtout si le vécu de la situation, particulièrement douloureux, risque d'entraver la démarche réadaptive en limitant l'investissement [3].

Les phases suivantes du bilan ont pour objectif de définir le potentiel visuel du patient et son utilisation dans la réalisation d'un acte. Il s'agit donc de faire un état des lieux des capacités visuelles résultant de la présence des lésions rétiniennes puis de l'utilisation que le patient en fait dans la réalisation d'actions à support visuel.

Étude des possibilités visuelles

Certains examens nécessaires à l'orthoptiste pour cerner la situation visuelle ont déjà été réalisés : OCT, rétinophotographies, angiographie, champ visuel (plus rarement, ou en cas de suivi associé pour glaucome). Le patient est invité à les apporter lorsqu'il vient effectuer son bilan initial.

L'*acuité visuelle* correspond à la capacité de discrimination la plus fine de l'œil. Chez la personne atteinte de DMLA ne maîtrisant pas la fixation ni l'excentration, l'acuité visuelle est généralement basse et accompagnée d'un comportement (mouvement de la tête et du corps, saut de lettres, perte des lignes) directement à relier à l'atteinte organique. L'acuité visuelle se chiffre avec correction, en vision de loin et de près, grâce à une échelle calibrée pour les faibles acuités visuelles (Figures 14-1 à 14-6). L'examen est réalisé en présentant des caractères isolés, chiffres ou lettres. Il est effectué en monoculaire et en binoculaire, en notant les conditions d'examen (échelle utilisée, conditions d'éclairage, distance de présentation). À l'occasion de cette mesure ou lors d'une visite ultérieure, la réfraction peut être vérifiée, ce qui sera particulièrement utile si la prescription d'une correction (teintée, surcorrection...) est envisagée.

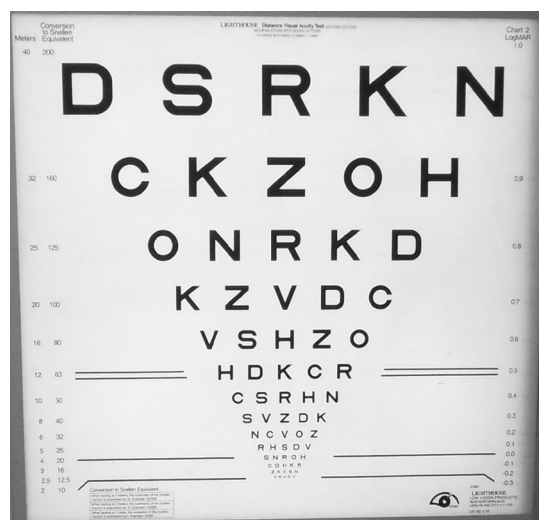
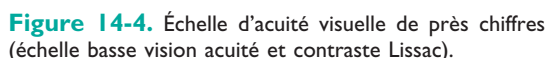
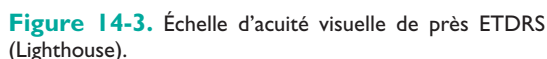


Figure 14-1. Échelle d'acuité visuelle de loin ETDRS (Lighthouse).

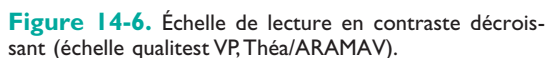
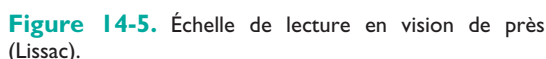


Figure 14-2. Échelle de sensibilité aux contrastes en vision de loin (Pelli-Robson).

La *capacité de lecture* quantifie et qualifie la reconnaissance de signes assemblés en mots et étudie l'aptitude à les lire (vitesse, type de caractères, endurance). La vitesse de lecture et l'endurance visuelle (temps maximal de lecture possible



Les échelles sur le marché sont nombreuses, l'orthoptiste peut créer la sienne, étalonnée en points informatiques de façon à s'en servir pour ensuite quantifier la taille des exercices proposés lors de la rééducation. On trouve également des textes plus longs permettant de mesurer la vitesse de lecture dans une taille de caractères donnée.



L'examen du champ visuel permet de déterminer les zones fonctionnelles et en déficit. Le choix du type d'examen se fait selon le patient. Il n'a d'intérêt dans la DMLA que lorsque s'y associe une pathologie susceptible d'altérer le champ visuel périphérique ou en cas de doutes sur la position et la qualité des meilleures zones de

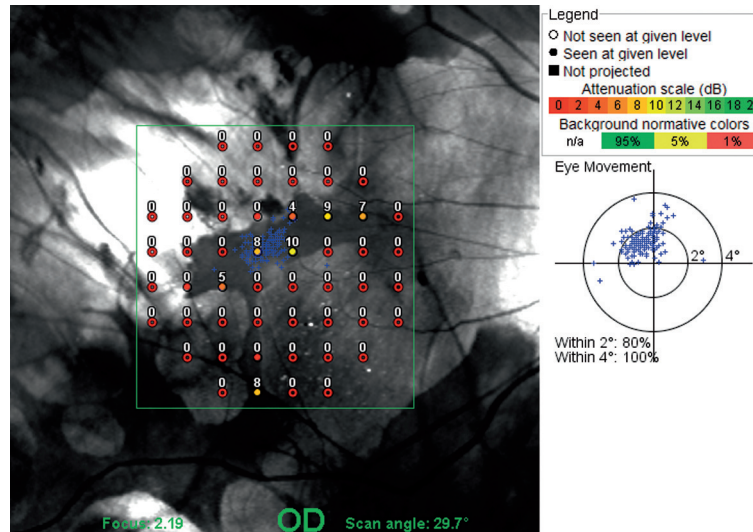


Figure 14-7. Patient atteint de choroïdose myopique avec épargne maculaire et fixation centrale (pointillés bleus).

vision, la localisation et la taille du scotome. On préférera l'examen de Goldmann, plus rapide, dont on pourra adapter la réalisation selon la personne examinée (degré de fatigue, faible acuité visuelle, difficultés de fixation...) [4]. Le schéma est bien lisible et peut être étudié avec le patient qui prend conscience de la part relative occupée par le scotome et les zones fonctionnelles.

Le micropérimètre (OCT/SLO Opko/OTI, Nidek) rend possible aujourd'hui la réalisation de périmé-

tries avec projection directe de spots sur la rétine. Bien que l'examen soit pénible lorsque la fixation est instable, il apporte des informations utiles sur la position, la qualité et la surface des zones atteintes et préservées. Il est aussi un excellent support à commenter puisqu'il superpose image du fond d'œil (atteinte anatomique), sensibilité des points rétiens (répercussion fonctionnelle) et zone de fixation rétinienne (maculaire ou fixation de suppléance). On ne le réalise que rarement. Les Figures 14-7 et 14-8

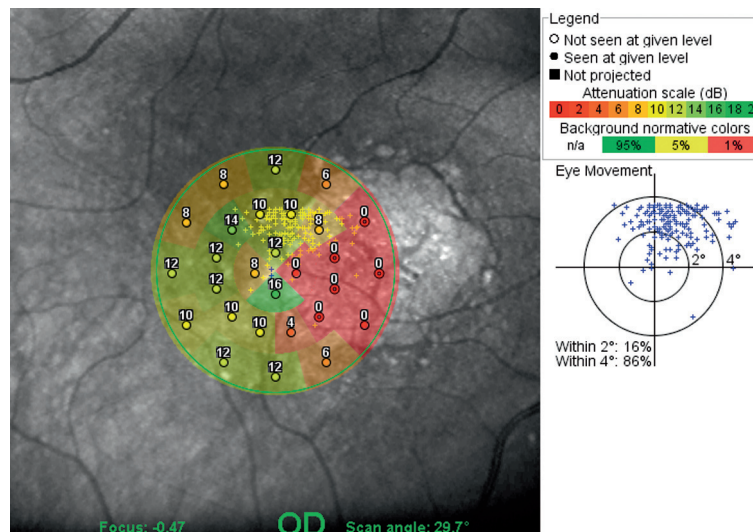


Figure 14-8. DMLA atrophique avec fixation (pointillés jaunes) sur le bord temporal de la zone lésée. La représentation de la surface testée est extrapolée en cartographie de couleurs.

montrent deux périmétries effectuées avec l'OCT/SLO OPKO/OTI : sur l'image SLO sont représentés en pointillés (jaunes ou bleus) les points rétiens utilisés pour la fixation, et les valeurs en dB de la zone testée.

Recherche d'excentration et étude de la motricité oculaire

Depuis notre jeune âge, l'objet d'intérêt aperçu grâce à la rétine périphérique est positionné sur la macula par le regard pour y être observé, analysé (couleur, forme, taille), identifié. Lorsque la vision centrale est atteinte, le regard se dirige vers l'objet et le place automatiquement sur une zone qui n'est plus capable de l'identifier.

Le patient explique qu'il ne voit « que lorsqu'il ne regarde pas, il tente d'agir en déplaçant son regard (c'est l'excentration) ou en positionnant sa tête, son corps, le texte qu'il veut lire (le regard bloqué, il fait ainsi glisser l'image vers une meilleure zone rétinienne), sans en être toujours conscient. Le sujet excentre souvent déjà de façon plus ou moins efficace. En lui faisant observer une image (visage placé face à lui, mire, tableau placé sur un mur...), l'orthoptiste définit où le patient place le scotome lorsqu'il fixe droit devant (position spontanée) en l'interrogeant sur la partie de l'image manquante, puis l'encourage à observer en décalant son regard dans toutes les directions en recherchant quelles sont les plus favorables (pouvant correspondre au PRL) pour percevoir au mieux.

Même si le choix de la majeure partie des patients atteints de scotome central se fait en excentrant le regard au-dessus et à droite, du fait des particularités de la lésion et donc de la qualité des zones rétiennes jouxtant celle-ci, d'autres zones de meilleure qualité peuvent être adoptées.

La fixation maintient le regard sur un objet de petite taille, immobile. L'orthoptiste observe dans le temps la stabilité et la position du regard. Lorsque la fovéa est atteinte, il ne s'agit plus à proprement parler de fixation, puisque la cible observée, pour être vue, ne peut être positionnée en région maculaire. Il faut déterminer d'une part la possibilité d'excentrer, d'autre part celle de maintenir cette position du regard de façon prolongée.

Le micropérimètre visualise sur l'image du fond d'œil tous les points rétiens utilisés au cours de l'observation d'une croix projetée sur la rétine pendant 5 à 20 secondes. Ainsi, il est possible de juger de la zone rétinienne mise en jeu pour fixer et de sa stabilité (d'après l'étude de la dispersion des points) (Figures 14-9 et 14-10).

Le mouvement de poursuite et la phase finale de la saccade, sous le contrôle de la vision centrale, sont perturbés lorsque celle-ci est lésée puisqu'ils dépendent de la qualité de fixation et de la présence d'un scotome. La poursuite s'étudie au moyen d'une cible de petit calibre (Figure 14-11) (mais perceptible par le PRL) en déplacement lent. Le patient doit la suivre du regard, tête fixe, en cherchant à en garder l'image la plus précise possible.

Les saccades sont examinées au moyen de deux cibles de taille plus large (elles doivent être perçues en rétine périphérique) que le patient fixe de façon alternée, toujours tête fixe. Le mouvement est observé en notant les anomalies selon la direction du regard, la position des cibles et la phase finale d'aboutissement sur l'objet.

Les vergences perdent, du moins partiellement, leur soutien sensoriel du fait de la dégradation visuelle, leur qualité est étudiée car elles sont mises en jeu dans les tâches à distance rapprochée. La part motrice des vergences s'entraîne selon les plaintes de la personne et le choix du système optique grossissant (nécessité de rapprochement, système binoculaire, fatigue visuelle, céphalées, diplopie...).

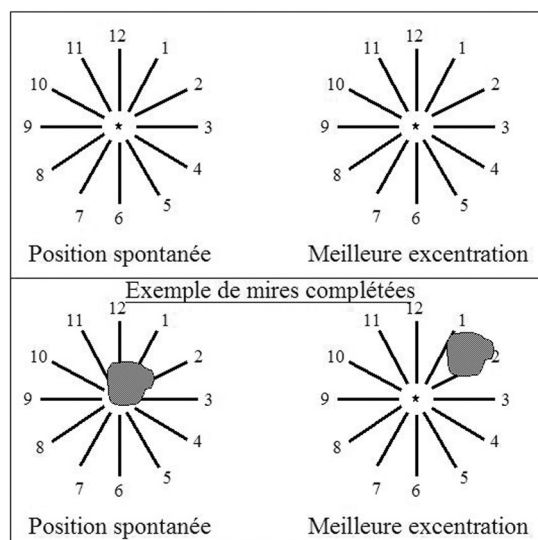


Figure 14-9. Mires utilisées pour tester l'excentration. En observant une figure comme celle du haut, le patient localise la zone où se place son scotome lorsqu'il en fixe le centre puis la ou les directions que son regard doit prendre pour pouvoir percevoir au mieux le milieu de la cible. Le résultat est consigné en dessinant un schéma comme indiqué dans la partie inférieure.

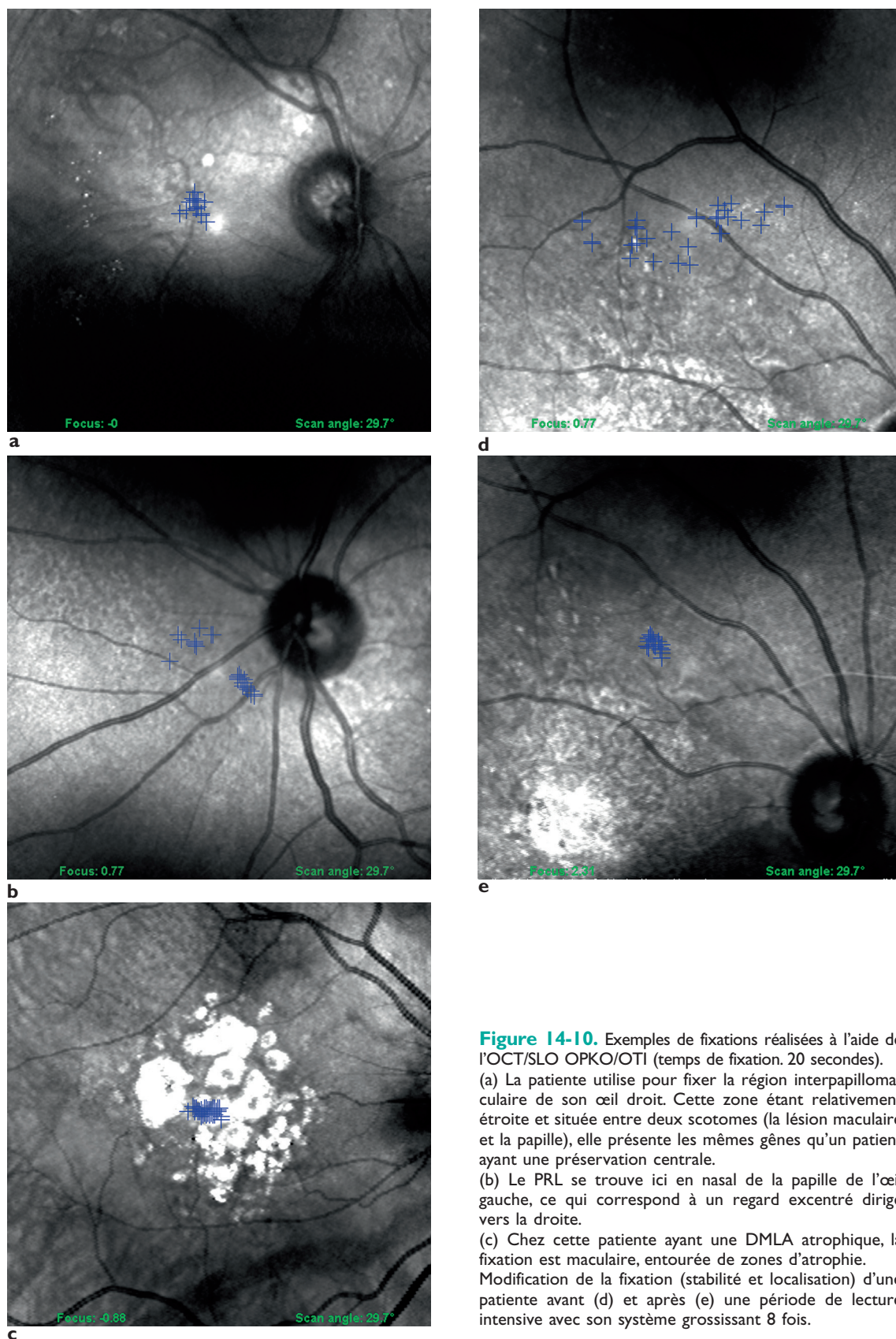


Figure 14-10. Exemples de fixations réalisées à l'aide de l'OCT/SLO OPKO/OTI (temps de fixation: 20 secondes).

(a) La patiente utilise pour fixer la région interpapillomaculaire de son œil droit. Cette zone étant relativement étroite et située entre deux scotomes (la lésion maculaire et la papille), elle présente les mêmes gênes qu'un patient ayant une préservation centrale.

(b) Le PRL se trouve ici en nasal de la papille de l'œil gauche, ce qui correspond à un regard excentré dirigé vers la droite.

(c) Chez cette patiente ayant une DMLA atrophique, la fixation est maculaire, entourée de zones d'atrophie. Modification de la fixation (stabilité et localisation) d'une patiente avant (d) et après (e) une période de lecture intensive avec son système grossissant 8 fois.



Figure 14-11. Cibles utilisées pour l'étude et l'entraînement de la motricité oculaire.

Situation binoculaire

Les facteurs binoculaires antérieurs et présents (existence d'un strabisme, d'une paralysie oculomotrice, d'une diplopie, d'une amblyopie, qualité de la convergence...) ainsi que les dominances,

sont à prendre en compte au cours de la rééducation et lors de la recherche des systèmes grossissants, qu'ils soient binoculaires ou monoculaires. Le caractère récent de la perte de binocularité induit une dégradation de la perception du relief nécessitant une période d'adaptation et, de ce fait, une attention accrue au cours des déplacements extérieurs.

Étude de la coordination oculomanuelle

La vision centrale organise le geste, son atteinte est responsable d'imprécision. Les patients atteints de DMLA se plaignent de difficultés à réaliser des actions impliquant la vision, verser de l'eau dans un verre, mettre la clé dans le trou de la serrure, brancher une prise... L'écriture est également perturbée, de façon variable selon les personnes, mais plus systématiquement dans les situations de l'écriture imposant une participation visuelle plus importante : faire les points sur les i, reprendre un mot interrompu, fermer les o, signer ou faire une croix dans une case, remplir un formulaire...

L'orthoptiste, au cours du bilan, par le biais de différents tests sur papier (d'écriture, pointage) ou dans l'espace, à différentes distances, étudie la précision de cette association de la vision et du geste (via la main, l'index, un stylo ou tout autre objet tenu et la préhension fine) (Figures 14-12 à 14-14).

À chaque étape du bilan, l'orthoptiste s'attache à observer, noter et commenter au patient ses comportements, difficultés et erreurs. Ces observations étant la base de l'action rééducative, elles



Figure 14-12. Précision du geste.

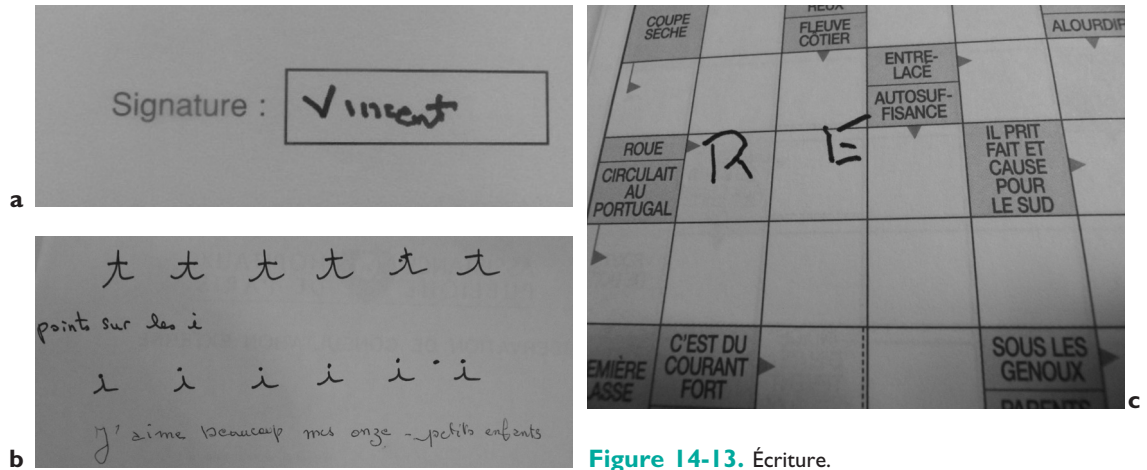


Figure 14-13. Écriture.

l'amènent progressivement à rechercher les stratégies adaptées. Le sujet doit également prendre conscience que la mise en place de l'excentration nécessite un entraînement sans lequel l'adaptation au scotome central ne se fera pas, du moins de façon optimale.

La rééducation a pour but de permettre à la personne malvoyante d'utiliser au mieux et de potentialiser ses capacités visuelles dans la vie quotidienne. Il est fréquent que l'atteinte visuelle ait amené à l'arrêt de certaines activités parce qu'elles sont devenues difficiles, pénibles ou impossibles. Chez chacun d'entre nous cohabitent plaisir et nécessité de faire certaines tâches. Ce qui est obligatoire doit pouvoir continuer à être réalisé, quant aux loisirs, certains ont été abandonnés car trop fatigants. Pour beaucoup,

retrouver le plaisir de reprendre certaines tâches (la lecture surtout, mais aussi les jeux) est annoncé comme une priorité.

Le projet de rééducation

Si le bilan orthoptique a permis de définir les axes à suivre pour améliorer certaines difficultés, il a aussi fait prendre conscience au patient que la rééducation n'apporterait pas de solution sur tous les points évoqués.

Si l'orthoptiste, de par son expérience et ses connaissances, peut poser des hypothèses sur l'aboutissement de la rééducation, il lui est impossible d'attester du résultat final de celle-ci. C'est la raison pour laquelle les résultats attendus ne peuvent qu'être supposés, et la modération doit être de mise en évitant un trop grand optimisme qui mènerait à l'échec mais aussi un pessimisme démotivant qui poussera à l'abandon, sans même chercher à rediriger les attentes.

Pour que le patient s'investisse sans inquiétude ni retenue, il doit être rassuré sur l'absence de risque de dégradation du fait de l'entraînement visuel. Il craint d'utiliser (d'user) le peu de vision qui lui reste et n'a pas la notion de l'intérêt de la potentialiser. Devenir efficace limite pourtant la fatigue, fréquente chez ces patients vivant dans un effort de concentration permanent.

La fréquence des séances doit s'adapter au patient, qui met en pratique au domicile, seul lorsqu'il le peut ou aidé si cela est nécessaire (et possible). Une demande d'entente préalable est faite au terme du bilan, généralement pour dix séances, chacune d'au moins 40 minutes, qui seront réalisées en partie ou dans leur totalité, avec un renouvellement si nécessaire.



Figure 14-14. Écriture avec un système télescopique grossissant.

Rééducation

La rééducation suit les axes communs de la prise en charge d'une DMLA, en s'orientant selon les particularités de chacun. Les demandes ont aidé à construire le projet, mais il est parfois nécessaire de commencer par s'éloigner des attentes prioritaires du patient pour débiter l'entraînement sur un terrain non « douloureux ».

La rééducation prend en compte les intérêts (football, poésie, auteurs, articles de revues...) de la personne pour personnaliser et rendre plus attrayante la prise en charge. Pour les mêmes raisons, l'emploi des jeux respecte ses goûts (chiffres, lettres, réflexion, stratégie, hasard...).

Le matériel de base de l'orthoptiste est donc diversifié et en constante évolution pour que s'y trouvent un large panel de supports (papier, informatique, jeux, revues...) et d'exercices de niveaux de difficulté variés, permettant de suivre une progression et d'éviter la monotonie, source de démotivation. Les tests sont imaginés et créés au gré des patients et dans une finalité précise. Ils sont suffisamment nombreux pour que l'entraînement se poursuive au domicile sans avoir à répéter des exercices déjà faits avec l'orthoptiste.

La rééducation a pour but l'adaptation à un déficit par la recherche et l'entraînement de stratégies compensatoires. Elle suit les axes suivants.

Recherche d'une zone de suppléance avec :

- travail de la stabilité de cette néofixation (PRL) ;
- entraînement de la discrimination ;
- utilisation de cette zone au cours du mouvement (motricité conjuguée) ;
- intégration de la nouvelle valeur localisatrice de cette zone de suppléance lors de la réalisation du geste sous contrôle visuel.

Au cours d'une séance, l'ensemble de ces paramètres est abordé que ce soit isolément par le biais d'exercices simples ou en association dans des tâches plus complexes. L'orthoptiste fait le choix des exercices et des consignes donnés de façon à cibler un ou plusieurs objectifs. C'est l'observation des stratégies employées par le patient dans la réalisation des exercices ainsi que celle des difficultés et erreurs qui sert de point de départ aux actions ultérieures dans le but de préciser, de modifier ou d'adapter les procédures pour arriver au but. Le temps de réalisation de l'exercice est également introduit progressivement, vitesse et précision d'exécution visant à atteindre une efficacité maximale. Les décisions se prennent relativement à la personne, en fonction de ses volontés propres et du regard qu'elle porte sur son atteinte visuelle.

Les grandes lignes de la rééducation vont être expliquées ci-dessous, illustrées par des exemples d'exercices sélectionnés pour l'entraînement.

Entraînement de la motricité oculaire

Cette partie de l'entraînement vise à transférer le réflexe de *fixation* maculaire vers un réflexe de fixation extramaculaire. Ce relais se fait progressivement, jusqu'à devenir spontané et systématique. Pour stimuler la fixation, le choix se porte sur une cible de petite taille, immobile, placée face au patient sur un fond homogène et contrasté. Le patient, tout en gardant la tête fixe, doit trouver la cible et faire en sorte de la voir le plus précisément possible sans perdre son image. Chaque fois qu'il dirige par réflexe sa macula vers l'objet, celui-ci s'efface ou disparaît, il faut alors le retrouver et maintenir à nouveau l'image. Cet exercice consiste à associer recherche et maintien de la fixation sur un objet fixe. Cette sollicitation de la fixation se poursuit au domicile. L'orthoptiste incite la personne à la curiosité et surtout à la répétition pour accélérer l'apprentissage et susciter un échange positif d'une séance à l'autre.

La cible est ensuite mise en mouvement. Les conditions restent identiques. Selon la direction que prend l'objet au cours de ce mouvement de *poursuite*, il se dirige soit vers le scotome (où il tend à disparaître), soit vers une zone de rétine saine (où il tend à défiler). La fixation est sollicitée pour rester active, à la fois en évitant la projection de l'image dans le scotome et sans laisser glisser celle-ci dans l'espace visuel sain. Pour cela, le patient s'efforce de suivre et de garder une image invariable et précise.

Lors de la *saccade* et le passage de l'œil d'une cible à une autre, le mouvement est initialisé par la rétine périphérique et se termine par une fixation sur l'objet. Le travail des mouvements de saccades entraîne ainsi la capacité à transférer rapidement la fixation d'un point vers un autre. Pour entraîner de façon isolée les saccades en vision plus éloignée, les faisceaux des flèches laser en projection murale sur une surface uniforme sont un très bon outil qui stimule la rétine périphérique pour rechercher exclusivement la source lumineuse (sans être guidé par l'orientation des mains de l'orthoptiste qui tient les cibles).

Travail de la discrimination

Lorsque la vision centrale est atteinte, il ne lui est plus possible d'assurer son rôle d'identification. Le relais de la fixation maculaire vers une fixation paramaculaire ou périphérique implique de travailler la reconnaissance de l'image avec

cette zone rétinienne (secondée par des zones plus périphériques). Pour arriver au stade de l'identification, le patient doit être capable d'organiser le déplacement et la stabilisation de son regard tout en intégrant les informations fournies par les zones rétinienne impliquées dans l'analyse du contenu de cette image. C'est donc une stratégie complexe qui doit se mettre en place.

L'orthoptiste utilise des exercices selon une progression régulière, en partant de figures simples sur fond contrasté et en introduisant des difficultés nouvelles : couleur, variations du fond, figures entremêlées, tableaux... (Figures 14-15 et 14-16) Il est utile de varier à la fois les supports et les distances de travail pour entraîner la discrimination, car la maîtrise des stratégies nécessaires à l'identification doivent être efficaces dans toutes les situations pour profiter totalement à la personne. C'est pourquoi on peut recourir à l'informatique et à la projection d'images en vision de loin. L'utilisation des jeux, en tenant compte des goûts de la personne, permet d'associer l'entraînement et le plaisir. Ils pourront se procurer ceux qui leur sont accessibles pour les utiliser avec leur entourage (Figures 14-17 à 14-20).

Lorsque le patient arrive à un bon niveau de maîtrise, l'utilisation de systèmes optiques grossissants devient nécessaire pour que la reconnaissance de détails fins puisse se faire avec une zone rétinienne de moindre capacité.

Pour se rapprocher des conditions de vision en extérieur, un travail peut se faire sur des scènes visuelles plus ou moins complexes présentées en vision de loin. L'exercice se dirige de façon à entraîner le maniement d'un système grossissant de loin ou analyser une scène en recherchant un élément. Cette présentation statique ne se substitue aucunement au travail fait en situation de déplacement avec un rééducateur de locomotion.

Lecture

La lecture est une tâche de discrimination complexe qui nécessite de reconnaître des lettres associées en mots, puis en phrases. Les yeux progressent le long d'une ligne par une succession de saccades et de fixations. L'activité se décompose pour travailler particulièrement chaque élément : lettres isolées, reconnaissance du mot, déplacement du regard en ligne. La lecture, comme tout autre exercice de discrimination, fait appel aux apports conjugués de la fixation de suppléance et des zones de rétine plus périphériques. Pour limiter les erreurs de lecture, il est nécessaire que

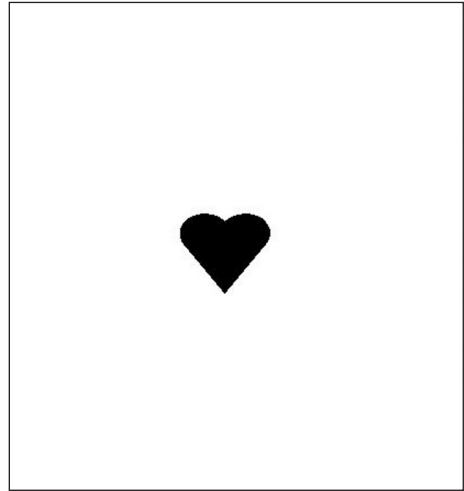


Figure 14-15. Discrimination simple d'un caractère sur fond blanc.



Figure 14-16. Présentation de lettres isolées (scrabble, le jeu de cartes, Mattel, jeux Spear, réf. 52343).

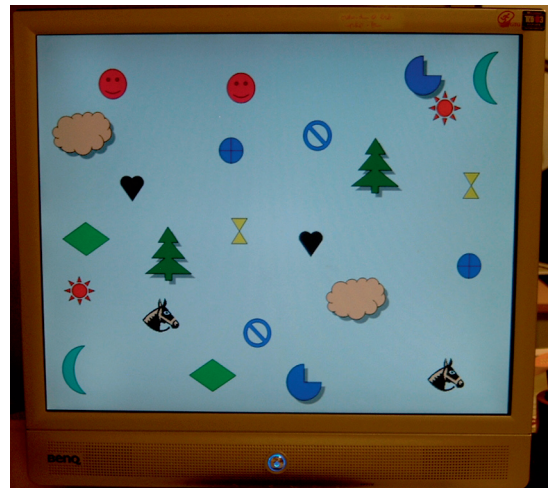


Figure 14-17. Formes colorées sur écran.



Figure 14-18. Comptage de pastilles colorées dispersées sur la table.

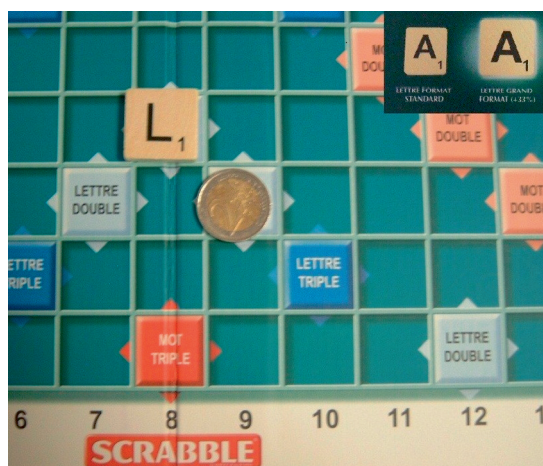


Figure 14-19. Jeu du Scrabble géant (Tinderbox games, Mattel, J.W. Spear & sons Ltd réf. 10402).

le patient sache utiliser ces zones efficacement en leur donnant la part qui leur revient. C'est la raison pour laquelle les exercices se choisissent selon qu'ils appellent plus ou moins la participation globale ou celle du détail. Ils s'orientent directement à partir des difficultés rencontrées par le patient (erreurs sur le début, le centre des mots, saut des mots courts, etc.) (Figure 14-21).



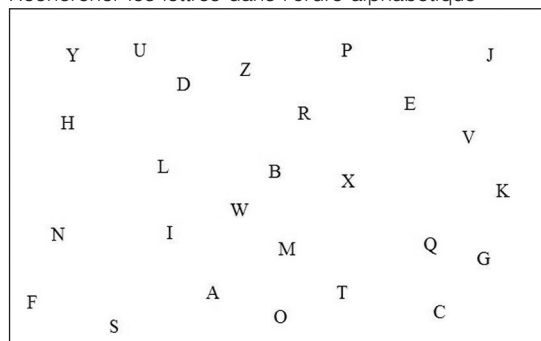
Figure 14-20. Jeu le logo des marques (Lansay, 112 quai de Bezons, 95100 Argenteuil, France réf 75018), il permet de travailler sur la reconnaissance de logos à partir d'une information partielle.

Lorsque la fixation, le déplacement de l'œil et la reconnaissance de caractères sont maîtrisés, le niveau de perception finale dépend des zones rétinienne sollicitées. L'accès à des tailles inférieures passe ensuite par l'utilisation de systèmes grossissants (Figures 14-22 à 14-25). C'est en mettant en balance intérêts et inconvénients de chaque solution que le patient fait un choix. Les opticiens impliqués dans la basse vision acceptent de prêter les équipements pour qu'ils soient utilisés au domicile sur la période d'essai. Utiliser des systèmes optiques grossissants nécessite un apprentissage de leur manie- ment (distance de lecture, déplacement, retour à la ligne) grâce auquel la personne deviendra efficace et acceptera les contraintes de l'appareil (Figures 14-26 et 14-27). Sans ce travail, le risque est l'abandon du système après l'arrêt de la rééducation. D'où l'intérêt de travailler sur ce qu'utilise le patient habituellement : revue favorite, lecture de menu, journal, relevé de compte...

Travail de la coordination oculomanuelle

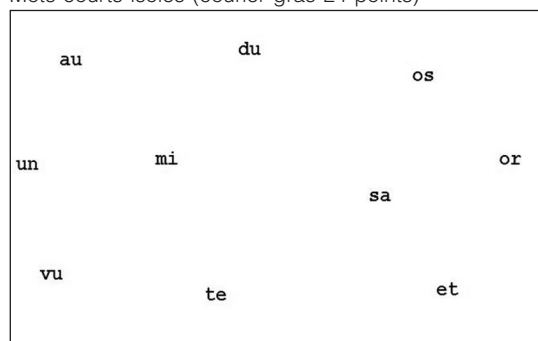
Comme cela a été vu précédemment, pallier l'existence du scotome central et s'y adapter amène le patient à faire appel à une zone de rétine saine qui prend le rôle de la macula pour diriger le geste. Le lien précoce existant entre la macula et notre main est fort et ancré. Le travail de la précision du geste au cours de la réadaptation contribue à

Rechercher les lettres dans l'ordre alphabétique



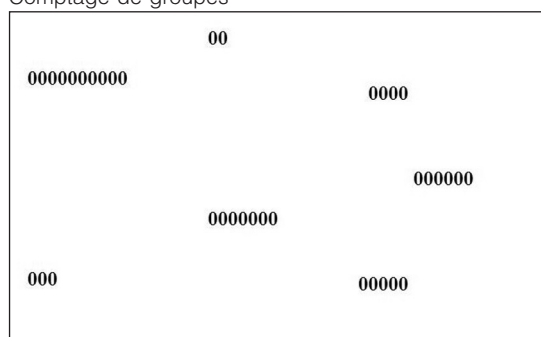
a

Mots courts isolés (courier gras 24 points)



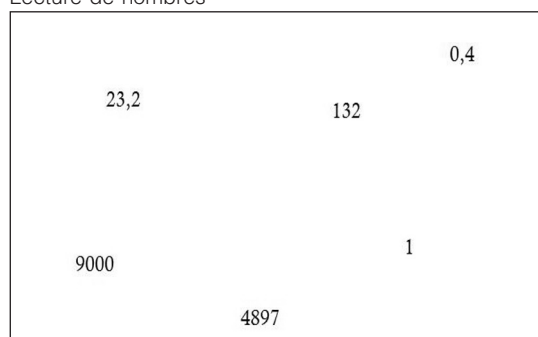
b

Comptage de groupes



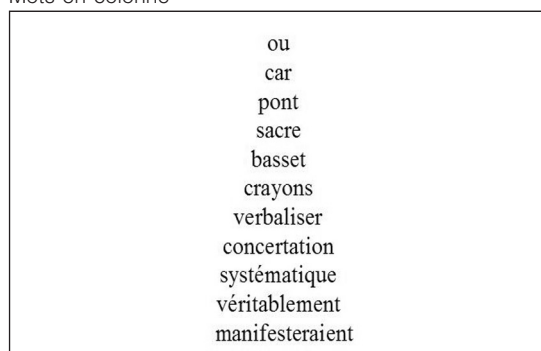
c

Lecture de nombres



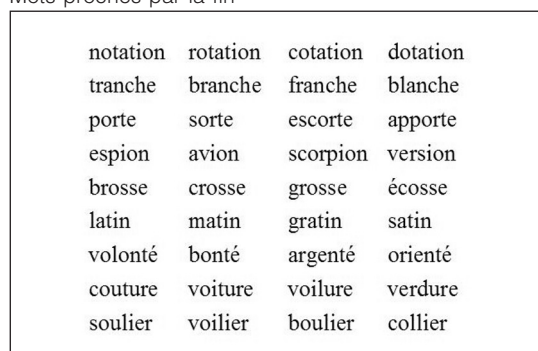
d

Mots en colonne



e

Mots proches par la fin



f

Figure 14-21. Ces exercices de lecture suivent une progression dans le niveau de difficulté, allant de la présentation de lettres isolées à la lecture de mots proches, dans le but d'orienter le travail sur des erreurs particulières (sur le début, la fin, le centre des mots, sur des mots courts, longs, etc.).

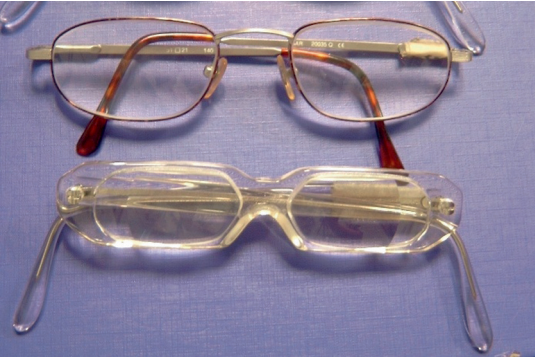


Figure 14-22. Systèmes microscopiques (en bas demi-lunes Lissac).



Figure 14-23. Système télescopique de type keeler, grossissement 6 fois.

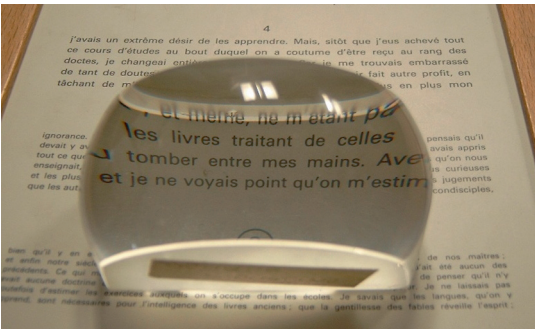


Figure 14-24. Loupe Eschenbach visiolette « segment ».

installer la zone rétinienne de suppléance dans sa nouvelle valeur localisatrice de « droit devant ».

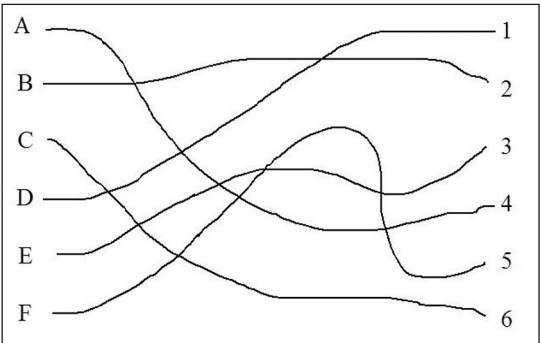
La variété des exercices est grande pour pouvoir envisager toute la gamme de précision, les différentes situations où le geste est mis en jeu, selon la distance, la participation manuelle (pointage, préhension, avec ou sans objet intermédiaire : stylo, pince...), le support (papier, jeu d'adresse). Le préalable au geste est la maîtrise des paramètres sensoriels et optomoteurs qui sont

Entraînement suivi de lignne

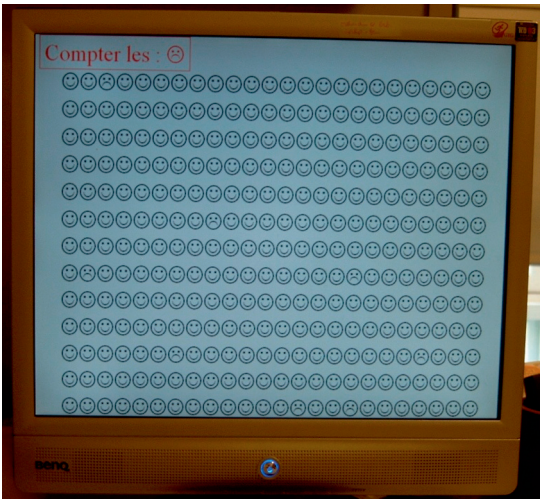
Ce.....matin-là,
Julie.....se
leva.....de
bonne.....heure
car.....elle
avait.....prévu
d'être.....fin
prête.....quand
lelivreur
sonnerait.....à
la.....porte.

a

Retrouver les correspondances lettre/chiffre

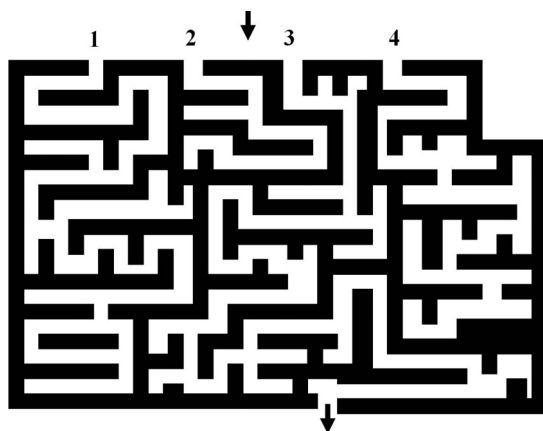


b

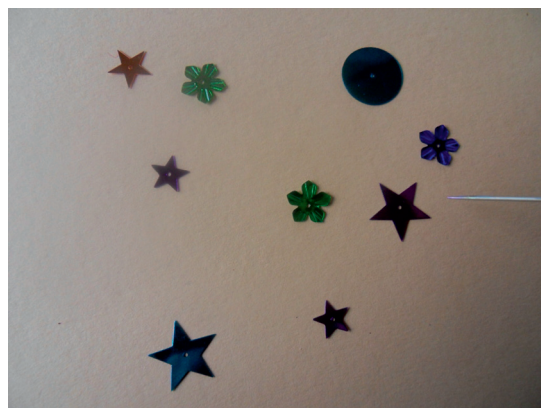


c

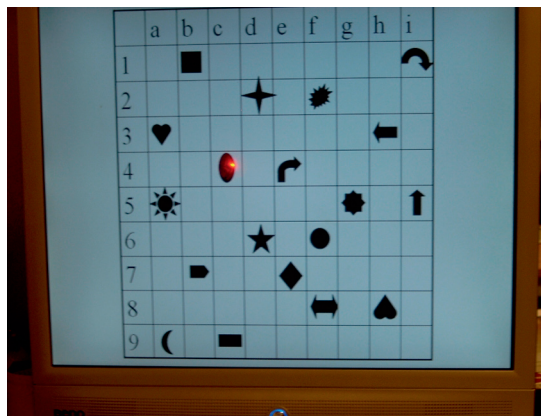
Figure 14-25. Exercices destinés au maniement des aides optiques dans la lecture, sollicitant le déplacement le long d'une ligne et le balayage.



a

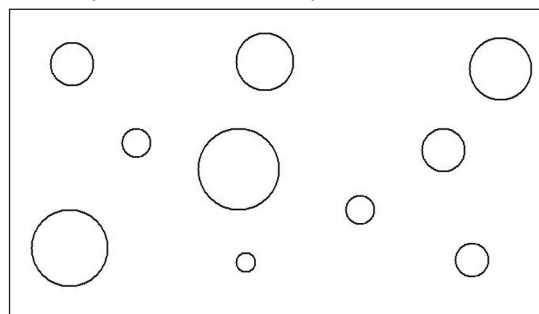


c



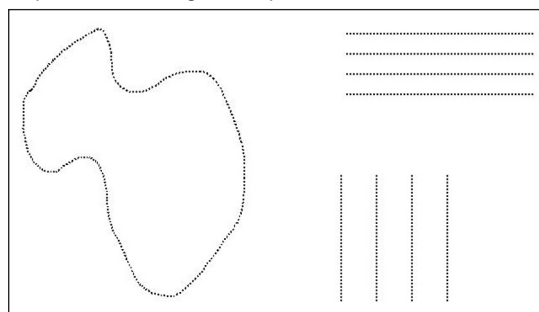
e

Faire un point au centre de chaque cercle



b

Repasser sur les lignes en pointillés



d

Figure 14-26. Ces exercices montrent différents moyens de travailler la précision du geste, plus ou moins finement, à des distances variées, avec des outils, en utilisant éventuellement une aide optique ou non optique (pupitre, guide-ligne par exemple).

(a) Labyrinthe ; il peut être réalisé sur papier avec un stylo ou sur écran, à l'aide d'une torche lumineuse guidant le tracé.

(b) Exercice de pointage de cercles.

(c) Pointage du centre de paillettes.

(d) Suivi de lignes incomplètes.

(e) Exercice sur écran, alliant repérage dans un tableau à double entrée et pointage de cases à l'aide d'une torche lumineuse.

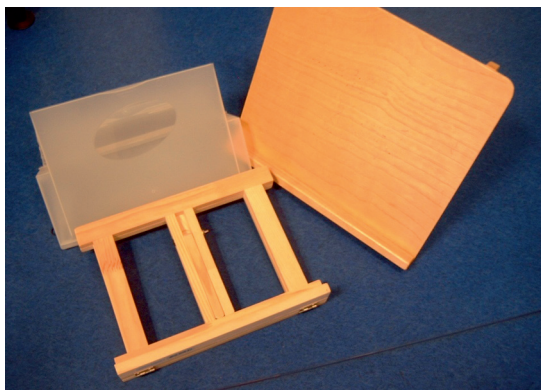


Figure 14-27. Exemples de pupitres facilitant une bonne position de travail avec ou sans aide optique.

directement associés à toutes les tâches. L'accent est mis sur l'efficacité qui implique précision et rapidité d'exécution, en modérant le facteur vitesse tant que la précision n'est pas acquise (Figures 14-40 à 14-45).

L'observation et le commentaire sont ici très utiles, car la réussite dépend du choix des stratégies adaptées (quantification du geste, prise en compte de différents facteurs comme l'orientation de la lumière...) qui s'établissent aussi à partir des erreurs. Si on peut systématiser l'erreur (direction et degré de décalage), sa compensation se fait par la rectification forcée du geste dans le sens inverse. C'est en faisant l'effort de réajuster qu'il pourra associer avec précision l'information visuelle qu'il capte et le geste qu'il effectue, toujours dans les limites de ses capacités visuelles. D'où l'intérêt du recours régulier aux aides optiques, comme dans la lecture.

L'écriture est une tâche de coordination oculo-manuelle qui met en jeu l'écriture « automatique » et le contrôle visuel en cours d'exécution. La vision participe à la fois dans la perception globale (respect des bordures de la feuille, horizontalité des lignes) et le détail de l'écrit : points, accents, barres des t, reprise d'un mot interrompu, case à cocher... La participation visuelle dans l'écriture se travaille avec ou sans système optique en abordant isolément chaque difficulté. Lorsqu'un équipement optique est envisagé pour faciliter l'écriture, celui-ci doit à la fois permettre de rester à une distance suffisamment éloignée du papier et rendre possible la relecture de l'écrit. Les deux tâches d'écriture et relecture ne nécessitant pas le même niveau de discrimination, il faut trouver un compromis en jouant sur d'autres niveaux, comme l'éclairage, l'utilisation de pupitres, le choix du stylo.

La rééducation basse vision a pour objectif de permettre au patient malvoyant d'intégrer sa vision dans sa vie quotidienne. Pour y parvenir, l'orthoptiste prend pour point de départ ses possibilités visuelles en les entraînant dans le but de les potentialiser, s'aidant également de techniques, optiques ou non optiques. La rééducation se conçoit à long terme car elle doit permettre à la personne de poursuivre son adaptation dans le temps, même en cas de fluctuations. Elle doit donc être proposée dès que l'atteinte visuelle génère des difficultés limitant les activités, pour en éviter l'abandon et une installation parfois irréversible dans la dépendance. Le choix des systèmes grossissants nécessite de tenir compte de la variabilité de la situation et du risque éventuel de dégradation à court terme, en respectant prioritairement les besoins du patient. Établir un graphique mettant en relation acuité visuelle, épaisseur en OCT et présence d'exsudation peut s'avérer utile pour juger du retentissement visuel des paramètres rétinien et choisir le moment opportun pour l'équipement. Une fois la rééducation mise en place et l'entraînement débuté, le patient qui se trouve déjà dans une démarche compensatoire et active accepte sans difficulté de patienter avant de se diriger vers les aides optiques. Après l'arrêt de la rééducation, un bilan orthoptique ponctuel peut être demandé pour s'assurer du maintien de l'efficacité et pour éventuellement régler des difficultés ponctuelles. Ainsi l'orthoptiste accompagne la personne au cours de son suivi thérapeutique, en transposant les techniques dans son quotidien, afin que sa vie soit la plus proche de la normale malgré sa malvoyance.

RÉFÉRENCES

1. CLENET MF. Basse vision et orthoptique. Numéro spécial de l'Œil en coin, mars 1991.
2. COHEN SY, SAFRAN A. Hallucinations visuelles du patient atteint de DMLA. In : SY Cohen, B Delhoste, MP Beaunoir et al. Guide de rééducation pratique des basses visions. Paris, Editions scientifiques et médicales Elsevier, 2000 : 62-63.
3. GRIFFON P. La rééducation des malvoyants. Toulouse, Pratiques sociales, Privat, 1993, 168 pages.
4. ROWE F. Visual fields via the visual pathway. Oxford, Blackwell publishing, 2006, pp 283.
5. VERCANTEREN R, BABIN N. Un projet de vie pour le maintien à domicile des personnes âgées. Ramonville-Saint-Agne, Erès, 1998, pp 154.

DMLA : les traitements à venir

15

J.-F. Girmens

La prise en charge des complications néovasculaires de la DMLA a fait l'objet de progrès thérapeutiques majeurs avec l'apparition des anti-VEGF. Mais la maladie elle-même, et notamment sa forme atrophique, constitue toujours en 2011 une impasse thérapeutique, en dehors de la rééducation basse-vision. Seuls certains stades précurseurs de la maladie (drusen et altérations pigmentaires) bénéficient de cocktails de vitamines anti-oxydantes, depuis les résultats de l'étude AREDS [1].

Généralités

Le développement de traitements de la DMLA (et non plus seulement de ses complications néovasculaires) se heurte à plusieurs problèmes.

Modèle

Il n'y a pas de modèle in vitro, ni de modèle animal de DMLA : seuls quelques animaux sont pourvus d'une macula (primates et oiseaux), et si certains singes développent des drusen [2], les quelques tentatives de développement de modèle animal ne parviennent pas à reproduire la complexité de la pathologie humaine.

Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation le plus évident serait bien sûr l'évolution de l'acuité visuelle, mais du

fait de la lenteur de progression de la maladie (en dehors de la survenue de néovaisseaux), il est difficile à utiliser en pratique. Des critères dits de substitution ont donc été proposés, comme par exemple la prévention de transformation en forme exsudative ou la réduction du nombre de traitements anti-VEGF (en supposant qu'un traitement contre la DMLA peut également affecter les mécanismes sous-jacents de la néovascularisation). D'autres s'intéressent à la surface et au volume des drusen, dont la modification peut être relativement facilement quantifiée par rétinophotographies ou segmentation de coupes OCT. La surface d'atrophie délimitée à partir de clichés en autofluorescence est également un critère acceptable [3].

Quelle cible ?

Il est encore aujourd'hui difficile de déterminer quelle voie physiopathologique il est nécessaire (et suffisant) de cibler. Ainsi, différentes stratégies émergent, visant à stabiliser ou à retarder la progression de l'atteinte rétinienne :

- préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire ;
- prévenir les dommages oxydatifs ;
- supprimer l'inflammation.

Traitement de la DMLA sans complication néovasculaire

Préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire

Indépendamment des mécanismes de la DMLA, tout traitement pouvant préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire (EP) devrait pouvoir préserver la vision.

Protéger contre l'ischémie

Une première approche consiste à préserver la rétine et la choroïde de l'ischémie. L'étude France-DMLA 2, étudiant l'intérêt de la trimétazidine (Vastarel®, per os) retrouvait une tendance au ralentissement du développement de l'atrophie sous traitement, mais sans pouvoir mettre en évidence de différence statistiquement significative. Des analyses post-hoc ont cependant montré qu'une différence statistique entre les deux groupes existait chez les patients de moins de 75 ans, les hommes, ou les patients présentant à l'inclusion des altérations pigmentaires.

Un autre vasodilatateur (Alprostadiol, une prostaglandine E1) a vu son développement stoppé en cours de phase III, principalement en raison de problèmes méthodologiques (nombre de patients initialement prévus insuffisant).

Neuroprotection

Le laboratoire Neurotech développe un implant (cellules encapsulées) à libération prolongée de CNTF (*ciliary neurotrophic factor*). Après avoir démontré sa capacité à diminuer la dégénération des photorécepteurs chez l'animal [4], une étude de phase II a mis en évidence une moindre perte d'acuité visuelle chez les patients sous traitement versus placebo, ainsi qu'un ralentissement de la progression de l'atrophie et une augmentation de l'épaisseur maculaire. Ces données devront être confirmées par de plus vastes essais.

La brimonidine possédant des propriétés neuroprotectrices, un essai de phase II chez des patients atteints d'atrophie géographique est en cours avec un implant intra-vitréen de brimonidine.

Interférer avec le cycle visuel

Le cycle visuel est à l'origine de l'accumulation de déchets (lipofuschine, chromophore A2E...), dont l'élimination est altérée avec l'âge. Il semble donc séduisant d'interférer avec ces mécanismes pour

limiter au mieux cette accumulation de dérivés toxiques de la vitamine A, dont le dérivé A2E.

Le Fenretinide est un rétinol synthétique qui empêche l'accumulation et l'absorption du rétinol par l'EP. En phase II, son administration (per os) a été bien tolérée, permettant une diminution de la croissance des plages d'atrophie, ce d'autant que les lésions initiales étaient de petite taille. Cependant, interférer avec le cycle visuel semble également pourvoyeur de trouble de la vision des contrastes et dans l'obscurité...

ACU-4429 est un modulateur de RPE65, non rétinol : en ralentissant la conversion du all-trans-rétinol en 11-cis-rétinal, il ralentit le cycle visuel et diminue l'accumulation de A2E. Il semble bien toléré et une étude de phase II est en cours, chez 84 patients atteints d'atrophie géographique.

D'autres composés ont des résultats précliniques encourageants, telle une vitamine A modifiée (ALK-001).

Ciblant plus spécifiquement la formation de drusen, RN6G est un anticorps anti-amyloïde β [5] administré par voie intraveineuse, actuellement en cours d'essai de phase Ib (administration répétée) chez des patients avec atrophie géographique épargnant le centre maculaire.

Diminuer le stress oxydatif

La rétine âgée réunit de multiples conditions pour subir un stress oxydatif : exposition à la lumière et à l'oxygène, perte de mécanismes de défense, accumulation de lipofuschine, activation de la cascade du complément, association avec d'autres facteurs de risque comme le tabagisme [6].

Supplémentation alimentaire en anti-oxydants

Succédant à l'étude AREDS, AREDS II vise à préciser le cocktail anti-oxydant (associé aux pigments maculaires et oméga 3) pour prévenir la progression de la dégénérescence maculaire, qu'elle soit atrophique ou exsudative. Les premiers résultats ne seront disponibles que dans plusieurs années.

OT-551

OT-551 est une prodrogue lipophile (pouvant donc être administrée en collyre), convertie en tempol-H, aux propriétés anti-radicaux libres, anti-inflammatoire, anti-angiogénique, etc. [7]. Une étude de phase II (OMEGA) dans l'atrophie géographique a été arrêtée au bout de 18 mois, faute d'efficacité, tandis qu'une autre étude sous l'égide du NEI semblait montrer des résultats favorables.

Agoniste de la sérotonine

La tandospirone ou AL-8309B, agoniste sélectif de la sérotonine 1A, protège également contre le stress oxydatif en interagissant avec la voie de survie Mek/Erk. Le recrutement de patients atteints d'atrophie géographique dans l'étude de phase III (GATE) est maintenant terminé et les patients sont en cours de suivi (24 mois).

Lutter contre l'inflammation

Depuis la publication en 2005 de l'association de certains polymorphismes génétiques sur le facteur H du complément avec un risque accru de développer une DMLA [8-11], l'inflammation apparaît comme un facteur pathogénique important de la maladie, cible potentielle donc d'éventuels traitements.

Complément

Les premiers traitements « anti-complément » (ciblant différentes fractions ou facteurs) sont déjà en développement.

Le plus avancé est un petit peptide qui se lie à la fraction C3 (empêchant l'isomérisation de C3a en C3b), appelé POT-4. Sous forme de gel dégradable administré par injection intra-vitréenne, les études en cours concernent des patients atteints de drusen ou de DMLA atrophique débutante.

D'autres inhibiteurs du complément sont en cours d'investigation : éculizumab (anticorps anti-C5), ARC-1905 (aptamer anti-C5), JPE1375 (antagoniste du récepteur au C5a), FCFD4514 S (anticorps anti-facteur D), TT30 (analogue du facteur H), TA106 (anticorps anti-facteur B)...

Immunomodulateurs

L'acétate de glatiramère (commercialisé sous le nom de Copaxone®, utilisé dans la prévention des poussées de sclérose en plaque) est un immunomodulateur également testé dans la dégénérescence maculaire atrophique. Administré par voie sous-cutanée, il a permis d'observer quelques cas de régression de drusen [12]. Une phase II/III est actuellement en cours.

Le sirolimus (ou rapamycine), macrolide immunosuppresseur (inhibiteur de mTOR) utilisé notamment en prévention du rejet de greffes, pourrait voir ses indications étendues à l'ophtalmologie (actuellement testé dans la dégénérescence maculaire et l'œdème maculaire diabétique). Il présente la particularité d'être administré par voie sous-conjonctivale. Un autre inhibiteur de mTOR (Palomid 529) est également en phase I.

Traitement de la DMLA exsudative

Anti-VEGF

Les anti-VEGF constituent actuellement les traitements de référence de la dégénérescence maculaire exsudative, au prix d'injections intra-vitréennes répétées : des tentatives de mise au point d'une forme retard sont actuellement menées.

Toujours basé sur le même principe (liaison au VEGF pour en empêcher son action), le VEGF Trap-Eye (ou aflibercept) semble être équivalent (en terme d'acuité visuelle) au ranibizumab (administré mensuellement), si l'on en croit les premiers résultats des études de phase III (VIEW 1 et VIEW 2) récemment communiqués. Après la phase d'induction de 3 injections mensuelles d'aflibercept, son injection bimestrielle a donné les mêmes résultats qu'une administration mensuelle d'aflibercept ou de ranibizumab. Bien que l'administration mensuelle systématique d'anti-VEGF ne soit plus la règle (du moins jusqu'à la publication des résultats de l'étude CATT qui, outre la comparaison entre bevacizumab et ranibizumab, compare aussi le mode d'administration systématique au mode « PRN »...), le VEGF-Trap pourrait donc avoir comme avantage de permettre une diminution du nombre d'injections, pour une efficacité et une tolérance comparables.

Toujours pour tenter de diminuer le nombre d'injections, des traitements « adjuvants » aux anti-VEGF sont évalués tels que la radiothérapie, plus ciblée que par le passé (soit par voie interne, soit par voie externe), ou les corticoïdes.

L'utilisation de la thérapie génique pourrait également permettre une inhibition plus durable : c'est la voie étudiée par Genzyme avec AAV2-sFLT01. [13]

Outre la liaison au VEGF circulant, il existe d'autres cibles pour inhiber le VEGF : par exemple, le pazopanib est un inhibiteur de tyrosine kinase (inhibant la cascade d'événements survenant après fixation du VEGF à son récepteur), ayant pour intérêt de pouvoir être administré en collyre, dont l'essai de phase II est sur le point de démarrer [14].

Autres anti-angiogéniques

D'autres approches anti-angiogéniques (autres qu'anti-VEGF) sont également en cours de développement, laissant entrevoir la possibilité de traitements combinés.

L'aptamer E 10030 est un anti-PDGF (*platelet derived growth factor*), testé en association avec le ranibizumab. L'idée est d'effectuer un ciblage simul-

tané des cellules endothéliales par les anti-VEGF et des péricytes par les anti-PDGF. Les résultats préliminaires de la phase I sont encourageants.

Une autre approche est l'utilisation d'anti-intégrines. Les intégrines sont des molécules favorisant l'adhérence des cellules endothéliales à la matrice extracellulaire. Le produit le plus avancé est le volociximab qui inhibe la fixation de la fibronectine sur son récepteur. Ici encore, la logique est celle d'une association au ranibizumab visant donc à inhiber la prolifération des cellules endothéliales mais également leur développement au sein de la matrice extracellulaire. Les résultats de phase I, à douze semaines, sont encourageants.

Le PEDF (*pigment epithelium derived factor*) est un facteur anti-angiogénique normalement sécrété par l'épithélium pigmentaire, qu'il est possible d'administrer par thérapie génique. [15]

Au stade de séquelles

Lorsque la perte de vision centrale n'a pu être évitée, le recours à la rééducation dite basse-vision et l'utilisation d'aides optiques restent d'actualité. Des progrès technologiques tels que la réalité augmentée pourraient y trouver une place, tandis que sont étudiées certaines méthodes de suppléance sensorielle (par exemple, un dispositif de simulation de la langue).

Les prothèses de rétine, pour le moment développées pour des patients atteints de dégénérescence rétinienne héréditaire avec déficience visuelle majeure, pourraient également à l'avenir être utilisées en cas de DMLA.

Enfin, les travaux sur les cellules souches permettent d'imaginer que soit prochainement possible une « régénération » rétinienne...

Après une période centrée essentiellement sur l'anti-angiogénèse, la recherche dans le domaine de la DMLA s'oriente vers des stratégies thérapeutiques plus « physiopathologiques », et il semble maintenant envisageable d'arriver un jour à remplacer ou régénérer la rétine. Il est donc possible d'être raisonnablement optimiste pour l'avenir visuel des nombreux patients atteints de dégénérescence maculaire liée l'âge, quelle qu'en soit la forme.

RÉFÉRENCES

1. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119 : 1417-1436.
2. KADZU S, TANITO M, OHIRA A et al. Immunohistochemical analysis of aldehydmodified proteins in drusen in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Exp Eye Res*, 2008, 86 : 856-859.
3. CSAKY KG, RICHMAN EA, FERRIS FL 3rd. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 : 479-489.
4. TAO W, WEN R, GODDARD MB et al. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43 : 3292-3298.
5. DING JD, LIN J, MACE BE et al. Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies : anti-amyloid-beta antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model. *Vision Res*, 2008, 48 : 339-345.
6. 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*, 2000, 107 : 2224-2232.
7. TANITO M, LI F, ELLIOTT MH et al. Protective effect of TEMPOL derivatives against light-induced retinal damage in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 : 1900-1905.
8. HAGEMAN GS, ANDERSON DH, JOHNSON LV et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 : 7227-7232.
9. EDWARDS AO, RITTER R 3rd, ABEL KJ et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308 : 421-424.
10. HAINES JL, HAUSER MA, SCHMIDT S et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308 : 419-421.
11. KLEIN RJ, ZEISS C, CHEW EY et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308 : 385-389.
12. LANDA G, BUTOVSKY O, SHOSHANI J et al. Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration. *Curr Eye Res*, 2008, 33 : 1011-1013.
13. PECHAN P, RUBIN H, LUKASON M et al. Novel anti-VEGF chimeric molecules delivered by AAV vectors for inhibition of retinal neovascularization. *Gene Ther*, 2009, 16 : 10-16.
14. MOUSA SA, MOUSA SS. Current status of vascular endothelial growth factor inhibition in age-related macular degeneration. *BioDrugs*, 2010, 24 : 183-194.
15. CAMPOCHIARO PA, NGUYEN QD, SHAH SM et al. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration : results of a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther*, 2006, 17 : 167-176.

FORMES FRONTIÈRES ET DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

DMLA : les formes frontières et les diagnostics différentiels

16

S.Y. Cohen

Différentes situations cliniques vont simuler une dégénérescence maculaire débutante ou constituée. De plus, certaines affections, comme la vasculopathie polypoïdale choroïdienne, présentent des points communs majeurs avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge qui font que certains auteurs les classent à l'intérieur de la DMLA et d'autres les considèrent comme des entités séparées.

Le présent chapitre esquisse un survol de ces différentes affections. Plusieurs d'entre elles sont traitées de façon spécifique dans d'autres tomes du présent ouvrage et en particulier dans les chapitres consacrés aux dystrophies maculaires. Le lecteur sera donc renvoyé à plusieurs reprises vers ces différents chapitres.

Formes frontières et diagnostics différentiels de la maculopathie liée à l'âge

En dehors des drusen typiques de la DMLA, les taches blanches du fond d'œil peuvent être rencontrées dans d'autres contextes.

Drusen du sujet jeune

Ils entrent en règle dans le cadre des dystrophies maculaires. Les plus fréquents sont liés à la maladie leventienese. Il s'agit de drusen du sujet jeune,

à transmission dominante (voir Chapitre Dystrophies maculaires).

Dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte

La dystrophie pseudo-vitelliforme est une affection rencontrée fréquemment au-delà de 50 ans. Il s'agit d'une affection autosomale dominante, caractérisée par un dépôt de matériel souvent unique, arrondi central. L'évolution de ces dépôts se fait habituellement vers l'atrophie maculaire, plus rarement vers l'apparition de néovaisseaux choroïdiens.

Dystrophies réticulées

Les dystrophies réticulées ou « *pattern dystrophy* » sont également des maladies rencontrées plus souvent au-delà de 50 ans, caractérisées par des dépôts pigmentés orange organisés en réseau linéaire. Ils sont associés à des dépôts de matériels inhomogènes. Leur évolution se fait également davantage vers la constitution de plages atrophiques que vers la néovascularisation choroïdienne.

Drusen cuticulaires ou basal laminar drusen

Les drusen cuticulaires se rencontrent entre 40 et 60 ans, habituellement. Le diagnostic des drusen pose peu de problèmes. Leur évolution se fait

souvent vers la constitution d'un matériel pseudo-vitellin pouvant simuler une néovascularisation sous-rétinienne (*voir plus bas*).

