



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique

Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Juin 2012

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site :

[Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »](#)

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur :

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation – information des publics
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juin 2012.

© Haute Autorité de Santé – 2012

Sommaire

Abréviations	5
Glossaire.....	6
1 Introduction	7
1.1 Contexte de la demande	7
1.2 Objectif principal des recommandations	7
1.3 Thème de ce travail.....	7
1.4 Limites du travail	8
1.5 Professionnels concernés	8
1.6 Généralités sur la DMLA	8
1.6.1 Maculopathie liée à l'âge	9
1.6.2 DMLA exsudative	9
1.6.3 Formes particulières de DMLA exsudative	9
1.6.4 DMLA atrophique.....	10
1.7 Définition de la MLA et de la DMLA	10
1.7.1 Recommandation	13
1.8 Classification de la MLA et de la DMLA	14
1.8.1 Épidémiologie	18
1.9 Démarche diagnostique devant une suspicion de DMLA : les outils disponibles et leurs valeurs diagnostiques, la stratégie diagnostique de la DMLA	20
1.9.1 Quels signes fonctionnels doivent faire évoquer une DMLA ?	20
1.9.2 Tests visuels.....	22
1.9.3 L'examen biomicroscopique du segment antérieur et du fond d'œil.....	34
1.9.4 Les imageries rétinienne	37
1.9.5 L'angiographie à la fluorescéine.....	45
1.9.6 L'angiographie au vert d'indocyanine.....	57
1.9.7 La tomographie en cohérence optique (OCT).....	60
1.9.8 Stratégie diagnostique de la DMLA.....	68
1.9.9 Pathologies maculaires du sujet âgé à distinguer de la DMLA.....	71
1.10 Méthodes thérapeutiques disponibles dans la DMLA exsudative	72
1.10.1 Place des anti-VEGF. Modalités de prescription, les contre-indications, les modalités de suivi	72
1.10.2 Place de la photothérapie dynamique	146
1.10.3 Alternatives thérapeutiques pour les patients ayant une contre-indication aux anti-VEGF	157
1.10.4 Alternatives thérapeutiques pour les patients en cas d'échec ou d'efficacité insuffisante des anti-VEGF en monothérapie	157
1.10.5 Place du laser thermique dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA	169
1.10.6 Place de la radiothérapie.....	173
1.10.7 Place de la chirurgie : hématomas sous-rétiniens et néovaisseaux choroïdiens	176
1.10.8 Méthodes thérapeutiques disponibles dans la DMLA atrophique : prise en charge thérapeutique de la DMLA atrophique	180
1.10.9 Stratégie à mettre en œuvre en prévision d'une atteinte du deuxième œil	182
1.10.10 Place de la supplémentation en vitamines dans la DMLA en cours d'évolution pour la prévention de l'atteinte du second œil lorsqu'un œil est déjà atteint.....	182
1.10.11 Place de la photocoagulation par laser pour la prévention de l'atteinte du second œil lorsqu'un œil est déjà atteint.....	188
1.11 Stratégie en cas de cataracte associée	190
1.12 La stratégie non thérapeutique	194
1.12.1 La rééducation de la basse vision	194
1.12.2 Utilisation des verres filtrants et la photoprotection.....	208
1.12.3 Le sevrage du tabac.....	209
1.13 Suivi des patients ayant une DMLA	211

1.14 Information des patients	217
Annexe 1. Méthode Recommandations pour la pratique clinique	224
Annexe 2. Recherche documentaire	227
Annexe 3. Caractéristiques des recommandations analysées dans l'argumentaire.....	234
Annexe 4. Schéma de l'œil	235
Annexe 5. Grille d'Amsler	236
Annexe 6. Échelle EDTRS.....	237
Annexe 7. Fiche d'information sur l'angiographie à la fluorescéine	238
Annexe 8. Mise au point de l'Afssaps/ANSM de 2011 sur les Bonnes Pratiques d'injection intra vitréenne.....	240
Annexe 9. Fiche d'information sur les injections intravitréennes pour le patient	242
Annexe 10. Principes de la méthode d'évaluation et de réadaptation de la vision restante	244
Références bibliographiques	245
Participants.....	254
Fiche descriptive	257

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous (cf. tableau 1).

Tableau 1. Abréviations les plus courantes	
Abréviation	Libellé
AMD	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AREDS	<i>Age-Related Eye Disease Study</i>
ARM	Maculopathie liée à l'âge
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DEP	Décollement de l'épithélium pigmentaire
DSR	Décollement séreux rétinien
EDTRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EP	Epithélium pigmentaire
ERG	Electrorétinogramme
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IC	Intervalle de confiance
ICG	Angiographie au vert d'indocyanine
MLA	Maculopathie liée à l'âge
µm	Micron
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i> . Tomographie par cohérence optique
OR	Odds Ratio
PDT	<i>Photodynamic Therapy</i> . Photothérapie dynamique
NVC	Néovaisseaux choroïdiens
RAP	<i>Retinal Angiomatous Proliferation</i> . Anastomoses chorio-rétiniennes
RCP	Résumés des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
SLO	<i>Scanning Laser Ophthalmoscope</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> . Facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire

Glossaire

En vue de faciliter la lecture du texte, certains termes spécialisés souvent utilisés dans l'argumentaire sont explicités ci-dessous (cf. tableau 2).

Tableau 2. Principaux termes utilisés en ophtalmologie	
Définition	Libellé
Drusen	Petites taches blanches observées dans la région péri-maculaire, correspondant à l'accumulation de dépôts lipido-protéiques sous l'épithélium pigmentaire.
Néovaisseaux visibles classiques	ou Néovaisseaux pré-épithéliaux, dont les limites sont bien observées sur l'angiographie à la fluorescéine.
Néovaisseaux occultes	Néovaisseaux sous-épithéliaux, dont les limites ne peuvent être précisées sur l'angiographie à la fluorescéine.
Néovaisseaux <i>minimally classic</i>	Néovaisseaux mixtes dont le composant occulte est majoritaire (plus de 50 %).
Macula	Partie centrale de la rétine. Au centre de la macula, se trouve la fovéa permettant la vision fine discriminative.
Métamorphopsies	Perception déformée des lignes droites et des images.
Photothérapie dynamique	Activation par un laser diode en lumière rouge d'une substance inactive, la visudyne, injectée par voie intraveineuse, qui déclenche des réactions d'oxydation avec production de radicaux libres induisant la destruction des néovaisseaux.
Scotome	Déficit dans le champ visuel ; les scotomes sont habituellement perçus par les patients comme une tache de mauvaise perception ou une zone de non-perception.
<i>Scanning Laser Ophthalmoscope</i> (SLO)	Technique d'imagerie du fond d'œil utilisant un laser à balayage.

Les lésions maculaires sont caractérisées par leur localisation par rapport à la zone avasculaire centrale :

- extrafovéolaire (plus de 200 µm du centre) ;
- juxta-fovéolaire (moins de 200 µm du centre et excluent la zone avasculaire centrale) ;
- rétrofovéolaire (incluent la zone avasculaire centrale).

Les néovaisseaux de localisation juxta- et extrafovéolaires en angiographie peuvent être responsables d'une atteinte rétrofovéolaire.

1 Introduction

1.1 Contexte de la demande

Cette recommandation professionnelle a été élaborée par la HAS pour répondre à une demande de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG).

Cette recommandation vise à optimiser la stratégie diagnostique des patients ayant une DMLA et à homogénéiser les bonnes pratiques de prise en charge thérapeutique de la DMLA.

Cette demande s'inscrit dans l'un des objectifs de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectifs 68 et 66¹) et du Plan national Bien vieillir 2007-2009.

Le plan Bien vieillir propose dans l'un de ses neuf axes (« prévenir les facteurs de risque et les facteurs influant sur la qualité de vie ») le dépistage des déficits visuels : « Améliorer la précocité du dépistage des déficits visuels en créant des outils adaptés capables d'évaluer les répercussions au niveau fonctionnel et adaptés à la pratique de ville ».

1.2 Objectif principal des recommandations

Cette recommandation a pour objectif d'optimiser la stratégie diagnostique des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et d'homogénéiser les bonnes pratiques de prise en charge thérapeutique de la DMLA.

1.3 Thème de ce travail

Ce travail répond aux questions suivantes :

- introduction :
 - définition de la maculopathie liée à l'âge (MLA) et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),
 - classification de la MLA et de la DMLA ;
- démarche diagnostique devant une suspicion de DMLA :
 - quels signes fonctionnels doivent faire évoquer une DMLA ?
 - les outils disponibles et leurs valeurs diagnostiques,
 - la stratégie diagnostique de la DMLA ;
- les modalités thérapeutiques de la DMLA :
 - les méthodes thérapeutiques disponibles dans la DMLA exsudative,
 - les méthodes thérapeutiques disponibles dans la DMLA atrophique ;
- la stratégie non thérapeutique de la DMLA ;
- la rééducation de la basse vision ;
- le suivi ;
- l'information des patients ;
 - lors du diagnostic,

¹ L'objectif 68 est relatif aux maladies des organes des sens. Il indique pour les troubles de la vision : « réduire la fréquence des troubles de la vision dans la population adulte et en particulier dans la population âgée, et prévenir les limitations fonctionnelles et restrictions d'activité associées et leurs conséquences. ». Il propose deux indicateurs :

- limitations fonctionnelles et restrictions d'activité associées aux troubles selon les âges ;
- prévalence des différents troubles de la vision par âge et sexe.

L'objectif 66 énonce de dépister et de traiter conformément aux recommandations en vigueur 80 % des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques. Son indicateur est la proportion des personnes souffrant d'affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques dépistées et traitées conformément aux recommandations en vigueur.

- au cours du traitement.

1.4 Limites du travail

Les recommandations concernent les patients ayant une DMLA avérée.

Cette recommandation ne traite pas du dépistage de la DMLA, ni des autres atteintes de la rétine, par exemple la rétinopathie diabétique.

1.5 Professionnels concernés

Ces recommandations sont destinées aux professionnels de santé suivants : en premier lieu les ophtalmologistes, les orthoptistes, les ergothérapeutes, les opticiens.

Les recommandations concernent également les médecins généralistes, les gériatres et les professionnels de santé impliqués dans la compensation du handicap dû à la DMLA.

Elles sont également destinées aux associations de patients intervenant dans le champ de la DMLA.

1.6 Généralités sur la DMLA

La recherche bibliographique concernant les généralités sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge sur la classification, l'histoire naturelle et l'épidémiologie a fait ressortir 42 références. Deux publications internationales (1, 2) ont été sélectionnées. Les autres publications n'ont pas été retenues car aucune d'entre elles ne présentait spécifiquement de généralités.

Le terme de dégénérescence maculaire liée à l'âge correspond à un ensemble de lésions dégénératives secondaires à des facteurs de susceptibilité génétique et/ou environnementaux, qui altèrent l'aire centrale de la rétine chez les personnes âgées de plus de 50 ans.

L'atteinte est en général bilatérale, mais peut être asymétrique. Ce terme inclut des stades précoces sans retentissement fonctionnel regroupés sous le terme de maculopathie liée à l'âge et des stades tardifs (dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative ou atrophique) caractérisés sur le plan fonctionnel par une atteinte de la fonction visuelle centrale.

La maculopathie liée à l'âge (MLA) est la forme précoce de la maladie. Elle précède la dégénérescence maculaire liée à l'âge avérée dont on distingue deux grandes formes :

- la forme atrophique, dite aussi « forme sèche » ;
- la forme exsudative, appelée « forme humide » ou « forme néovasculaire ».

Il est proposé que les termes de DMLA exsudative et DMLA atrophique soient ceux employés dans cet argumentaire.

Au stade des précurseurs, c'est-à-dire de la maculopathie liée à l'âge, la très grande majorité des patients ne ressent aucun symptôme. À ce stade, l'interrogatoire peut retrouver une gêne en vision nocturne ou une diminution de la perception des contrastes.

Au stade de DMLA atrophique, lorsque le centre de la macula est atteint, les patients sont gênés habituellement par un scotome (tache sombre) central très handicapant pour la lecture et la vision fine (par exemple, reconnaissance des visages).

Il fait suite à une baisse de l'acuité visuelle, longtemps progressive, s'accompagnant de scotomes paracentraux correspondant aux zones périfovéolaires atteintes.

En cas de DMLA exsudative, les patients se plaignent d'une baisse de l'acuité visuelle centrale prédominant dans la vision de près, avec des métamorphopsies (perception déformée des lignes droites et d'images qui semblent ondulées) et éventuellement de la

présence d'un scotome. Les néovaisseaux asymptomatiques peuvent être découverts lors d'une surveillance ou d'un examen systématique par l'ophtalmologiste au fond d'œil, au cours d'une angiographie à la fluorescéine ou encore sur une tomographie par cohérence optique.

1.6.1 Maculopathie liée à l'âge

La maculopathie liée à l'âge associe un ou plusieurs des éléments suivants entre eux :

- drusen miliaires : petites tâches blanches asymptomatiques observées dans la région périmaculaire (diamètre inférieur à 63 µm) ;
- drusen séreux : drusen de plus grande taille (supérieur à 125 µm), le plus souvent asymptomatiques mais pouvant s'accompagner d'une diminution des capacités visuelles à l'obscurité ;
- migrations pigmentaires : elles traduisent la mort des cellules de l'épithélium pigmentaire.

1.6.2 DMLA exsudative

La DMLA exsudative est caractérisée par la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien.

Ces néovaisseaux peuvent aussi avoir pour origine la rétine maculaire, il s'agit des anastomoses chorio-rétiniennes (*rétilal angiomatous prolifération*) qui peuvent secondairement établir des contacts avec le réseau choroïdien, on parle alors d'anastomose chorio-rétinienne.

Ces néovaisseaux, contrairement aux vaisseaux normaux sont fenestrés permettant aux constituants du sang de traverser la paroi vasculaire. Il en résulte une accumulation de liquide ou de sang sous l'épithélium pigmentaire, sous la rétine sensorielle ou à l'intérieur de la rétine entraînant un épaississement rétinien ou la formation de logettes cystoïdes.

La DMLA exsudative est caractérisée cliniquement et angiographiquement par des néovaisseaux choroïdiens visibles, occultes ou mixtes accompagnés d'éventuels décollements séreux rétiniens (DSR), d'hémorragies sous-rétiniennes, de décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

Ces anomalies morphologiques conduisent à une dégénérescence des photorécepteurs avec comme conséquence une mort cellulaire. L'évolution ultime est l'apparition d'une cicatrice fibreuse, dite « disciforme »

1.6.3 Formes particulières de DMLA exsudative

Il existe des formes particulières de néovaisseaux dans la DMLA exsudative, dont :

Les anastomoses chorio-rétiniennes (*Retinal Angiomatous Proliferations*) :

les anastomoses chorio-rétiniennes appelées aussi néovascularisation de type 3 ; il s'agit d'une anastomose entre le réseau capillaire rétinien et choroïdien dont l'origine est discutée (1).

La vasculopathie polypoïdale idiopathique

- selon l'atlas d'ophtalmologie de 2009, deuxième édition, il est dit que cette forme est assez rare dans la population européenne (moins de 10 % des cas de DMLA), mais qu'elle est très fréquente au Japon, puisqu'elle représente environ 60 % des cas de DMLA. Une équipe japonaise a étudié la fréquence d'un facteur de susceptibilité génétique de DMLA, le gène ARMS2 A69S, parmi des patients souffrant de vasculopathie polypoïdale ;
- elle est plus fréquente chez les patients mélanodermes, mais serait responsable de 8 à 13 % des maculopathies néovasculaires dans la population caucasienne (2) ;

- les vasculopathies polypoïdales sont liées à la formation d'un réseau vasculaire anormal d'origine choroïdienne qui se développe sous l'épithélium pigmentaire rétinien, se terminant par des dilatations polypoïdales. Ces lésions sont à l'origine de décollements séro-hémorragiques rétiniens et de l'épithélium pigmentaire localisés préférentiellement en inter-papillo-maculaire ;
- il existe une forte association avec l'hypertension artérielle et les pathologies cardiaques ischémiques.

1.6.4 DMLA atrophique

L'atrophie géographique est la forme avancée de la DMLA non exsudative. Une ou plusieurs plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et/ou de la membrane choriocapillaire sont observées plus ou moins associées à des drusen (accumulation de dépôts lipidiques sous l'épithélium pigmentaire et dans la membrane de Bruch) et des anomalies de l'épithélium pigmentaire. L'atrophie est caractérisée par la visibilité anormale de la choroïde liée à la perte cellulaire de l'épithélium pigmentaire.

L'atrophie peut aussi se compliquer d'une néovascularisation.

La DMLA atrophique est lentement progressive. L'atrophie centrale fait suite à la coalescence de plages atrophiques et à l'envahissement de la fovéa.

La baisse d'acuité visuelle majeure survient lorsque la plage d'atrophie s'étend à la fovéa. Par ailleurs, des néovaisseaux peuvent apparaître à partir des bords de la plage d'atrophie vers l'épithélium pigmentaire sain.

1.7 Définition de la MLA et de la DMLA

La recherche bibliographique concernant la définition et la classification de la DMLA fait ressortir 110 références.

Pour ce chapitre, deux publications internationales de recommandation de prise en charge de DMLA ont été retenues pour la question de la définition de la DMLA : les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 (3) et les recommandations américaines de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4).

Sept publications pour six études longitudinales de suivi de cohorte ont été retenues pour préciser l'importance des différents éléments retenus dans la définition de la DMLA : (5-11).

Les autres publications n'ont pas été retenues car aucune d'entre elles ne traitait spécifiquement de la question de la définition.

► Études de cohorte

La Rotterdam Eye Study,

La *Rotterdam Eye Study*, van Leeuwen *et al.*, 2003 (5), première étude européenne, est une étude de cohorte prospective longitudinale incluant 6 418 adultes résidant dans la banlieue de Rotterdam et âgés de plus de 55 ans et portant sur l'incidence et l'évolution naturelle de la maculopathie liée à l'âge.

Les précurseurs de DMLA étaient recherchés à partir de photos stéréoscopiques du fond d'œil et classés selon l'*International Classification and Grading System for ARM and AMD* lors d'un examen initial, à deux ans et à 6 ans ½.

Conclusion : dans cette étude, les patients présentant des précurseurs de DMLA (drusen et/ou migrations pigmentaires) ont un risque de développer une DMLA à cinq ans variant de 0,5 % (stade 1 et âge 60-69 ans) à 42 % (stade 3 et âge supérieur à 80 ans) selon leur âge et la sévérité de la maculopathie liée à l'âge.

Beaver Dam Eye Study

La *Beaver Dam Eye Study*, Klein *et al.*, 1998 (6), est une étude de cohorte prospective longitudinale américaine datant de 1997 incluant 3 583 adultes âgés de plus de 43 ans.

Le but de cette étude est d'évaluer l'incidence et la progression des précurseurs de la DMLA et des signes de DMLA.

Les précurseurs de la DMLA étaient recherchés à partir de photos stéréoscopiques du fond d'œil et classés selon la *Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System*.

Conclusion : la présence de drusen séreux (6,5 % *versus* 0,1 %) et de migrations pigmentaires (7,1 % *versus* 0,1 %) augmente significativement le risque de développer une DMLA atrophique ou une DMLA exsudative dans les cinq ans.

Blue Montains Eye Study Cohort

La *Blue Montains Eye Study Cohort*, Wang *et al.*, 2003 (7), est une étude de cohorte prospective australienne incluant 3 654 adultes âgés de plus de 49 ans.

Elle quantifie l'incidence à cinq ans de la DMLA en fonction des différents types de précurseurs.

Les précurseurs de la DMLA et les lésions de DMLA étaient recherchés à partir de photos du fond d'œil et classés selon la *Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System*.

L'étude identifie des précurseurs associés à un risque relatif statistiquement significatif plus élevé de développer une DMLA.

Il s'agit :

- des drusen de grande taille (supérieure à 125 microns) (13,9 *versus* 0,6 %; risque relatif ajusté sur l'âge, 5,7 ; intervalle de confiance [CI] à 95 % [3,6 - 9,0]) ;
- des drusen séreux (23,2 % *versus* 0,4 % ; risque relatif, 9,9 ; IC à 95 % [6,4 - 15,4]) ;
- de la surface totale des drusen supérieure à la moitié de la surface du disque optique (31,4 % *versus* 0,6 % ; risque relatif, 13,5 ; IC à 95 % [8,0 - 22,8]) ;
- et une hyperpigmentation (14,4 % *versus* 0,5 % ; risque relatif, 8,0 ; IC à 95 % [5,4 - 11,9]).

IC = intervalle de confiance.

Étude Eureye

L'étude Eureye, Augood *et al.*, 2006 (9) est une étude multicentrique, incluant 4 753 patients âgés de plus de 65 ans, menée dans sept pays européens, dont le but est l'évaluation de la prévalence de la maculopathie liée à l'âge.

La définition retenue pour cette étude est basée sur *The Early Age-Related Maculopathy International Classification System* qui caractérise :

- la maculopathie liée à l'âge (MLA) comme la présence de drusen, d'hypo- ou d'hyperpigmentation ;
- et la DMLA sur la présence d'une néovascularisation ou d'une atrophie géographique.

L'Age-Related Eye Disease Study (AREDS)

L'*Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) est une étude américaine prospective, publiée en 1999, multicentrique (11 centres) en double aveugle incluant 3 460 patients âgés de 55 à 80 ans.

Le but de cette étude est :

- d'une part, de caractériser l'histoire naturelle et les facteurs de risque principaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et de la cataracte ;
- et d'autre part, d'évaluer l'effet de fortes doses d'antioxydants et du zinc sur le développement de ces deux pathologies (dégénérescence maculaire liée à l'âge et cataracte).

Le rapport n° 8 (8) porte sur l'évaluation de l'eff et des compléments nutritionnels dans la progression de la DMLA et dans la progression de l'acuité visuelle.

Cette cohorte se base, pour les différents critères d'évaluation, sur une définition de la DMLA en deux grandes phases :

- la phase précoce des précurseurs : drusen, altérations pigmentaires et atrophie géographique non centrale ;

- la phase tardive est définie comme DMLA avec néovascularisation ou atrophie géographique centrale.

The Barbados Eye Studies

The Barbados Eye Studies, Schachat *et al.*, 1995 (10) et Leske *et al.*, 2006 (11) : il s'agit d'une étude de cohorte portant sur 3 444 patients résidant à la Barbade, d'origine africaine, âgés de 40 à 84 ans. Le critère principal de jugement était la présence d'éléments en faveur d'une maculopathie liée à l'âge (définie dans cette étude par la présence de drusen et/ou anomalies pigmentaires et/ou atrophie) ou d'une DMLA (définie dans cette étude par la présence de fluide intra- ou sous-rétinien et/ou hémorragies et/ou exsudats lipidiques et/ou atrophie géographique et/ou cicatrice disciforme) sur les photos couleurs stéréoscopiques du fond d'œil. Environ un quart de la population présentait une MLA ou des anomalies maculaires : 23,5 % (95 % IC, [22,8 - 24,2]) et 24,3 % (95 % IC [23,6 – 25]) respectivement. En revanche, le stade DMLA était peu fréquent : 0,57 % (95 % IC [0,55 - 0,59]).

Conclusion : cette étude de cohorte concluait que dans la population noire, la MLA est fréquente, mais la fréquence est moindre que dans les études portant sur des populations blanches. La DMLA (stade tardif) est peu fréquente.

Conclusion sur les études de cohorte

Ces études de cohortes utilisent toutes une définition de la DMLA qui distingue une phase précoce (MLA) et une phase tardive (la DMLA).

Dans ces recommandations, le terme « tardif », traduction de « *late stage* », est utilisé. Il ne revêt pas dans ce contexte une valeur péjorative, il pourrait être remplacé par le terme « évolué » ou « phase d'état » ou « avancé ».

► Les recommandations

La définition présentée ci-dessous est proposée dans deux recommandations.

Les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3) et de l'*American Academy of Ophthalmology 2008* (4) indiquent que la maculopathie liée à l'âge correspond à la forme précoce de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il s'agit des modifications liées au vieillissement apparaissant sans cause évidente au centre de la rétine (région maculaire) chez les personnes âgées de 50 ans et plus.

Les modifications morphologiques précoces de la macula associent un ou plusieurs des éléments suivants :

- la présence de drusen, qui correspond à l'accumulation de dépôts lipidiques sous l'épithélium pigmentaire et dans la membrane de Bruch ;
- zones d'hypo- ou d'hyperpigmentation de l'épithélium pigmentaire ;
- petites zones d'atrophie.

À ce stade de maculopathie liée à l'âge, la fonction visuelle maculaire est en général conservée.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la forme avancée de la maladie.

Elle comprend deux formes distinctes : la forme exsudative, dite « forme néovasculaire » ou « forme humide » et la forme atrophique, dite « forme sèche ».

Conclusion sur les recommandations

Les recommandations présentées ci-dessus reconnaissent l'existence de deux phases distinctes dans la DMLA :

- la phase précoce définie par la présence de précurseurs, appelée maculopathie liée à l'âge (*Age-Related Maculopathy* [ARM] ou *early AMD*) ;
- la phase d'état, définie par l'atrophie géographique ou la néovascularisation : la dégénérescence maculaire liée à l'âge (*late AMD*).

Remarque

Le terme « tardif » qui reste prédominant dans la littérature sera utilisé, même s'il n'est pas parfaitement adéquat.

La maculopathie liée à l'âge est définie par la présence de drusen et/ou d'altérations pigmentaires et/ou d'atrophie géographique non centrale dans la région maculaire.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la phase tardive caractérisée par l'apparition d'une néovascularisation et/ou d'une atrophie géographique s'étendant au centre de la macula.

Les différents stades à l'intérieur de ces formes distinctes ne sont pas les mêmes dans toutes les publications et dépendent du système de classification de référence employé.

1.7.1 Recommandation

La dégénérescence maculaire est la principale cause de malvoyance chez les sujets âgés dans les pays industrialisés.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est une pathologie maculaire survenant chez les sujets de plus de 50 ans, d'origine multifactorielle, génétique et acquise (tabagisme et alimentation par exemple).

Les stades précoces (MLA) comportent des altérations de l'épithélium pigmentaire à type d'hypo- ou d'hyperpigmentation et des drusen et ne sont pas responsables d'altération importante de la fonction visuelle.

Les stades tardifs (DMLA) correspondent aux formes exsudatives (humides ou néovasculaires) et aux formes atrophiques (sèches), responsables d'altérations sévères de la vision centrale. Selon les études, la prévalence de DMLA exsudative représente 35 à 65 % des stades tardifs.

La prévalence croît avec l'âge pour atteindre environ 15 % de forme grave après l'âge de 80 ans.

MLA

La MLA associe un ou plusieurs des éléments suivants entre eux :

- drusen miliaires : petites tâches blanches asymptomatiques observées dans la région péri-maculaire (diamètre inférieur à 63 µm) ;
- drusen séreux : drusen de plus grande taille (supérieur à 125 µm), le plus souvent asymptomatiques, mais pouvant s'accompagner d'une diminution des capacités visuelles à l'obscurité ;
- altérations pigmentaires à type d'hypopigmentation ou d'hyperpigmentation de l'épithélium pigmentaire. Elles traduisent la mort des cellules de l'épithélium pigmentaire.

DMLA exsudative

La DMLA exsudative est caractérisée par la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien.

Il existe des formes particulières de néovaisseaux dans la DMLA exsudative, dont :

- les anastomoses chorio-rétiniennes, appelées aussi néovascularisation de type 3 : il s'agit d'une anastomose entre le réseau capillaire rétinien et choroïdien dont l'origine est discutée ;
- les vasculopathies polypoïdales (forme assez rare dans la population européenne (moins de 10 %) sont liées à la formation d'un réseau vasculaire anormal d'origine choroïdienne qui se développe sous l'épithélium pigmentaire rétinien, se terminant par des dilatations polypoïdales.

Ces lésions sont à l'origine de décollements séro-hémorragiques rétinien et de l'épithélium pigmentaire localisés préférentiellement en inter-papillo-maculaire.

DMLA atrophique

L'atrophie géographique est la forme avancée de la DMLA non exsudative.

Une ou plusieurs plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et/ou de la membrane choriocapillaire sont observées plus ou moins associées à des drusen (accumulation de dépôts lipidiques sous l'épithélium pigmentaire et dans la membrane de Bruch) et à des anomalies de l'épithélium pigmentaire.

L'atrophie peut aussi être associée à une néovascularisation.

1.8 Classification de la MLA et de la DMLA

Pour ce chapitre concernant la classification ont été trouvées deux publications internationales de recommandations de prise en charge de DMLA *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* du *Royal College of Ophthalmologists* (3) et *Age-Related Macular Degeneration* de l'*American Academy of Ophthalmology* (4) et neuf études traitent de la question de la classification.

Sont présentées ci-dessous : deux recommandations (3, 4) et cinq publications traitant de la classification : (12-16).

Les autres publications n'ont pas été retenues car elles ne traitaient pas spécifiquement de la question de classification.

Il existe plusieurs classifications pour la DMLA. Le but de ces classifications est d'utiliser une nomenclature commune afin de pouvoir comparer les résultats des différentes études épidémiologiques portant sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge concernant des populations différentes.

The Early Age-Related Maculopathy International Classification System (12), publiée par *The International ARM Epidemiological study group* est une classification des différents stades de maculopathie liée à l'âge qui repose sur l'analyse de clichés couleurs du fond d'œil.

The Early Age-Related Maculopathy International Classification System définit ainsi un stade précoce.

Les éléments suivants sont recherchés dans la région maculaire pour définir le stade précoce :

- les drusen séreux, qui sont plus ou moins confluent et à bords flous (les drusen miliaires ne sont pas pris en compte) ;
- les zones d'hyperpigmentation rétinienne ou choroïdienne associées à des drusen ;
- les zones d'hypopigmentation de l'épithélium pigmentaire sans visibilité de la choroïde associées à des drusen.

The Early Age-Related Maculopathy International Classification System définit un stade tardif : le stade tardif (ou DMLA) distingue la forme exsudative et la forme atrophique.

La forme exsudative est définie par la présence d'un ou plusieurs des éléments suivants :

- un décollement de l'épithélium pigmentaire ;
- une membrane néovasculaire localisée sous la rétine ou sous l'épithélium pigmentaire ;
- le tissu fibreux cicatriciel épirétinien, intrarétinien, sous-rétinien ou sous l'épithélium pigmentaire ;
- hémorragies sous-rétiniennes non expliquées par une maladie vasculaire rétinienne ;
- des exsudats lipidiques dans l'aire maculaire associés à l'une des anomalies précitées et non expliqués par une maladie vasculaire rétinienne.

Les éléments suivants sont recherchés pour la DMLA néovasculaire :

- les exsudats ;
- décollement séreux rétinien ;
- décollement de l'épithélium pigmentaire ;

- hémorragies ;
- la fibrose ;
- la localisation ;
- et la surface de la membrane néovasculaire.

La forme atrophique est caractérisée par la présence d'une zone d'hypopigmentation à bords nets d'un diamètre minimum de 175 microns avec visibilité accrue des vaisseaux choroïdiens.

En présence d'une atrophie géographique, sa localisation est cotée par rapport au centre et sa surface.

La Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System

La *Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System*, Klein *et al.*, 1998 (17) est une classification qui est à la base de nombreuses études portant sur la DMLA et notamment deux grandes études longitudinales : *The Framingham Eye Study* (1980) et *The Beaver Dam Eye Study* (1991).

La méthode utilisée est l'analyse de paires stéréoscopiques de photographies du fond d'œil examinées sur un fond lumineux.

Un système de trois cercles concentriques et quatre lignes radiales permet de délimiter des champs rétiens bien précis.

La classification repose sur trois grandes subdivisions :

- subdivision 1 : les drusen ;
- subdivision 2 : les autres anomalies rattachables à la DMLA :
 - décollement de l'épithélium pigmentaire,
 - hyperpigmentation,
 - décollements séreux rétiens,
 - exsudats,
 - hémorragies,
 - tissu fibreux,
 - atrophie géographique,
 - œdème rétinien ;
- subdivision 3 : autres lésions non caractéristiques de la DMLA :
 - stries angioïdes,
 - occlusion veineuse centrale ou d'une branche de la veine centrale de la rétine,
 - occlusion artérielle,
 - cicatrices chorio-rétiennes,
 - hyalopathie astéroïde,
 - autres lésions.

Conclusion

Ces deux premières classifications requièrent un nombre important de détails qui concernent le type, la taille et la surface des drusen et la présence ou non d'anomalies pigmentaires, ainsi que d'autres éléments caractéristiques de la DMLA rendant difficile leur application dans la pratique clinique courante.

The Age-Related Eye Disease Study System for classifying Age – Related Macular Degeneration

L'AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) (14, 16) est une étude multicentrique prospective de cohorte menée dans 11 centres déjà présentée au chapitre définition.

Elle propose une classification classique de la DMLA ainsi qu'une classification simplifiée en quatre stades, très employée dans les études des firmes pharmaceutiques et les publications.

Un score de risque prédictif de développer une DMLA a été créé en fonction des éléments présents au fond d'œil.

La classification est basée sur l'analyse de photographies stéréoscopiques du fond d'œil.

L'aire maculaire est divisée en plusieurs champs et dans chacun d'entre eux sont notés la présence et la sévérité de :

- décollement de l'épithélium pigmentaire ;
- décollement séreux rétinien ;
- exsudats ;
- hémorragies sous-réiniennes ou sous l'épithélium pigmentaire ;
- tissu fibreux ;
- cicatrices de photocoagulation.

Les précurseurs de DMLA sont aussi mentionnés :

- altérations de l'épithélium pigmentaire ;
- atrophie géographique ;
- drusen.

Conclusion

La conclusion de cette étude est que cette classification est utilisable pour des études longitudinales multicentriques.

Classification simplifiée de l'AREDS selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3).

À la suite de cette classification initiale, une classification simplifiée a été proposée par l'AREDS (16) pour permettre son utilisation en clinique courante.

Elle est basée sur trois constatations :

- une forte association entre la surface totale des drusen et la taille maximale des drusen ;
- un faible taux de dépigmentation de l'épithélium pigmentaire et/ou d'atrophie géographique en l'absence d'une augmentation du pigment rétinien ;
- la présence de grands drusen dans les deux yeux est un facteur de risque de développer une DMLA plus important que la présence de grands drusen dans un seul œil.

La classification simplifiée en quatre stades de l'AREDS est présentée ci dessous :

Catégorie 1	Pas de dégénérescence maculaire liée à l'âge : <ul style="list-style-type: none"> • aucun ou quelques petits drusen (diamètre inférieur à 63 µm).
Catégorie 2 : maculopathie liée à l'âge	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • multiples petits drusen ; • quelques drusen de diamètre entre 63 et 125 µm ; • ou anomalies de l'épithélium pigmentaire.
Catégorie 3 : dégénérescence maculaire liée à l'âge modérée	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • multiples drusen de diamètre entre 63 et 125 µm et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125 µm ; • ou atrophie géographique excluant la fovéa.
Catégorie 4 : dégénérescence maculaire liée à l'âge avancée	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou la présence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative.

Les formes tardives de DMLA correspondent à la catégorie 4 des patients de l'AREDS et incluent les formes néovasculaires et l'atrophie géographique touchant la fovéa. Il s'agit de patients ayant en général déjà une baisse de l'acuité visuelle.

Le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme tardive a été analysé.

Un score (de 0 à 4) est calculé en fonction des anomalies présentes sur un ou les deux yeux et présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Score évaluant le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme tardive à cinq ans

Un score de 1 est attribué par œil pour la présence de larges drusen ou d'anomalies pigmentaires.

Le score est de 2 si les deux éléments sont présents (présence de larges drusen ou d'anomalies pigmentaires).

Un score de 2 est attribué à un œil présentant une DMLA avancée (atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une DMLA exsudative).

Le score de chacun des deux yeux est additionné et correspond à un niveau de risque.

Le score obtenu est ensuite corrélé à un pourcentage de risque à cinq ans de développer une DMLA :

- un score de 0 correspond à un risque de 0,5 % ;
- un score de 1 correspond à un risque de 3 % ;
- un score de 2 correspond à un risque de 12 % ;
- un score de 3 correspond à un risque de 25 % ;
- un score de 4 correspond à un risque de 50 %.

Conclusion

Cette classification simplifiée de l'AREDS (16) est celle retenue dans les deux recommandations internationales sur la prise en charge de la DMLA (3, 4).

L'ensemble de ces classifications apporte une description précise des stades précoces et tardifs de la DMLA, mais certaines formes compliquées comme par exemple la déchirure de l'épithélium pigmentaire, ne sont pas mentionnées.

Il est proposé d'utiliser la classification simplifiée de l'AREDS (16) dans le diagnostic et le suivi de la DMLA.

► **Recommandation**

AE Il est recommandé d'utiliser la classification simplifiée en quatre stades de l'AREDS pour le diagnostic et le suivi de la DMLA (cf. tableau 5).

Tableau 5. Classification simplifiée de l'AREDS

Catégorie 1	Pas de dégénérescence maculaire liée à l'âge : aucun ou quelques petits drusen (diamètre inférieur à 63 µm).
Catégorie 2 : MLA	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • multiples petits drusen ; • quelques drusen de diamètre entre 63 et 125 µm ; • anomalies de l'épithélium pigmentaire.
Catégorie 3 : DMLA modérée	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • multiples drusen de diamètre entre 63 et 125 µm et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125 µm ; • atrophie géographique excluant la fovéa.

Catégorie 4 : DMLA avancée	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative.
-----------------------------------	--

Les formes tardives de DMLA correspondent à la catégorie 4 des patients de l'AREDS et incluent les formes néovasculaires et l'atrophie géographique touchant la fovéa. Il s'agit de patients ayant en général déjà une baisse de l'acuité visuelle.

AE	L'évaluation du risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme tardive à cinq ans est proposée sous forme d'un score. Le score (de 0 à 4) est calculé en fonction des anomalies présentes sur un ou les deux yeux. Ce score est présenté dans le tableau 6.
-----------	--

Tableau 6. Score évaluant le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme tardive à cinq ans

Un score de 1 est attribué par œil pour la présence de larges drusen ou d'anomalies pigmentaires.

Le score est de 2 si les deux éléments sont présents (présence de larges drusen ou d'anomalies pigmentaires).

Un score de 2 est attribué à un œil présentant une DMLA avancée (atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une DMLA exsudative).

Le score de chacun des deux yeux est additionné et correspond à un niveau de risque.

Le score obtenu est ensuite corrélé à un pourcentage de risque à cinq ans de développer une DMLA avancée :

- un score de 0 correspond à un risque de 0,5 % ;
- un score de 1 correspond à un risque de 3 % ;
- un score de 2 correspond à un risque de 12 % ;
- un score de 3 correspond à un risque de 25 % ;
- un score de 4 correspond à un risque de 50 %.

1.8.1 Épidémiologie

La recherche bibliographique concernant les données épidémiologiques de la DMLA fait ressortir 197 références.

Pour ce chapitre concernant l'épidémiologie : deux recommandations internationales de prise en charge de DMLA traitant de l'épidémiologie ont été retenues :

- les recommandations anglaises du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* (3) ;
- les recommandations américaines de l'*American Academy of Ophthalmology* *Age-Related Macular Degeneration* de 2008 (4) ;
- une évaluation médico-économique canadienne de 2008 de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* *Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review and economic evaluation* (18).

Six publications traitant de l'épidémiologie ont été retenues :

- une étude d'épidémiologie : une étude européenne (9) ;
- une méta-analyse américaine de 2004 (19) ;
- une étude américaine de Klein de 2011 (20) ;
- les données chiffrées de l'INSEE et du Plan national Bien vieillir ont été ajoutées pour préciser l'importance des populations étudiées (21-23) ;
- un livre : « les DMLAs » de 2007 (24).

Remarque

La plus grande prudence pour l'interprétation des données épidémiologiques est requise car les premières études incluaient les stades précoces de MLA sans retentissement fonctionnel, ce qui explique les prévalences très importantes, par exemple l'étude EUREYE présentée ci-dessous indique une prévalence estimée de 30 % après 75 ans.

La DMLA est la principale cause de malvoyance ou cécité légale après 50 ans en France et dans les pays développés (9).

Dans l'étude américaine de Klein *et al.* (20), la prévalence de DMLA ("*late* AMD") dans une population > 40 ans était de 0,8 %, avec 0,3 % de formes exsudatives et 0,5 % d'atrophie géographique pure, soit un ratio exsudative 37,5 % / atrophique 62,5 %.

Enfin, dans une méta-analyse de 2004, la prévalence de DMLA néovasculaire (1,02 %) était légèrement plus élevée que celle de l'atrophie géographique (0,81 %), soit un ratio 56 % de formes exsudatives / 44 % de formes atrophiques (19).

Selon l'étude EUREYE réalisée en Europe, la prévalence globale de la DMLA après l'âge de 50 ans est de 7,1 % à 8,8 %. Sa fréquence augmente avec l'âge et atteint 30 % au-delà des 75 ans. Cette étude inclut les formes précoces de DMLA sans retentissement et les formes tardives de DMLA avec baisse d'acuité visuelle (9). Dans cette étude EUREYE, le ratio de DMLA exsudative par rapport aux DMLA atrophiques est inverse, avec 65 % de formes exsudatives pour 35 % de formes atrophiques isolées (9).

Selon l'étude POLA, réalisée en France, la prévalence globale estimée dans une population de 60 ans et plus est de 1,87 %. La prévalence de la DMLA augmente très fortement avec l'âge, atteignant 15 % des patients après 80 ans (21).

Au 1^{er} janvier 2006, la France comptait 20,7 % de personnes âgées de plus de 60 ans. Les personnes entre 55 et 75 ans étaient au nombre de 10 millions (Plan national Bien vieillir 2005-2007).

Selon une méta-analyse américaine de 2004, la prévalence de la forme exsudative (1,02 %) est légèrement supérieure à la forme atrophique de la DMLA (0,81 %) (19).

Les recommandations et rapports

Selon les recommandations de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4), la limite d'âge inférieure retenue pour définir la population concernée par la DMLA est de 50 ans.

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 (3), le terme de DMLA s'applique aux patients âgés de plus de 50 ans présentant des modifications maculaires liées à l'âge. Il s'agit d'une maladie multifactorielle dont les principaux facteurs de risque sont l'âge, le tabac et les facteurs génétiques.

De nombreux autres facteurs de risque ont été identifiés mais avec une association moindre : l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité, la cataracte ou une carence en micronutriments antioxydants.

À partir des données de l'INSEE de 2005 (23), une estimation du nombre de cas attendus de DMLA en France dans les années à venir a été réalisée selon les données de la méta-analyse de Friedman.

En France, 608 413 cas de DMLA ont été estimés sur une population de 21 015 386 personnes âgées d'au moins 50 ans.

En se projetant dans l'avenir et en prenant en compte les taux de prévalence actuels, il est possible d'estimer que le nombre de cas de DMLA va augmenter de 50 % d'ici vingt ans et doubler d'ici trente ans, en atteignant plus d'un million de cas, en raison de la forte augmentation prévue des personnes âgées de plus de 80 ans (24).

Il existe une divergence sur la prévalence des deux formes respectives de la DMLA (exsudative et atrophique).

Selon l'évaluation médico-économique canadienne de 2008 de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (18), la DMLA atrophique est plus importante en termes de prévalence (80 %), mais entraîne généralement un moindre déficit visuel par rapport à la DMLA exsudative.

Remarque : on observe une continuité des stades précoces de DMLA non encore catégorisée et des formes atrophiques de la DMLA, et une différence entre les populations observées dans les différentes études, ce qui peut expliquer la variabilité des pourcentages observés.

Conclusion

Les différentes études épidémiologiques montrent que l'incidence et la prévalence de la dégénérescence maculaire liée à l'âge augmentent considérablement avec l'âge des patients, qui reste le principal facteur de risque reconnu avec les facteurs génétiques et le tabac.