Formes frontières et diagnostics différentiels de la DMLA atrophique

Dystrophies maculaires

L'atrophie maculaire n'est pas spécifique à la DMLA. Elle constitue un terme évolutif de différentes maladies rétinienne et en particulier des dystrophies maculaires. Le principal diagnostic

différentiel est la sclérose aréolaire centrale qui est une affection autosomale, dominante, survenant le plus souvent entre 40 et 50 ans et caractérisée par la constitution d'une large plage atrophique avec épargne centrale.

Toutes les dystrophies maculaires peuvent évoluer vers l'atrophie, en particulier la maladie de Stargardt. Il faut insister sur l'existence de maladies de Stargardt à révélation tardive dues en règle à une forme hétérozygote de mutation génétique [1, 2]. Ainsi, on peut diagnostiquer la maladie de Stargardt chez des patients de plus de 70 ans, devant une atrophie souvent inhomogène, parfois associée à d'autres plages atrophiques de voisinage et surtout à des lésions hyper-auto-fluorescentes sur les clichés réalisés en auto-fluorescence (Figure 16-1).

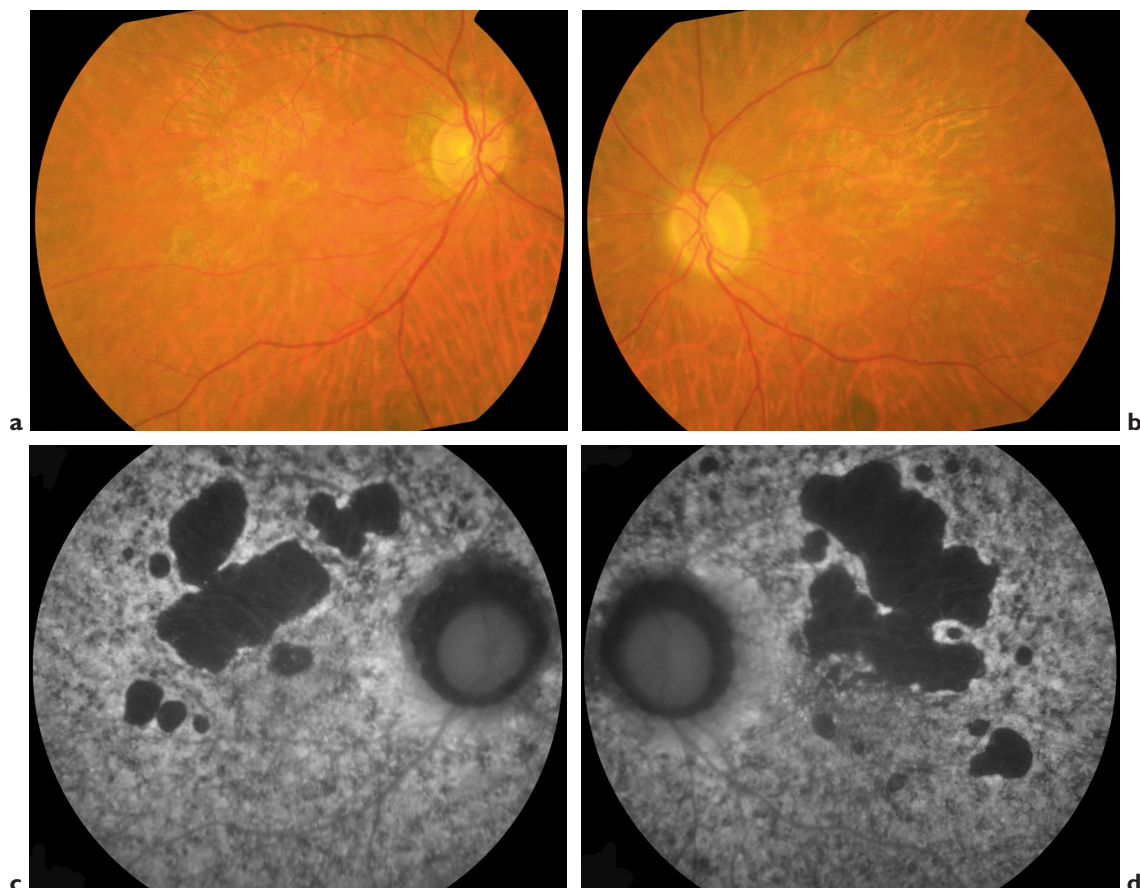


Figure 16-1. Maladie de Stargardt à révélation tardive. Patient de 76 ans. L'aspect en rétino-graphie (a, b) est celui de lésions atrophiques bilatérales s'étendant au-delà du pôle postérieur. L'aspect en auto-fluorescence (c, d) est particulièrement typique de la maladie de Stargardt avec une très forte autofluorescence globale du fond d'œil, des zones hyper-fluorescentes contrastant avec des zones sombres ponctiformes multiples disséminées au pôle postérieur.

Un cas particulier est représenté par les *extensive macular atrophy with pseudodrusen-like appearance*, c'est-à-dire des cas d'atrophie extensive maculaire chez des patients présentant des pseudo-drusen (Figure 16-2). L'affection est souvent appelée EMAP ([3], elle est détaillée dans le chapitre Dystrophies maculaires (volume Hérédodégénérescences rétinienne, chapitre 2).

Diabète mitochondrial

Des lésions atrophiques simulant une DMLA atrophique peuvent être rencontrées dans le cadre du diabète mitochondrial. Il s'agit d'une affection également appelée « diabète et surdité héréditaires de la mère » ou « *maternally inherited diabetes and deafness* » [4]. Cette affection est transmise par la mère. Elle est caractérisée par l'association d'un diabète en règle peu sévère, d'une surdité, et d'une dystrophie maculaire caractérisée par l'existence de plages atrophiques associées à des migrations de pigment, se développant en parafovéolaire (Figure 16-3). L'affection est traitée in extenso dans le volume Rétinopathie diabétique.

Formes frontières et diagnostics différentiels de la DMLA exsudative

La néovascularisation choroïdienne est un phénomène non spécifique compliquant l'évolution de très nombreuses maladies rétinienne. On trouvera dans le Tableau 16-I une liste non exhaustive des différentes conditions qui ont été rapportées comme pouvant se compliquer de néovascularisation choroïdienne. En fait, toutes les affections aiguës ou chroniques intéressant la choroïdienne ou le nerf optique peuvent se compliquer de néovaisseaux, qu'elles soient congénitales, dégénératives, tumorales, traumatiques ou inflammatoires. Trois situations cliniques doivent être individualisées car elles peuvent simuler une DMLA exsudative typique.

Choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC)

Les formes typiques de la CRSC sont très différentes de la DMLA. Cependant, certaines CRSC surviennent au-delà de 65 ans et s'associent à des dépôts de matériel sous-rétinien.

Une baisse de vision avec métamorphopsies survenant chez une personne de plus de 65 ans

Tableau 16-I. Maladies rétinienne pouvant s'accompagner de néovascularisation.

- **Anomalies congénitales choriorétiniennes ou papillaires :**
 - Colobome rétinien
 - Dysversion papillaire
 - Fibres à myéline
 - Fossette colobomateuse
 - Morning glory syndrome
- **Maladies dégénératives :**
 - Dégénérescence maculaire liée à l'âge
 - Drusen (de tous types)
 - Myopie forte
 - Stries angioïdes
- **Hérédodégénérescences :**
 - Choroidémie
 - Stargardt et fundus flavimaculatus
 - Maladie de Best
 - Rétinopathies pigmentaires
 - Atrophie gyree
- **Inflammations :**
 - AZOOR
 - Birdshot choriorétinopathie
 - Choroidites multifocales, ou ponctuées
 - Choroidite serpigneuse
 - Épithéliopathie en plaques
 - Multiple evanescent white-dot syndrome (MEWDS)
 - Sarcoïdose
 - Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- **Infections :**
 - Histoplasme oculaire présumée
 - Endocardite bactérienne
 - Endophtalmie à candida
 - Rétinochoroidite toxoplasmique
 - Rubéole
 - Tuberculose
- **Tumeurs :**
 - Gliome optique
 - Hamartome de l'épithélium pigmentaire
 - Hémangiome choroïdien
 - Mélanome malin
 - Nævus choroïdien
 - Ostéome choroïdien
- **Traumatismes :**
 - Brûlure maculaire par microscope opératoire
 - Corps étranger intra oculaire métallique
 - Cryothérapie
 - Photocoagulation (focale, grille)
 - Rétinopathie radique
 - Drainage de liquide sous rétinien
 - Rupture choroïdienne
 - Ruptures de la membrane de Bruch
- **Divers :**
 - Calcifications sclérochoroïdiennes
 - Décollement de rétine chronique
 - Drusen de la tête du nerf optique
 - Glomérulonéphrite membrano-proliférative (type II)
 - Ischémie choroïdienne
 - Néovascularisation à l'ora serata
 - Neuropathie optique antérieure aiguë
 - Trou maculaire
- **Idiopathiques**

peut donc poser un problème diagnostique entre la CRSC et la néovascularisation choroïdienne occulte (Figure 16-4). Dans de tels cas, il arrive que soit proposé un traitement par thérapie photodynamique qui peut être efficace sur les

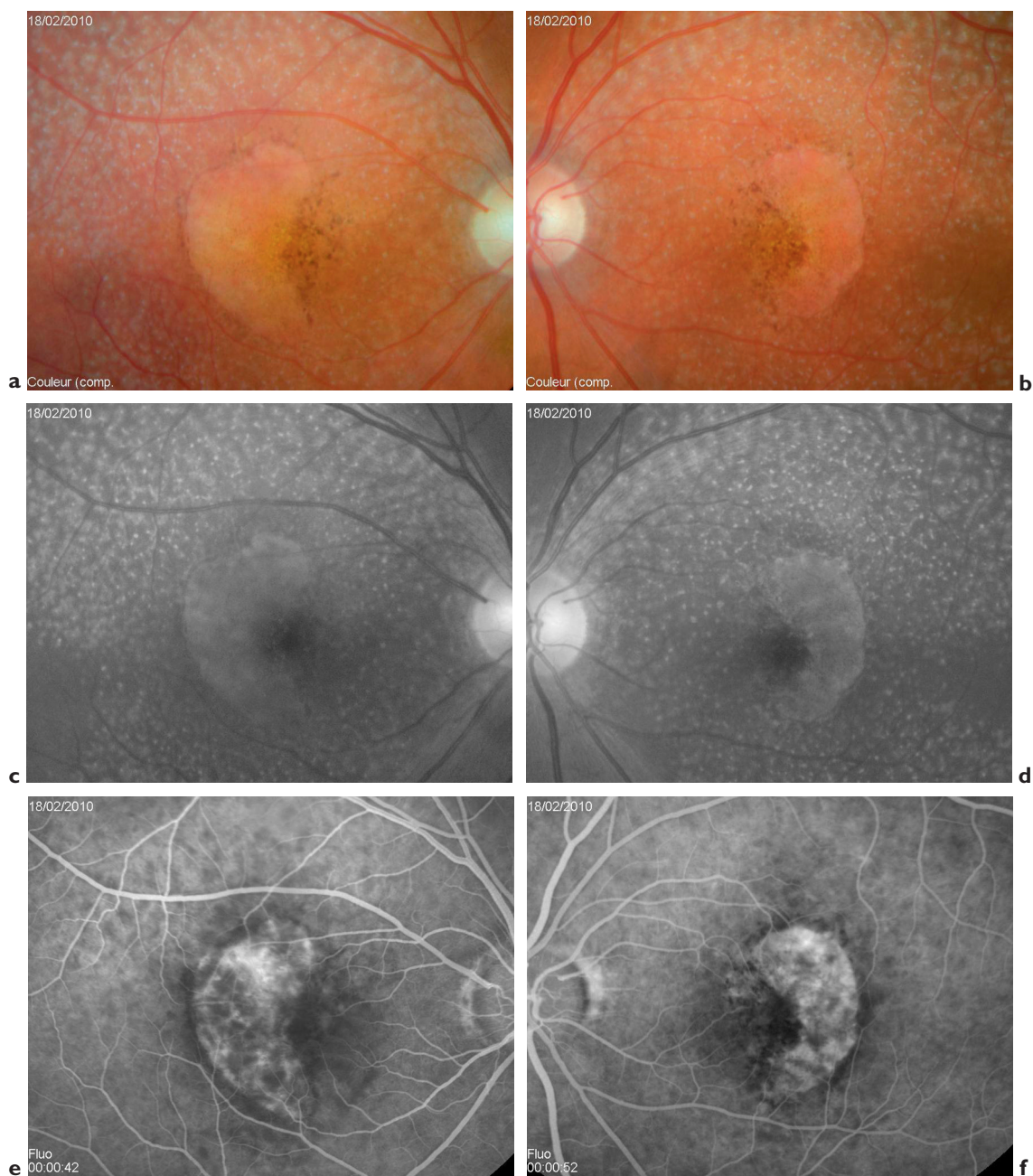


Figure 16-2. Atrophie maculaire extensive associée à des pseudo-drusen. Clichés en couleur (a, b), en lumière bleue (c, d), en angiographie (e, f), cartographie de l'OCT (g, h). Les pseudo-drusen typiques prédominent au niveau des vaisseaux temporaux supérieurs, visibles en rétinographie couleur mais mieux analysés en lumière bleue (a à d). L'angiographie montre une fluorescence de la chorio-capillaire à l'intérieur des zones atrophiques.

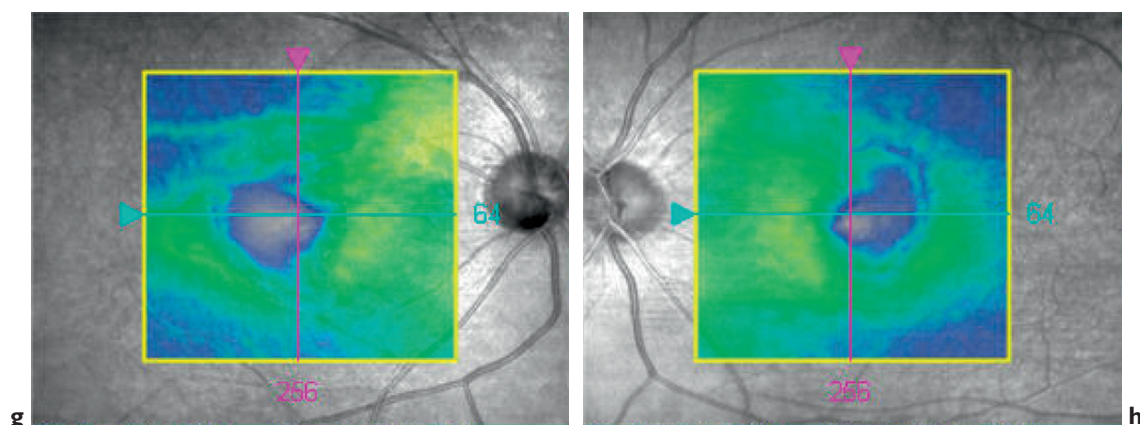


Figure 16-2. (suite) L'OCT correspondant montre une atrophie prédominant en temporal de la macula.

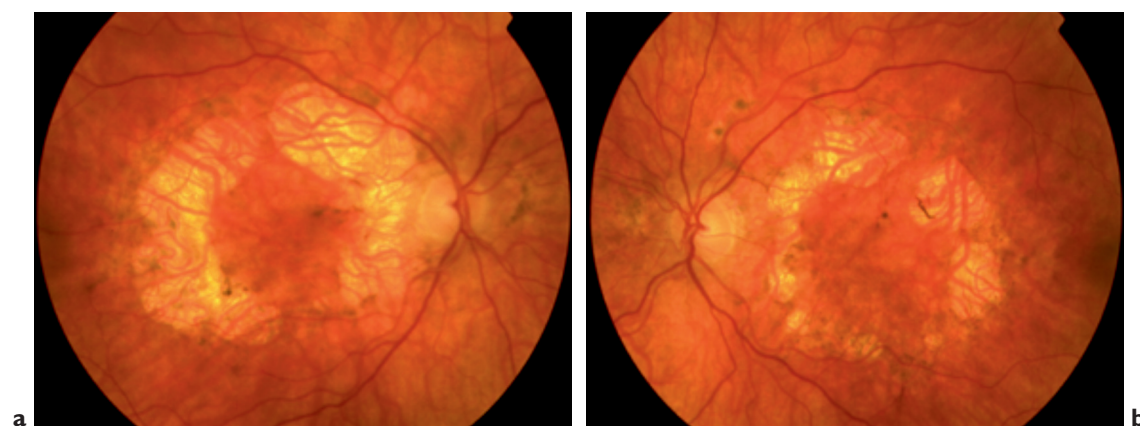


Figure 16-3. Diabète mitochondrial. Lésions atrophiques para-centrales avec une épargne centrale importante associée à des migrations de pigment survenant dans un contexte de surdité et de diabète hérités de la mère.

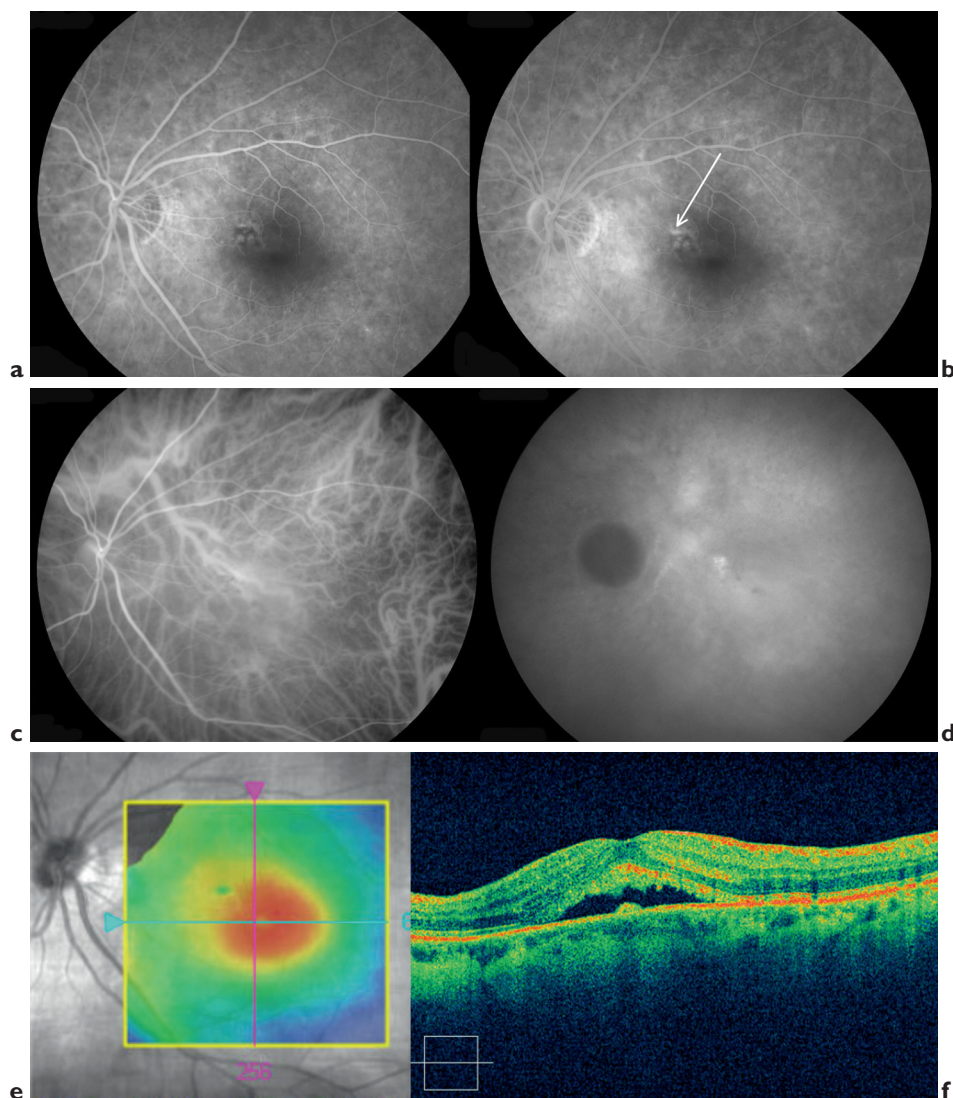


Figure 16-4. Diagnostic différentiel difficile entre une chorio-rétinopathie séreuse centrale et une néovascularisation choroïdienne occulte. Patiente de 72 ans présentant un dépôt de matériel sous-rétinien avec une diffusion modérée de colorant au temps tardif (flèche) (a, b). L'angiographie au vert d'indocyanine montre une dilatation des veines choroïdiennes (c), des plages diffuses d'hyperfluorescence au temps tardif, en particulier au niveau du point de fuite (d). L'OCT correspondant montre un décollement séreux rétinien central associé à une hyper-réflexivité des couches externes de la rétine (e, f).

Au total, l'aspect est donc évocateur d'une chorio-rétinopathie séreuse centrale, ce qui est inhabituel chez la femme de plus de 70 ans, mais l'imagerie ne permet pas d'éliminer une néovascularisation choroïdienne occulte associée.

deux conditions plutôt qu'une injection intravitréenne d'anti-VEGF qui est inefficace dans les cas de CRSC. Dans tous les cas, avant de proposer un traitement, il est important de multiplier les approches diagnostiques au moyen d'un OCT spectral domain, d'une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine de façon à trouver des arguments pour l'une ou l'autre affection. Le diagnostic peut rester difficile, certaines CRSC chroniques pouvant se compliquer de néovascularisation choroïdienne occulte.

Dépôts de matériels associés aux drusen cuticulaires

Généralités

Les drusen cuticulaires, ou *basal laminar drusen*, sont une affection rare, caractérisée par des taches blanches disséminées au fond d'œil, regroupées les unes à côté des autres, multiples et innombrables, prédisposant à l'accumulation d'un matériel vitellin central. La maladie a été décrite par Gass en 1985 sous le nom de décollement vitelliforme maculaire de l'adulte survenant chez des patients ayant des « *basal laminar drusen* » [5].

L'origine est discutée, probablement génétique mais non reliée aux gènes habituellement impliqués dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Bien qu'il n'existe pas d'étude génétique formelle, l'affection est probablement à transmission autosomale dominante. Différents gènes candidats, fréquemment impliqués dans les maladies maculaires, ont été testés. Tous ces gènes testés (ABCA4, VMD2, TIMP-3, périférin/RDS, fiblin 5 et complément facteur H) n'ont pas été retrouvés comme pouvant être la cause de la maladie. Cette étude renforce l'idée d'une affection indépendante de la DMLA [6].

Diagnostic

Les patients ayant des drusen cuticulaires se distinguent également par l'âge habituel de diagnostic entre 40 et 60 ans, plus jeune que celui de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le diagnostic est rarement évoqué à l'examen du fond d'œil sur l'existence de petites taches disséminées associées à un matériel central. L'affection est habituellement découverte devant une baisse d'acuité visuelle modérée, parfois associée à quelques métamorphosies.

Le cliché en auto-fluorescence montre fréquemment de multiples taches hypo-autofluorescentes correspondant aux drusen. Il y a une très faible auto-fluorescence du matériel.

L'angiographie à la fluorescéine, si elle est réalisée, est tout à fait typique de la maladie (Figure 16-5). On observe une fluorescence importante au niveau des drusen, maximale aux temps précoces et intermédiaires, contemporaine de la fluorescence chorio-capillaire. Les taches blanches hyperfluorescentes sont innombrables, donnant un aspect du fond d'œil en voie lactée ou en ciel étoilé. Les drusen cuticulaires sont fréquemment associés à l'existence d'un dépôt de matériel pseudo-vitellin. Ce matériel donne lieu à une hyper-fluorescence majeure, d'apparition très précoce avec une diffusion de colorant à l'intérieur du matériel. L'image est très trompeuse évoquant très fortement une néovascularisation choroïdienne visible associée à des drusen (Figure 16-5).

La tomographie à cohérence optique montre fréquemment un matériel hyper-réfléctif situé sous la ligne de jonction entre les articles internes et les articles externes des photorécepteurs mais également l'accumulation de liquide sous-rétinien et de multiples irrégularités de l'épithélium pigmentaire. L'image obtenue en OCT est très inhomogène et peut simuler un décollement séreux rétinien lié à la présence de néovaisseaux choroïdiens [7].

L'angiographie au vert d'indocyanine n'est en règle que très peu contributive. Elle peut cependant permettre de localiser une néovascularisation choroïdienne associée de diagnostic difficile [8].

Évolution et pronostic

En l'absence de néovaisseau ou d'atrophie évoluée, l'affection est peu sévère. Différentes anomalies fonctionnelles modérées ont été cependant rapportées : diminution de la sensibilité au contraste dans les hautes et moyennes fréquences, dystromatopsie d'axe bleu-jaune [9].

L'évolution des drusen cuticulaires se fait rarement vers la néovascularisation choroïdienne, beaucoup plus souvent vers l'atrophie maculaire, qui survient après résorption du dépôt de matériel sous-rétinien central (Figure 16-6). Une telle évolution vers l'atrophie était observée récemment, dans une étude portant sur 12 yeux analysés par OCT spectral domain [10].

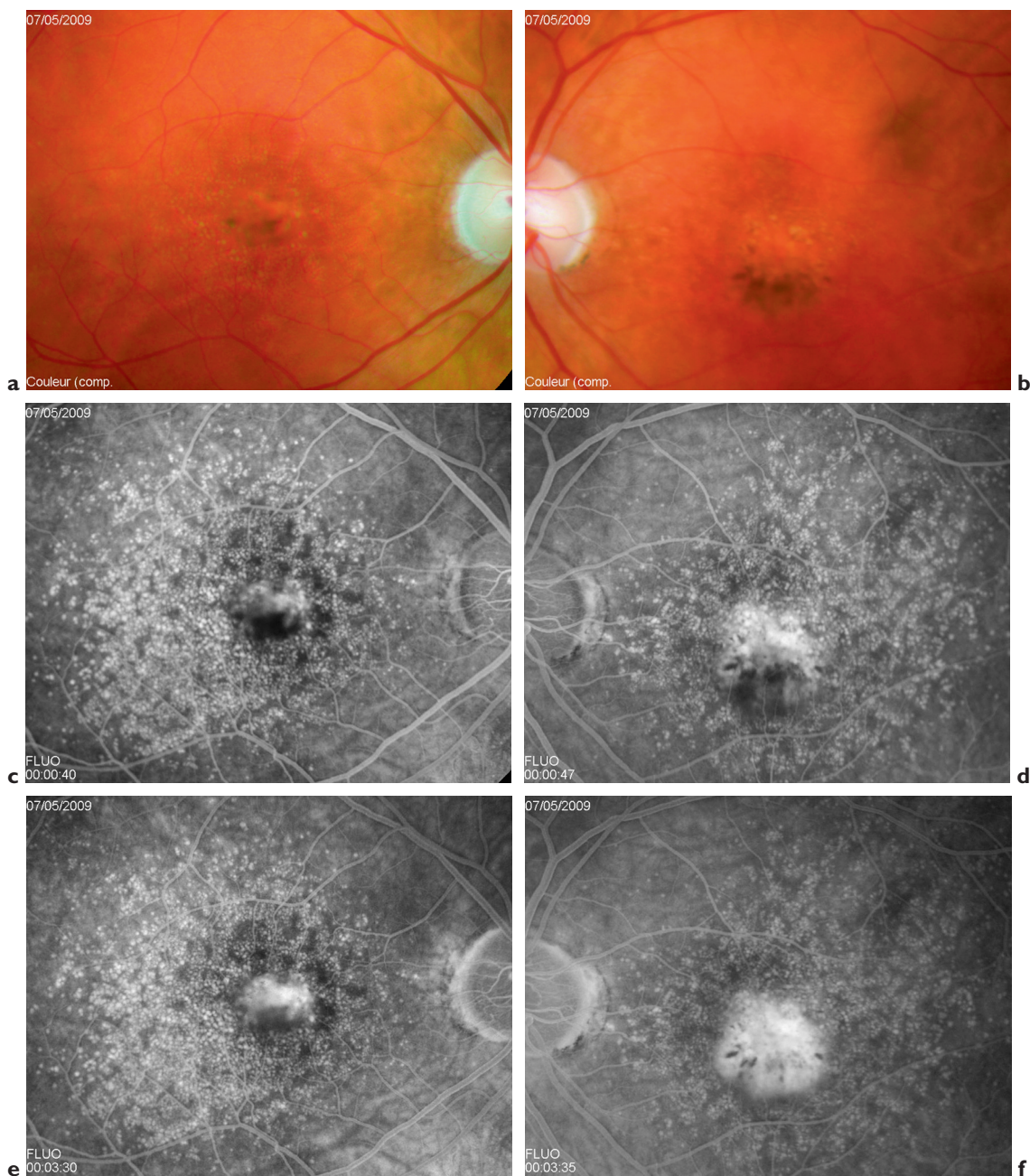


Figure 16-5. Drusen cuticulaires associés à un matériel pseudo-vitellin. Cliché en couleur (a, b), angiographie temps précoces (c, d) et tardifs (e, f), cartographie de l'OCT (g, h) et coupes verticales correspondantes (j, i). Les drusen cuticulaires sont difficiles à diagnostiquer au fond d'œil. On peut cependant évoquer le diagnostic devant des taches blanches para-centrales arrondies à bord net associées à un dépôt plus ou moins pigmenté central (a, b). L'angiographie matérialise très bien les drusen dès les temps précoces. On observe de plus une fluorescence importante centrale d'apparition précoce avec des diffusions de colorant aux temps tardifs (c à f).

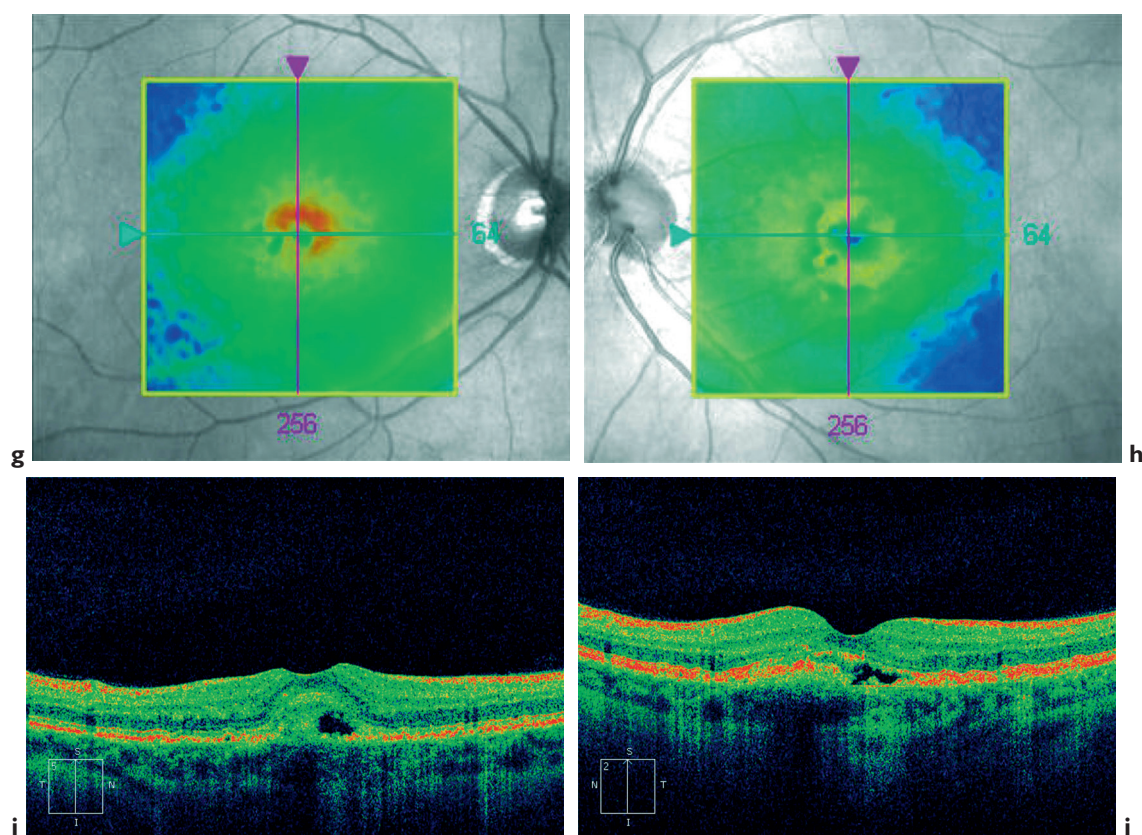


Figure 16-5. (suite) La cartographie de l'OCT montre, à l'œil droit, une image de surélévation centrale. Les coupes OCT verticales peuvent simuler un décollement séreux rétinien. Il s'agit en fait d'un matériel sous-rétinien fragmenté donnant des cavités dans lesquelles la fluorescéine va se remplir, ce qui explique l'image angiographique trompeuse.

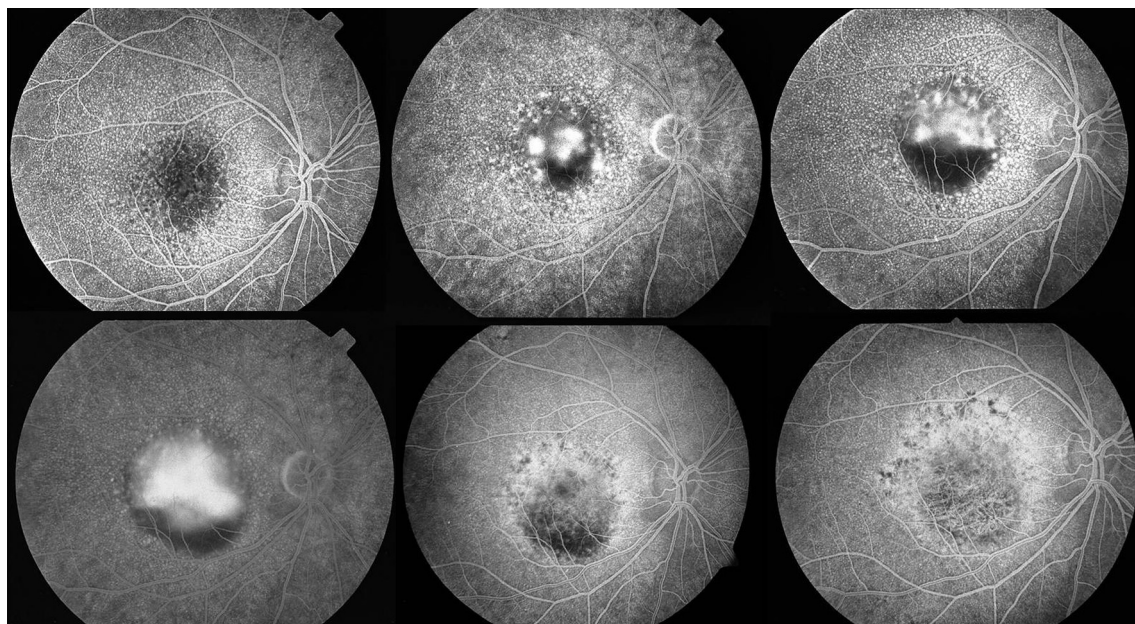


Figure 16-6. Drusen cuticulaires associés à du matériel pseudo-vitellin : évolution sur 5 ans. Temps intermédiaires de l'angiographie à la fluorescéine, réalisés à des intervalles réguliers, sur une période de 5 ans. L'image initiale est celle de drusen isolés. Un matériel central se constitue avec le temps donnant une fluorescence simulant des néovaisseaux choroïdiens. Un aspect en pseudo-hypopyon peut être observé à certains stades. L'évolution se fait vers la constitution d'une plaque atrophique centrale de mauvais pronostic.

Vasculopathie polypoïdale choroïdienne

Elle est traitée dans le Chapitre suivant.

Grâce à l'imagerie actuelle, il est assez rare de se poser des questions diagnostiques devant une DMLA, quelle qu'en soit la forme. Cependant, à l'heure de traitements potentiellement agressifs, la question du diagnostic différentiel doit être posée devant toute forme atypique. En particulier, les diagnostics de la DMLA exsudative, comme les matériels pseudo-vitellins, sont source d'erreurs fréquentes et doivent donc être bien connus.

RÉFÉRENCES

1. GERBER S, ROZET JM, BONNEAU D et al. A gene for late-onset fundus flavimaculatus with macular dystrophy maps to chromosome 1p13. *Am J Hum Genet*, 1995, 56 : 396-399.
2. YATSENKO AN, SHROYER NF, LEWIS RA, LUPSKI JR. Late-onset Stargardt disease is associated with missense mutations that map outside known functional regions of ABCR (ABCA4). *Hum Genet*, 2001, 108 : 346-355.
3. HAMEL CP, MEUNIER I, ARNDT C et al. Extensive macular atrophy with pseudodrusen-like appearance : a new clinical entity. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147 : 609-620.
4. MASSIN P, GUILLAUSSEAU PJ, VIALETES B et al. Macular pattern dystrophy associated with a mutation of mitochondrial DNA. *Am J Ophthalmol*, 1995, 120 : 247-248.
5. GASS JD, JALLOW S, DAVIS B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol*, 1985, 99 : 445-459.
6. BARBAZETTO IA, YANNUZZI NA, KLAIS CM et al. Pseudo-vitelliform macular detachment and cuticular drusen : exclusion of 6 candidate genes. *Ophthalmic Genet*, 2007, 28 : 192-197.
7. LENG T, ROSENFELD PJ, GREGORI G et al. Spectral domain optical coherence tomography characteristics of cuticular drusen. *Retina*, 2009, 29 : 988-993.
8. QUARANTA M, BUGLIONE M, LO SCHIAVO ELIA R et al. [Indocyanine green angiography of basal laminar drusen in the retinal pigment epithelium associated with vitelliform macular degeneration]. *J Fr Ophtalmol*, 1998, 21 : 185-190.
9. COHEN SY, MEUNIER I, SOUBRANE G et al. Visual function and course of basal laminar drusen combined with vitelliform macular detachment. *Br J Ophthalmol*, 1994, 78 : 437-440.
10. FINGER RP, ISSA PC, KELLNER U et al. Spectral domain optical coherence tomography in adult-onset vitelliform macular dystrophy with cuticular drusen. *Retina*, 2010, 30 : 1455-1464.

Vasculopathie choroïdienne polypoïdale

17

M. Quaranta-El Maftouhi, M. Mauget-Fajssse

La vasculopathie choroïdienne polypoïdale (PCV de la définition anglophone : *polypoidal choroidal vasculopathy*) a tout d'abord été décrite comme une entité clinique à part entière différente de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (DMLA) [1].

Du point de vue épidémiologique, les patients atteints de PCV sont souvent plus jeunes, beaucoup sont d'origine asiatique. Du point de vue clinique, les yeux avec PCV montrent des similitudes mais présentent aussi des différences avec les yeux atteints de DMLA exsudative. Les yeux avec PCV ont de manière inconstante des drusen et/ou d'autres signes de la DMLA précoce. Ils se présentent souvent avec un tableau de maculopathie séro-hémorragique ou de décollements de l'épithélium pigmentaire hémorragiques. Les réponses aux traitements de la PCV et de la DMLA sont aussi souvent différentes. La PCV répond mieux à la photothérapie dynamique à la Visudyne® et moins bien aux traitements anti-angiogéniques [2, 3].

Cependant, des études récentes montreraient que la PCV et la DMLA seraient apparentées sur la base de facteurs génétiques moléculaires et de facteurs de risque environnementaux communs.

Définition

La PCV peut être définie comme une prolifération vasculaire anormale émergeant de la vascularisation choroïdienne qui peut conduire à une exsudation séreuse et hémorragique récidivante.

La première description de cette condition clinique remonte à un meeting de la *Macula Society* en 1982 où Yannuzzi, le premier, présenta cette variante de néovascularisation choroïdienne dans la région péri-papillaire et en proposa le nom de « *idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy* » (IPCV). En 1984, à l'*American Academy of Ophthalmology*, Kleiner et coll. décrivirent un groupe similaire de patients dans une présentation intitulée : *Posterior uveal bleeding syndrom*. Tout de suite après, en 1985, Stern et coll. décrivirent et publièrent [4] un groupe de femmes noires avec décollements de l'épithélium pigmentaire et de la rétine asymétriques, bilatéraux, multiples et récidivants. En 1990, Yannuzzi publia la description de l'IPCV [5] comme une anomalie de la vascularisation choroïdienne à deux composantes : 1) dilatation et ramification des vaisseaux choroïdiens internes, et 2) terminaisons sphéroïdales rouge orangé similaires à des anévrismes, qu'il a appelées lésions « polyp-like ».

En 1997, ce même auteur enleva l'adjectif « idiopathique » et introduisit le terme de « *polypoidal choroidal vasculopathy* » (PCV) ou vasculopathie choroïdienne polypoïdale [6].

En 2005, le *Japanese Study Group Guidelines* [7] indiqua les signes cliniques pour le diagnostic de PCV chez les patients japonais en se basant sur le FO, l'ICG ou les deux.

Les cas certains doivent avoir au moins un des critères suivants :

- lésions rouge orangé surélevées à l'examen du FO (Figure 17-1a) ; et
- lésions polypoïdales caractéristiques vues en angiographie au vert d'indocyanine (Figure 17-1b).

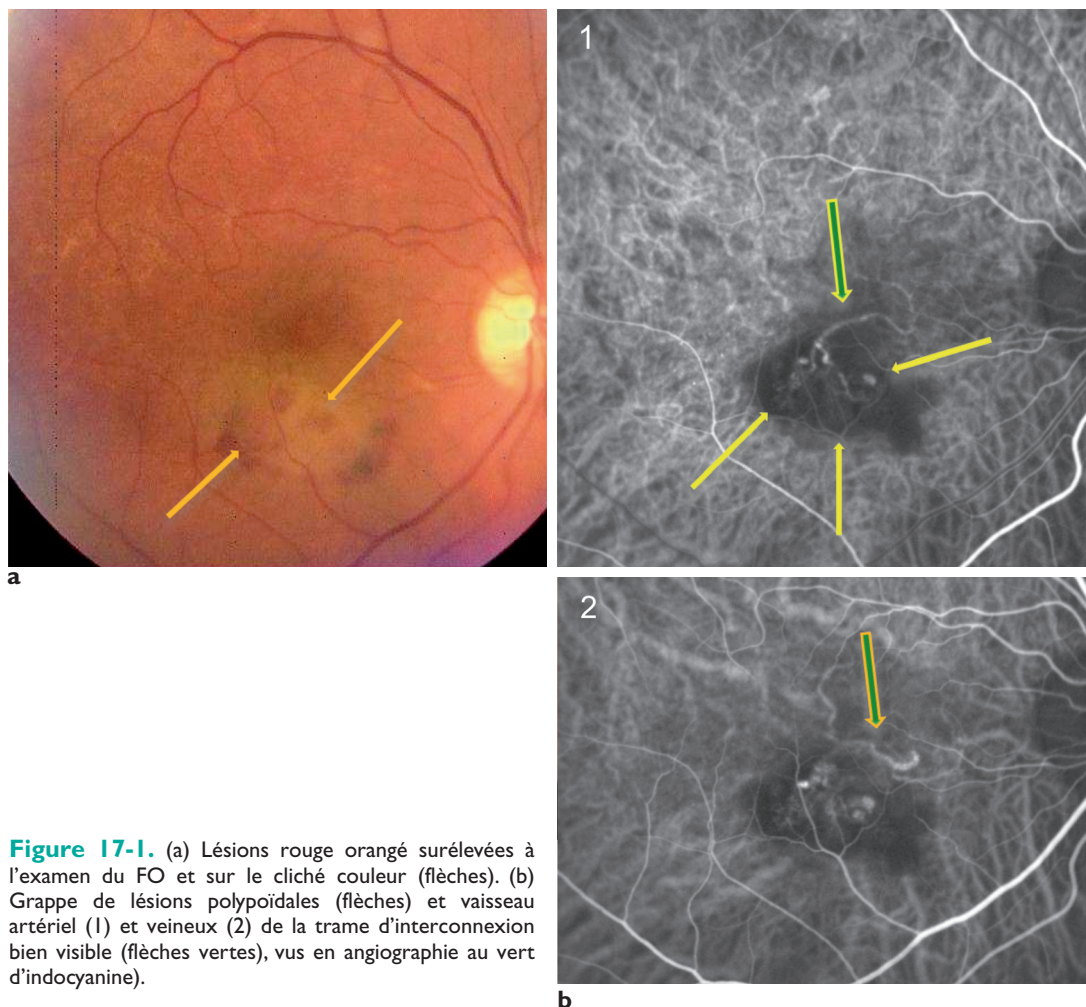


Figure 17-1. (a) Lésions rouge orangé surélevées à l'examen du FO et sur le cliché couleur (flèches). (b) Grappe de lésions polypoidales (flèches) et vaisseau artériel (1) et veineux (2) de la trame d'interconnexion bien visible (flèches vertes), vus en angiographie au vert d'indocyanine).



Figure 17-2. Décollements séro-hémorragiques de l'épithélium pigmentaire.

Les cas probables doivent avoir au moins un des critères suivants :

- visualisation uniquement de la trame vasculaire choroïdienne anormale en ICG ;
- ou hémorragies récidivantes et/ou décollements séro-hémorragiques de l'EP (Figure 17-2).

Évolution spontanée

Les PVC peuvent se présenter comme des lésions inactives et avoir une évolution bénigne, bien que le plus souvent, en raison de poussées récidivantes, le pronostic soit défavorable. La fibrose sous-rétinienne est vraiment exceptionnelle même dans les cas les plus exsudatifs [8, 9].

Dans une étude observationnelle [10], Uyama et coll. ont suivi pendant deux ans 14 yeux avec PCV tous stades confondus. La moitié a eu une évolution favorable avec une acuité visuelle finale égale ou supérieure à 6/10, tandis que l'autre moitié des cas a présenté une acuité visuelle inférieure à 2/10. Dans notre expérience, l'évolution spontanée de la PCV est fortement défavorable quand il s'agit de formes exsudatives associées à une DMLA, comme le témoigne l'autre œil des patients inclus dans une série traités par PDT [11].

Aspects et signes cliniques [12, 13]

L'âge du diagnostic est très variable (entre 20 et 80 ans) mais le plus souvent se situe dans la 6^e décennie.

Au fond d'œil, la PCV est caractérisée par l'apparition de boursouflures vasculaires rouge orangé donnant l'impression d'être solides, d'où le nom de lésions polypôïdales ou polypes. Les dilatations polypôïdales et leur réseau (néo) vasculaire anormal d'interconnexion peuvent se présenter en région péri-papillaire (Figure 17-3), maculaire (Figure 17-4) ou périphérique (Figure 17-5) et on croit qu'elles dérivent de la choroïde interne [1].

Selon les races, la répartition des localisations des lésions polypôïdales est différente : dans la population chinoise 63 % des localisations sont extrafovéales, 29,7 % rétrofovéales et seulement quelques lésions sont trouvées dans la région péri-papillaire [14].

Chez les Japonais, 92 % des lésions sont centrales tandis que la distribution chez les

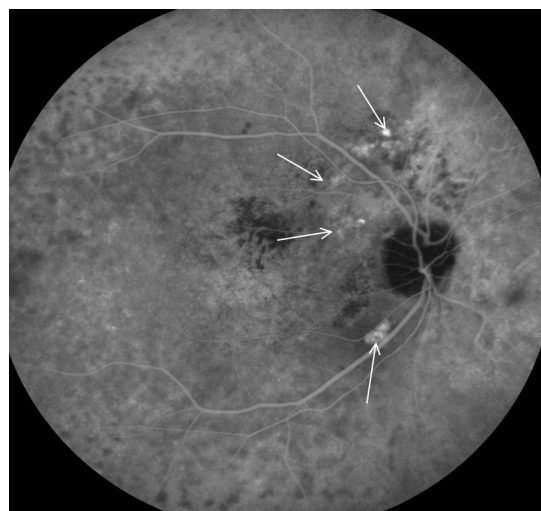


Figure 17-3. Dilatations polypôïdales péri-papillaires visualisées par des structures arrondies hyperfluorescentes, visibles aux temps intermédiaires de la séquence ICG en région péri-papillaire (flèches blanches).

Caucasiens est équivalente entre rétrofovéale et péri-papillaire.

Dans une population caucasienne, la localisation des lésions polypôïdales est essentiellement péri-papillaire.

Chez les Noirs, les DMLA néovasculaires sont en réalité le plus souvent des PCV.

Dans la population japonaise où l'incidence de cette maladie est particulièrement élevée, 71 % des PCV touchent des hommes tandis que chez les caucasiens les femmes prédominent : 75 % des cas.

Isolées ou parfois en grappe, les lésions polypôïdales sont évidentes dans les PCV idiopathiques

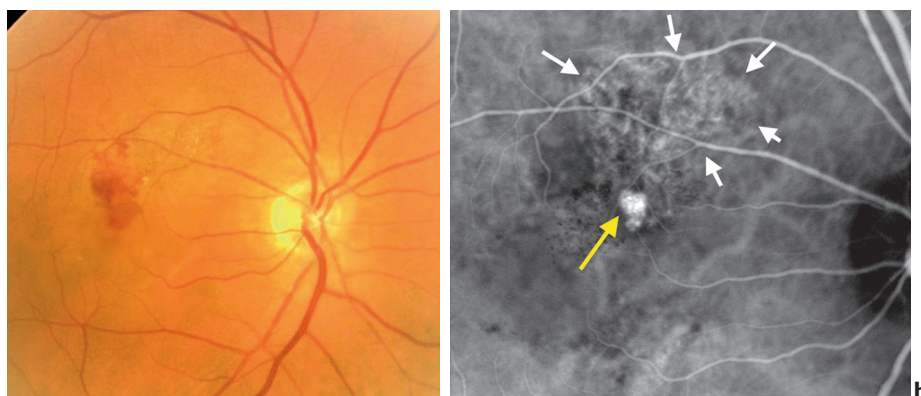


Figure 17-4. (a) Rétinophotographie couleur avec hémorragie sous-rétinienne. (b) Dilatation polypôïdale maculaire visualisée par une structure arrondie, hyperfluorescente, visible aux temps intermédiaires de la séquence ICG (flèche jaune). La trame vasculaire anormale d'interconnexion occupe la région sus-fovéale (les flèches blanches marquent les limites de cette trame).

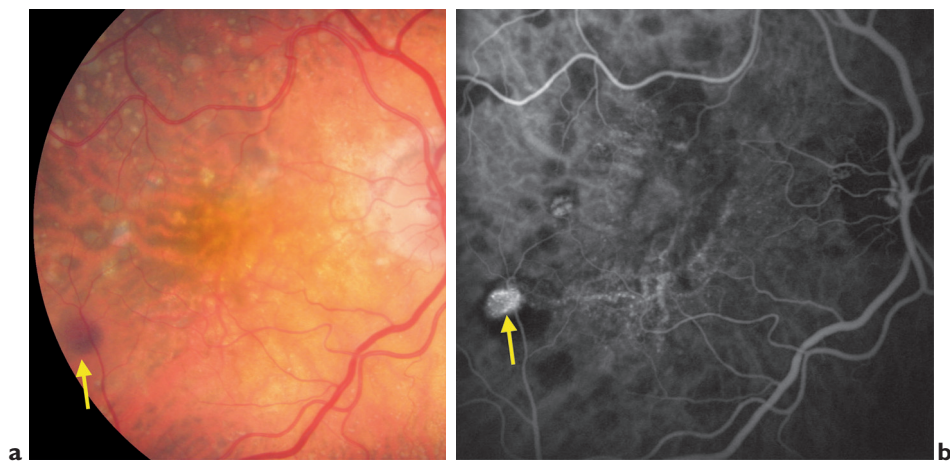


Figure 17-5. Dilatation polypoidale visualisée par une structure arrondie, rougeâtre sur le cliché couleur du fond d'œil (a) et hyperfluorescente aux temps intermédiaires de la séquence ICG au pôle postérieur [(b), flèche jaune].

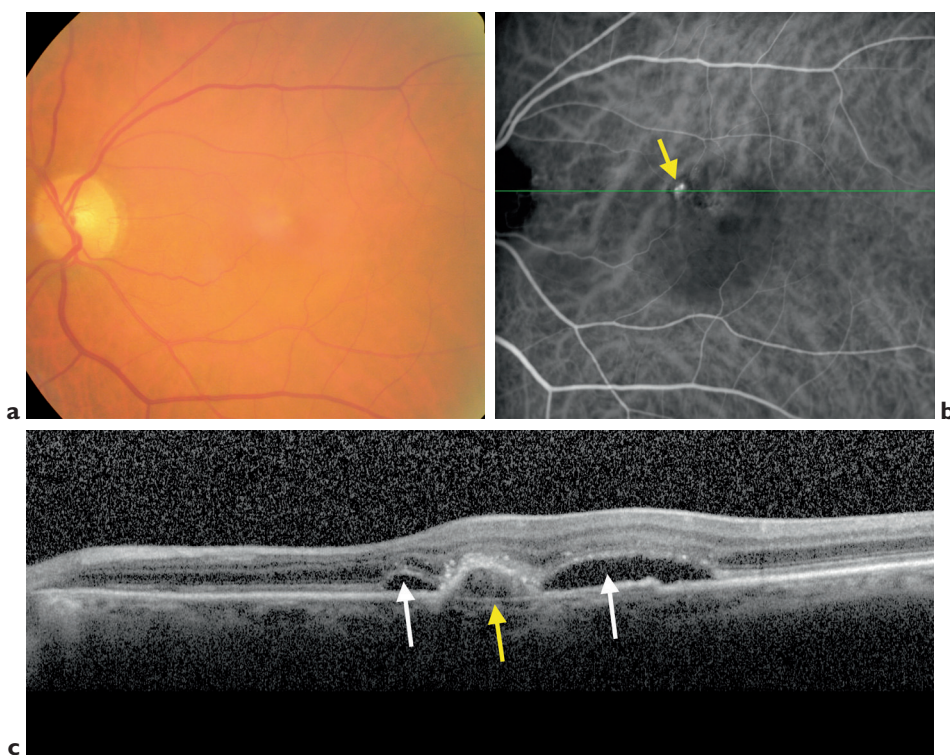


Figure 17-6. Vasculopathie polypoidale dans un œil sans aucun signe de DMLA. (a) Cliché couleur sans drusen ni altération de l'épithélium pigmentaire. (b) Angiographie au vert d'indocyanine : une dilatation polypoidale visualisée par une structure arrondie, hyperfluorescente aux temps intermédiaires de la séquence ICG (flèche jaune). (c) En SD-OCT : la dilatation polypoidale apparaît comme une élévation à bords nets et symétriques de l'épithélium pigmentaire (flèche jaune), associée à un décollement séreux rétinien (flèches blanches).

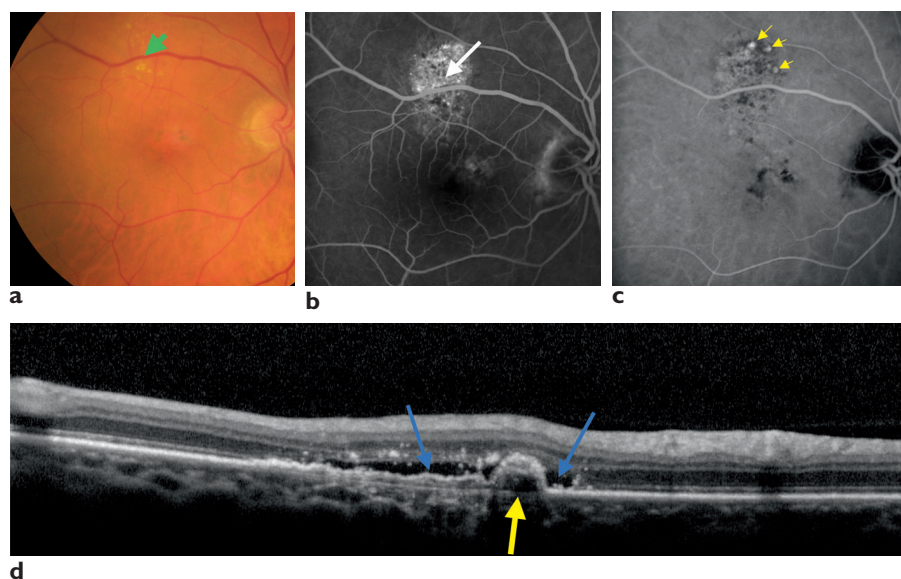


Figure 17-7. Vasculopathie polypoïdale au niveau d'une plage d'épithéliopathie rétinienne diffuse. (a) Le cliché couleur montre des altérations de l'épithélium pigmentaire en région maculaire et en temporal supérieur. Il existe quelques exsudats lipidiques en temporal supérieur (flèche verte). En angiographie à la fluorescéine (b) : diffusion modérée et pin-points particulièrement de la lésion temporale supérieure (flèche blanche). En angiographie au vert d'indocyanine (c), visualisation de la trame néovasculaire anormale d'interconnexion entourée par quelques dilatations polypoïdales (flèches jaunes). Une de celles-ci est bien visualisée sur la coupe SD-OCT (d) par une élévation à bords nets et symétriques de l'épithélium pigmentaire (flèche jaune) associée à un fin décollement séreux rétinien (flèches bleues).

ou associées à des zones d'atrophie de l'EP comme dans l'épithéliopathie rétinienne diffuse (ERD). Le diagnostic fundoscopique reste souvent impossible dans les formes associées à la DMLA.

Des décollements de l'épithélium pigmentaire et de la rétine sensorielle, séreux et séro-hémorragiques sont les signes associés les plus fréquents. Rares sont les hémorragies intravitréennes et presque absente la fibrose sous-rétinienne.

Malgré une exsudation souvent majeure, les signes fonctionnels sont étonnamment moins importants que ce qu'on pourrait attendre ou qu'on a l'habitude de voir dans la DMLA.

Dans les formes isolées ou idiopathiques, relativement rares, il n'existe ni drusen ni altération de l'épithélium pigmentaire (EP) (Figure 17-6).

Le plus souvent la PCV s'associe à une DMLA (13 % dans une population caucasienne s'associent à des drusen, 22 % dans une population asiatique), à des signes d'ERD [15] (Figure 17-7) ou encore à des « *tilted disk* » ou des staphylomes de la myopie forte [16] ou d'autres pathologies [17] bien plus rares dans lesquelles l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch sont altérés. Des formes à part sont représentées par

des dilatations polypoïdales en bordure des néovaisseaux de la DMLA exsudative chronique évoluée, spontanément ou après traitement par radiothérapie [18].

La PCV est une maladie bilatérale (32 % chez les caucasiens et seulement 12 % chez les Japonais indépendamment de leur pigmentation), très asymétrique dans sa chronologie d'apparition. L'atteinte bilatérale peut faire soupçonner un mécanisme pathogénique systémique, et des mécanismes génétiques différents entre les différentes races.

Angiographie à la fluorescéine

Les lésions polypoïdales apparaissent (Figure 17-8) avec une hyperfluorescence précoce et une diffusion du colorant aux temps tardifs de la séquence. Elles sont souvent masquées par les hémorragies ou noyées dans l'hyperfluorescence du décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP). Elles peuvent être soupçonnées quand autour d'une zone d'hyperfluorescence plus marquée et

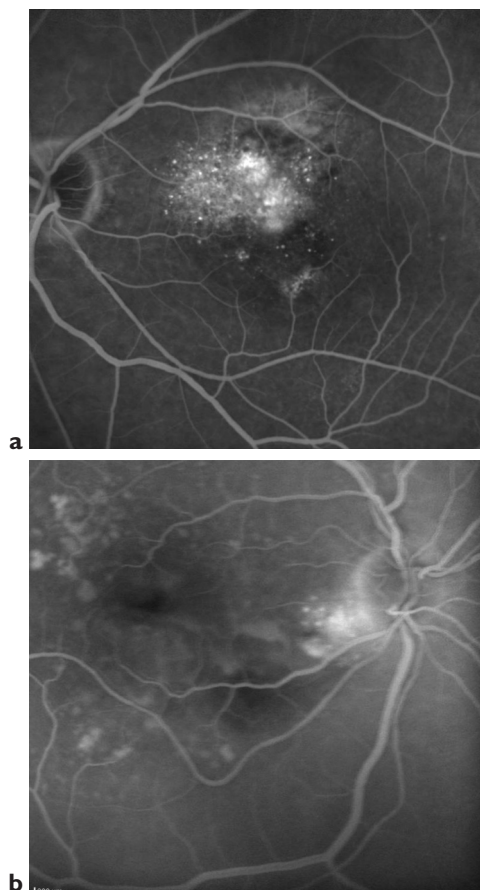


Figure 17-8. (a) En angiographie à la fluorescéine, la diffusion aux temps intermédiaires et tardifs est caractérisée par une diffusion à « gros pin-points ». (b) Dilatation polypoïdale juxta-papillaire avec diffusion à gros pin-points en angiographie à la fluorescéine (à gauche) et zone hyperfluorescente non diffusante en angiographie au vert d'indocyanine (à droite).

circonscrite apparaissent des pin-points aux temps tardifs de la séquence. Ces pin-points tardifs ont une taille similaire à celle des drusen miliars et sont donc plus grossiers que ceux qu'on observe dans les NVO de la DMLA.

Les DEP séro-hémorragiques présentent un remplissage précoce, ont des bords nets et se localisent le plus souvent en continuité des lésions polypoïdales, en bordure de la trame néovasculaire d'interconnexion. Cette dernière est souvent quiescente en angiographie à la fluorescéine, ne présentant que rarement une hyperfluorescence et une diffusion propres.

Angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

(Figure 17-9)

Il s'agit avec l'OCT de l'examen clé pour le diagnostic des PCV.

Aux temps précoces, on peut visualiser les anomalies de la trame choroïdienne interne sous forme de gros troncs vasculaires hyperfluorescents, avec des dilatations, des constriction focales et une tortuosité accrue par rapport aux vaisseaux choroïdiens normaux. L'hyperfluorescence des anomalies de la trame choroïdienne reste présente jusqu'aux temps tardifs où l'on peut la visualiser comme une plaque. Ce tableau constitue la trame pathologique d'interconnexion à l'origine des lésions polypoïdales observées en bordure. La trame néovasculaire d'interconnexion s'ouvre sur les structures polypoïdales actives, hyperfluorescentes à leur tour et parfois à remplissage pulsatile, comme on peut le voir en High Speed vidéo-angiographie (9,5 %) [19]. Les lésions polypoïdales plus volumineuses peuvent avoir une hyperfluorescence inhomogène due à une compartimentation interne.

Aux temps tardifs de la séquence, les lésions polypoïdales ainsi que la trame d'interconnexion peuvent donner lieu à une diffusion dans les cas

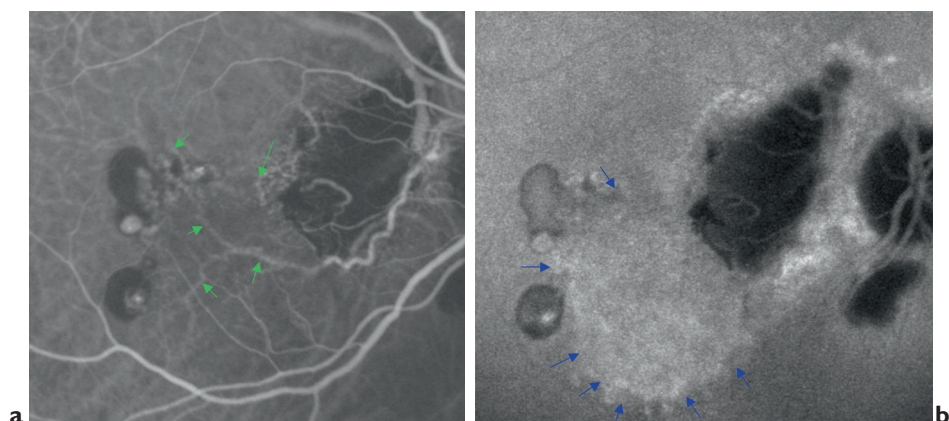


Figure 17-9. Trame pathologique d'interconnexion visualisée aux temps précoces sur les clichés ICG, sous forme de gros troncs vasculaires hyperfluorescents (flèches vertes), avec des dilatations, des constriction focales et une tortuosité accrue par rapport aux vaisseaux choroïdiens normaux (a). L'hyperfluorescence des anomalies de la trame choroïdienne reste présente jusqu'aux temps tardifs (flèches bleues) sous forme d'une plaque (b).

les plus exsudatifs. Certaines dilatations polypoïdales peuvent présenter un *wash-out* tardif. Ce signe, à notre avis, n'est pas corrélé à la gravité de la maladie, contrairement à la diffusion du colorant toujours associée aux formes exsudatives majeures.

La PCV en ICG doit être différenciée de la CRSC, de l'ERD et de la DMLA.

Les DEP de la CRSC et les petites lésions polypoïdales sont identiques, mais le *wash-out* tardif est constant pour la CRSC. La trame choroïdienne est dilatée et hyper-perméable sur les clichés en ICG dans la CRSC, mais il n'existe pas

d'anomalies du trajet des vaisseaux choroïdiens contrairement à ce qu'on observe au niveau de la trame vasculaire d'interconnexion de la PCV (Figure 17-10). Dans l'ERD typique, les DEP sont très rares et l'hyperfluorescence en plaque des formes actives est associée à des zones hypofluorescentes liées à l'atrophie chorio-rétiniennne.

Le diagnostic différentiel pour la DMLA est plus complexe et souvent impossible dans les formes plus évoluées. De vrais néovaisseaux choroïdiens peuvent se greffer sur une PCV surtout si celle-ci s'associe à des signes de DMLA depuis son origine.

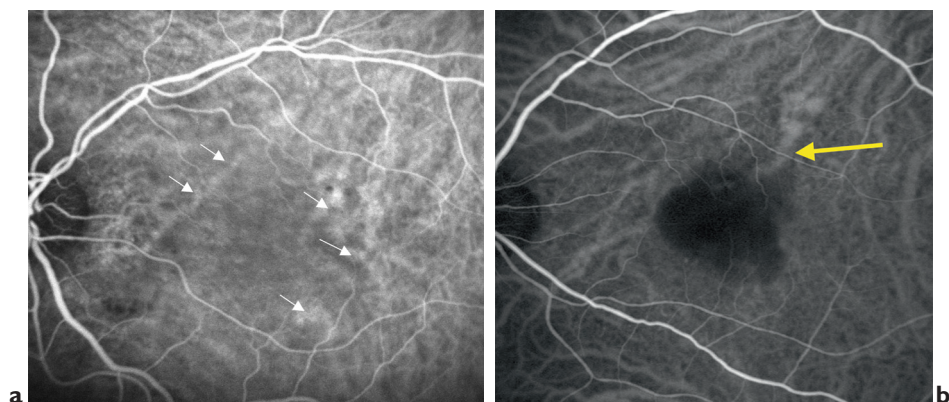


Figure 17-10. La trame choroïdienne est dilatée et hyper-perméable sur les clichés en ICG dans la CRSC (flèches blanches) (a), mais il n'existe pas d'anomalies du trajet des vaisseaux choroïdiens contrairement à celles qu'on observe au niveau de la trame vasculaire d'interconnexion de la PCV (flèche jaune) (b).

OCT (Figure 17-11)

Dans la PCV, l'examen SD-OCT avec ses coupes semi-histologiques est une aide au diagnostic fondamentale. En effet, non seulement l'OCT donne des signes caractéristiques et pathognomoniques dans la PCV, mais permet d'en faire une classification évolutive et d'en suivre la progression après traitement.

En OCT il existe deux structures indissociables pathognomoniques de la PCV : le réseau vasculaire anormal ramifié et la dilatation polypôïdale.