Les divergences en termes de prévalence et d'incidence dans les différentes études s'expliquent en partie par les différences de définition retenues (selon que la forme « atrophique » comprend ou non ce qu'il convient d'appeler MLA) et les différences de population étudiées ainsi que de méthodologie, voire peut-être une diminution récente de prévalence dans les études les plus récentes (20) qui pourrait être attribuée à des modifications des facteurs de risque.

1.9 Démarche diagnostique devant une suspicion de DMLA : les outils disponibles et leurs valeurs diagnostiques, la stratégie diagnostique de la DMLA

Introduction

La recherche bibliographique concernant la démarche diagnostique dans la prise en charge de la DMLA fait ressortir 116 références.

Pour la sous-partie concernant les imageries rétinienne, la recherche bibliographique concernant les examens complémentaires au cours de la DMLA fait ressortir 740 références.

Selon l'évaluation technologique de l'ANAES de 2001 (25) sur le traitement de la DMLA, le diagnostic de la DMLA repose sur un examen de l'acuité visuelle couplée à l'examen du fond d'œil par biomicroscopie à la lampe à fente.

En fonction du stade de la maladie (forme atrophique ou exsudative avec ou sans néovaisseaux choroïdiens), d'autres examens complémentaires seront réalisés, dont notamment les angiographies (fluorescéine et/ou indocyanine), afin notamment de caractériser les néovaisseaux choroïdiens (visibles, occultes, mixtes).

1.9.1 Quels signes fonctionnels doivent faire évoquer une DMLA ?

Pour la partie concernant les signes fonctionnels, ont été sélectionnés :

- une recommandation de prise en charge de la DMLA du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 □ *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* □ (3) ;
- le rapport de la Société française d'ophtalmologie de 2007 sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge par Soubrane *et al.* (24).

Selon le rapport de la Société française d'ophtalmologie de 2007 sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge par Soubrane *et al.* (24) :

- les deux pathologies dégénératives les plus fréquentes sont la cataracte et la DMLA ;

- la DMLA doit être évoquée en présence d'un ou des signes suivants qui sont non spécifiques :
 - la baisse d'acuité visuelle centrale uni- ou bilatérale (prédominant dans la vision de près), avec conservation de la vision périphérique chez un sujet de plus de 55 ans en l'absence d'autre pathologie expliquant cette baisse d'acuité visuelle est évocatrice de DMLA,
 - l'apparition de métamorphopsies (lignes droites ou images qui apparaissent comme courbes ou ondulées sur une grille d'Amsler) avec ou sans baisse d'acuité visuelle est en faveur d'une pathologie maculaire,
 - apparition d'un scotome (la vision centrale devient floue et déformée puis apparition d'une tache sombre centrale),
 - l'interrogatoire peut aussi retrouver une diminution de la perception des contrastes qui se traduit par un besoin d'augmenter l'éclairage,
 - la gêne en vision nocturne peut être une des premières manifestations de la DMLA.

Remarque : certains patients ont des lésions maculaires sans aucun signe fonctionnel. Ces lésions peuvent être découvertes de manière fortuite lors d'un examen systématique de fond d'œil.

Les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3) décrivent sur le plan clinique l'atrophie géographique de la façon suivante :

- « l'apparition de l'atrophie géographique est en général insidieuse et souvent détectée lors d'un fond d'œil de routine ;
- lorsque l'atrophie géographique est bilatérale et touche la fovéa, les patients peuvent se plaindre d'une détérioration de la vision centrale ;
- l'un des modes classiques de présentation est l'apparition de difficultés à la lecture, avec les caractères de petite taille dans un premier temps puis avec les caractères plus gros ou les mots ».

La DMLA exsudative est décrite sur le plan clinique dans les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3) de la façon suivante :

- « le début de la DMLA exsudative est marqué par l'apparition d'un flou visuel central et de métamorphopsies ;
- la plupart des patients se plaignent d'une perception ondulée ou déformée des lignes droites ;
- certains patients ne remarquent pas de symptômes visuels lorsqu'il s'agit du premier œil. Lorsque la DMLA exsudative atteint le deuxième œil, les patients deviennent brutalement incapables de lire, conduire, reconnaître des visages, voir de petits détails ;
- les signes annonciateurs peuvent être une incapacité à lire le réveil lors de réveils nocturnes à cause d'une tache sombre centrale dans leur champ visuel qui s'éclaircit en quelques minutes avec l'adaptation à l'obscurité ;
- ce symptôme peut être présent chez les patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge, sans que celle-ci soit forcément exsudative.

Ces signes cliniques isolés ou associés doivent motiver un examen ophtalmologique complet qui comprendra un fond d'œil (qui sera réalisé dans la majorité des cas après dilatation pupillaire) ».

Conclusion

Les principaux signes cliniques devant faire évoquer l'apparition ou la reprise évolutive d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge sont une baisse d'acuité visuelle centrale, mais qui n'est pas spécifique chez les sujets âgés, les métamorphopsies et/ou l'apparition d'un scotome central. Très précocement, une diminution de la sensibilité aux contrastes et une gêne en vision nocturne peuvent être observées. Des signes fonctionnels moins faciles à

objectiver sont la difficulté à la lecture, la sensation d'éblouissement et la modification de la vision des couleurs.

Devant l'un de ces symptômes, dans un intervalle de huit jours, un examen ophtalmologique avec dilatation pupillaire, un fond d'œil et des examens complémentaires doivent être réalisés.

Certains patients ont des lésions maculaires sans aucun signe fonctionnel. Ces lésions peuvent être découvertes de manière fortuite lors d'un examen systématique de fond d'œil. L'absence de signes fonctionnels n'exclut pas une reprise évolutive.

► **Recommandation**

Les stades précoces de MLA (altérations de l'épithélium pigmentaire et/ou drusen) sont fréquemment asymptomatiques et sont donc découverts à l'occasion d'un examen systématique du fond d'œil pour un autre problème ou dans le cadre d'une recherche systématique en raison d'antécédents familiaux de pathologies oculaires.

Quels signes fonctionnels doivent faire évoquer une DMLA ?

AE	<p>La baisse d'acuité visuelle centrale est fréquente, mais n'est pas spécifique chez les sujets âgés.</p> <p>Il est recommandé, en présence de métamorphopsies, c'est-à-dire une perception déformée des lignes droites et des images, associées ou non à une baisse de l'acuité visuelle, de rechercher une pathologie maculaire et en particulier une DMLA chez un sujet de plus de 50 ans.</p> <p>Les autres signes fonctionnels plus difficiles à objectiver sont l'apparition :</p> <ul style="list-style-type: none">• d'un ou plusieurs scotomes (tache sombre perçue par le patient) ;• d'une diminution de la perception des contrastes ;• d'une gêne en vision nocturne ;• de difficultés à la lecture ;• d'une sensation d'éblouissement ;• de modifications de la vision des couleurs. <p>L'ophtalmologiste devant chacun de ces symptômes doit, chez un sujet de plus de 50 ans, faire entreprendre rapidement (moins d'une semaine) un examen ophtalmologique clinique complet comprenant une dilatation pupillaire avec un examen approfondi du fond d'œil et des examens complémentaires.</p>
-----------	---

Le délai de moins d'une semaine a fait l'objet d'un consensus total du groupe de travail et a été validé par le groupe de lecture (cotations 5 à 9 > 80 %). Aucun des commentaires du GL ne remet en cause ce délai d'une semaine.

1.9.2 Tests visuels

Pour répondre à cette question concernant les tests visuels, ont été sélectionnées les publications suivantes :

- une recommandation anglaise de prise en charge de la DMLA a été retenue du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 □ *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* □ (3) ;
- une étude randomisée (26) ;
- sept études non randomisées (27-33) ;
- deux revues de la littérature (34, 35) ;
- une publication (36).

Dans ce paragraphe sur les tests visuels, après le test d'Amsler sont successivement présentées l'EDTRS et autres échelles mesurant l'acuité visuelle, la mesure de la sensibilité des contrastes, puis la mesure de la vitesse de lecture.

► Le test d'Amsler

Le test d'Amsler est un procédé d'examen simple permettant une autoévaluation de la fonction maculaire.

Selon le rapport de la Société française d'ophtalmologie du P^r SOUBRANE (24) sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le test d'Amsler est utile pour quantifier les métamorphopsies qui, si elles sont gênantes, obligent parfois à masquer l'œil le plus touché.

Comment utiliser la grille d'Amsler ?

- tester chaque œil séparément (en cachant l'autre œil) avec la correction habituellement utilisée de près ;
- fixer le point central de la grille en la positionnant à distance de lecture (environ 35-40 cm) ;
- tout en continuant de regarder le point central, vérifier si toutes les lignes environnantes sont droites et si leur espacement est constant avec des carrés de la même taille ;
- si une partie de la grille apparaît embrouillée, déformée, altérée, décolorée ou anormale, un examen ophtalmologique s'impose.

Conclusion sur le test d'Amsler

Le patient doit être invité à utiliser une grille d'Amsler en vision monoculaire. Différents types de matériel peuvent être utilisés à la place de la grille d'Amsler (grille de mots croisés, carrelage par exemple).

Le test d'Amsler est utile pour la mise en évidence de scotomes et de métamorphopsies.

Un exemple de l'échelle d'Amsler est proposé en annexe 5 de l'argumentaire et en annexe des recommandations.

► Mesures de l'acuité visuelle

La mesure de l'acuité visuelle avec correction est réalisée par différentes échelles existantes.

Pour le diagnostic initial, la mesure de l'acuité visuelle peut être réalisée par tout type d'échelle mais pour le suivi de l'évolution de la DMLA, l'utilisation de l'échelle ETDRS est recommandée.

Les échelles ETDRS

Les échelles logarithmiques ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) permettent de mesurer un score d'acuité visuelle à la lettre près, ce qui est utilisé pour apprécier les gains ou les pertes d'acuité visuelle au cours des affections entraînant une basse vision telle que la DMLA.

L'échelle d'acuité visuelle ETDRS présente une bonne reproductibilité et permet des comparaisons intra-individuelles nécessaires pour le suivi. Elle a pour avantage de permettre une comparaison des résultats en termes d'acuité visuelle entre les différentes études de recherche clinique et une meilleure appréciation des basses visions.

Un exemple d'EDTRS est placé en annexe des textes des recommandations et en annexe 6 de l'argumentaire.

Études

Étude de Falkenstein *et al.*, 2008 (27)

Le but de cette étude prospective, non randomisée, était de comparer les mesures des résultats d'acuité visuelle (VA) obtenues avec l'échelle de Snellen et avec l'échelle de l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) chez des patients ayant ou non une DMLA. L'objectif principal était de déterminer s'il existait une différence entre les AV obtenues mesurées successivement par deux échelles : ETDRS et Snellen chez un même patient, ayant ou non une DMLA, et chez des sujets contrôles sans pathologie rétinienne.

Les caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7. Comparaison mesure AV par Snellen et par ETDRS (niveau de preuve 4)				
Auteurs Année	Type d'étude Population	Caractéristiques des patients Méthode de mesure AV	Objectifs et critères mesurés	Résultats
Falkenstein et al. 2008 (27)	Prospective, non randomisée en <i>cross-over</i> 104 patients (190 yeux) pris comme leur propre témoin AV par mesure standardisée par Snellen et ETDRS. Ordre attribution échelle par randomisation. Âge incl. non spécifié. DMLA incluant : détachement du vitré postérieur + pat. sans pathologie vitréo-rétinienne.	80 patients (142 yeux) avaient signes d'atteinte DMLA : néovascularisation choroïdienne = 34 % patients. Atteinte AV visuelle modérée (20/30) = 77 % patients. 18 patients sans pathologie oculaire. Comparaison globale et comparaisons selon trois niveaux d'AV de Snellen : 20/200 (sévère), 20/100 à 20/40 (modérée), et 20/30 (légère). AV de 20/30 = sujets contrôles.	Objectif : déterminer s'il existait une différence entre les AV obtenues mesurées successivement par deux échelles : ETDRS et Snellen chez un même patient. Critère principal : différence entre moyenne AV ETDR - Snellen. AV définie par la plus petite ligne lue avec la majorité de lettres : - erreur > deux lettres sur lignes avec ≥ cinq lettres ; - erreur > une lettre sur lignes de trois ou quatre lettres ; - une erreur sur ligne < deux lettres. Pour AV < 20/400 : - mesure distance pour lire lettre E ; - analyses par mesures répétées ; - valeurs AV converties en logMAR.	Évaluation globale (n = 104, 190 yeux) : diff. ETDRS - Snellen AV : - 0,24 (± 0,22) p = 0,001 Sévère : 20/200 ou moins (n = 62 sujets, 87 yeux) ; diff. ETDRS – Snellen AV = - 0,40 (± 0,28) ; p < 0,001 Modérée : 20/100 à 20/40 (n = 45 pat, 55 yeux). diff. ETDRS – Snellen AV = - 0,18 (± 0,13) ; p < 0,001 Légère 20/30 ou > (n = 33, 48 yeux) ; diff. ETDRS – Snellen AV = - 0,07 (±0,06) ; p < 0,001.

AV = acuité visuelle.

diff. = différence.

Conclusion de l'étude (27)

En raison des biais méthodologiques de cette étude (non randomisée, les trois niveaux de sévérité d'atteinte visuelle comportaient des échantillons de taille différente, le calcul du nombre des patients nécessaire n'était pas précisé dans la publication), il n'est pas possible dans cette étude de conclure sur la supériorité de l'échelle d'ETDRS par rapport à l'échelle de Snellen.

Étude de Ferris et al., 1982 (28)

Cette étude avait pour objectif de mettre en œuvre des échelles d'acuité visuelle pour faciliter la standardisation des mesures. Cette conception était basée sur l'échelle créée par Bailey et Lovie, mais elle tenait également compte des recommandations du comité américain pour la vision NAS-NRC (*National Academy of Sciences, National Research Council*).

Méthode

Une échelle d'acuité visuelle est utile pour déterminer de façon générale la capacité de l'œil à voir distinctement les détails d'un objet, mais les défauts de celle-ci sont visibles lorsqu'on essaie de quantifier les modifications de l'acuité visuelle au cours du temps.

Trois échelles d'acuité visuelle ont été conçues en incluant les modifications pour tenter de résoudre les problèmes :

- espacement et taille : bien que le NAS-NRC ait recommandé l'utilisation de dix lettres par ligne, les auteurs ont utilisé cinq lettres par lignes. L'espacement des lettres était égal à la largeur d'une lettre de la même ligne et l'espace interligne était égal à la hauteur des lettres de la ligne inférieure suivante. La hauteur des lettres variait de 58,18 pour la première ligne à 2,98 mm pour la dernière ligne, ce qui correspond à une AV équivalente de 4/40 - 4/2 (6/60 - 6/30 [20/200-20/10] à une distance de quatre mètres ;
- la progression de la taille des lettres était constante de 0,1 unité logarithmique d'une ligne à la suivante. L'aggravation de trois lignes d'AV était équivalente au double de l'angle visuel quelle que soit l'échelle d'acuité visuelle initiale utilisée ;
- déficits des lettres et lignes : les auteurs ont utilisé les dix lettres de Sloan. Pour chaque lettre de Sloan, un degré de difficulté avait été attribué. Un score de difficulté par ligne avait été établi en additionnant les scores de difficulté de chacune des cinq lettres utilisées sur cette ligne. Vingt-huit lignes de difficulté moyenne composant les échelles de l'ETDRS avaient été sélectionnées. Pour ces 28 lignes, la différence maximale de score était inférieure à 1 % ;
- distance de présentation du test : les échelles avaient été conçues pour une utilisation à quatre mètres. La fraction de Snellen à cette distance était facile à convertir en 20 équivalent Snellen-pieds en multipliant par 5/5. Le maximum d'acuité visuelle et le minimum de dispersion des scores d'AV ont été obtenus pour une distance de test à quatre mètres ;
- caractéristiques physiques de l'échelle : chaque échelle mesurait 63,5 cm de largeur et 60,3 cm de hauteur (soit 25 sur 23,75 pouces). Un caisson lumineux, dans lequel se logent les échelles, produisait un éclairage standardisé ;
- utilisation des échelles : les planches étaient installées dans un caisson lumineux standard.

Avant la mesure de l'acuité visuelle, une réfraction complète était effectuée avec l'échelle R. Le patient ne devait pas voir à l'avance les échelles 1 et 2 lors de la réfraction. La mesure pouvait être faite à quatre mètres, deux mètres et à un mètre.

Le score était enregistré sur une feuille d'évaluation ayant une présentation identique à celle de l'échelle 1 pour l'œil droit et l'échelle 2 pour l'œil gauche.

L'acuité visuelle pouvait être spécifiée par différentes échelles. Les plus couramment utilisées sont l'AV en notation décimale et l'AV en notation logMAR.

Évaluation des échelles : les échelles d'AV avaient été évaluées dans une étude portant sur 112 sujets. L'analyse des mesures répétées de la variance n'avait montré aucune différence significative entre l'échelle 1 et l'échelle 2.

Même si un nouveau test avait donné une amélioration statistiquement importante par rapport aux scores d'AV, la différence moyenne des scores avait été inférieure à 0,5 lettre. Par conséquent, il semblait exister une amélioration significative du score d'AV, mais cliniquement peu importante après utilisation répétée des échelles.

Conclusion

Les mesures d'AV en utilisant ces échelles fournissent des informations reproductibles d'acuité visuelle dans un format facilitant l'analyse des données quantitatives.

Étude de Bailey et Lovie, 1976 (29)

Cette étude, publiée en 1976, avait pour objectif de créer une échelle spécifique dont le concept était principalement axé sur la discrimination homogène des lettres pour chaque ligne d'acuité visuelle, avec une variation régulière de la taille des lettres, ligne par ligne.

Cette échelle a été la première échelle logarithmique. Les caractéristiques de la nouvelle échelle étaient les suivantes :

- lisibilité : les lettres avaient une lisibilité moyenne et étaient choisies parmi les dix lettres du *British Standard* ;
- nombre de lettres : chaque ligne avait cinq lettres ;
- l'espacement des lettres : l'espacement des lettres était égal à la largeur d'une lettre de la même ligne ;
- l'espacement des lignes : l'espace interligne était égal à la hauteur des lettres de la ligne inférieure suivante ;
- progression de la taille : il existait un rapport constant dans la progression (progression géométrique) de la taille des lettres de 0,1 unité logarithme ou 1,2589 d'une ligne à la suivante ;
- choix des tailles : l'échelle avait été conçue pour une distance de six mètres. À cette distance, la rangée du haut correspondait à 1/10 de la notation décimale (soit 20/200 en notation Snellen-pieds) et la rangée du bas à 20/10 ;
- l'échelle de notation : les estimations de l'acuité visuelle étaient spécifiées d'une part, par la notation logMAR et d'autre part, par la notation en Snellen ;
- taille de l'échelle : elle mesurait 80 cm de hauteur et 75 cm de largeur.

Distance de test non standard

L'échelle pouvait être facilement utilisée à une distance non standard, tout en conservant ses qualités de progression géométrique.

Échelle logarithmique

L'ajustement des scores d'AV dans les distances non standard était simplifié en travaillant avec l'échelle logMAR. La variation de l'angle minimum de résolution par un facteur constant entre deux lignes successives permettait une sensibilité égale à tout niveau d'acuité visuelle.

Conclusion

Les caractéristiques de lettres décrites ci-dessus constituaient les principes de cette nouvelle conception. Le principe le plus fondamental du test d'AV était l'utilisation des lettres de taille identique, même en cas de variation de la distance de test. Par conséquent, le seul paramètre qui variait d'une ligne à l'autre, pouvant influencer l'acuité visuelle mesurée, était la taille angulaire des lettres.

L'étude de Kniestedt et Stamper, 2003 (34)

Cette revue publiée en 2003 avait pour objectif de décrire les caractéristiques supplémentaires de l'anneau de Landolt et de présenter les graphiques et échelles permettant d'exprimer l'acuité visuelle.

Notation angulaire

L'anneau de Landolt a un diamètre externe sous-tendant un angle de cinq minutes d'arc l'œil de l'observateur et un diamètre interne sous-tendant un angle de trois minutes d'arc ; il est constitué d'une brisure dont le sujet doit reconnaître la position. L'acuité visuelle est notée comme étant le seuil de l'angle visuel. Exprimée en notation angulaire, elle est égale à l'angle minimum de résolution, exprimé en minutes d'arc. L'angle minimum de résolution est l'angle soutenu par le détail discriminant des plus petites lettres identifiées par le sujet. Par convention, l'acuité visuelle standard, en notation angulaire, est $AV = 1'$ (une minute d'arc).

Notation de Snellen

L'échelle de Snellen a été conçue pour mesurer l'acuité visuelle en terme angulaire. L'acuité visuelle unité est la reconnaissance d'une lettre dont les détails discriminants sont vus sous un angle d'une minute.

Cet angle est une valeur standard qui a été choisie par convention pour définir l'acuité unité. Le test de Snellen est constitué d'une série de lettres de Snellen dans laquelle l'épaisseur

des traits et l'espacement sous-tendent un angle d'une minute à une distance donnée. Le numérateur de la fraction représente la distance, exprimée en mètres (fraction de Snellen métrique) ou en pieds (fraction de Snellen impériale), à laquelle on fait l'examen (six mètres, ou vingt pieds) et le dénominateur, la distance à laquelle la plus petite lettre de Snellen reconnue par l'œil est vue sous un angle de cinq minutes.

Notation décimale

L'acuité visuelle est exprimée par l'inverse de l'angle minimum de résolution. Cette notation est très utilisée en Europe et notamment en France.

Les échelles de Monoyer (en France) ou Snellen (pays anglo-saxons) sont les plus utilisées. Il n'y a que peu de différence entre l'échelle dite de Monoyer et de Snellen. C'est la notation de l'acuité visuelle qui change (exprimée en « dixièmes » pour Monoyer, sous forme de fraction avec un numérateur fixe pour Snellen : 20/...), les deux revenant en fait au même (par exemple, $1/10 = 20/200 = 0,1$ ou $5/10 = 20/40 = 0,5$).

Échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

Cette échelle était basée sur le concept de l'échelle créée par Bailey et Lovie (29), mais elle tenait également compte des recommandations du comité américain pour la vision NAS-NRC (*National Academy of Sciences, National Research Council*).