- Le *réseau vasculaire anormal* est caractérisé par un dédoublement avec épaissement du complexe épithélium pigmentaire/choriocapillaire (EP/CC). Il faut se rappeler qu'en histologie la membrane de Bruch est constituée de trois couches : la couche

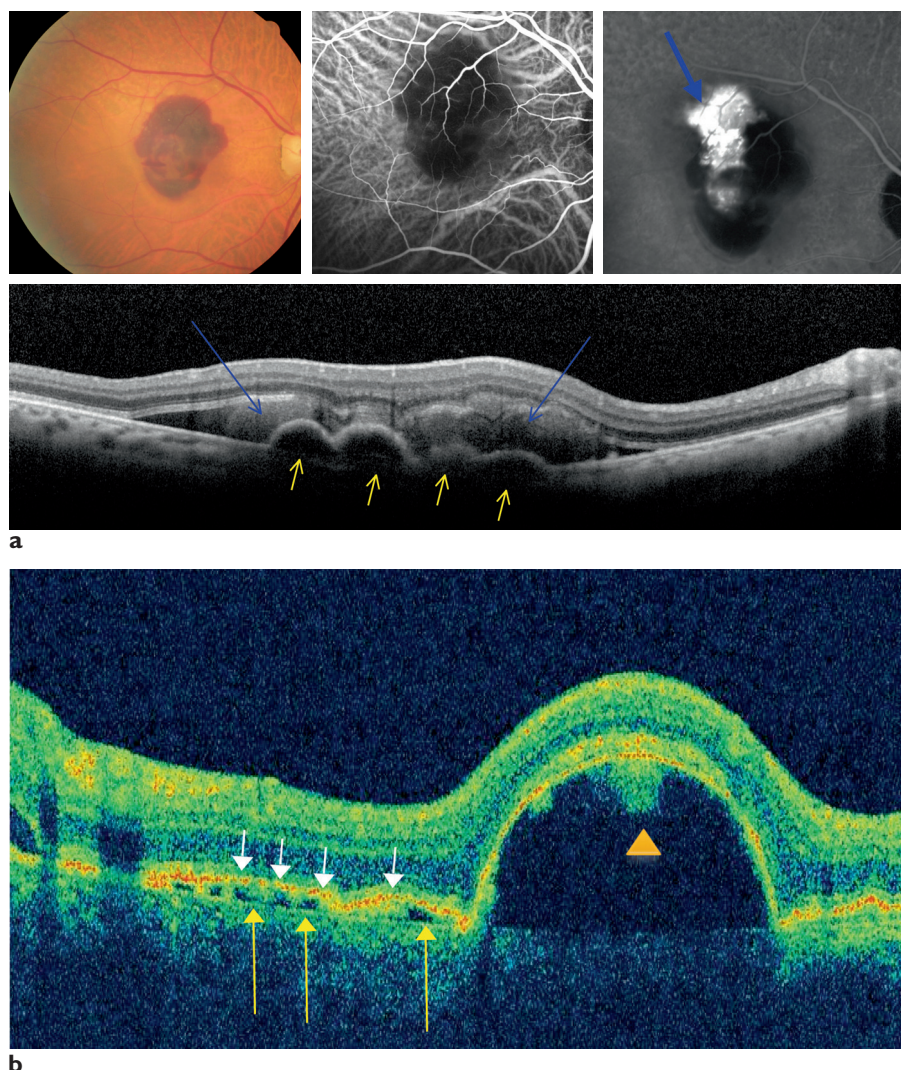


Figure 17-11. (a) Vasculopathie polypôïdale en cliché couleur et en ICG. Noter aux temps tardifs de la séquence, une diffusion intense des lésions polypôïdales ainsi que de la trame d'interconnexion (flèche bleue). En OCT (en bas), élévations multiples de l'EP (flèches jaunes), visibles malgré la présence de sang dans l'espace sous-rétinien (flèches bleues). (b) La membrane de Bruch (flèches jaunes) apparaît rigide et linéaire au-dessous de la partie interne de la Bruch et de l'épithélium pigmentaire qui acquiert un aspect ondulé (flèches blanches). À l'intérieur de la membrane de Bruch, il existe une structure moyennement réfléchive et hétérogène probablement correspondant au réseau vasculaire anormal ramifié. Pendue en battant de cloche sur la face externe du soulèvement de l'EP, on visualise une structure glomérulaire, moyennement réfléchive correspondant à la structure vasculaire polypôïdale proprement dite (tête de flèche).

collagène interne, la couche élastique et la couche collagène externe (elles représentent la Bruch proprement dite) entourées très étroitement par deux autres couches : la membrane basale de l'EP du côté interne et la membrane basale de l'endothélium de la choriocapillaire du côté externe.

Dans la PCV, la partie la plus externe de la membrane de Bruch apparaît rigide et linéaire au dessous de la partie interne de la Bruch et de l'épithélium pigmentaire qui acquiert un aspect ondulé. À l'intérieur de la membrane de Bruch, il existe une structure moyennement réflective et hétérogène correspondant probablement au réseau vasculaire anormal ramifié (voir Figure 14-1). L'ensemble du dédoublement et de l'ondulation de l'EP et de la Bruch rigide prend le nom de signe du dédoublement [10].

Le signe du dédoublement est particulièrement évident dans les cas exsudatifs, tandis qu'il a tendance à disparaître dans les formes ayant régressé spontanément ou après traitement.

- La *dilatation polypoïdale* en OCT acquiert des caractéristiques différentes selon le stade évolutif de la maladie :

- *stade quiescent* : élévation optiquement vide, normalement de petite taille, à bords nets et symétriques de l'EP. À ce stade la dilatation polypoïdale n'est pas différenciable d'un petit DEP de la CRSC ;

- *stade exsudatif* : élévation plus volumineuse du complexe, globalement optiquement vide mais parfois présentant des débris hématiques. Pendue en battant de cloche sur la face externe du soulèvement de l'EP, on peut parfois visualiser une structure glomérulaire moyennement réflective correspondant à la structure vasculaire polypoïdale proprement dite (Figure 17-11b). En analysant avec minutie le profil du DEP de la lésion polypoïdale dans les formes particulièrement exsudatives, il sera possible de visualiser des micro-interruptions du complexe (micro-déchirures de l'EP), probables portes d'entrée de l'exsudation dans l'espace sous rétinien [20] ;

- *stade cicatriciel* : spontanément ou après traitement, les lésions polypoïdales apparaissent plus petites, optiquement pleines, de plus en plus hyperréflectives (cicatrisation) pour enfin disparaître laissant à leur place une cicatrice atrophique.

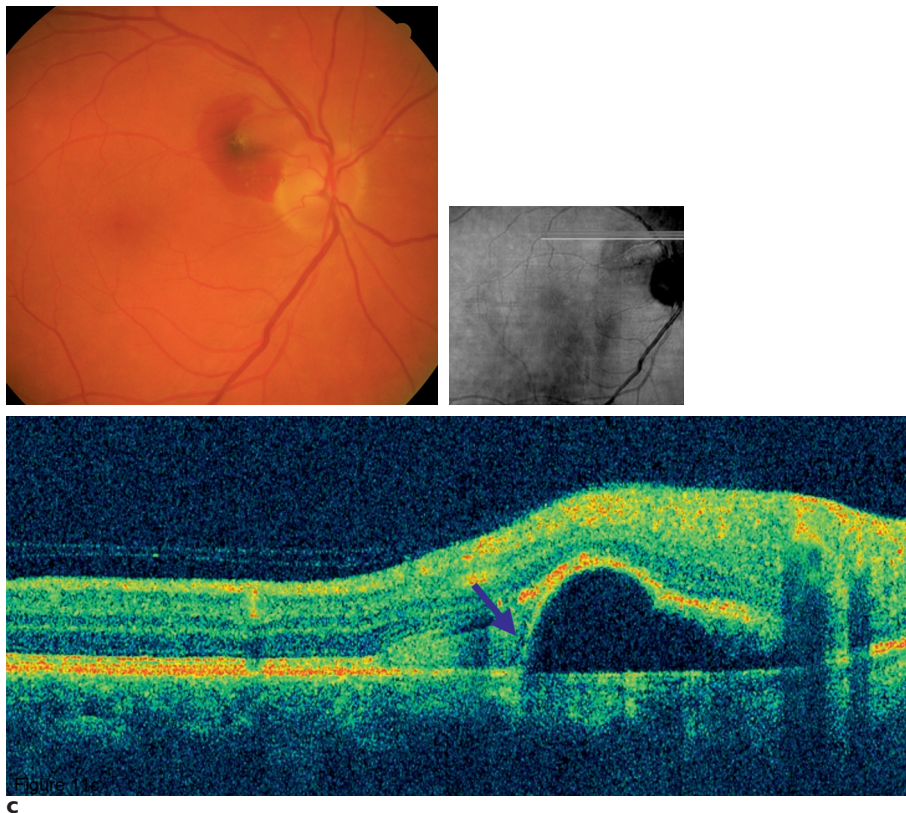


Figure 17-11. (suite) (c) PCV en cliché couleur avec sur l'OCT correspondant une micro-déchirure de l'épithélium pigmentaire (flèche bleue).

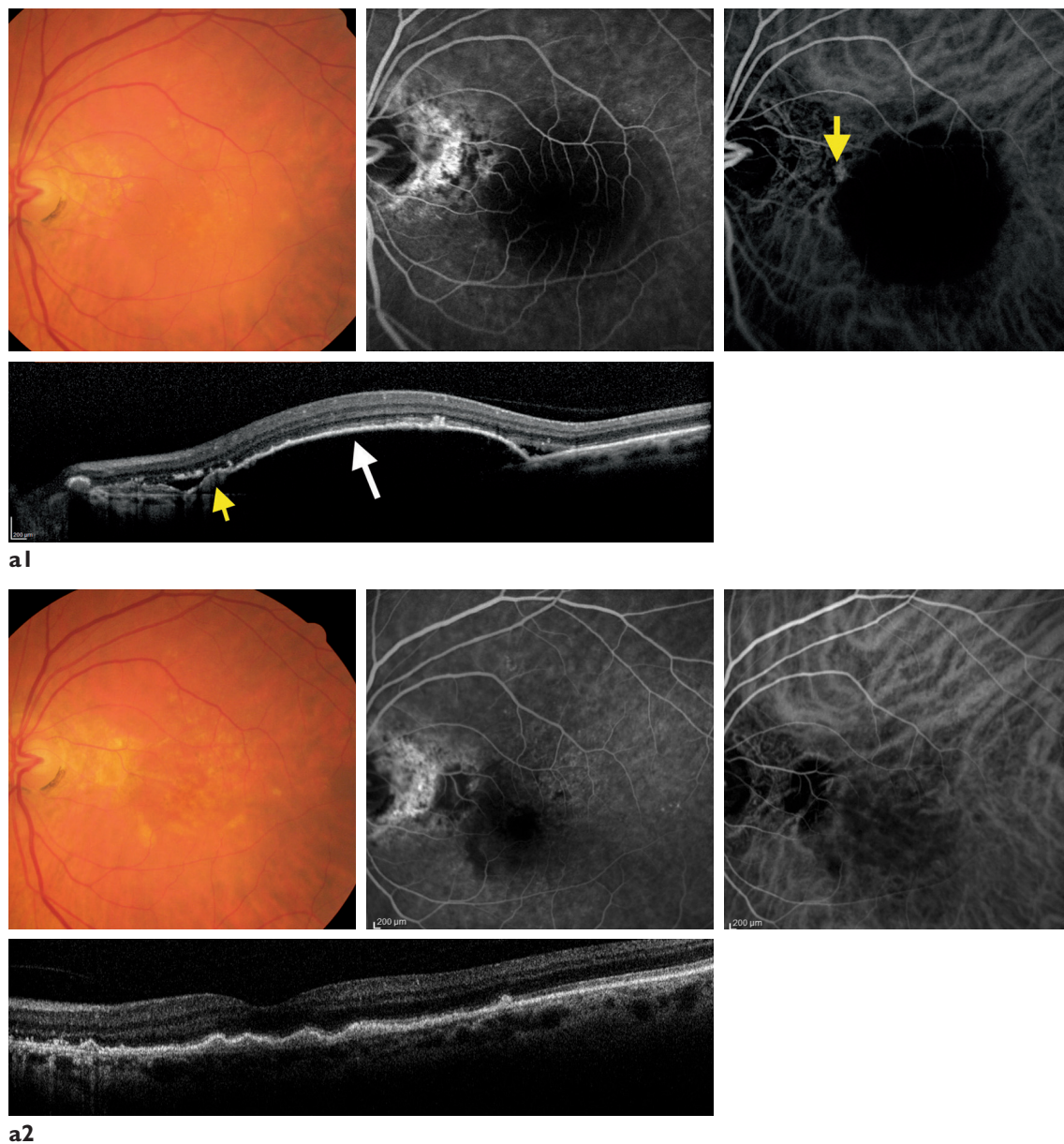
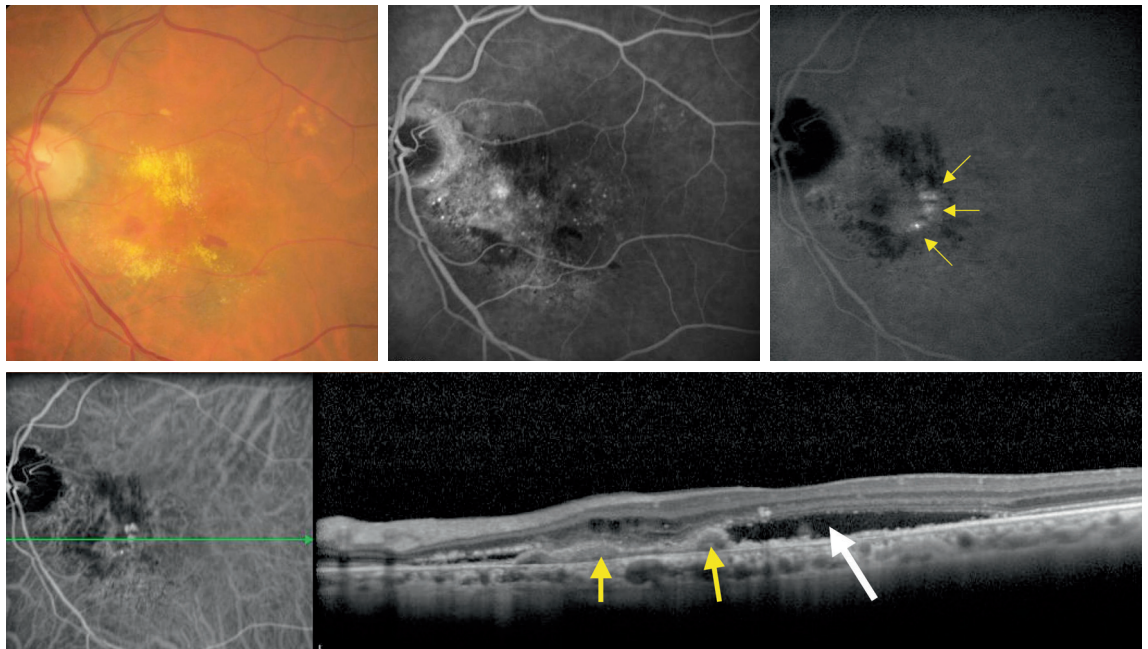
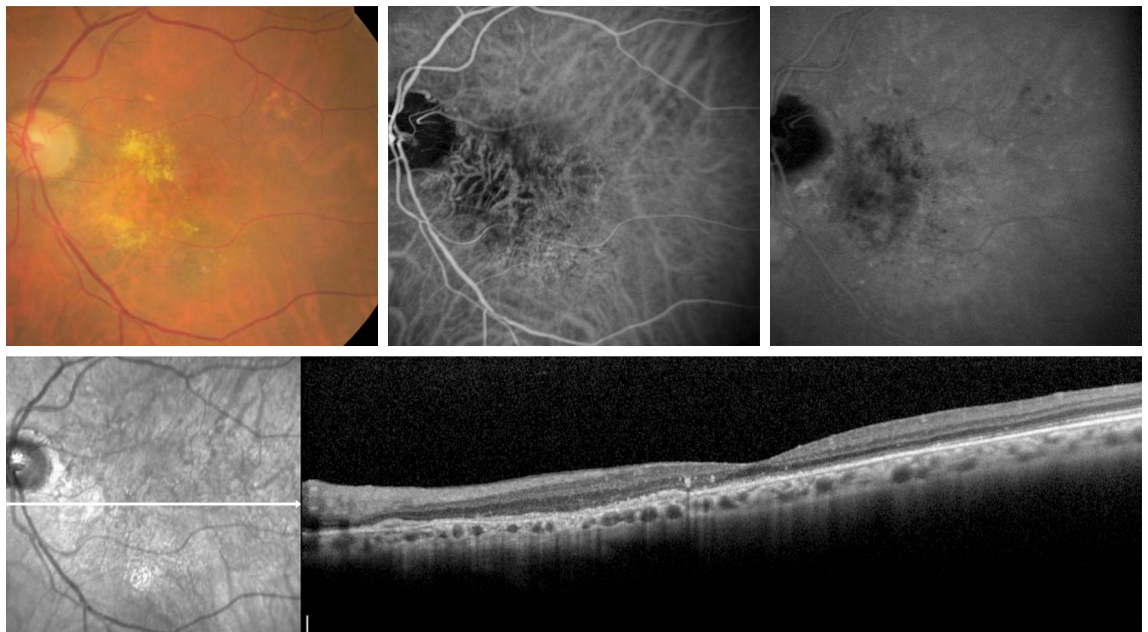


Figure 17-12. (a) Traitement d'une vasculopathie polypoidale par photocoagulation au laser argon de la dilatation polypoidale (flèche jaune), associée à une injection intra-vitréenne de ranibizumab. 1. Avant traitement, on note un décollement de l'épithélium pigmentaire (flèche blanche). 2. Après traitement, on note un aplatissement du décollement de l'épithélium pigmentaire bien visible à l'OCT et disparition de la dilatation polypoidale en ICG.



b1



b2

Figure 17-12. (suite) (b) Traitement d'une vasculopathie polypœdale par photothérapie dynamique à la Visudyne® associée à une injection intra-vitréenne de ranibizumab. 1. Avant traitement on note la présence de plusieurs dilatations polypœdales (flèches jaunes) associées à un décollement séreux rétinien (flèche blanche). 2. Trois mois après traitement : on note la fermeture des dilatations polypœdales en angiographie au vert d'indocyanine et la disparition du décollement séreux rétinien.

Génétique

Les polymorphismes génétiques les plus fréquents dans la DMLA, comme par exemple celui du facteur H du complément, ont été recherchés dans la PCV. Les résultats ont été positifs même si moins significatifs que dans la DMLA.

Dans une étude portant sur le gène ATM, notre équipe a trouvé des mutations plus fréquentes du gène chez les sujets atteints d'ectasies vasculaires oculaires et tout particulièrement chez des patients atteints de PCV que dans la population générale [21].

Traitements (Figure 17-12)

Il n'existe pas de traitement unique qui ait montré son efficacité dans toutes les formes et les présentations cliniques de la PCV. Les formes quiescentes seront à surveiller étroitement.

Lorsque la maladie est active, la majorité des études utilisant des anti-VEGF en monothérapie dans la PCV a montré une moins bonne efficacité que dans la DMLA [22].

La photocoagulation au laser ne semble pas donner des résultats probants car la seule cible de la photocoagulation est la dilatation polypoïdale accessible, cible qui laisse en place le réseau vasculaire anormal ramifié, source non seulement de récurrences, mais aussi parfois d'hémorragies massives [23].

La photothérapie dynamique à la Visudyne® peut être utilisée avec des résultats satisfaisants (80 % de stabilisation ou d'amélioration de l'AV à 1 an) [2, 24-33].

Le spot de traitement doit comprendre les dilatations polypoïdales et l'ensemble du réseau vasculaire anormal ramifié, mesurés sur l'ICG. Cependant cette méthode ne pourra pas être efficace si la PCV est hémorragique, car l'irradiation par infrarouge du photo-sensibilisant se trouve fortement diminuée par la présence des hémorragies. Comme la photocoagulation au laser, la PDT aussi peut être compliquée par des hémorragies massives.

La tendance actuelle [28] est à l'usage des traitements combinés.

Pour des lésions polypoïdales de grande taille extra-fovéales, nous préconisons la photocoagulation focale des polypes associée dans la même séance à une PDT à la Visudyne® sur l'ensemble de la lésion.

En cas d'exsudation majeure, on peut procéder d'abord à une injection d'anti-VEGF pour réduire hémorragies et exsudation, suivie dans un deuxième temps par une PDT éventuellement associée à une nouvelle injection d'anti-VEGF.

En pratique, le tableau clinique avec la présence d'hémorragies et l'importance de l'exsudation liquidienne guident l'utilisation des anti-VEGF en association au laser ou à la PDT.

Les injections de corticoïdes doivent être évitées en raison de la parenté de la PCV avec les CRCS/ERD.

SIGNES CLINIQUES	PCV
Fond d'œil	Lésions rouge orangé surélevées Détachement de l'EP séro-hémorragique Exsudation majeure et disproportionnée aux signes fonctionnels
Angiographie à la fluorescéine	Lésion similaire à une lésion néovasculaire mixte. Pin-points marqués autour des lésions polypoïdales aux temps tardifs
Angiographie en ICG	Hyperfluorescence de la trame vasculaire choroïdienne anormale ramifiée, avec lésions rondes en périphérie.
OCT	Signe du dédoublement du complexe avec rigidification de la membrane de Bruch et épaissement ondulé de l'EP. Soulèvement en dôme de l'EP avec parfois glomérule vasculaire en battant de cloche moyennement réflectif. Micro-déchirure de l'EP
Évolution de la maladie	Récurrences multiples avec peu de fibrose cicatricielle
Traitements	Combinaison PDT/photocoagulation et IVT anti-VEGF selon la taille des polypes et le degré d'exsudation

RÉFÉRENCES

- DEWAN A, LIU M, HARTMAN S et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*, 2006, *314* : 989-992.
- CIARDELLA AP, DONSOFF IM, HUANG SJ et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*, 2004, *49* : 25-37.
- HONDA S, IMAI H, YAMASHIRO K et al. Comparative assessment of photodynamic therapy for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy : a multicenter study in Hyogo prefecture. Japan. *Ophthalmologica*, 2009, *223* : 333-338.
- STERN RM, ZAKOV ZN, ZEGARRA H et al. Multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachment in black woman. *Am J Ophthalmol*, 1985, *100* : 560-569.
- YANNUZZI LA, SORENSON J, SPAIDE RF, LIPSON B. Idiopathic polypoidal vasculopathy (IPCV). *Retina*, 1990, *10* : 1-8.
- YANNUZZI LA, CIARDELLA A, SPAIDE RF et al. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1997, *115* : 478-485.
- JAPANESE STUDY GROUP OF POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY. Criteria for diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2005, *10* : 417-427.
- YUZAWA M, MORI R, HARUYAMA M. A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2003, *47* : 379-384.
- TSUJIKAWA A, SASAHARA M, OTANI A et al. Pigment epithelial detachment in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2007, *143* : 102-111.
- UYAMA M, WADA M, NAGAI Y et al. Polypoidal choroidal vasculopathy : natural history. *Am J Ophthalmol*, 2002, *133* : 639-648.
- MAUGET-FAÏSSE M, QUARANTA-EL MAFTOUHI M, DE LA MARNIERRE E et al. Photodynamic therapy with verteporfin in the treatment of exudative idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Eur J Ophthalmol*, 2006, *16* : 695-704.
- AHUJA RM, STANGA PE, VINGERLING JR et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in exudative and haemorrhagic pigment epithelium detachments. *Br J Ophthalmol*, 2000, *84* : 479-484.
- LAUDE A, CACKETT PD, VITHANA EN et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration : same or different disease? *Prog Retin Eye Res*, 2010, *29* : 19-29.
- CACKETT P, WONG D, YEO I. A classification system for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2009, *29* : 187-191.
- YANNUZZI LA, FREUND KB, GOLDBAUM M et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2000, *107* : 0767-777.
- MAUGET-FAÏSSE M, CORNUT PL, QUARANTA EL-MAFTOUHI M et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in tilted disk syndrome and high myopia with staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2006, *142* : 970-975.
- BAILLIF-GOSTOLI S, QUARANTA-EL MAFTOUHI M, MAUGET-FAÏSSE M. Polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with angiod streaks secondary to pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, *248* : 1845-1848.
- MAUGET-FAÏSSE M, COQUARD R, FRANÇAIS-MAURY C et al. Radiotherapy for age-related macular degeneration : risk factors of complications, prevention and treatment of side-effects. *J Fr Ophthalmol*, 2000, *23* : 127-136.
- OKUBO A, ITO M, SAMESHIMA M et al. Pulsatile blood flow in the polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*, 2005, *112* : 1436-1441.
- MUSASHI K, TSUJIKAWA A, HIRAMI Y et al. Microrips of the retinal pigment epithelium in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2007, *143* : 883-885.
- MAUGET-FAÏSSE M, VUILLAUME M, QUARANTA M et al. Idiopathic and radiation-induced ocular telangiectasia : the involvement of the ATM gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, *44* : 3257-3262.
- EANDI CM, OBER MD, FREUND KB et al. Selective photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration with polypoidal choroidal neovascularization. *Retina*, 2007, *27* : 825-831.
- GOMI F, OHJI M, SAYANAGI K et al. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology*, 2008, *115* : 141-146.
- AKAZA E, MORI R, YUZAWA M. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal neovascularization. *Retina*, 2008, *28* : 712-722.
- GOMEZ-ULLA F, GONZALEZ F, TORREIRO MG. Diode laser photocoagulation in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 1998, *18* : 481-483.
- GOMI F, TANO Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008, *19* : 208-212.
- IMAMURA Y, ENGELBERT M, IIDA T et al. Polypoidal choroidal vasculopathy : a review. *Surv Ophthalmol*, 2010, *55* : 501-515.
- LAI TY, CHAN WM, LIU DT et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin). with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, 2008, *92* : 661-666.
- LEE WK, LEE PY, LEE SK. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy : vaso-occlusive effect on the branching vascular network and origin of recurrence. *Jpn J Ophthalmol*, 2008, *52* : 108-115.
- SAITO M, IIDA T, NAGAYAMA D. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy : comparison of the presence of serous retinal pigment epithelial detachment. *Br J Ophthalmol*, 2008, *92* : 1642-1647.
- OTANI A, SASAHARA M, YODOI Y et al. Indocyanine green angiography : guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2007, *144* : 7-14.
- SAYANAGI K, GOMI F, SAWA M et al. Long-term follow-up of polypoidal choroidal vasculopathy after photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, *245* : 1569-1571.
- SPAIDE RF, YANNUZZI LA, SLAKTER JS et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 1995, *15* : 100-110.
- KUSASHIGE Y, OTANI A, SASAHARA M et al. Two-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2008, *146* : 513-519.

Index

A

A2E, 41
Acide folique, 76
Aflibercept, 124, 157
Anastomoses chorioretiniennes, 56
Antioxydants, 26
Anti-PDGF, 157
Anti-VEGF, 109
AREDS, études, 70, 74, 80
Atrophie géographique, 41

B

Bévacizumab, 109
Bilan orthoptique initial, 140

C

CNTF (*ciliary neurotrophic factor*), 47, 156
Coordination oculomanuelle, 146
Corrélations génotype-phénotype, 17

D

Déchirure de l'épithélium pigmentaire, 62
D décollement de l'épithélium pigmentaire, 60
DMLA, 3
traitements combiné, 128
Drusen
cuticulaires, 161
miliaires, 34
séreux, 31
Dystrophie(s)
pseudo-vitelliforme de l'adulte, 161
réticulées, 161

E

Éculizumab, 157
Étude(s)
ANCHOR, 113
AREDS, 70, 74, 80
CATT, 110
DENALI, 133
EVEREST, 130
MARINAZ, 113
MONTBLANC, 130
PIER, 113
POLA, 20, 69
PrONTO, 115
RADICAL, 130
ranibizumab, 113
TAP, 105
VIO, 105
VIP, 105
Excentration, recherche d', 144

F

Facteur H du complément, 4
Fenretinide, 47, 156

I

Inject and extend, 116
Injection intravitréenne, technique, 111

L

Lutéine, 25, 75

M

Malvoyance, 9
Membrane de Bruch, 3

N

Néovaisseaux choréïdiens
occultes, 49
visibles, 53

O

Oméga 3, 25, 75

P

Pattern dystrophy, 161
Pégaptanib, 109
Photocoagulation, 93
 périfovéale, 96
 technique, 96
POT-4, 157
Pseudodrusen réticulés, 36

R

Ranibizumab, 109

Rééducation orthoptique basse vision, 139
Resvératrol, 76

S

Stress oxydatif, 4
Syndrome de Charles Bonnet, 141

T

Thérapie photodynamique (PDT), 101
 à fluence réduite, 104

V

VEGF-Trap, 157
Verteporfine, 101
Vitamine
 E, 76
 B, 76

Z

Zéaxanthine, 25, 75
Zinc, 26

Myopie et étiologies de la néovascularisation choroïdienne

Sous la direction de

Salomon Yves Cohen et Gabriel Quentel

Liste des collaborateurs

Coordonneurs :

Salomon Yves COHEN, Ophtalmologiste, Docteur en Sciences, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris. Responsable de la Consultation de Dégénérescences maculaires, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris.

Gabriel QUENTEL, Ophtalmologiste, Ancien Praticien Hospitalier, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris.

Auteurs :

Violaine CAILLAUD, Interne des Hôpitaux de Paris, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.

Patrick CALVAS, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Laboratoire de Génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire Purpan, Toulouse.

Thomas DESMETTRE, Ophtalmologiste, Docteur en Sciences, Centre d'Imagerie et de Laser, Lambersart ; Attaché, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris.

Lise DUBOIS, Orthoptiste, Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris.

David GAUCHER, Ophtalmologiste, Docteur en Sciences, Praticien Hospitalier, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire, Strasbourg.

Vincent GUALINO, Ophtalmologiste, Ancien Chef de Clinique-Assistant, Attaché, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris ; Clinique Honoré Cave, Montauban.

Belkacem HAOUCHINE, Ophtalmologiste, Praticien Hospitalier, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Robert Ballanger, Aulnay-Sous-Bois.

Nicolas LEVEZIEL, Ophtalmologiste, Praticien Hospitalier Universitaire, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil.

François MALECAZE, Ophtalmologiste, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire Purpan, Toulouse.

Sarah MREJEN, Ophtalmologiste, Chef de Clinique-Assistante, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris.

Camille PHILIPPE-ZECH, Ophtalmologiste, Ancien Chef de Clinique-Assistant de Lyon, Centre Ophtalmologique Kléber, Lyon. Attaché, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire Lyon Sud.

Michel PUECH, Ophtalmologiste, Centre Explore Vision et Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris.

Maddalena QUARANTA-EL MAFTOUHI, Ophtalmologiste, Ancien Assistant des Hôpitaux, Centre Rabelais, Lyon.

Eric SOUED, Ophtalmologiste, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université Paris Est Créteil, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.

Maté STREHO, Ophtalmologiste, Ancien Chef de Clinique-Assistant, Centre Explore Vision et Centre Cochin Ambulatoire d'Ophtalmologie, Paris.

Jennyfer ZERBIB, Ophtalmologiste, Ancien Interne des Hôpitaux de Paris, Chef de Clinique-Assistant, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.

Matthieu ZMUDA, Interne des Hôpitaux de Paris, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil.

Sommaire

Introduction, par S.Y. Cohen, G. Quentel . . 192

Chapitre 1. Myopie forte : définition, génétique et pathogénie, par N. Leveziel, J.-F. Malecaze, P. Calvas, E. Souied 193

- Définition 193
- Épidémiologie et facteurs de risque 193
- Génétique 193
- Pathogénie 196

Chapitre 2. Pôle postérieur du myope fort 198

- Aspects cliniques de la myopie forte, par S.Y. Cohen et G. Quentel 198
- Anomalies du pôle postérieur de la myopie dégénérative : examen du fond d'œil, angiographie à la fluorescéine et angiographie infrarouge au vert d'indocyanine, par M. Quaranta-El Maftouhi 206
- Échographie du myope fort, par M. Streho et M. Puech 213
- Exploration de la myopie forte par tomographie à cohérence optique (OCT), par B. Haouchine 221

Chapitre 3. Formes cliniques particulières 229

- La dysversion papillaire et ses complications maculaires, par S.Y. Cohen et L. Dubois 229
- La macula bombée du myope fort, par D. Gaucher 238

Chapitre 4. Néovascularisation choroïdienne du myope fort 243

- Aspects cliniques et angiographiques, par N. Leveziel, V. Caillaud, M. Zmuda et E. Souied 243
- Approches thérapeutiques des néovaisseaux compliquant la myopie forte, par S.Y. Cohen, T. Desmettre et G. Quentel 247

Chapitre 5. Autres étiologies de la néovascularisation choroïdienne 254

- Néovascularisation choroïdienne du sujet jeune, en dehors de la myopie forte, par V. Gualino et S. Mrejen 254
- Stries angioïdes, par C. Zech et S.Y. Cohen 264

Index 275

Introduction

S.Y. Cohen, G. Quentel

La myopie forte est définie par une erreur réfractive inférieure ou égale à -6 dioptries ou par une longueur axiale de plus de 26 mm. Elle s'accompagne d'un processus dynamique d'accentuation progressive des courbures du pôle postérieur, responsable d'anomalies morphologiques et de complications. La myopie forte représente la deuxième cause de malvoyance après le diabète pour la tranche d'âge en activité professionnelle.

La myopie a une composante génétique de mieux en mieux connue.

Différentes complications de la myopie concernent la rétine (et le pôle postérieur de l'œil en général). Le décollement de rétine, les membranes épirétiniennes maculaires, le fovéoschisis du myope fort et les trous maculaires sont étudiés dans le volume 6, section Chirurgie maculaire.

Nous allons détailler ici les aspects cliniques du pôle postérieur du myope fort et leur traduction sur les différents examens complémentaires, angiographies, échographies, OCT : atrophies,

staphylomes, lignes de rupture de la membrane de Bruch...

Des formes cliniques particulières ont été décrites récemment, en particulier grâce à l'OCT : les cavitations intrachoroïdiennes, les complications spécifiques de la dysversion papillaire et le syndrome de macula bombée. La néovascularisation choroïdienne était, pendant des années, l'une des complications les plus redoutables de la myopie forte ; son pronostic a été transformé par la thérapie photodynamique, puis par les injections d'anti-VEGF.

Plusieurs chapitres mettent en évidence le rôle capital de l'OCT dans l'appréciation des anomalies du patient myope fort.

Si la myopie est la première cause de néovascularisation choroïdienne du sujet de moins de 50 ans, il existe de nombreuses autres étiologies, moins fréquentes, qui sont détaillées en fin de section.

Myopie forte : définition, génétique et pathogénie

N. Leveziel, J.-F. Malecaze, P. Calvas, E. Souied

Définition

La myopie forte est définie par une erreur réfractive inférieure ou égale à -6 dioptries sous cycloplégie ou par une longueur axiale de plus de 26 mm.

Elle se complique également d'un processus dynamique d'accentuation progressive des anomalies morphologiques du pôle postérieur, principalement caractérisées par la présence d'un staphylome postérieur pouvant être à l'origine de complications rétinienues [1]. La myopie forte est le plus souvent isolée (non syndromique), ou plus rarement associée à une atteinte systémique (myopie syndromique).

Épidémiologie et facteurs de risque

Épidémiologie

La myopie affecte environ 25 à 40 % de la population mondiale, avec des taux de prévalence et d'incidence variant selon les populations et selon le mode de vie. La prévalence de la myopie varie ainsi de 22 à 26 % chez les Caucasiens à 71 % sur une classe d'âge 19-39 ans à Hong Kong [2-5].

La myopie forte affecte environ 0,5 à 5 % de la population mondiale, avec également une prévalence et une incidence très variables selon les populations étudiées et le mode de vie de celles-ci [6]. Les populations asiatiques vivant en milieu

urbain étant les plus touchées par la myopie forte. L'exemple le plus frappant est celui de Hong Kong. Sur une cohorte de 2 000 étudiants en médecine, 87 % étaient myopes et 22 % étaient myopes forts [7].

La myopie forte représente la deuxième cause de malvoyance après le diabète pour la tranche d'âge en activité professionnelle.

Facteurs de risque

Si la myopie modérée est influencée par des facteurs environnementaux et génétiques, la myopie forte reste principalement sous influence de facteurs génétiques, à l'exception des cas induits par déprivation visuelle lors des premières années de vie (rétinopathie des prématurés et troubles des milieux empêchant la focalisation de l'image sur la rétine). En effet, si le λ s (risque pour un individu de la fratrie d'une personne malade de développer la maladie par rapport à la population générale) pour la myopie modérée est de 1,5, il est d'environ 20 pour la myopie forte, laissant supposer une composante génétique forte [8].

Génétique

La myopie forte est caractérisée par sa forte hétérogénéité génétique et une expressivité variable des différents facteurs de susceptibilité génétique. Différents modes de transmission ont été décrits :

autosomique dominant, autosomique récessif, transmission liée à l'X. La transmission sur un mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète semble être la plus fréquente.

Les études d'agrégation familiale et de jumeaux menées sur la myopie forte ont permis de montrer une forte susceptibilité génétique, même si les facteurs environnementaux représentent un biais potentiel [9]. L'un des principaux enseignements que l'on peut retenir de ces études génétiques est que les facteurs de susceptibilité génétique semblent variables selon les populations.

Les études génétiques portant plus spécifiquement sur la myopie forte sont beaucoup plus rares, mais les plus récentes ont bénéficié des réelles avancées dans le champ de la génétique [10]. Les études familiales de liaison permettent d'identifier un marqueur génétique rare avec une forte pénétrance, alors que les études pangénomiques permettent souvent de mettre en évidence des variants plus communs.

Analyse de liaison

Dans une étude de liaison portant sur 8 familles élargies avec myopie forte semblant de transmission autosomique dominante, Young et coll. ont montré que le locus 18p11.31 (MYP2) semble être associé à certains cas de myopie forte de transmission autosomique dominante [11]. Dans une autre étude portant sur l'analyse de 4 générations d'une famille élargie comportant des cas de myopie forte de transmission autosomique dominante, Young et coll. montrent que le locus 12q21-23, appelé MYP3, semble être associé aux cas de myopie forte [12].

Le Tableau 1-I regroupe les principaux loci associés à la myopie forte dans différentes études de liaison.

Études pangénomiques

Des études pangénomiques menées sur des familles de myopes forts ou sur des cohortes regroupant des individus non apparentés ont permis d'une part de souligner la grande hétérogénéité génétique de la myopie forte, mais également de souligner l'association de certains gènes à la maladie. Ainsi, dans une étude publiée en 2002 portant sur l'analyse de 21 familles comportant des cas de myopie forte de transmission autosomique dominante non syndromique, Naiglin et coll. ont mis en évidence un locus de susceptibilité en 7q36 (LOD score de 2,8) [13].

Le Tableau 1-II regroupe les principaux résultats obtenus à l'aide de ces différentes études pangénomiques.

Études cas-contrôles

Ces études, comparant des patients myopes à des individus non myopes, ont permis d'identifier quelques facteurs de susceptibilité génétique associés à la myopie forte. Les principaux gènes candidats potentiellement associés à la myopie forte sont impliqués dans la synthèse de la matrice extracellulaire. À titre d'exemple, le lumican, associé à certains cas de myopie forte non syndromique, est un membre de la famille des protéoglycanes et interagit avec le collagène de la matrice extracellulaire, limitant la croissance des fibrilles [14, 15]. D'autres protéines de la famille des protéoglycanes, telles la décorine et la protéine DSPG3, ont été analysées dans différentes études cas-témoins, sans succès significatif jusqu'à présent [14].

Le Tableau 1-III reprend les principaux résultats de ces études.

Cas particuliers des myopies syndromiques

Les myopies syndromiques sont finalement rares et semblent représenter moins de 10 % de l'ensemble des cas de myopies fortes. Les mutations, contrairement à la myopie forte non syndromique, y sont identifiées dans un grand nombre de cas. L'atteinte ophtalmologique, outre la myopie, peut être caractérisée par des décollements de rétine survenant parfois dans l'enfance, une cataracte ou un glaucome. L'atteinte extraoculaire est variable, fréquemment associée à une grande variabilité clinique interindividuelle.

Le Tableau 1-IV dresse un panorama des principales causes de myopies syndromiques.

Les cécités nocturnes congénitales stationnaires de types 1A et 2A (MIM#310500 et 300071), associées à des mutations des gènes NYX et CACNA1F localisés sur le chromosome X, ont été exclues de ce tableau, car elles ne sont pas associées à une atteinte extraoculaire. Elles se caractérisent par une héméralopie complète ou incomplète pouvant être associée à une myopie forte. Ne sont pas également présentées dans ce tableau d'autres causes de myopies fortes isolées, tels le syndrome de Wagner, dont l'atteinte oculaire pure est proche du syndrome de Stickler, et la myopie forte, parfois associée à la rétino-pathie pigmentaire liée au chromosome X.

Tableau I-I. Loci associés à la myopie forte dans différentes études.

AUTEURS	LOCUS IDENTIFIÉS	TRANSMISSION	ORIGINE ETHNIQUE	RÉFÉRENCE
Young et coll.	18p11.31 (MYP2)	AD	Caucasiens	Am J Hum Genet, 1998
Young et coll.	12q21-23 (MYP3)	AD	Caucasiens	Am J Hum Genet, 1998
Paluru et coll.	17q21-22 (MYP5)	AD	Caucasiens	Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003
Lam et coll.	18p	AD	Asiatiques	Ophthalmologica, 2003
Farbrother et coll.	18p11.31, 12q21-23, 17q	AD	Caucasiens	Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004
Paluru et coll.	2q37.1	AD	Caucasiens	Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005
Zhang et coll.	4q22-q27	AD	Asiatiques	Mol Vis, 2005
Zhang et coll.	Xq23-q25	AR	Asiatiques	J Med Genet, 2006
Nallasamy et coll.	10q21.1	AD	Caucasiens	Mol Vis, 2007
Paget et coll.	7p15	AD	Caucasiens	Mol Vis, 2008
Yang et coll.	14q22.1-q24.2	AR	Asiatiques	Mol Vis, 2009
Metlapally et coll.	12q (COL2A1)			Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009
Ma et coll.	5p13.3-p15.1	AD	Asiatique	Mol Vis, 2010

Tableau I-II. Résultats des études pangénomiques

AUTEURS	PRINCIPAUX LOCUS IDENTIFIÉS	LOD SCORE OU P	GÈNE CANDIDATS PUTATIFS	ORIGINE ETHNIQUE	RÉFÉRENCE
Naiglin et coll.	7q36	2,8	-	Caucasiens	J Med Genet, 2002
Lam et coll.	5p15.33-p15.2	4,8	-	Asiatiques	Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008
Andrew et coll.	3q26	2,6	MFN1, GNB4, PSARL, SOX2	Caucasiens	PLoS Genet, 2008
Nakanishi et coll.	11q24.1	$<10^{-4}$	LOC399959, BLID	Asiatiques	PLoS Genet, 2009
Li et coll.	9q34.11, 12q21.2-24.12	2 ; 3,5		Asiatiques, Caucasiens, Afro-américains	Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009
Li et coll.	5q15	$1,1 \times 10^{-5}$	CTNND2	Asiatiques	Ophthalmology, 2010

Tableau I-III. Résultats des études cas-témoins

GÈNES	LOCUS	POPULATION	ASSOCIATION	RÉFÉRENCE
TGIF	18p11.3	Chine	oui	Lam DS et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003
		Australie	non	Pertile KK et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008
		USA	non	Scavell GS et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004
		Chine	non	Wang P et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009
		Japon	non	Hasumi Y et coll., Immunogenetics, 2006
Lumican	12q21.3-q22	USA	non	Paluru P et coll., Mol Vis, 2004
		Taiwan	oui	Wang JJ et coll., Mol Vis, 2006
		Europe	oui	Majava Met coll., Hum Mutat, 2007
		Taiwan	oui	Chen ZT et coll., Ophthalmology, 2009
		Chine	non	Wang P et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009
		Taiwan	oui	Lin HJ et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010
TGFβ1	19q13.1	Taiwan	oui	Lin HJ et coll., Mol Vis, 2006
		Chine	non	Wang P et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009
		Japon	non	Hayashi T et coll., Jpn J Ophthalmol, 2007
		Chine	oui	Zha Yet coll., Arch Ophthalmol, 2009
		Chine	oui	Khor Cc et coll., Arch Ophthalmol, 2010
HGF	7q21.1	Chine	oui	Han W et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006
		Chine	non	Wang P et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009
		Caucasiens	oui	Yanovitch T et coll., Mol Vis, 2009
rs634990	15q14	Europe	oui	Solouki AM et coll., Nat Genet, 2010
IGF I	12q23.2	Caucasiens	oui	Metlapally R et coll., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010

Tableau I-IV. Principales causes des myopies syndromiques

MALADIE (MIM ID)	LOCI IDENTIFIÉS	GÈNE	FONCTION DE LA PROTÉINE MUTÉE	ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE	ATTEINTE EXTRA-OPHTALMOLOGIQUE
Marfan #154700	15q21.1	FBN1	Fibrilline	Luxation cristallin, diminution de la courbure cornéenne, décollement de rétine glaucome, cataracte	Grande taille, dolichosténomélie, arachnodactylie, hyperlaxité articulaire, scoliose, prolapsus valve mitrale, insuffisance mitrale, dilatation aortique, pneumothorax spontané
Stickler #108300 ; 604841 ; 184840	12q13.11-q13.2 1p21 6p21.3	COL2A1 COL11A1 COL11A2	Collagènes	Décollement de rétine, cataracte, membrane ou perles intra-vitréennes, glaucome	Dysmorphie faciale, fente palatine, micrognathie, narines antéversées, hypoacousie, dysplasie, spondyléopophysaire, arthrose précoce
Ehlers-Danlos #130050	2q31	COL3A1	Collagène	Kératocône	Petite taille, hyperlaxité des phalanges distales, fragilité cutanée, nez et lèvres fines, perte précoce des dents, alopecie, prolapsus valve mitrale, pneumothorax spontané, anévrisme intracrânien, rupture intestinale
Cutis laxa #219200	12q24.3	ATP6V0A2	ATP-ase	Strabisme	Cutis laxa, microcéphalie, hypoplasie faciale, narines antéversées, petite bouche, hyperlaxité ligamentaire, retard mental, hypotonie
Weill-Marchesani #277600	19p13.3-p13.2 (15q21)	ADAMTS10 (FBN1)	Protéase	Microsphérophakie, luxation du cristallin, cataracte, chambre antérieure étroite, glaucome	Petite taille, brachycéphalie, raideur articulaire, hypoplasie maxillaire, peau épaisse, anomalies cardiaques, retard mental
Knobloch #267750 ; 608454 ; 611948	21q22.3 17q11.2	COL18A1	Collagène	Décollement de rétine, condensations vitréennes, cataracte congénitale, kératopathie en bandelette, hypoplasie maculaire, subluxation de cristallin, cécité/héméralopie	Encéphalocèle occipital, dilatation ventriculaire, polymicrogyrie, dolichocéphalie, sténose du pyllore, patch violacé du scalp
Syndrome de Cohen	8q22	COH1		Rétinopathie pigmentaire	Microcéphalie, dysmorphie faciale, retard mental

Pathogénie

La pathogénie de la myopie forte est étroitement associée à des altérations de la synthèse du collagène, comme en témoignent les nombreuses mutations mises en évidence dans les myopies syndromiques. Le fait que le collagène soit également présent dans les os explique d'ailleurs que des anomalies du squelette sont souvent rapportées dans le cadre des myopies syndromiques.

En outre, des modèles animaux de déprivation visuelle unilatérale, complète ou à l'aide d'une lentille divergente, soulignent aussi l'importance de facteurs locaux, possiblement à l'échelon rétinien, pouvant également jouer un rôle dans la myopie forte [16].

RÉFÉRENCES

1. SAKA N, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N et al. Long-term changes in axial length in adult eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150 : 562-568.
2. KATZ J, TIELSCH JM, SOMMER A. Prevalence and risk factors for refractive errors in an adult inner city population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38 : 334-340.
3. WANG Q, KLEIN BE, KLEIN R et al. Refractive status in the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35 : 434-4347.
4. HOSAKA A. Population studies-myopia experience in Japan. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1988, 185 : 37-40.
5. GOH WS, LAM CS. Changes in refractive trends and optical components of Hong Kong Chinese aged 19-39 years. *Ophthalmic Physiol Opt*, 1994, 14 : 378-382.
6. SAWADA A, TOMIDOKORO A, ARAIE M et al. Refractive errors in an elderly Japanese population : the Tajimi study. *Ophthalmology*, 2008, 115 : 363-370.
7. HO PCP, LO PI, LAU JTF. Myopia among chinese university students-a study of ocular refraction and its optical components. In : Chew SJ, Weintraub J, editors. *Proceedings of the 5th international conference on myopia*, June 22-24 ; Toronto. New York : Myopia International Research Foundation, 1995 : 75.
8. GUGGENHEIM JA, KIROV G, HODSON SA. The heritability of high myopia : a re-analysis of Goldschmidt's data. *J Med Genet*, 2000, 27 : 227-231.
9. MORGAN I, ROSE K. How genetic is school myopia? *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24 : 1-38.
10. LI YJ, GUGGENHEIM JA, BULUSU A et al. An international collaborative family-based whole-genome linkage scan for high-grade myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 : 3116-3127.
11. YOUNG TL, RONAN SM, DRAHOZAL LA et al. Evidence that a locus for familial high myopia maps to chromosome 18p. *Am J Hum Genet*, 1998, 63 : 109-119.
12. YOUNG TL, RONAN SM, ALVEAR AB et al. A second locus for familial high myopia maps to chromosome 12q. *Am J Hum Genet*, 1998, 63 : 1419-1424.

13. NAIGLIN L, GAZAGNE C, DALLONGEVILLE F et al. A genome wide scan for familial high myopia suggests a novel locus on chromosome 7q36. *J Med Genet*, 2002, 39 : 118-124.
14. WANG IJ, CHIANG TH, SHIH YF et al. The association of single nucleotide polymorphisms in the 5'-regulatory region of the lumican gene with susceptibility to high myopia in Taiwan. *Mol Vis*, 2006, 12 : 852-857.
15. CHEN ZT, WANG IJ, SHIH YF et al. The association of haplotype at the lumican gene with high myopia susceptibility in Taiwanese patients. *Ophthalmology*, 2009, 116 : 1920-1927.
16. TKATCHENKO TV, SHEN Y, TKATCHENKO AV. Mouse experimental myopia has features of primate myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 : 1297-1303.

2

Pôle postérieur du myope fort

S.Y. Cohen, G. Quentel, M. Quaranta-El Maftouhi, M. Streho, M. Puech, B. Haouchine

Aspects cliniques de la myopie forte*

Généralités

La myopie forte est associée de façon statistique à différentes complications rétinienne ou non rétinienne. Parmi ces dernières, le glaucome chronique, la cataracte précoce et les troubles de l'oculomotricité ont été documentés depuis de nombreuses années [1].

Le décollement de rétine du patient myope sera traité dans un chapitre spécifique. Nous nous intéresserons ici aux particularités sémiologiques du pôle postérieur du patient myope fort et à leurs complications spécifiques.

Certaines de ces complications peuvent entraîner une baisse d'acuité visuelle sévère, voire une cécité légale.

Aspects cliniques

Choroïdose myopique

On appelle choroïdose myopique l'aspect particulier du fond d'œil lié à l'amincissement de l'épithélium pigmentaire. Cet aspect est caractérisé par une hypopigmentation globale du fond d'œil aboutissant à une visibilité anormale des vaisseaux choroïdiens à travers cet épithélium pigmentaire hypotrophique (Figures 2-1 et 2-2). Il est à noter

que le terme de choroïdose myopique est spécifique à la littérature française.

Anomalies de la papille

Une obliquité de l'insertion de la tête du nerf optique est fréquemment associée à la myopie forte [2]. Le grand axe de la papille peut demeurer vertical ou être oblique, en particulier en cas de staphylome inférieur. Le rapport diamètre vertical sur diamètre horizontal de la papille augmente avec le degré de myopie. Il est fréquent que la papille soit progressivement refoulée en nasal par un staphylome postérieur. En règle générale, la papille du myope fort est de grande taille. Les vaisseaux papillaires ne présentent pas de particularité mais leur trajet peut être perturbé en cas de dysversion papillaire plus franche.

Croissant péri-papillaire

Le croissant péri-papillaire correspond à un glissement du complexe membrane de Bruch-épithélium pigmentaire lié à la distension sclérale postérieure croissante du globe oculaire. Il s'agit d'un croissant habituellement blanc situé le plus souvent à la partie temporale de la papille (Figure 2-3). Le croissant peut être remplacé par un anneau localisé, arrondi, ovalaire ou polycyclique entourant complètement la tête du nerf optique. On nomme fréquemment cette anomalie croissant « atrophique », mais le terme est impropre dans la mesure où il n'y a pas de dégénérescence de tissus mais une simple rétraction de certaines tuniques

* Rédigé par S. Y. Cohen et G. Quentel.

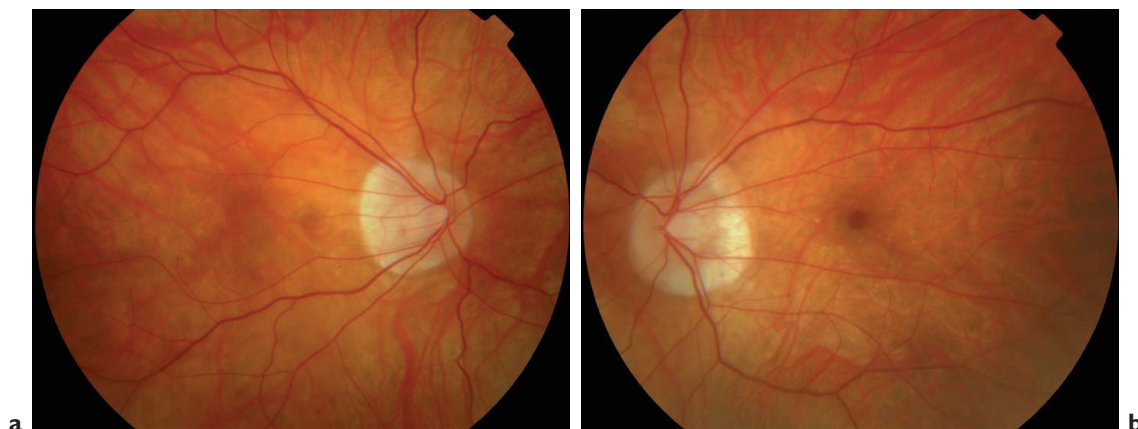


Figure 2-1. Choroïdose myopique. Œil droit et œil gauche d'un patient fort myope. On observe une visibilité anormale des vaisseaux choroïdiens ainsi qu'une pâleur diffuse du fond d'œil. Notez également l'existence d'un croissant atrophique péri-papillaire.

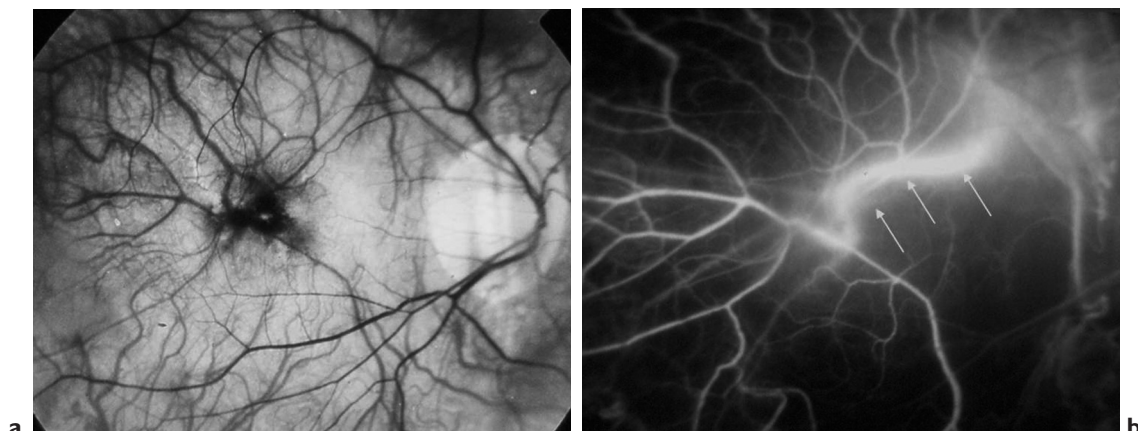


Figure 2-2. (a) Choroïdose du fond d'œil avec visibilité anormale des vaisseaux choroïdiens. (b) Angiographie au vert d'indocyanine correspondante, montrant une visualisation anormale des vaisseaux orbitaires (voir plus loin).

constituant le pôle postérieur. L'axe du croissant est en règle celui du staphylome. Le croissant s'étend habituellement avec l'âge parallèlement à la longueur axiale.

Plages atrophiques

Les plages d'atrophies constituent l'une des complications les plus sévères de la myopie forte (Figure 2-4). Elles entraînent une perte du champ visuel et parfois une héméralopie. En effet, les plages atrophiques sont fréquemment périphériques et entraînent une perte de la vision nocturne.

Les plages atrophiques semblent parfois disséminées au hasard. Leur évolution se fait toujours vers une extension en surface et une tendance

à la coalescence (Figure 2-5). Certaines plages d'atrophies correspondent à l'évolution spontanée de lignes de rupture de la membrane de Bruch. Il existe ainsi un continuum entre la choroïdose myopique avec simple visualisation des vaisseaux choroïdiens et les plages atrophiques s'étendant au pôle postérieur (Figure 2-6).

Staphylomes

Le staphylome est une distension (ectasie évolutive de la paroi de globe). Cette ectasie intéresse à la fois la sclère, la choroïde et la rétine.

À l'examen du fond d'œil, le staphylome est simplement caractérisé par une pâleur relative et localisée du fond d'œil avec visualisation accrue de la choroïde. À un stade ultérieur, le change-

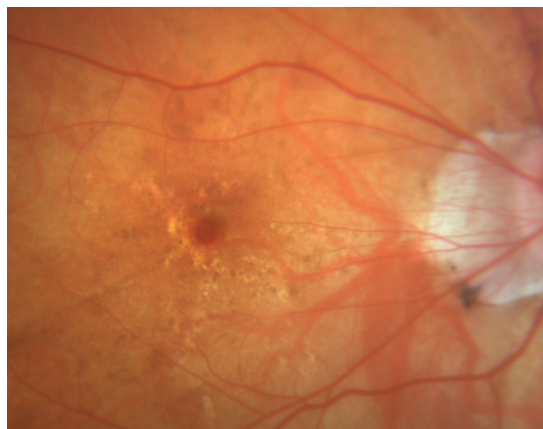


Figure 2-3. Choroïdose myopique. Croissant atrophique temporal. Notez également l'aspect granité du fond d'œil où on observe des micro-lignes de rupture de la membrane de Bruch.

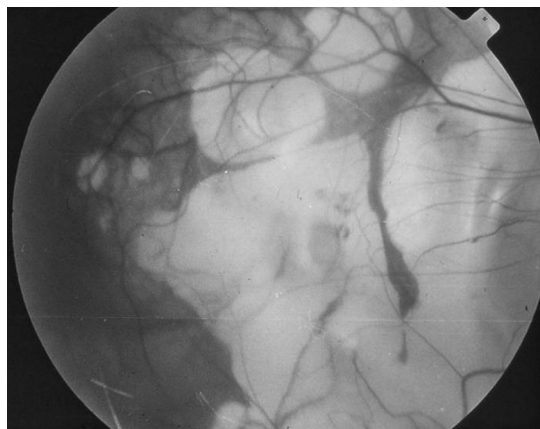
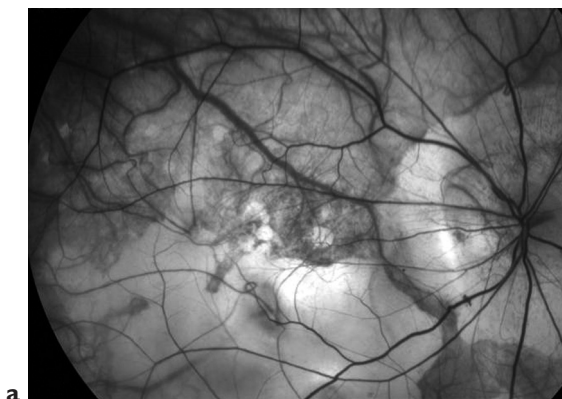
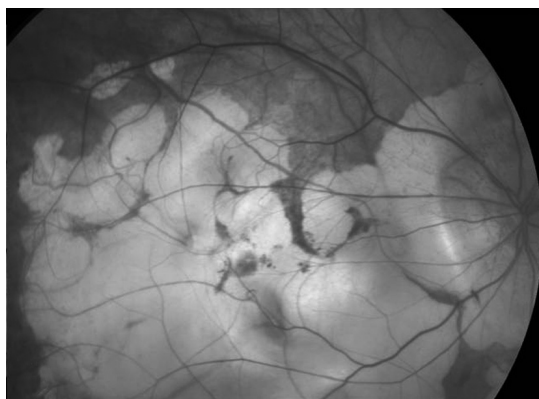


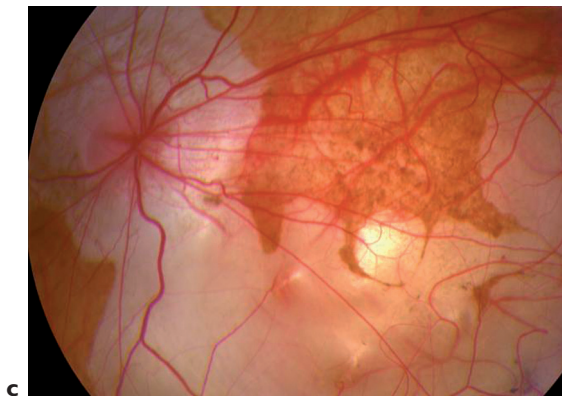
Figure 2-4. Choroïdose myopique avec plages atrophiques étendues du pôle postérieur. Les plages atrophiques ont définitivement emporté l'aire maculaire. Le scotome correspondant est majeur.



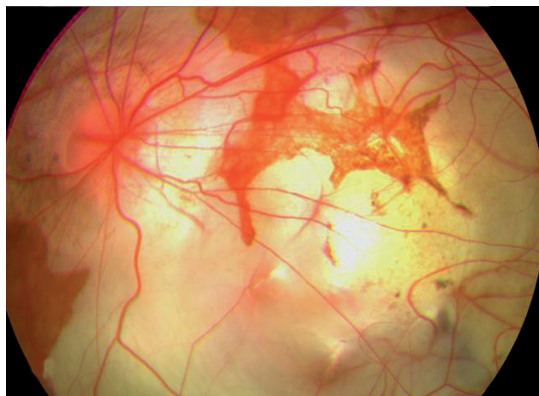
a



b



c



d

Figure 2-5. Évolution sur 6 ans d'une choroïdose myopique avec plages atrophiques. Œil droit (a et b) : les plages atrophiques se sont étendues vers la partie supérieure du pôle postérieur emportant la macula. Œil gauche (c et d) : les plages atrophiques se sont également étendues vers la région centrale. Il persiste un îlot de vision para-centrale plus important qu'à droite.

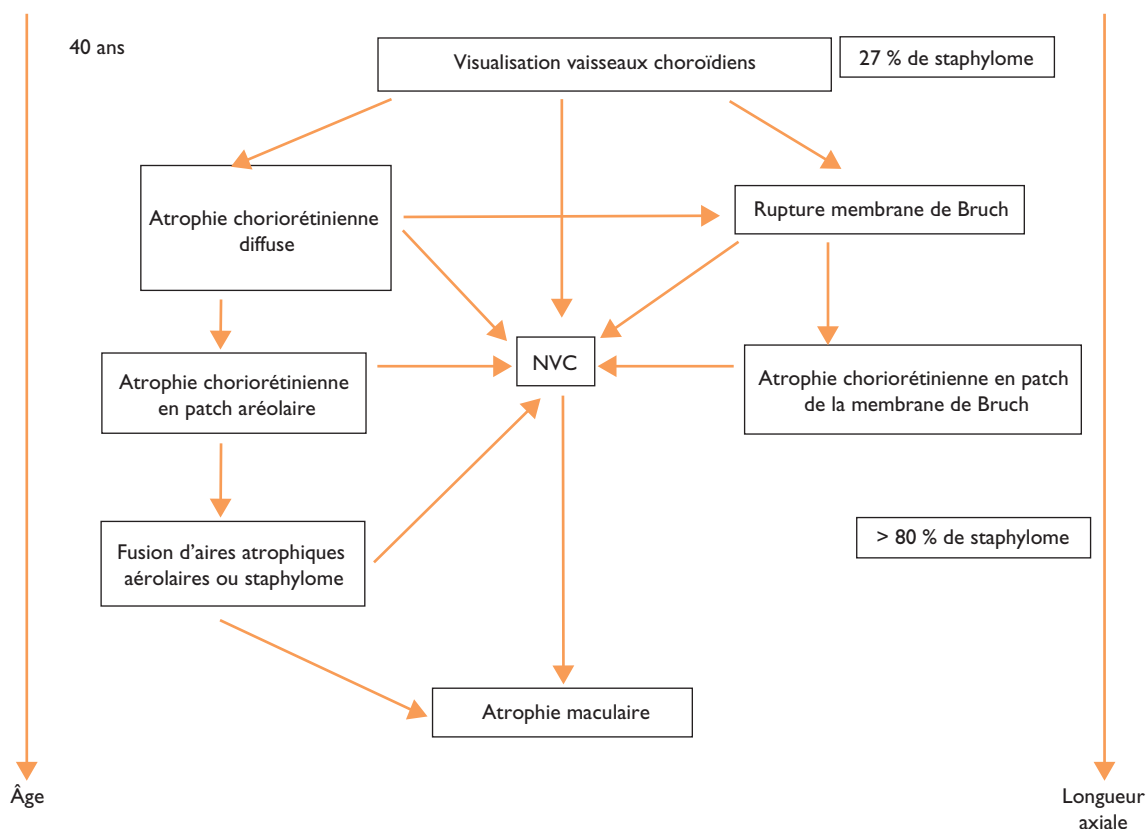


Figure 2-6. Schéma de l'évolution potentielle de la chorïdose myopique depuis la visualisation anormale des vaisseaux chorïdiens jusqu'à l'atrophie majeure ou la néovascularisation chorioidienne.

ment de courbure du pôle postérieur est plus évident et le staphylome correspondant à une concavité plus importante. On peut observer un bord arciforme correspondant à la limite entre le staphylome et la courbure du reste de la paroi oculaire (Figure 2-7), souvent mieux visualisé en angiographie (Figure 2-8).

Le staphylome est en règle observé facilement à l'ophtalmoscopie effectuée en binoculaire (ophtalmoscope indirect, lentille sans contact ou verre à trois miroirs). Ses limites sont très bien analysées en échographie B.

Les staphylomes ont été particulièrement étudiés par Curtin [3, 4]. L'analyse de plusieurs centaines de fonds de myopes lui a permis de distinguer 10 types de staphylome, plus précisément 5 types de staphylomes simples et 5 types de staphylomes composés. Le staphylome le plus répandu est le type I qui englobe la papille et la macula. Les types II et III sont respectivement des staphylomes maculaires purs ou péri-papillaires. Le staphylome IV est un staphylome nasal. Le type V est un staphylome inférieur donnant

un aspect très proche de celui observé dans les dysversions papillaires (voir plus loin la description des staphylomes dans la section Échographie du myope fort).

Examens complémentaires

Les aspects du pôle postérieur du patient myope analysés en angiographie, échographie et OCT seront détaillés dans les sections suivantes.