L'échelle ETDRS avait réglé la plupart des inconvénients de l'échelle de Snellen. Son intérêt fut démontré lors de la première phase de l'étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique :

- espacement et taille : les auteurs avaient utilisé cinq lettres par ligne. L'espacement des lettres était égal à la largeur d'une lettre de la même ligne et l'espace interligne était égal à la hauteur des lettres de la ligne inférieure suivante. La hauteur des lettres variait de 58,18 pour la première ligne à 2,98 mm pour la dernière ligne, ce qui correspondait à une AV équivalente de 4/40 - 4/2 (6/60 - 6/30 [20/200 - 20/10]) à une distance de quatre mètres ;
- la progression de la taille des lettres était constante de 0,1 unité logarithmique d'une ligne à la suivante ;
- déficits des lettres et lignes : les auteurs avaient utilisé les dix lettres de Sloan. Pour chaque lettre de Sloan, un degré de difficulté avait été attribué. Un score de difficulté par ligne similaire à celui de l'anneau de Landolt avait été établi en additionnant les scores de difficulté de chacune des cinq lettres utilisées sur cette ligne. Vingt-huit lignes de difficulté moyenne composant les échelles de l'ETDRS avaient été sélectionnées ;
- distance de présentation du test : les échelles avaient été conçues pour une utilisation à quatre mètres. Chez les patients ayant une sévère altération de l'acuité visuelle, cette distance pouvait être réduite à un mètre ;
- caractéristiques physique de l'échelle : l'échelle était composée de trois planches :
 - échelle R pour déterminer la réfraction de l'œil droit et gauche,
 - échelle 1 pour mesurer le score de l'œil droit,
 - échelle 2 pour mesurer le score de l'œil gauche ;
- utilisation des échelles : les échelles étaient installées dans un caisson lumineux standard. Avant la mesure de l'acuité visuelle, une réfraction complète était effectuée avec l'échelle R. Le score était enregistré sur une feuille d'évaluation ayant une présentation identique à celle de l'échelle 1 pour l'œil droit et l'échelle 2 pour l'œil gauche. L'acuité visuelle pouvait être spécifiée par différentes échelles. Les plus couramment utilisées étaient l'AV en notation décimale et l'AV en notation logMAR.

Acuité visuelle de près

La taille des lettres et la distance de lecture étaient nécessaires pour évaluer correctement la vision de près. La distance de test en vision de près devrait être respectée avec précision, classiquement cette distance de lecture était de 40 ou 35 cm. Les notations utilisées en

vision de près étaient les notations de Snellen, de Jaeger et la notation en points typographiques.

Acuité visuelle chez les patients ayant une basse vision

La perte de la capacité visuelle avait été subdivisée en plusieurs composantes : les aspects de déficience, les capacités visuelles et les aspects socio-économiques. L'échelle la plus simple de la basse vision était divisée en trois composantes principales, dont la vision normale, la basse vision et la cécité.

Ces trois composantes pouvant être divisées en sept subdivisions, chacune équivalant à quatre lignes d'une échelle d'acuité visuelle. Sur une échelle ETDRS, chaque lettre vue correctement ajoutait un point d'acuité visuelle.

Conclusion

Les auteurs recommandent les échelles ETDRS pour les études cliniques et dans plusieurs circonstances.

L'évaluation de la vision de près devrait être systématique dans l'évaluation des capacités visuelles des patients âgés, du fait de son importance dans la vie quotidienne. Il est essentiel de noter les distances de test pour comparer les données d'AV au cours du temps. L'utilisation de l'échelle des anneaux de Landolt n'est pas de pratique courante.

Bien que non standardisée, l'échelle de Jaeger peut être utilisée pour l'évaluation de l'AV au cours du temps.

Pour les sujets ayant une basse vision, le clinicien avait la possibilité d'effectuer le test d'AV à des distances inférieures à 20 pieds (six mètres), soit en utilisant une échelle à pied roulant, soit en rapprochant le patient d'une échelle fixe.

L'étude de Lovie-Kitchin, 1988 (30)

Cette étude avait pour objectif d'analyser les relations entre les mesures d'acuité visuelle provenant de différentes échelles et examiner la fiabilité de chaque test.

Pour le test de fiabilité des mesures, 19 sujets ont été retestés avec l'échelle de Flom-S.

Résultats

L'acuité visuelle mesurée par l'échelle de Flom-S variait entre - 0,43 logMAR (équivalent à 6/2,2) et 1,22 logMAR (équivalent à 6/100) et l'échelle de Bailey-Lovie variait de - 0,3 logMAR (6/3) à 1,36 logMAR (6/137,5).

Tableau 8. Relation entre mesure d'acuité visuelle par différentes échelles par la méthode de régression linéaire

Relation	Droite de régression (y)	Coefficient de corrélation (r)	Test de <i>student</i> (t) (dl = 113)	p value
Flom-S vs Bailey-Lovie	0,094 + 0,91 x	0,94	3,01	p < 0,01
Bailey-Lovie vs E	0,005 + 0,81 x	0,96	8,47	p < 0,001
Flom-S vs Snellen	0,099 + 0,85 x	0,91	4,11	p < 0,001
Bailey-Lovie vs Snellen	0,012 + 0,92 x	0,94	2,72	p < 0,01

La forte corrélation entre les mesures des différentes échelles indiquait que chaque test était valide pour mesurer l'acuité visuelle. La relation entre les échelles de Bailey-Lovie et Flom-S était très forte, bien que la pente de régression linéaire fût significativement différente de 1.

Tableau 9. Test de fiabilité des mesures d'acuité visuelle des différentes échelles par la régression linéaire

Échelle	Régression linéaire (y)	Coefficient de corrélation (r)	Test de student <i>pente ≠1 (a)</i> <i>Intercept ≠0 (b)</i>	p value
Flom-S	- 0,021 + 0,95 x	0,99	(a) t = 1,57 (b) t = 2,58	NS p < 0,01
Bailey-Lovie	- 0,008 + 0,94 x	0,98	(a) t = 3,11	p < 0,01
Illiterate E	- 0,020 + 0,96 x	0,97	(a) t = 1,98	NS
Snellen	0,013 + 0,88 x	0,94	(b) t = 3,25 (a) t = 3,93	p < 0,01 p < 0,001

Le test de fiabilité des deux échelles Flom-S et Bailey-Lovie était élevé. La pente de la droite de régression concernant les résultats du test et retest de l'échelle de Flom-S n'était pas significativement différente de 1, mais l'intercept de - 0,02 était significativement différent de 0. Pour l'échelle de Bailey-Lovie, la pente était significativement différente de 1. Ainsi il y avait une petite tendance pour les sujets ayant une mauvaise acuité visuelle d'améliorer leur résultat à la seconde tentative. L'échelle d'Illiterate E avait donné des résultats similaires hautement reproductibles.

Le test d'homogénéité des coefficients de corrélation n'avait pas montré de différence significative entre les résultats des deux tests, à l'exception des résultats de Bailey-Lovie et Snellen. La distribution des résultats autour de la droite de régression linéaire était significativement inférieure pour l'échelle de Bailey-Lovie par rapport à l'échelle de Snellen (z = 3,87 ; p < 0,001).

Conclusion

Cette étude suggérait que le format de l'échelle de Bailey-Lovie fournit un outil précis et rapide de mesure de l'acuité visuelle aussi bien en salle de consultation que dans les études de recherche clinique.

L'étude de Blackhurst et Maguire, 1989 (31)

Cette étude avait pour objectif de quantifier la fiabilité des mesures d'AV et de déterminer comment le niveau d'AV et le processus de la maladie affectent la fiabilité.

Méthode

Les données pour cette étude provenaient de l'étude MPS □ *Macular Photocoagulation Study group* □. Toutes les mesures de réfraction et d'acuité visuelle ont été effectuées selon le protocole du groupe MPS.

Les deux yeux de 82 patients ont été examinés par chacun des deux examinateurs de l'étude MPS. Ainsi, 164 paires de mesures d'acuité visuelle étaient disponibles pour l'analyse.

Résultats

Différences	Erreur de réfraction	Acuité visuelle (lignes MPS)
Moyenne	- 0,01	- 0,15
Écart type	0,33	0,85
Coefficient de corrélation intraclasse	0,99	0,99
Mesures totales	162	164

La différence de médiane était de 0,1 dioptrie et variait entre 0 et 2. Le taux de différence des mesures < 0,5 dioptrie était de 89 % et 97,5 % des mesures étaient inférieures à une dioptrie. La fiabilité de ces mesures était de 99 %.

L'acuité visuelle variait de - 3 (< 20/800) à + 14 (20/20), avec une médiane à 9 (20/62). La différence moyenne de - 0,15 ligne d'AV indiquait qu'en moyenne, les sujets lisaient une lettre de plus lors du second test ($p = 0,02$). Les pourcentages de différence de lignes < une ligne et < deux lignes étaient respectivement de 86,6 % et 93,9 %.

La fiabilité de la mesure était de 99 %. Les larges différences des erreurs de réfraction n'étaient pas associées aux différences de l'acuité visuelle, le coefficient de corrélation était de 0,09 ($p = 0,22$). Le score médian du MPS des 89 yeux dans le groupe bonne acuité visuelle était de 13,2 (20/25) et cette médiane des 75 yeux dans le groupe mauvaise acuité visuelle était de 3,2 (20/250).

Différences	Erreur de réfraction		Acuité visuelle	
	Bonne AV	Mauvaise AV	Bonne AV	Mauvaise AV
Moyenne	0,03	- 0,05	0,05	- 0,39
Écart type	0,32	0,35	0,57	1,05
Médiane	0,10	0,00	0,20	0,40
% < 0,5 dioptrie	90,9	86,7	–	–
% < 1 dioptrie	97,7	97,3	–	–
% < 1 ligne	–	–	92,1	80
% < 2 lignes	–	–	97,8	89,3
Coefficient de corrélation	0,99	0,99	0,95	0,95
Mesures totales	87	75	89	75

L'écart type était légèrement élevé dans le groupe avec une mauvaise acuité visuelle (0,35 *versus* 0,32) et la différence médiane était similaire dans les deux groupes.

Contrairement aux données de réfraction, l'acuité visuelle avait montré une plus grande divergence entre les examinateurs pour les yeux du groupe avec une mauvaise acuité visuelle.

La différence moyenne de - 0,39 ligne pour les yeux du groupe mauvaise acuité visuelle indiquait qu'en moyenne, ces yeux avaient obtenu un score d'acuité visuelle meilleure de deux lettres au second test ($p = 0,001$).

L'écart type du score d'AV du groupe avec une mauvaise AV était deux fois plus élevé que celui du groupe avec une bonne AV (1,05 *versus* 0,57).

Les différences des proportions < 1 et < 2 lignes étaient significatives dans les deux groupes ($p = 0,02$ et $p = 0,02$ respectivement).

La fiabilité des mesures d'AV était de 95 % dans les deux groupes.

L'analyse des données d'acuité visuelle par rapport au processus de la maladie : comme pour les données de réfraction, l'écart type des mesures d'AV était supérieur dans le groupe DMLA ; le groupe DMLA avait une faible différence de proportion < 1 ligne et < 2 lignes (84,2 *versus* 93,2 et 92,5 *versus* 97,7 respectivement), mais ces proportions n'étaient pas significativement différentes ($p = 0,13$ et $p = 0,22$).

La fiabilité pour le groupe DMLA était approximativement égale à la fiabilité des autres groupes (98 % et 99 %).

Conclusion de l'étude

Les différences étaient plus importantes entre les mesures répétées de l'acuité visuelle chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure à 20/100 et chez les patients atteints de DMLA.

Ces résultats indiquaient que la fiabilité des mesures de la réfraction et de l'acuité visuelle en vertu d'un protocole standard était élevée et pouvait dépendre à la fois du niveau d'acuité visuelle et du processus d'évolution de la maladie.

Si une procédure standard systématique est utilisée pour la réfraction et le test d'acuité visuelle, le clinicien devrait être en mesure de faire la différence entre les vrais changements et des erreurs de mesure, même chez les patients atteints de DMLA et ayant une vision basse.

Recommandation

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3), l'apparition d'une atrophie géographique ou d'une néovascularisation choroïdienne entraîne une perte progressive et inéluctable de la vision centrale de l'œil concerné. Un certain nombre d'études a montré que les néovaisseaux extrafovéaux progressaient vers la fovéa.

Une fois que la néovascularisation concerne la fovéa, la membrane néovasculaire continue de s'étendre et atteint une surface de plus en plus étendue de la macula.

De ce fait, la majorité des yeux subiront une baisse d'acuité visuelle modérée (définie comme un doublement d'angle visuel qui équivaut à une perte de trois lignes (15 lettres) sur l'échelle ETDRS) ou sévère (définie comme un quadruplement de l'angle visuel, qui équivaut à une perte de six lignes sur l'échelle ETDRS).

Conclusion sur les échelles d'acuité visuelle

Les échelles d'acuité visuelle ne reflètent que partiellement les capacités visuelles fonctionnelles des patients. L'échelle ETDRS semble être l'échelle la plus adaptée au suivi des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge et peut être recommandée.

Cette échelle est très précise pour la basse vision, elle est nécessaire pour la prise en charge et le suivi des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Cette échelle est reproductible et bien standardisée, ce qui explique son usage dans les études cliniques.

En pratique courante, l'important est de toujours utiliser la même échelle pour le même patient. La mesure de l'acuité visuelle initiale ne permet pas de préjuger à elle seule de la gravité de la DMLA.

L'acuité visuelle de près à l'aide de l'échelle de Parinaud, la vitesse de lecture et la vision des contrastes peuvent renseigner aussi sur la fonction maculaire, même si ces deux dernières sont très peu utilisées, en l'absence de mesures standardisées validées.

► **Mesure de la sensibilité des contrastes**

Études

Étude de Rubin et al., 2001 (32)

Le but de cette étude prospective non randomisée était d'évaluer la relation entre le déficit visuel mesuré par différents tests (acuité visuelle en faible luminance et en luminance normale, sensibilité aux contrastes et à l'éblouissement) et les difficultés à réaliser les tâches visuelles de tous les jours (auto-questionnaire *Activities of Daily Vision Scale* ADVS) chez 2 520 patients âgés de 65 à 84 ans.

L'analyse statistique après ajustement pour les facteurs démographiques, le statut cognitif, la dépression et les comorbidités montre que chacun des tests visuels, à l'exception de l'acuité en faible luminance, est indépendamment associé à un faible score ADVS.

Cette étude suggère qu'une perte de six lettres sur l'échelle de sensibilité aux contrastes Pelli-Robson a un impact similaire sur le handicap visuel qu'une perte de 15 lettres (trois lignes) sur une échelle d'acuité logMAR à fort contraste.

Une autre étude de Kleiner et al., 1988 (33) non randomisée a eu pour but de comparer, de façon prospective, les résultats d'acuité visuelle sur l'échelle de Regan (équivalent de l'échelle de Snellen, mais avec différents degrés de contraste) entre 52 yeux avec des drusen et une acuité visuelle Snellen de 20/20 et 27 yeux contrôles.

La mesure de l'acuité visuelle Snellen avait servi de critère de sélection pour inclure les patients dans l'étude.

Les caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Sensibilité aux contrastes dans la MLA

Auteurs Année	Type d'étude Population	Caractéristiques des patients Méthode de mesure de l'AV et contrastes	Critères	Résultats
Kleiner et al. 1988 (33) Niveau de preuve 4	Prospective, non randomisée. 79 patients. Âge : 41-78 ans.	Sélection des patients par la mesure de l'AV par Snellen. Groupe 1 : 52 patients (52 yeux) avec drusen et AV Snellen 20/20 (41-78 ans). Groupe 2 : (contrôle) 27 yeux FO normal, AV Snellen 20/20 (45- 74 ans). Mesure de l'AV par Snellen et de l'AV par Regan trois mesures : fort contraste : 95 % ; contraste moyen : 9 % ; contraste faible : 3 %.	Critère principal : nombre de lettres lues sur l'échelle Regan à différentes luminances.	Différence entre nombre de lettres lues entre groupe 1 et groupe 2 à différents degrés de contraste. À fort contraste 95 % : différence significative (p = 0,014). Contraste moyen à 9 % : différence significative (p = 0,001). Contraste faible 3 % : différence significative (p = 0,003).

AV = acuité visuelle.

FO = fond d'œil.

Cette étude, de faible niveau de preuve, suggérait que les patients avec des drusen et une acuité visuelle à 20/20 lisaient moins de lettres sur l'échelle de Regan que les patients sans drusen pour un même contraste, et ce d'autant que le contraste diminuait.

Cette étude suggérait avec un faible niveau de preuve qu'il existait une diminution de la sensibilité aux contrastes (mesurée sur l'échelle de Regan) chez les patients présentant une maculopathie liée à l'âge, alors que tous ces patients avaient la même acuité visuelle de 20/20 sur l'échelle de Snellen.

Recommandation

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 (3), la mesure de la sensibilité aux contrastes est intéressante pour la raison suivante : la mesure de l'acuité visuelle standard se fait dans des conditions de contraste optimal. Or, notre système visuel est soumis à la nécessité d'identifier des détails dans des conditions de faible contraste.

Des tests cliniques ont été développés pour évaluer la sensibilité aux contrastes, le plus connu étant l'échelle de Pelli-Robson.

Ce test est reconnu comme le « test de référence » et sert de comparaison aux autres tests de sensibilité aux contrastes basés sur des optotypes. Les optotypes des lettres se présentent à une fréquence spatiale de base de 0,5 cpd (cycle par degré). Le tableau consiste en deux groupes, chacun comprenant trois lettres par ligne. Le contraste entre chaque groupe de lettres va en diminuant, à savoir de 90 % en haut du tableau à 0,5 % en bas de celui-ci. Les sujets sont appelés à lire les lettres en allant de haut en bas. La lecture est interrompue si les patients identifient incorrectement deux des trois lettres.

Il y a beaucoup de preuves pour suggérer que la réduction de la sensibilité aux contrastes et la faible vision des contrastes peuvent être prédictifs d'une altération des performances, en particulier pour les tâches comme la conduite, la mobilité, la stabilité posturale, la reconnaissance des visages et la vitesse de lecture.

Dans les études sur le vieillissement, on observe que l'acuité visuelle s'est détériorée d'un facteur de 2,4 entre les patients âgés de plus de 90 ans et les patients âgés de 50 ans. En comparaison, l'acuité visuelle à faible contraste a diminué d'un facteur 18, en présence d'éblouissement.

Une diminution significative de l'acuité à faible contraste a été montrée environ 12 ans avant la diminution de l'acuité à fort contraste.

Dans ce contexte, il a été suggéré qu'une diminution de l'acuité à faible contraste pourrait prédire une future baisse de l'acuité à fort contraste (36).

La plupart des études montrent cependant une faible corrélation entre les mesures d'acuité visuelle et de sensibilité aux contrastes.

Conclusion : ce test pourrait peut-être permettre de mettre en évidence des signes précoces d'altération de la fonction visuelle avant même une éventuelle baisse de l'acuité visuelle.

► Mesure de la vitesse de lecture

La mesure de la vitesse de lecture (nombre de mots lus à la minute) : l'appréciation se fait sur la variation intra-individuelle avant et après le traitement.

Recommandation

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 (3), en plus de l'acuité visuelle et de la vision des contrastes, d'autres tests servent à évaluer la fonction maculaire tels que l'acuité visuelle de près et la vitesse de lecture.

Le seuil d'acuité visuelle de près est déterminé dans un premier temps, puis la vitesse de lecture peut être mesurée (nombre de mots lus à la minute au seuil d'acuité visuelle de près).

La *Macular Photocoagulation Study* a été la première étude à utiliser la vitesse de lecture comme critère d'évaluation (26).

Depuis, très peu d'études ont utilisé l'acuité visuelle de près et la vitesse de lecture comme critères d'évaluation, probablement parce que ces tests sont très longs à réaliser.

Bien que l'acuité visuelle de loin reste le critère d'évaluation le plus utilisé, des travaux récents sur la qualité de vie liée à l'état de santé ont montré que l'acuité visuelle de près et la vitesse de lecture étaient corrélées à une certaine qualité de fonction visuelle non expliquée par l'acuité visuelle seule (35).

► **Recommandations**

AE La mesure de l'acuité visuelle doit être réalisée avec la correction optimale d'une anomalie de la réfraction (myopie par exemple) en monoculaire, en vision de loin et en vision de près.

Différentes échelles sont disponibles. Les échelles de Monoyer ou Snellen sont les plus utilisées. Elles ont pour inconvénient majeur de ne pas être discriminatives pour les basses acuités visuelles.

AE L'échelle ETDRS est utilisée pour les études cliniques. Elle est d'une grande précision pour les basses acuités visuelles (elle assure une bonne reproductibilité) et s'exprime en nombre de lettres lues. Son usage est recommandé (cf. annexe 3 des recommandations).

- La vision de près doit être évaluée. L'échelle de Parinaud est recommandée.

Le test d'Amsler, réalisé en vision monoculaire, est utile pour mettre en évidence d'éventuels scotomes dans la région centrale, les zones de déformation des lignes et/ou d'images.

D'usage simple, il est présenté à une distance de lecture de près. Il peut être remis au patient pour autoévaluation (cf. annexe 4 des recommandations). À défaut, le patient peut utiliser d'autres types de support (grille de mots croisés, carrelage par exemple).

1.9.3 L'examen biomicroscopique du segment antérieur et du fond d'œil

L'examen au biomicroscope du segment antérieur peut mettre en évidence des troubles des milieux transparents, une cataracte, qui peuvent participer à la diminution de l'acuité visuelle et gêner l'examen du fond d'œil et/ou la réalisation d'examens complémentaires. Il doit être réalisé de manière systématique.

Pour traiter de la question concernant l'examen biomicroscopique du fond d'œil, ont été retenues deux recommandations de prise en charge de la DMLA :

- la recommandation anglaise du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 :
□ *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* □ (3) ;
- la recommandation américaine de 2008 de l'*American Academy of Ophthalmology* :
□ *Age-Related Macular Degeneration* □ (4) ;
- la synthèse des recommandations américaines de 2010 (37).

Le diagnostic et la définition du type de la DMLA (exsudative ou atrophique) nécessitent de réaliser en premier lieu un examen biomicroscopique bilatéral (par une lampe à fente) du fond d'œil après dilatation pupillaire à l'aide d'une lentille contact ou non contact.

► **Recommandations**

Les recommandations de l'AAO de 2008 (4) indiquent que l'examen d'un patient suspect de DMLA comporte un examen biomicroscopique de la macula : l'examen biomicroscopique à la lampe à fente bilatéral est souvent nécessaire pour détecter de petites zones hémorragiques, des exsudats, du liquide sous-rétinien ou un décollement de l'épithélium pigmentaire.

Les recommandations synthétisées de l'AAO de 2010 (37) confirme l'intérêt de réaliser un examen biomicroscopique de la macula.

Les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3) précisent l'intérêt du fond d'œil dans la DMLA.

Dans le cas d'une DMLA atrophique, la confirmation du diagnostic d'atrophie géographique se fait à l'examen clinique du fond d'œil par une lentille haute définition adaptée à l'examen biomicroscopique. Cet examen pourra révéler la présence d'une ou plusieurs zones plus pâles à bords bien définis.

Lorsque l'atrophie géographique mesure plus de 500 microns, les gros vaisseaux choroïdiens sont anormalement visibles à l'intérieur des zones atrophiques. Habituellement, des drusen et des migrations pigmentaires sont visibles au niveau de la rétine adjacente à ces zones d'atrophie.

Dans le cas de la DMLA exsudative, l'examen de la macula révèle habituellement une lésion maculaire exsudative associée à des éléments précurseurs de DMLA, tels que des drusen et des migrations pigmentaires. Parfois, ces éléments ne sont plus visibles lorsque la forme exsudative est étendue.

Cependant, si l'autre œil ne présente pas de forme exsudative de DMLA, des précurseurs seront habituellement retrouvés et leur présence sera utile pour confirmer que la lésion néovasculaire de l'autre œil est bien due à une DMLA.

Les éléments suivants doivent être recherchés au fond d'œil (dans le cadre d'une DMLA exsudative) :

- lésion néovasculaire sous-rétinienne ou sous l'épithélium pigmentaire sous la forme d'une lésion gris-verte. Occasionnellement, la lésion peut présenter des bords pigmentés, probablement en raison d'une prolifération de l'épithélium pigmentaire sur les bords de la membrane ;
- décollement séreux rétinien ;
- décollement de l'épithélium pigmentaire ;
- hémorragies, sous l'épithélium pigmentaire, sous-rétiniennes ou prérétiniennes, voire hémorragie dans le vitré ;
- exsudats lipidiques dans l'aire maculaire ;
- tissu glial cicatriciel épitréinien, sous-rétinien, intrarétinien ou sous l'épithélium pigmentaire ;
- anastomoses chorio-rétiniennes.

En raison de la possible dilatation pupillaire, il faut informer le patient de la nécessité d'être accompagné pour son retour à domicile dans le cas d'un déplacement en voiture ou en deux roues.

Conclusion

L'examen au biomicroscope du segment antérieur est systématique. Il peut mettre en évidence des troubles des milieux transparents, comme une cataracte, qui peuvent participer

à la diminution de l'acuité visuelle et gêner l'examen du fond d'œil et/ou la réalisation d'examens complémentaires.

Le fond d'œil est réalisé au biomicroscope avec une lentille haute définition contact ou non contact, en vision binoculaire.

En raison de la possible dilatation pupillaire, il faut informer le patient de la nécessité d'être accompagné pour son retour à domicile dans le cas d'un déplacement en voiture ou en deux roues.

En cas de DMLA atrophique, les signes suivants sont recherchés :

- la présence d'une ou plusieurs zones plus pâles à bords bien définis ;
- de gros vaisseaux choroïdiens anormalement visibles à l'intérieur des zones atrophiques des drusen et des migrations pigmentaires visibles au niveau de la rétine adjacente à ces zones d'atrophie.

En cas de DMLA exsudative, les signes suivants sont à rechercher :

- une lésion néovasculaire sous-rétinienne ou sous l'épithélium pigmentaire sous la forme d'une lésion gris-verte. Occasionnellement, la lésion peut présenter des bords pigmentés ;
- un décollement séreux rétinien ;
- un décollement de l'épithélium pigmentaire ;
- des hémorragies, sous l'épithélium pigmentaire, sous-rétiniennes ou prérétiniennes, voire hémorragie dans le vitré ;
- des exsudats lipidiques dans l'aire maculaire ;
- un tissu glial cicatriciel épitréinien, sous-rétinien, intrarétinien ou sous l'épithélium pigmentaire ;
- des anastomoses chorio-rétiniennes.

Le fond d'œil est une étape nécessaire à l'examen de la macula, mais est le plus souvent insuffisante pour permettre le diagnostic précis. Le fond d'œil permet d'orienter le diagnostic et de définir le caractère ou non de l'urgence de la prise en charge.

► Recommandations

AE	L'examen au biomicroscope du segment antérieur est systématique. Il est contributif dans la mesure où il peut mettre en évidence des troubles des milieux transparents, une cataracte par exemple, qui peuvent participer à la diminution de l'acuité visuelle et gêner l'examen du fond d'œil et/ou la réalisation d'examens complémentaires.
-----------	--

AE	<p>Il est recommandé de réaliser un examen du fond d'œil au biomicroscope. Cet examen est l'élément clé du diagnostic de la pathologie maculaire. Il doit être réalisé par un ophtalmologiste après dilatation pupillaire, en vision binoculaire.</p> <p>Les lésions mises en évidence sont, dans le cas de la MLA, les altérations de l'épithélium pigmentaire et/ou les drusen.</p> <p>La DMLA atrophique doit être évoquée en présence de visibilité des gros vaisseaux choroïdiens et de zones pâles à bords bien définis.</p> <p>La DMLA exsudative doit être évoquée en présence de l'un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• épaississement ou décollement séreux rétinien ;• lésion néovasculaire visible de couleur classiquement gris-verte ;• décollement de l'épithélium pigmentaire ;• présence de :<ul style="list-style-type: none">▶ hémorragies sous-rétiniennes,▶ exsudats rétinien,▶ fibrose sous-rétinienne dans la région maculaire.
-----------	---

AE	<p>L'étendue des altérations et leur topographie par rapport au centre de la fovéa doivent être précisées dans le dossier du patient.</p> <p>Le fond d'œil est recommandé car il est une étape initiale nécessaire à l'examen de la macula, mais est le plus souvent insuffisant pour permettre le diagnostic précis. Il oriente le diagnostic.</p>
-----------	---

1.9.4 Les imageries rétinienne

Pour la partie concernant les imageries rétinienne, la recherche bibliographique concernant les examens complémentaires au cours de la DMLA fait ressortir 740 références.

Le bilan diagnostique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge repose sur la réalisation d'un certain nombre d'examens d'imagerie rétinienne :

- les photographies couleurs du fond d'œil ;
- les clichés en autofluorescence ;
- l'angiographie à la fluorescéine ;
- l'angiographie au vert d'indocyanine ;
- la tomographie en cohérence optique.

L'acquisition des images couleurs du fond d'œil et de l'angiographie se fait actuellement de plus en plus grâce à des appareils numériques qui remplacent les appareils traditionnels utilisant des films de 35 mm.

► Les photographies couleurs du fond d'œil

Concernant les photographies du fond d'œil, ont été retenues deux recommandations internationales de prise en charge de la DMLA traitant de ce sujet :

- les recommandations anglaises du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 :
□ *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* □ (3) ;
- les recommandations américaines de 2008 □ *Age-Related Macular Degeneration* □ de l'*American Academy of Ophthalmology* (4).

Quatre études portant sur l'intérêt des photographies en couleurs dans le bilan diagnostique initial de la DMLA ont été retenues : une étude de cas (38) ; deux études prospectives non randomisées (39, 40) ; une étude rétrospective (41).

Les photographies du fond d'œil sont relativement peu utilisées isolément en France contrairement aux pays anglo-saxons dont le contexte médical est différent.

Les études

► Les photographies en couleurs dans le bilan diagnostique initial de la DMLA dans les études

Pirbhai et al., de 2004 (39)

L'étude de Pirbhai et al. en 2004 a évalué les photographies couleurs du fond d'œil avec un appareil non mydriatique comme outil de dépistage de la DMLA. Il s'agissait d'une étude prospective non randomisée en aveugle, portant sur 118 patients (223 yeux).

La méthode diagnostique de référence était l'angiographie à la fluorescéine. Les diagnostics se répartissaient de la façon suivante :

- MLA : 92 yeux ;
- décollement de l'épithélium pigmentaire simple : 10 yeux ;
- néovaisseaux choroïdiens actifs : 72 yeux ;
- cicatrice disciforme : 39 yeux ;
- pas de DMLA : 10 yeux.

Le taux de concordance entre les photographies couleurs non stéréoscopiques et l'angiographie à la fluorescéine pour le diagnostic des anomalies de l'épithélium

pigmentaires et l'atrophie (MLA) était de 82,5 % ($k = 0,5 \pm 0,07$), de 89,2 % pour les décollements de l'épithélium pigmentaire ($k = 0,34 \pm 0,10$ %) et de 87,4 % pour les néovaisseaux choroïdiens ($k = 0,75 \pm 0,04$).

La comparaison entre les photographies couleurs et l'angiographie à la fluorescéine pour le dépistage des formes exsudatives de DMLA montrait une valeur prédictive négative de 88,0 % (81,0-93,1).

Cette étude suggérait que les photographies couleurs non stéréoscopiques pourraient être proposées comme un outil diagnostique sensible avec une valeur prédictive négative.

Remarque : le diagnostic de néovaisseaux réalisé par les photographies couleurs ne permet pas de déterminer le type et la localisation de ces derniers ; ceci ne pourra être réalisé qu'à l'aide d'une angiographie et d'une tomographie par cohérence optique.

Le Tien et al., 2008 (38)

Il s'agissait d'une étude prospective, non randomisée de deux séries de cas de patients dont l'âge était respectivement supérieur à 55 ans et supérieur à 70 ans.

Cette étude évaluait la concordance inter- et intraobservateur pour la détection de la MLA et de la DMLA avec des photographies couleurs du fond d'œil par un appareil non mydriatique.

Il s'agissait d'une population de sujets âgés hospitalisés en gériatrie (233 patients, moyenne d'âge de 84,6 ans) et d'une population de sujets plus jeunes, asymptomatiques, assistant à une conférence sur l'ophtalmologie (355 patients, moyenne d'âge de 63,8 ans). Il n'y avait pas eu d'évaluation des yeux par la méthode diagnostique de référence, à savoir l'angiographie à la fluorescéine.

Dans le groupe des patients hospitalisés, des photographies interprétables n'avaient pu être obtenues que pour 119 patients.

La répartition des patients était la suivante : normal : 42,8 % ; MLA : 30,3 % ; DMLA : 5,9 %.

Dans ce groupe, la concordance était élevée entre les deux observateurs ($k = 0,8$ à $k = 0,98$ en fonction des différents éléments du fond d'œil).

La concordance intraobservateur était élevée ($k = 0,92$ et $0,95$ respectivement pour les deux observateurs).

Dans le groupe des patients plus jeunes, la répartition était la suivante : normal : 67 % ; MLA : 12,6 % ; DMLA : 2,6 %. La concordance interobservateur était élevée entre les deux observateurs ($k = 0,7$ à $K = 0,88$ en fonction des différents éléments du fond d'œil). La concordance intraobservateur était élevée ($k = 0,94$ et $0,86$ respectivement pour les deux observateurs). Il existait une concordance inter- et intraobservateur élevée pour les deux séries différentes de patients.

Conclusion : l'étude de très faible niveau de preuve suggère une bonne concordance de lecture intra- et interobservateur (niveau de preuve 4), mais ne démontre pas l'intérêt de cet outil diagnostique. Les photographies couleurs permettent d'orienter vers un diagnostic positif de DMLA, mais ne sont pas suffisantes pour la prise en charge de la DMLA exsudative.

Tikellis et al., 2000 (40)

Cette étude prospective était non randomisée et réalisée en aveugle. Cette étude comparait la sensibilité, la spécificité et le degré de concordance entre le diagnostic clinique de maculopathie liée à l'âge (par examen du fond d'œil au biomicroscope) et le diagnostic par photographies couleurs du fond d'œil. Il n'y avait pas eu de comparaison des photographies ou du fond d'œil avec la méthode diagnostique de référence. Le calcul du nombre de patients nécessaires n'apparaissait pas dans l'article.

Les patients inclus faisaient partie d'une étude épidémiologique australienne sur la maculopathie liée à l'âge, la vitamine E et la cataracte. Mille deux cent quatre patients volontaires (55 à 80 ans) avaient eu des photographies couleurs du fond d'œil et un examen du fond d'œil au biomicroscope.

Le critère principal d'évaluation était la sensibilité et la spécificité du fond d'œil pour la gradation de la maculopathie liée à l'âge comparée aux photographies couleurs. En fonction de la taille des drusen, la sensibilité variait de 47 % (drusen < 63 microns) à 90 % (drusen > 250 microns). La spécificité variait de 69 % pour les petits drusen à 80 % pour les grands drusen.

De même pour la concordance, le k variait de 0,20 à 0,70 en fonction de la taille des drusen. Pour les six patients présentant une DMLA, la sensibilité et la sensibilité étaient de 100 % et le k = 1.

Conclusion : la sensibilité des photographies couleurs est faible (47 %) pour la gradation de la maculopathie liée à l'âge pour les petits drusen dans cette étude et son faible niveau de preuve ne permettent pas de conclure sur : la comparaison, la sensibilité, la spécificité et le degré de concordance entre le diagnostic clinique de maculopathie liée à l'âge (par examen du fond d'œil au biomicroscope) et le diagnostic par photographies couleurs du fond d'œil.

Jain *et al.*, 2006 (41)

L'étude rétrospective de Jain *et al.* réalisée en 2006 avait pour but d'évaluer la possibilité d'utiliser les photographies du fond d'œil non stéréoscopiques comme outil diagnostique dans la DMLA exsudative.

L'évaluation des photographies avait été réalisée en aveugle. Le diagnostic retenu pour les patients évalués était le suivant : fond d'œil normal : 66 patients ; maculopathie liée à l'âge : 57 patients ; DMLA : 56 patients.

La méthode de diagnostic de référence utilisée n'était pas clairement indiquée. Cent quatre vingt dix-huit photographies de fond d'œil avaient été soumises à deux observateurs, qui ont effectué une classification des photos en : normal, en MLA ou en DMLA exsudative, puis cette classification faite par les deux observateurs avait été comparée au diagnostic connu.

Les critères retenus pour classer la photographie comme normale étaient : absence d'anomalie maculaire ou anomalies minimales liées à l'âge de la macula.

Le groupe DMLA incluait des patients avec la présence de drusen, d'exsudats, d'anomalies de l'épithélium pigmentaire.

Les éléments suivants faisaient classer la photographie dans le groupe DMLA : néovaisseaux choroïdiens, hémorragie sous-rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire ou liquide sous-rétinien.

Résultat : la sensibilité et la spécificité pour les deux examinateurs pour l'identification de la DMLA par examen des photographies de fond d'œil étaient respectivement de 85,7 % et de 78,9 %. Elle était respectivement de 60,5 % et 76,4 % pour l'identification de la MLA (niveau de preuve 4).

Conclusion : cette étude de faible niveau de preuve suggère que les photographies couleurs du fond d'œil permettent avec une sensibilité de 85,7 % et une sensibilité de 78,9 %, le diagnostic non invasif de lésions de la DMLA exsudative. Elles permettent un premier tri des patients susceptibles ensuite de bénéficier d'autres examens complémentaires.

► Photographies couleurs obtenues par un appareil photographique argentique et un appareil numérique

Trois études comparant les photographies couleurs obtenues par un appareil photographique argentique et un appareil numérique ont été sélectionnées pour répondre à cette question :

- une étude prospective non randomisée de Somani *et al.* (42) ;
- une série de cas de Scholl *et al.* (43) ;
- une étude rétrospective de Klein *et al.* (44).

Tableau 13. Photographies couleurs argentiques versus numériques

Auteurs Année	Type d'étude Population	Caractéristiques des patients	Critères	Résultats
Somani et al. 2005 (42) Niveau de preuve 4	Étude prospective non randomisée. 203 yeux (103 patients). But : comparer la sensibilité et la spécificité de la photographie numérique stéréoscopique de la rétine (compression sous format JPEG) avec la sensibilité et la spécificité de la diapositive 35 mm pour dépister la DMLA.	103 patients consécutifs avec diagnostic de DMLA (technique de référence non précisée). Classification à l'aveugle par deux rétinologues selon échelle de sévérité modifiée de l'AREDS.	Corrélation entre les deux techniques d'examen, VPP, VPN, sensibilité, sensibilité, K.	Corrélation entre les deux examens pour dépister la DMLA de niveau AREDS 3a ou supérieur : K = 0,64, erreur type = 0,08, VPP = 0,95, VPN = 0,66, sensibilité = 0,93, spécificité = 0,74 pour comparer les niveaux 4b ou supérieurs : K = 0,83, erreur type = 0,05, VPP = 0,81, VPN = 0,98, sensibilité = 0,94, spécificité = 0,94.
Klein et al. 2004 (44) Niveau de preuve 4	Étude rétrospective. 124 yeux (62 patients). Différents degrés de DMLA, y compris pas de DMLA. But : Comparer la classification des lésions associées à la DMLA à partir d'images numériques et d'images stéréoscopiques standards.	62 patients. Technique diagnostique de référence non précisée. La moitié des yeux ne présentaient pas de DMLA. Classification selon la <i>Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System</i> modifiée.	Corrélation entre la classification obtenue par images numériques et images stéréoscopiques standards.	Corrélation entre les deux techniques après dilatation pupillaire 91 % : K = 0,85 pour les catégories : pas de DMLA, DMLA précoce et DMLA tardive. Si pas de dilatation, corrélation = 80 % (K = 0,69).
Scholl et al. 2004 (43) Niveau de preuve 4	Étude de série de cas. 50 yeux, 25 patients tirés au sort. But : comparer images stéréoscopiques sur transparents à images numérisés 1 024 x 768 pixels non stéréoscopiques pour classer les anomalies retrouvées dans la MLA ou la DMLA.	Chaque patient : un œil au moins avec MLA ou DMLA. Classification des anomalies selon l'ARM <i>International Study Group</i> par trois rétinologues.	Concordance entre les anomalies retrouvées sur les deux types d'images.	Drusen petits : K = 0,56 à 0,72. Drusen intermédiaires : K = 0,31 à 0,64. Hyperpigmentation : K = 0,00 à 0,27. Atrophie géographique : K = 0,80 à 0,82. NVC : K = 0,81 à 0,88. Trois cas d'atrophie géographique et deux cas de NVC : lésion non vue sur image numérique.

NVC = néovaisseaux choroïdiens.

VPN = valeur prédictive négative.

VPP = valeur prédictive positive.

Conclusion : ces études de faible niveau de preuve suggèrent que les deux techniques (films standards 35 mm et images numériques) offrent des résultats comparables dans la détection de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (niveau de preuve 4).

Recommandations

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3), les photographies couleurs du fond d'œil fournissent un enregistrement de l'état de la rétine maculaire. Les images stéréoscopiques de la macula regardées de façon appropriée peuvent aider à localiser la pathologie au niveau des différentes couches tissulaires.

Pour la documentation des pathologies maculaires, il est recommandé de prendre des paires stéréoscopiques d'images à 35° centrées sur la macula.

Selon les recommandations de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4), des photographies couleurs stéréoscopiques du fond d'œil doivent être réalisées lorsqu'une angiographie est demandée car elles sont utiles pour déterminer les limites des lésions, évaluer les décollements séreux rétiens et les décollements de l'épithélium pigmentaire ainsi que pour déterminer l'étiologie des phénomènes de masquage de la fluorescence rétinienne.

Les photographies stéréoscopiques peuvent aussi servir d'images de référence pour certains patients présentant une DMLA avancée sans néovascularisation et pour le suivi des patients traités.

Conclusion sur les photographies couleurs du fond d'œil

Des études, de faible niveau de preuve, suggèrent un intérêt des photographies couleurs dans le bilan diagnostique initial de la maculopathie liée à l'âge et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les photographies couleurs permettent d'orienter vers la présence d'une DMLA, mais ne sont pas suffisantes pour la prise en charge de la DMLA exsudative, car elles ne permettent pas de préciser le type et la localisation précise des néovaisseaux nécessaires à la stratégie thérapeutique de la DMLA.

Le plus souvent, les photographies couleurs sont numériques et ne sont pas réalisées de façon stéréoscopique.

Les photographies couleurs peuvent servir de document d'archive et d'information pour les patients et les professionnels de santé (médecin traitant [médecin généraliste, gériatre, gérontologue], correspondants, etc.).

Recommandations

Les photographies couleurs du fond d'œil

AE	<p>Il est recommandé de réaliser des photographies en couleurs car elles sont contributives pour le diagnostic des lésions et sont des images de référence qui peuvent être utiles pour le suivi du patient.</p> <p>Elles servent de documents d'archive et d'information pour les patients et les professionnels de santé (médecin traitant [médecin généraliste, gériatre, gérontologue] correspondants). Les clichés en autofluorescence sont particulièrement utiles pour la prise en charge des formes atrophiques.</p>
-----------	--

► Les clichés en autofluorescence

Concernant les clichés en autofluorescence, ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- une recommandation anglaise du *Royal College of Ophthalmologists* *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* (3) sur la prise en charge de la DMLA ;
- sept études qui traitaient de l'intérêt des clichés en autofluorescence dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge :

- ▶ quatre études prospectives non randomisées (45-48),
- ▶ une étude randomisée sur 29 patients (49),
- ▶ deux études rétrospectives (50, 51).

Les clichés en autofluorescence sont obtenus à l'aide d'un angiographe sans injection de produit de contraste.

Il s'agit d'une méthode qui a bénéficié de l'amélioration des techniques d'acquisition (utilisation de l'imagerie numérique et développement de nouveaux filtres).