Complications maculaires de la myopie forte

Rétinoschisis maculaire

Il est traité spécifiquement dans le volume Chirurgie maculaire. De façon schématique, le rétinischisis maculaire ne peut être diagnostiqué qu'à l'aide de l'OCT. L'examen montre alors un épaissement maculaire consécutif à la création d'un espace vide hypo-réfléctif au sein même de

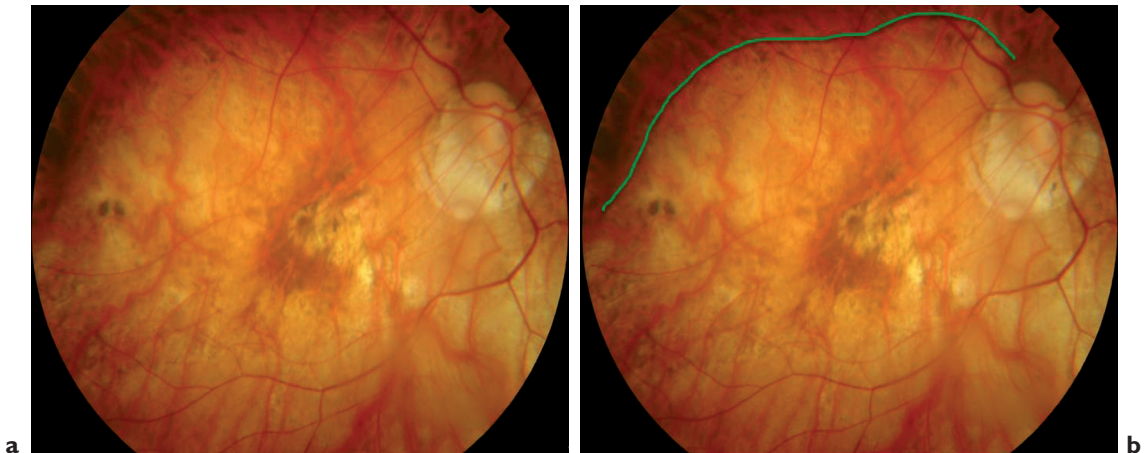


Figure 2-7. Pôle postérieur myope. On observe aisément une différence de coloration entre la zone du staphylome qui est plus pâle et la rétine est de courbure normale (a). La limite entre les deux zones peut être tracée (b).

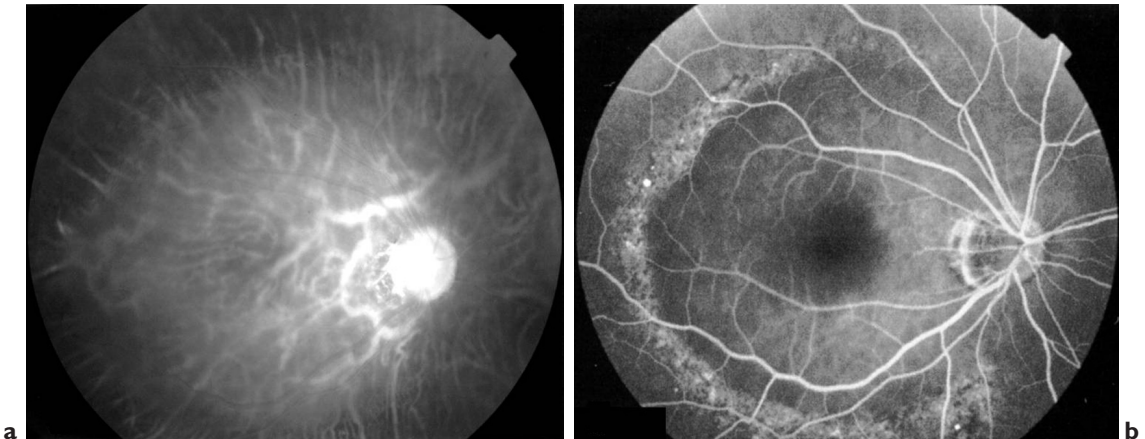


Figure 2-8. Les limites entre le staphylome et la courbure normale sont bien visualisées en lumière rouge (a) ou, mieux, sur l'angiographie à la fluorescéine (b).

la rétine sensorielle. Il est fréquent que l'anomalie s'accompagne de tractions vitréennes, tangentielles. Des complications spécifiques à type de trou maculaire ou d'évolution vers un décollement de rétine du pôle postérieur peuvent survenir.

Trous maculaires

Les trous maculaires du myope fort sont traités de façon spécifique dans le volume Chirurgie maculaire.

Hémorragies maculaires et lignes de rupture de la membrane de Bruch

Les patients myopes forts présentent fréquemment des hémorragies maculaires [5-10] (Figure 2-9).

La symptomatologie peut être brutale, caractérisée par une baisse de vision associée à des métamorphopsies. Les hémorragies peuvent être contemporaines d'efforts de type Valsalva ou secondaires à un traumatisme oculaire.

Il est fréquent d'observer une hémorragie unique, arrondie ou ovale profonde, fréquemment centrée sur la fovéola.

Le plus souvent, les hémorragies sont liées à la constitution d'une ligne de rupture de la membrane de Bruch. La membrane repose sur la choriocapillaire. Le tissu élastique de la membrane de Bruch étant mis sous tension sous l'effet de l'élongation progressive du globe, il peut survenir des zones de fracture au sein de cette membrane de Bruch. La proximité avec la choriocapillaire explique alors l'apparition simultanée d'une hémorragie.

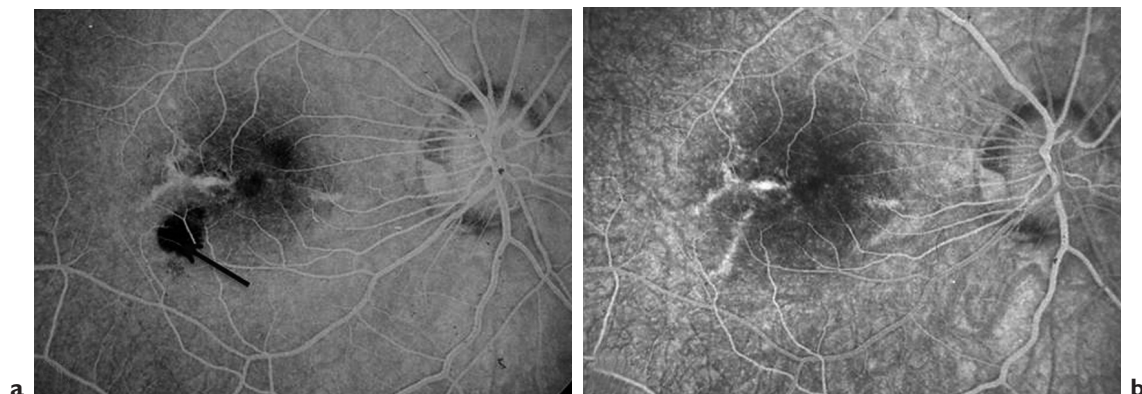


Figure 2-9. Hémorragie maculaire survenant chez une patiente ayant des lignes de rupture de la membrane de Bruch (a) ; après résorption de l'hémorragie, une nouvelle ligne de rupture est démasquée (b).

Les lignes de rupture de la membrane de Bruch sont fréquemment observées au pôle postérieur des patients myopes. Leur retentissement fonctionnel dépend de leur localisation, pouvant être assez importante en cas de rupture fovéolaire. Lors de l'apparition des lignes de rupture, le diagnostic peut être difficile avec une néovascularisation choroïdienne. Il est important de multiplier alors les examens complémentaires : angiographie à la fluorescéine, au vert d'indocyanine et OCT, à la recherche d'une néovascularisation associée.

Classiquement, l'hémorragie compliquant la ligne de rupture est fine et homogène. Les symptômes ont tendance à s'améliorer progressivement dans les jours et semaines qui suivent la constitution de l'hémorragie. En revanche, en cas de néovaisseaux, les caractéristiques sont inverses.

Les lignes de la membrane de Bruch se constituent progressivement (Figure 2-10). Elles sont fréquemment interconnectées l'une à l'autre, entraînant la formation d'un véritable réseau blanchâtre au fond d'œil. L'évolution de ces lignes peut se faire vers la constitution progressive de plaques atrophiques avec des séquelles fonctionnelles parfois sévères.

Anomalies jonctionnelles

Différents problèmes peuvent survenir à la jonction entre le staphylome et la courbure normale de la paroi postérieure. Ces anomalies ont été particulièrement décrites en cas de staphylome inférieur compliquant la dysversion papillaire (voir Chapitre 3, Formes cliniques particulières).

Les anomalies observées à la jonction sont

- des altérations pigmentaires souvent linéaires [11] ;

- des néovaisseaux choroïdiens, qui peuvent également profiter de l'anomalie anatomique pour s'infiltrer sous la rétine [12-13] ;
- des points de fuite dont la localisation se situe dans cette zone de jonction.

Les points de fuite jonctionnels demeurent assez mal connus des praticiens, souvent confondus avec une CRSC atypique. Ils ont été décrits initialement dans la dysversion papillaire [14] mais également en cas de staphylome postérieur [15]. Ces points de fuite donnent une image angiographique simulant une chorioretinopathie séreuse centrale. La pathogénie est inconnue mais il est probable que des facteurs mécaniques interviennent, compte tenu de l'existence d'un angle entre la courbure du globe oculaire et la courbure supplémentaire du staphylome. Le traitement de ces points de fuite est comparable à celui de la chorioretinopathie séreuse centrale. On peut envisager une photocoagulation focale lorsque le point est unique et situé loin du centre. Une thérapie photodynamique sur la zone de diffusion peut également être proposée.

Macula bombée ou « dome-shaped » macula

Elle est traitée dans le Chapitre 3, Formes cliniques particulières.

Néovascularisation choroïdienne de la myopie forte

Elle est traitée dans les chapitres suivants, la myopie forte étant la première cause de néovascularisation du sujet de moins de 50 ans [16].

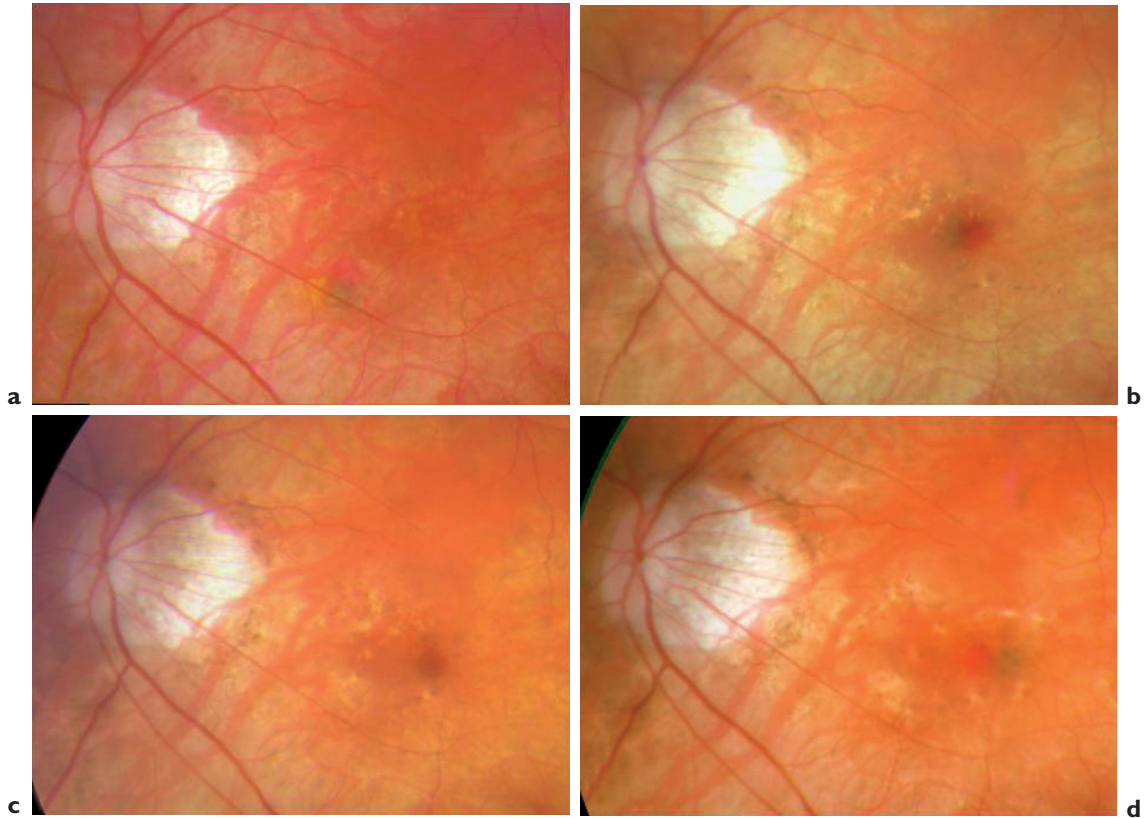


Figure 2-10. Évolution sur 3 ans et demi de lignes de rupture de la membrane de Bruch. En 2007 (a), on note une simple ponctuation blanchâtre para-centrale. Les lignes sont beaucoup plus apparentes en 2008 et en 2009 (b, c). En 2011 (d), le réseau de lignes est apparent entourant la fovéola. À noter une petite hémorragie para-centrale.

Cavitations intrachoroïdiennes péripapillaires

En 2003, une nouvelle anomalie spécifique au fond d'œil myope a été mise en évidence, initialement appelée décollement péripapillaire de la myopie pathologique [17]. Elle était caractérisée par une surélévation asymptomatique, péripapillaire jaune orangé (Figures 2-11 et 2-12). Il est important de reconnaître la cavitation pour éviter toute erreur diagnostique, l'affection pouvant parfois simuler une tumeur choroïdienne.

Par la suite, différents auteurs ont récusé le terme de décollement péripapillaire de l'épithélium pigmentaire dans la mesure où il n'y avait pas de surélévation de l'épithélium pigmentaire mais plutôt une sorte de cavitation située à l'intérieur même de la choroïde (Figure 2-13), d'où les termes de cavitation intrachoroïdienne ou de schisis choroïdien donnés actuellement à l'affection [18, 19].

L'anomalie est caractérisée par un aspect jaune-orangé clair situé au voisinage immédiat de la tête

du nerf optique, souvent en position inférieure par rapport à elle. En angiographie, la lésion reste plutôt sombre ou donne lieu à une discrète coloration tardive (voir Figure 2-11). Elle reste sombre également en angiographie au vert d'indocyanine. En OCT, l'affection est caractérisée par une cavitation intrachoroïdienne pouvant correspondre à une poche liquidienne. L'OCT montre parfois une communication apparente entre cette cavité intrachoroïdienne et l'espace vitréen.

La lésion peut grandir un peu au cours du temps mais elle reste asymptomatique. Il n'y a pas d'indication à un traitement spécifique.

La myopie forte s'accompagne de modifications anatomiques du fond d'œil. Certaines correspondent à de simples curiosités anatomiques (cavitation intrachoroïdienne), mais d'autres constituent de véritables complications, pouvant être responsables de baisses d'acuité sévères et invalidantes.

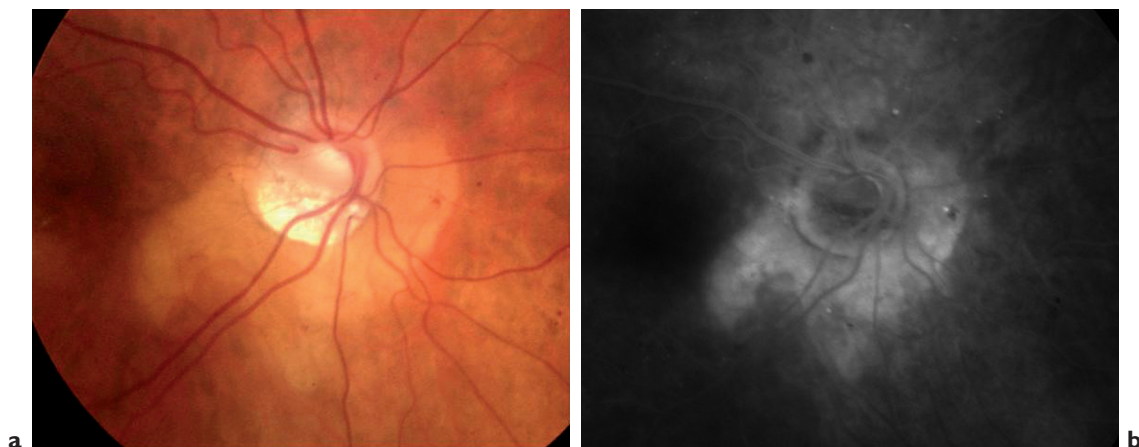


Figure 2-11. Cavitation intrachoroidienne. L'aspect au fond d'œil est celui d'une lésion blanchâtre péripapillaire, à bord assez net (a). La lésion est hyperfluorescente en angiographie en fluorescéine (b).

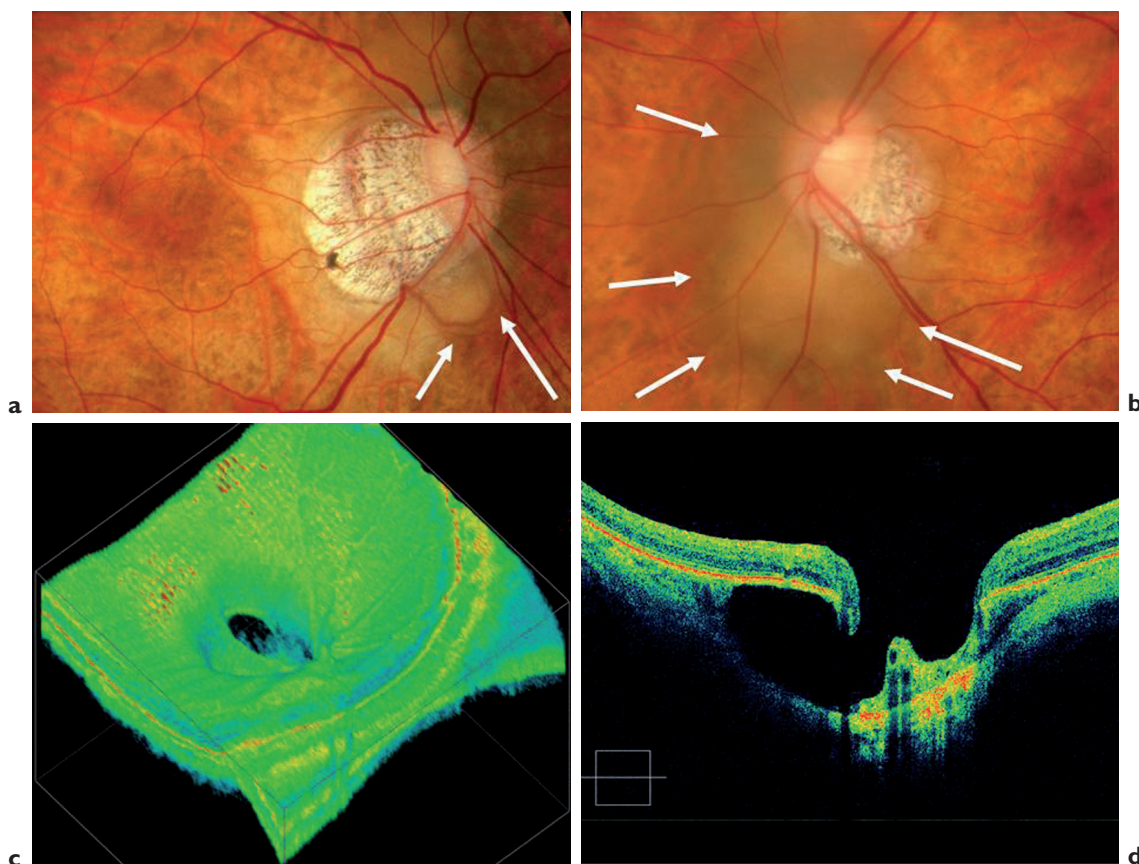


Figure 2-12. Aspect de cavitation choroïdienne au fond d'œil et en OCT. La cavitation est bilatérale mais beaucoup plus apparente à l'œil gauche (b). La reconstitution anatomique du pôle postérieur en OCT (c) montre les accidents de relief entraînés par la lésion. Sur les coupes d'OCT, la lésion se caractérise par une cavitation située à l'intérieur des couches de la choroïde (d).

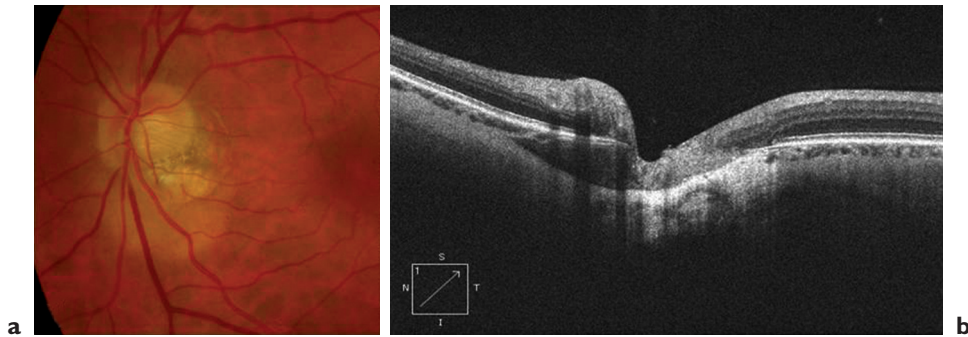


Figure 2-13. Aspect de cavitation intrachoroïdienne inféro-papillaire (a). L'OCT correspondant montre bien la cavitation intrachoroïdienne (b). Le plan de l'épithélium pigmentaire paraît respecté. Il ne s'agit donc pas d'un décollement de l'épithélium pigmentaire mais bien d'une anomalie sous-jacente à cet épithélium pigmentaire.

RÉFÉRENCES

- MONDON H, METGE P. La myopie forte. Paris, Masson, 1994.
- JONAS JB, GUSEK GC, NAUMANN GOH. Optic disk morphometry in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1988, 226 : 587-590.
- CURTIN BJ. The myopias. Philadelphia, Harper and Row, 1985.
- CURTIN BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1977, 75 : 67-86.
- PRUETT RC. Complications associated with posterior staphyloma. *Curr Op Ophthalmol*, 1998, 9 : 16-22.
- OHNO-MATSUI K, ITO M, TOKORO T. Subretinal bleeding without choroidal neovascularization in pathologic myopia. A sign of new lacquer crack formation. *Retina*, 1996, 16 : 196-202.
- HAYASAKA S, UCHIDA M, SETOGAWA T. Subretinal hemorrhages with or without choroidal neovascularization in the maculas of patients with pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1990, 228 : 277-280.
- MADÉLAIN J, TURUT P, RIBSTEIN G et al. Ruptures spontanées de la membrane de Bruch et hémorragies maculaires régressives du myope. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1989, 89 : 1453-1457.
- MEUNIER I, BRAHIM R, SOUBRANE G, COSCAS G. Evolution des ruptures de la membrane de Bruch de la région maculaire dans la myopie dégénérative. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1992, 92 : 249-256.
- SHAPIRO M, CHANDRA SR. Evolution of lacquer cracks in high myopia. *Ann Ophthalmol*, 1985, 17 : 231-235.
- GIUFFRÈ G. Chorioretinal degenerative changes in the tilted disc syndrome. *Int Ophthalmol*, 1991, 15 : 1-7.
- STUR M. Congenital tilted disc syndrome associated with parafoveal subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 1988, 105 : 98-99.
- TSUBOI S, UCHIHORI Y, MANABE R. Subretinal neovascularization in eyes with localised inferior posterior staphylomas. *Br J Ophthalmol*, 1984, 68 : 869-72.
- COHEN SY, QUENTEL G, GUIBERTEAU B et al. Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disc syndrome. *Ophthalmology*, 1998, 105 : 1831-1834.
- LEYS A, COHEN SY. Subretinal leakage in myopic eyes with posterior staphyloma or tilted disc syndrome. *Retina* 2002, 22 : 659-665.
- COHEN SY, LAROCHE A, LEGUEN Y et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996, 103 : 1241-1244.
- FREUND KB, CIARDELLA AP, YANNUZZI LA et al. Peripapillary detachment in pathologic myopia. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121 : 197-204.
- TORANZO J, COHEN SY, ERGINAY A, GAUDRIC A. Peripapillary intrachoroidal cavitation in myopia. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140 : 731-732.
- WEI YH, YANG CM, CHEN MS et al. Peripapillary intrachoroidal cavitation in high myopia : reappraisal. *Eye (Lond)*, 2009, 23 : 141-144.

Anomalies du pôle postérieur de la myopie dégénérative : examen du fond d'œil, angiographie à la fluorescéine et angiographie infrarouge au vert d'indocyanine*

La myopie dégénérative ou myopie forte est définie comme une myopie progressive avec une longueur axiale supérieure à 26 mm et une amétropie supérieure à 6 dioptries.

À l'examen du fond d'œil et sur les clichés couleur, la myopie forte présente de multiples anomalies rétinienues au niveau de l'épithélium pigmentaire, de la membrane de Bruch, de la choroïde qui, associées à la présence d'un staphylome postérieur, sont définies sous le terme de choroïdose myopique [1]. Les descriptions angiographiques de ces anomalies tant à la fluorescéine qu'au vert d'indocyanine demeurent peu nombreuses [2-5].

* Rédigé par M. Quaranta-El Maftouhi.

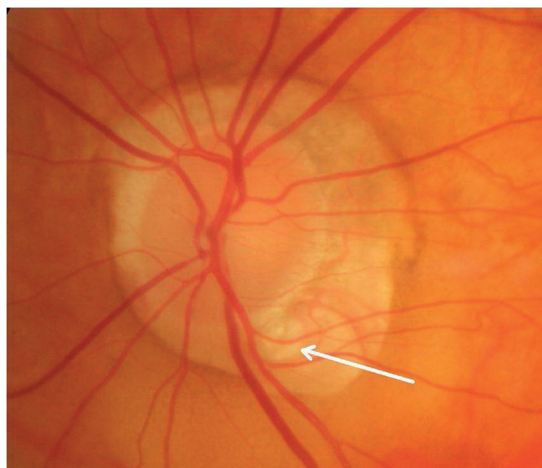


Figure 2-14. Cavitation intrachoroïdienne au niveau du conus.

Conus myopique

Le premier signe de la choroïdose est le conus (ou croissant) péripapillaire, anneau d'atrophie chorio-rétinienne blanchâtre, de forme circulaire ou ovale, orienté selon l'axe du staphylome postérieur. À ce niveau, on observe seulement la sclère qui apparaît ectasique et amincie avec parfois un aspect de cavitation sclérale translucide récemment décrit en OCT spectrale (Figure 2-14). En angiographie à la fluorescéine, le conus myopique se comporte comme une plage d'atrophie chorio-rétinienne profondément hypofluorescente au travers de laquelle

on peut parfois percevoir quelques rares troncs vasculaires choroïdiens (Figure 2-15). En ICG, l'extrême amincissement scléral permet la visualisation de l'anneau de Zinn-Haller par transparence (Figure 2-16c).

Tête du nerf optique

La papille, d'aspect souvent pâle, apparaît généralement inclinée selon l'axe du staphylome, ce qui lui confère un aspect ovale. Malgré cette morphologie atypique, le disque optique ne présente aucune anomalie angiographique à l'exception parfois d'une visibilité accrue de la trame vasculaire épipapillaire (inconstant) (Figure 2-16c).

Vaisseaux rétiniens

Les vaisseaux rétiniens sont d'aspect étiré dans le sens du staphylome mais sont de constitution normale. L'existence d'anomalies vasculaires au fond d'œil et en angiographie, telles que une irrégularité du calibre des moyens et petits vaisseaux, une raréfaction de la maille capillaire et l'existence de quelques microanévrismes doit toujours faire suspecter un rétinosis chronique du pôle postérieur.

Choroïdose myopique

La dégénérescence de l'épithélium pigmentaire associée à l'amincissement de la choriocapillaire donne souvent un aspect dépigmenté du pôle

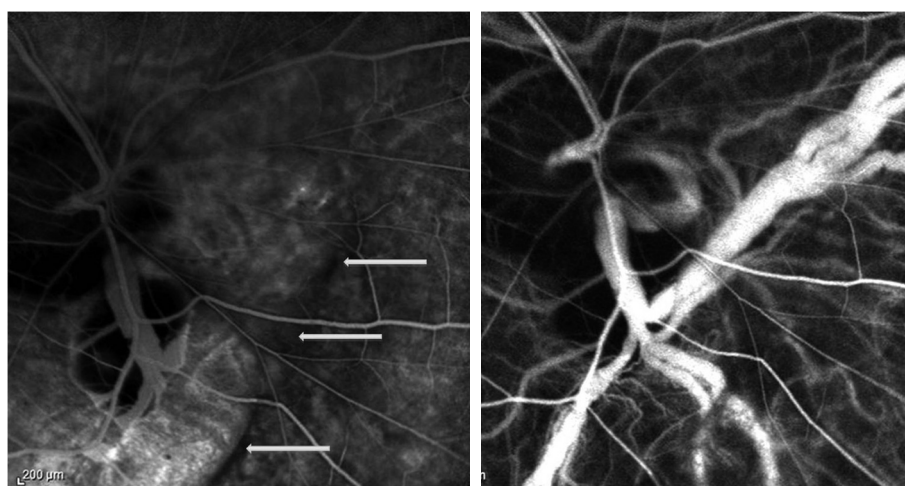


Figure 2-15. Veine choroïdienne de gros calibre en nasal de la papille visualisée en angiographie à la fluorescéine au travers le conus et en ICG. Notez la différence de fluorescence entre le staphylome, légèrement hyperfluorescent par imprégnation sclérale qui contraste avec le reste du fond d'œil.

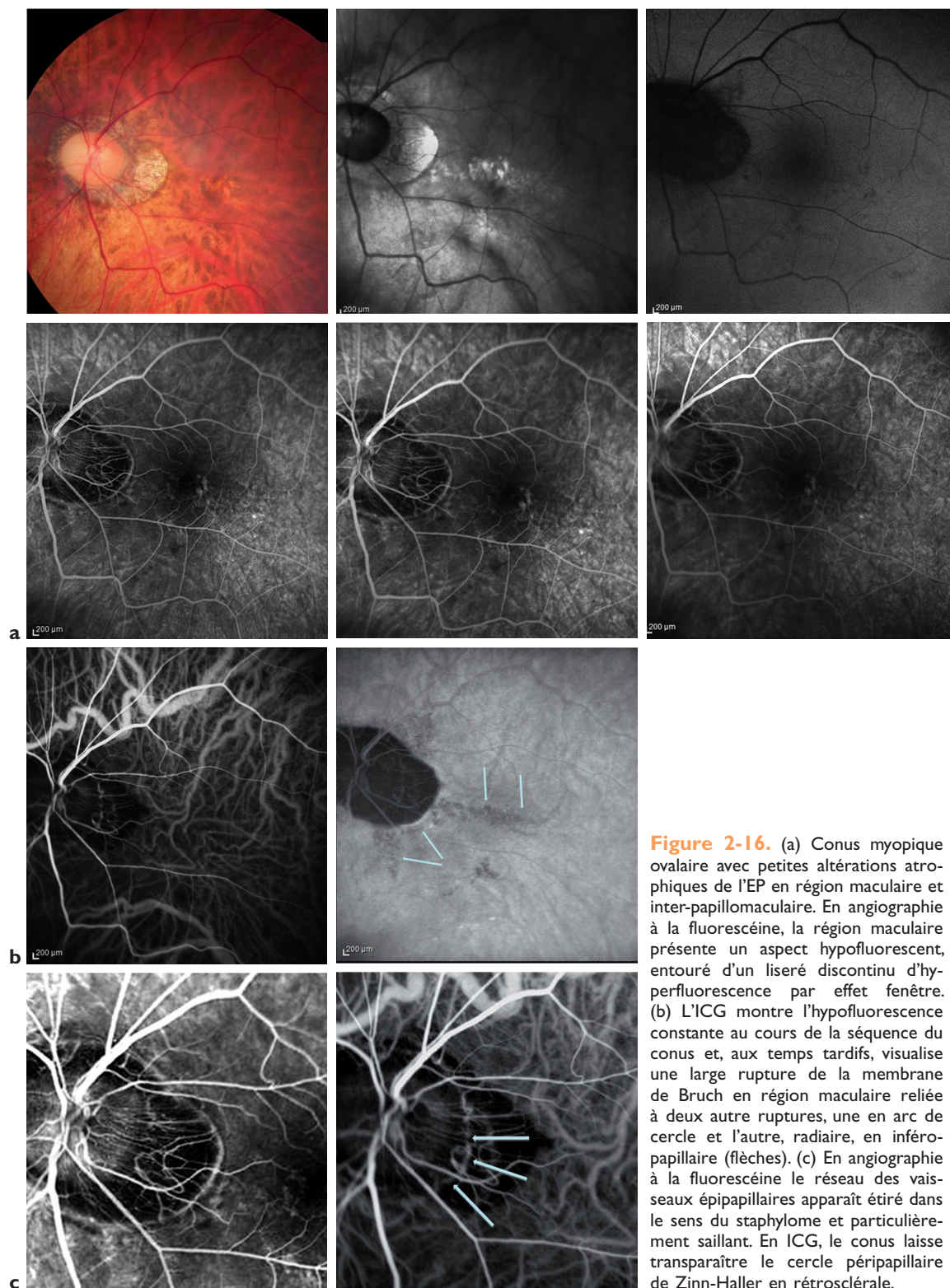


Figure 2-16. (a) Conus myopique ovale avec petites altérations atrophi-ques de l'EP en région maculaire et inter-papillomaculaire. En angiographie à la fluorescéine, la région maculaire présente un aspect hypofluorescent, entouré d'un liseré discontinu d'hy-perfluorescence par effet fenêtre. (b) L'ICG montre l'hypofluorescence constante au cours de la séquence du conus et, aux temps tardifs, visualise une large rupture de la membrane de Bruch en région maculaire reliée à deux autre ruptures, une en arc de cercle et l'autre, radiaire, en inféro-papillaire (flèches). (c) En angiographie à la fluorescéine le réseau des vais-seaux épipapillaires apparaît étiré dans le sens du staphylome et particulière-ment saillant. En ICG, le conus laisse transparaitre le cercle péripapillaire de Zinn-Haller en rétroscclérale.

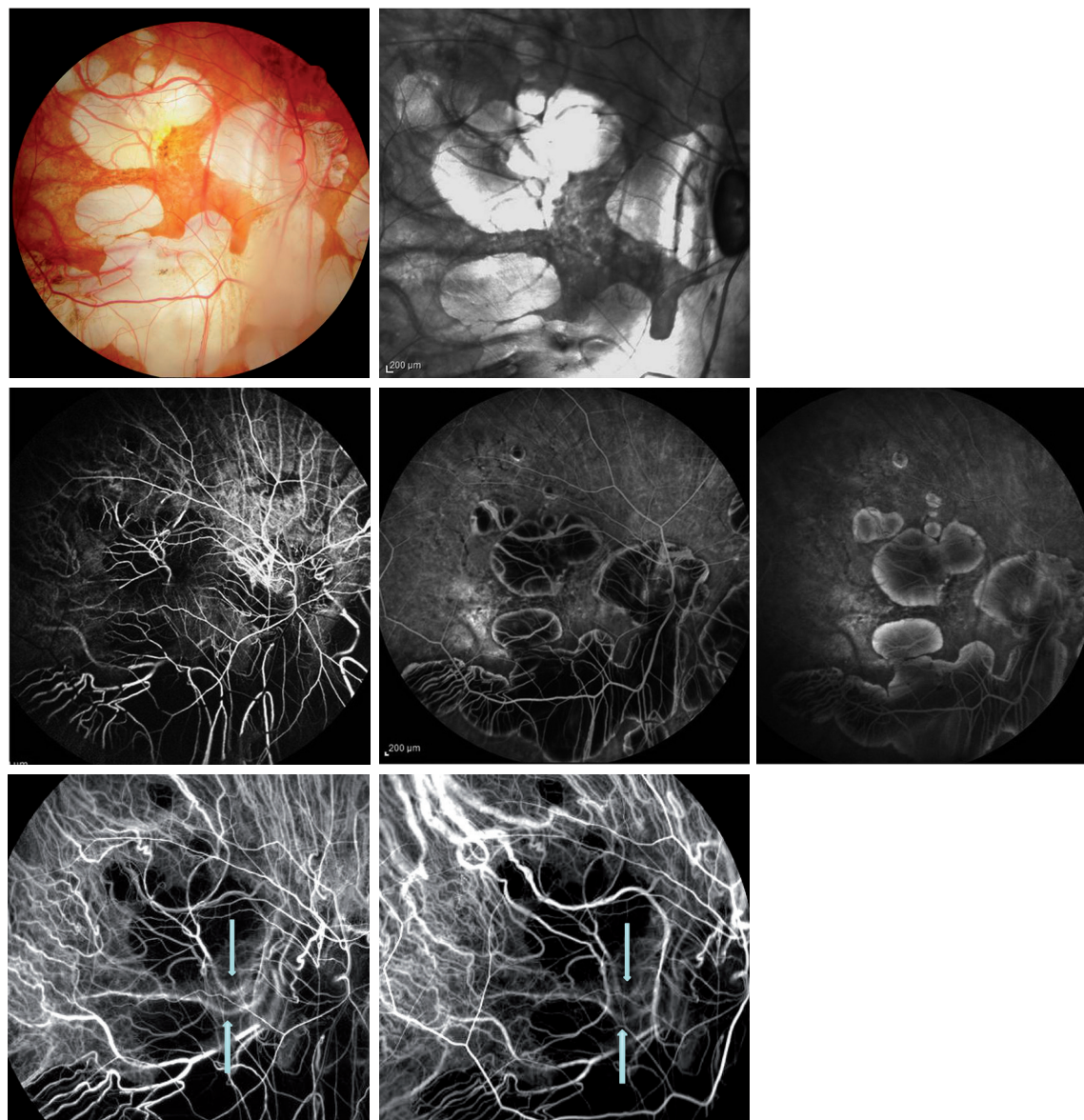


Figure 2-17. (a) Grandes plages d'atrophie chorioretinienne, laissant transparaître quelques rares vaisseaux choroïdiens sur le cliché couleur. En angiographie à la fluorescéine, artères et veines choroïdiennes sont particulièrement visibles à travers les zones d'atrophie. Aux temps tardifs, un liseré d'hyperfluorescence par imprégnation sclérale entoure les zones d'atrophie. (b) En ICG, la trame vasculaire choroïdienne est plus visible au niveau des plages d'atrophie mais également là où l'EP et la choriocapillaire sont encore présents. L'extrême amincissement du pôle postérieur permet de mieux visualiser une petite partie du trajet rétroscclérale des artères ciliaires postérieures longues, dont la trajectoire se modifie avec les mouvements oculaires (flèches).

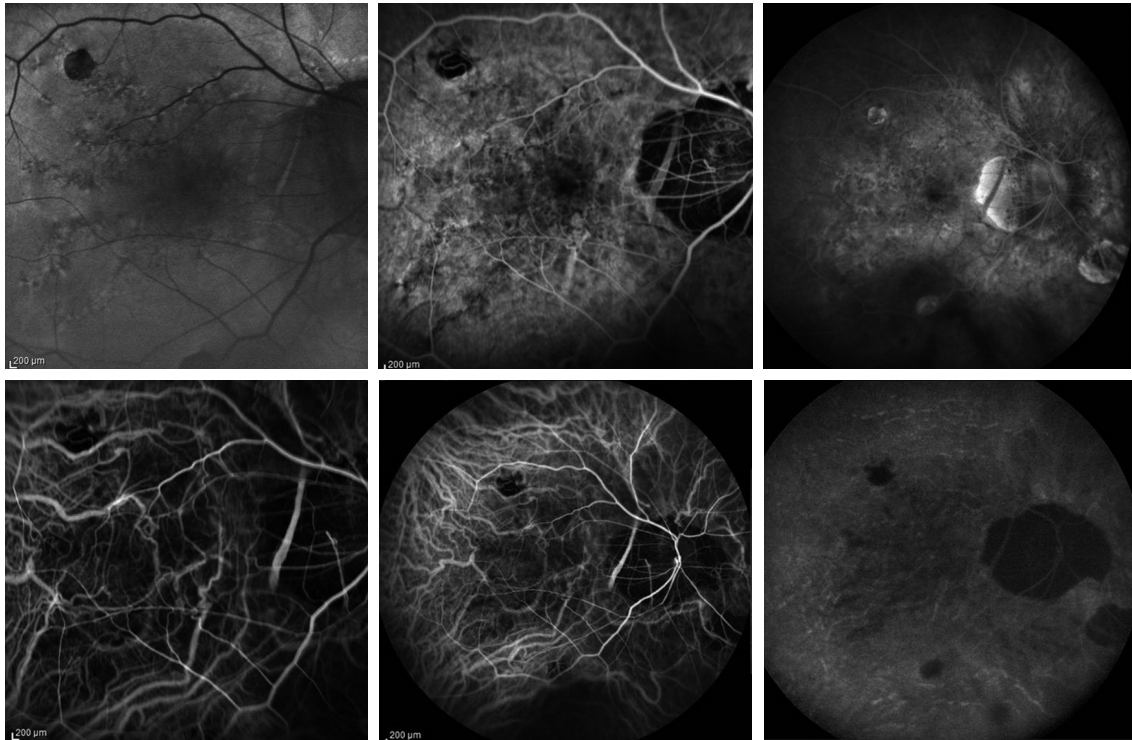


Figure 2-18. Vaste réseau de ruptures de la membrane de Bruch au fond du staphylome, difficilement visualisables en angiographie à la fluorescéine, en raison des profonds remaniements de l'EP. En ICG, le staphylome est moyennement hypofluorescent et les ruptures se constituent en réseau radiaire au fond du staphylome. Notez l'hyperfluorescence « granitée » des vaisseaux choroïdiens de moyen calibre à l'extérieur du staphylome signe probable d'altération des parois vasculaires.

postérieur. Parfois, au travers des tissus atrophies, il est possible de visualiser des vaisseaux choroïdiens de grand calibre, essentiellement des veines et quelquefois des veines tortueuses ectopiques (Figures 2-15 et 2-17a).

En angiographie à la fluorescéine, cette dépigmentation de l'épithélium pigmentaire associée à la pauvreté de la choriocapillaire donne globalement une image du pôle postérieur d'aspect hypofluorescent aux temps précoces, sur lequel les vaisseaux choroïdiens hyperfluorescents sont particulièrement visibles (Figure 2-17a). Aux temps tardifs, l'imprégnation progressive de la sclère donne au staphylome une hyperfluorescence modérée (Figure 2-18) et le wash-out de la fluorescéine laisse les gros troncs choroïdiens visibles « en ombre chinoise ».

L'ICG permet de bien différencier les veines des artères choroïdiennes et de visualiser la partie rétroscérale des artères ciliaires longues avant leur pénétration dans le globe. Leur trajectoire et leur angle de pénétration en rétroscérale varient avec les mouvements du globe (Figure 2-17b).

Aux temps tardifs, le staphylome est légèrement hypofluorescent en raison de la pauvreté de la choriocapillaire (Figure 2-18).

Plages d'atrophies chorioretiniennes

Des plages d'atrophies chorioretiniennes blanchâtres sont souvent présentes au pôle postérieur. En angiographie, elles se comportent d'ailleurs comme le conus myopique et apparaissent hypofluorescentes aux temps précoces de la séquence, puis modérément hyperfluorescentes aux temps tardifs par imprégnation sclérale. Un liseré hyperfluorescent peut les entourer en raison de la persistance de la choriocapillaire sur leur pourtour (Figure 2-17a). La diffusion de la fluorescéine est toujours absente dans ce type de lésions.

En ICG, l'atrophie chorioretinienne et le conus myopique sont peu discernables aux temps précoces car l'ensemble du pôle postérieur est peu fluorescent. Ils apparaissent fortement hypofluo-

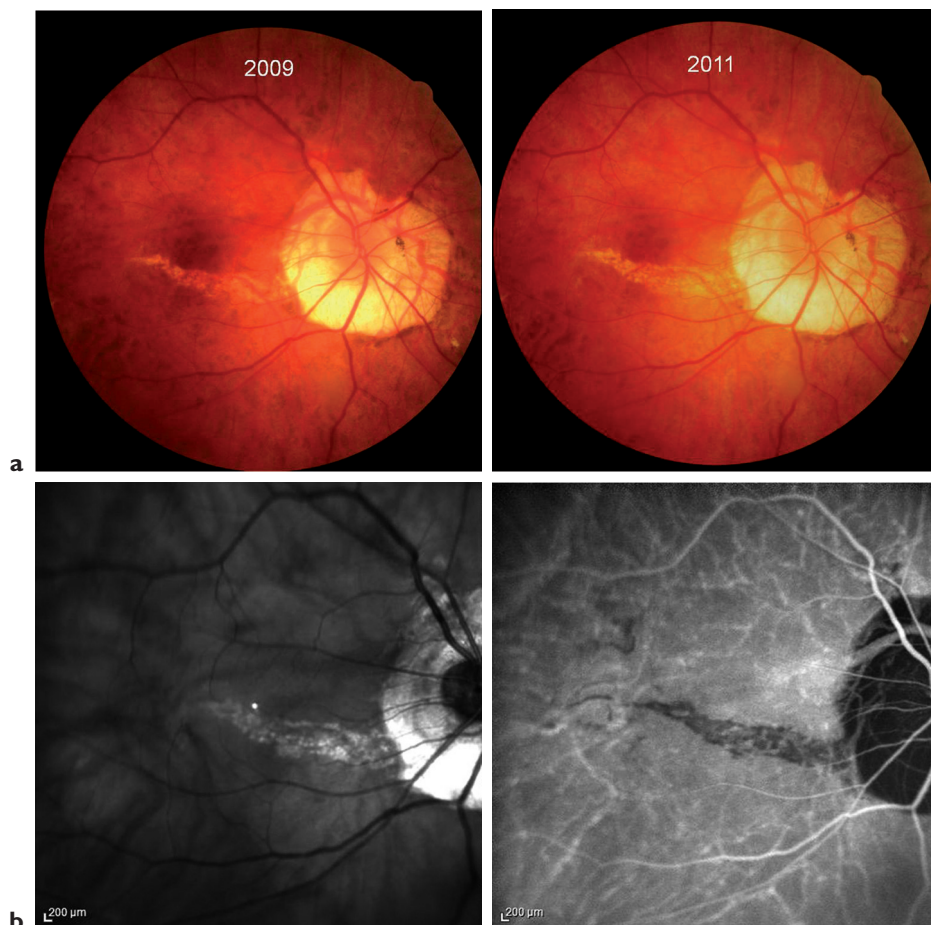


Figure 2-19. (a) Évolution sur 3 ans d'une large rupture de la membrane de Bruch d'aspect atrophique qui s'élargit en inféro-fovéale. (b) Cliché en infrarouge et séquence ICG.

rescentes aux temps tardifs et contrastent avec la faible hyperfluorescence du fond choroïdien (Figure 2-17b).

Ruptures de la membrane de Bruch

La complication de la myopie forte la plus fréquente est représentée par les ruptures de la membrane de Bruch. Elles prennent l'aspect de fines lignes blanchâtres irrégulières, horizontales en région maculaire et radiaires autour du conus (Figures 2-19a, b, et 2-20). Ces lignes peuvent constituer un véritable réseau au pôle postérieur (Figure 2-20). Les ruptures plus anciennes sont plus larges et souvent entourées par des bandes d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire (Figure 2-19a).

En angiographie à la fluorescéine, elles apparaissent comme des fines lignes hyperfluorescentes par effet fenêtre, sans aucune diffusion du colorant aux temps tardifs. Lorsque les ruptures sont plus anciennes, elles s'entourent d'atrophie et de migration pigmentées. L'angiographie à la fluorescéine peine alors à les individualiser à cause des remaniements structuraux du pôle postérieur.

En ICG, les ruptures de la membrane de Bruch sont hypofluorescentes aux temps moyens et tardifs de la séquence et ceci quelles que soient leur taille ou leur ancienneté (Figures 2-16b, 2-18 et 2-20). Ainsi, on peut aisément en déterminer le nombre, l'extension et les rapports entre elles. Autour du conus, il n'est pas rare d'apercevoir des ruptures radiaires hypofluorescentes, indétectables sur les clichés angiographiques à la fluorescéine (Figure 2-21).

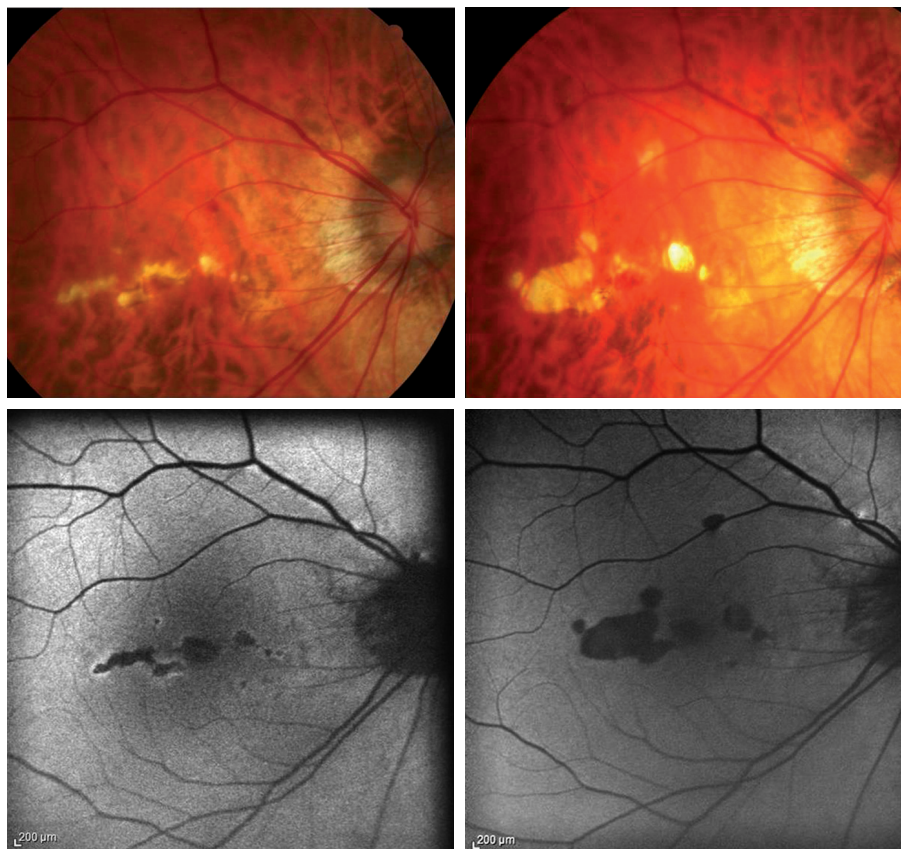


Figure 2-20. Transformation d'une large rupture de la membrane de Bruch sur 4 ans. Les extrémités de la rupture s'élargissent en se transformant en petites zones d'atrophie choriorétinienne.

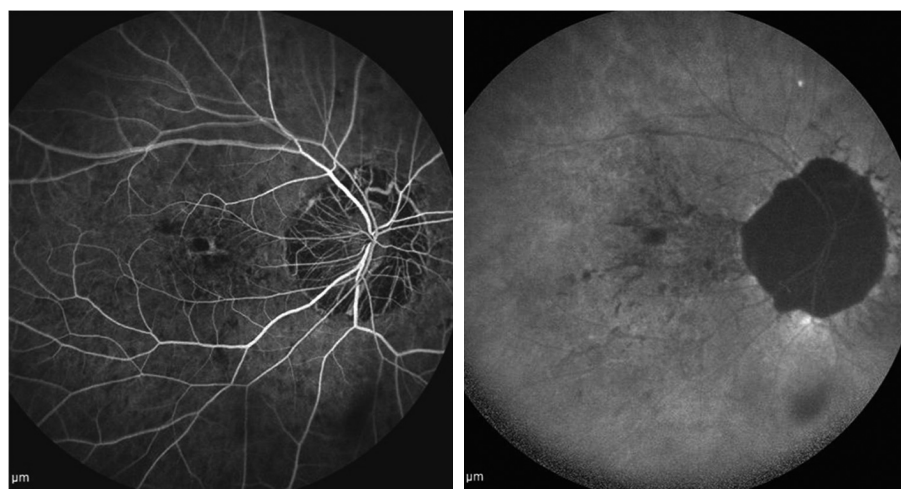


Figure 2-21. En angiographie à la fluorescéine, les ruptures de la membrane de Bruch sont difficilement individualisées, contrairement à l'ICG où elles acquièrent un bel aspect en plumeau siégeant en région maculaire avec une configuration radiaire en nasal de la papille.

RÉFÉRENCES

1. CURTIN BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthal Soc*, 1977, 75 : 67-86.
2. MEUNIER I, BRAHIM R, SOUBRANE G et al. Evolution des ruptures de la membrane de Bruch de la région maculaire dans la myopie dégénérative. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1992, 92 : 249-256.
3. QUARANTA M, ARNOLD J, COSCAS G et al. Indocyanine green angiographic features of pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*, 1996, 122 : 633-671.
4. COHEN SY, QUENTEL G, MEUNIER I. Angiographie infrarouge au vert d'indocyanine. Paris, Elsevier Masson, 2001, pp 95-105.
5. OHNO-MATZUI K, FUTAGAMI S, YAMASHITA S et al. Zinn-Haller arterial ring observed by ICG angiography in high myopia. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82 : 1357-1362.

Échographie du myope fort*

Généralités sur la myopie

La myopie forte axiale, ou myopie dégénérative, se caractérise par une amétropie de puissance fortement négative, une longueur axiale augmentée et un caractère évolutif. Plusieurs définitions existent pour la myopie forte : anatomoclinique, réfractive et biométrique.

La définition anatomoclinique est une distension du segment postérieur du globe, prédominant au niveau du pôle postérieur avec amincissement choroïdoscléral. Les complications de la myopie forte seraient donc la conséquence d'une distension anormale et évolutive du globe oculaire.

La définition réfractive est une puissance réfractive supérieure ou égale à -6 D en lunettes [6].

La définition biométrique semble la plus utile avec une longueur axiale supérieure ou égale à 26 mm [5]. On distingue principalement la myopie forte congénitale ou néonatale (1,9-3,2 %) définie par une myopie supérieure ou égale à -3 D avant 5 ans avec modification du pôle postérieur, de la myopie acquise débutant après 5 ans avec augmentation de la longueur axiale.

Selon les études épidémiologiques les plus larges, la prévalence de la myopie forte serait de 2,1 % aux États-Unis, 3 à 6 % en Chine [4]. Goldschmidt et Fledelius retrouvent 1,9 % de myopie forte à la naissance et 9,5 % de myopie chez les 13-14 ans avec une myopie forte dans 0,42 % [7, 8]. Sur une étude longitudinale, les mêmes auteurs ont montré que la myopie augmentait sur la période de 15-26 ans pour se stabiliser entre 26-36 ans. Parmi les études de sous-groupes,

une étude originale de Sheu montrait 88,4 % de myopie et 25 % de myopie forte parmi les étudiants en médecine à Taiwan [19]. Il semblerait y avoir plus de femmes atteintes de myopie forte avec un sex-ratio variant de 1,5/1 à 2/1.

La physiopathologie de la myopie forte repose soit sur une théorie mécanique par affaiblissement scléral en rapport avec des contraintes mécaniques, soit sur une théorie biologique par une perturbation des mécanismes de régulation de la croissance oculaire [14]. La myopie forte entraîne une modification progressive pouvant toucher toutes les tuniques du globe [13]. La sclère présente une désorganisation architecturale, une dispersion des fibres sclérales prédominant au pôle postérieur. La choroïde présente une atrophie avec amincissement. La membrane de Bruch peut présenter une rupture linéaire. La rétine se complique d'altération de l'épithélium pigmentaire, d'atrophie ou d'hyperplasie. La périphérie rétinienne peut se compliquer de dégénérescence microkystique, palissadique, pavimenteuse. La papille peut présenter une anomalie de son trajet, une dysversion, une atrophie péripapillaire. De plus, le vitré est source de remaniements avec liquéfaction et décollement précoce pouvant majorer le risque de tractions vitréorétiniennes responsables de déchiscences ou de décollement de rétine.

Généralités sur l'échographie

L'échographie est une méthode d'examen complémentaire utilisant les propriétés physiques des ultrasons à visée diagnostique. Elle est basée sur l'émission de courtes impulsions ultrasonores et le recueil de leur signal de retour par réflexion (écho) sur différentes interfaces. La vitesse de propagation des ultrasons dépend de la masse volumique, de l'élasticité et de la température des milieux traversés [1, 17]. Elle est plus élevée dans les milieux solides que liquides. Les vitesses de conduction des ultrasons selon les milieux sont regroupées dans le Tableau 2-I. [10] Les principales indications de l'échographie en ophtalmologie sont de suppléer aux méthodes optiques s'il existe un trouble des milieux (taie cornéenne, hyphéma, cataracte évoluée, hémorragie intravitréenne...), d'explorer les zones non accessibles par ailleurs (rétine périphérique, notamment chez le pseudo-phaque), de différencier les structures (vitré, hyaloïde postérieur, rétine...) et de mesurer les différents segments du globe (principalement la longueur axiale). Pour l'exploration du segment postérieur, la technique de référence est l'échographie en mode B de contact, initialement décrite

* Rédigé par M. Streho et M. Puech.

par Bronson en 1972 [3]. En France, l'échographie oculaire a été introduite par M. Massin et J. Poujol en 1964 [12]. L'examen se déroule sur un patient, de préférence en décubitus dorsal après instillation d'une goutte d'anesthésiant de surface. L'examen sera systématique et exhaustif par une sonde se posant soit sur le globe soit sur les paupières par l'intermédiaire d'une couche de méthylcellulose, ou gel spécial. Lors de l'examen, une série de coupes échographiques exhaustives sera réalisée avec des incidences axiales, des incidences de champs (inférieur, temporal, nasal, supérieur), des incidences méridiennes (3, 6, 9, 12 h...) et les coupes du pôle postérieur intéressant la macula et la papille. L'examen initial est le plus souvent réalisé avec une sonde de 10 MHz qui offre le meilleur compromis en résolution et focalisation. Un complément d'examen par une sonde de 20 MHz pourra compléter l'exploration pour une analyse plus fine de la macula. Une variation du gain permet sur une même coupe de visualiser différentes structures (Figure 2-22). Les structures les plus échogènes sont, par ordre décroissant : corps étranger, calcifications, sclère, rétine, vitré. L'examen offre une évaluation qualitative, quantitative, topographique et les caractères cinétiques (induits par les mouvements du globe ou la position).

Tableau 2-1. Vitesse de propagation des ultrasons (US) dans les différents milieux traversés*

MILIEU TRAVERSÉ	VITESSE DE PROPAGATION DES US
Humeur aqueuse	1532 m/s
Cristallin	1641 m/s
Vitré	1532 m/s
Graisse orbitaire	1462 m/s
Muscle	1631 m/s
Nerf optique	1615 m/s
Eau (20 °C)	1438 m/s
Acier	5920 m/s

* Pour le corps humain la température de référence est 37 °C [10].

Échographie du myope fort

Longueur axiale

L'échographie permet de mesurer, de manière précise, la longueur axiale (LA) du globe allant de la face antérieure de la cornée à l'interface vitréo-rétinien au niveau maculaire. La technique de référence est l'échographie en mode B par immersion simplifiée, permettant d'obtenir une image du globe oculaire en coupe horizontale axiale sur laquelle est superposée le vecteur de contrôle qui permet ainsi une mesure de longueur axiale en mode-A guidée par le mode-B [2]. Ceci est d'autant

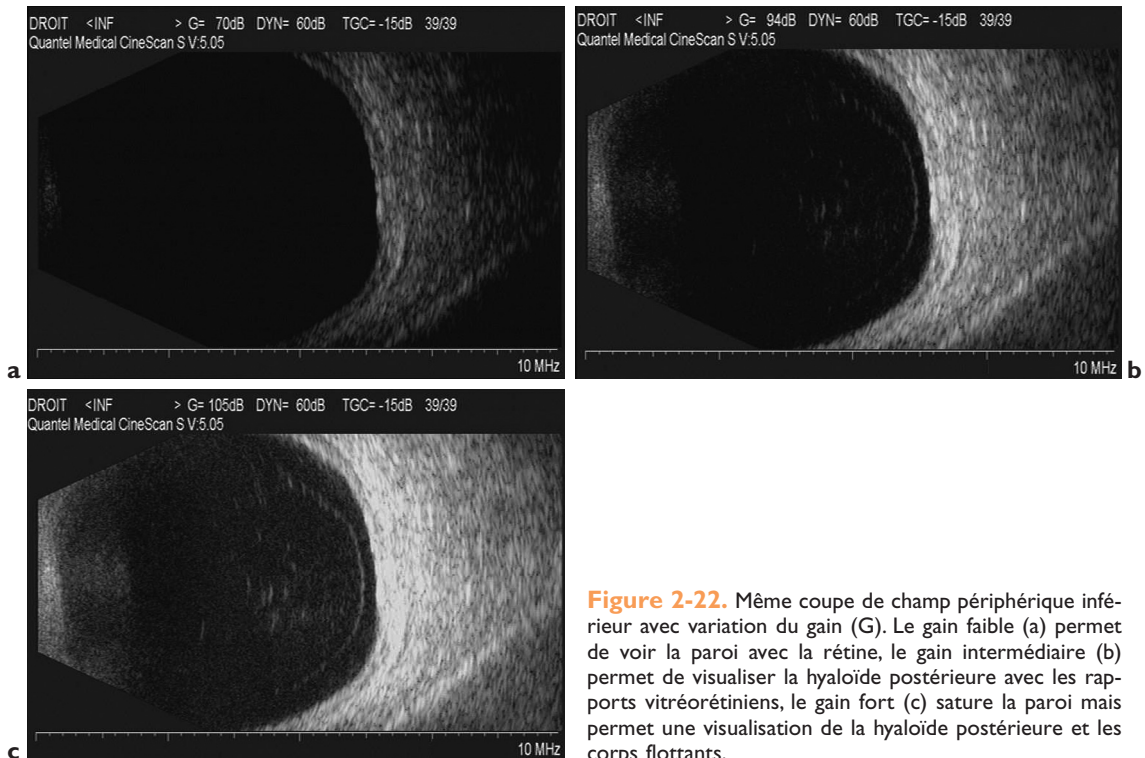


Figure 2-22. Même coupe de champ périphérique inférieur avec variation du gain (G). Le gain faible (a) permet de voir la paroi avec la rétine, le gain intermédiaire (b) permet de visualiser la hyaloïde postérieure avec les rapports vitréorétiniens, le gain fort (c) sature la paroi mais permet une visualisation de la hyaloïde postérieure et les corps flottants.

plus important que le globe est myope fort, donc non sphérique, avec des déformations staphylo-mateuses (Figure 2-23). C'est aujourd'hui la seule technique permettant cette sécurité de mesure quelle que soit la longueur axiale et quelle que soit la perte de transparence des milieux (Tableau 2-II).

L'échographie en mode-A seule peut aboutir à une mesure de longueur axiale sur un axe très différent de l'axe visuel. La biométrie optique par infrarouge [IOL-Master (Zeiss), Lenstar (Haag-Streit)] présente l'avantage d'une très bonne reproductibilité et d'un faisceau de visée pour prendre la mesure sur l'axe visuel, mais cette méthode peut être limitée à des longueurs axiales

inférieures à 32 mm pour certains appareils et les différents systèmes ne donnent pas de mesure en cas de mauvaise transparence des milieux.

La mesure de longueur axiale permet de définir une myopie forte avec une longueur axiale supérieure ou égale à 26 mm. Sur une étude de Delmarcelle, 50 % des myopes forts avaient une LA entre 26 et 29 mm avec une moyenne de 28,39 mm [5]. L'allongement de 0,41 mm de LA entraînant sur un œil emmétrope une myopisation de 1 D. La LA est bien corrélée à la puissance de la myopie. Pour le suivi des myopes forts, l'échographie permet de mesurer l'évolution de la LA dans le temps. Initialement on pensait que le globe finissait sa crois-

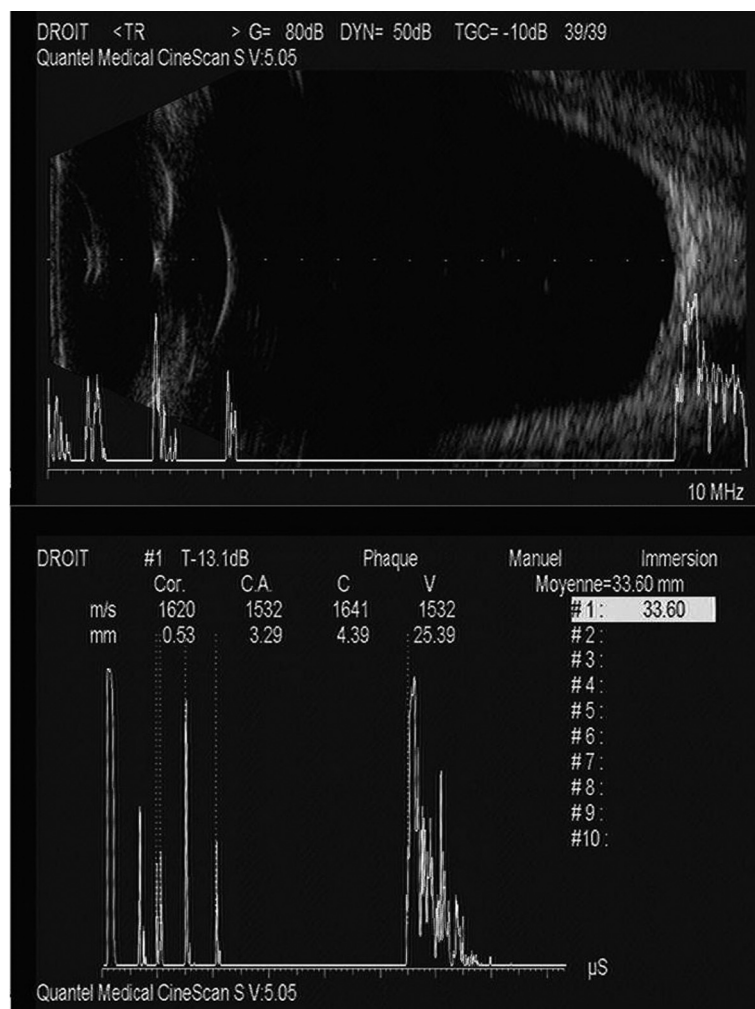


Figure 2-23. Biométrie en mode-B en pseudo-immersion avec vecteur de contrôle passant par une coupe axiale. L'examen permet de mesurer l'épaisseur cornéenne (Cor), la profondeur de la chambre antérieure (CA), l'épaisseur du cristallin (C), la distance entre cristallin et rétine (V) et la LA. Sur la coupe axiale les structures rencontrées sont : face antérieure et postérieure du cristallin précédée et suivie par l'image anéchogène de la chambre antérieure et du vitré puis l'écho de l'interface vitréorétinienne, suivie de l'image de la chorioretine limitée en arrière par l'interface choroïdosclérale ou « échoscclérale » précédant les échos orbitaires.

Tableau 2-II. Intérêt de l'échographie mode-B pour l'analyse du globe myope fort

Longueur axiale	Définition, suivi, biométrie pour le calcul d'implant
Chambre antérieure	Biométrie, ouverture de l'angle, insertion et courbure de l'iris, prédisposition au glaucome pigmentaire
Vitré	Dégénérescence myopique, état du DPV, rapport vitréo-rétinien
Rétine périphérique	Rapport vitréo-rétinien, déhiscence, décollement de rétine
Pôle postérieur	Staphylome myopique (grade, type), complications maculaires myopiques

sance vers 13 ans avec une stabilisation définitive de la LA [11], mais plusieurs études ont montré le contraire. L'étude de Saka et coll. a montré que dans une population de myopes forts la LA restait stable (≤ 1 mm) dans 69 % des cas et se modifiait de plus de 1 mm dans 31 % des cas, avec un allongement moyen de 1,5 mm en 8 ans [18]. La LA s'allonge d'autant plus que les patients étaient âgés et présentaient un staphylome postérieur. La *Blue Mountain Eye Study* a montré que sur une population avec une LA moyenne de 23,6 mm, la LA diminue légèrement avec l'âge (23,6 mm entre 59-64 ans versus 23,2 mm après 85 ans). De plus, le recours à l'échographie en mode-B joue un rôle important avec une mesure de LA la plus précise possible lors du calcul d'implant en vue d'une chirurgie de la cataracte. En effet, les principales sources d'erreur dans le calcul d'implant ont été identifiées avec 54 % pour la LA dans la population générale et probablement avec un impact plus important pour les myopes forts [15]. Le choix d'une formule inadaptée à la LA est également préjudiciable. Globalement, on peut recommander la formule SRK/T pour les LA supérieures ou égales à 26 mm. En résumé, l'échographie en mode-B représente un examen très utile pour le bilan du segment postérieur du myope fort au moment du diagnostic, pour le suivi de son évolution et pour le calcul d'implant.

Chambre antérieure

L'échographie de haute, voire de très haute, fréquence de focale courte permet une exploration du segment antérieur [16]. Le myope fort présente le plus souvent une chambre antérieure très profonde avec un angle iridocornéen largement ouvert. La gonioscopie peut être parfois difficile chez le myope fort. C'est dans ce cas que l'échographie (UBM) permet une analyse fine de l'ouverture de l'angle, de l'insertion de l'iris, d'une recherche de dysgénésie et la courbure irienne pour une éventuelle prédisposition au glaucome pigmentaire.

Vitré

L'échographie est un excellent moyen d'examen du gel vitréen. Il s'analyse en gain maximal, de

manière dynamique (en faisant bouger l'œil du patient). Le vitré normal est anéchogène. Le myope fort présente une dégénérescence précoce du vitré avec condensation des fibrilles de collagène (corps flottants) se manifestant par des points plus ou moins hyperéchogènes flottant dans la cavité vitréenne et mobiles avec les mouvements du globe. Les diagnostics différentiels échographiques sont une hémorragie intravitréenne, une hyalite ou un synchisis étincelant. Le décollement postérieur du vitré (DPV) est plus précoce chez le patient myope. Il est d'autant plus précoce que la myopie est forte. En effet l'âge moyen chez l'emmétrope est 61 ans et 57 chez le myope, 53 chez le myope supérieur -10 D et 35 ans pour les myopies extrêmes de -30 D. L'échographie permet une analyse précise de l'état du décollement postérieur du vitré avec son stade (partiel, subtotal, total) et des rapports vitréorétiniens. Le DPV partiel montre une hyaloïde postérieure décollée de façon partielle dans un ou plusieurs quadrants. Le DPV subtotal retrouve un décollement dans tous les quadrants sauf au niveau de la papille ou du pôle postérieur. Le DPV total se manifeste par une hyaloïde postérieure décollée partout avec un anneau pré-papillaire flottant librement dans la cavité vitréenne. L'analyse du vitré ainsi que des rapports vitréorétiniens (bride, attache, déchirure) restent possibles même en présence de troubles des milieux transparents. Il est cependant à noter que l'analyse du pôle postérieur présente une légère réduction de résolution au-delà de 30 mm de LA car les sondes usuelles ont une focale comprise entre 20 et 25 mm.

Rétine périphérique

La rétine périphérique est délimitée en arrière par le cercle rétro-équatorial (insertion des v. vortiqueuses) et en avant par la base du vitré au milieu de la pars plana. Chez le myope, il existe une grande variabilité de la surface d'insertion de la base du vitré expliquant les différentes localisations et tailles des déchirures périphériques. L'analyse clinique de la rétine périphérique est parfois difficile chez le myope fort, encore plus s'il est pseudo-phaque. L'échographie permet une exploration complète et sans limite de la périphérie

rétinienne. L'examen des rapports vitréorétiniens périphériques peut retrouver des zones de tractions vitréorétiniennes ou encore de véritables déchirures (Figure 2-24). Le risque de déhiscence chez le myope fort est estimé à 8-15 %, sans corrélation avec la LA. Les déhiscences se situent volontiers en temporal supérieur, elles peuvent être multiples et parfois très postérieures. Les déchirures géantes sont plus fréquentes chez le myope fort, surtout en cas de LA supérieure à 29 mm. La déchirure se présente en échographie comme une courte membrane hyperéchogène rattachée à la paroi, avec souvent visualisation de la traction vitréenne sur son lambeau détaché du plan pariétal. L'échographie permet une localisation précise de la déchirure pouvant guider le traitement par laser. Néanmoins l'échographie ne permet ni de voir les impacts de laser, ni les dégénérescences périphériques (palisadiques, givrées, pavimenteuses, pigmentées...). La myopie forte est responsable d'une distension de tout le segment postérieur. Il existe une classification en fonction du type de distension. Le type I correspond à une distension harmonieuse entre la LA et le diamètre équatorial. Le type II est une distension essentiellement antéro-postérieure, c'est

dans ce type que les maculopathies myopiques sont les plus fréquentes. Le type III est une distension principalement équatoriale entraînant le plus de lésions rétinienne périphériques. Chez le myope fort, les déhiscences se compliquent plus souvent de décollement de rétine que chez l'émmetrope. Le décollement de rétine est bien visualisé en échographie, indépendamment de la transparence des milieux. Le décollement de rétine se présente comme une ligne hyperéchogène souvent ondulée, limitée ou étendue aboutissant à la paroi du globe ou à la papille. Son comportement dynamique est relativement caractéristique, permettant de le différencier d'une hyaloïde postérieure par son impression de légère saccade. L'intérêt en préopératoire est de faire un bilan de la périphérie rétinienne, de rechercher les déhiscences, l'état du DPV, l'état d'une PVR, de rechercher un éventuel décollement choroïdien associé, de déterminer le type de décollement de rétine (rhegmatogène, exsudatif, tractionnel), de mesurer la longueur axiale et d'examiner l'œil controlatéral. En post-opératoire, l'échographie permet d'analyser l'état rétinien, l'indentation par rapport à la déhiscence. L'huile de silicone vient perturber la vitesse de propagation des ultrasons avec un important ralentissement perturbant fortement les mesures mais l'analyse morphologique reste possible contrairement aux techniques avec injection de bulle de gaz dans la cavité vitréenne qui empêchent tout contrôle échographique durant le temps de résorption.

Pôle postérieur : staphylome myopique

Le staphylome myopique est une ectasie des trois tuniques du globe du pôle postérieur. Le développement du staphylome postérieur entraîne une tension du pôle postérieur avec différentes complications possibles : atrophie chorio-rétinienne, néovaisseaux choroïdiens, rétinopathie maculaire, trou maculaire... L'échographie présente un intérêt pour le diagnostic, pour l'analyse et pour le suivi. Elle permet aussi de mesurer le staphylome (possible dès 0,6 à 1 mm à partir de 26 mm de LA), de le localiser, d'en déterminer le type [14]. La profondeur du staphylome, mesurée en échographie, permet d'en déterminer le grade. Streidl et Pruett proposent une classification selon la profondeur du staphylome sur une coupe du pôle postérieur [20]. Le Tableau 2-III présente les différents grades de cette classification échographique. Le grade 1 est le plus fréquent. Plus le grade du staphylome est élevé plus le risque de complication rétinienne est fort. A contrario, les néovaisseaux choroïdiens du myope fort se développent plus volontiers sur le staphylome

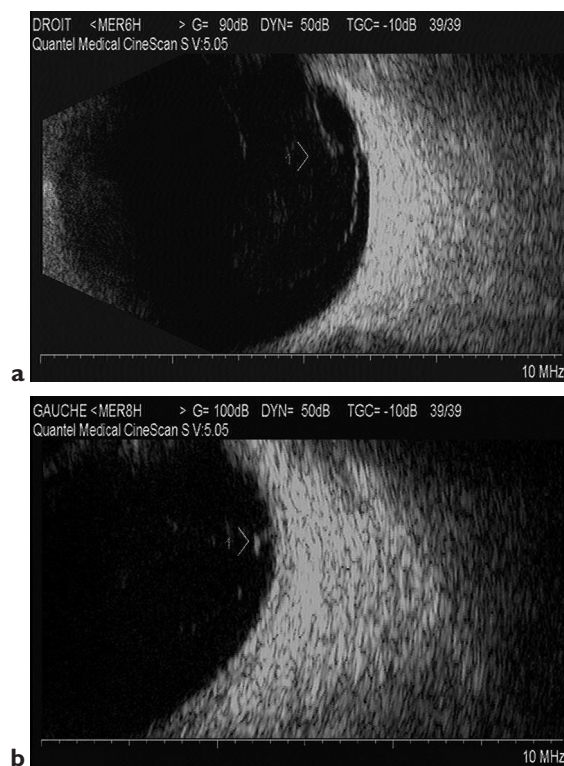
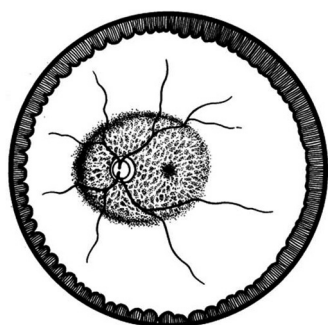
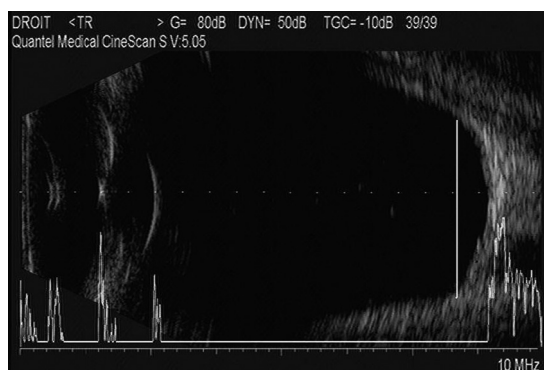
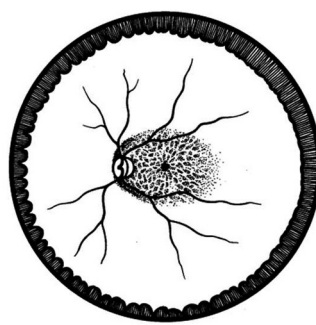
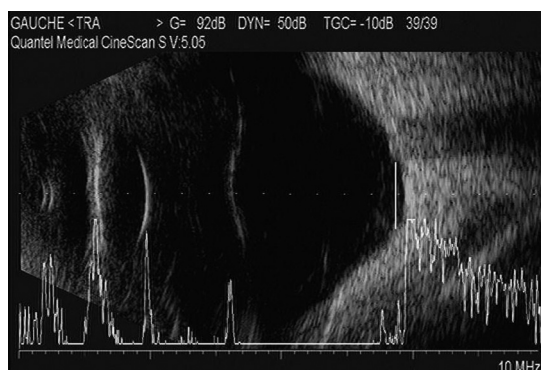


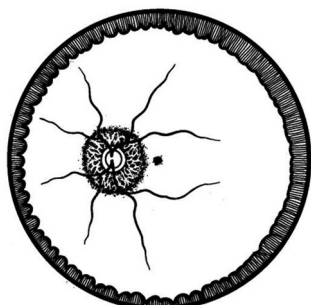
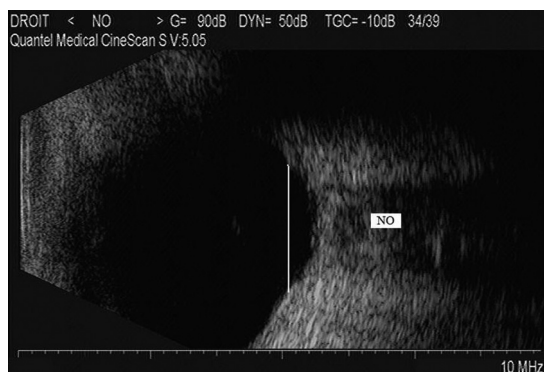
Figure 2-24. Coupe échographique périphérique en méridien montrant une traction vitréorétinienne (a) et une déchirure (b).



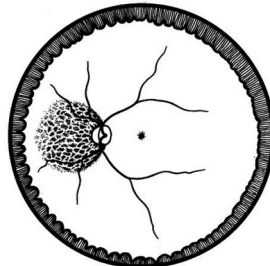
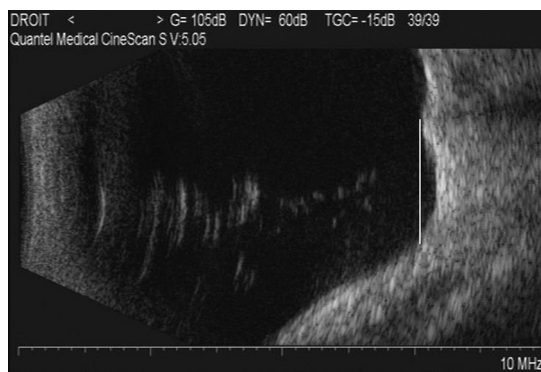
a



b



c



d

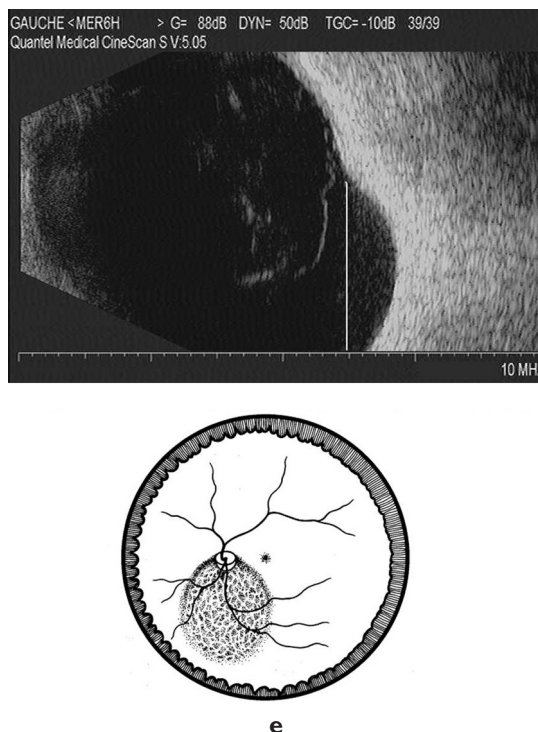


Figure 2-25. Différents types de staphylomes myopiques en échographie (ligne blanche), selon la classification de Curtin [4]. Le type I (a) intéresse tout le pôle postérieur, le type II (b) concerne la macula, le type III (c) la zone péripapillaire, le type IV (d) le champ nasal et le type V (e) le champ inférieur. (a) Type I (LA 33,5 mm). (b) Type II (LA 27,5 mm). (c) Type III (LA 25,7 mm). (d) Type IV (LA 27,7 mm). (e) Type V (LA 26,7 mm).

Tableau 2-III. Classification de Streidl et Pruett sur la profondeur du staphylome [20].

Grade 1	≤ 2 mm (56,9 %)
Grade 2	2-4 mm (21,5 %)
Grade 3	4-6 mm (11 %)
Grade 4	> 6 mm (0,5 %)

modéré de grade 1. La principale classification des staphylomes myopiques est celle de Curtin avec dix types différents, séparant en cinq types de staphylomes simples et cinq types composés, établie sur 1 500 patients [4] (Figure 2-25). Le type I est le plus fréquent avec un staphylome du pôle postérieur (Figure 2-25a). Le type II est un staphylome maculaire, moins étendu (Figure 2-25b). Il semblerait que le type II aurait tendance à évoluer vers le type I dans le temps. Le type III est un staphylome péripapillaire, un colobome congénital (Figure 2-25c). Le type IV est un staphylome nasal, on parle de myopie inverse (Figure 2-25d). Le type V est un conus nasal-inférieur avec une dysversion papillaire nasale-inférieure (Figure 2-25e). Les types VI à X sont

des formes composées. D'autres classifications existent, comme celle de Thompson basée sur le type et la localisation [21]. Globalement, 100 % des staphylomes myopiques intéressent la papille et 92 % englobent la macula. Le staphylome myopique est bien corrélé au degré de myopie. Il serait présent dans plus de 90 % des myopies fortes, le plus souvent de grade 1. Sa prévalence, sa taille et son type augmentent avec l'âge. Sur une étude échographique, pour une LA entre 26-28 mm, 56 % de staphylomes étaient retrouvés avec une profondeur moyenne de 2,7 mm [13]. Pour une LA entre 28-38 mm, la profondeur moyenne passait de 3 à 9 mm avec un diamètre de 6-10 DP. L'échographie ne permet pas une bonne analyse papillaire du myope fort. En effet l'échographie ne visualise ni la dysversion ni l'atrophie péri-papillaire. L'étude descriptive de Huang sur 209 yeux a montré une plus grande fréquence du type II diminuant avec l'âge au profit du type IX [9]. Le type IX est le plus souvent associé à une myopie dégénérative compliquée. Globalement le staphylome myopique évolue et se modifie dans le temps, d'où l'importance d'une surveillance régulière au long cours du patient myope fort.

Conclusion

La myopie forte axile, ou myopie dégénérative, se caractérise par une amétropie de puissance fortement négative, une longueur axiale augmentée et un caractère évolutif. Cette évolution peut entraîner une modification progressive intéressant toutes les tuniques du globe. L'échographie, basée sur les ultrasons, en mode B de contact est une méthode d'examen complémentaire particulièrement utile dans le bilan du myope fort. Elle permet de mesurer, de manière précise, la longueur axiale au moment du diagnostic, pour le suivi et pour le calcul d'implant du myope fort. L'échographie permet une analyse précise de l'état du décollement postérieur du vitré, plus précoce chez le myope fort, avec son stade et ses rapports vitréo-rétiniens. L'échographie offre une exploration complète et sans limite de la périphérie rétinienne à la recherche de déhiscences, plus fréquentes chez le myope fort. De plus, l'échographie permet de mesurer le staphylome, de le localiser et d'en déterminer le type, notion importante pour les risques de complications du pôle postérieur myope.

- La myopie forte axile ou myopie dégénérative se caractérise par une amétropie de puissance fortement négative, une longueur axiale augmentée et un caractère évolutif.
- La définition anatomoclinique est une distension du segment postérieur du globe, prédominant au niveau du pôle postérieur avec amincissement choroïdo-scléral. La définition réfractive est une puissance réfractive supérieure ou égale à -6 D en lunettes. La définition biométrique est une longueur axiale supérieure ou égale à 26 mm.
- La myopie forte entraîne une modification progressive pouvant toucher toutes les tuniques du globe.
- L'échographie est une méthode d'examen complémentaire utilisant les propriétés physiques des ultrasons particulièrement utile pour le bilan des globes myopes forts.
- L'échographie permet de mesurer, de manière précise, la longueur axiale au moment du diagnostic, pour le suivi et pour le calcul d'implant du myope fort.
- Le myope fort présente une dégénérescence précoce du vitré se manifestant en échographie par des points plus ou moins hyperéchogènes.
- L'échographie permet une analyse précise de l'état du décollement postérieur du vitré avec son stade et ses rapports vitréorétiniens.

- L'échographie permet une exploration complète et sans limite de la transparence des milieux et de la périphérie rétinienne.
- L'échographie permet d'apprécier la forme du staphylome, de le localiser et d'en déterminer le type.

RÉFÉRENCES

1. BERGÈS O, TORRENT M. Echographie de l'œil et de l'orbite. Paris, Vigot, 1986.
2. BERGÈS O, PUECH M, ASSOULINE M et al. B-mode-guided vector A-mode versus A-mode biometry to determine axial length and intraocular lens power. *J Cataract Refract Surg*, 1998, 24 : 529-535.
3. BRONSON NR. Development of a simple B-scan ultrasonoscope. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1972, 70 : 365-408.
4. CURTIN BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1977, 75 : 67-86.
5. DELMARCELLE Y, FRANCOIS J, GOES F et al. Biométrie oculaire clinique (oculométrie). Rapport annuel Soc Belge Opt. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 1976, 172 : 1-608.
6. DUKE-ELDER S, ABRAMS D. System of ophthalmology- V. Ophthalmics optics and refraction. London, H Kimpton, 1978, pp 300-382.
7. FLEDELIUS HC, GOLDSCHMIDT E. Oculometry findings in high myopia at adult age : considerations based on oculometric follow-up data over 28 years in a cohort-based Danish high-myopia series. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88 : 472-478.
8. GOLDSCHMIDT E, FLEDELIUS HC, ERLIN LARSEN F. Clinical features in high myopia. *Doc Ophthalmol*, 1981, 28 : 233.
9. HSIANG HW, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N et al. Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146 : 102-110.
10. JANSSON F, KOCK E. Determination of the velocity of ultrasound in the human lens and vitreous. *Acta Ophthalmol*, 1962, 40 : 420-433.
11. LARSEN JS. The sagittal growth of the eye. IV. Ultrasonic measurement of the axial length of the eye from birth to puberty. *Acta Ophthalmol*, 1971, 49 : 873-886.
12. MASSIN M, POUJOL J. Diagnostic différentiel entre le décollement idiopathique et le décollement symptomatique au moyen de l'échographie. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1966, 66 : 1225-1232.
13. METGE F, MERITE PY, METGE P et al. Myopie forte. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*, Ophthalmologie, 21-232-A-10, 1997.
14. METGE P, METGE F, RENDU I. Biométrie, pôle postérieur, anisomyopie. In : Mondon H, Metge P. La myopie forte. Rapport de la SFO. Masson, Paris, 1994.
15. OLSEN T. Sources of error in intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*, 1992, 18 : 125-129.
16. PAVLIN CJ, FOSTER FS. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. *Ophthalmology*, 1990, 97 : 244-250.
17. POUJOL J. Echographie en ophtalmologie. Masson, Paris, 1994.
18. SAKA N, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N et al. Long-term changes in axial length in adult eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150 : 562-568.

19. SHEU MM, HUANG WL, CHEN CW et al. A study of refraction in kindergarten children in Kaohsiung. Proceedings of the 3rd Conference on Myopia. Rome, 1986.
20. STREIDL SM, PRUETT RC. Macular complications associated with posterior staphyloma. Am J Ophthalmol, 1997, 123 : 181-187.
21. THOMPSON F. Myopia surgery anterior and posterior segments. New York, Mac Millan, 1990.

Exploration de la myopie forte par tomographie à cohérence optique (OCT)*

Le fond d'œil du myope fort se révèle souvent difficile à examiner au biomicroscope en raison d'un champ d'examen étroit, d'une vision stéréoscopique souvent difficile et d'un faible contraste.

L'OCT se révèle particulièrement utile dans le diagnostic des causes de baisse visuelle chez le myope fort [1]. Il peut apporter des renseignements précieux dans le diagnostic et le suivi des néovaisseaux choroïdiens [2]. Il peut également révéler d'autres causes de mauvaise vision telles que le rétinosischisis maculaire [3-6], un trou lamellaire ou un trou maculaire de pleine épaisseur [6] non détectés à l'examen biomicroscopique.

D'autres lésions ont été aussi décrites grâce à l'OCT comme la « macula bombée », les « microplis » vasculaires, les trous lamellaires paravasculaires et les cavitations choroïdiennes péri-papillaires.

Les indications de l'OCT chez le myope fort comprennent également les hémorragies rétinienues, les ruptures de membrane de Bruch, les néovaisseaux choroïdiens, les membranes et tractions rétinovitréennes.

Rétinosischisis maculaire ou fovéoschisis

Le rétinosischisis, ou fovéoschisis, est une affection assez fréquente chez le myope fort, puisqu'elle pourrait atteindre 9 % des yeux de myopes forts ; il n'avait jamais été décrit avant l'OCT et ne donne aucun signe angiographique. Dans les cas les plus évolués, l'aspect microkystique du pôle postérieur est visible et fait soupçonner un décollement rétinien plan sans trou visible [7-10].

La rétine du pôle postérieur, dans les limites du staphylome, est épaissie et présente un aspect délaminé, avec des espaces cystoïdes à différents niveaux de la rétine. Le profil

antérieur est nettement moins concave que la courbure sclérale, si bien que l'épaississement microkystique est plus important au centre qu'en périphérie.

Rétinosischisis

Il se développe toujours au sein d'un staphylome myopique. La distension microkystique peut se développer dans la rétine externe (couche des fibres de Henle, plexiforme externe) et dans la rétine interne (plexiforme interne et entre la membrane limitante interne et les fibres optiques). La distension de la rétine externe est souvent spectaculaire, des « travées » étirées verticales continuant d'unir la couche nucléaire externe et la rétine interne (Figure 2-26).

L'OCT est bien sûr utile dans la surveillance de ces rétinosischisis qui peuvent se compliquer d'un décollement fovéolaire ou un trou maculaire (lamellaire ou de pleine épaisseur) [11-14].

Trou maculaire lamellaire

La distention de la macula par le schisis est probablement à l'origine de la formation des trous

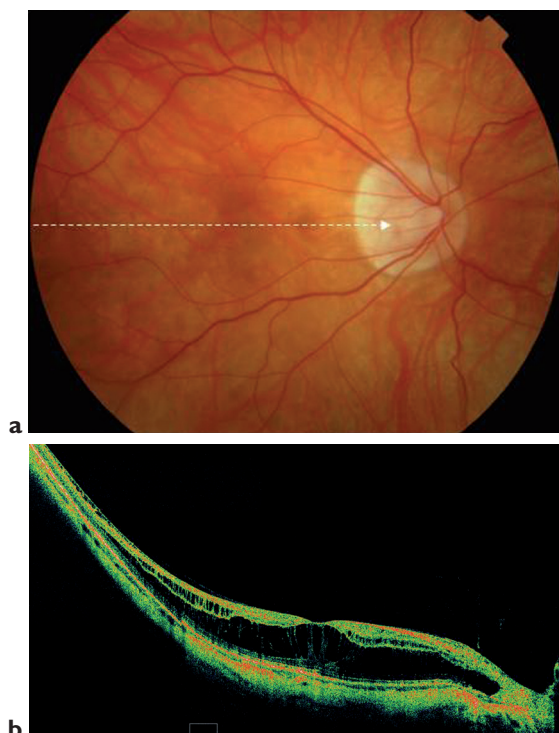


Figure 2-26. Exemple de fovéoschisis sans décollement fovéolaire chez un patient myope fort de -15 dioptries. L'acuité visuelle est encore relativement conservée (0.5 P2). (a) Photographie couleur. (b) Montage OCT à partir de deux coupes horizontales de 9 mm.

* Rédigé par B. Haouchine.

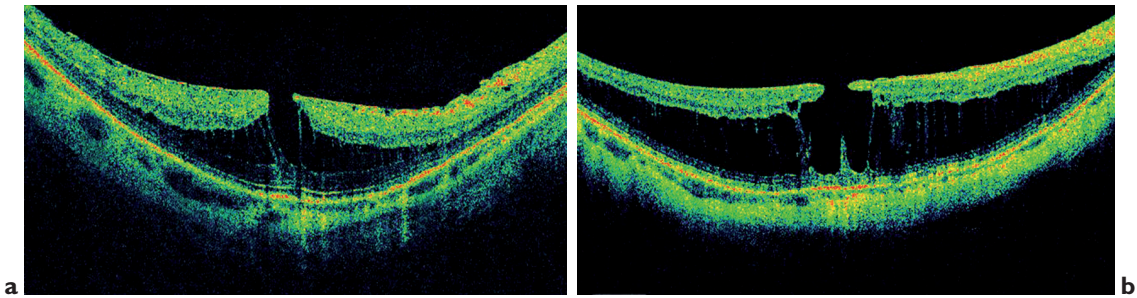


Figure 2-27. Deux exemples de fovéoschisis avec trou lamellaire. (a) Le défaut rétinien concerne les couches internes sans rupture des couches externes. Une membrane épimaculaire est également visible. (b) Rupture des couches internes avec altérations de la réflectivité des photorécepteurs fovéolaires.

lamellaires chez le myope fort (Figure 2-27). La dépression fovéolaire à bords verticaux au sein de fibres de Henle distendues par le schisis est probablement secondaire à l'ouverture du toit du kyste fovéolaire présent dans les schisis débutants. L'évolution d'un schisis avec trou lamellaire peut se faire vers un trou maculaire de pleine épaisseur (Figure 2-28). Cette évolution vers un trou de pleine épaisseur peut également se voir après chirurgie [6, 14-18].

Décollement fovéolaire

Le décollement fovéolaire est une complication évolutive du fovéoschisis (Figure 2-29). Il peut être minime, ou à l'inverse intéresser toute la région maculaire. Dans ce cas, la rétine centro-fovéolaire est souvent amincie et expose à un risque de survenue d'un trou maculaire (Figure 2-30). Dans certains cas, le décollement fovéolaire évolue en décollement du pôle postérieur sans trou détectable (Figure 2-31), ni à l'examen du fond d'œil, ni à l'OCT.

Membranes épimaculaires et tractions vitréomaculaires

L'interprétation de la jonction vitréorétinienne est souvent difficile car l'OCT ne permet pas de bien distinguer la nature des structures épirétiniennes qui peuvent ne pas différer par leur réflectivité. C'est donc plutôt l'allure générale de la structure, sa forme, sa position relative par rapport à la rétine qui indiquera sa nature [20-22].

Les membranes épirétiniennes sont de diagnostic plus difficile chez les yeux myopes forts, qu'elles soient ou non associées à un rétinischisis. Elles sont fréquemment associées à un décollement incomplet du cortex vitréen. Les membranes épirétiniennes sont souvent plus épaisses et hyperréfléctives que le cortex vitréen, elles ont une disposition tangentielle à la surface rétinienne et leur contraction entraîne des plis rétiens, elles peuvent être partiellement décollées par le vitré, mais leur forme est alors plutôt concave que convexe.

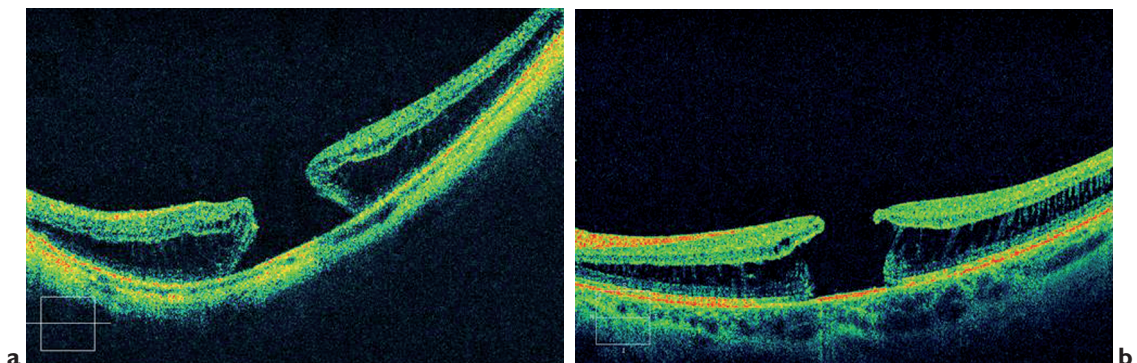


Figure 2-28. Fovéoschisis compliqué de trou maculaire de pleine épaisseur. (a) Trou maculaire avec décollement des bords. (b) Trou maculaire sans décollement des bords probablement secondaire à un trou lamellaire.

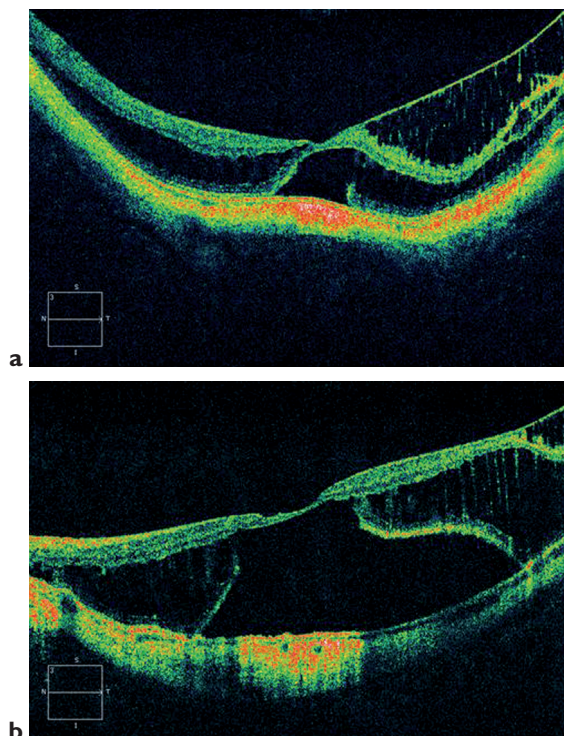
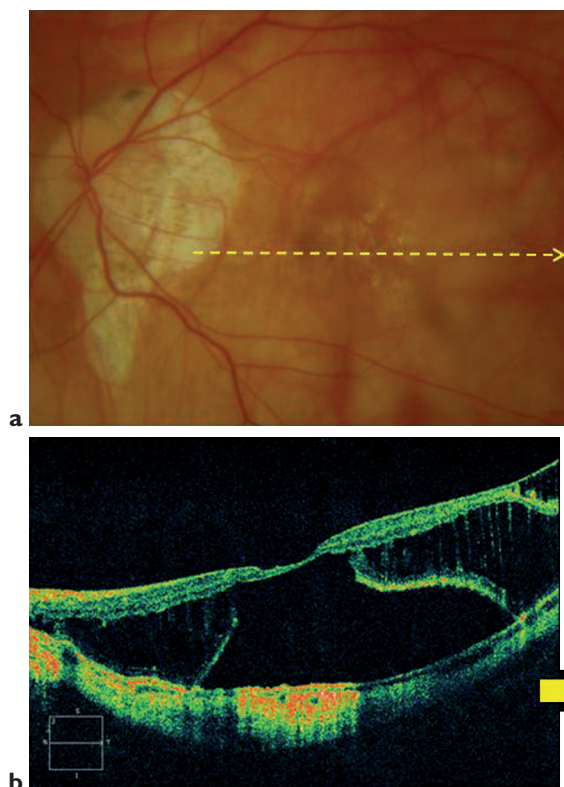


Figure 2-29. Exemples de fovéoschisis avec décollement fovéolaire. (a) Le décollement fovéolaire est limité à la macula. (b) Décollement fovéolaire étendu à toute la région maculaire.



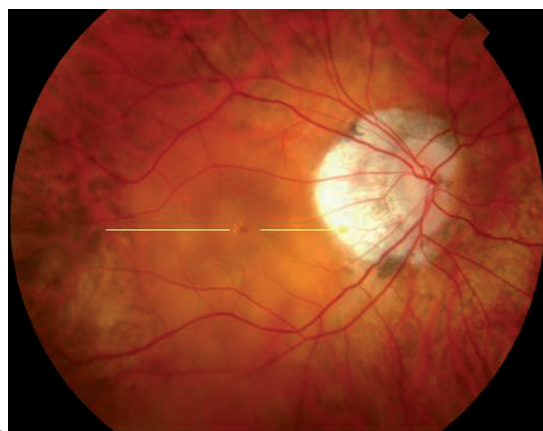
Elles peuvent également être très épaisses et probablement développées dans des résidus de cortex vitréen (Figure 2-32).

Les tractions vitréomaculaires associées aux membranes sont aussi de diagnostic difficile (Figure 2-33). Elles peuvent être uniques ou multiples, siégeant au niveau de la macula ou autour de la région maculaire.

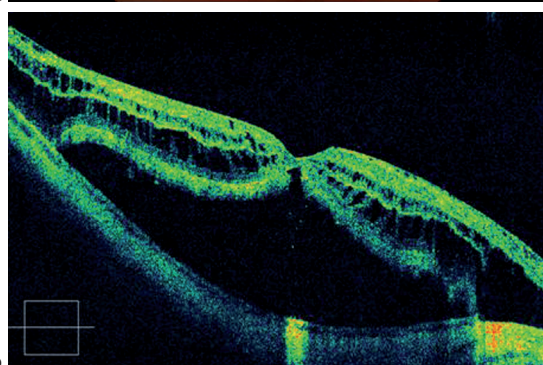
Macula « bombée »

La « macula bombée » est une nouvelle entité décrite en OCT chez des patients myopes forts ayant une baisse de vision inexplicable (voir Chapitre 3, Formes cliniques particulières). L'aspect au fond d'œil est peu évocateur, montrant des migrations pigmentaires et parfois une anomalie de courbure de la macula. En angiographie, la macula est le siège d'altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaire associées à quelques points hyperfluorescents. Dans certains cas, cette hyperfluorescence alimente un décollement séreux rétinien limité souvent minime à l'OCT. Il montre surtout l'importance du bombement de la paroi oculaire au sein du staphylome, au niveau maculaire (Figure 2-34).

Figure 2-30. Évolution d'un fovéoschisis avec décollement fovéolaire vers un trou maculaire. (a) Schisis avec décollement fovéolaire, amincissement fovéolaire. (b) Un mois plus tard, trou maculaire avec décollement des bords.



a



b

Figure 2-31. Décollement du pôle postérieur sans trou maculaire de pleine épaisseur.

Ruptures de la membrane de Bruch, hémorragies sous-maculaires, néovaisseaux choroïdiens

Rupture de la membrane de Bruch et hémorragies maculaires

L'OCT permet surtout d'éliminer la présence de néovascularisation sous-rétinienne en cas de métamorphopsies. Il apporte des renseignements non négligeables en montrant cette rupture ainsi que la rupture de la ligne des photorécepteurs. Un certain degré d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et parfois de migration pigmentaire intrarétinienne peut aussi être observé. Lorsqu'il s'agit d'une hémorragie fovolaire récente, l'OCT peut aussi apporter des éléments d'appréciation utiles en montrant un plan de l'épithélium pigmentaire rectiligne derrière l'hémorragie, rendant peu vraisemblable la présence de néovaisseaux choroïdiens [20, 21].

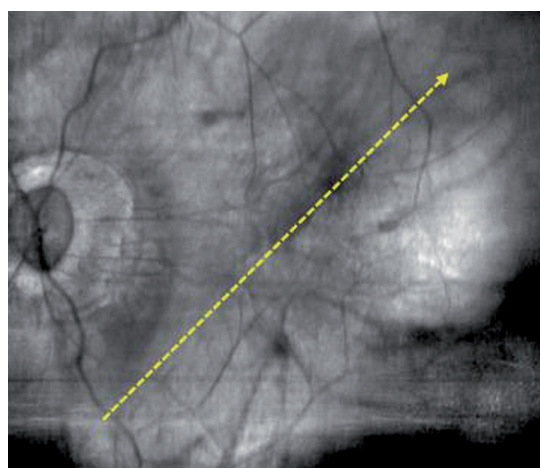
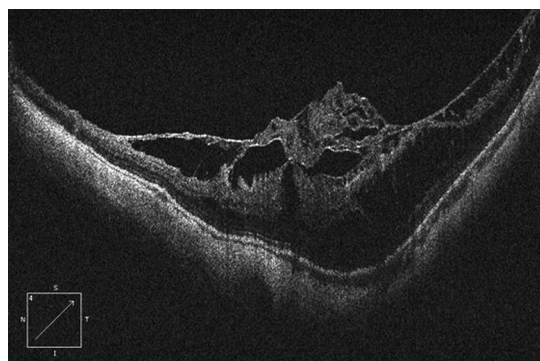


Figure 2-32. Fovéoschisis avec reliquat de cortex vitréen et membrane épimaculaire.

Néovaisseaux choroïdiens maculaires

L'OCT est particulièrement utile dans la détection des signes exsudatifs, souvent discrets (Figure 2-35), des néovaisseaux choroïdiens myopiques. L'OCT est très sensible en montrant des néovaisseaux débutants ou des récives sur le bord de néovaisseaux fibreux. Ces néovaisseaux sont habituellement des néovaisseaux « visibles », donc devant l'épithélium pigmentaire.

Même si son interprétation peut parfois être difficile, l'OCT est devenu un outil indispensable dans le suivi du traitement des néovaisseaux choroïdiens du myope fort (Figure 2-36) [21-22].

Excavations ou cavitations choroïdiennes périrapillaires

L'OCT a permis de décrire de nouvelles anomalies chorioretiniennes autour de la papille, différentes du conus myopique, plus ou moins étendues et dans lesquelles il existe un symphyse de ce qui reste de rétine, de choroïde juxtapapillaire et de

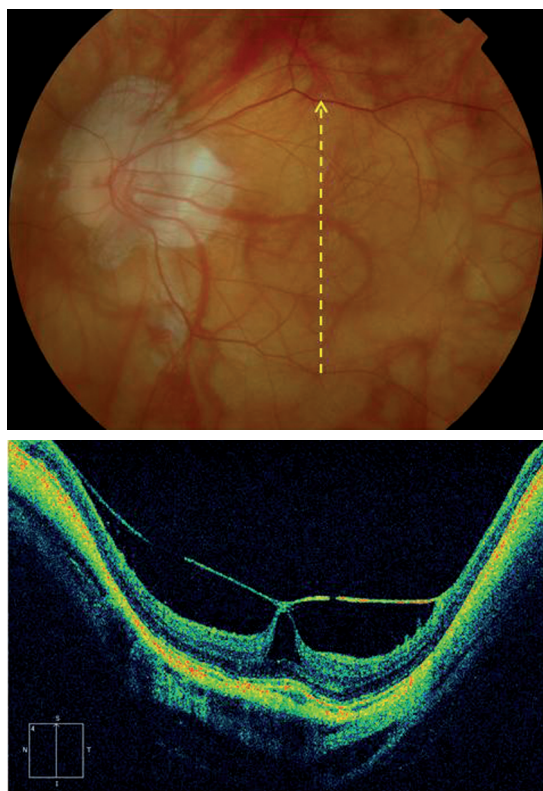


Figure 2-33. Fovéoschisis avec traction vitrénne centro-fovéolaire.

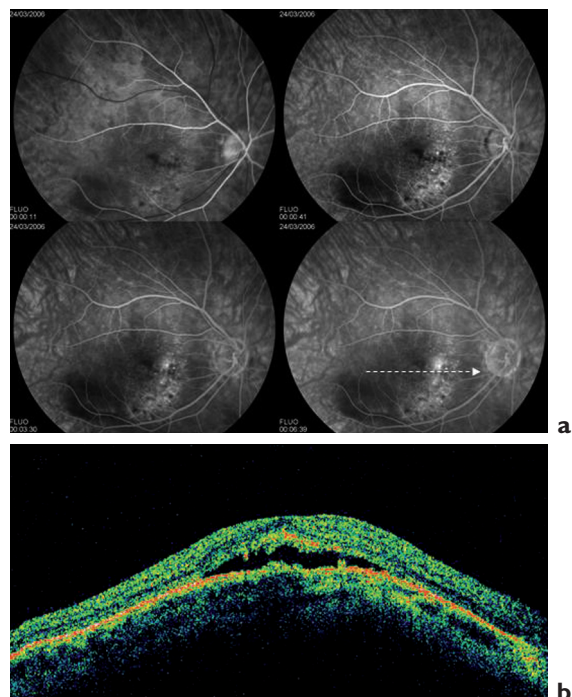


Figure 2-34. « Macula bombée » et décollement séreux rétinien maculaire. (a) L'angiographie montre une altération de l'épithélium pigmentaire. Il existe un point hyperfluorescent qui évoque un point de diffusion de choréïdite séreuse centrale chronique. (b) L'OCT montre avec évidence le bombement de la paroi oculaire, les irrégularités de l'épithélium pigmentaire et de petites irrégularités sous la rétine soulevée par le décollement séreux.

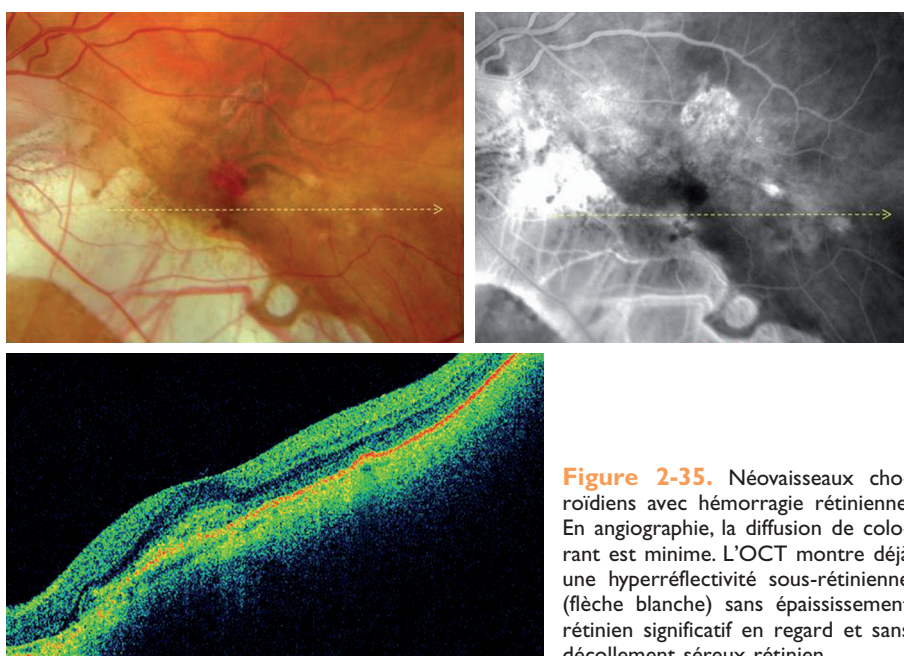


Figure 2-35. Néovaisseaux choroïdiens avec hémorragie rétinienne. En angiographie, la diffusion de colorant est minime. L'OCT montre déjà une hyperréflexivité sous-rétinienne (flèche blanche) sans épaissement rétinien significatif en regard et sans décollement séreux rétinien.

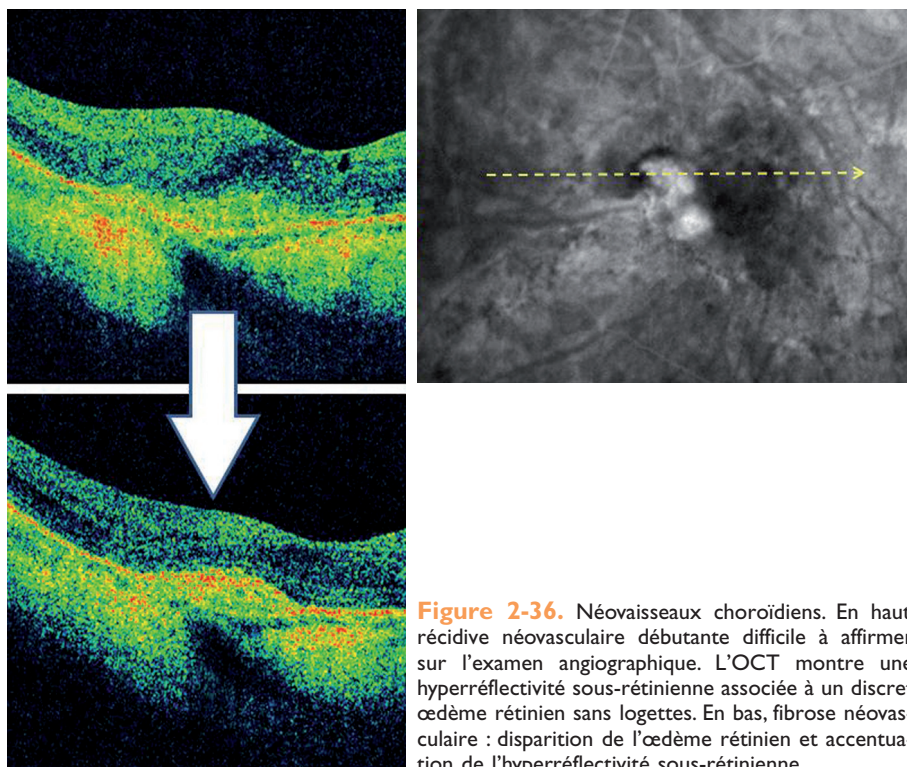


Figure 2-36. Néovaisseaux choroïdiens. En haut, récurrence néovasculaire débutante difficile à affirmer sur l'examen angiographique. L'OCT montre une hyperréflexivité sous-rétinienne associée à un discret œdème rétinien sans logettes. En bas, fibrose néovasculaire : disparition de l'œdème rétinien et accentuation de l'hyperréflexivité sous-rétinienne.

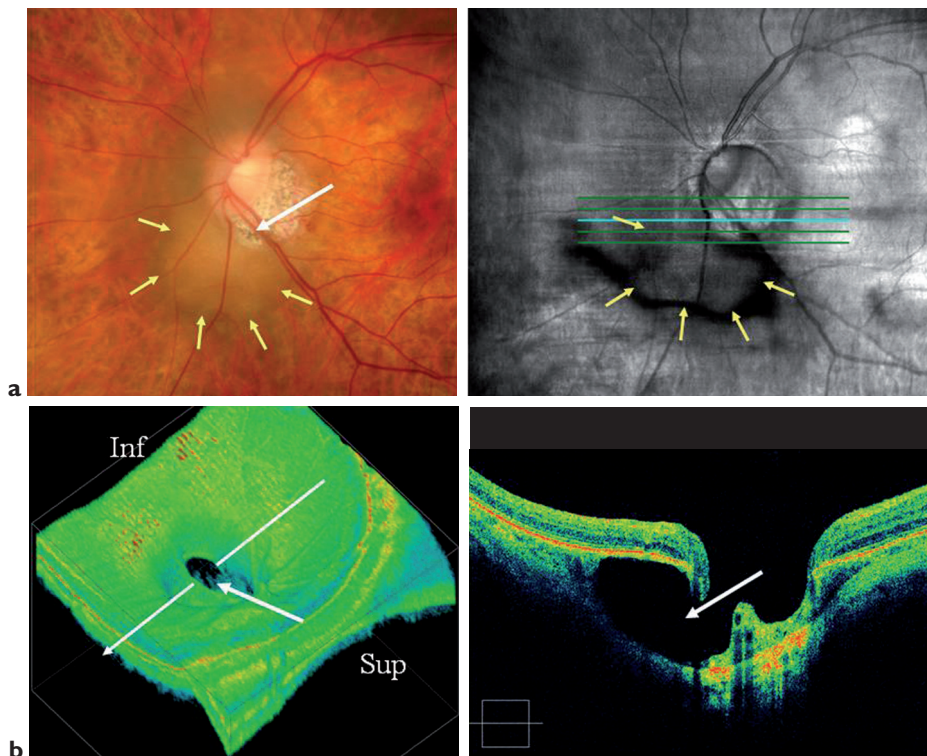


Figure 2-37. Excavation choroïdienne péripapillaire sur un œil myope fort. (a) Les photos couleur et SLO montrent un croissant myopique temporal inférieur, blanc, entouré d'une zone plus large, jaune opaque, à bords nets et arrondis (flèches jaunes). (b) Coupe OCT et reconstruction 3D montrant la cavité à la place de la choroïde sous une rétine et un épithélium pigmentaire normaux ainsi que la communication entre la choroïde et la cavité vitreuse (flèches blanches).



Figure 2-38. Pli paravascular temporal supérieur (flèches) avec aspect de « kystes intrarétiniens ».

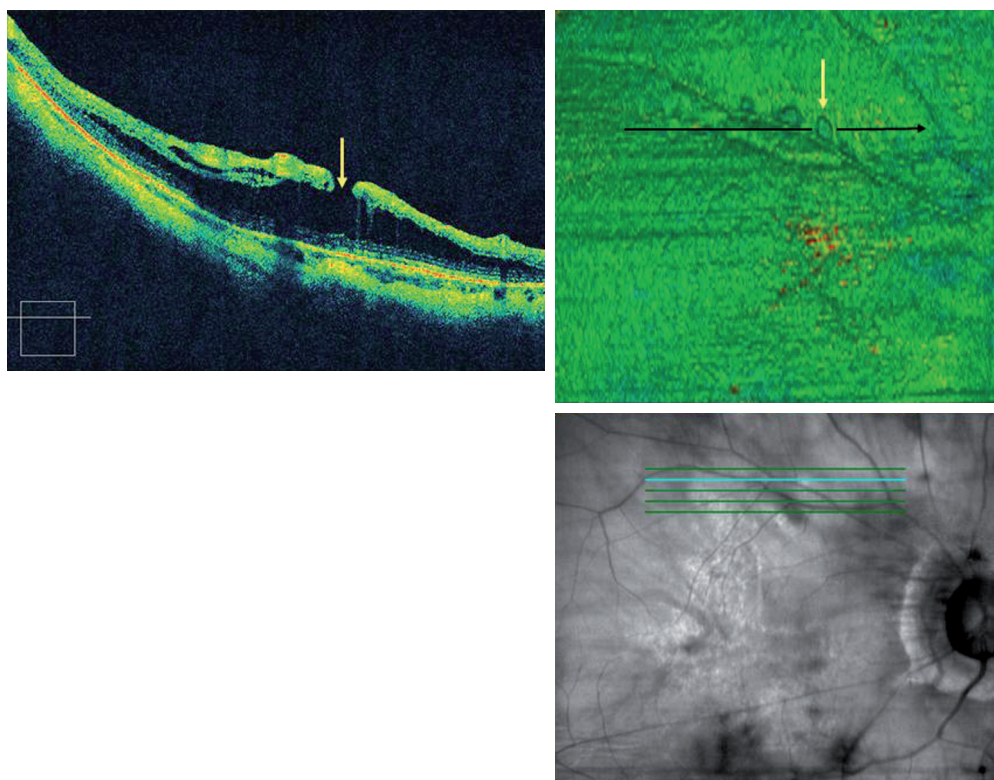


Figure 2-39. Pli paravascular temporal supérieur avec aspect de trous lamellaires paravascuaires (flèche).

la sclère. Ces anomalies sont appelées excavation choroïdienne péripapillaire ou décollement péri-papillaire [23-25]. L'aspect au fond d'œil est celui d'une plage jaunâtre, opaque, à bords arrondis, réguliers et nets, entourant le croissant myopique. L'OCT montre en regard de cette anomalie une rétine et un épithélium pigmentaire normaux. Par contre, il existe une cavité à l'emplacement de la choroïde, qui se prolonge jusqu'au bord du croissant myopique [26]. La cause de cette anomalie de même que son potentiel évolutif sont mal compris. Sur les OCT Spectral Domain 3D on peut voir ce qui semble être une communication entre cet espace choroïdien et la cavité vitréenne (Figure 2-37).

Microplis, kystes et trous lamellaires paravasculaires

Les microplis vasculaires ont été décrits en OCT par Sayanagi en 2005. Cet aspect surtout visible au niveau des arcades vasculaires temporales est assez fréquent puisqu'il est retrouvé dans 44,6 % des yeux myopes forts par Shimada [25]. Dans cette étude, les plis paravasculaires étaient associés à de petits kystes intrarétiniens (Figure 2-39) dans tous les cas [27].

Les trous lamellaires paravasculaires (Figure 2-39) sont retrouvés dans 26,8 % des cas dans la même étude. Ces trous lamellaires pourraient être secondaires à l'ouverture du toit des kystes intrarétiniens paravasculaires.

RÉFÉRENCES

1. BABA T, OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T et al. Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002, *80* : 82-87.
2. BABA T, OHNO-MATSUI K, FUTAGAMI S et al. Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol*, 2003, *135* : 338-342.
3. BABA T, TANAKA S, MAESAWA A et al. Scleral buckling with macular plombage for eyes with myopic macular retinoschisis and retinal detachment without macular hole. *Am J Ophthalmol*, 2006, *142* : 483-487.
4. BANDO H, IKUNO Y, CHOI JS et al. Ultrastructure of internal limiting membrane in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*, 2005, *139* : 197-199.
5. BENHAMOU N, MASSIN P, HAOUCHINE B et al. Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 2002, *133* : 794-800.
6. COPPE AM, RIPANDELLI G, PARISI V et al. Prevalence of asymptomatic macular holes in highly myopic eyes. *Ophthalmology*, 2005, *112* : 2103-2109.
7. SHIMADA N, OHNO-MATSUI K, BABA T et al. Natural course of macular retinoschisis in highly myopic eyes

without macular hole or retinal detachment. *Am J Ophthalmol*, 2006, *142* : 497-500.

8. HIRAKATA A, HIDA T. Vitrectomy for myopic posterior retinoschisis or foveal detachment. *Jpn J Ophthalmol*, 2006, *50* : 53-61.
9. ICHIBE M, BABA E, FUNAKI S et al. Retinoschisis in a highly myopic eye without vision impairment. *Retina*, 2004, *24* : 331-333.
10. IKUNO Y, GOMI F, TANO Y. Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*, 2005, *139* : 462-467.
11. IKUNO Y, SAYANAGI K, OHJI M et al. Vitrectomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*, 2004, *137* : 719-724.
12. SAYANAGI K, IKUNO Y, TANO Y. Spontaneous resolution of retinoschisis and consequent development of retinal detachment in highly myopic eye. *Br J Ophthalmol*, 2006, *90* : 652-653.
13. TAKANO M, KISHI S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 1999, *128* : 472-476.
14. IKUNO Y, TANO Y. Early macular holes with retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 2003, *136* : 741-744.
15. IKUNO Y, TANO Y. Vitrectomy for macular holes associated with myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*, 2006, *141* : 774-776.
16. KOBAYASHI H, KISHI S. Vitreous surgery for highly myopic eyes with foveal detachment and retinoschisis. *Ophthalmology*, 2003, *110* : 1702-1707.
17. MATSUMURA N, IKUNO Y, TANO Y. Posterior vitreous detachment and macular hole formation in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*, 2004, *138* : 1071-1073.
18. PANOZZO G, MERCANTI A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2004, *122* : 1455-1460.
19. SAYANAGI K, IKUNO Y, TANO Y. Tractional internal limiting membrane detachment in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 2006, *142* : 850-852.
20. LANE RG, NELSON ML, BELMONT JB. Petalloid foveal hemorrhage in a patient with high myopia. *Arch Ophthalmol*, 2004, *122* : 660-661.
21. GARCIA-LAYANA A, SALINAS-ALAMAN A, MALDONADO MJ et al. Optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 2006, *90* : 555-558.
22. MAUGET-FAYSSE M, CORNUT PL, QUARANTA EL-MAFTOUHI M et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in tilted disk syndrome and high myopia with staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2006, *142* : 970-975.
23. FORTE R, PASCOTTO F, CENNAMO G et al. Evaluation of peripapillary detachment in pathologic myopia with en face optical coherence tomography. *Eye*, 2006, *22* : 158-161.
24. FREUND KB, CIARDELLA AP, YANNUZZI LA et al. Peripapillary detachment in pathologic myopia. *Arch Ophthalmol*, 2003, *121* : 197-204.
25. SHIMADA N, OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T et al. Characteristics of peripapillary detachment in pathologic myopia. *Arch Ophthalmol*, 2006, *124* : 46-52.
26. TORANZO J, COHEN SY, ERGINAY A et al. Peripapillary intrachoroidal cavitation in myopia. *Am J Ophthalmol*, 2005, *140* : 731-732.
27. OHNO-MATSUI K, HAYASHI K, TOKORO T et al. Detection of paravascular retinal cysts before using OCT in a highly myopic patient. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, *244* : 642-644.

Formes cliniques particulières

S.Y. Cohen, L. Dubois, D. Gaucher

La dysversion papillaire et ses complications maculaires*

Généralités

La dysversion papillaire est une anomalie congénitale relativement fréquente observée chez 1 à 3 % de la population [1]. Elle correspond à un axe oblique de la tête du nerf optique se traduisant au fond d'œil par une antéro-

version de la partie supérieure de la papille. Différentes anomalies du fond d'œil sont associées : un croissant atrophique péri-papillaire inférieur, des anomalies d'insertion des vaisseaux rétiniens et un staphylome inférieur (Figure 3-1).

L'anomalie est probablement due à un retard de fermeture de la fente embryonnaire lors de la 5^e semaine de la vie intra-utérine [2]. En cela, l'affection s'apparente au colobome chorioretinien. Elle est considérée comme une « forme fruste » de colobome. Il est possible de rencontrer l'existence d'un colobome péripapillaire complet à un œil et d'une simple dysversion au deuxième œil (Figure 3-2).

* Rédigé par S. Y. Cohen et L. Dubois.

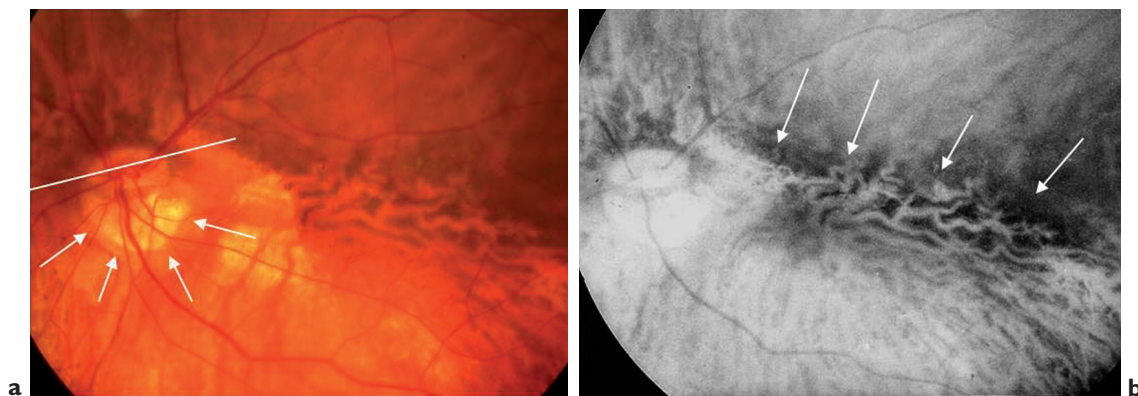


Figure 3-1. Dysversion papillaire typique. Cliché en couleur (a) et en lumière rouge (b). Sur le cliché couleur, on voit nettement une papille de grand axe oblique (trait oblique). On note un croissant d'atrophie inféropapillaire (flèches). Le cliché en lumière rouge permet de très bien différencier les deux parties de rétine de convexité différente. La rétine de courbure normale en haut et la rétine moulant le staphylome inférieur en bas. La zone de jonction est bien marquée (flèches).

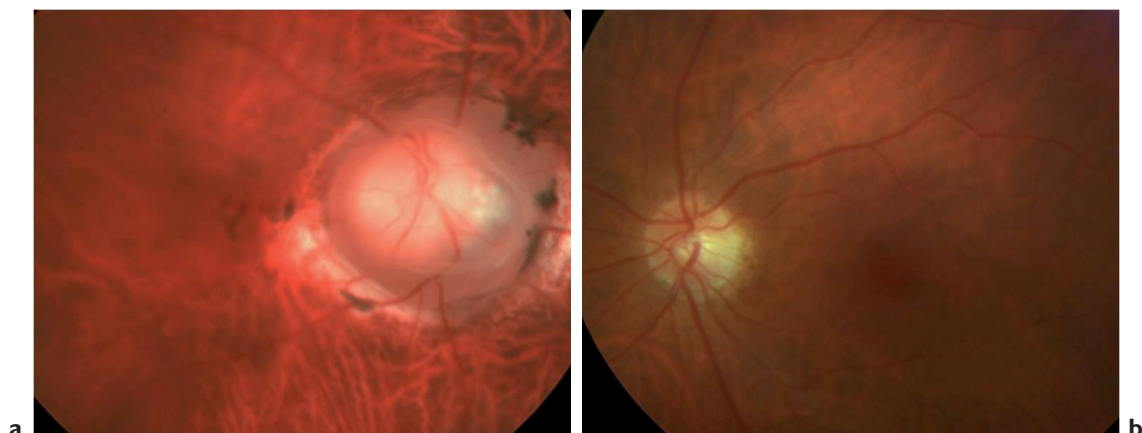


Figure 3-2. Œil droit (a) et œil gauche (b) d'un même patient. L'œil droit est le siège d'un colobome papillaire complet. L'œil gauche est le siège d'une dysversion papillaire typique avec grand axe oblique de la papille et anomalies d'insertion des vaisseaux rétiniens.

Aspects cliniques de la dysversion papillaire

Les patients atteints de dysversion ont fréquemment une acuité maximale inférieure à 10/10°, parfois en raison d'un astigmatisme myopique complexe. Ils peuvent présenter des déficits du champ visuel qui peuvent être interprétés à tort comme étant dus à un glaucome chronique ou à une compression chiasmatique [3, 4].

Lors de l'examen du fond d'œil, la dysversion papillaire est facilement reconnue sur l'existence d'un grand axe oblique de la tête du nerf optique. À l'examen stéréoscopique du fond d'œil, les

anomalies de positions antéro-postérieures de la papille sont également apparentes avec un aspect de bascule antérieure de la partie supérieure de la tête du nerf optique (antéro-version).

L'examen du fond d'œil permet également de reconnaître les anomalies associées. Le croissant « atrophique » correspond à une zone dépigmentée développée en règle à la partie inférieure de la papille, parfois décentrée en nasal mais parfois plutôt en temporal (Figure 3-1). Cette zone dépigmentée est très sombre en angiographie donnant un aspect de grande papille, alors que la papille anatomique ne correspond qu'à la partie supérieure de cette pseudo-papille angiographique.

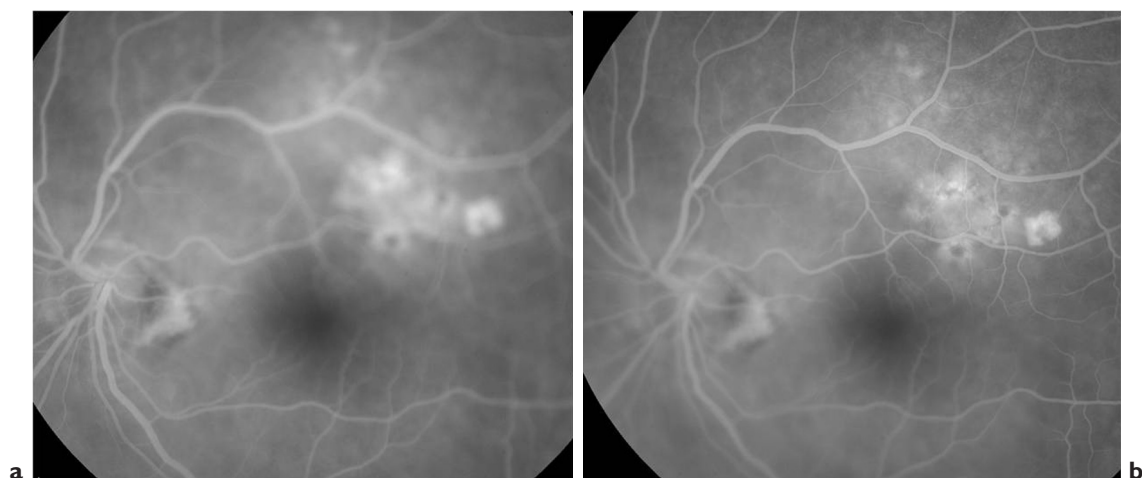


Figure 3-3. Angiographie à la fluorescéine avec mise au point réalisée sur la partie inférieure de la rétine (a) ou supérieure de la rétine (b). Il est impossible d'obtenir la netteté sur l'ensemble de l'image en raison de la différence de profondeur des deux parties de la rétine.

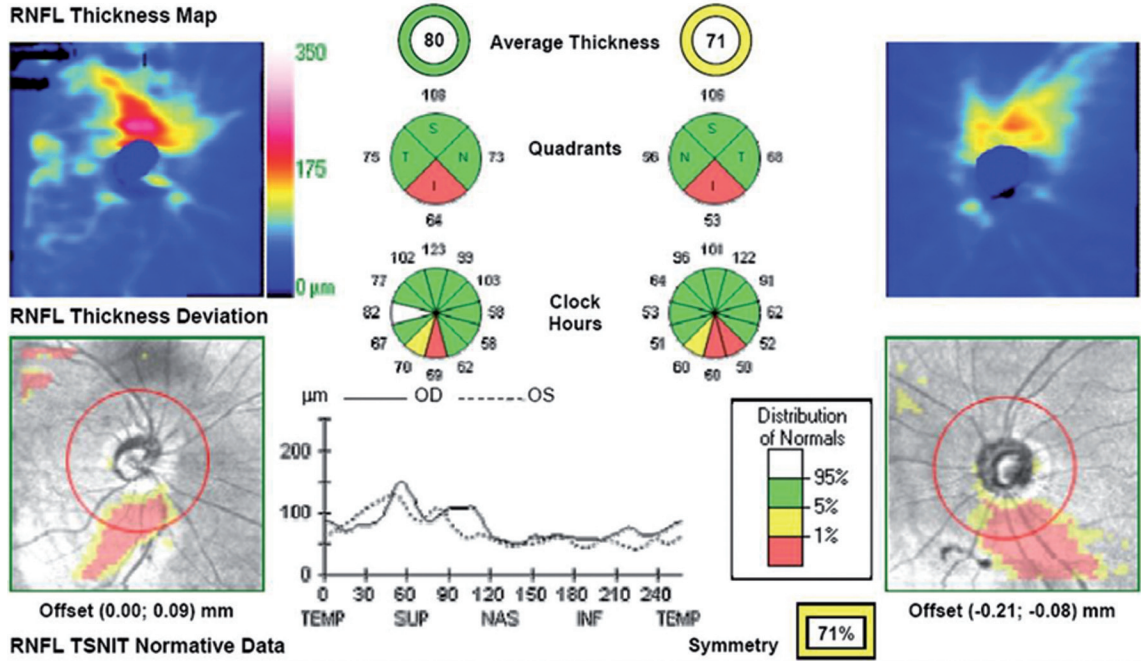


Figure 3-4. Coupes passant autour du nerf optique analysées en OCT permettant de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres optiques. On observe dans ce cas de dysversion papillaire typique un amincissement localisé de la couche des fibres optiques à la partie inférieure de la tête du nerf optique.