Études

Sept études traitant de l'intérêt des clichés en autofluorescence dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14. Études sur les clichés en autofluorescence dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Auteurs Année	Type d'étude Population	Caractéristiques des patients	Critères étudiés	Résultats
Bindewald et al. 2005 (45) Niveau de preuve 4	Étude prospective multicentrique. 164 yeux (107 patients). Atrophie géographique (GA). But : décrire et classer les différents types d'autofluorescences anormales dans la zone jonctionnelle de l'atrophie géographique chez patients atteints de DMLA.	DMLA atrophique uni- ou bilatérale. 66 yeux : plusieurs zones d'atrophie géographique. 103 yeux : une seule zone. Méthode diagnostique de référence non précisée.	Type autofluorescence. Classification : quatre groupes. Images obtenues par rétinographe SLO (<i>confocal Scanning Laser Ophthalmoscope</i>).	Différents types phénotypiques en autofluorescence de la zone jonctionnelle de l'atrophie géographique : - focal : (12,1 %) ; - en bande (12,8 %) ; - en patch (2 %) ; - diffus (57 %). Pas d'anomalies en autofluorescence de la zone jonctionnelle (12,1 %).
Holz et al. 2007 (46) Niveau de preuve 4	Étude prospective. 195 yeux. Atrophie géographique. But : tester si le type d'autofluorescence autour de l'atrophie géographique a un impact sur le taux de progression de l'atrophie géographique dans le temps.	195 yeux (129 patients). Atrophie géographique uni- ou bilatérale. Méthode diagnostique de référence non précisée. Calcul du nombre de patients nécessaires non précisé.	Images obtenues par rétinographe SLO (<i>confocal Scanning Laser Ophthalmoscope</i>). Mesure de la surface de la zone d'atrophie géographique basale, de la progression de la surface d'atrophie géographique, classification du type d'autofluorescence de la zone jonctionnelle.	Taux moyen de progression de la surface de l'atrophie géographique = 1,52 mm ² par an (IQR, 0,81- 2,33). Taux de progression de la surface d'atrophie géographique plus élevé si zone jonctionnelle type « en bande » ou « diffuse », respectivement 1,81mm ² /an et 1,77 mm ² /an comparé aux yeux sans anomalies de l'autofluorescence (0,38 mm ² /an) et avec hyperautofluorescence focale (0,81 mm ² /an p = 0,001).
Einbock et al. 2005 (47) Niveau de preuve 4	Étude prospective (FAM <i>study group</i>). 125 patients présentant une MLA. But : évaluer les changements	Âge > 50 ans. Multiples drusen séreux AV > ou = 2/10. Pas d'ATCD de laser.	Images obtenues par rétinographe SLO (<i>confocal Scanning Laser Ophthalmoscope</i>). Classification type	Six des 35 yeux avec hyperautofluorescence en patch, deux yeux avec hyperautofluorescence focale et un œil avec

	d'autofluorescence en corrélation avec la fonction visuelle.		autofluorescence selon l' <i>International Fundus Autofluorescence Classification Group</i> (IFAG). Mesure de l'acuité visuelle par ETDRS.	hyperautofluorescence réticulée ont développé une DMLA exsudative. Onze yeux ont eu une baisse d'acuité visuelle sévère (> ou = à six lignes ETDRS. Dix d'entre eux (91 %) avaient un type d'hyperautofluorescence en patch. Progression vers DMLA plus importante si autofluorescence type « en patch ».
Lois et al. 2002 (49) Niveau de preuve 4	Essai randomisé contrôlé. 35 yeux (29 patients). DMLA (<i>Drusen Laser Study</i>).	Patients participant à l'étude <i>Drusen Laser Study</i> ayant une DMLA à haut risque de complications néovasculaires. 16 yeux : traitement prophylactique au laser des drusen. 19 yeux : pas de traitement.	Modification dans la distribution des drusen et l'autofluorescence.	Clichés autofluorescence de départ : quatre types : - hyperautofluorescence focale (n = 18) ; - hyperautofluorescence réticulaire (n = 3) ; - focale et réticulaire (n = 2) ; - hyperautofluorescence homogène (n = 12). À 24 mois : pas de changement d'autofluorescence pour 15 yeux non traités (78 %) et pour 7 yeux traités (43 %). Pas de corrélation entre le type d'autofluorescence et la distribution des drusen.
Schmitz-Valckenberg et al. 2008 (48) Niveau de preuve 4	Étude prospective. 32 yeux. Atrophie géographique.	32 yeux (16 patients) > 50 ans. DMLA atrophique avancée dans au moins un œil. Calcul du nombre de patients nécessaires non précisé.	Qualité image. Quantification atrophie totale. Classification type autofluorescence avec SLO (<i>Scanning Laser Ophthalmoscope</i>) et angiographe standard. Deux examinateurs indépendants.	Différence moyenne interobservateur pour quantification atrophie = 0,16 mm ² (IC 95 % [0,07 - 0,38]) pour angiographe standard et 0,15 mm ² pour <i>Scanning Laser Ophthalmoscope</i> (IC = 95 % [0,04 - 0,33]). Classification en type d'autofluorescence possible avec angiographe standard dans 69 % des cas et avec <i>Scanning Laser Ophthalmoscope</i> dans 88 % des cas (rapport signal sur bruit inférieur avec angiographe standard). Quantification similaire de l'atrophie, meilleure visualisation type d'autofluorescence avec <i>Scanning Laser Ophthalmoscope</i> .

<p>Bindewald et al. 2005 (50) Niveau de preuve 4</p>	<p>Étude rétrospective. 100 yeux. Maculopathie liée à l'âge (MLA).</p>	<p>Patients > 55 ans. Méthode diagnostique de référence utilisée : photographies couleurs du fond d'œil.</p>	<p>Classification en différents types autofluorescence par deux examinateurs. Variabilité inter- et intraobservateur. Images obtenues par rétinographe SLO (<i>confocal Scanning Laser Ophthalmoscope</i>).</p>	<p>Huit phénotypes différents de MLA en autofluorescence : - normal ; - changements minimes ; - hyperautofluorescence focale ; - hyperautofluorescence en patch ; - hyperautofluorescence en ligne ; - hyperautofluorescence en lacets ; - hyperautofluorescence réticulée ; - hyperautofluorescence tachetée. Variabilité interobservateur : K = 0,77. Concordance dans la classification entre les deux observateurs = 82 %. Variabilité intraobservateur I : K = 0,8 (IC 95 % [0,71 - 0,89]). Variabilité intraobservateur II : K = 0,74 % (IC 95 % [0,64 - 0,84]).</p>
<p>Schmitz-Valckenberg et al. 2006 (51) Niveau de preuve 4</p>	<p>Étude rétrospective. 39 yeux (<i>Fundus in autofluorescence in AMD [FAM] Study</i>). Atrophie géographique. But : tester hypothèse selon laquelle l'extension de la zone hyper autofluorescence autour de l'atrophie géographique est corrélée avec le taux de progression de l'atrophie géographique au cours du temps.</p>	<p>39 yeux (32 patients). Atrophie géographique dans le cadre d'une DMLA. Calcul du nombre de patients nécessaires non précisé. Type d'hyperautofluorescence diffus.</p>	<p>Mesure de la surface de la zone hyperautofluorescente autour de l'atrophie géographique et taux de progression de l'atrophie géographique sur clichés numériques standards.</p>	<p>Corrélation positive entre surface hyperautofluorescente autour de l'atrophie géographique et extension de l'atrophie géographique dans le temps ($\rho = 0,60$ et $p = 0,0002$).</p>

IC = intervalle de confiance.

SLO = *Scanning Laser Ophthalmoscope*.

Plusieurs phénotypes d'autofluorescence ont été décrits dans la maculopathie liée à l'âge et la dégénérescence maculaire liée à l'âge notamment de type atrophique (45, 49, 50), détaillées plus haut.

Conclusion : ces études de très faible niveau de preuve suggèrent que les différents types d'autofluorescence concluent à un taux de progression de l'atrophie géographique variable en fonction du type et de la surface d'autofluorescence de la zone jonctionnelle péri-atrophique (46-48).

Recommandation

Selon les recommandations du Royal College of Ophthalmologists de 2009 (3), les clichés en autofluorescence permettent d'évaluer indirectement la santé de l'épithélium pigmentaire :

- une augmentation de l'autofluorescence signifie une accumulation de lipofuscine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire et donc une défaillance de ces cellules. Une absence d'autofluorescence (zones noires) est due à une perte des cellules de l'épithélium pigmentaire ;
- l'observation de zones non autofluorescentes peut expliquer la présence d'un scotome central ;
- différents types d'autofluorescence ont été décrits dans la MLA et la DMLA, mais leur utilité exacte n'est pas encore clairement établie.

Conclusion sur les clichés en autofluorescence

Les études retenues sont de faible niveau de preuve. L'utilité exacte des clichés en autofluorescence pour l'identification de phénotypes plus à risque d'évoluer vers une forme avancée de DMLA avec baisse d'acuité visuelle reste à déterminer.

Pour les clichés couleurs, l'innocuité des clichés en autofluorescence leur fait prendre toute leur valeur et ils peuvent être proposés dans le cadre du bilan initial en complément de l'angiographie à la fluorescéine et dans le suivi des formes précoces et des formes atrophiques.

1.9.5 L'angiographie à la fluorescéine

Concernant l'angiographie à la fluorescéine, pour la DMLA, pour répondre à cette question, les recommandations suivantes et un rapport d'évaluation ont été retenus :

- les recommandations anglaises du *Royal College of Ophthalmologists* *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* (3) ;
- les recommandations américaines de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008, *Age-Related Macular Degeneration* (4) ;
- la synthèse des recommandations américaines de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2010, *Age-Related Macular Degeneration* (37) ;
- les recommandations belges du KCE de 2008 : recommandations de bonne pratique pour cinq tests ophtalmiques (52) ;
- le rapport d'évaluation des actes de la HAS de 2007 (53).

Trois études traitant de l'analyse de la néovascularisation choroïdienne par l'angiographie à la fluorescéine ont été retenues :

- deux études prospectives non randomisées (54, 55) ;
- une étude rétrospective (56) ;
- six études rétrospectives traitant de la concordance interobservateur (57-61).

► Études

Bermig et al., 2002 (55)

Il s'agissait d'une étude prospective non randomisée sur 191 patients ayant une DMLA. Le but de cette étude était de caractériser le type de néovaisseaux en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine chez des patients atteints de DMLA.

Résultats : avaient été caractérisés : 9 % de néovaisseaux classiques ; 60 % de néovaisseaux occultes ; 31 % de néovaisseaux mixtes. Cette étude de faible niveau de preuve suggère que l'angiographie à la fluorescéine permettait d'identifier et de classer les différents types de néovaisseaux afin de guider la prise en charge thérapeutique.

Battaglia Parodi et al., 2004 (54) : l'étude portait sur les caractéristiques angiographiques des lésions néovasculaires récurrentes dans la DMLA. L'étude était prospective, non

randomisée, et portait sur 107 patients. Une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine était réalisée avant et après traitement par laser krypton.

Résultats :

Avant traitement : la répartition des néovaisseaux était de 23,3 % néovaisseaux classiques, 76,6 % de néovaisseaux occultes en angiographie à la fluorescéine.

Après traitement : il a été observé 56 récurrences néovasculaires : 25 % de néovaisseaux visibles et 75 % de néovaisseaux occultes, trois phénotypes différents en angiographie au vert d'indocyanine.

Conclusion : cette étude suggère l'intérêt conjoint de deux types d'angiographie pour le diagnostic et la classification des récurrences des différents types de lésions néovasculaires après traitement par laser.

Olsen et al., 2004 (56) : dans une étude rétrospective qui portait sur la fréquence des différents types de lésion néovasculaire en angiographie à la fluorescéine dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, deux cents angiographies de DMLA exsudative ont été analysées rétrospectivement par deux examinateurs.

Les lésions néovasculaires ont été classées selon leur type (en « classique prédominant », « *minimally classic* » ou « occulte pure »), selon leur localisation et leur taille.

Dans cette étude rétrospective, la lésion la plus fréquemment observée était la membrane néovasculaire occulte de localisation rétrofovéolaire (les néovaisseaux occultes purs : 73 %).

La concordance interobservateur de l'angiographie à la fluorescéine

Six études sont résumées ci-dessous pour ce paragraphe.

Barbazetto et al., 2003 (57)

Barbazetto *et al.* ont publié, dans le cadre du rapport des études TAP et VIP, des recommandations sur l'angiographie à la fluorescéine pour l'évaluation et le traitement.

Il s'agissait d'études cliniques multicentriques randomisées contrôlées incluant des patients présentant une acuité visuelle entre 20/20 et 20/200 avec des néovaisseaux choroïdiens secondaires à une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou une myopie forte (taille de la lésion néovasculaire inférieure ou égale à 5 400 microns).

Le critère principal d'évaluation était les caractéristiques angiographiques à l'inclusion, incluant la composition de la lésion et sa taille, la réponse morphologique au traitement au cours du suivi (c'est-à-dire l'absence de phénomènes de diffusion) et la reproductibilité (valeur Kappa) de la classification des lésions.

L'angiographie à la fluorescéine était réalisée chez tous les patients à l'inclusion et au contrôle tous les trois mois pendant les deux ans.

Les clichés étaient adressés au centre de lecture *Wilmer* et lues par des observateurs « en aveugle ». Le coefficient Kappa pour la concordance dans l'identification des caractéristiques des lésions pour ces essais allait de 0,7 à 0,85 pour le centre de lecture *Wilmer*.

Holz et al., 2003 (58)

Dans une autre étude rétrospective, 40 angiographies à la fluorescéine ont été montrées à 16 lecteurs différents en deux séquences aléatoires. Le Kappa moyen pour la classification en néovaisseaux classiques, occultes ou mixtes pour la variation intraobservateur était de 0,64 +/- 0,11 (IC 95 % à 0,44 à 0,89). Pour la variation interobservateur, le coefficient de corrélation pour une même classe était de 0,66 (IC 95 % 0,56 ; 0,77) pour les séries A et de 0,55 (IC 95 % à 0,43 ; 0,67) pour les séries B.

Conclusion : la concordance interobservateur pour la classification en néovaisseaux classiques, occultes ou mixtes à partir des images d'angiographie à la fluorescéine est modérée.

Kaiser et al., 2002 (59)

Les angiographies de six patients inclus dans l'étude TAP ont été lues par huit observateurs, incluant deux ophtalmologistes certifiés pour l'étude TAP.

Chaque angiographie de départ avait été évaluée pour déterminer si les lésions néovasculaires étaient classiques prédominantes. Pour chaque angiographie de suivi (à 3, 6, 12 et 24 mois), l'examineur précisait s'il y avait des diffusions angiographiques.

Six mois après cette première étape, chaque examineur relisait l'angiographie de départ sans avoir connaissance de la première classification ni de l'évolution clinique.

Pour la classification de l'angiographie de départ et des angiographies de suivi, le taux de concordance global était de 81 % et 82 % respectivement. Les taux de concordance n'étaient pas statistiquement différents entre le groupe dans son ensemble et entre les deux ophtalmologistes certifiés TAP. Quand les angiographies de départ étaient reclassées, une variabilité intraobservateur de 17 % était notée. Au total, les classifications étaient différentes de l'avis majoritaire pour environ 19 % des décisions.

Friedman et Margo, 2000 (60)

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur l'interprétation de six angiographies à la fluorescéine de patients atteints de DMLA exsudative par 21 spécialistes de la rétine.

Friedman et Margo avaient observé une concordance interobservateur entre les 21 spécialistes de la rétine, allant d'une concordance parfaite pour les petits néovaisseaux classiques à une classification presque aléatoire pour les néovaisseaux complexes.

La concordance interobservateur pour la taille de la membrane néovasculaire était la plus variable pour les lésions de taille intermédiaire (coefficient Kappa moyen = 0,40).

Solomon *et al.*, 2005 (61)

Solomon *et al.* ont décrit les recommandations utilisées dans l'essai SST (*Submacular Surgery Trial*).

Des photographies couleurs stéréoscopiques du fond d'œil et une angiographie à la fluorescéine avaient été réalisées chez 1 015 patients avec des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires secondaires à une dégénérescence maculaire liée à l'âge, une histoplasiose oculaire ou idiopathique pour inclusion dans cette étude comparant la chirurgie maculaire à l'observation.

À l'inclusion, deux examineurs indépendants expérimentés du centre de lecture SST à l'hôpital John Hopkins validaient les clichés et discutaient tout élément de désaccord. Un échantillon aléatoire de 5 % était réévalué et les coefficients Kappa calculés : pour les lésions (%) classiques (< 50 %, > ou = 50 %) : Kappa = 0,9 (0,7-1,00) ; pour les occultes (absent, présent) : K = 0,47 (0,23-0,71) ; pour la taille des lésions : K = 0,78 (0,51-0,8) et pour les néovaisseaux rétrofovéolaires : K = 1 (pas d'intervalle de confiance).

► Recommandations et rapports d'évaluations

Selon les recommandations du RCO de 2009 (3), l'angiographie à la fluorescéine est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic et la surveillance de la dégénérescence liée à l'âge.

Le principe de cet examen est d'injecter un colorant fluorescent par voie intraveineuse (la fluorescéine) et d'observer la vascularisation choroïdienne puis rétinienne, au cours du temps grâce à la diffusion du colorant au sein des vaisseaux rétiens et choroïdiens.

L'examen est réalisé après dilatation pupillaire.

Des clichés sont réalisés avant injection après interposition d'un filtre vert, bleu et rouge. Les clichés pris aux temps précoces de la séquence sont essentiels car ils permettent la visualisation du remplissage du réseau choroïdien et du réseau artériel avant l'apparition des phénomènes de diffusion de la fluorescéine.

Les temps tardifs (de 10 minutes) sont aussi importants : ils permettent de distinguer les lésions responsables de phénomènes de diffusion des drusen, des défauts de l'épithélium pigmentaire et cicatrices inactives qui ne laissent pas diffuser le colorant.

La comparaison entre les temps tardifs et précoces permet de juger de l'activité des lésions néovasculaires, ce qui est important dans la décision d'initier ou d'interrompre un traitement.

Les lésions néovasculaires sont caractérisées par leur localisation par rapport à la zone avasculaire centrale (dans certains cas, une angiographie au vert d'indocyanine complémentaire peut être nécessaire) :

- extrafovéolaire (plus de 200 µm du centre) ;
- juxta-fovéolaire (moins de 200 µm du centre et excluent la zone avasculaire centrale) ;
- rétrofovéolaire (incluent la zone avasculaire centrale).

Remarque : les lésions décelables aux temps tardifs sont habituellement visibles dès cinq minutes (accord professionnel). La tomographie par cohérence optique permet une appréciation quantitative plus précise de l'œdème maculaire.

La classification initiale des lésions néovasculaires de la DMLA repose sur les descriptions de la Macular *Photocoagulation Study Group* (62) :

- les néovaisseaux visibles ou (classiques) : néovaisseaux se traduisant par une hyperfluorescence précoce bien limitée avec importants phénomènes de diffusion aux temps tardifs ;
- les néovaisseaux occultes : néovaisseaux se traduisant par un des phénomènes de diffusion inhomogènes sans mise en évidence claire de la membrane néovasculaire.

Les lésions néovasculaires peuvent aussi être mixtes (c'est-à-dire réunir une composante visible et une composante occulte) et sont alors classées selon la proportion de forme visible qu'elles contiennent :

- classique prédominant (*predominantly classic*) : plus de 50 % de la surface de la lésion est constituée de néovaisseaux visibles ;
- occulte prédominant (*minimally classic*) : 1 à 49 % de néovaisseaux visibles.

Les recommandations du RCO de 2009 (3) indiquent que l'angiographie à la fluorescéine demeure la référence standard pour le diagnostic de la néovascularisation choroïdienne chez les patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Une angiographie à la fluorescéine est une séquence d'images du fond d'œil capturée sur une période de 10 minutes après injection d'un colorant non toxique (la fluorescéine) dans une veine périphérique.

Dans les années 1980, l'angiographie à la fluorescéine était classiquement réalisée à l'aide de films 35 mm.

L'image obtenue sur le film est une image en négatif avec l'hyperfluorescence qui est visualisée sous forme de zones noires. Ce film peut être développé pour donner une image positive sur laquelle l'hyperfluorescence apparaît et est visualisée sous forme d'une zone claire, mais au prix d'une perte de qualité d'image. Les images digitales sont des images positives et l'hyperfluorescence apparaît donc sous forme de zones claires. Les clichés couleurs doivent accompagner l'angiographie à la fluorescéine car ils apportent des informations supplémentaires sur la composition de la lésion maculaire permettant une meilleure interprétation de l'angiographie à la fluorescéine. Les hémorragies, le pigment et les exsudats, qui apparaissent tous en noir sur l'angiographie à la fluorescéine, sont facilement distingués les uns des autres sur le cliché couleurs.

Préparation pour l'angiographie à la fluorescéine

Recommandations du RCO

Selon les recommandations du RCO (3), le protocole standard est proposé par les recommandations du RCO pour réaliser une angiographie à la fluorescéine :

- « obtenir le consentement du patient ;
- remplir le dossier du patient selon les procédures standards du service ;
- dilater les deux pupilles pour les photographies ;
- un cathon peut être mis en place dans une veine périphérique adaptée et sa position vérifiée pour éviter les risques d'extravasation ;

- l'examineur peut prendre les paires stéréoscopiques couleurs des deux maculas et les clichés anérythres nécessaires et préparer le rétinographe pour la séquence angiographique en mettant en place le filtre approprié et la barrière ;
- une infirmière doit vérifier la perméabilité de la veine et injecter 5 ml de fluorescéine à 10 ou 20 %. Certains centres considèrent que 3 ml de fluorescéine sont suffisants ;
- l'examineur déclenche le chronomètre et prend des images stéréoscopiques de la macula de l'œil en question par paires grâce à un mouvement latéral du palonnier (pas de rotation, de changement de focalisation ou de pivotement de l'appareil lors de la capture des images d'une même paire) ;
- si un seul œil est concerné, seules des images de cet œil seront réalisées pendant les 60 premières secondes. Rarement, le clinicien peut souhaiter des temps précoces des deux yeux ;
- l'examineur revoit la séquence de clichés et efface les images non souhaitées ou de mauvaise qualité et enregistre les autres images ».

Les précautions à respecter concernant les réactions systémiques selon les recommandations du RCO sont détaillées dans le paragraphe « L'angiographie à la fluorescéine et le risque d'événements indésirables ».

Recommandations du KCE de 2008 (52)

Le rapport 71B du KCE sur cinq tests ophtalmologiques en Belgique (52), dans le cadre de leurs recommandations de bonne pratique clinique, ont évalué l'angiographie à la fluorescéine dans la DMLA.

Le rapport présente les recommandations suivantes :

- l'angiographie à la fluorescéine demeure la référence standard pour le diagnostic chez les patients avec dégénérescence maculaire liée à l'âge et pour documenter l'emplacement et les types de lésions (recommandation forte avec des preuves de qualité modérée) ;
- l'angiographie à fluorescéine devrait être utilisée pour orienter le traitement de thérapie photodynamique (recommandation forte avec des preuves de qualité élevée) ;
- l'angiographie à la fluorescéine devrait être utilisée dans le suivi des patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge, traités par n'importe quelle intervention (recommandation forte avec des preuves de qualité modérée) ;
- sur la précision technique :
 - la concordance interobservateur a été évaluée comme étant modérée. La concordance décline à mesure que la configuration de la diffusion devient plus complexe. Les centres de lecture spécialisés obtiennent une meilleure concordance intra- et interobservateur ;
- sur la précision diagnostique :
 - aucune étude portant sur la précision diagnostique n'a été identifiée. Toutefois, l'angiographie à la fluorescéine est considérée comme la référence standard pour le diagnostic de la néovascularisation choroïdienne ;
- sur l'impact sur les résultats cliniques :
 - aucun essai évaluant directement l'impact sur les bénéfices cliniques au niveau des patients n'a été identifié,
 - des preuves indirectes suggèrent que l'angiographie à la fluorescéine est utilisée en tant que test de sélection pour des traitements avec une efficacité avérée, notamment la thérapie photodynamique et la thérapie anti-angiogénèse par administration de pegaptanib et ranibizumab, puisque le type et l'emplacement de la diffusion définis par l'angiographie à la fluorescéine déterminent les possibilités thérapeutiques,
 - la thérapie photodynamique est directement influencée par les résultats de l'angiographie à la fluorescéine. En outre, la configuration et l'emplacement de la diffusion ont une valeur pronostique.

Rapport d'évaluation des actes de la HAS de 2007 (53)

Le Service d'évaluation des actes professionnels de la HAS a publié en juin 2007 un rapport sur l'utilisation de la tomographie du segment postérieur de l'œil par scanographie à cohérence optique, notamment son utilisation dans le diagnostic et le suivi de la DMLA.

Ce rapport indique pour la DMLA que la tomographie par cohérence optique est un examen utile dans le diagnostic des traitements de la DMLA exsudative, mais demeure complémentaire de l'angiographie à la fluorescéine qui reste l'examen de référence (avis d'experts).

Dans le suivi des traitements des néovaisseaux choroïdiens par photothérapie dynamique ou par injection intravitréenne de molécules anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), la tomographie par cohérence optique peut être utilisée en complément ou en alternative à l'angiographie à la fluorescéine.

Les recommandations américaines de 2008

Les recommandations américaines de 2008 « *American Academy of Ophthalmology* » (AAO) (4) sur le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une DMLA ont évalué l'angiographie à la fluorescéine.

Il en est de même pour la synthèse des recommandations américaines de *l'American Academy of Ophthalmology* de 2010, « *Age-Related Macular Degeneration* » (37).

L'AAO recommande de réaliser une angiographie :

- quand un patient se plaint de l'apparition de nouvelles métamorphopsies ou d'une vision floue inexplicée ;
- et/ou lorsque l'examen clinique révèle :
 - une augmentation des décollements de l'épithélium pigmentaire ou rétinien,
 - des hémorragies sous-rétiniennes,
 - des exsudats,
 - une fibrose sous-rétinienne.

L'AAO recommande de réaliser une angiographie dans les situations suivantes :

- détecter la présence et déterminer l'extension, le type, la taille et la localisation des néovaisseaux choroïdiens et calculer le pourcentage de la lésion composée de/ ou consistant en des néovaisseaux choroïdiens « classiques » ;
- dans le cas où est envisagé un traitement par photothérapie dynamique ou par photocoagulation par laser ;
- pour détecter des néovaisseaux choroïdiens persistants ou récidivants après traitement ;
- pour aider à déterminer l'étiologie de la perte visuelle, qui n'est pas précisée par l'examen clinique.

L'AAO de 2008 (4) recommande :

Si la présence de néovaisseaux choroïdiens est suspectée sur la base de nouveaux symptômes ou lors de constatations de lésions oculaires, l'angiographie à la fluorescéine devrait être réalisée et interprétée rapidement par une personne expérimentée dans la prise en charge de la DMLA.

Les lésions extrafovéolaires ou juxta-fovéolaires peuvent se développer rapidement et provoquer des dommages irréversibles. Les lésions rétrofovéolaires peuvent devenir trop importantes, excluant le bénéfice d'un traitement.

Précision diagnostique de l'angiographie à la fluorescéine

Selon le rapport du KCE de 2008 (52), il n'y a pas de donnée disponible à ce jour concernant la sensibilité et la spécificité de l'angiographie à la fluorescéine dans la littérature.

► Tolérance de l'angiographie à la fluorescéine

Concernant la tolérance de l'angiographie à la fluorescéine, ont été sélectionnés et détaillés ci-dessous pour répondre à la question :

- le RCP de la fluorescéine de 2011 ;
- deux recommandations de prise en charge de la DMLA : la recommandation anglaise du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009 « *Age-Related Macular Degeneration* »

Guidelines for Management (3) et les recommandations américaines de 2008 de l'*American Academy of Ophthalmology* *Age-Related Macular Degeneration* (4) ;

- les recommandations belges du KCE : recommandations de bonne pratique pour cinq tests ophtalmiques (52) ;
- les recommandations de l'AFSSAPS de 2005 (63) ;
- les recommandations de l'AFSSAPS de 2004 (64).

Quatre études rétrospectives traitant de la tolérance de l'angiographie à la fluorescéine ont été détaillées (65-68).

L'angiographie à la fluorescéine est un examen très employé en pratique courante, mais qui peut induire certains effets indésirables potentiellement graves.

Encadré 1. Extrait du RCP de 2011 sur la fluorescéine (69)

Selon le RCP de 2011 de la fluorescéine, les contre-indications sont :

- utilisation par voie intrathécale ou artérielle ;
- hypersensibilité à la fluorescéine ou à l'un des excipients.

Les précautions d'emploi de la fluorescéine selon le RCP de 2011 sont :

- la fluorescéine sodique peut entraîner des réactions graves d'intolérance ;
- un interrogatoire détaillé de chaque patient doit être réalisé avant examen incluant antécédents allergiques, antécédents de maladie cardiopulmonaire, traitements concomitants (notamment bêtabloquants, y compris les bêtabloquants en collyre) ;
- en cas de survenue de réactions d'intolérance graves lors d'une première angiographie, l'intérêt du diagnostic d'une nouvelle angiographie fluorescéinique devra être mis en balance avec le risque d'hypersensibilité sévère d'évolution parfois fatale ;
- ces réactions d'intolérance sont toujours imprévisibles, mais elles sont plus fréquentes chez les patients ayant eu une injection mal tolérée de fluorescéine sodique (en dehors des nausées et des vomissements) ou ayant présenté des antécédents allergiques : urticaire alimentaire ou médicamenteuse, asthme, eczéma, rhume des foies ; ces réactions d'intolérance peuvent ne pas être dépistées par la pratique du test à la fluorescéine, qui est inutile et même parfois dangereux. Une consultation allergologique spécialisée peut préciser le diagnostic ;
- une prémédication est proposée. Elle n'empêche cependant pas la survenue d'accidents sévères : elle comporte essentiellement des antihistaminiques anti-H1 par voie orale, puis des corticoïdes avant injection de la fluorescéine ;
- il n'est pas actuellement jugé utile de faire cette prémédication à tous les malades étant donné le faible pourcentage d'accidents ;
- le risque de réactions d'hypersensibilité impose pendant toute la durée de l'examen :
 - la surveillance rapprochée du patient par l'ophtalmologiste pratiquant l'examen, pendant toute la durée de l'examen et pendant au moins 30 minutes après examen,
 - le maintien de la voie d'abord veineuse pendant cinq minutes au moins, pour traiter sans délai un éventuel accident,
 - la disposition de moyens nécessaires à une réanimation d'urgence qui repose sur la pose d'une 2^{ème} voie d'abord, permettant le remplissage vasculaire (soluté polyionique ou substitut colloïdal du plasma) et l'injection intraveineuse d'adrénaline à dose adaptée (cf. interactions) ;
- si l'examen s'avère indispensable chez les patients traités par bêtabloquants, y compris sous forme de collyre, il doit être pratiqué en présence d'un réanimateur. En effet, les bêtabloquants réduisent les réactions vasculaires de compensation, réduisant aussi l'efficacité de l'adrénaline et du remplissage en cas de collapsus. Le médecin doit s'informer, avant toute injection de fluorescéine sodique, d'un traitement concomitant par bêtabloquant ;
- enfin, en raison du pH alcalin de la solution, il faut veiller à ne pas injecter la solution de fluorescéine en dehors de la veine ; il est important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection de fluorescéine ; si le produit s'infiltré dans les tissus environnants, il convient d'interrompre immédiatement l'injection ;

- ce médicament contient du sodium (cf. composition). À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict ;
- pour éviter les nausées chez les patients qui y sont sujets, injecter très lentement.

Encadré 2. Recommandations de l'Afssaps en 2005 (63)

L'Afssaps en 2005, dans des recommandations concernant la fluorescéine injectable, a rédigé une information destinée aux médecins ophtalmologistes, diabétologues et pharmaciens hospitaliers

Au 1^{er} octobre 2004, un total de 23 cas d'effets indésirables graves, dont cinq cas d'évolution fatale a été notifié en France avec AK-Fluor® (fluorescéine injectable).

Une augmentation progressive du taux de notification des effets indésirables graves avec la fluorescéine injectable 10 % est observée en France depuis la dernière enquête de pharmacovigilance en 2001, où ce taux est passé de 1 cas/247 000 ampoules à 1 cas/52 910 ampoules en 2002.

Avec AK-Fluor®, depuis septembre 2003, ce taux est passé à 1 cas/16 600 ampoules. Aux États-Unis, le taux de notification avec AK-Fluor® est stable dans le temps et inférieur à celui observé en France.

Aucune cause n'a pu être identifiée pour expliquer cette augmentation du nombre de cas notifiés, notamment aucune différence n'a été établie sur les caractéristiques physico-chimiques ou pharmaceutiques entre les deux produits, pour la technique d'injection ou la dose administrée.

Cette augmentation semble ne pouvoir s'expliquer actuellement que par une intensification de la notification des effets indésirables.

Cette augmentation de cas notifiés conduit l'Afssaps, par mesure de précaution, à recommander aux prescripteurs **d'éviter l'utilisation de la fluorescéine injectable dans les situations et/ou pathologies où il n'y a pas de bénéfice à réaliser d'angiographie en fluorescence et notamment :**

- **la DMLA exclusivement atrophique ;**
- **le dépistage et le suivi du diabétique avec fond d'œil normal et la rétinopathie diabétique traitée et stabilisée ;**
- **la membrane épimaculaire, le trou maculaire, les drusen isolés sans signes fonctionnels ;**
- **et les maculopathies non évolutives déjà explorées par une angiographie.**

Pour ces situations, sauf cas particulier, il existe des moyens diagnostiques alternatifs. Dans tous les cas, le médecin ophtalmologiste évaluera le rapport bénéfice/risque pour chaque patient avant de procéder à cet examen, en particulier chez les patients cardiaques sévères.

Au plan du risque, il faut rappeler que l'analyse des cas montre que les réactions d'intolérance graves sont toujours imprévisibles. Toutefois, outre ces réactions imprévisibles, un traitement par bêtabloquants, un âge avancé et des antécédents cardiaques sévères peuvent être considérés comme des facteurs de risque.

Par conséquent, l'Afssaps souhaite rappeler aux prescripteurs la nécessité :

- **de réaliser un interrogatoire détaillé de chaque patient avant examen (antécédents allergiques, antécédents d'insuffisance cardiaque, traitements concomitants notamment par bêtabloquants, y compris les bêtabloquants en collyre, etc.) ;**
- **d'effectuer une surveillance rapprochée de tous les patients pendant et au cours des 30 minutes suivant l'examen ;**
- **d'avoir à disposition dans la salle d'examen des moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.**

Une série de questions-réponses (5/01/ 2005) (45 Ko) a été préparée par l'Afssaps.

La Société française d'ophtalmologie (SFO) a validé ce document et recommande aux médecins de remettre ce document ainsi que la fiche d'information de la SFO aux patients chez qui une angiographie du fond d'œil en fluorescence doit être réalisée.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

La fiche d'information de la SFO est présentée dans l'annexe 7 de l'argumentaire.

Encadré 3. Rappel de l'Afssaps sur les risques et les précautions d'emploi de la fluorescéine injectable de 2004 (64)

Dans une information destinée aux médecins ophtalmologistes et pharmaciens hospitaliers, l'Afssaps indique :

« À la suite de la notification de plusieurs cas de réactions d'intolérance sévère dont un cas fatal, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite rappeler le risque d'effets indésirables graves, majoritairement de type anaphylactique, parfois mortels, existant avec la fluorescéine injectable ».

« Une enquête de pharmacovigilance sur la fluorescéine à 10 %, réalisée en 2001, a montré qu'une réaction d'hypersensibilité sévère est rapportée dans 1 cas sur 247 000 examens et un décès dans 1 cas sur 2 468 000 examens.

Elle a confirmé que : ces réactions sont toujours imprévisibles, mais sont plus fréquentes chez les patients ayant mal toléré (en dehors des nausées et des vomissements) une injection préalable de ce produit ou présentant des antécédents allergiques.

Les sujets sous bêtabloquants, y compris sous forme de collyre, sont considérés comme des sujets à risque puisqu'en cas de choc ou d'hypotension réactionnels, l'injection d'adrénaline et le remplissage vasculaire sont peu efficaces chez ces patients.

Le risque de réaction d'hypersensibilité impose la réalisation d'un interrogatoire détaillé avant examen (antécédents allergiques, traitements concomitants, notamment bêtabloquants) et la surveillance systématique de tous les patients, pendant et au cours des 30 minutes suivant l'examen.

Ce risque impose la disposition dans la salle d'examen de moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Chez les patients identifiés à risque, l'intérêt du diagnostic doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables sévères. Chez ces patients, il est admis qu'une prémédication est souhaitable, mais celle-ci peut ne pas prévenir des accidents sévères.

Par mesure de précaution et dans l'attente d'éventuelles données complémentaires, l'Afssaps recommande de limiter l'utilisation de la fluorescéine aux patients chez lesquels l'examen est vraiment indispensable. Elle attire l'attention des prescripteurs sur la nécessité de suivre strictement les mises en garde et précautions d'emploi de ce produit ».

Le lecteur peut se référer aux deux informations de l'Afssaps par les liens ci-dessous :

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-les-risques-et-precautions-d-emploi-de-la-fluoresceine-injectable/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-les-risques-et-precautions-d-emploi-de-la-fluoresceine-injectable/(language)/fre-FR)

(64)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-concernant-la-fluoresceine-injectable/%28language%29fre-FR> (63)

Études

Quatre études ont porté sur la fréquence des réactions systémiques observées lors de la réalisation d'angiographies à la fluorescéine.

Tableau 15. Études portant sur la fréquence des réactions systémiques observées lors de la réalisation d'angiographie à la fluorescéine par voie IV

Auteurs Année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Résultats
Yannuzzi <i>et al.</i> 1986 (65) Niveau de preuve 4	Étude rétrospective. Déclaration : 2 434 ophtalmologistes, 221 781 angiographies. Enquête nationale	Effets indésirables (légers/modérés/sévères/ décès) : - <u>léger</u> = effet indésirable transitoire ne nécessitant pas de traitement ; - <u>modéré</u> = effet indésirable	Effet indésirable modéré : 1/63 ; sévère 1/1 900 ; décès : 1/222 000 (moins de nausées avec fluorescéine 5 % que 10 %).

	(États-Unis et Porto Rico). Fluorescéine 5 %, 10 % ou 25 %.	transitoire nécessitant un traitement (urticaire, syncope, fièvre, thrombophlébite, etc.) ; - <u>sévère</u> = effet indésirable prolongé nécessitant un traitement intense (bronchospasme, choc anaphylactique, œdème laryngé, infarctus du myocarde, etc.) ; - <u>décès</u> = survenant moins de 48 heures après l'angiographie.	
Kwiterovich et al. 1991 (66) Niveau de preuve 4	Étude prospective. 2 025 patients, 2 789 angiographies. <i>Retinal vascular Center Wilmer Institute.</i> États-Unis. Fluorescéine 10 %.	Effets indésirables trois groupes : - groupe 1 (n = 447) : patient n'a jamais eu d'angiographie ; - groupe 2 (n = 2 195) : a déjà eu angiographie sans effet indésirable ; - groupe 3 (n = 142) : a déjà eu angiographie avec effet indésirable.	4,8 % effets indésirables (nausées : 2,9 % ; vomissements : 1,2 % ; démangeaisons/rougeurs : 0,5 %). Pas de décès. Si déjà eu angio fluo sans réaction (groupe 2) : 1,9 % d'effets indésirables. Si a déjà eu effet indésirable lors d'une précédente angio (groupe 3) : 48,6 % effet indésirable.
Kwan et al. 2006 (67) Niveau de preuve 4	Étude rétrospective. 1998-2004 : 11 898 angiographies. Australie. La concentration de la fluorescéine était de 10 % et le volume injecté était de 5 ml dans la majorité des cas.	Effets indésirables (légers/modérés/sévères/décès).	1,1 % effets indésirables (nausées : 0,7 %, vomissements : 0,4 %). Pas d'effets indésirables sévères, pas de décès.
Bearely et al. 2009 (68) Niveau de preuve 4	Étude rétrospective. 1998-2005 : 1 400 patients évalués. États-Unis. Tous les patients évalués avaient reçu de la fluorescéine à la concentration de 10 % et le volume injecté était dans la majorité des cas de 5 ml.	Cas d'anaphylaxie.	Quatre cas d'anaphylaxie (0,3 %). Pas de décès.

L'angiographie à la fluorescéine après absorption de la fluorescéine par voie orale

Deux études prospectives non randomisées évaluant l'intérêt de l'angiographie à la fluorescéine, après absorption de la fluorescéine par voie orale, dans le diagnostic de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, ont été sélectionnées (70, 71).

Deux études de faible niveau de preuve ont évalué l'intérêt de l'angiographie à la fluorescéine, après absorption de la fluorescéine par voie orale dans le diagnostic de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Tableau 16. L'angiographie à la fluorescéine après absorption de la fluorescéine par voie orale

Auteurs Année	Type d'étude Population	Critères étudiés	Résultats
Garcia et al., 1999 (70) Niveau de preuve 4	Étude prospective, non randomisée. 47 patients, pathologies rétiniennes.	Qualité images SLO/ angiographe classique.	Meilleure qualité d'image avec le SLO. 82 % concordance diagnostic avec angiographie à la fluorescéine IV.
Bartsch et al. 2003 (71) Niveau de preuve 4	Étude prospective non randomisée. 24 patients DMLA et néovaisseaux choroïdiens.	Qualité images, comparaison avec fluorescéine IV.	Détection des néovaisseaux choroïdiens : 100 % avec fluorescéine orale. Classification, localisation, repérage des limites : 83,3 %.

IV = intraveineux.

SLO = *confocal Scanning Laser Ophthalmoscope*.

Deux études de très faible niveau de preuve suggèrent que l'angiographie à la fluorescéine par voie orale pourrait être un outil diagnostique dans la DMLA exsudative et pourrait être utilisée comme une alternative à l'angiographie à la fluorescéine par voie intraveineuse. Elle est cependant moins sensible que l'angiographie à la fluorescéine par voie IV. Les méthodes alternatives d'exploration de la macula ont diminué l'emploi de l'angiographie après absorption de fluorescéine par voie orale (hors AMM). Il est à noter que ces deux études portent sur un nombre limité de patients.

Les recommandations

Les recommandations du RCO de 2009 précisent (3) :

- « il est important de relever l'histoire médicale du patient et d'obtenir son consentement ;
- le patient ne doit pas avoir présenté d'allergie à la fluorescéine lors d'un précédent examen ou d'allergie à l'iode si une angiographie au vert d'indocyanine est nécessaire, la préparation de vert d'indocyanine contenant de l'iode. Remarque : le vert d'indocyanine commercialisé en France sous le nom d'Infracyanine® ne contient pas d'iode ;
- il faut demander au patient ses éventuels traitements en cours et lui prendre sa tension artérielle ;
- même si une maladie rénale ou cardiovasculaire ne constitue pas un motif pour ne pas réaliser une angiographie à la fluorescéine, ces informations sont importantes à prendre en compte et peuvent être utiles pour la prise en charge du patient, notamment en cas de réaction allergique ;
- si un patient rapporte une réaction allergique modérée survenue au cours d'une précédente angiographie à la fluorescéine, une nouvelle angiographie peut tout de même être envisagée après avoir mis en œuvre certaines mesures de précaution, telles que l'administration d'un médicament approprié, comme par exemple un antihistaminique ;
- les événements indésirables graves sont extrêmement rares. Yannuzzi *et al.* (65) estiment le risque de décès dus à une angiographie à la fluorescéine à 1/222 000 ;
- il est essentiel cependant de disposer d'un matériel de réanimation avec un protocole standard disponible ;
- si un patient présente une réaction allergique mineure, un temps d'observation d'au moins 30 minutes est recommandé avant d'autoriser le patient à quitter le service car parfois des réactions plus graves, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, peuvent mettre du temps à se déclarer ».