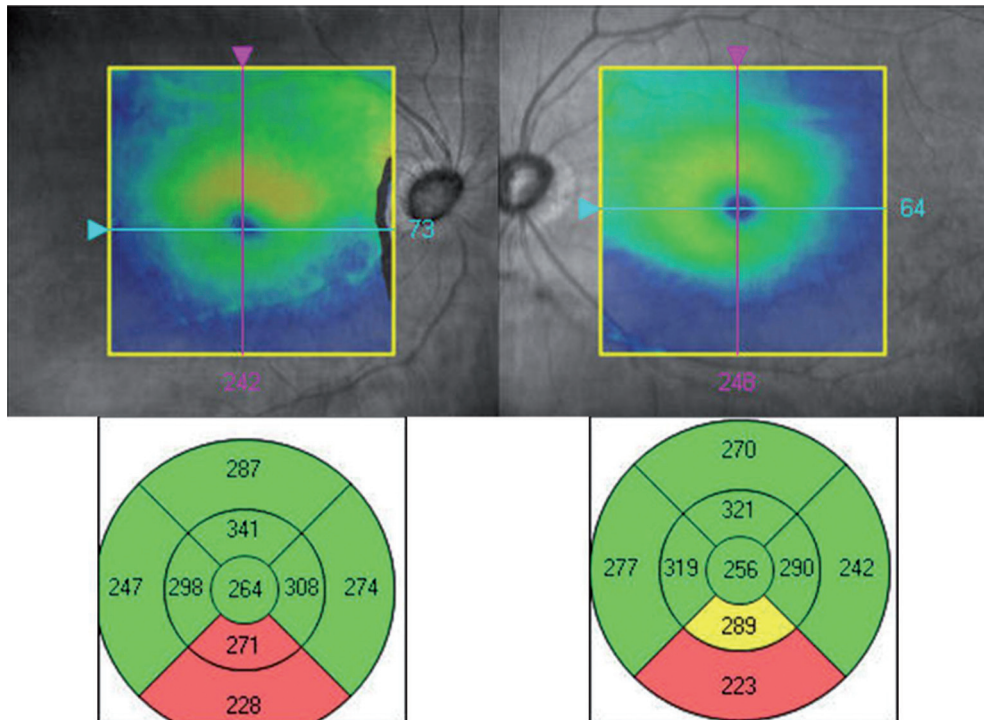


Figure 3-5. Même patient que Figure 3-4. Cartographie maculaire (mapping). On note un amincissement relatif de la rétine sensorielle à la partie inférieure de la cartographie par rapport à la partie supérieure, à l'œil droit comme à l'œil gauche.

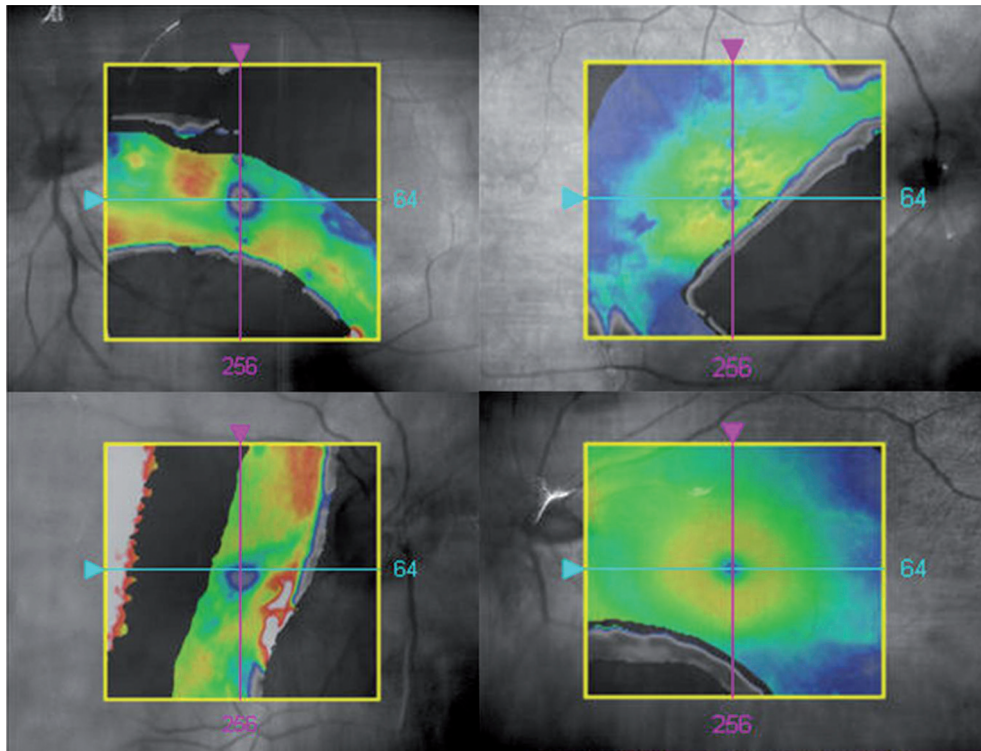


Figure 3-6. Exemples de cartographies incomplètes obtenues en OCT chez les patients atteints de dysversion papillaire. En raison des anomalies de courbure du globe oculaire et de la fenêtre d'analyse de l'OCT qui est limitée, il est impossible d'obtenir une cartographie complète donnant ces images tronquées de la cartographie, très caractéristiques de la dysversion papillaire ou des anomalies de courbure liées à la myopie forte, en général.

Il est fréquent d'observer des anomalies d'insertion des vaisseaux rétinien. En particulier, le situs inversus. Il s'agit d'une anomalie dans laquelle les vaisseaux émergent par la partie nasale de la papille avant de revenir vers la partie temporale du fond d'œil (Figure 3-3).

L'existence d'un staphylome inférieur peut être également observée dès l'examen clinique sous la forme d'une dépigmentation relative de la partie inférieure du fond d'œil. Cette partie apparaît « en creux » par rapport à la rétine supérieure. Lors de la prise de photographies du fond d'œil, ou en angiographie, il est impossible d'obtenir une netteté de l'image à la fois sur la partie supérieure et la partie inférieure (Figure 3-3).

Au total, les fonds d'yeux de patients atteints de dysversion papillaire associent donc une hémirétine supérieure normale à une hémirétine inférieure, myope, présentant toutes les caractéristiques habituelles de la myopie forte : choroïdose, amincissement et dépigmentation relative de l'épithélium pigmentaire, visibilité anormale des vaisseaux choroïdiens.

La coexistence d'un fond d'œil normal avec un fond d'œil myope s'accompagne d'un amincis-

sement sectoriel de la rétine sensorielle et en particulier d'un amincissement de la couche des fibres optiques (Figure 3-4). Ainsi, en OCT, les coupes passant autour du nerf optique montrent fréquemment un amincissement localisé de la couche des fibres optiques, parfois en inférieur dans les cas typiques mais parfois en supérieur [5]. On peut noter, parallèlement au niveau du mapping maculaire, un amincissement relatif de la rétine sensorielle (Figure 3-5). De plus, en OCT Spectral Domain, le phénomène le plus curieux est l'existence d'une cartographie (*mapping*) incomplète. Ce mapping incomplet est lié aux limites de la fenêtre d'exploration de l'OCT avec impossibilité d'analyser des anomalies situées trop à distance les unes des autres (Figure 3-6).

Cet aspect de mapping incomplet est cependant très variable d'un examen à l'autre ou d'un opérateur à l'autre. Il faut donc être prudent dans l'interprétation des cartographies.

Dans le territoire inférieur myope, les complications spécifiques de la myopie peuvent être observées. Enfin, des complications particulières peuvent survenir dans la zone de change-

ment de courbure du globe, c'est-à-dire à la jonction entre la rétine normale et le staphylome inférieur.

Altérations pigmentaires

Des altérations pigmentaires, linéaires, ont été rapportées dans la dysversion papillaire. Ces altérations pigmentaires se situent dans la zone de jonction entre la rétine normale et le staphylome inférieur, dans la zone du changement de courbure [6] (Figure 3-7).

Récemment des anomalies pigmentaires, à disposition radiaire, ont été rapportées, associées à cette plage linéaire, jonctionnelle. La coexistence de ces deux zones atrophiques, l'une située au niveau du changement de courbure et l'autre perpendiculaire à elle, donne un aspect en T caractéristique (Figure 3-8). Cet aspect a été rapporté dans 5 yeux atteints de dysversion papillaire et semble se développer au cours de temps [7].

Néovascularisation choroïdienne

Des néovaisseaux choroïdiens peuvent compliquer la dysversion papillaire (Figure 3-9). Ces

néovaisseaux ont été décrits dans les années 1980 [8-11].

Dans tous les articles publiés, la néovascularisation émerge dans la zone de jonction entre la rétine normale et le staphylome inférieur. Des facteurs mécaniques pourraient expliquer la survenue des néovaisseaux avec des hyperpressions choroïdiennes localisées à la zone jonctionnelle. Par ailleurs, les altérations pigmentaires survenant dans ces zones fonctionnelles pourraient également constituer un facteur favorisant. Deux articles rapportent les résultats des anti-VEGF dans les néovaisseaux compliquant la dysversion papillaire. Les résultats sont contractés. Milani et coll. rapportent l'évolution de 3 patients dont les néovaisseaux ont été traités par bévécizumab [12]. Il n'y a pas eu d'amélioration de l'acuité visuelle après les traitements et on note la persistance d'une exsudation à l'OCT avec persistance de diffusions angiographiques chez deux patients sur trois. En revanche, Arias et Monès rapportent un cas d'évolution très favorable avec remontée de l'acuité visuelle de 20/40 à 20/32 après trois injections de ranibizumab. L'épaisseur centrale a évolué de 470 à 248 microns après traitement [13].

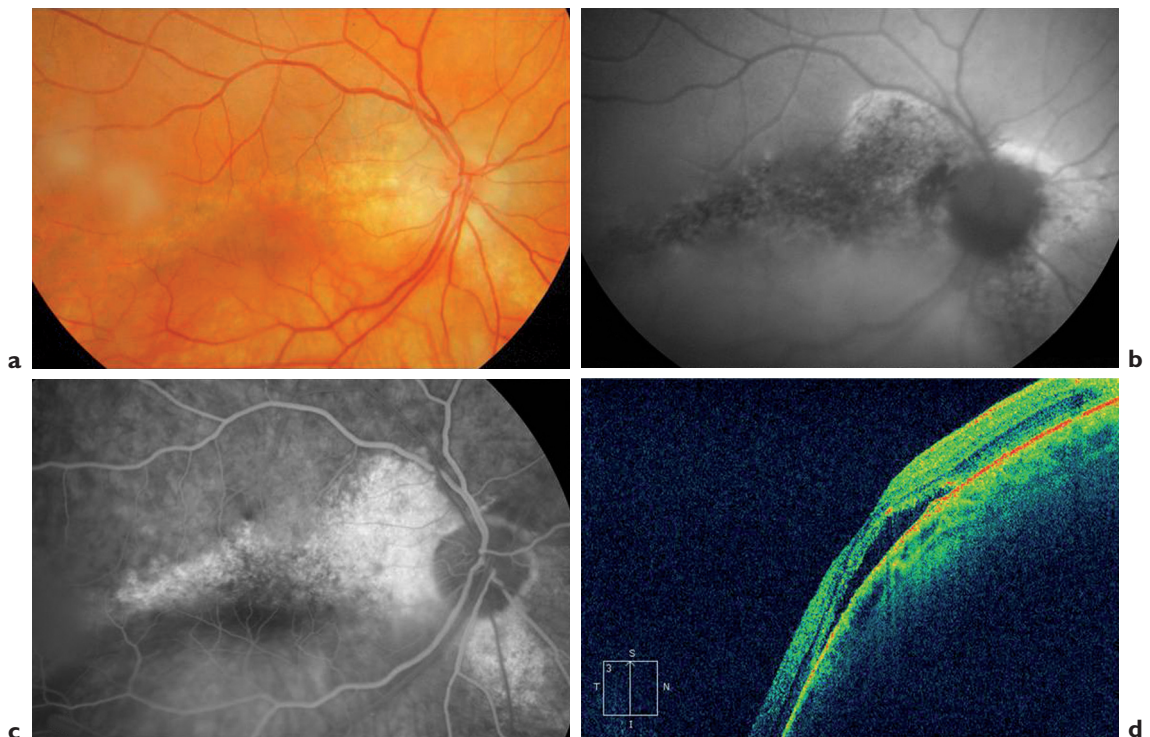


Figure 3-7. Altérations pigmentaires dans la zone de jonction entre le staphylome inférieur et la rétine normale. Cliché en couleur (a), en autofluorescence (b), en angiographie (c), coupe verticale de l'OCT (d). Les altérations pigmentaires sont bien visualisées en couleur mais beaucoup plus apparentes sur le cliché réalisé en autofluorescence ou en angiographie. Les coupes verticales de l'OCT passant par la macula montrent un décollement séreux rétinien sans que l'angiographie ne permette d'individualiser de point de fuite précis.

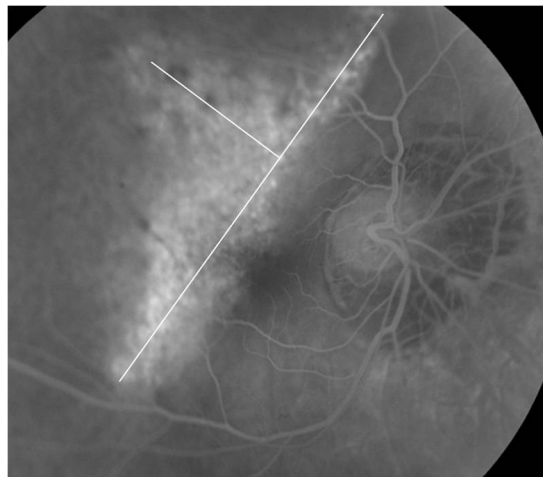


Figure 3-8. Altérations pigmentaires en T. Dans les zones de jonction entre le staphylome et la rétine normale, se développent des altérations pigmentaires (grande ligne oblique). Il arrive que des altérations pigmentaires apparaissent de façon perpendiculaire à la zone de jonction donnant cette image en T caractéristique.

Vasculopathie polypoïdale choroïdienne

Il a été rapporté récemment des cas de vascularisation polypoïdale choroïdienne avec des polypes localisés dans cette zone jonctionnelle entre la rétine normale et le staphylome inférieur [14, 15]. Là encore, des facteurs mécaniques ont été évoqués pour expliquer la localisation préférentielle de la vasculopathie polypoïdale dans cette zone jonctionnelle. Une étude japonaise, explorant 20 patients consécutifs ayant une dysversion papillaire au moyen de l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, a observé des cas de vasculopathie polypoïdale dans 22 % des 32 yeux atteints [16].

Décollements séreux rétinien

Des décollements séreux rétinien liés à des points de fuite comparables à ceux observés dans la chorioretinopathie séreuse centrale ont été rapportés en 1998 [17]. L'étude initiale rapportait



Figure 3-9. Exemple de néovaisseaux choroïdiens compliquant la dysversion papillaire. Dans les deux cas présentés ici (en couleur et en angiographie), le néovaisseau se développe dans une zone de jonction entre la rétine normale et le staphylome inférieur. Il s'agit dans les deux cas de néovascularisation choroïdienne visible.

5 yeux présentant des altérations pigmentaires jonctionnelles compliquées de points de fuite entraînant la constitution d'un véritable décollement séreux. L'évolution s'est faite sur un mode aigu dans 3 cas, chronique dans 2 cas. L'évolution a été également très similaire à celle de la chorio-rétinopathie séreuse avec des cas d'amélioration spontanée ou traitée par laser et des récives possibles.

L'association a été confirmée par la suite [18]. Des cas de points de fuite compliquant des staphylomes postérieurs comme des cas de staphylomes inférieurs ont également été rapportés [19].

Depuis l'utilisation fréquente de l'OCT maculaire chez les patients myopes, il est fréquent d'observer la constitution de décollements séreux rétiens au niveau des zones jonctionnelles même si l'angiographie ne révèle pas l'existence de points de fuite (Figure 3-10). Ces décollements séreux rétiens s'accompagnent en règle d'une petite baisse d'acuité visuelle et leur évolution pourrait se faire

vers l'atrophie. Dans la série japonaise précédemment citée, les décollements séreux rétiens sont apparus chez 41 % des yeux présentant une dysversion papillaire [16]. Ils semblent résister aux injections d'anti-VEGF [20].

Plis chorio-rétiens

Récemment des plis chorio-rétiens compliquant la dysversion papillaire ont été rapportés [21]. Ces plis pourraient être dus à l'extension progressive de la partie inférieure du fond d'œil correspondant à la croissance banale du staphylome (Figure 3-11).

Il y aurait donc une croissance asymétrique du globe avec une partie inférieure continuant à grandir et une partie supérieure stable. L'ensemble pourrait être responsable de tractions exercées sur la chorio-rétine aboutissant à des plis chorio-rétiens radiaires, perpendiculaires à la zone de jonction entre la rétine normale et le staphylome [21].

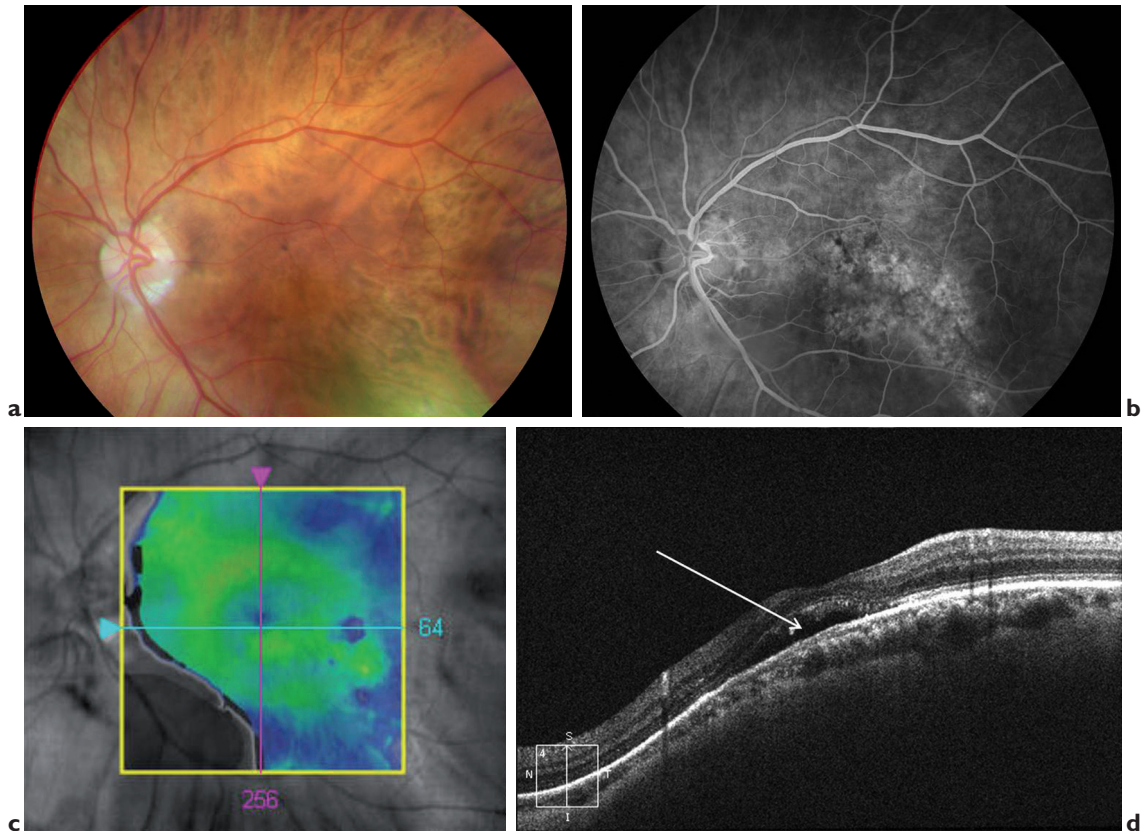


Figure 3-10. Décollement séreux rétinien associé à des altérations pigmentaires. Cliché en couleur (a), en angiographie (b), cartographie de l'OCT et coupe verticale (c et d). Les altérations pigmentaires sont à peine perceptibles au fond d'œil mais bien apparentes en angiographie. La cartographie est incomplète. Les coupes passant par la macula montrent un décollement séreux rétinien sans qu'il y ait de point de fuite bien individualisé en angiographie.

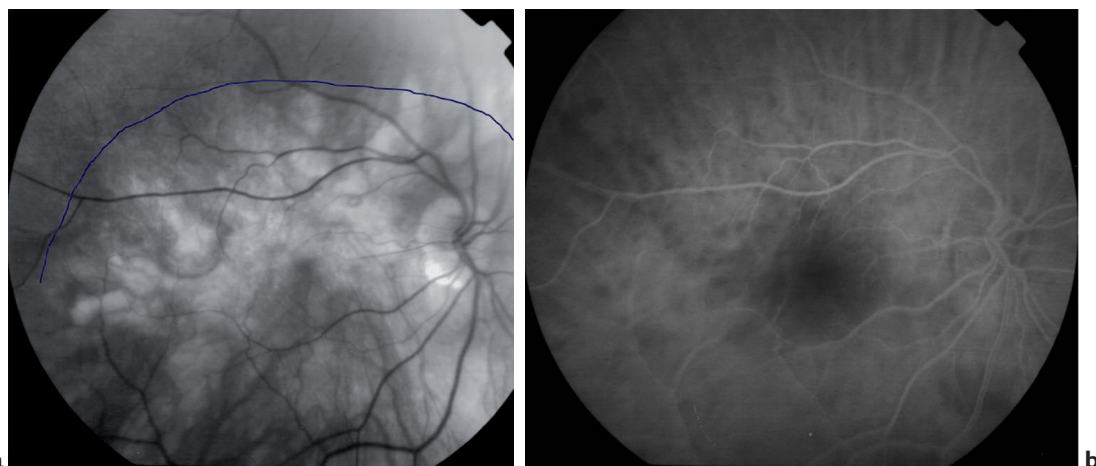


Figure 3-11. Plis choroïrétiens à développement radiaire. Cliché en lumière verte (a) et angiographie (b). Le cliché en lumière verte permet d'apprécier la différence de coloration entre la rétine normale et le staphylome postérieur. La jonction entre les deux est matérialisée ici par une ligne bleue. En angiographie, on observe des plis choroïrétiens à disposition radiaire venant s'arrêter en bordure du staphylome.

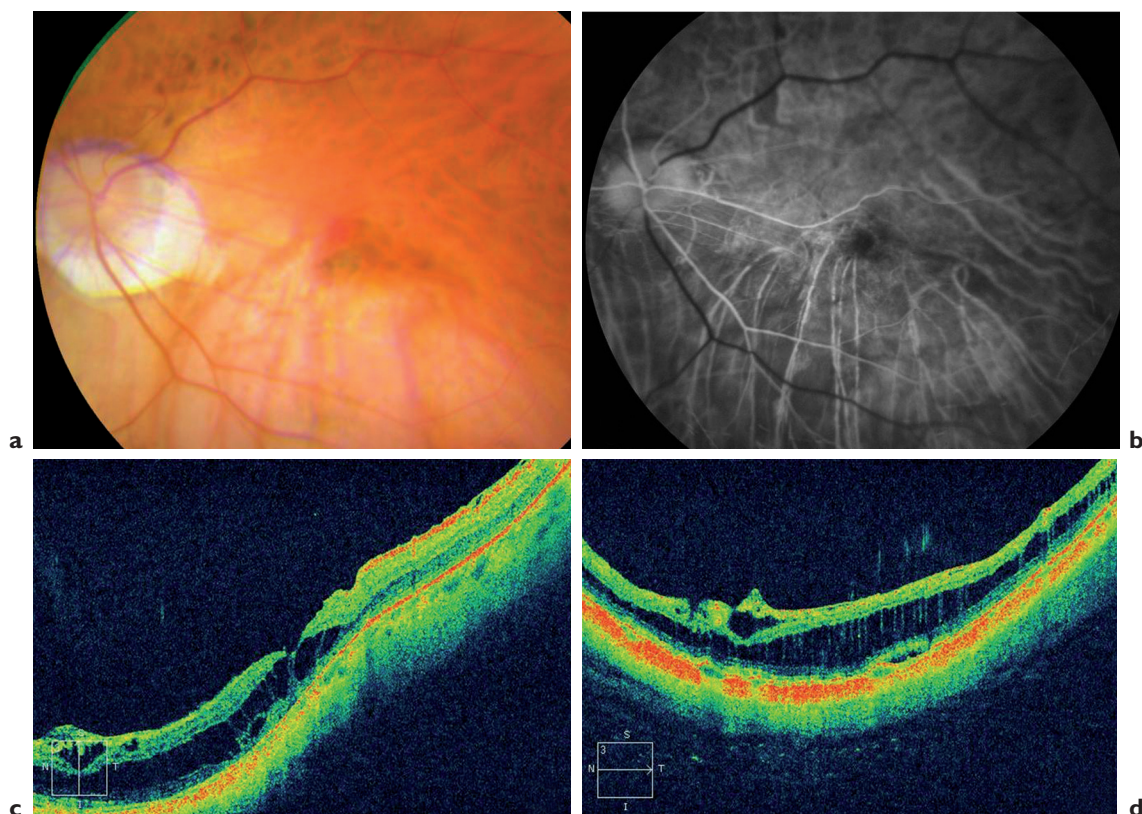


Figure 3-12. Staphylome inférieur associé à un aspect de fovéoschisis dans l'aire du staphylome. Cliché en couleur (a), angiographie (b), coupe verticale de l'OCT passant par la macula (c), coupe horizontale effectuée dans l'aire du staphylome (d). La dysversion papillaire est typique associée à un croissant atrophique temporal et à un staphylome inférieur. L'angiographie montre bien la différence de répartition des vaisseaux choroïdiens dans les deux zones. L'OCT montre un aspect de fovéoschisis et de rétinoshisis dans l'aire du staphylome inférieur (c,d).

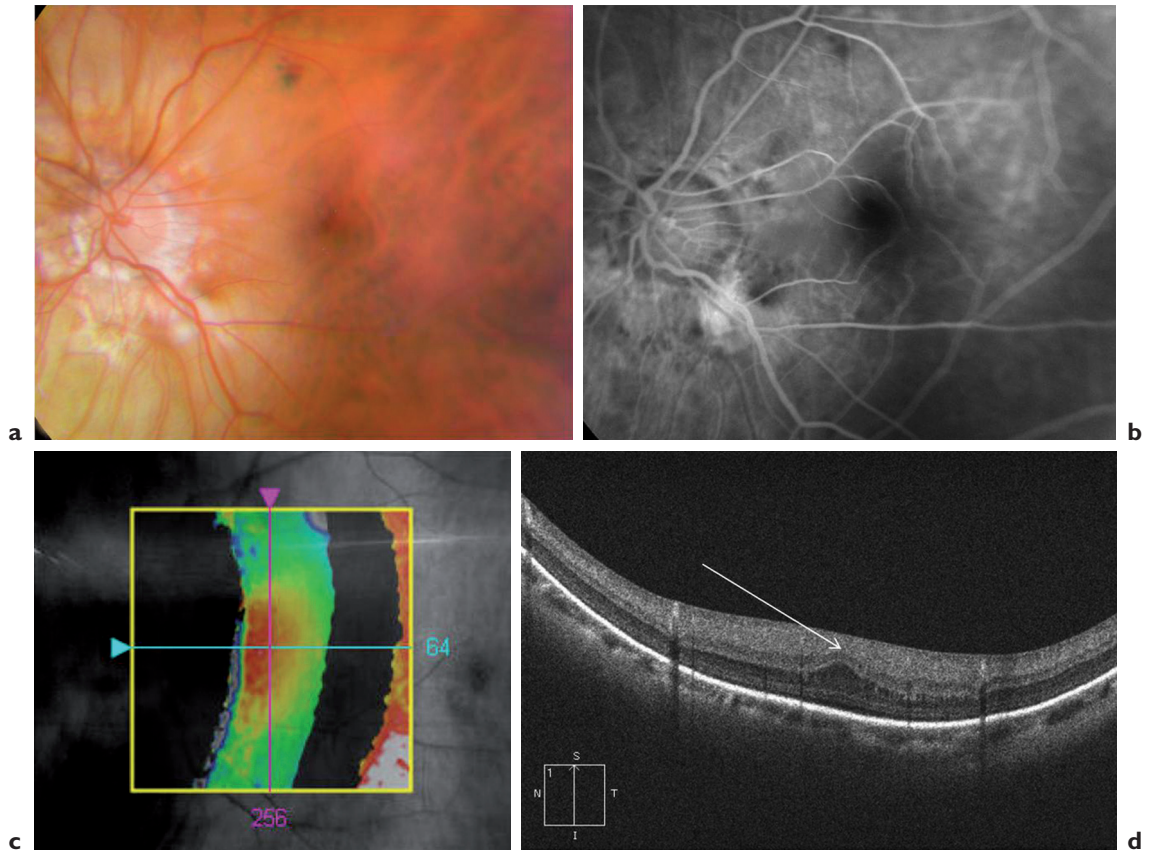


Figure 3-13. Aspect de fovéa plana associée à la dysversion papillaire. Dysversion papillaire avec situs inversus. Cliché en couleur (a), angiographie (b), cartographie de l'OCT (c) et coupe verticale de l'OCT (d). Le situs inversus est bien présent au niveau de la papille. En angiographie, la netteté ne peut être obtenue sur l'ensemble de l'image. La cartographie est incomplète. Les coupes passant par la macula montrent l'absence d'amincissement des couches internes de la rétine au niveau de la fovéola (fovéa plana).

Complications non spécifiques

La partie myope du fond d'œil peut présenter des anomalies non spécifiques à la dysversion papillaire : membrane épirétinienne, fovéoschisis (Figure 3-12), trou maculaire lamellaire. Dans une série récente portant sur 50 yeux, nous retrouvons une fréquence non négligeable de ces anomalies : 9,7 % de membranes épirétiniennes, 5,4 % de fovéoschisis, 3,2 % de trous maculaires lamellaires.

L'analyse rétrospective de 50 patients explorés au moyen de l'OCT Spectral Domain nous a permis d'observer dans 5 yeux (5,4 %) un aspect de « fovéa plana » correspondant à l'absence de disparition des couches internes de la rétine au niveau de la fovéola (Figure 3-13). Il pourrait s'agir d'une anomalie congénitale associée à la dysversion papillaire (Cohen, données non publiées, présentées à la *Macula Society* en mars 2011).

Conclusion

La dysversion papillaire est un cas particulier de la myopie. En effet, les patients se présentent souvent sous la forme d'une simple myopie associée à un astigmatisme mais leur examen du fond d'œil révèle une forme particulière de la tête du nerf optique et des anomalies associées.

Bien que l'anomalie soit congénitale, des complications peuvent survenir dans un nombre non négligeable de cas (estimés à plus de 75 % dans la série de Nakanishi et dans notre série personnelle). Ces anomalies sont le plus souvent mineures, correspondant à de simples altérations pigmentaires jonctionnelles, mais peuvent être plus préoccupantes avec des décollements séreux rétiens pour lesquels aucune thérapeutique ne semble satisfaisante, ou une néovascularisation sous-rétinienne.

RÉFÉRENCES

1. VONGPHANIT J, MITCHELL P, WANG JJ. Population prevalence of tilted optic disks and the relationship of this sign to refractive error. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133 : 679-685.
2. GIUFFRÉ G. [Hypothesis on the pathogenesis of the papillary dysversion syndrome]. *J Fr Ophtalmol*, 1985, 8 : 565-572.
3. VUORI ML, MÄNTYJÄRVI M. Tilted disc syndrome may mimic false visual field deterioration. *Acta Ophthalmol*, 2008, 86 : 622-625.
4. SOWKA JW, LUONG VV. Bitemporal visual field defects mimicking chiasmal compression in eyes with tilted disc syndrome. *Optometry*, 2009, 80 : 232-242.
5. GÜRLÜ VP, ALÝMGÝL ML. Retinal nerve fiber analysis and tomography of the optic disc in eyes with tilted disc syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2005, 36 : 494-502.
6. GIUFFRÉ G. Chorioretinal degenerative changes in the tilted disc syndrome. *Int Ophthalmol*, 1991, 15 : 1-7.
7. COHEN SY, DUBOIS L, AYRAULT S, QUENTEL G. T-shaped pigmentary changes in tilted disc syndrome. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19 : 876-879.
8. STUR M. Congenital tilted disc syndrome associated with parafoveal subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 1988, 105 : 98-99.
9. PROST M, DE LAEY JJ. Choroidal neovascularization in tilted disc syndrome. *Int Ophthalmol*, 1988, 12 : 131-135.
10. TSUBOI S, UCHIHORI Y, MANABE R. Subretinal neovascularisation in eyes with localised inferior posterior staphylomas. *Br J Ophthalmol*, 1984, 68 : 869-872.
11. MEHTA P, DINAKARAN S, SQUIRRELL D, TALBOT J. Retinal pigment epithelial changes and choroidal neovascularisation at the edge of posterior staphylomas ; a case series and review of the literature. *Eye (Lond)*, 2006, 20 : 150-153.
12. MILANI P, PECE A, MORETTI G et al. Intravitreal bevacizumab for CNV-complicated tilted disc syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247 : 1179-1182.
13. ARIAS L, MONÉS J. Ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularization on the border of an inferior staphyloma associated with tilted disc syndrome. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4 : 227-231.
14. PEIRETTI E, IRANMANESH R, YANNUZZI LA, FOSSARELLO M. Polypoidal choroidal vasculopathy associated with tilted disc syndrome. *Retinal Cases Brief Rep*, 2008, 2 : 31-33.
15. MAUGET-FAYSSÉ M, CORNUT PL, QUARANTA EL-MAFTOUHI M, LEYS A. Polypoidal choroidal vasculopathy in tilted disc syndrome and high myopia with staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142 : 970-975.
16. NAKANISHI H, TSUJIKAWA A, GOTOH N et al. Macular complications on the border of an inferior staphyloma associated with tilted disc syndrome. *Retina*, 2008, 28 : 1493-1501.
17. COHEN SY, QUENTEL G, GUIBERTEAU B et al. Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disc syndrome. *Ophthalmology*, 1998, 105 : 1831-1834.
18. TOSTI G. Serous macular detachment and tilted disc syndrome. *Ophthalmology*, 1999, 106 : 1453-1455.
19. LEYS AM, COHEN SY. Subretinal leakage in myopic eyes with a posterior staphyloma or tilted disc syndrome. *Retina*, 2002, 22 : 659-665.
20. MILANI P, PECE A, PIERRO L et al. Bevacizumab for macular serous neuroretinal detachment in tilted disk syndrome. *J Ophthalmol*, 2010, 2010 : 970580. Epub 2010 Nov 30.
21. COHEN SY, QUENTEL G. Chorioretinal folds as a consequence of inferior staphyloma associated with tilted disc syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244 : 1536-1538.

La macula bombée du myope fort*

La macula bombée est une anomalie anatomique du pôle postérieur du myope fort qui a été décrite en 2008 [1] grâce à l'utilisation de l'OCT. Il s'agit d'une protrusion convexe de la macula au sein d'un staphylome myopique. Elle est plus connue sous son terme anglais de *dome-shaped macula*. Cette anomalie est intéressante à connaître car elle peut se compliquer de baisse d'acuité visuelle chez les patients atteints.

Épidémiologie

La macula bombée est une pathologie rare. Seulement 38 cas (38 yeux) sont rapportés dans la littérature dans deux études différentes [1, 2]. Sa fréquence chez les patients myopes forts ayant consulté un centre spécialisé et ayant bénéficié d'un OCT a été évaluée à 11 % [1]. La prévalence de cette atteinte sur l'ensemble de la population myope est certainement moindre.

Les femmes semblent plus touchées que les hommes puisqu'elles représentent 80 % des patients atteints dans la première étude [1] et 67 % dans la deuxième [2].

Enfin l'anomalie était bilatérale dans environ 50 % des cas rapportés.

Physiopathologie

L'origine de la macula bombée n'est pas connue mais plusieurs hypothèses ont été avancées : l'épaississement de la choroïde [1], l'affaissement de la paroi sclérale postérieure par insuffisance de pression intraoculaire ou encore des tractions vitréomaculaires tangentielles favorisant la protrusion maculaire [3].

L'étude récente d'Imamura et coll. [2] a pu démontrer que la macula bombée était associée à un épaississement scléral localisé dans la région sous-maculaire sans modification de la courbure de la paroi externe du globe (Figure 3-14). En

* Rédigé par D. Gaucher.

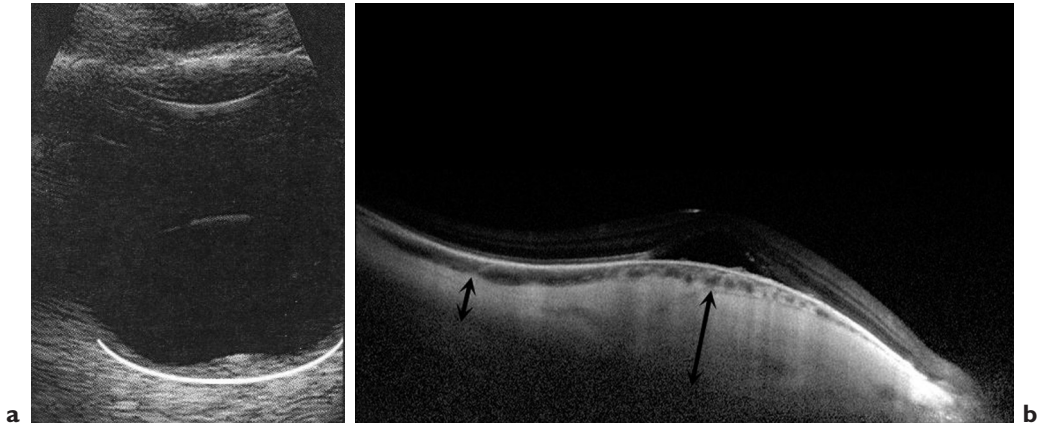


Figure 3-14. Aspect de la macula bombée en échographie bidimensionnelle (a) et en tomographie en cohérence optique (OCT) Spectral Domain (mode EDI, Spectralis®) (b). La protrusion de la région maculaire, bien visible sur les deux examens, est due à un épaississement localisé de la sclère postérieure. La courbure de la paroi postérieure du globe est respectée (A, ligne courbe blanche) et sur la coupe OCT, on voit clairement l'épaississement scléral en regard de la région maculaire par rapport à la sclère péri-maculaire (b, flèches noires).

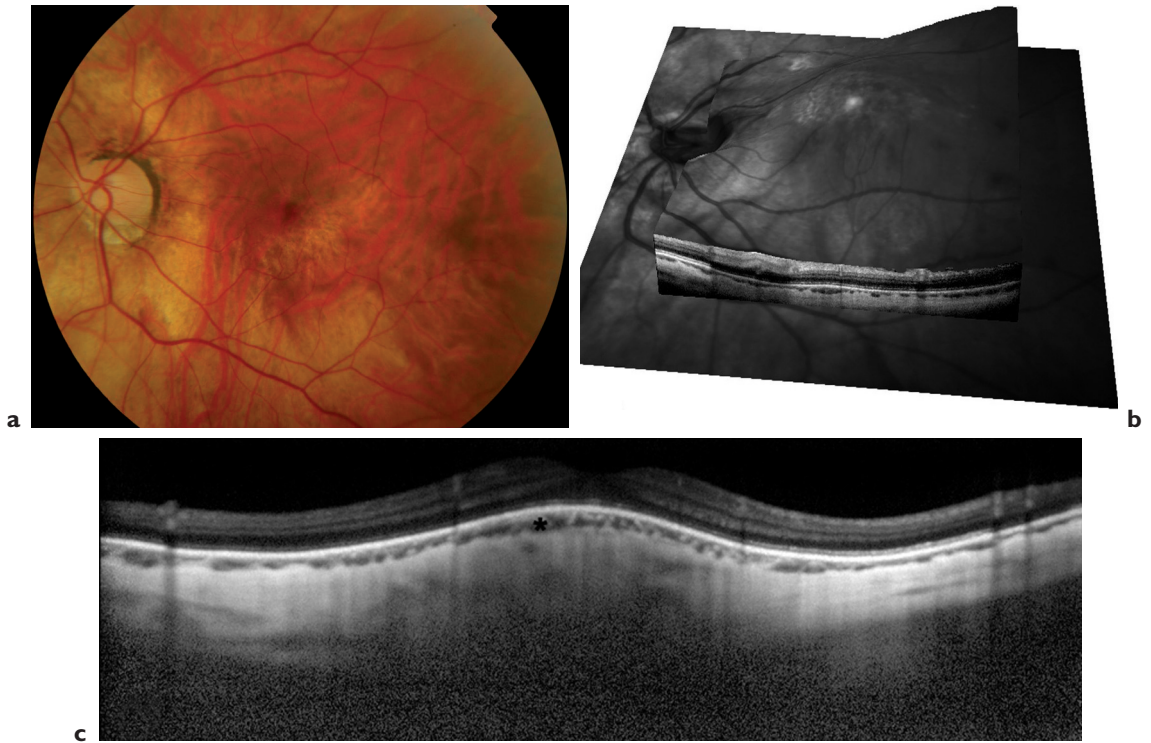


Figure 3-15. La macula bombée est difficilement visible au fond d'œil mais des plages atrophiques de l'épithélium pigmentaire et des dépôts pigmentés maculaires sont souvent présents (a). La tomographie en cohérence optique (OCT) permet d'en faire le diagnostic en montrant la protrusion de la région maculaire (c). Celle-ci est visible sur la reconstruction 3D en OCT spectral (b), la coupe centrée sur la fovéola montre que cette élévation maculaire est due à une modification de la paroi sclérale car la rétine et la choroïde (astérisque) ont un aspect et une épaisseur normaux.

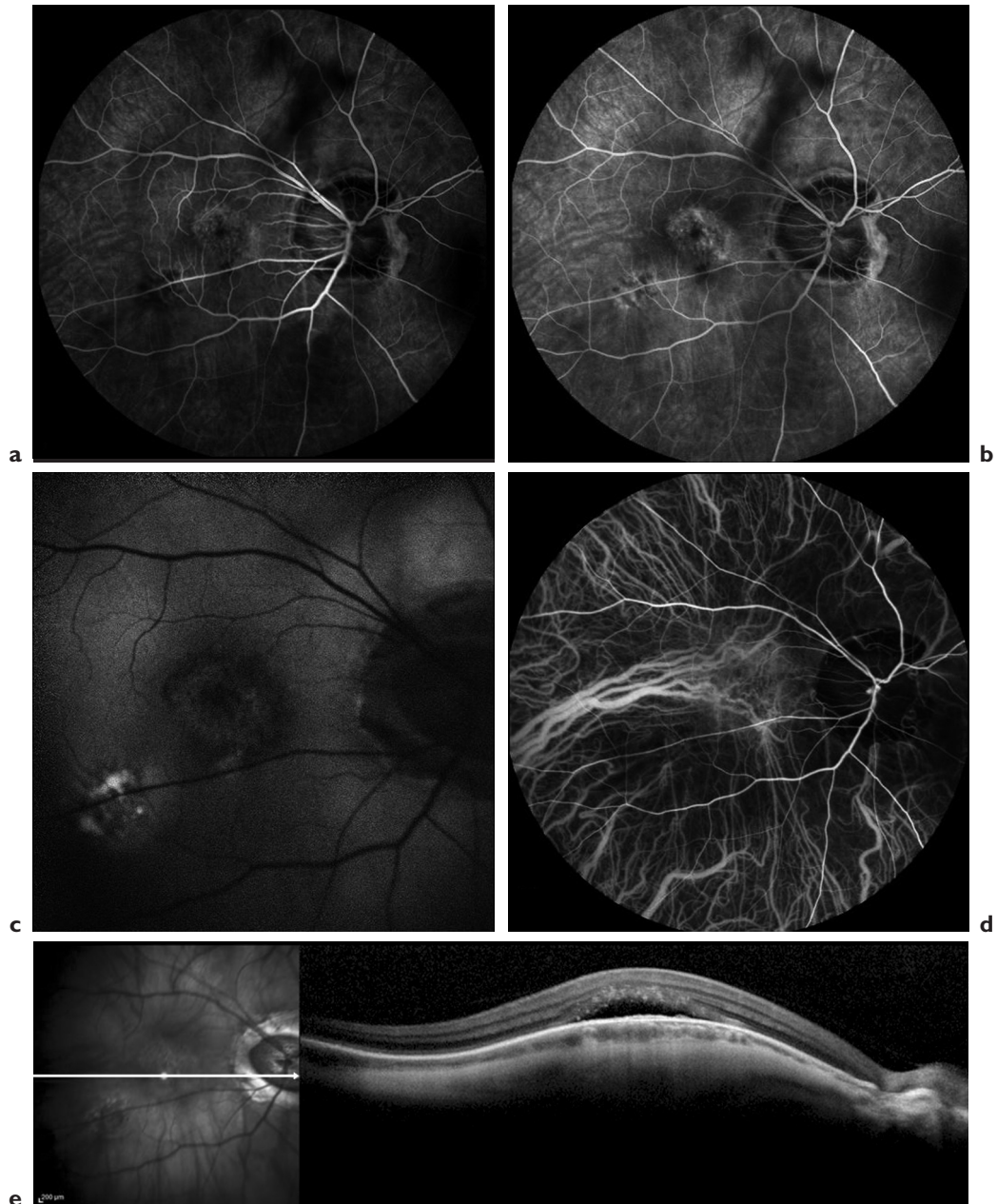


Figure 3-16. La macula bombée est associée à des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire dans la région maculaire. Ces plages sont rapidement hyperfluorescentes dès le temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine (AF) (a). Elles restent hyperfluorescentes au temps tardif, sans diffusion de colorant (b). Ces plages sont au contraire hypoautofluorescentes sur les clichés en autofluorescence (c). L'angiographie au vert d'indocyanine est normale (d). Un décollement séreux rétinien non détectable à l'angiographie est parfois visible en tomographie en cohérence optique au sommet de la voussure maculaire (e).

moyenne, l'épaisseur sclérale sous-maculaire était deux fois plus grande (0,67 mm) dans les yeux présentant une macula bombée que dans les yeux controlatéraux sans macula bombée (0,28 mm) (l'épaisseur sclérale postérieure moyenne étant de 0,9 mm chez l'emmetrope [4]). Ces constatations

éliminent les différentes hypothèses précédemment émises.

Il est probable que des facteurs locaux, génétiques et/ou environnementaux, régulent la croissance et les caractéristiques du tissu scléral au cours de la myopie dégénérative et que, dans la

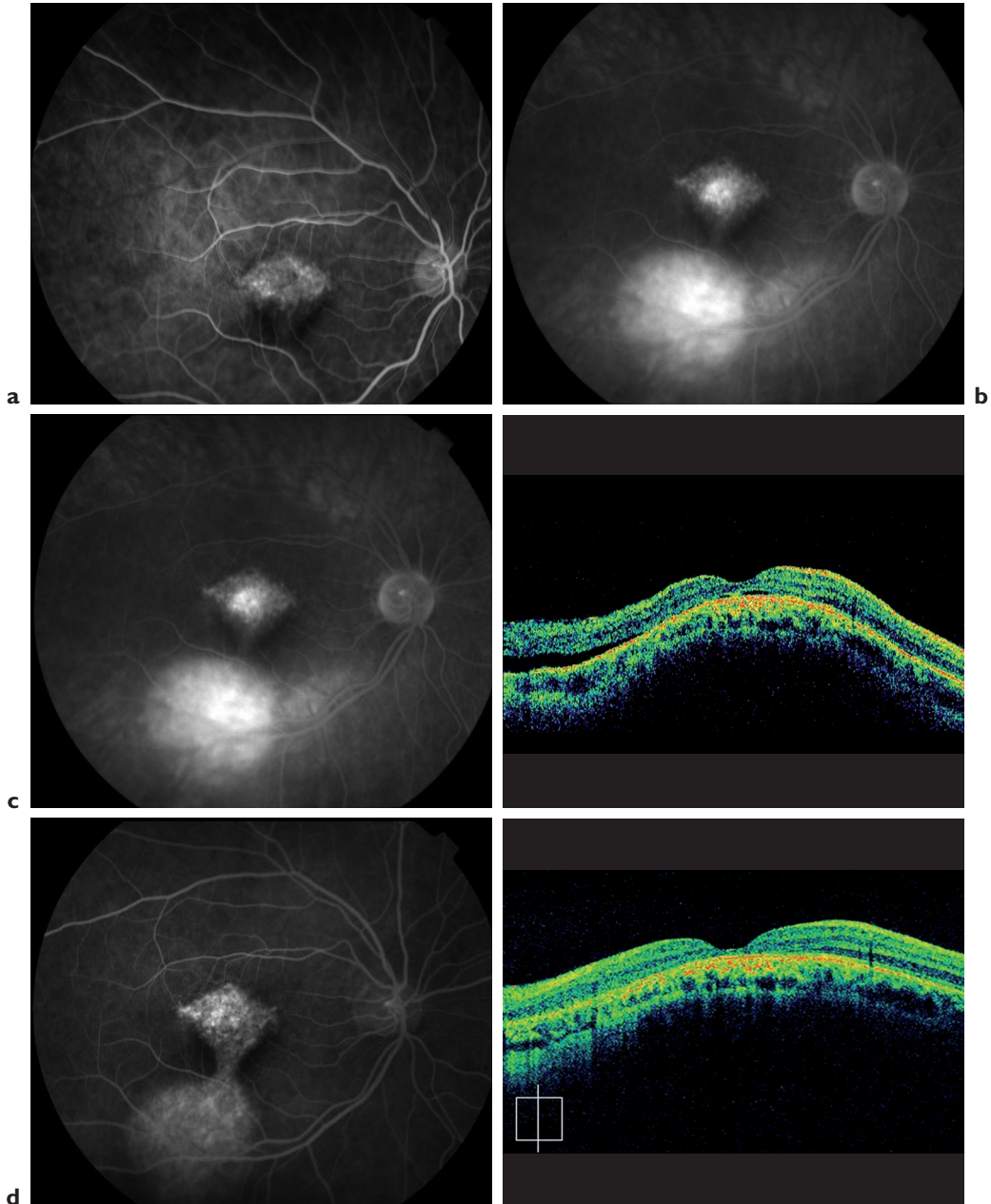


Figure 3-17. La macula bombée peut mimer une choriorétinopathie séreuse centrale chronique. Dans cet exemple, il existe une hyperfluorescence centrale précoce à l'angiographie à la fluorescéine (a), des points de diffusions apparaissent plus tardivement ainsi que le remplissage d'un décollement séreux rétinien (DSR) inférieur (b). Le DSR est visible sur une coupe OCT verticale (OCT Stratus®) (c). Deux ans plus tard, la macula bombée reste inchangée, on note sur l'angiographie une altération séquellaire de l'épithélium pigmentaire en « coulée gravitationnelle » et le DSR a spontanément disparu (SD-OCT Cirrus®) (d).

macula bombée, ces facteurs agissent différemment sur la région maculaire et sur la région péri-maculaire.

Enfin, l'épaississement scléral pourrait bloquer l'évacuation liquidienne à partir de la choroïde et expliquer la présence inconstante de décolle-

ment séreux rétinien (DSR) dans la macula bombée. Ce mécanisme d'accumulation de fluide sous-rétinien serait similaire à celui décrit dans les syndromes d'effusion uvéale des yeux nanophthalmes où la sclère postérieure est anormalement épaissie [5].

Diagnostic

La macula bombée peut être asymptomatique mais elle est fréquemment responsable de baisse de vision et de métamorphopsies, qui peuvent motiver une consultation [1]. L'examen du fond d'œil permet parfois de poser le diagnostic lorsque la protrusion est prononcée mais souvent le diagnostic est fait grâce à l'examen OCT (Figure 3-15).

Terrain

La macula bombée survient sur un terrain de myopie dégénérative. La réfraction moyenne des yeux présentant cette anomalie se situe vers -10 dioptries mais, dans les deux séries publiées [1, 2], elle s'étalait entre -5 et -26 dioptries.

Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine

Des altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaires (EP) sont constamment présentes dans la macula bombée. Ces plages d'atrophie de l'EP et de la choriocapillaire sont hypofluorescentes sur les clichés en autofluorescence (Figure 3-16). Sur l'angiographie à la fluorescéine (AF), la région centromaculaire est le siège d'une hyperfluorescence par effet fenêtre et des dépôts pigmentés peuvent réaliser des zones de masquage localisées (Figure 3-16). Dans certains cas, des points de fuite associés à une faible diffusion du colorant à la phase tardive de l'AF peuvent être observés. Cet aspect angiographique peut en imposer pour une chorioretinopathie séreuse centrale chronique (Figure 3-17). La vascularisation choroïdienne en angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est normale (Figure 3-16), ce qui élimine les diagnostics différentiels comme des néovaisseaux choroïdiens ou une tumeur choroïdienne. Au temps très tardif de l'ICG, on peut observer des plages hypofluorescentes correspondant à l'atrophie de la choriocapillaire et de l'EP.

Tomographie en cohérence optique (OCT)

L'OCT est l'examen clé du diagnostic de macula bombée en montrant la protrusion anormale de la

macula (Figure 3-15). L'étude de la macula grâce au système EDI-OCT du Spectralis® (version 1.6.2.0 ; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) montre bien l'épaississement scléral en regard de la protrusion. Un DSR peut être présent au sommet de la protrusion (Figure 3-16).

Évolution et pronostic

La baisse de vision est en partie liée aux altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaire et peut-être au DSR, s'il est présent. Le DSR peut disparaître spontanément mais il reste le plus souvent présent pendant plusieurs mois ou années (Figure 3-17). Aucune étude n'a évalué l'évolution de l'acuité visuelle des maculas bombées. Dans notre expérience, cette dernière reste stable au cours du temps, de même que la protrusion maculaire elle-même.

Traitement

Aucun traitement n'est efficace pour obtenir la résolution du DSR associé aux maculas bombées. Le traitement laser focal sur les points de fuite, la photothérapie dynamique et les injections d'anti-VEGF ont été tentés sur quelques patients (données non publiées) sans résultat.

RÉFÉRENCES

1. GAUCHER D, ERGINAY A, LECLEIRE-COLLET A et al. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145 : 909-914.
2. IMAMURA Y, IIDA T, MARUKO I et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151 : 297-302.
3. MEHDIZADEH M, NOWROOZADEH MH. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146 : 478.
4. OLSEN TW, AABERG SY, GEROSKI DH et al. Human sclera : thickness and surface area. *Am J Ophthalmol*, 1998, 125 : 237-241.
5. UYAMA M, TAKAHASHI K, KOZAKI J et al. Uveal effusion syndrome : clinical features, surgical treatment, histologic examination of the sclera, and pathophysiology. *Ophthalmology*, 2000, 107 : 441-449.

4

Néovascularisation choroïdienne du myope fort

N. Leveziel, V. Caillaud, M. Zmuda, T. Desmettre, G. Quentel, E. Souied, S.Y. Cohen

Aspects cliniques et angiographiques*

Aspects cliniques

La myopie forte est la première cause de néovascularisation choroïdienne chez le sujet de moins de 50 ans [1].

Avant l'ère des anti-VEGF, la néovascularisation choroïdienne représentait la première cause de malvoyance chez le myope fort, et la prévalence des néovaisseaux choroïdiens dans la myopie forte varie entre 4 et 11 % selon les différentes études cliniques et histologiques [2-4].

Signes fonctionnels

L'apparition de néovaisseaux choroïdiens chez un patient myope fort se traduit le plus souvent par des métamorphopsies, un scotome relatif ou absolu et une gêne visuelle prédominant en vision de près. La présence de ces symptômes doit conduire à la réalisation d'un fond d'œil, d'une angiographie à la fluorescéine et d'une tomographie en cohérence optique. Il est en effet parfois difficile chez ces patients, devant des métamorphopsies ou une baisse d'acuité visuelle récente, de poser un diagnostic précoce de néovascularisation choroïdienne car la présence d'un staphylome et la longueur axiale importante rendent souvent difficile l'obtention d'une imagerie de qualité.

Dans ce contexte, il ne faut pas hésiter à revoir le patient et à réaliser de nouveaux examens.

Examen clinique

Examen clinique

Aspect du fond d'œil

L'aspect globalement dépigmenté du fond d'œil et la présence de plages atrophiques au sein d'un staphylome myopique rendent souvent malaisée la mise en évidence des néovaisseaux lorsque ceux-ci sont isolés. En outre, la présence d'une hémorragie rétinienne dans le contexte de la myopie forte n'est pas toujours synonyme de néovascularisation choroïdienne, même s'il faut d'emblée chercher à étayer ce diagnostic en réalisant une angiographie à la fluorescéine.

L'apparition de néovaisseaux choroïdiens est plus fréquente parmi les patients ayant déjà des néovaisseaux dans l'œil adelphe (35 % versus 6 %), et plus fréquente aussi en présence de lésions atrophiques à l'emporte-pièce dans la région maculaire, ou de ruptures de la membrane de Bruch (Figure 4-1) [5, 6]. Si les néovaisseaux myopiques sont fréquemment associés à une hémorragie rétinienne localisée, les phénomènes exsudatifs, œdème intrarétinien et décollement séreux rétinien sont beaucoup moins fréquents, ce qui rend le diagnostic de néovascularisation myopique plus difficile [7].

* Rédigé par N. Leveziel, V. Caillaud, M. Zmuda et E. Souied.

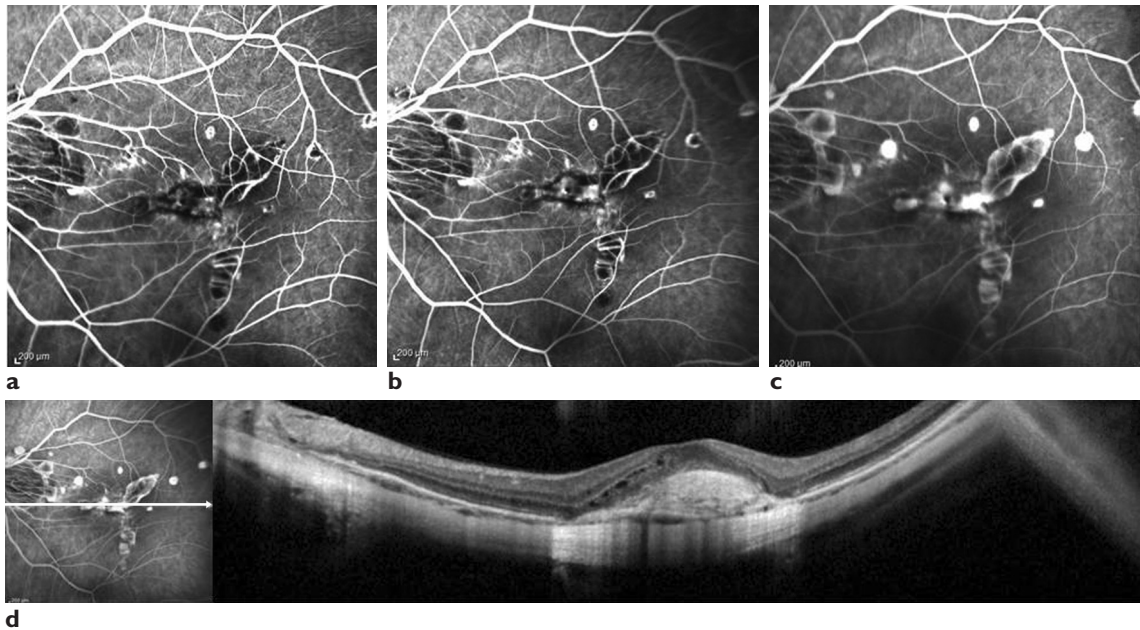


Figure 4-1. Patiente myope forte de 35 ans (œil gauche -17 D) présentant une baisse visuelle et des métamorphopsies depuis 1 mois. (a) Temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine (HRA2 Spectralis). Présence d'une hyperfluorescence s'imprégnant précocement, rétrofovéale en rapport avec les néovaisseaux, au sein d'une zone hypofluorescente en rapport avec une zone d'atrophie choroïdienne profonde. D'autres lésions d'atrophie choroïdienne arrondies, plus ou moins marquées, sont visibles. Il existe également une zone hypofluorescente localisée en bordure temporale inférieure de la lésion hyperfluorescente, probablement en rapport avec l'effet masque provoqué par la présence d'une hémorragie rétinienne de faible abondance. La zone hypofluorescente localisée à la partie inférieure de la lésion hyperfluorescente est probablement liée à un effet masque en rapport avec la bordure pigmentée des néovaisseaux. À noter la présence d'un conus myopique. (b) Temps moyen de l'angiographie à la fluorescéine. Imprégnation progressive des néovaisseaux dont les limites semblent concaves, en rapport avec un certain degré de fibrose. (c) Temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine. Diffusion très modérée du colorant estompant les limites des néovaisseaux. À noter l'hyperfluorescence des lésions atrophiques en rapport avec l'imprégnation sclérale par le colorant. (d) Coupe d'OCT horizontale de 6 mm centrée sur les néovaisseaux allant du versant nasal au versant temporal. Effacement de la dépression fovéale et présence d'une lésion hyperréfléctive fusiforme en avant du plan membrane de Bruch-épithélium pigmentaire, en rapport avec les néovaisseaux. Il existe des logettes hyporéfléctives d'œdème intrarétinien dans les couches internes de la rétine, en regard du versant nasal des néovaisseaux. À noter la présence d'une atrophie choroïdienne profonde en regard, se traduisant par une hyperréfléctivité plus marquée en arrière du plan membrane de Bruch-épithélium pigmentaire.

Ces néovaisseaux se présentent le plus souvent comme une lésion jaunâtre, arrondie, de 0,25 à 1 diamètre papillaire, souvent entourée d'une couronne pigmentée grisâtre. Ils peuvent être distingués selon leur aspect évolutif, ancien ou récent, et selon qu'ils apparaissent chez le patient jeune ou chez le patient âgé.

Aspects angiographiques

Néovaisseaux myopiques récents

Les néovaisseaux choroïdiens myopiques s'imprègnent progressivement au cours de la séquence angiographique et diffusent le plus souvent modérément, ce qui nécessite de réaliser les clichés tardifs à 5 minutes, voire plus (Figure 4-2).

Les lignes de rupture de la membrane de Bruch, parfois associées, apparaissent hyperfluorescentes par effet fenêtre au temps tardif de la séquence, mais ne sont pas associées à des phénomènes de diffusions. Les néovaisseaux se développent parfois en bordure de lésions atrophiques qui apparaissent aussi hyperfluorescentes au temps tardif, mais bien limitées.

La présence d'une hémorragie souvent associée à une néovascularisation myopique récente peut limiter l'apport de l'angiographie à la fluorescéine pour poser le diagnostic de néovaisseaux myopiques et exclure une rupture récente de la membrane de Bruch. Dans ce cas le cliché en lumière rouge permet d'évaluer l'importance de l'hémorragie intra- ou sous-rétinienne, et parfois

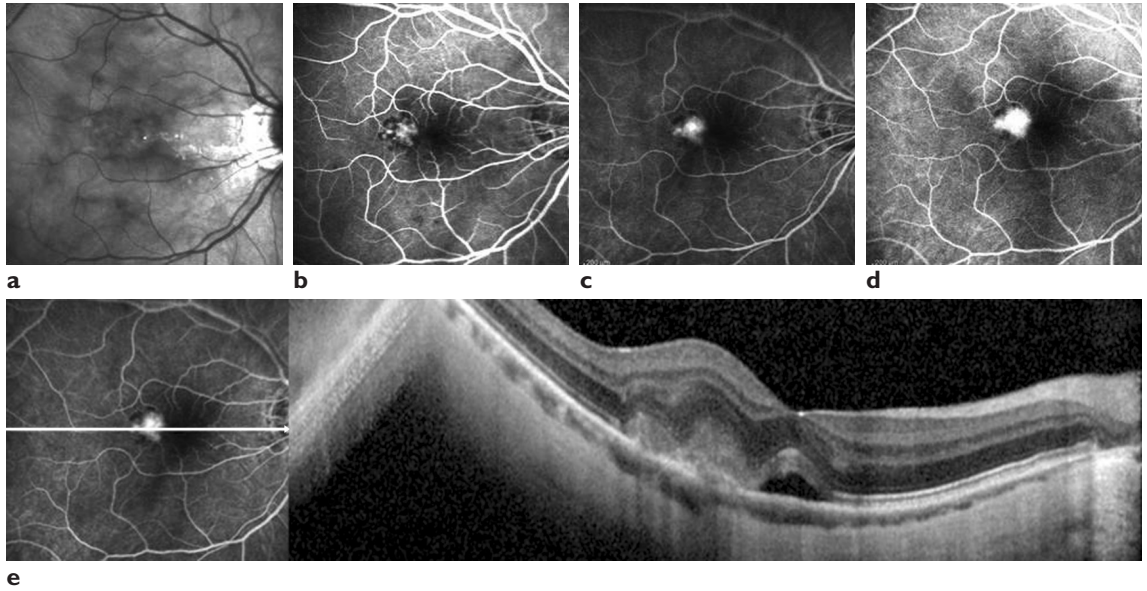


Figure 4-2. Patient myope fort de 55 ans (œil droit -6 D) présentant une baisse visuelle et des métamorphopsies d'apparition récente. (a) Cliché en infrarouge du fond d'œil (HRA2 Spectralis) montrant des altérations pigmentaires horizontales partant de la papille ainsi qu'un conus myopique. (b) Temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine. Hyperfluorescence en rayon de roue des néovaisseaux, bordée par une hypofluorescence en rapport avec des hémorragies rétinienues. (c) Temps moyen de l'angiographie à la fluorescéine. Imprégnation progressive et diffusion du colorant en dehors des néovaisseaux. (d) Temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine. Importante diffusion du colorant et persistance du masquage par les hémorragies rétinienues au-dessus et au-dessous des néovaisseaux. (e) Coupe d'OCT horizontale de 6 mm passant sur les néovaisseaux du versant temporal au versant nasal. Effacement de la dépression fovéale et présence d'une lésion hyperréfléctive fusiforme et bilobée en avant du plan membrane de Bruch-épithélium pigmentaire, en rapport avec les néovaisseaux. Il existe également une lame hyporéfléctive de liquide sous-rétinien, rétrofovéolaire.

de montrer une ligne de rupture de la membrane de Bruch. Ce cliché permet aussi de prédire l'intérêt de l'angiographie au vert d'indocyanine dans ce contexte particulier.

L'angiographie au vert d'indocyanine permet, contrairement à l'angiographie à la fluorescéine, de distinguer plus clairement les lignes de rupture de la membrane de Bruch apparaissant hypofluorescentes au temps tardif de la séquence, tandis que les néovaisseaux myopiques peuvent apparaître hyperfluorescents aux temps précoce et moyen de la séquence. Une hyperfluorescence tardive peut parfois être observée, mais n'est pas toujours présente.

Tache de Fuchs

Ernst Fuchs, ophtalmologiste autrichien, décrit la lésion pigmentée caractéristique du même nom (tache de Fuchs) en 1901. Dans une étude histopathologique menée sur 308 yeux myopes forts, les auteurs ont mis en évidence une tache de Fuchs dans 3,2 % des cas [8]. Cette lésion représente le stade évolutif de néovaisseaux choroïdiens

myopiques ayant cicatrisé en même temps que se résorbait l'hémorragie rétinienne associée. La tache de Fuchs a un aspect rétractile et pigmenté, souvent entourée d'un halo d'atrophie chorioretinienne. Elle s'imprègne modérément au cours de la séquence angiographique, mais ne diffuse pas ou peu.

Néovaisseaux myopiques du sujet âgé

Les néovaisseaux myopiques du sujet âgé ont des caractéristiques qui les font ressembler davantage aux néovaisseaux classiques de la DMLA. Angiographiquement, ils présentent un caractère exsudatif souvent plus marqué, avec des phénomènes de diffusion plus prononcés. L'absence de drusen et la présence d'une choroïdose myopique permettent de poser le diagnostic de néovaisseaux myopiques.

Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels des néovaisseaux myopiques sont principalement les ruptures spontanées de la membrane de Bruch,

les néovaisseaux de la DMLA exsudative, les néovaisseaux idiopathiques du sujet jeune et les néovaisseaux associés aux taches blanches du fond d'œil. Il faut aussi évoquer les phénomènes exsudatifs qui ne sont pas associés à la présence de néovaisseaux, mais dont la séquence angiographique peut parfois s'avérer trompeuse.

Ruptures spontanées de la membrane de Bruch

Les ruptures spontanées de la membrane de Bruch sont observées chez le myope fort, le plus souvent dans la région maculaire au sein du staphylome [9]. Ces ruptures parfois asymptomatiques, peuvent aussi se traduire par une baisse visuelle brutale lorsqu'elles intéressent la région fovéale ou qu'elles se compliquent d'hémorragie maculaire plus ou moins dense. La symptomatologie est semblable à la néovascularisation choroïdienne du myope fort, et l'angiographie à la fluoresceïne ainsi que l'angiographie au vert d'indocyanine peuvent permettre de redresser le diagnostic. Néanmoins, il faut cependant dans certains cas attendre une à deux semaines pour que l'hémorragie se résorbe, afin de visualiser plus clairement la rupture de la membrane de Bruch et/ou les néovaisseaux.

D'autres causes de rupture de la membrane de Bruch sont plus anecdotiques, incluant les ruptures traumatiques dont l'anamnèse et l'aspect clinique particulier permettent de faire le diagnostic [10], et les ruptures dans le cadre de stries angioïdes. Dans ce second cas, la réalisation de clichés en autofluorescence et de clichés angiographiques centrés sur la papille, montrent un réseau réticulé de ruptures développé autour et à partir de la papille, associé à l'aspect de peau d'orange fréquemment retrouvé et caractéristique du pseudoxanthome élastique, permettant le diagnostic de stries angioïdes [11].

Les néovaisseaux peuvent aussi apparaître sur une cicatrice chorioretinienne ancienne de toxoplasmose, et c'est dans ce cas-là l'aspect clinique et la recherche d'antécédents ophtalmologiques particuliers qui feront évoquer le diagnostic [12].

DMLA exsudative

La présence de drusen séreux associés à des anomalies pigmentaires et la prévalence importante des néovaisseaux occultes (sous-épithéliaux) permettent de poser le diagnostic de DMLA exsudative.

Néovaisseaux idiopathiques du sujet jeune

Ce diagnostic est posé après avoir éliminé l'ensemble des autres causes de néovascularisa-

tion choroïdienne, notamment inflammatoires locales (choroïdite multifocale par exemple) ou générales (sarcoïdose).

Néovaisseaux associés aux taches blanches du fond d'œil

La choroïdite multifocale, la choroïdite serpiginieuse, l'épithéliopathie en plaque, le syndrome des taches blanches multiples évanescences, la choroïdopathie interne ponctuée et l'AZOOR (*acute zonal outer retinopathy*) peuvent aussi être associés à la présence de néovaisseaux choroïdiens pré-épithéliaux. La présence de taches blanches parfois discrètes, survenant parfois après l'apparition de la néovascularisation choroïdienne [13], parfois plus marquées sur l'œil adelphe, permet souvent de redresser le diagnostic. L'interrogatoire devra rechercher la notion de photopsies, et l'examen clinique devra inclure la réalisation d'un champ visuel de Goldman pour rechercher un syndrome d'élargissement de la tache aveugle en dehors d'un contexte de myopie.

Phénomènes exsudatifs en dehors des néovaisseaux myopiques

Des phénomènes de diffusion peuvent parfois être observés en bordure de staphylome inférieur, à partir de point(s) de fuite isolé(s) ou multiple(s) [14]. Leur physiopathologie pourrait être à rapprocher de celle de la choroïdite séreuse centrale.

RÉFÉRENCES

1. COHEN SY, LAROCHE A, LEGUEN Y et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*, 1996, 103 : 1241-1244.
2. NOBLE KG, CARR RE. Pathologic myopia. *Ophthalmology*, 1982, 89 : 1099-1100.
3. AVILA MP, WEITER JJ, JALKH AE et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*, 1984, 91 : 1573-1581.
4. VONGPHANIT J, MITCHELL P, WANG J. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology*, 2002, 109 : 704-711.
5. OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T, FUTAGAMI S et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87 : 570-573.
6. IKUNO Y, SAYANAGI K, SOGA K et al. Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*, 2008, 28 : 1124-1131.
7. KEANE PA, LIAKOPOULOS S, CHANG KT et al. Comparison of the optical coherence tomographic features of choroidal neovascular membranes in pathological myopia versus age-related macular degeneration, using quantitative subanalysis. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92 : 1081-1085.

8. GROSSNIKLAUS HE, GREEN WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina*, 1992, 12 : 127-133.
9. MADELAINE J, TURUT P, RIBSTEIN G et al. Spontaneous rupture of Bruch's membrane and transient macular hemorrhage in patients with myopia. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1989, 89 : 1453-1457.
10. ZOGRAFOS L, CHAMERO J. Long-term course of indirect traumatic ruptures of the choroid. *J Fr Ophtalmol*, 1990, 13 : 269-275.
11. SAWA M, OBER MD, FREUND KB et al. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology*, 2006, 113 : 814-820.
12. PRUETT RC, WEITER JJ, GOLDSTEIN RB. Myopic cracks, angioid streaks, and traumatic tears in Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol*, 1987, 103 : 537-543.
13. MACHIDA S, FUJIWARA T, MURAI K et al. Idiopathic choroidal neovascularization as an early manifestation of inflammatory chorioretinal diseases. *Retina*, 2008, 28 : 703-710.
14. COHEN SY, QUENTEL G, GUIBERTEAU B et al. Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disc syndrome. *Ophthalmology*, 1998, 105 : 1831-1834.

Approches thérapeutiques des néovaisseaux compliquant la myopie forte*

Histoire naturelle versus approches thérapeutiques

La myopie forte est la première cause de néovascularisation choroïdienne du sujet de moins de 50 ans [1]. Si la complication néovasculaire et hémorragique était connue depuis longtemps [2, 3], son évolution spontanée a donné lieu à plusieurs publications contradictoires. Si des travaux initiaux mettaient en évidence une possible stabilisation de l'acuité visuelle, la très grande majorité des publications et en particulier les publications antérieures insistaient davantage sur le mauvais pronostic fonctionnel global avec une acuité visuelle finale de moins de 1/10^e pour la majorité des yeux suivis [4-6].

L'évolution spontanée des néovaisseaux extra- ou juxtafovéolaires est également mauvaise, avec une extension fovéolaire constante et une acuité visuelle inférieure à 1/10^e. L'évolution anatomique se fait fréquemment vers la constitution d'une couronne d'atrophie péri-lésionnelle aboutissant à une extension progressive du scotome central. Cet aspect est appelé tache de Fuchs.

Comme les autres néovaisseaux choroïdiens, les néovaisseaux du myope fort nécessitent aujourd'hui une prise en charge rapide pour limiter les altérations rétinienues et pour limiter la maturation des néovaisseaux. Plusieurs traitements ont été successivement proposés pour préserver l'acuité visuelle. Les années 1980 ont été celles de la photocoagulation, les années 2000 celles de la thérapie photodynamique, et les années actuelles sont caractérisées par l'usage des anti-VEGF, qui sont proposés en première intention pour les néovaisseaux choroïdiens du myope en situation rétro- ou juxtafovéale.

La photocoagulation : les années 1980

Au début des années 1980, les études sur les néovaisseaux juxtafovéaux ou extrafovéaux de la DMLA avaient montré l'intérêt de la photocoagulation pour préserver l'acuité visuelle des patients. Il est alors apparu utile d'utiliser la photocoagulation pour traiter des néovaisseaux choroïdiens d'autres causes tels que les néovaisseaux du myope fort. La technique rencontre cependant des inconvénients liés à son mécanisme et au terrain.

Sur le terrain de la choroïdopie myopique, la photocoagulation pose le problème de l'extension des cicatrices. Le phénomène provoque une diminution progressive du bénéfice visuel au cours du temps. Les études comportant le plus grand nombre d'yeux ont montré un meilleur résultat fonctionnel dans les groupes traités par rapport aux groupes non traités, mais seulement pendant les deux premières années du suivi [7, 8]. L'étude de Soubrane et coll. évaluant l'intérêt de la photocoagulation a montré un gain de deux lignes d'acuité visuelle chez 40 % des patients traités contre 13 % du groupe non traité, à 2 ans. Mais, à 5 ans, il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes [9], probablement en raison de l'extension des cicatrices. Il est en effet de règle que les cicatrices de photocoagulation s'étendent assez fortement chez les patients myopes forts, en particulier dans l'axe du staphylome [10].

Comme pour les autres indications, la photocoagulation pose aussi le problème des récides, plus de 60 % à 5 ans [7, 8]. Une hyperexpression des facteurs de croissance après photocoagulation au laser peut intervenir pour expliquer cette proportion élevée. Enfin, l'absence de sélectivité de cette technique ne permet bien sûr pas de l'utiliser pour les néovaisseaux rétrofovéaux. Actuellement tous ces inconvénients ont conduit à l'abandon de la photocoagulation, supplantée par les techniques de traitement plus récentes.

* Rédigé par S. Y. Cohen, T. Desmettre et G. Quentel.

La thérapie photodynamique (PDT) : le début des années 2000

Au début des années 2000, avec l'avènement de la PDT, les néovaisseaux choroïdiens de la myopie forte ont bénéficié des progrès thérapeutiques réalisés pour les néovaisseaux de la DMLA. La PDT est venue rapidement remplacer la photocoagulation des néovaisseaux juxtafovéolaires et les tentatives de traitement chirurgical des néovaisseaux rétrofovéolaires dont nous ne parlerons pas ici. Le caractère relativement sélectif de la PDT a permis de traiter les néovaisseaux étendus en regard de la zone rétrofovéale (Figure 4-3). La thérapie photodynamique a ainsi constitué une réelle révolution thérapeutique pour la prise en charge des patients atteints de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires compliquant la myopie forte.

L'étude VIP était une étude multicentrique en double insu, contrôlée et randomisée, réalisée dans 28 centres européens et nord-américains. L'étude a inclus 130 patients ayant une myopie forte compliquée de néovaisseaux choroïdiens entrant la zone avasculaire centrale. Quatre-vingt-un patients ont été traités par vertéporfine contre 39 par placebo. Les retraitements ont été décidés tous les 3 mois devant l'existence de diffusions de fluorescéine. À un an, les données d'acuité visuelle de sensibilité au contraste et l'aspect en angiographie en fluorescéine étaient meilleurs dans le groupe traité que dans le groupe placebo à tous les examens de contrôle. Une perte d'acuité visuelle de moins de 8 lettres était observée pour 58 patients (72 %) contre 17 (44 %) dans le groupe placebo [11]. À deux ans, la différence entre les deux groupes n'était cependant plus signifi-

cative en termes d'acuité visuelle [12]. Il est à noter que dans cette étude initiale, les patients ont été fréquemment retraités, avec un nombre moyen de 5,1 traitements au cours des deux premières années [12]. Malgré la perte d'efficacité observée entre un an et deux ans, et en raison de l'absence d'alternative thérapeutique, la PDT est devenue le traitement de référence des néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte [13]. Plus récemment, des facteurs de bon pronostic ont été individualisés avec, dans l'étude de Pece, des résultats plus favorables chez le sujet de moins de 55 ans [14]. La PDT a été proposée pour les néovaisseaux rétrofovéolaires mais également pour les néovaisseaux juxtafovéolaires [15]. La pratique des retraitements s'est rapidement orientée vers une prudence, les retraitements n'étant proposés qu'en cas de persistance de franches diffusions de colorant à l'angiographie. En effet, la règle était plutôt de ne pas retraiter même en cas de diffusions minimales résiduelles de colorant. Il est à noter que les diffusions de colorant sont souvent difficiles à analyser en angiographie à la fluorescéine, surtout chez les patients traités par thérapie photodynamique.

Les limites de la PDT rejoignent finalement celles de la photocoagulation. Le traitement est suffisamment sélectif pour permettre le traitement des lésions centrales mais la lésion évolue parfois vers une cicatrice relativement fibrotique en regard d'une certaine atrophie de l'épithélium pigmentaire. Chez le myope, la taille de la composante atrophique augmente avec le temps. Par ailleurs des hyperexpressions de VEGF ont été montrées après PDT, ce qui peut contribuer à l'entretien de « l'activité » de la lésion [16]. Des tentatives de traitement combiné,

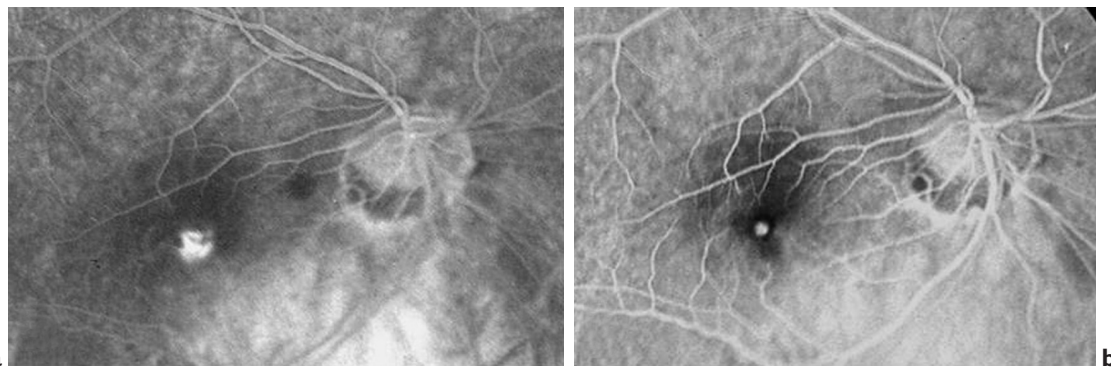


Figure 4-3. Néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire compliquant la myopie forte (dans un contexte de dysversion papillaire). Néovaisseaux choroïdiens avant (a) et après (b) thérapie photodynamique à la vertéporfine. L'introduction de la thérapie photodynamique a constitué une véritable révolution thérapeutique permettant la prise en charge de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires compliquant la myopie forte avec un résultat souvent satisfaisant, en particulier chez des patients jeunes ayant une néovascularisation de petite dimension.

associant PDT et injections intravitréennes de corticoïdes, ont été également rapportées, avec des succès variables [17-19]. En pratique, en raison de ses inconvénients à long terme et de l'inconstance de ses résultats, la PDT est actuellement abandonnée au profit des anti-VEGF.

Les anti-VEGF : la fin des années 2000

L'apparition des anti-VEGF a donné lieu à de très nombreuses études pilotes qui ont toutes montré des résultats très enthousiasmants en termes de

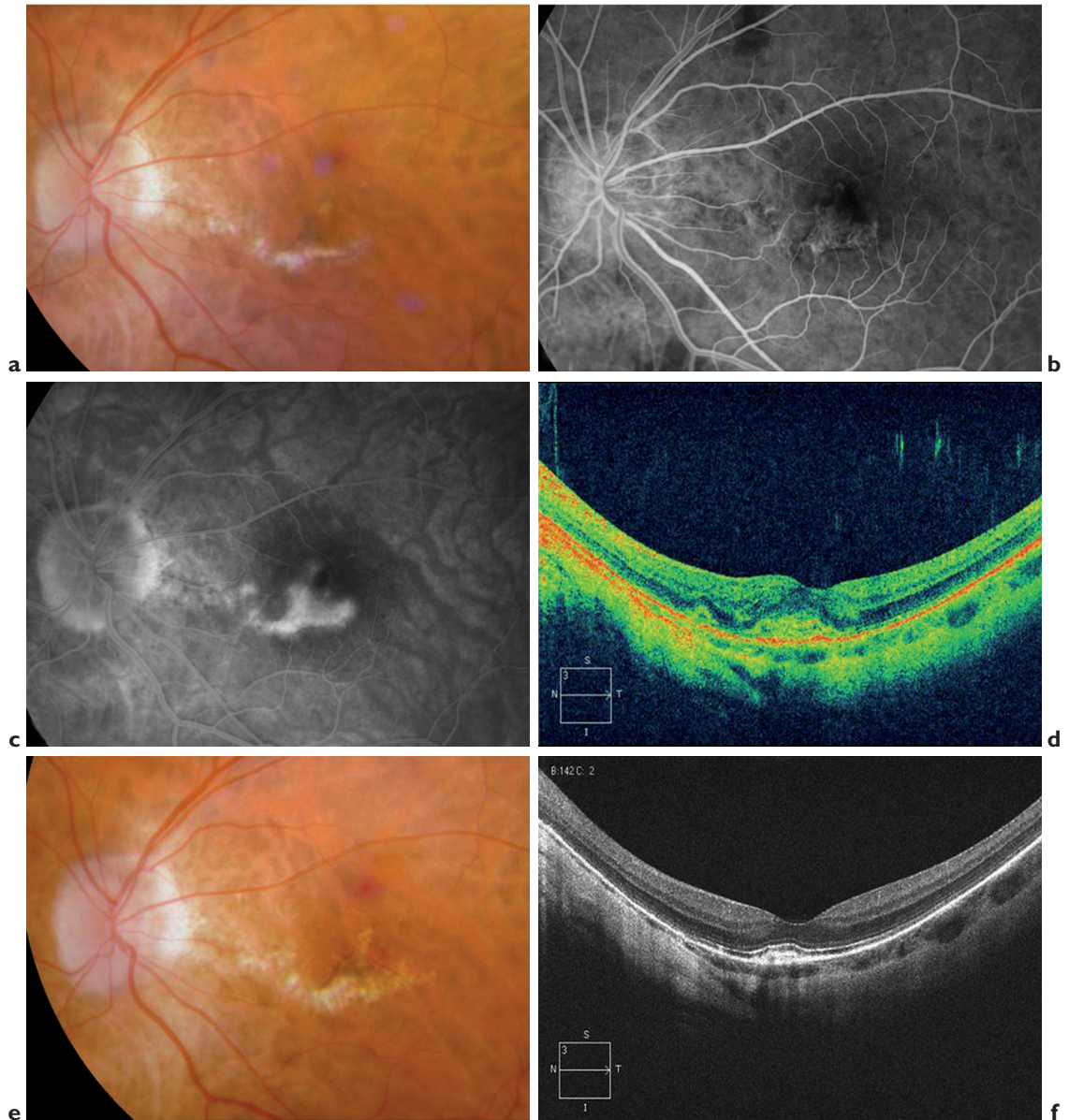


Figure 4-4. Néovascularisation choroïdienne compliquant une ligne de rupture de la membrane de Bruch inter-papillomaculaire. Cliché en couleur (a), angiographie à la fluorescéine (b, c) et coupe horizontale de l'OCT (d) avant traitement par injections intravitréennes de ranibizumab, cliché en couleur (e) et coupe horizontale de l'OCT (f) après traitement. La néovascularisation choroïdienne est extrêmement active, de type classique. Les signes d'exsudations sont assez modérés en OCT, voire absents. Après injections intravitréennes de ranibizumab on observe une cicatrice d'allure satisfaisante avec un aplatissement apparent de la zone occupée par le néovaisseau en OCT.

conservation mais également de remontée de l'acuité visuelle, au prix d'un nombre d'injections souvent limité.

Après deux ou trois années de pratique, les injections anti-VEGF sont apparues comme le traitement de première intention de la néovascu-

larisation choroïdienne [20] (Figures 4-4 et 4-5). Dans cette analyse récente de la littérature, on relevait plusieurs arguments pour utiliser un anti-VEGF en première intention pour traiter les néovaisseaux du myope fort, quel que soit l'âge du sujet : 1) les résultats globalement décevants

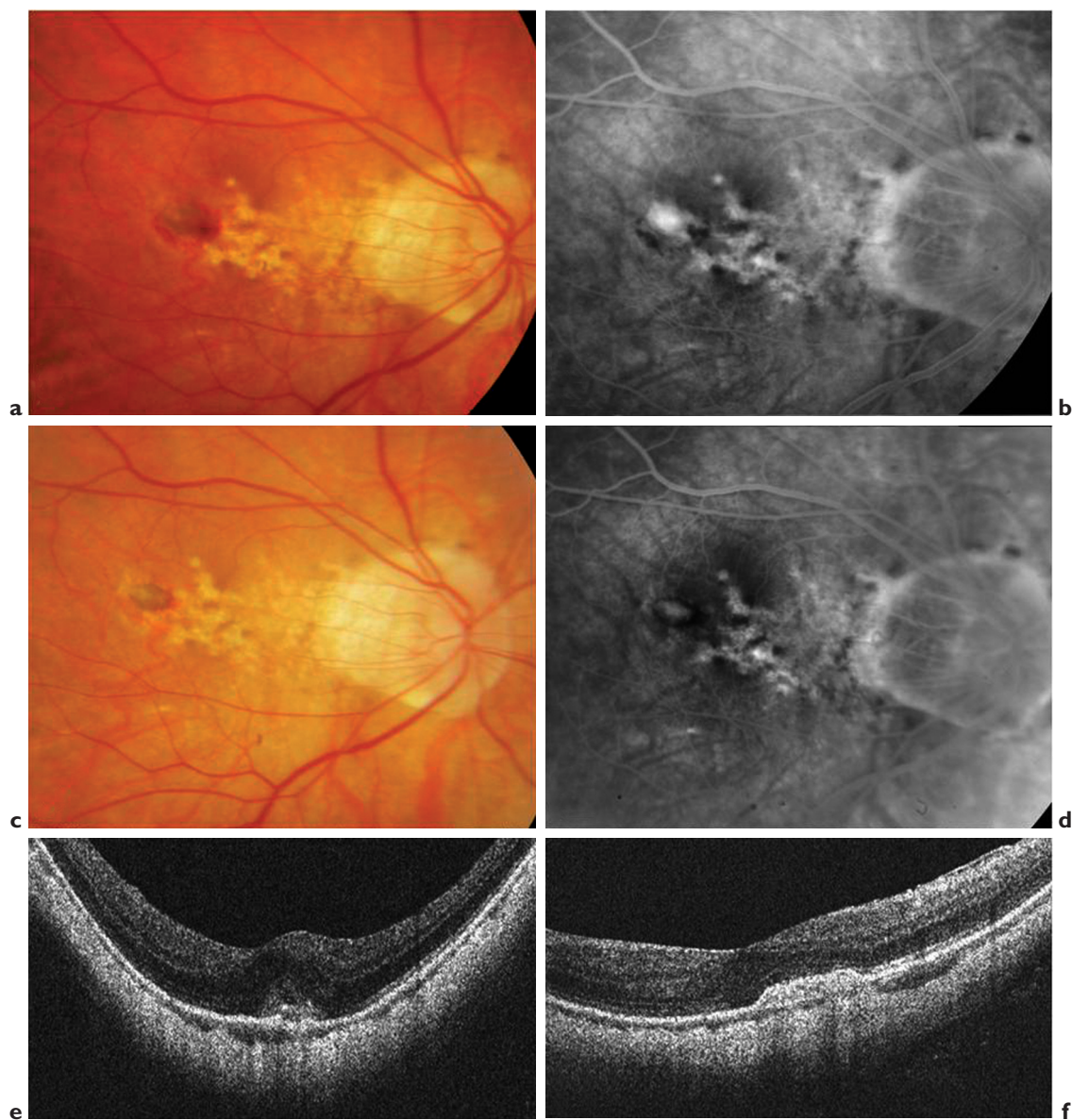


Figure 4-5. Néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire compliquant la myopie forte. Rétinographie en couleur et angiographie avant (a, b) et après (c, d) injection de ranibizumab. On note avant traitement une forme hémorragique de néovaisseaux compliquant des lignes de rupture de la membrane de Bruch multiples. Le néovaisseau est de type classique (b). Après injection intravitréenne de ranibizumab, on observe une cicatrice grisâtre sans hémorragie (c). L'angiographie correspondante est satisfaisante montrant une simple coloration de la cicatrice néovasculaire (d). La comparaison des OCT avant (e) et après injection intravitréenne de ranibizumab (f) montre une nette amélioration anatomique avec une rétine reprenant une forme normale. On note une petite cicatrice correspondant à un épaissement localisé de la couche profonde en OCT (f).

de la photocoagulation ou de la thérapie photodynamique ; 2) les résultats favorables et concordants des séries de la littérature [21-34], bien qu'il s'agisse d'études pilotes avec de faibles effectifs ; 3) l'absence d'effet secondaire grave décrit lors de l'utilisation des anti-VEGF dans ces séries.

En effet, dans toutes les études ayant un suivi de plus d'un an, les traitements répétés par thérapie photodynamique ont abouti à une acuité visuelle finale inférieure à 3/10 en équivalents décimaux, à l'exception des patients de moins de 55 ans ou traités seulement une fois. Les études pilotes réalisées avec les anti-VEGF ont concerné au total plusieurs centaines de patients (Tableau 4-I). Toutes ces études ont abouti à des résultats satisfaisants, en particulier une amélioration significative de l'acuité visuelle à la fin du suivi. Dans presque toutes les études, l'acuité visuelle moyenne est remontée de plus de 3 lignes sur l'échelle ETDRS avec un nombre limité d'injec-

tions. L'acuité visuelle finale était supérieure à 4/10^e dans 10 séries sur 14.

De plus, une étude comparative ayant inclus 142 yeux a évalué l'efficacité des anti-VEGF (ranibizumab ou bécacizumab), de la PDT, ou d'un traitement combiné associant les deux méthodes. Dans le groupe traité par anti-VEGF seul, l'acuité visuelle s'est améliorée de façon significative comparé au groupe PDT ($p = 0,01$) ou au groupe de traitement combiné ($p = 0,04$) [35]. Cette étude n'était que rétrospective, mais ces résultats renforcent l'impression générale d'un meilleur résultat visuel après anti-VEGF par rapport à la PDT, et l'inutilité de traitements combinés dans cette affection.

Ainsi, dans la pratique, les anti-VEGF sont rapidement devenus le traitement de première intention. Chez les femmes en période d'activité génitale on s'assurera de l'absence de grossesse en cours et d'une contraception. Les anti-VEGF ont en effet un risque tératogène.

Tableau 4-I. Études publiées entre 2006 et 2009, rapportant les résultats des Anti-VEGF dans la néovascularisation compliquant la myopie forte.

AUTEUR (ANNÉE)	ANTI-VEGF ET DOSE	TYPE D'ÉTUDE	LOCALISATION DES NVX	NOMBRE D'YEUX	SUIVI	PROTOCOLE	OCT/FA	AV INITIALE	AV FINALE
Laud (2006)	Bécacizumab 1,25 mg	Rétrospective	Rétrofovéolaire	4	7,3 mois	I + PRN	FA	0,42	0,57
Sakagushi (2007)	Bécacizumab 1 mg	Prospective	Rétro- ou juxtafovéolaire	8	4,4 mois	I + PRN	OCT/FA	0,26	0,51
Yamamoto (2007)	Bécacizumab 1,25 mg	Rétrospective	Rétrofovéolaire	11	153 jours	I + PRN	OCT/FA	0,18	0,46
Chan (2007)	Bécacizumab 1,25 mg	Prospective	Rétro- ou juxtafovéolaire	22	6 mois	3 + PRN	OCT/FA	0,25	0,44
Hernandez-Rojas (2007)	Bécacizumab 2,5 mg	Prospective	Rétrofovéolaire	14	< 12 semaines	I + PRN	OCT/FA	0,1	0,33
Dithmar (2008)	Bécacizumab 1,25 mg	Prospective	N/A	23	16,6 semaines	I + PRN	OCT/FA	0,25	0,44
Rensch (2008)	Bécacizumab 1,5 mg	Rétrospective	Rétrofovéolaire	13	6 mois	3 + PRN	OCT	0,23	0,3
Garbiya (2008)	Bécacizumab 1,25 mg	Prospective	Rétro- ou juxtafovéolaire	20	12 mois	3 + PRN	OCT/FA	0,25	0,57
Silva (2008)	Ranibizumab 0,5 mg	Rétrospective	Rétro- ou juxtafovéolaire	26	> 3 mois	I + PRN	OCT/FA	0,2	0,32
Arias (2008)	Bécacizumab 1,25 mg	Prospective	Rétrofovéolaire	17	6 mois	I + PRN	OCT/FA	0,13	0,2
Rheume (2008)	Bécacizumab 2,5 mg	Rétrospective	Rétro- ou juxtafovéolaire	10	9,7 mois	I + PRN	FA	0,25	0,57
Ikuno (2009)	Bécacizumab 1 mg	Rétrospective	Rétro- ou juxtafovéolaire	63	12 mois	I + PRN	OCT/FA	0,27	0,47
Konstantinidis (2009)	Ranibizumab 0,5 mg	Prospective	Rétro- ou juxtafovéolaire	14	8,4 mois	I + PRN	OCT/FA	0,19	0,48
Wu (2009)	Bécacizumab 2,5 mg	Prospective	N/A	8	14,9 mois	I + PRN	OCT/FA	0,24	0,8

I + pro re nata (PRN) : une injection initiale, puis à la demande ; 3 + PRN : 3 injections initiales, puis à la demande ; AF : angiographie à la fluorescéine ; OCT : optical coherence tomography ; AV : acuité visuelle (équivalents décimaux).

L'efficacité à long terme des anti-VEGF devra cependant être évaluée, les traitements physiques ou physicochimiques ayant tous montré des résultats plus décevants sur le long terme. Actuellement, des données discordantes sont observées dans la littérature avec une stabilisation de l'acuité dans deux études [36, 37], mais un déclin progressif dans une autre [38].

Aujourd'hui, plusieurs questions restent non résolues dans la pratique des anti-VEGF pour le traitement des néovaisseaux compliquant la myopie forte :

- le choix de la drogue utilisée : il existe selon les pays des habitudes différentes d'utilisation du ranibizumab ou du bévécizumab. Les doses utilisées dans les études sont également différentes, en particulier pour le bévécizumab, allant de 1 à 2,5 mg ;

- enfin, les protocoles de traitement n'ont pas tous utilisé une phase d'induction de 3 injections mensuelles. Une revue récente proposait l'utilisation d'un traitement au coup par coup avec une injection suivie d'une nouvelle évaluation avant toute décision de réinjection. Concernant cette évaluation, l'OCT est bien sûr important montrant la présence ou l'absence de phénomènes exsudatifs. Cependant, de nombreux auteurs insistent sur la valeur de l'angiographie à la fluorescéine qui est parfois plus facile d'interprétation chez le patient myope que les données de l'OCT.

Les critères de retraitement pourraient donc être une baisse de l'acuité visuelle corrigée, l'existence d'une activité néovasculaire à l'OCT ou d'une diffusion persistante en angiographie à la fluorescéine. Contrairement aux néovaisseaux de la DMLA, lorsque l'évolution est favorable après plusieurs mois, il semble bien que le suivi puisse être progressivement espacé avec une certaine confiance.

Quel que soit l'anti-VEGF injecté, l'utilisation dans cette indication est hors autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui impose des explications détaillées et le recueil d'un consentement éclairé du patient.

Conclusion

Comme pour tous les néovaisseaux choroïdiens, un diagnostic et une prise en charge rapide sont nécessaires. L'OCT contribue au diagnostic, mais cet examen reste complémentaire des clichés monochromatiques et très souvent de l'angiographie à la fluorescéine. Bien que la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine reste le seul traitement ayant une AMM, tous les auteurs s'accordent à utili-

ser en première intention un anti-VEGF pour les formes rétrofovéales et juxtafovéales de ces néovaisseaux.

- La myopie forte représente la première cause de néovaisseaux choroïdiens chez le sujet de moins de 50 ans.
- Bien que l'extension de la taille de ces lésions reste souvent modeste, leur localisation initiale rétro- ou juxtafovéale implique un pronostic visuel plutôt péjoratif en l'absence de traitement.
- L'extension des cicatrices atrophiques est une caractéristique importante qui conditionne le pronostic visuel à long terme des patients.
- En imagerie, la difficulté consiste d'abord à repérer la lésion au sein de la choroïdose myopique, puis à différencier une lésion « active » d'une lésion en voie de cicatrization.
- Les anti-VEGF représentent actuellement le traitement de première intention de ces néovaisseaux du myope fort.
- Chez la femme en période d'activité génitale on s'assurera de l'absence de grossesse en cours et d'une contraception. Les anti-VEGF ont un risque tératogène.
- Que l'on utilise le ranibizumab ou le bévécizumab, l'utilisation dans cette indication est hors AMM ce qui impose un recueil de l'information du patient.

RÉFÉRENCES

1. COHEN SY, LAROCHE A, LEGUEN Y et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*, 1996, 103 : 1241-1244.
2. FOERSTER R. *Ophthalmologische Beiträge*. Berlin, 1862, Enslin.
3. FUCHS E. Der centrale schwarze Fleck bei Myopie. *Z Augenheilkd*, 1901, 5 : 171-178.
4. HOTCHKISS ML, FINE SL. Pathological myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 1981, 91 : 177-183.
5. HAMPTON GR, KOHEN D, BIRD AC. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology*, 1983, 90 : 923-926.
6. AVILA MP, WEITER JJ, JALKH AE et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*, 1984, 91 : 1573-1581.
7. PECE A, BRANCATO R, AVANZA P et al. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathological myopia : long-term results. *Int Ophthalmol*, 1994-95, 18 : 339-344.
8. SOUBRANE G, PISON J, BORNERT P et al. Néovaisseaux sous-rétiniens de la myopie dégénérative : résultats de la photocoagulation. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1986, 86 : 269-272.

9. SECRETAN M, KUHN D, SOUBRANE G et al. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia : natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol*, 1997, 7 : 307-316.
10. BRANCATO R, PECE A, AVANZA P, RADRIZZANI E. Photocoagulation scar expansion after laser therapy of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Retina*, 1990, 10 : 239-243.
11. VERTEPORFIN IN PHOTODYNAMIC THERAPY (VIP) STUDY GROUP. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin : 1-year results of a randomized clinical trial – VIP Report No. 1. *Ophthalmology*, 2001, 108 : 841-852.
12. BLINDER KJ, BLUMENKRANZ MS, BRESSLER NM et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia : 2-year results of a randomized clinical trial–VIP report no. 3. *Ophthalmology*, 2003, 110 : 667-673.
13. Verteporfin roundtable 2000 and 2001 participants, treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators and verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina*, 2002, 22 : 6-18.
14. PECE A, MILANI P, ISOLA V, PIERRO L. A long-term study of photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization at the edge of chorioretinal atrophy in pathologic myopia. *Ophthalmologica*, 2011, 225 : 161-168.
15. COHEN SY, BULIK A, DUBOIS L, QUENTEL G. Photodynamic therapy for juxtafoveal choroidal neovascularization in myopic eyes. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136 : 371-374.
16. RUDOLF M, MICHELS S, SCHLOTZER-SCHREHARDT U, SCHMIDT-ERFURTH U. Expression of angiogenic factors by photodynamic therapy. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2004, 221 : 1026-1032.
17. DEGENERING RF, JONAS JB. Photodynamic therapy in combination with intravitreal triamcinolone for myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005, 83 : 621.
18. MARTICORENA J, GOMEZ-ULLA F, FERNANDEZ M et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142 : 335-337.
19. CHAN WM, LAI TY, WONG AL et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia : a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 : 174-179.
20. COHEN SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*, 2009, 29 : 1062-1066.
21. LAUD K, SPAIDE RF, FREUND KB et al. Treatment of choroidal neovascularization in pathologic myopia with intravitreal bevacizumab. *Retina*, 2006, 26 : 960-963.
22. SAKAGUCHI H, IKUNO Y, GOMI F et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 : 161-165.
23. YAMAMOTO I, ROGERS AH, REICHEL E et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 : 157-160.
24. CHAN WM, LAI TY, LIU DT, LAM DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization : six-month results of a prospective pilot study. *Ophthalmology*, 2007, 114 : 2190-2196.
25. HERNÁNDEZ-ROJAS ML, QUIROZ-MERCADO H, DALMA-WEISZHAUS J et al. Short-term effects of intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*, 2007, 27 : 707-712.
26. DITHMAR S, SCHAAL KB, HÖH AE et al. Intravitreal Bevacizumab bei choroidaler Neovaskularisation infolge pathologischer Myopie. *Ophthalmologie*, 2009, 106 : 527-530.
27. RENSCH F, SPANDAU UH, SCHLICHTENBREDE F et al. Intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2008, 39 : 182-185.
28. GHARBIYA M, ALLIEVI F, MAZZEO L, GABRIELI CB. Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia : 12-month results. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147 : 84-93.
29. SILVA RM, RUIZ-MORENO JM, NASCIMENTO J et al. Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*, 2008, 28 : 1117-1123.
30. ARIAS L, PLANAS N, PRADES S et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia : 6-month results. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92 : 1035-1039.
31. RHÉAUME MA, SEBAG M. Intravitreal bevacizumab for the treatment of choroidal neovascularization associated with pathological myopia. *Can J Ophthalmol*, 2008, 43 : 576-580.
32. IKUNO Y, SAYANAGI K, SOGA K et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia : one-year results. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147 : 94-100.
33. KONSTANTINIDIS L, MANTEL I, POURNARAS JA et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247 : 311-318.
34. WU PC, CHEN YJ. Intravitreal injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization : 1-year follow-up. *Eye*, 2009, 23 : 2042-2045.
35. YOON JU, BYUN YJ, KOH HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina*, 2010, 30 : 418-424.
36. GHARBIYA M, ALLIEVI F, CONFLITTI S et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization : the second year of a prospective study. *Clin Ter*, 2010, 161 : e87-93.
37. VOYKOV B, GELISKEN F, INHOFFEN W et al. Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia : Is there a decline of the treatment efficacy after 2 years? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 : 543-550.
38. RUIZ-MORENO JM, MONTERO JA. Intravitreal bevacizumab to treat myopic choroidal neovascularization : 2-year outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 : 937-941.

Autres étiologies de la néovascularisation choroïdienne

V. Gualino, S. Mrejen, C. Zech, S.Y. Cohen

Néovascularisation choroïdienne du sujet jeune, en dehors de la myopie forte*

La survenue d'un néovaisseau choroïdien (NVC) chez un sujet jeune est un événement sévère, potentiellement cécitant, touchant des individus professionnellement actifs.

Les NVC se développent en réponse à une stimulation non spécifique au niveau de l'épithélium pigmentaire induisant un relargage de facteurs de croissance angiogéniques. Toute pathologie susceptible d'induire des dommages tissulaires au niveau de l'épithélium pigmentaire et au sein des couches externes de la rétine neuro-sensorielle peut constituer un terrain propice au développement d'une néovascularisation choroïdienne. Dans la plupart des cas, ces NVC sont de types pré-épithéliaux (type 2 ou classiques) et s'associent donc à une réaction exsudative plus ou moins marquée.

Face à un NVC du sujet jeune, la première étape est diagnostique : confirmer la présence du NVC. Un examen complet est essentiel, avec mesure de l'acuité visuelle (AV), photos couleur, angiographie à la fluorescéine (AF), parfois au vert d'indocyanine (ICG) et OCT. On élimine les autres causes d'atteintes maculaires (CRSC, maladie inflamma-

toire de la rétine, syndrome de l'interface vitréo-maculaire, œdème maculaire d'autres origines). Dans certaines étiologies inflammatoires, il est parfois difficile de faire la différence entre un NVC actif ou l'évolution naturelle de la maladie causale. La deuxième démarche est étiologique ; cette seconde démarche est essentielle car elle va permettre de préciser le pronostic de l'affection. La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, associée à chacune des étiologies, permet de préciser la sévérité du NVC, d'appréhender le risque de bi-latéralisation et d'adapter la thérapeutique.

Près d'une cinquantaine de causes peuvent être associées à l'apparition d'un NVC. Cohen et coll. ont montré que 62 % des NVC du sujet jeune étaient associés à une myopie, 17 % sont qualifiés d'idiopathiques, 12 % compliquent une choroïdite multifocale et 5 % s'observent dans le cadre de stries angioïdes ; le reste (4 %) relève d'étiologies variées [1].

Principe du traitement

Sur le plan thérapeutique, les anti-VEGF sont devenus en 2011 le traitement de première ligne de ces atteintes. Le laser focal pour les NVC extramaculaires et la photothérapie dynamique ont été essayés dans le passé avec des résultats peu ou moins satisfaisants que les anti-VEGF. Si un traitement étiologique est possible, il pourra s'associer aux injections d'anti-VEGF (corticostéroïdes lors d'une poussée inflammatoire d'une choroïdite multifocale, par exemple).

* Rédigé par V. Gualino et S. Mrejen.

À la différence des NVC de la DMLA qui sont plus à considérer comme une affection chronique, les NVC du sujet jeune, en dehors de ceux compliquant les stries angioïdes, s'apparentent à un accident évolutif aigu. Le but du traitement est donc d'obtenir la cicatrisation la plus rapide possible du NVC. Le schéma des injections des anti-VEGF se fait classiquement « à la demande », ou pro re nata (PRN) : une seule injection, suivie d'une surveillance mensuelle permettant de décider d'éventuelles réinjections. Si la situation se stabilise, les contrôles sont progressivement

espacés. En fonction des pathologies ou de l'évolution, une seule ou plusieurs injections seront nécessaires pour arriver à la cicatrisation du NVC (un seul traitement peut suffire en cas de NVC post-traumatiques, des traitements répétés seront souvent requis en cas de NVC associés aux stries angioïdes).

Il convient, cependant, de souligner trois points fondamentaux : 1) les anti-VEGF n'ont actuellement aucune AMM dans ces indications, il y a donc nécessité de fournir au patient une information détaillée et de recueillir un consente-

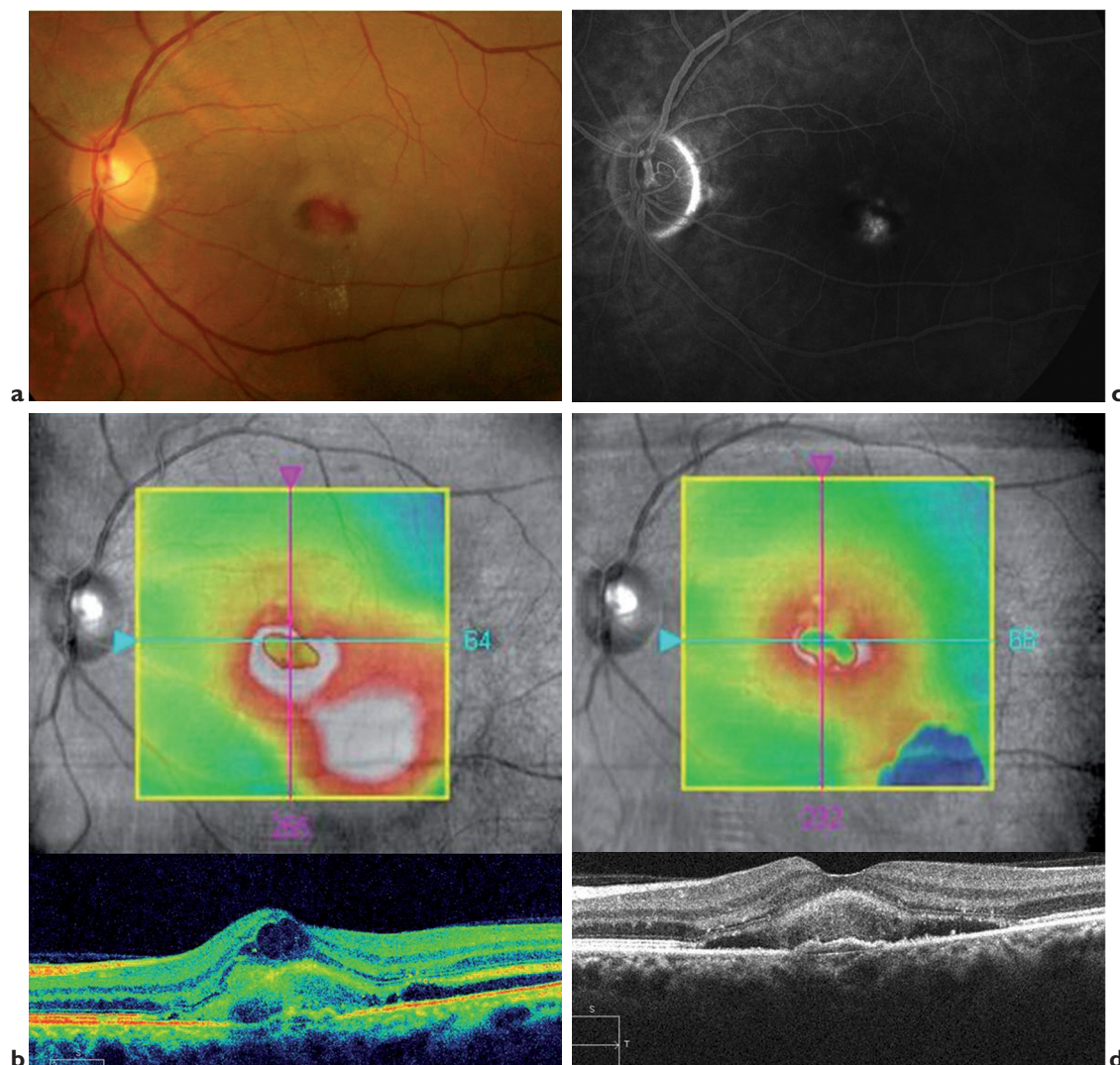


Figure 5-1. Néovascularisation idiopathique chez un homme de 38 ans. Cliché en couleurs (a) et angiographie (b) : hémorragie maculaire, néovascularisation isolée, rétrofovéolaire. OCT, avant (c) et après (d) une injection d'anti-VEGF : résorption incomplète du décollement séreux maculaire, deux autres injections seront nécessaires pour obtenir la cicatrisation complète.

ment éclairé avant de les administrer ; 2) du fait du faible nombre de cas rapportés dans la littérature, ces traitements n'ont pas fait l'objet d'une validation scientifique rigoureuse et standardisée ; et 3) l'âge de survenue de ces NVC incite à la plus grande prudence vis-à-vis de leurs potentiels effets secondaires sur le long terme (enfant, femme en âge de procréer...). Il n'en reste pas moins que les anti-VEGF sont actuellement le traitement administré en première intention dans ces affections.

Principales causes

Néovaisseaux choroïdiens idiopathiques (Figures 5-1 et 5-2)

La survenue de NVC isolés chez le sujet jeune correspond à une entité diagnostique propre dénommée néovaisseau idiopathique du sujet jeune.

On peut parler de néovaisseau accident car il survient brutalement chez une personne jeune avec un examen ophtalmologique par ailleurs normal en dehors de la lésion néovasculaire. On ne retrouve aucune prédisposition au fond d'œil ou anomalie systémique en rapport.

Épidémiologie

Après la myopie forte c'est la deuxième cause par ordre de fréquence de néovaisseaux chez les sujets de moins de 50 ans, avec une proportion de 17 % [1]. Ils se présentent classiquement lors de la 2^e ou la 3^e décennie. L'atteinte est unilatérale sans récurrence, le plus souvent. L'association des ces NVC avec une myopie, même faible, sans signe de myopie dégénérative est discutée [2]. Certains patients peuvent développer une maladie inflammatoire choroïdienne (CMF, PIC ou MEWDS) ipsilatérale ou contralatérale sur le suivi à long terme [3]. Ces néovaisseaux idiopathiques sont donc considérés par de nombreux auteurs comme des néovaisseaux inflammatoires, associés à une inflammation minimale ou masquée.

Diagnostic

La symptomatologie est franche avec une baisse d'AV, des métamorphopsies plus ou moins un scotome central. Le fond d'œil montre la lésion néovasculaire sans autre anomalie en rapport et un examen contralatéral normal. En l'absence d'hémorragie, le risque est très grand de considérer à tort le diagnostic de choroïdopathie séreuse centrale. Le recours à l'angiographie doit être la règle devant un décollement séreux rétinien du sujet jeune. L'association de l'AF et de

l'OCT retrouve les aspects classiques d'un néovaisseau. Il s'agit toujours de NVC de type 2 ou « classiques », donnant une hyperfluorescence avec visualisation fréquente d'un lacis vasculaire visible et des diffusions précoces de colorant. L'OCT matérialise le néovaisseau par un épaississement localisé de la membrane de Bruch, associé à des manifestations exsudatives. L'évolution spontanée se fait rapidement (quelques mois) vers une cicatrice fibro-atrophique.

Traitement

Le traitement de première intention est représenté par les IVT d'anti-VEGF. L'évolution est favorable si le traitement est institué rapidement sur un néovaisseau encore actif et non au stade cicatriciel. Mandal et coll. ont rapporté une série de 32 cas et retrouvent une AV stable ou un gain d'AV dans 96 % des cas ; 59 % des patients ont un gain de plus de 3 lignes d'AV. Le nombre moyen d'injections pour obtenir une cicatrization est relativement faible : 1,7 injection en moyenne [4]. Si un doute existe quant à l'activité ou non du néovaisseau, il est licite de proposer une seule injection afin de voir si un gain fonctionnel est encore possible.

Néovaisseaux idiopathiques du sujet jeune :

- 17 % des NVC du sujet de moins de 50 ans [1]
- unilatéral
- rétine saine par ailleurs
- actif/fibrose ?
- traitement : anti-VEGF en 1 à 3 injections
- meilleur pronostic que dans les NVC de la DMLA.

Choréïdite multifocale (CMF) et syndromes de pseudo-histoplasme (Figures 5-3 et 5-4)

La CMF correspond à une uvéite bilatérale chronique caractérisée par des lésions blanches choroïdiniennes à l'emporte-pièce, au pôle postérieur et en moyenne périphérie rétinienne. Les syndromes de pseudo-histoplasme sont caractérisés par des taches blanches du fond d'œil, sans manifestations inflammatoires associées.

Épidémiologie

La CMF survient typiquement chez la femme de 30 à 50 ans, avec une myopie modérée. Cette maladie est progressive et peut se compliquer au fil du temps d'une baisse d'acuité visuelle



Figure 5-2. NVC idiopathique de l'œil gauche chez une femme de 41 ans. Cliché en couleur (a), angiographie (b), coupe horizontale de l'OCT passant par la fovéola (c). L'œdème intrarétinien à l'OCT est faible et on retrouve surtout un décollement séreux rétinien qui peut évoquer au premier abord une CRSC, d'où la nécessité de réaliser une angiographie à la fluorescéine de façon systématique dans les CRSC. Après une seule injection d'anti-VEGF on observe une cicatrisation du néovaisseau au fond d'œil (d) et en OCT (e).

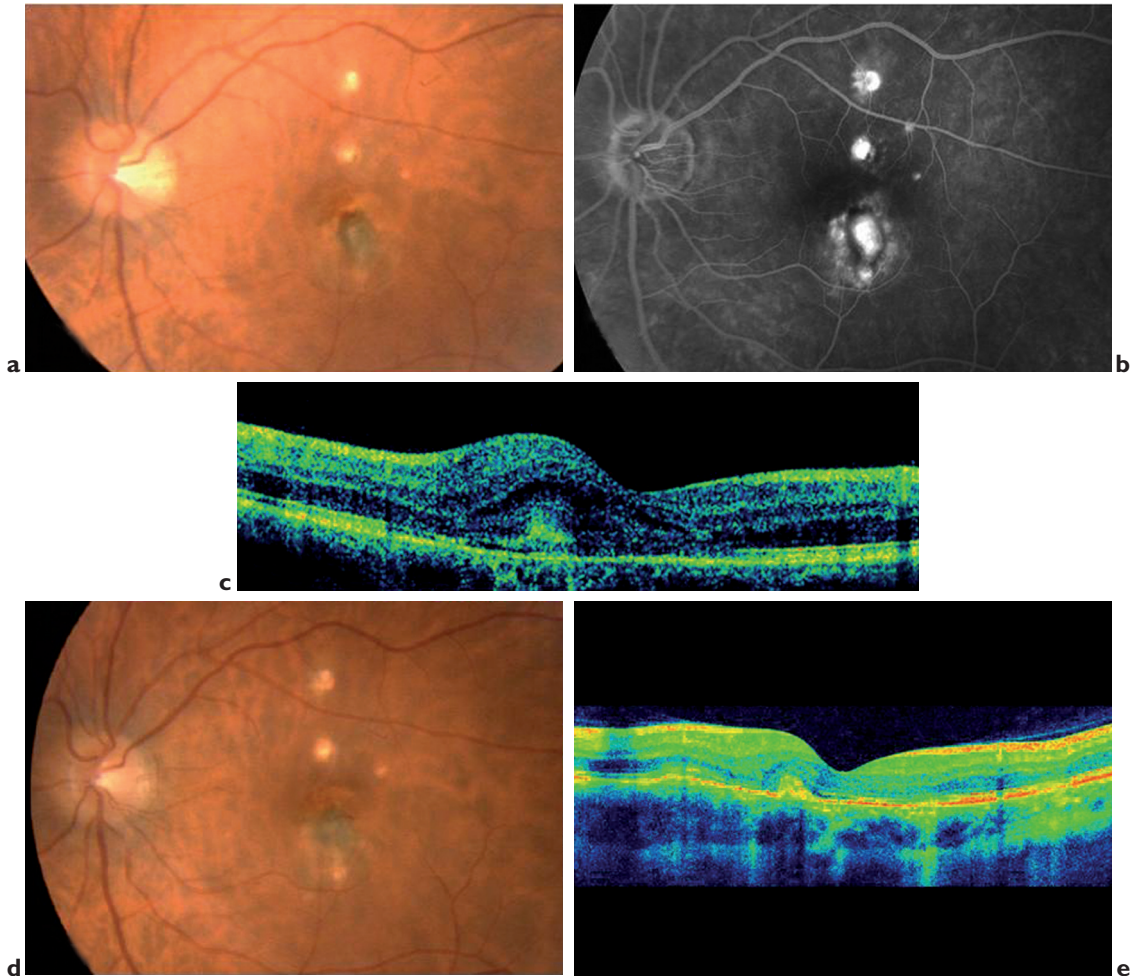


Figure 5-3. Néovaisseaux choroïdiens compliquant une choroïdite multifocale. Rétinographie en couleur (a), angiographie (b), coupe verticale de l'OCT (c). Taches blanches inflammatoires compliquées d'une néovascularisation choroidienne rétrofovéolaire. Après 2 injections d'anti-VEGF, la cicatrisation du néovaisseau est satisfaisante au fond d'œil (d) et en OCT.

par atteinte du pôle postérieur jusqu'à 70 % des cas selon les séries. La néovascularisation choroidienne est la complication la plus fréquente, survenant dans environ un tiers des cas.

Les NVC dans le cadre d'une CMF ou d'une pseudo-histoplasmose sont la troisième cause de NVC chez le sujet jeune : 12 % [1].

Diagnostic

Le diagnostic de NVC sur CMF repose sur la corrélation de l'examen clinique (BAV brutale, \pm hémorragies au FO), de l'AF et de l'OCT. Selon Kotsolois et coll., qui ont réalisé une étude corrélant l'AF et l'OCT à propos de 20 cas, il s'agit

toujours de NVC de type 2, dits « classiques ». L'OCT a mis en évidence une image hyperréfléctive sous la rétine neurosensorielle dans tous les cas, mais n'a mis en évidence une exsudation (liquide sous-rétinien ou œdème maculaire cystoïde) que dans 53,8 % des cas. L'AF est plus fiable et sensible que l'OCT pour le diagnostic de ces NVC actifs sur CMF [5].

Dans une étude rétrospective sur 122 yeux atteints de CMF, l'AV a été retrouvée inférieure ou égale à 4/10 dans 55 % des yeux, et inférieure ou égale à 1/10 dans 38 % des yeux. Les principales causes de BAV étaient : un NVC (22 %), un œdème maculaire cystoïde (11 %) et une membrane épimaculaire (7 %) [6].

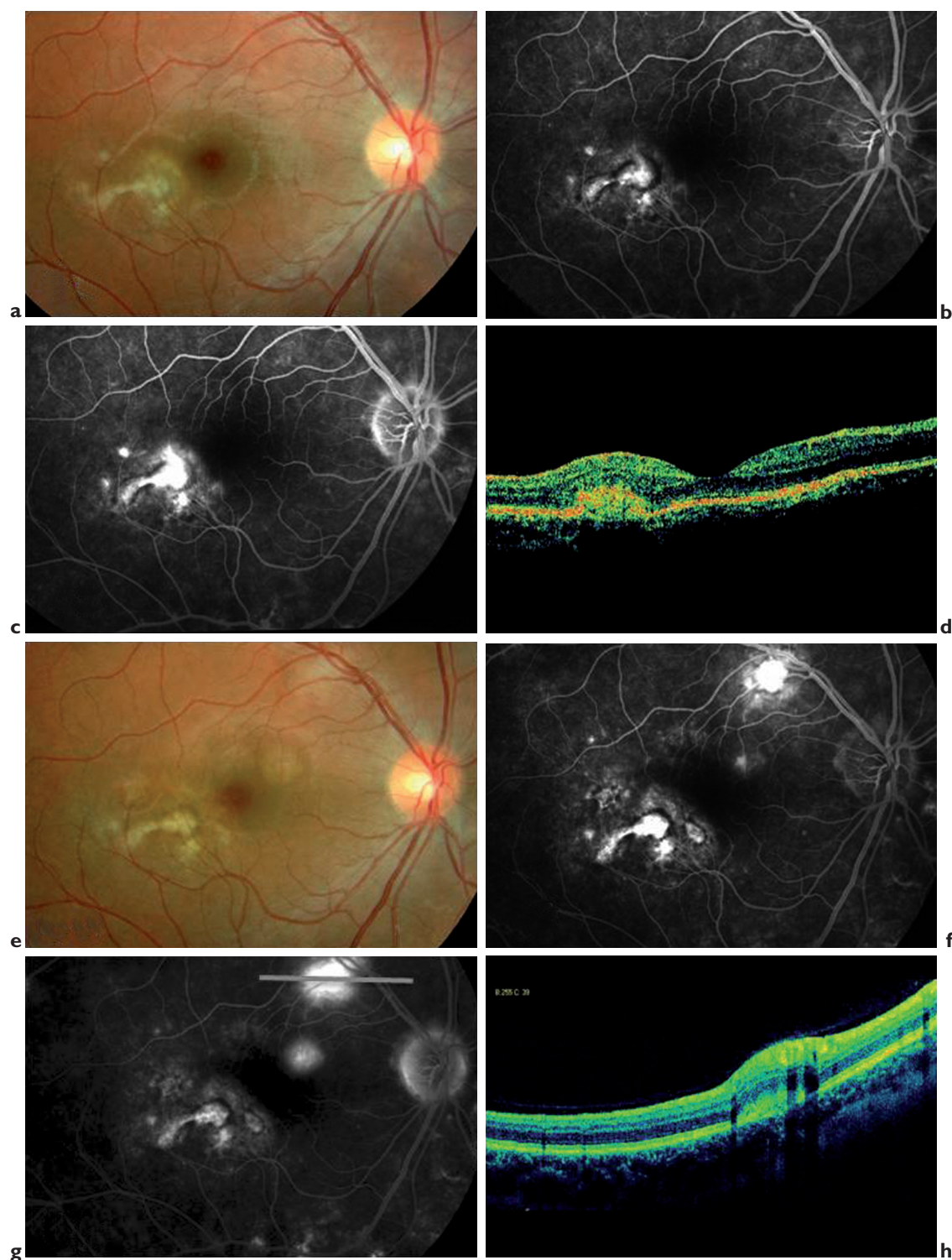


Figure 5-4. Néovascularisation compliquant une choroïdite multifocale. Rétinographie en couleur (a), angiographie (b et c), OCT (d) : les signes d'exsudation sont faibles, le diagnostic repose davantage sur l'angiographie. Trois ans plus tard (e à h), la patiente présente une poussée inflammatoire, avec deux spots au niveau de l'œil droit à ne pas confondre avec des néovaisseaux.

Traitement

Le traitement de première intention des NVC dans le cadre d'une CMF ou d'une pseudo-histoplasiose repose aujourd'hui sur les anti-VEGF. La corticothérapie et les immunosuppresseurs ont montré leur efficacité dans le traitement de l'inflammation liée à la CMF mais leur rôle sur le contrôle des NVC est controversé, à la réserve près que les immunosuppresseurs semblent diminuer le risque de récurrence de NVC, selon certains auteurs [6]. Il semble justifié d'ajouter une corticothérapie au traitement spécifique du NVC si le patient présente une inflammation active associée à la néovascularisation.

Pour déterminer le traitement le plus adéquat des NVC sur CMF, Parodi et coll. ont réalisé une étude pilote randomisée sur 27 patients pour comparer la PDT et les injections d'anti-VEGF dans le traitement des NVC sur CMF. Les résultats visuels ont été très supérieurs dans le groupe traité par bécavizumab par rapport au groupe traité par PDT, avec un suivi de 12 mois : 5 cas sur 14 dans le groupe bécavizumab contre 0 sur 13 dans le groupe PDT ont eu un gain d'AV supérieur à 3 lignes. Les patients avaient reçu 3 injections d'emblée, puis ont été retraités s'il y avait des signes d'activité du NVC à l'OCT et/ou l'AF [7]. Dans une série rétrospective de 6 patients traités par anti-VEGF (médiane 2,3 injections par œil), au terme du suivi (6 mois), 5 patients ont eu une amélioration de l'AV (moyenne de 20/30) et un a eu une baisse d'AV secondaire à une déchirure de l'épithélium pigmentaire [8].

NVC associés à la CMF ou à une pseudo-histoplasiose :

- 12 % des néovaisseaux du sujet de moins de 50 ans [1]
- un tiers des CMF se compliquent de NVC
- traitement : anti-VEGF avec souvent nécessité de plusieurs injections d'emblée
- association d'une corticothérapie si inflammation active intraoculaire associée.

Stries angioïdes

Les stries angioïdes correspondent à des zones étendues de rupture de la membrane de Bruch et sont associées à de nombreuses affections générales comme le pseudoxanthome élastique (PXE), la maladie de Paget, le syndrome d'Ehlers-Danlos ou la drépanocytose. Les stries angioïdes sont responsables d'environ 5 % des NVC du

sujet jeune [1]. Elles sont traitées dans la section suivante.

Autres causes

(Figures 5-5 à 5-7)

Les NVC chez le myope, les NVC idiopathiques et les NVC dans le cadre des CMF et des stries angioïdes représentent 96 % des cas de NVC chez un sujet de moins de 50 ans. Les 4 % restants sont représentés par de nombreuses étiologies (Tableau 5-I). Le traitement de première intention dans ces autres étiologies reste les anti-VEGF en association avec un traitement de la maladie causale si possible.

Tableau 5-I. Principales étiologies pouvant se compliquer de NVC chez le sujet de moins de 50 ans.

Étiologies idiopathiques :
Idiopathiques
Étiologies dégénératives :
Myopie
Stries angioïdes
Étiologies inflammatoires et infectieuses :
CMF, PIC, POHS
Rétinchoroïdopathie de type Birdshot
Choroïdite serpentineuse
Sarcoidose
MEWDS, AZOOR
Vogt-Koyanagi-Harada
Toxoplasmose
Tuberculose, syphilis, endophtalmies
Histoplasiose oculaire
Anomalies congénitales de la choroïdée ou de la papille :
Morning glory syndrome
Druses de la tête du nerf optique
Fossette colobomateuse
Dysversion papillaire
Colobome choroïdénien
Traumatismes :
Phototraumatismes
Cryothérapie
Photocoagulation
Radiothérapie
Rupture de la membrane de Bruch
Dystrophies rétinienues :
Maladie de Stargardt
Dystrophie vitelliforme
Rétinopathie pigmentaire
Choroïderémie
Tumeurs :
Mélanome choroïdien
Naevus
Ostéome de la choroïde
Hamartome de l'EP
Gliome du nerf optique
Divers :
Calcifications scléro-choroïdienne
Décollement de rétine chronique
Télangiectasies maculaires
Glomérulonéphrite membrano-proliférative de type II
CRSC chronique

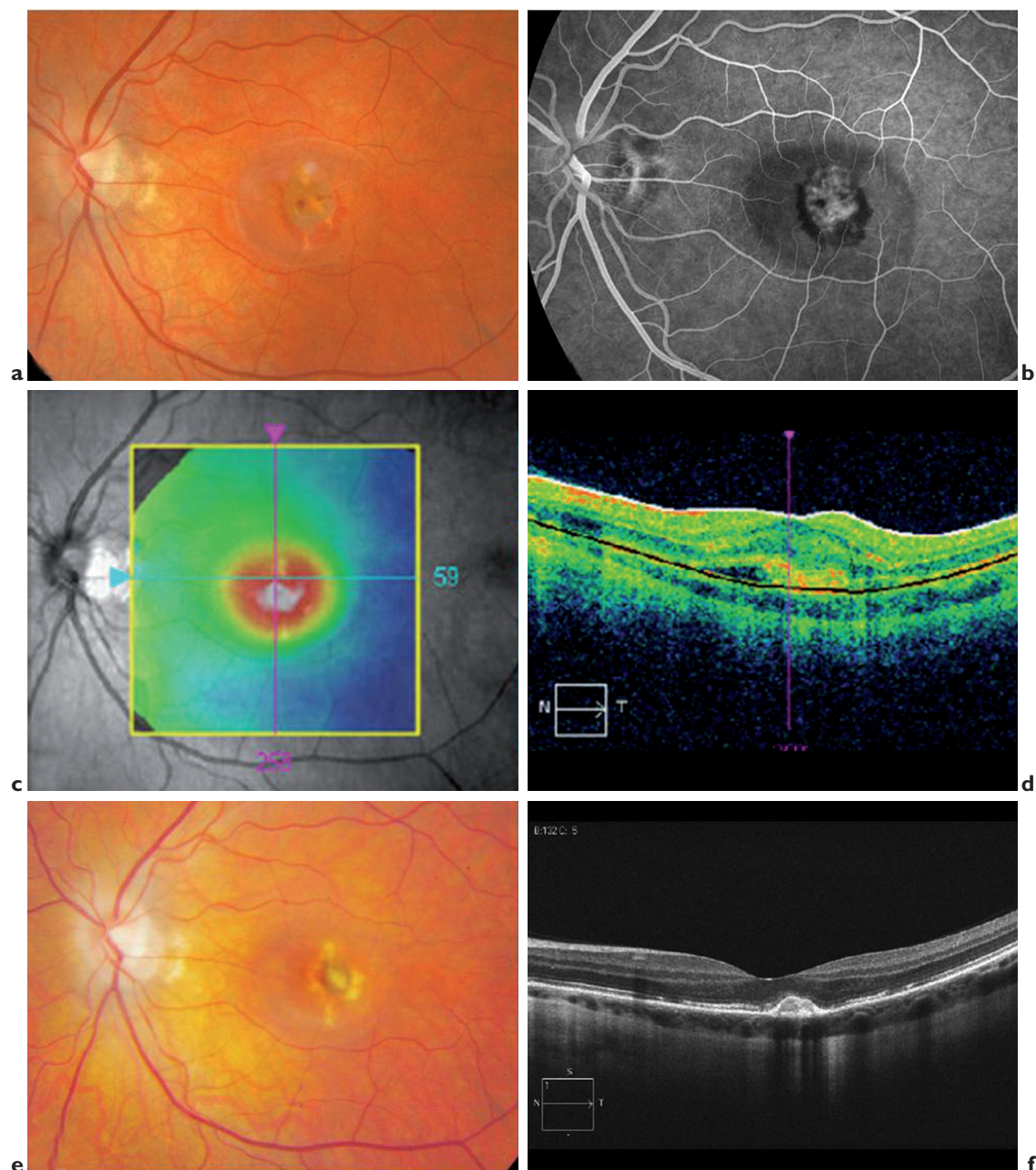


Figure 5-5. NVC compliquant un traumatisme de l'œil gauche par ballon de volley. Rétinographie en couleur (a), angiographie (b), OCT (c et d). Bonne évolution après une seule IVT d'anti-VEGF (e et f).

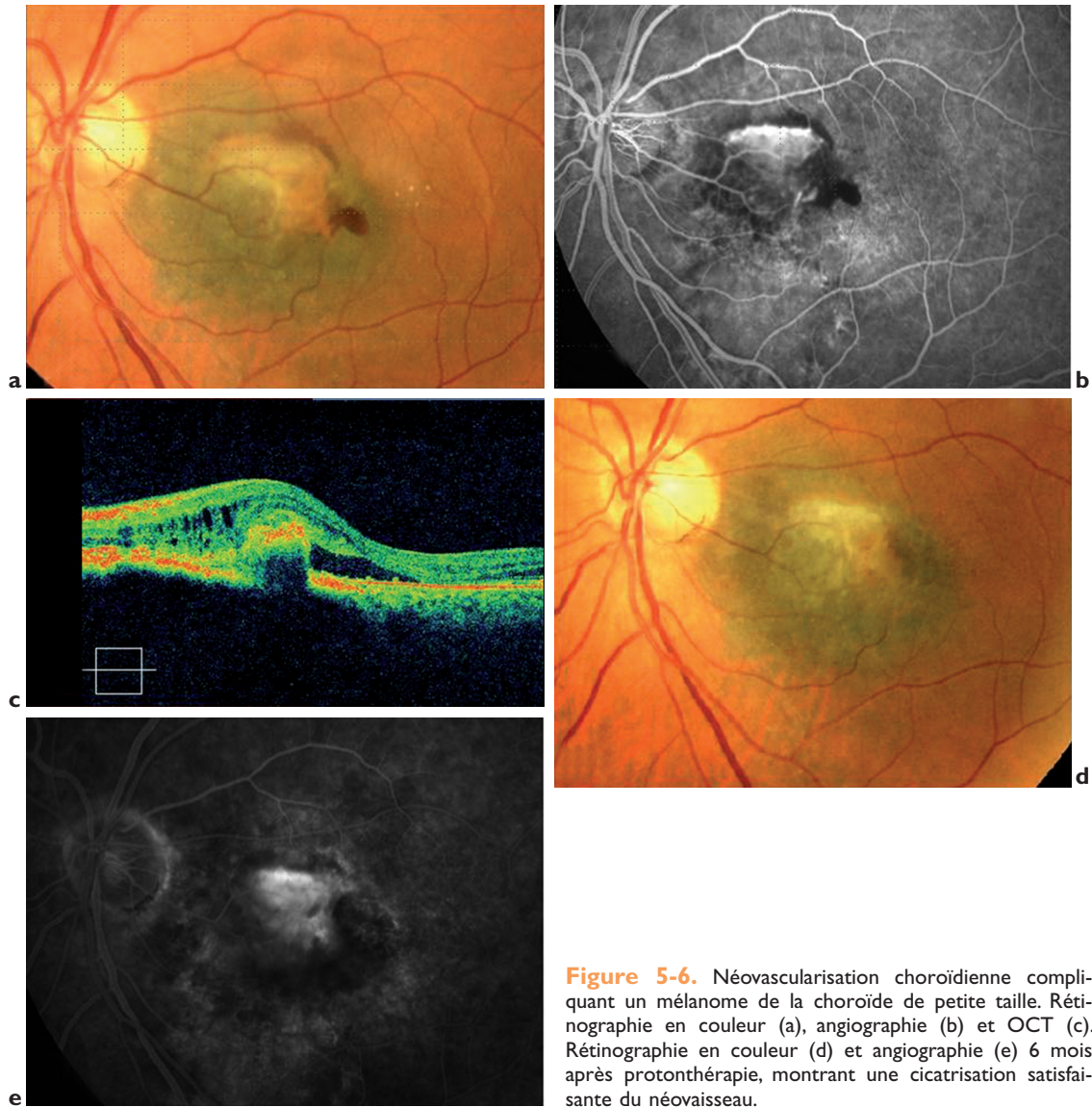


Figure 5-6. Néovascularisation choroïdienne compliquant un mélanome de la choroïde de petite taille. Rétinographie en couleur (a), angiographie (b) et OCT (c). Rétinographie en couleur (d) et angiographie (e) 6 mois après protonthérapie, montrant une cicatrisation satisfaisante du néovaisseau.

Conclusion

La survenue de NVC chez un sujet jeune peut compliquer de nombreuses pathologies. Après la myopie, il faut penser tout d'abord aux cas de NVC idiopathiques, à la choréïdite multifocale et aux stries angioïdes. Ces quatre étiologies représentent plus de 96 % des cas de NVC chez un sujet jeune [1]. Le traitement de première intention repose sur les anti-VEGF avec un schéma d'une injection à répéter à la demande (PRN), sauf pour les stries

angioïdes où un schéma de 3 injections initiales avec nouvelle injection à la demande (3 + PRN) est souvent réalisé. La surveillance associe l'AV, l'OCT, les rétinophotographies. L'AF est réalisée systématiquement pour le diagnostic (parfois associée à une ICG), elle garde souvent sa place dans la surveillance car les signes d'exsudation à l'OCT sont moins francs que dans les NVC de la DMLA.

Pris en charge de façon précoce, ces NVC sont de meilleur pronostic depuis l'arrivée des anti-VEGF.

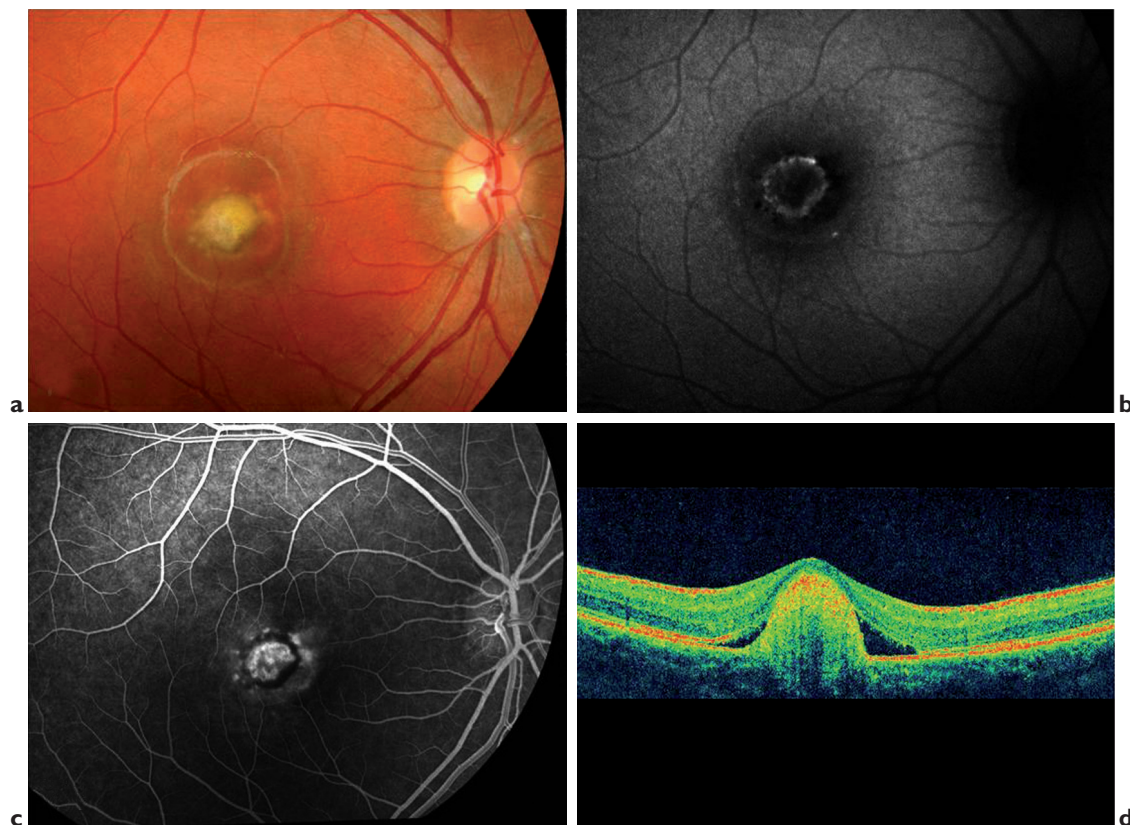


Figure 5-7. Néovascularisation compliquant une maladie de Best chez une fille de 14 ans, de découverte fortuite. Rétinographie en couleur (a), cliché en autofluorescence (b), angiographie (c), OCT (d).

- NVC du myope fort 62 % ; NVC idiopathiques 17 % ; NVC dans les CMF 12 % ; NVC dans les stries angioides 5 % ; autres 4 %.
- Bilan initial complet : photos couleurs, AV, AF, \pm ICG, OCT.
- Traitement de première intention le plus précoce possible : anti-VEGF.
- Surveillance initiale mensuelle.
- AF souvent nécessaire dans la surveillance car signes exsudatifs à l'OCT moins francs que dans les NVC de la DMLA.
- Nombre d'injections moins important que dans les NVC de la DMLA.

RÉFÉRENCES

1. COHEN SY, LAROCHE A, LEGUEN Y et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*, 1996, 103 : 1241-1244.
2. MACHIDA S, HASEGAWA Y, KONDO M et al. High prevalence of myopia in Japanese patients with idiopathic focal subretinal neovascularization. *Retina*, 2006, 26 : 170-175.
3. MACHIDA S, FUJIWARA T, MURAI K et al. Idiopathic choroidal neovascularization as an early manifestation of inflammatory chorioretinal diseases. *Retina*, 2008, 28 : 703-710.
4. MANDAL S, GARG S, VENKATESH P et al. Intravitreal bevacizumab for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125 : 1487-1492.
5. KOTSOLIS AI, KILLIAN FA, LADAS ID et al. Fluorescein angiography and optical coherence tomography concordance for choroidal neovascularisation in multifocal choroiditis. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 : 1506-1508.
6. THORNE JE, WITTENBERG S, JABS DA et al. Multifocal choroiditis with panuveitis. Incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Ophthalmology*, 2006, 113 : 2310-2316.
7. PARODI MB, IACONO P, KONTADAKIS DS et al. Bevacizumab versus Phototherapy Dynamic for choroidal neovascularization in Multifocal Choroiditis. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128 : 1100-1103.
8. FINE HF, ZHITOMIRSKY I, FREUND KB et al. Bevacizumab and ranibizumab for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. *Retina*, 2009, 29 : 8-12.

Stries angioïdes*

Généralités

Les stries angioïdes sont des lignes de rupture de la membrane de Bruch. Elles ont été initialement décrites par Doyne en 1889 [1], sous la forme de lignes irrégulières, dentelées, sombres, s'étendant de la région péripapillaire à la périphérie (Figure 5-8). Elles furent dénommées stries « angioïdes » par Knapp en 1892 [2] du fait de leur apparence suggérant un réseau vasculaire. L'association des stries angioïdes à des pathologies générales n'a été effectuée que quelques années plus tard ; ainsi, l'association au pseudoxanthome élastique (PXE) date de 1929, l'association à la maladie de Paget date de 1933, et l'association à la drépanocytose de 1959.

Si des stries angioïdes ont été retrouvées chez des enfants en bas âge, il semblerait qu'elles ne soient pas présentes à la naissance. Elles peuvent se compliquer de néovascularisation sous-rétinienne, habituellement après l'âge de 30 ans (5 % des néovaisseaux du sujet jeune [3]).

Il n'y a pas de prédominance ethnique, ni liée au sexe connue.

Les stries angioïdes sont des zones de rupture au niveau d'une membrane de Bruch épaissie, calcifiée, et anormalement fragile et cassante. La couche des fibres élastiques est la première atteinte par une surcharge calcique. La chorio-capillaire et l'épithélium pigmentaire sont atteints secondairement. La membrane de Bruch est alors le siège de cassures, au travers desquelles des néovaisseaux choroïdiens peuvent émerger. Ils peuvent être responsables d'hémorragies sous-rétiniennes, d'exsudation, d'œdème et de cicatrice fibrovasculaire.

La localisation des stries au pôle postérieur est habituellement expliquée par la convergence à ce niveau des forces de traction et d'étirement exercées sur le globe oculaire.

Étiologies

Les stries angioïdes ont été rapportées dans un très grand nombre d'affections générales, dont voici les plus fréquentes.

Pseudoxanthome élastique (PXE)

Il s'agit d'une connectivité systémique héréditaire relativement rare, qui affecte l'élastine du derme,



Figure 5-8. Stries angioïdes typiques à développement péri-papillaire. Les stries apparaissent comme un réseau brunâtre sous-rétinien fait de lignes irrégulières dans leur forme et leur trajet. Les stries s'amincissent au fur et à mesure qu'elles s'éloignent de la papille.



Figure 5-9. Pseudoxanthome élastique. Papules jaunâtres typiques observées au niveau d'un pli de flexion (coude).

des parois artérielles et de la membrane de Bruch. L'aspect cutané est celui de petites papules jaunâtres, surélevées, localisées dans le cou (aspect en poulet plumé), ou au niveau des plis de flexion (Figure 5-9). C'est de loin la maladie la plus fréquemment associée aux stries angioïdes ; dans une étude, il a été rapporté qu'environ 50 % des patients présentant des stries angioïdes étaient atteints également d'un PXE. De même, 85 % des patients atteints de PXE présentent une atteinte oculaire, généralement après l'âge de 20 ans [4]. L'association de ces deux pathologies porte le nom de « syndrome de Groenblad-Strandberg » [5]. Certaines lésions oculaires associées sont assez typiques du PXE : l'aspect en

* Rédigé par C. Zech et S. Y. Cohen.

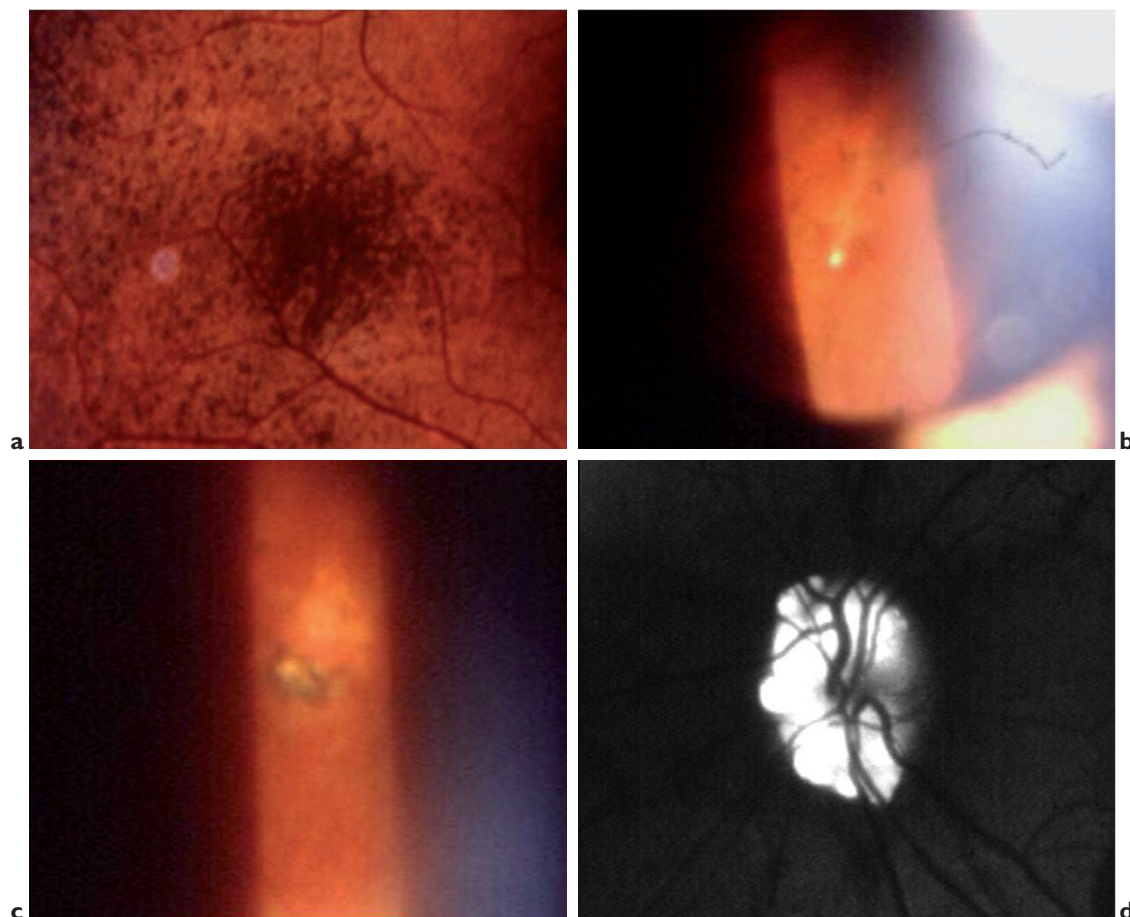


Figure 5-10. Signes associés fréquemment à la présence des stries angioïdes. Aspect de peau d'orange (a) correspondant à des mottes brunâtres profondes fréquemment développées en temporal du pôle postérieur ; corps cristallin périphérique (b), brillant, réfringent, souvent associé à un aspect en queue de comète ; tache saumon (c), correspondant à une zone focale d'altérations de l'épithélium pigmentaire, souvent périphérique ; drusen de la tête du nerf optique (d) fortement autofluorescents.

« peau d'orange », les « taches saumon », l'existence de drusen de la tête du nerf optique (Figure 5-10). Chez les sujets atteints de pseudoxanthome élastique, la lésion primitive est donc une dégénérescence des fibres élastiques de tout l'organisme, l'accumulation de calcium apparaît comme un phénomène secondaire.

Syndrome d'Ehlers-Danlos de type 6

Il s'agit d'une maladie du collagène rare. Il existe 11 sous-types (tous caractérisés par une hyperlaxité cutanée et ligamentaire), seul le type 6 est associé à des anomalies oculaires qui sont, en dehors des stries angioïdes, l'épicanthus, la fragilité oculaire aux traumatismes, le kératocône, la

myopie forte, le décollement de rétine, la sclère bleue, la subluxation du cristallin.

Maladie de Paget

Maladie métabolique osseuse chronique d'évolution progressive, elle est caractérisée par un turnover osseux excessif et désorganisé. Dans la maladie de Paget il existe, lors des remaniements de la trame osseuse, une mobilisation du calcium, qui peut se déposer sur les structures élastiques. Les stries angioïdes sont peu fréquentes (2 % des patients environ) ; par ailleurs, d'autres anomalies oculaires peuvent être associées, telles que l'atrophie optique, l'exophtalmie et les paralysies oculomotrices [6].

Drépanocytose

Il s'agit d'une hémoglobinopathie touchant préférentiellement les patients noirs. La forme homozygote (HbSS) et le trait drépanocytaire (HbAS) peuvent être associés aux stries angioïdes (1 à 2 % des cas) [7], dont la prévalence augmente après 30 ou 40 ans. Le pronostic oculaire de ces patients serait davantage lié au risque de prolifération vasculaire pré-rétinienne, les néovaisseaux sous-rétiniens n'ayant été rapportés que de façon occasionnelle. Au cours de la drépanocytose, le dépôt dans la membrane de Bruch serait plutôt un dépôt ferrique, associé probablement à une surcharge en calcium (mobilisé lors des phénomènes de compensation médullaire liés à l'anémie).

Autres étiologies plus rares

Elles sont représentées par la bêta-thalassémie, la maladie de Minkowski-Chauffard, l'abêtalipoprotéïnémie, l'acromégalie.

Aspects cliniques

Signes fonctionnels

En l'absence de complication maculaire (progression d'une strie vers la fovéa, néovaisseau sous-rétinien), les stries angioïdes sont strictement asymptomatiques.

Examen du fond d'œil

Le diagnostic de stries angioïdes est habituellement effectué dès l'examen du fond d'œil. Elles apparaissent comme des lignes irrégulières, sinueuses, plus ou moins étroites (leur taille varie de 50 à 500 microns), sous-rétiniennes, presque toujours bilatérales. Elles ressemblent parfois à des vaisseaux sanguins du fait de leur taille, leur forme, leur couleur et leur trajet.

Typiquement, les stries angioïdes ont une disposition radiaire, à point de départ péripapillaire. Elles s'étendent ensuite dans toutes les directions au pôle postérieur, plus rarement au-delà. Généralement, elles s'affinent puis disparaissent

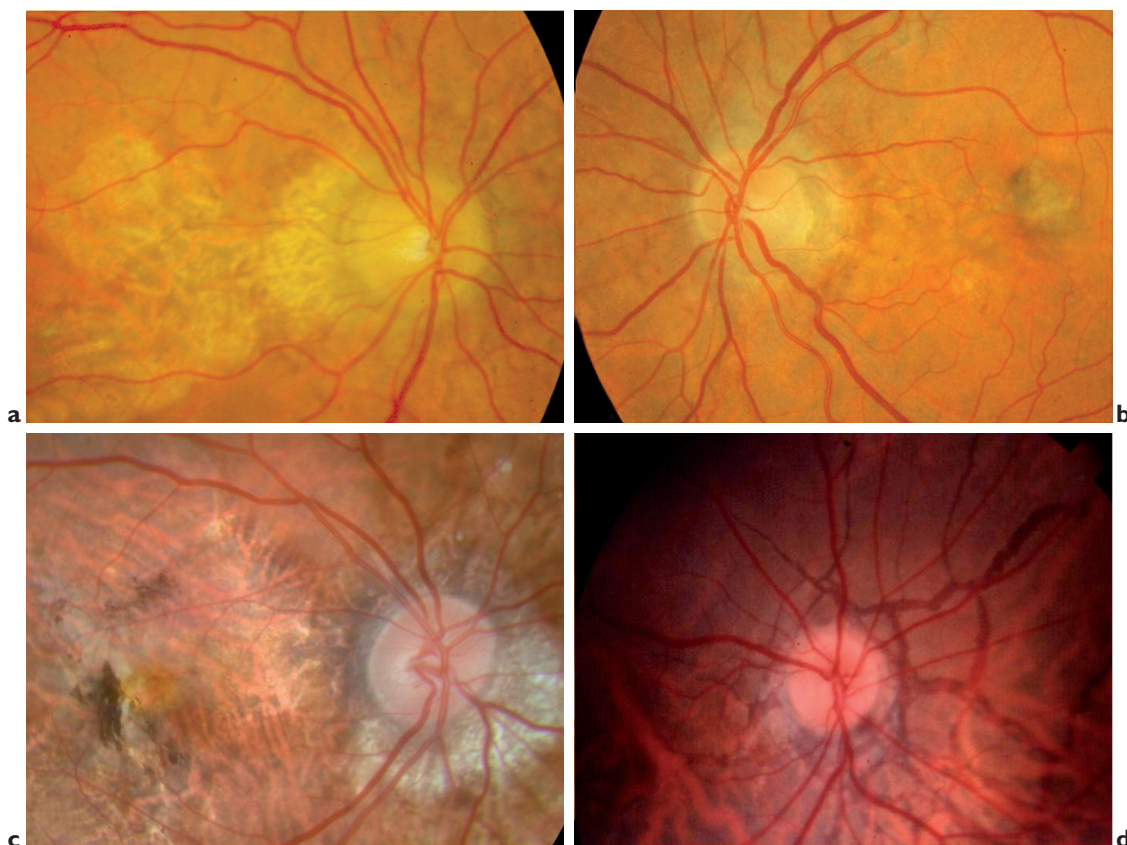


Figure 5-11. Aspects variables des stries angioïdes, allant de stries à peine visibles, très pâles (a, b), à un réseau de stries bien individualisé, avec des lignes brunes ou marron, donnant un aspect en toile d'araignée du fond d'œil (c, d).

à mesure qu'elles s'éloignent de la papille. Leur nombre est variable.

La couleur des stries angioïdes dépend de l'état de pigmentation du fond d'œil. Chez les individus peu pigmentés, elles apparaissent rouges, reflétant la pigmentation de la choroïde sous-jacente. Inversement, chez les sujets très pigmentés, elles sont de couleur marron foncé. Il arrive aussi qu'elles apparaissent grises. Certaines stries sont extrêmement sombres et présentent de nombreuses interconnexions, réalisant une image en « toile d'araignée » du fond d'œil. L'épithélium pigmentaire apparaît dépigmenté de part et d'autre des stries (Figure 5-11).

Elles ont parfois un reflet blanchâtre irrégulier, lié à la présence de tissu fibreux. À l'inverse, dans d'autres cas, les stries sont recouvertes d'une prolifération pigmentaire leur donnant un aspect noir.

Les stries angioïdes peuvent être associées à des anomalies rétinienne (Figure 5-10).

Certains patients présentent un aspect particulier de l'épithélium pigmentaire, tacheté, en mottes diffuses, jaune brun, parfois confluentes, souvent plus net en moyenne périphérie temporelle. Le terme de « peau d'orange » est utilisé pour décrire cet aspect, mais il faut préciser que les lésions avaient été décrites auparavant par d'autres auteurs. Ceci est caractéristique du PXE, sans en être pathognomonique.

De petites lésions chorioretiniennes atrophiques, rondes, à l'emporte-pièce, peuvent être observées en moyenne périphérie. Elles sont dénommées « taches saumon » ou « *punched out lesions* » (lésions effectuées au poinçon), ou lésions focales. Leur couleur varie du jaune au rosé. Elles sont parfois bordées d'un liseré hyperpigmenté, les faisant ressembler à une cicatrice de chorioret-

inite. On les retrouve dans 44 % des cas. Elles pourraient précéder le développement des stries.

Parfois, on peut trouver de petites lésions jaunâtres, rondes, sous-rétiniennes appelées « corps cristallins » ou « drusen atypiques ». Elles sont situées au pôle postérieur essentiellement dans l'aire juxtapapillaire inférieure, ou en moyenne périphérie. Elles pourraient correspondre à des déchiscences localisées dans la membrane de Bruch. On les retrouve chez 75 % des patients présentant un PXE.

Enfin, des drusen de la tête du nerf optique ont été rapportés chez certains patients présentant des stries angioïdes (jusqu'à 25 %). Ils sont bien mis en évidence par des clichés en autofluorescence ou une échographie.

Examens complémentaires

Rétinographies

Du fait de leur coloration, les stries sont habituellement bien observées en lumière verte. En revanche, elles apparaissent moins contrastées en lumière bleue, et à peine visibles en lumière rouge. En autofluorescence, les stries apparaissent hypo-autofluorescentes, mais avec des taches hyper-autofluorescentes (Figure 5-12). Ces clichés peuvent être intéressants pour rechercher des drusen de la tête du nerf optique qui apparaissent hyper-autofluorescents.

Angiographie à la fluorescéine

La réalisation d'une angiographie peut être utile au diagnostic de stries angioïdes au stade de début, lorsqu'elles sont mal visibles, notamment devant un croissant atrophique nasal de la papille d'où démarre le trajet d'une petite strie. L'aspect angiographique dépend de l'état de l'épithélium

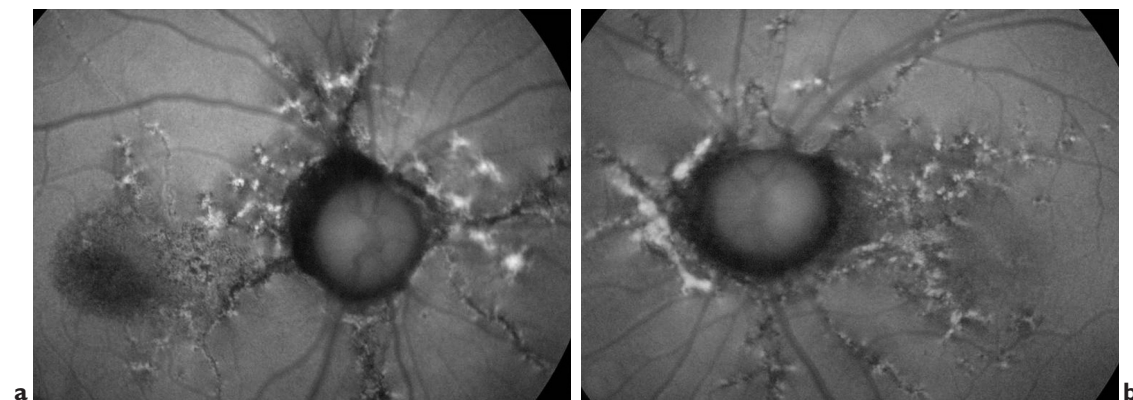


Figure 5-12. Image en autofluorescence d'un réseau de stries angioïdes. Les stries apparaissent hypo-autofluorescentes avec de nombreuses taches hyper-autofluorescentes donnant une image très inhomogène, caractéristique.

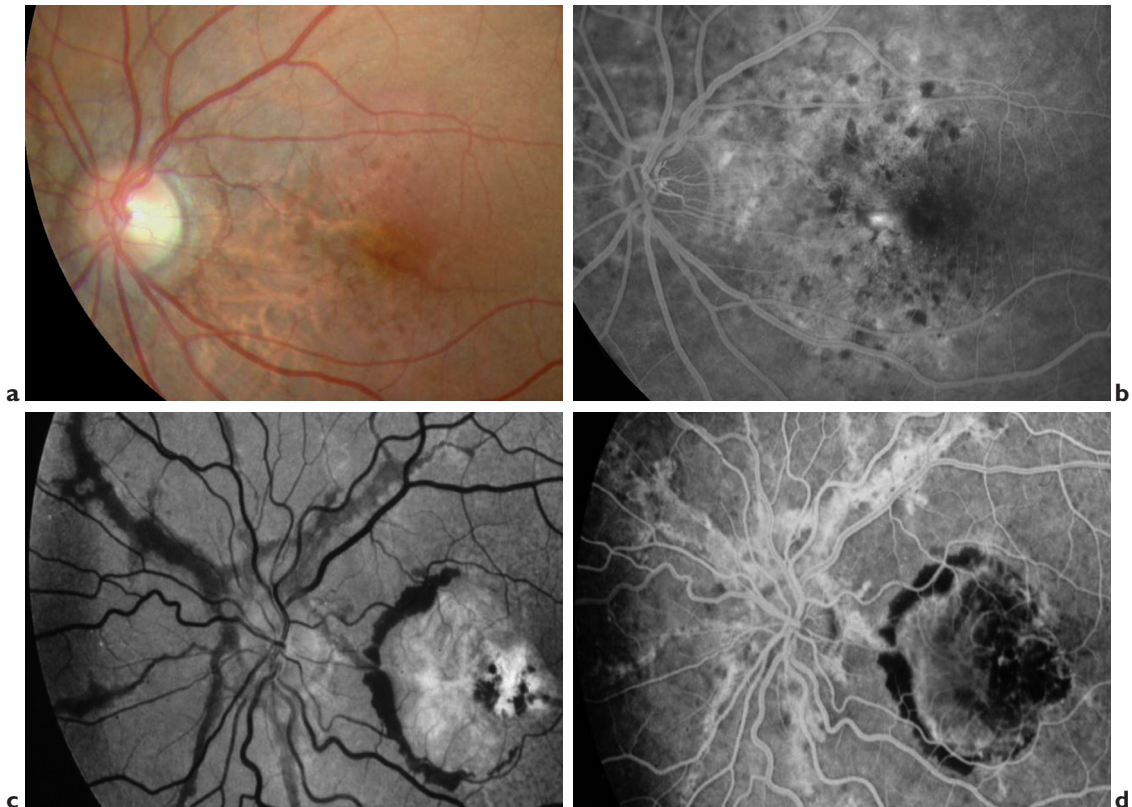


Figure 5-13. Comportement angiographique des stries angioïdes. Certaines stries sont quasiment inapparentes en angiographie, beaucoup plus marquées à l'examen du fond d'œil (a, b), d'autres vont être, au contraire, largement hyperfluorescentes (c, d).

pigmentaire (EP) sus-jacent. Il existe habituellement une atrophie de l'EP se traduisant par une hyperfluorescence précoce des stries. Le comportement angiographique reste cependant très variable d'un patient à l'autre, voire d'une strie à l'autre, ou d'un fragment de strie à l'autre, du fait de l'association de plusieurs phénomènes : masquage lié à la présence de pigment, hypofluorescence par raréfaction de la choriocapillaire, hyperfluorescence par transmission de la fluorescence choroïdienne, précoce ou retardée (Figure 5-13) [8-10].

En cas de complication néovasculaire, l'angiographie mettra en évidence une diffusion anormale du colorant, permettant de localiser le néovaisseau.

Angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

L'ICG peut aider au diagnostic de stries angioïdes dans quelques cas difficiles, en particulier chez l'enfant, permettant un diagnostic précoce. Les stries deviennent hyperfluorescentes vers 15 minutes, et le restent jusqu'aux temps tardifs ; le réseau de stries devient alors très

apparent (Figure 5-14). Les stries apparaissent plus nombreuses, plus larges et plus évidentes que sur l'angiographie à la fluorescéine ou qu'à l'examen du fond d'œil [11].

Des cas rares de stries demeurant hypofluorescentes tout au long de la séquence ont été rapportés. L'hypothèse que ces stries seraient alors récentes a été évoquée. Ainsi, les stries récentes seraient sombres, alors que les plus anciennes seraient hyperfluorescentes. D'ailleurs, il a été visualisé des stries périphériques, dont la partie proximale était hyperfluorescente, tandis que la partie la plus périphérique (donc la plus récente) demeurerait sombre [12].

D'autre part, l'ICG permet également la visualisation des signes habituellement associés aux stries, comme l'aspect en « peau d'orange » qui apparaît beaucoup plus fréquent qu'il ne l'était en fluorescéine, et plus étendu ; les « taches saumon » peuvent apparaître hypofluorescentes en ICG [12].

Enfin, en cas de complication néovasculaire, le néovaisseau pourra être mieux visible qu'en AF, notamment s'il est masqué par une hémorragie.

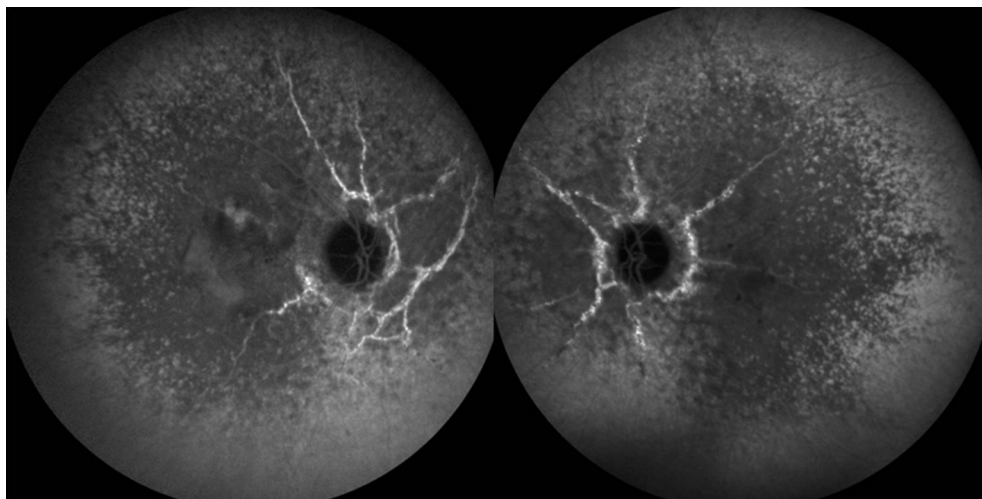


Figure 5-14. Réseau de stries angioides bien visualisées au temps tardif de l'angiographie au vert d'indocyanine. On note un réseau de stries irrégulières, très hyperfluorescentes. On note par ailleurs un aspect sombre, en mottes, de l'épithélium pigmentaire correspondant à un aspect diffus de « peau d'orange ».

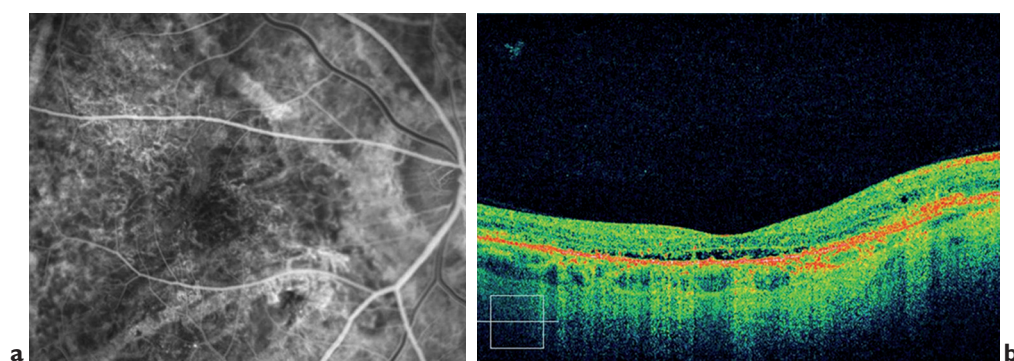


Figure 5-15. Stries angioides non compliquées de néovascularisation choroïdienne, associées à un décollement séreux rétinien. Angiographie à la fluorescéine (a), coupe horizontale de l'OCT (b). Il n'existe pas de fluorescence anormale en dehors de la coloration des stries angioides (a), l'OCT correspondant montre une petite lame de décollement séreux rétinien (b).

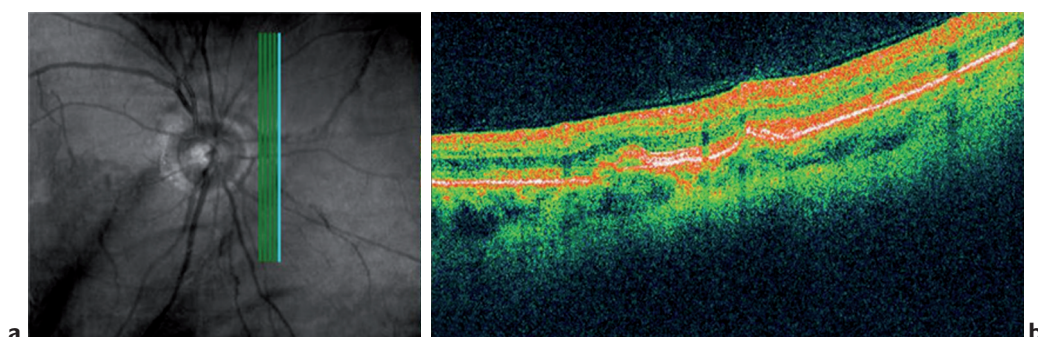


Figure 5-16. Aspect OCT des stries angioides non compliquées. Coupes verticales passant en nasal de la papille (a). L'image obtenue montre un aspect bosselé, irrégulier, de la couche profonde, sans anomalie exsudative associée (b).

OCT

Il peut parfois aider à la confirmation du diagnostic de néovaisseau sous-rétinien (hyperréflexivité sous-rétinienne) compliquant les stries angioïdes. Récemment, des décollements séreux associés à des dépôts de matériels sous-rétiniens ont été rapportés [13]. Ces décollements plans, très fins (Figure 5-15), ne doivent pas être confondus avec ceux accompagnant la néovascularisation choroïdienne. En dehors de ces complications, les coupes passant par les stries montrent une petite surélévation de la couche profonde, sans décollement séreux associé (Figure 5-16).

Évolution et pronostic

Avec le temps, les stries augmentent de longueur ; il n'y a pas de données disponibles dans la littérature sur leur vitesse de croissance. Par ailleurs, elles ont tendance à s'assombrir, devenant alors moins visibles au fond d'œil.

Mais le pronostic des stries angioïdes est réservé car l'altération visuelle se produit chez plus de 70 % des patients à la suite de l'apparition d'un néovaisseau choroïdien, d'une rupture de la choroïde, ou une atteinte de la fovéa par une strie.

Rupture de la choroïde post-traumatique

Elle peut se produire après un traumatisme oculaire relativement banal, entraînant une hémorragie sous-fovéale et une cicatrice ultérieure (Figure 5-17).



Figure 5-17. Stries angioïdes révélées par un traumatisme mineur. L'examen du fond d'œil montre des stries angioïdes mais également de nombreuses hémorragies sous-rétiniennes.

Néovaisseaux sous-rétiniens

(Figures 5-18 à 5-21)

Ils représentent environ 5 % des néovaisseaux des sujets de moins de 50 ans [3]. Ils surviennent dans 70 à 86 % des cas de stries angioïdes, vers l'âge de 40 ans. La fréquence de survenue des néovaisseaux est variable selon la maladie associée aux stries angioïdes : ils sont habituels en cas de PXE, mais particulièrement rares en cas de drépanocytose. Les néovaisseaux sont fréquemment révélateurs des stries angioïdes (Figure 5-18). En l'absence de traitement, les patients évoluent vers la cécité légale en moins d'un an (Figure 5-19). Le risque de bilatéralisation est compris entre 40 et 60 %.

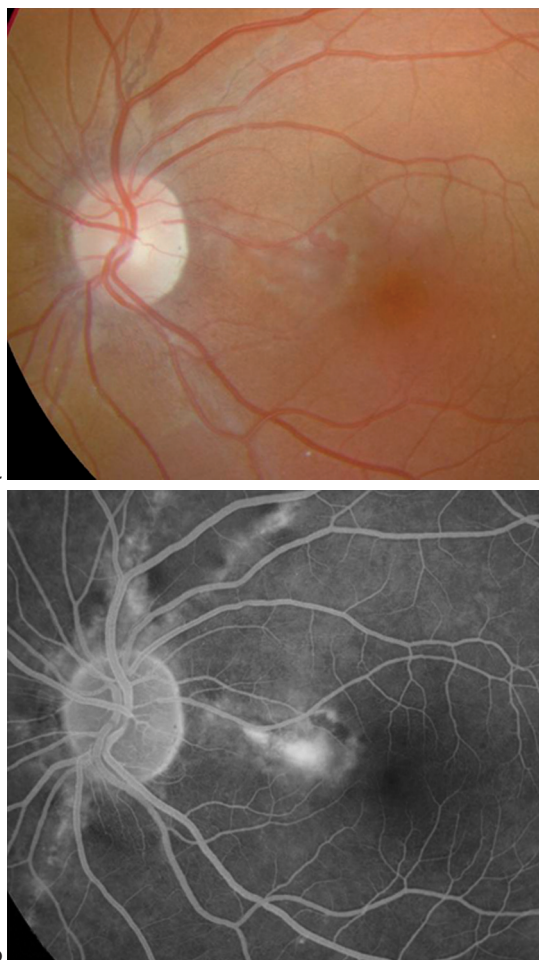


Figure 5-18. Stries angioïdes révélées par des métamorphosies et une petite baisse de vision. L'examen du fond d'œil (a) révèle les stries angioïdes et une lésion hémorragique para-centrale. L'angiographie (b) confirme l'existence de stries et d'une néovascularisation choroïdienne associée.

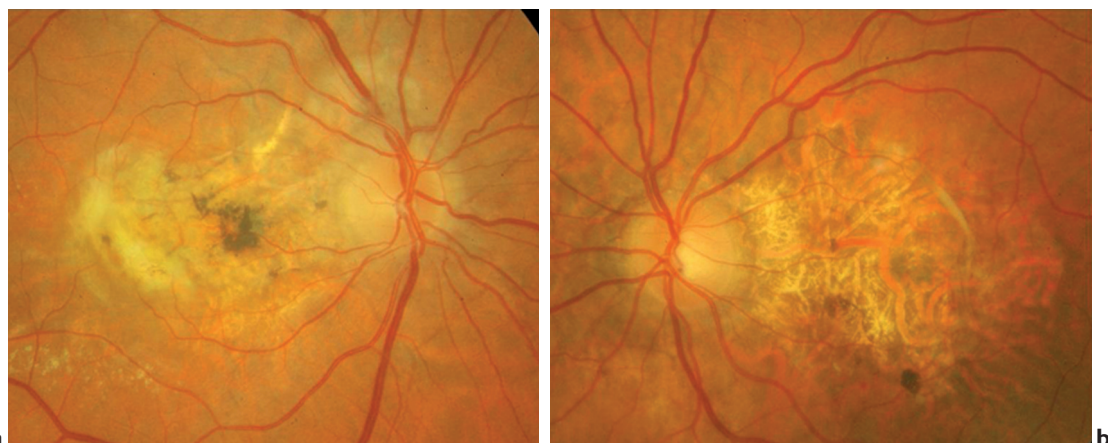


Figure 5-19. Stades tardifs de stries angioides compliquées de néovaisseaux ayant évolué vers une cicatrice fibrovasculaire (a) ou fibro-atrophique (b).

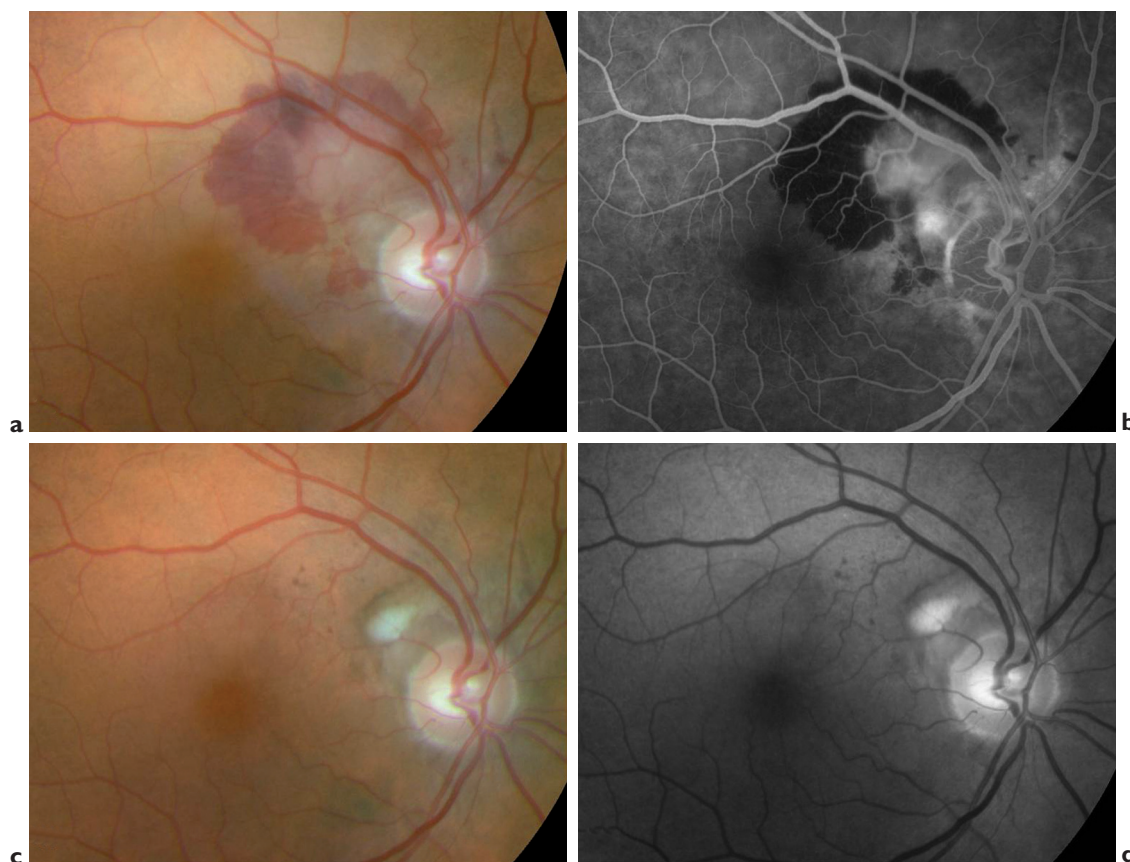


Figure 5-20. Néovascularisation choroïdienne juxtapapillaire fortement hémorragique ayant bien réagi à trois injections de ranibizumab. Avant traitement, on observe une lésion grisâtre juxtapapillaire, associée à une couronne hémorragique (a), l'angiographie confirme une néovascularisation choroïdienne active (b). Les clichés en couleur (c) et en lumière verte (d), réalisés après traitement, sont très rassurants, ne montrant plus d'hémorragie, mais une simple cicatrice fibreuse rétractée.

Une étude a permis de préciser certains facteurs de risque de survenue de ces néovaisseaux : âge élevé du patient, réseau de stries extrêmement dense, longues stries et stries situées à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula.

En cas de néovaisseaux, les patients deviennent symptomatiques : baisse d'acuité visuelle, métamorphopsies. L'examen du fond d'œil met en évidence un décollement séreux rétinien maculaire, souvent grisâtre et typiquement bordé d'hémorragies sous-réiniennes.

L'angiographie à la fluorescéine confirme le diagnostic et précise la topographie des néovaisseaux (Figures 5-18, 5-20 et 5-21), qui est fréquemment inter-papillomaculaire. En cas d'hémorragie associée, l'ICG permettra de mieux mettre en évidence le néovaisseau.

Les néovaisseaux compliquant les stries angioïdes ont une sévérité qui s'apparente plus à ce que l'on observe au cours d'une DMLA qu'au cours des néovaisseaux idiopathiques. En effet, il s'agit de néovaisseaux compliquant une atteinte rétinienne

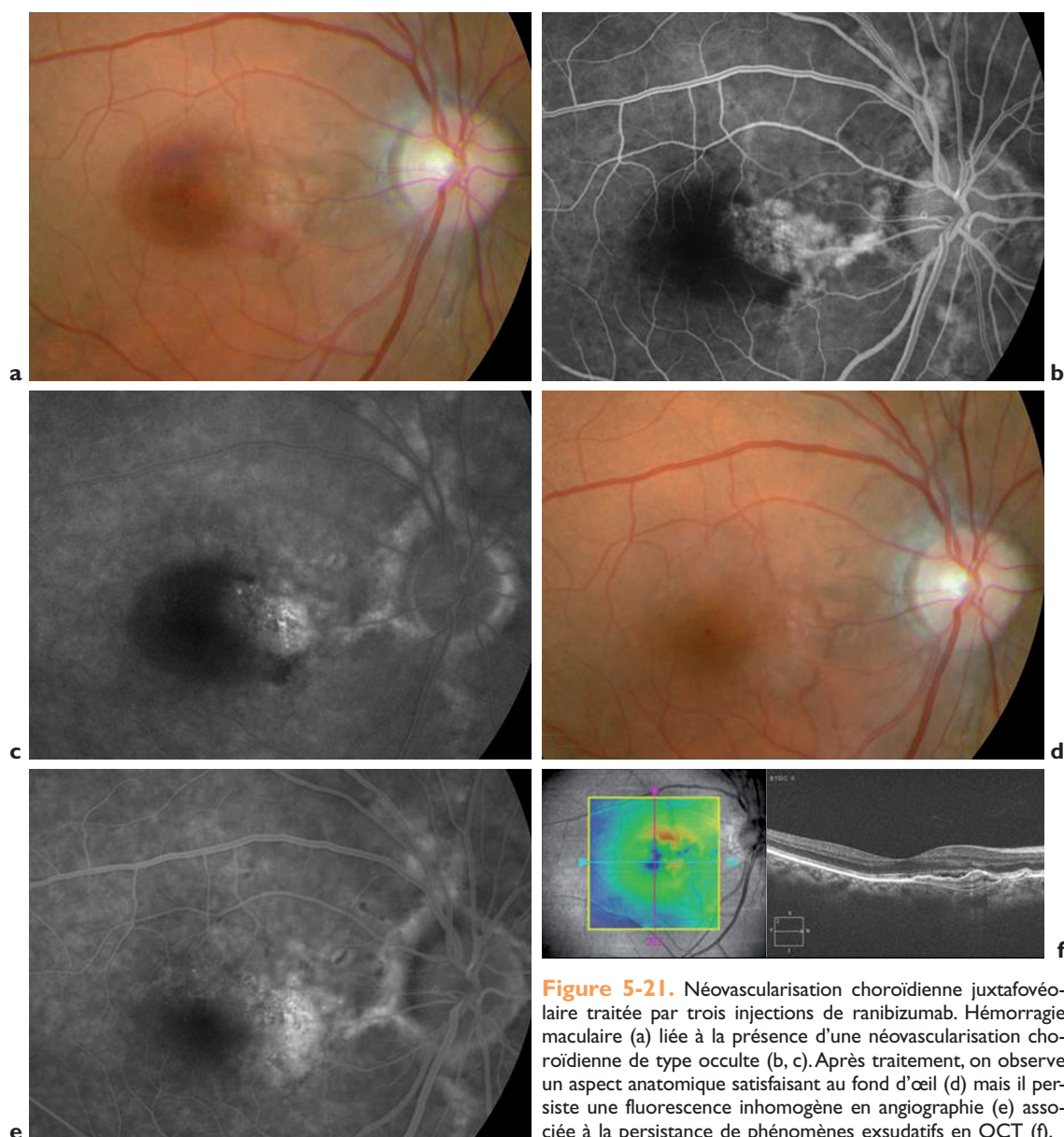


Figure 5-21. Néovascularisation choroidienne juxtafovéolaire traitée par trois injections de ranibizumab. Hémorragie maculaire (a) liée à la présence d'une néovascularisation choroidienne de type occulte (b, c). Après traitement, on observe un aspect anatomique satisfaisant au fond d'œil (d) mais il persiste une fluorescence inhomogène en angiographie (e) associée à la persistance de phénomènes exsudatifs en OCT (f).

diffuse, et non pas une maladie localisée de la rétine [14].

En l'absence de traitement, le pronostic fonctionnel est très défavorable [16, 17]. Une étude, dans laquelle 30 yeux étaient traités par laser et 11 yeux étaient non traités, a montré que les yeux non traités évoluaient vers une acuité visuelle limitée à « compte les doigts » [15].

Traitement

En l'absence de complications, les stries angioïdes sont asymptomatiques et ne requièrent aucun traitement. Il est simplement recommandé aux patients d'éviter de pratiquer des activités à risque de traumatisme oculaire, en particulier les sports de contact, et de porter des lunettes pour les jeux de ballon, afin de minimiser le risque d'hémorragie sous-rétinienne qui peut survenir même après un traumatisme mineur.

Un traitement n'est donc envisagé qu'en cas de complication, en particulier devant l'apparition de néovaisseau choroïdien.

Photocoagulation directe

Ce traitement a été le seul disponible pendant longtemps ; il était proposé en cas de néovaisseau extra- et juxtafovéolaire. Il a pu permettre une régression du néovaisseau et une stabilisation de l'acuité visuelle, ou un ralentissement de la baisse d'acuité visuelle [16]. Cependant il était souvent nécessaire de retraiter, le taux de récurrence étant majeur (88 % à 5 ans). À terme, l'élargissement de la cicatrice laser était responsable d'un scotome qui finalement impliquait la zone avasculaire centrale.

Thérapie photodynamique (PDT)

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de ce traitement. Les résultats initiaux étaient assez encourageants [17, 18]. Mais rapidement, la PDT est apparue comme un moyen de ralentir la progression de la maladie sans stopper l'évolution du néovaisseau, aboutissant à l'élargissement de la membrane néovasculaire, avec baisse d'acuité visuelle et finalement installation d'une cicatrice disciforme [19]. La PDT a été utilisée en cas de néovaisseaux rétrofovéolaires, mais aussi extra- et juxtafovéolaires.

Injection intravitréenne (IVT) d'anti-VEGF

Elle est utilisée depuis plus de 4 ans dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de patients atteints de DMLA et a montré son efficacité,

permettant dans certains cas de stopper l'évolution du néovaisseau (Figure 5-20 et 5-21).

Les premières publications concernant le traitement par IVT des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes datent de 2006. Il s'agit essentiellement d'IVT d'anti-VEGF qui, dans cette indication, permettent dans la grande majorité des cas de stabiliser l'acuité visuelle, voire parfois d'obtenir un gain d'acuité visuelle significatif.

Plusieurs petites séries de patients traités par bévécizumab ont été publiées [19-23], rapportant une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle dans plus de 80 % des cas. Bhatnagar et coll. [20] (9 yeux, dont 6 [66 %] avaient précédemment été traités par PDT, 6 mois de suivi), Wiegand et coll. [21] (9 yeux, 18 mois de suivi), Neri et coll. [22] (11 yeux, 23,8 mois de suivi), Sawa et coll. [23] (15 yeux, 19 mois de suivi), Myung et coll. [24] (9 yeux, 28,6 mois de suivi) ont rapporté respectivement 100 %, 88,8 %, 100 %, 87 % et 100 % de stabilisation ou amélioration d'acuité visuelle à la fin du suivi. Le traitement consistait en 1 IVT de 1,25 mg/0,05 ml de bévécizumab, et d'éventuels retraitements étaient décidés par l'opérateur en fonction de l'acuité visuelle, de l'épaisseur rétinienne en OCT et de la diffusion en angiographie. Il ressort de ces différentes séries que, quelle que soit la durée du suivi, les récurrences sont fréquentes (33 %) [23], avec parfois apparition de nouveaux néovaisseaux (20 %) [23], et ce souvent dans les 4 mois suivant la dernière IVT [22, 23]. Un suivi rapproché est donc nécessaire. Par ailleurs, il semblerait que les patients ayant précédemment bénéficié de PDT répondent aussi bien aux IVT que des patients « naïfs » [20].

Plus récemment ont été publiées des séries de patients traités par ranibizumab [25-27]. La plus grande série, celle de Mimoun et coll. [25], a inclus 35 yeux, avec un suivi moyen de 24 mois. Le critère principal dans chaque série est la stabilisation ou l'amélioration de l'acuité visuelle, obtenue dans 89 % des cas dans la série de Vadalà et coll. [26], 93 % pour Ladas et coll. [27] et 85,7 % pour Mimoun et coll. [25]. Le schéma suggéré par l'étude PrONTO (3 IVT mensuelles initiales, puis traitement en fonction de l'acuité visuelle, l'épaisseur maculaire en OCT, et la présence d'une diffusion en angiographie) est le plus employé.

Il ressort également de ces études qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre d'une part les patients naïfs de tout traitement et ceux ayant été traités précédemment notamment par PDT, d'autre part entre les patients atteints de PXE et les patients non atteints.

Dernièrement, Artunay et coll. [28] ont évalué l'efficacité d'un traitement combiné IVT de ranibizumab et PDT demi-fluence, sur une série de

10 yeux. Les résultats sont similaires aux précédents : 90 % de stabilisation ou d'amélioration de l'acuité visuelle.

On retrouve seulement deux publications rapportant les résultats de néovaisseaux traités par pégaptanib de sodium (0,3 mg/90 ml), permettant une inactivation des néovaisseaux et une stabilisation, voire amélioration, de l'acuité visuelle [29, 30].

Ainsi, les anti-VEGF en intravitréen représentent le premier traitement permettant une stabilisation, voire une amélioration de l'acuité visuelle en cas de néovaisseau associé aux stries angioïdes. Les résultats semblent donc bien meilleurs qu'avec le laser ou la PDT (même s'il ne s'agit que de petites séries et malgré l'absence de groupes contrôle), notamment du fait que les anti-VEGF permettent de stopper (provisoirement) l'évolution du néovaisseau tout en préservant au maximum l'intégrité des structures rétinienne, évitant l'apparition de cicatrices centrales. Cependant, un suivi régulier et prolongé est indispensable.

RÉFÉRENCES

- DOYNE RW. Choroidal and retinal changes : the result of blows on the eye. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1889, 9 : 128-131.
- KNAPP H. On the formation of dark angiod streaks as an unusual metamorphosis of rétinale hemorrhage. *Arch Ophthalmol*, 1892, 26 : 289-292.
- COHEN SY, LAROCHE A, LEGUEN Y et al. Etiology of choroidal neovascularization on young patients. *Ophthalmology*, 1996, 10 : 1241-1244.
- CLARKSON JG, ALTMAN RD. Angioid streaks. *Surv Ophthalmol*. 1982, 26 : 235-246.
- GROENBLAD E. Angioid streaks. *Acta Ophthalmol*, 1929, 7 : 329.
- DABBS TR, SKJODT K. Prevalence of angiod streaks and other ocular complications of Paget's disease of bone. *Br J Ophthalmol*, 1990, 74 : 579-582.
- NAGPAL KC, ASDOURIAN G, GOLDBAUM M et al. Angioid streaks and sickle haemoglobinopathies. *Br J Ophthalmol*, 1976, 60 : 31-34.
- SMITH JL, GASS JD, JUSTICE J Jr. Fluorescein fundus photography of angiod streaks. *Br J Ophthalmol*, 1964, 48 : 517-521.
- SAWA M, OBER MD, FREUND KB, SPAIDE RF. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology*, 2006, 113 : 814-820.
- FEDERMAN JL, SHIELDS JA, TOMER TL. Angioid streaks II. Fluorescein fundus features. *Arch Ophthalmol*, 1975, 93 : 951-962.
- QUARANTA M, COHEN SY, KROTT R et al. Indocyanine green videoangiography of angiod streaks. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119 : 136-142.
- PECE A. Angioid streaks. In Yannuzzi LA, Flower RW, Slakter JS. *Indocyanine green angiography*. St Louis, Mosby, 1997, pp 319-328.
- ZWEIFEL SA, IMAMURA Y, FREUND KB, SPAIDE RF. Multimodal fundus imaging of pseudoxanthoma elasticum. *Retina*, 2011, 31 : 482-491.
- FAJNKUCHEN F. Stries angioïdes. In : Fajnkuchen F, Cohen SY. *La rétine médicale de la clinique au traitement*. Med'com, 2010 : 95-98.
- GELISKEN O, HENDRIKSE F, DEUTMAN AF. A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angiod streaks. *Am J Ophthalmol*, 1988, 105 : 299-303.
- PECE A, AVANZA P, GALLI L, BRANCATO R. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in angiod streaks. *Retina*, 1997, 17 : 12-16.
- SICKENBERG M, SCHMIDT-ERFURTH U, MILLER JW et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angiod streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118 : 327-336.
- KARACORLU M, KARACORLU S, OZDERMIR H, MAT C. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angiod streaks. *Am J ophthalmol*, 2002, 134 : 360-366.
- HEIMANN H, GELISKEN F, WACHTLIN J et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization associated with angiod streaks. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243 : 1115-1123.
- BHATNAGAR P, FREUND KB, SPAIDE RF et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina*, 2007, 27 : 897-902.
- WIEGAND TW, ROGERS AH, MCCABE F et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of choroidal neovascularisation in patients with angiod streaks. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93 : 47-51.
- NERI P, SALVOLINI S, MARIOTTI C et al. Long-term control of choroidal neovascularisation secondary to angiod streaks treated with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol*, 2009, 93 : 155-158.
- SAWA M, GOMI F, TSUJIKAWA M et al. Long-term results of intravitreal bevacizumab injection for : choroidal neovascularization secondary to angiod streaks. *Am J Ophthalmol*, 2009, 148 : 584-590.
- MYUNG JS, BHATNAGAR P, SPAIDE RF et al. Long-term outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina*, 2010, 30 : 748-755.
- MIMOUN G, TILLEUL J, LEYS A et al. Intravitreal Ranibizumab for Choroidal Neovascularization in Angioid Streaks. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150 : 692-700.
- VADALÀ M, PECE A, CIPOLLA S et al. Angioid streak-related choroidal neovascularization treated by intravitreal ranibizumab. *Retina*, 2010, 30 : 903-907.
- LADAS ID, KOTSOLIS AI, LADAS DS et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angiod streaks. *Retina*, 2010, 30 : 1185-1189.
- ARTUNAY O, YUZBASIOGLU E, RASIER R et al. Combination treatment with intravitreal injection of ranibizumab and reduced fluence photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to angiod streaks : preliminary results of 12-month follow-up. *Retina* 2011, Mars 9.
- MOLINA GUILBERT I, CALVO-GONCALVES C, RECHE-FRUTOS J et al. Intravitreal pegaptanib sodium in choroidal neovascularization secondary to angiod streaks. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87 : 581-582.
- CEKİÇ O, GÖÇMEZ E, KOCABORA MS. Management of CNV in angiod streaks by intravitreal use of specific anti-VEGF 165 aptamer (pegaptanib sodium) : long-term results. *Curr Eye Res*, 2011, 36 : 492-495.

Index

A

Abêtalipoprotéïnémie, 266
Acromégalie, 266
Anti-VEGF, 249, 273
Atrophies choriorétiniennes, 210

B

Bêthalthassémie, 266

C

Cavitations
 choroïdiennes péripapillaires, 224
 intrachoroïdiennes, 204
Choroïdite multifocale, 256
Choroïdose myopique, 198, 207
Conus myopique, 207
Corps cristallins, 267
Croissant péripapillaire, 198

D

Décollement(s)
 fovéolaire, 222
 séreux rétiniens, 234
Dame shaped macula, 238
Drépanocytose, 264, 266
Drusen de la tête du nerf optique, 267
Dysversion papillaire, 229

E

Excavation, 224

F

Fovéoschisis, 221

H

Hémorragies maculaires, 202, 224

M

Macula bombée, 223, 238
Maladie
 de Minkowski-Chauffard, 266
 de Paget, 264, 265
Mapping incomplet, 232
Membrane(s)
 de Bruch
 – ligne de rupture, 202
 – rupture, 211, 224
 épimaculaires, 222
Microplis vasculaires, 228

N

Néovaisseaux
 choroïdiens
 – idiopathiques, 256
 – maculaires, 224
 sous-rétiniens, 270
Néovascularisation choroïdienne
 du myope fort, 243
 du sujet jeune, 254

P

Peau d'orange, 267

Photocoagulation, 247, 273
Plis choroïdiens, 235
Pseudo-xanthome élastique, 264

R

Rétinoschisis maculaire, 221
Rupture de la membrane de Bruch, 211, 224
spontanées, 246

S

Staphylome, 199
inférieur, 229
myopique, 217

Stries angioïdes, 260, 264
Syndrome
d'Ehlers-Danlos, 265
de pseudo-histoplasmose, 256

T

Tache de Fuchs, 245
Thérapie photodynamique (PDT), 248
Tractions vitréomaculaires, 222
Trou maculaire lamellaire, 221

V

Vasculopathie polypoïdale choroïdienne, 234

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est passée en trois décennies du statut de maladie incurable, souvent confondue avec le déclin inéluctable dû au vieillissement, à celui de principal problème de santé publique en ophtalmologie dans les pays développés.

Beaucoup de choses ont changé. Tout d'abord, la population atteinte n'a cessé de croître. De plus, le problème apparaît plus aigu car les septuagénaires d'aujourd'hui ne sont plus ceux d'hier, dans leurs activités et leurs ambitions. Les causes ou les facteurs favorisants de la DMLA sont mieux connus. Le diagnostic des formes cliniques de la maladie s'est considérablement affiné. Surtout, l'affection a bénéficié d'innovations thérapeutiques majeures, et les indications thérapeutiques ont été couplées aux avancées de l'imagerie.

L'ensemble est détaillé dans ce volume, qui aborde également les formes frontalières de la DMLA, telle la vasculopathie polypoïdale, et les affections qui peuvent simuler les différentes formes cliniques de la DMLA.

Salomon Yves Cohen,
Ophtalmologiste, Docteur en Sciences,
Centre Ophtalmologique d'Imagerie
et de Laser, Paris. Responsable de la
Consultation de Dégénérescences
maculaires, Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, Paris.

Éric Souied,
Ophtalmologiste, Professeur des
Universités, Praticien Hospitalier,
Université Paris Est Créteil. Service
d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier
Intercommunal, Créteil.

L'œil myope est un œil grand et généreux, avec un angle large et ouvert. Mais la générosité comporte des risques... Le présent volume détaille les spécificités anatomiques de l'œil myope exploré au moyen des différentes imageries, mais surtout se focalise sur les risques chorioretiniens liés à la myopie forte. Certains d'entre eux sont de découverte récente, permise grâce à l'apport de la tomographie à cohérence optique (OCT). C'est le cas de la « macula bombée ». D'autres, connus depuis plus longtemps, ont bénéficié des progrès thérapeutiques récents. C'est le cas de la néovascularisation choroïdienne, au pronostic autrefois redoutable, transformé par les anti-VEGF.

Le présent volume aborde aussi les autres affections associées au risque de néovaisseaux choroïdiens. Certaines d'entre elles, comme la choroïdite multifocale, sont difficilement dissociables de la myopie forte. En revanche, les stries angioïdes constituent une affection bien individualisée, présentant des spécificités sémiologiques et pronostiques.

Salomon Yves Cohen,
Ophtalmologiste, Docteur en Sciences,
Centre Ophtalmologique d'Imagerie
et de Laser, Paris. Responsable de la
Consultation de Dégénérescences
maculaires, Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, Paris.

Gabriel Quentel,
Ophtalmologiste, Ancien Praticien
Hospitalier, Centre Ophtalmologique
d'Imagerie et de Laser, Paris.