Recommandations du KCE

Selon le rapport du KCE (52), l'angiographie à la fluorescéine consiste à injecter un colorant fluorescent en intraveineuse pour procéder ensuite au contrôle de sa distribution dans les vaisseaux sanguins de l'œil. Cet examen comporte un risque potentiel de réaction anaphylactique, pouvant entraîner le décès d'environ 1 patient sur 200 000.

Les recommandations de l'AAO

Les recommandations de l'AAO de 2008 (4) précisent :

- si une angiographie à la fluorescéine doit être effectuée, le médecin doit être conscient du risque potentiel associé à cette procédure et des complications médicales graves qui peuvent survenir, incluant le décès du patient (approximativement 1 décès pour 200 000 patients) ;
- tout service apte à réaliser une angiographie devrait avoir mis en place : un plan de traitement ou un protocole d'urgence et un protocole pour diminuer les risques liés à l'angiographie et pour la prise en charge de toute complication.

Conclusion sur l'angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine est un examen nécessaire pour déterminer la présence d'une néovascularisation choroïdienne dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Elle permet de préciser le type de néovaisseaux, la taille de la lésion, sa localisation par rapport à la fovéa, son degré d'activité. Il s'agit d'un examen potentiellement responsable d'effets secondaires (moins de 5 % des patients), qui peut conduire, de façon exceptionnelle, au décès.

L'angiographie à la fluorescéine est un examen essentiel du bilan diagnostique initial dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative ou suspecte de l'être.

Il est recommandé de réaliser une angiographie dans les situations suivantes :

- quand un patient se plaint de l'apparition de métamorphopsies ou d'une vision floue inexplicée ;
- et/ou lorsque l'examen clinique du fond d'œil (ou rétinographie) révèle :
 - la présence de décollement de l'épithélium pigmentaire,
 - la présence d'un décollement séreux rétinien ou d'un épaissement rétinien,
 - des hémorragies sous-réiniennes,
 - des exsudats maculaires et périmaculaires (réiniens),
 - une fibrose sous-réinienne dans la région maculaire (tissu glial).

Il est recommandé d'éviter l'utilisation de la fluorescéine injectable dans les situations où il est déjà acquis qu'il n'y a pas de prolifération néovasculaire sous-réinienne par exemple :

- la DMLA exclusivement atrophique sans signes fonctionnels ;
- les drusen isolés sans signes fonctionnels ;
- et les maculopathies non évolutives déjà explorées par une angiographie.

Pour ces situations, sauf cas particulier, il existe des moyens diagnostiques alternatifs. Dans tous les cas, le médecin ophtalmologiste évaluera le rapport bénéfice/risque pour chaque patient avant de procéder à cet examen, en particulier chez les patients cardiaques sévères.

Il est recommandé de se référer au **rappel de l'Afssaps sur les risques et les précautions d'emploi de la fluorescéine injectable de 2004** :

- les réactions d'hypersensibilité sévère sont toujours imprévisibles, mais sont plus fréquentes chez les patients ayant mal toléré (en dehors des nausées et des vomissements) une injection préalable de ce produit ou présentant des antécédents allergiques ;
- les sujets sous bêtabloquants, y compris sous forme de collyre, sont considérés comme des sujets à risque puisqu'en cas de choc ou d'hypotension réactionnels, l'injection d'adrénaline et le remplissage vasculaire sont peu efficaces chez ces patients ;
- le risque de réaction d'hypersensibilité impose :

- la réalisation d'un interrogatoire détaillé avant examen (antécédents allergiques, traitements concomitants, notamment bêtabloquants),
- la surveillance systématique de tous les patients, pendant et au cours des 30 minutes suivant l'examen,
- la disposition dans la salle d'examen de moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Chez les patients identifiés à risque, l'intérêt du diagnostic doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables sévères. Chez ces patients, il est admis qu'une prémédication est souhaitable, mais celle-ci peut ne pas prévenir des accidents sévères ».

► **Recommandation**

L'angiographie à la fluorescéine

AE	<p>L'angiographie à la fluorescéine demeure l'examen de référence.</p> <p>L'angiographie à la fluorescéine est recommandée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la mise en évidence de lésions exsudatives et/ou néovasculaires ; • éliminer les diagnostics différentiels. <p>C'est un examen pouvant être responsable de phénomènes d'intolérance, voire exceptionnellement d'accidents graves.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les allergies à la fluorescéine et aux autres médicaments, ainsi que les antécédents médicaux (prise de bêtabloquants, antécédents cardiaques sévères par exemple) doivent être recherchés par l'interrogatoire. • Les précautions d'emploi doivent être respectées et un matériel de réanimation doit être disponible. <p>Le consentement éclairé du patient doit être recueilli².</p>
-----------	---

1.9.6 L'angiographie au vert d'indocyanine.

Un rapport de l'*American Academy of Ophthalmology* de 1998 (72) et un rapport belge du KCE de 2008 (52) ont été retenus pour répondre à la question sur l'angiographie au vert d'indocyanine et sont détaillés ci-dessous.

Sept publications du plus haut niveau de preuve possible ont été retenues concernant l'angiographie au vert d'indocyanine dans le diagnostic de la dégénérescence maculaire liée à l'âge :

- une étude non randomisée prospective (73) ;
- trois études rétrospectives (74-76).

Une revue de littérature (77) traitant de l'intérêt de l'angiographie à la fluorescéine comparée à l'angiographie au vert d'indocyanine et une étude rétrospective (78) portant sur 30 yeux n'ont pas été retenues.

► **Les études**

Pece *et al.* (73) ont évalué en 2005 dans une étude non randomisée prospective s'il était possible de détecter une néovascularisation choroïdienne en utilisant uniquement l'angiographie à fluorescéine par un observateur expérimenté, sans réaliser en complément une l'angiographie au vert d'indocyanine. Cette étude est synthétisée dans le tableau ci-dessous.

Auteurs Année	Type d'étude Population Caractéristiques	Méthodes du diagnostic de référence	Examens testés	Résultats
--------------------------	---	--	-----------------------	------------------

² Une fiche d'information pour les patients sur l'angiographie à la fluorescéine est présentée en annexe 5 des recommandations.

	patients			
<p>Pece et al. 2005 (73) Niveau de preuve 4</p>	<p>Étude prospective non randomisée. 77 patients avec diminution de l'AV, métamorphopsies légère à modérée. Âge moyen : 71 ± 6,3 ans. Étude non randomisée. Calcul du nombre de sujets nécessaires non disponible. Évaluation non effectuée en aveugle.</p>	<p>Deux observateurs indépendants. 169 yeux avec une DMLA et des NVC occultes présents à : l'Angio Fluo.</p>	<p>Phase 1 : Angio Fluo comparée à phase 2 Angio Fluo + ICG pour le diagnostic des NVC occultes, lésions classées en : plaque, focal, multifocal, plaque+focal, ou NVC non évaluable. Valeurs choisies pour le K : - accord faible : $K < 0,4$; - accord bon : $0,4 < K < 0,75$; - accord très important : $K > 0,75$. Critère principal non clairement défini</p>	<p>Phase 1 : avec l'Angio Fluo, 43 /79 yeux (54 %) étaient classés de manière identique par les deux expérimentateurs ($K = 0,291$). Phase 2 : Angio Fluo+angio ICG 57/79 yeux (72 %) étaient classés de manière concordante ($K = 0,621$). Variabilité entre les deux examinateurs pour - Angio Fluo : 73 % ($K = 0,585$) ; - Angio Fluo+ICG : 68 % ($K = 0,512$). Environ 60 % des NVC sont correctement identifiés quand une Angio Fluo est associée à une Angio ICG.</p>
<p>Watzke et al. 2000 (74) Niveau de preuve 4</p>	<p>Étude rétrospective sur 104 patients avec DMLA ayant eu une Angio Fluo suivi d'une ICG.</p>	<p>Comparaison de trois lecteurs indépendants des résultats Angio fluo et ICG consécutives.</p>	<p>Caractéristiques ICG des NVC classiques, occultes, hémorragies, DEP, taille lésion observées par Angio Fluo et par ICG.</p>	<p>Corrélation : entre les deux méthodes de ICG/fluor (Kappa > 0,8) pour identification de DEP séreux, les NVC classiques. Corrélation entre les deux méthodes d'ICG/fluor pour diffusion tardive de source indéterminée ($K = 0,644$). Corrélation faible : entre les deux méthodes de ICG/fluor pour DEP séreux, associé à des membranes choroidiennes vasculaires : $K = 0,477$. Concordance entre les deux observateurs sur l'ICG par vidéo angiographie : $K = 0,754$. Si DEP vascularisé ou hémorragie : NVC plus facilement identifiés avec angio ICG.</p>
<p>Landa et al. 2007 (75) Niveau de preuve 4</p>	<p>Étude rétrospective. 52 paires yeux avec DMLA. Sélection sur photos couleurs du fond d'œil. Âge variant de 63 à 92 ans.</p>	<p>Patients caractérisés par une DMLA exsudative pour le 1^{er} et pour le 2^{ème} œil par des drusen.</p>	<p>Comparaison fluo/ICG pour 2^{ème} œil sur trois grades de sévérité pour les drusen classés en faible/modérée/haut grade sévérité.</p>	<p>Drusen grade sévérité faible et modérée (n = 42) : pas de diffusion fluo/ICG. Drusen haut grade sévérité (n = 10) : deux cas de diffusion en ICG (non révélé en Angio Fluo).</p>

				ICG permet dans certains cas dépistage précoce des NVC pour 2 ^{ème} œil avec drusen.
Helbig et al. 2005 (76) Niveau de preuve 4	Étude rétrospective. 502 fluo/ICG DMLA exsudative (âge > 55 ans).	Diagnostic de référence : par angiographie à la fluorescéine.	Comparaison caractéristiques fluo/ICG réalisées de façon simultanée.	Information supplémentaire de l'ICG par rapport au diagnostic de l'angiographie à la fluorescéine : 21 % (NVC occulte 3 %, RAP 9 %, vasculopathie polypoïdale 6 %, <i>hot spots</i> 3 %).

AC = acuité visuelle.

NVC = néovaisseaux choroïdiens.

ICG = l'angiographie au vert d'indocyanine.

Angio Fluo = angiographie à la fluorescéine.

DEP = décollement de l'épithélium pigmentaire.

RAP = anastomoses chorio-rétiniennes.

Ces différentes études montrent, avec un faible niveau de preuve, que l'intérêt principal de l'angiographie au vert d'indocyanine réside dans la caractérisation des néovaisseaux choroïdiens, dits « occultes » en angiographie à la fluorescéine.

L'angiographie au vert d'indocyanine permet une « meilleure » visualisation des phénomènes néovasculaires, notamment en présence d'une forme hémorragique ou d'un décollement de l'épithélium pigmentaire vascularisé et facilite donc leur prise en charge thérapeutique.

► **Recommandation, rapports d'évaluation**

Le rapport publié en 1998 de l'*American Academy of Ophthalmology* (72) note que l'angiographie au vert d'indocyanine est une technique permettant effectivement la visualisation de la néovascularisation choroïdienne à travers le sang, les décollements épithéliaux et les cellules de l'épithélium pigmentaire hypertrophiées, mais souligne que ces conclusions ne sont basées que sur des séries de cas et des études non randomisées et donc de niveau de preuve très faible.

Il n'est donc pas possible de conclure de façon certaine aux indications absolues et relatives de l'angiographie au vert d'indocyanine.

Le rapport KCE belge (52) de 2008 indique sur l'angiographie au vert d'indocyanine.

À l'instar de l'angiographie à la fluorescéine, l'angiographie au vert d'indocyanine consiste à injecter un colorant par voie intraveineuse et présentant des risques de réaction anaphylactique. La molécule plus large du vert d'indocyanine permet de mieux visualiser la circulation choroïdale. Elle absorbe et émet la lumière infrarouge plus efficacement que l'angiographie à la fluorescéine et est ainsi capable de fournir une image à travers une fine couche de sang. Ce test n'est pas remboursé en Belgique.

Précision technique

La concordance interobservateur est bonne pour la vidéo-angiographie au vert d'indocyanine. En cas de néovascularisation occulte, la concordance interobservateur est meilleure pour l'angiographie au vert d'indocyanine que pour l'angiographie à la fluorescéine. La concordance interobservateur est modérée pour la détection d'un détachement séreux de l'épithélium pigmentaire présentant des membranes choroïdiennes néovasculaires.

Précision diagnostique

Des études ont démontré que le vert d'indocyanine est capable d'apporter des informations complémentaires chez des patients atteints de néovascularisation occulte diagnostiquée à l'angiographie à la fluorescéine. Parmi ces indications supplémentaires, citons la prolifération rétinienne angiomateuse (« *retinal angiomatous proliferation* »), la vasculopathie choroïdienne polypoïdale (« *polypoidal choroidal vasculopathy* »).

Impact sur les résultats cliniques

Aucune étude évaluant l'impact direct de l'angiographie au vert d'indocyanine sur les bénéfices cliniques pour le patient n'a été identifiée. En outre, aucune donnée probante indirecte n'a été identifiée montrant l'utilisation de l'angiographie au vert d'indocyanine pour la sélection des patients dans les études des traitements de la DMA.

L'angiographie au vert d'indocyanine peut apporter des informations pour le pronostic. Les patients diagnostiqués avec un détachement de l'épithélium pigmentaire avec néovascularisation ont un pronostic visuel plus défavorable que les patients atteints d'une néovascularisation classique. La néovascularisation du détachement de l'épithélium pigmentaire est détectée par l'angiographie au vert d'indocyanine.

Conclusion sur l'angiographie au vert d'indocyanine

L'angiographie au vert d'indocyanine est un examen intéressant dans le bilan diagnostique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, principalement en complément de l'angiographie à la fluorescéine en cas d'incertitude sur la présence et la topographie d'une néovascularisation choroïdienne de type occulte ou en présence d'une forme hémorragique rendant non contributive l'angiographie à la fluorescéine (73-76, 78).

L'angiographie au vert d'indocyanine peut être utile en cas de contre-indication à la fluorescéine.

Les images sont d'interprétation difficile et doivent être analysées avec l'examen du fond d'œil, les clichés monochromatiques, les images de l'angiographie à la fluorescéine. L'angiographie au vert d'indocyanine peut aussi aider au diagnostic des formes particulières de la DMLA, telles que la vasculopathie polypoïdale idiopathique et la prolifération angiomateuse rétinienne.

► Recommandation

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

AE	L'angiographie au vert d'indocyanine est recommandée pour la mise en évidence de certaines lésions de DMLA (doute sur la présence de néovaisseaux occultes, lésions polypoïdales, anastomoses chorio-rétiniennes). Elle peut être utilisée en cas d'allergie à la fluorescéine.
-----------	---

1.9.7 La tomographie en cohérence optique (OCT)

Pour répondre à la question de la place de la tomographie par cohérence optique dans la DMLA, 79 publications sur la tomographie par cohérence optique dans le diagnostic de la DMLA ont été identifiées. Seules ont été sélectionnées les études sur la détection précoce ou le diagnostic de la DMLA comparant la tomographie par cohérence optique et l'angiographie à la fluorescéine.

Ont été sélectionnés :

- une recommandation américaine de prise en charge de la DMLA de l'*American Academy of Ophthalmology* □ *Age-Related Macular Degeneration* □ de 2008 (4) ;
- une recommandation belge du KCE de 2008 : recommandation de bonne pratique pour cinq tests ophtalmiques (52) ;
- le rapport du Service des évaluations des actes de la HAS de 2007 (53) ;

- une conférence de consensus européenne de 2006 : *□ Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration □* (79).

Sept études traitant de la place de la tomographie par cohérence optique dans la démarche diagnostique ont été retenues :

- trois séries de cas prospectives de patients (80-82) ;
- une étude prospective non randomisée (83) ;
- trois études rétrospectives (84-86).

En l'absence à ce jour d'études disponibles randomisées contrôlées de qualité, les études présentées dans l'argumentaire comporte de nombreux biais méthodologiques.

Les revues de la littérature n'ont pas été retenues et les études réalisées sur moins de 30 patients n'ont pas été retenues.

► Introduction

Selon le rapport du Service des évaluations des actes de la HAS de 2007 (53) « Tomographie du segment postérieur de l'œil par scanographie à cohérence optique », la tomographie par cohérence optique (OCT) utilise la réflexion des rayons laser par les différentes structures anatomiques pour mesurer l'épaisseur rétinienne.

Contrairement aux techniques utilisant les ultrasons, la tomographie par cohérence optique ne nécessite pas un contact direct avec l'échantillon. Elle permet une résolution d'imagerie de 5 à 10 µm (pour information, la résolution de l'IRM est de 1 mm et celle des ultrasons de 200 µm).

La tomographie par cohérence optique utilise la lumière proche infrarouge non ionisante, à faible cohérence de phase, et un interféromètre à fibre optique pour réaliser des images en coupe, et ainsi identifier la morphologie interne, en examinant l'intensité de la lumière reflétée par l'échantillon.

La lumière de faible cohérence est transmise par fibre optique à un séparateur de faisceau 2*2, où elle est divisée entre la fibre d'échantillonnage et la fibre de référence :

- dans la fibre d'échantillonnage, la lumière heurte l'échantillon et une petite partie de la lumière est réfléchiée dans la fibre d'échantillonnage ;
- dans la fibre de référence, la lumière suit un parcours similaire, mais elle est réfléchiée sur un miroir mobile au lieu de l'échantillon. Le déplacement du miroir mobile produit des séries de constructions à partir de la lumière réfléchiée de l'échantillon ou interférogramme.

Chaque couche réfléchissante de l'échantillon produira un interférogramme, à partir duquel il sera possible de déterminer la profondeur de la réflexion. Par conséquent, un échantillon hétérogène produira des réflexions multiples à partir d'un seul point d'échantillonnage. Si l'on observe plusieurs points sur l'échantillon, il devient possible de reconstruire une image de la morphologie interne de l'échantillon.

Trois générations d'OCT ont été commercialisées : l'OCT-1, l'OCT-2 (ou OCT-2000) et l'OCT-3 (ou OCT-3000). Depuis 2007, une quatrième génération de tomographie par cohérence optique est commercialisée, fondée sur une technologie, dite « domaine spectral », qui s'affranchit du miroir mobile, et dont le signal est analysé par un spectromètre.

Remarque : le terme « échantillon », utilisé dans ce rapport, correspond à l'œil examiné du patient.

► Place de la tomographie par cohérence optique dans la stratégie diagnostique

Les études

Les études Sandhu et Talks, 2005 (80) et Salinas-Alaman *et al.*, 2005 (81)

Deux séries de cas prospectives de patients consécutifs présentant une DMLA ont été identifiées. Dans ces deux études, la tomographie par cohérence optique a été comparée à la technique de référence : l'angiographie à la fluorescéine.

Ces deux études présentaient moins de biais méthodologiques que les études détaillées après dans la section autres études.

L'étude de Sandhu et Talks, 2005 (80) a évalué la validité clinique de l'OCT-3 à détecter les néovaisseaux choroïdiens chez 131 yeux de 118 patients, avec suspicion de néovaisseaux (associé à une DMLA dans 98,4 % des cas), avec ou sans stéréophotographie couleurs du fond d'œil.

Les patients étaient évalués par tomographie par cohérence optique et par une angiographie à la fluorescéine. Deux examinateurs évaluaient en aveugle :

- soit le résultat de la tomographie par cohérence optique seule, puis le résultat de la tomographie par cohérence optique et les photos du fond œil couleurs ;
- soit l'angiographie à la fluorescéine.

Résultats : la sensibilité de la tomographie par cohérence optique comparée à l'angiographie à la fluorescéine pour la détection de nouvelles lésions potentiellement traitables était de 96,4 % et la spécificité de 66 %. Le couplage de la tomographie par cohérence optique avec des photographies stéréoscopiques donnait une sensibilité de 94 % et une spécificité de 89,4 %. La sensibilité et la spécificité de la tomographie par cohérence optique seule était de 78,6 % et de 82,7 %. Cette étude avait utilisé un nouveau modèle de tomographie par cohérence optique : l'OCT 3.

Conclusion : dans cette étude, en raison de sa faible spécificité de 66 % pour la détection de nouvelles lésions, la tomographie par cohérence optique ne peut pas remplacer l'angiographie à la fluorescéine dans la précision diagnostique des lésions néovasculaires.

L'étude de Salinas-Alaman et al., 2005 (81) a évalué la validité clinique de l'OCT-2000 à déterminer la présence des néovaisseaux (présence de fluide intra- ou sous-rétinien, chez 53 patients présentant des signes de DMLA exsudative avec une majorité de néovaisseaux visibles, avant et après traitement par thérapie photodynamique.

Les résultats de la tomographie par cohérence optique et de l'angiographie à la fluorescéine provenaient de deux observateurs indépendants ne connaissant pas les autres résultats.

Conclusion : cette étude avait montré que la présence de liquide intrarétinien ou sous-rétinien sur la tomographie par cohérence optique avait une sensibilité de 96 % dans la mise en évidence du caractère actif des néovaisseaux comparé à l'angiographie à la fluorescéine, une fois que le diagnostic de DMLA a été posé.

Auteurs Année de publication Type d'étude	Nombre d'yeux évalués	Caractéristiques des patients	Sensibilité % [IC 95 %]	Spécificité % [IC 95 %]	VPP % [IC 95 %]	VPN % [IC 95 %]
Sandhu et Talks 2005 (80) Série de cas Niveau de preuve 4	131	118 patients. Âge moyen : 73,2 +/- 13,7 ans. NVC majoritairement associés à une DMLA exsudative.	Lésion DMLA (OCT seule) : 96,4 % [90,0 - 9,3 %]. Lésion DMLA (OCT + photographie couleurs) : 94,0 % [86,7 - 98,0]. NVC (OCT seule) : 78,6 % [65,6 - 88,4]. NVC (OCT + photographie couleurs) : 82,1 % [69,6- 91,1]	Lésion DMLA (OCT seule) : 66,0 % [50,6 - 79,1]. Lésion DMLA (OCT + photographie couleurs) : 89,4 % [79,9 - 96,5]. NVC (OCT seule) : 82,7 % [72,2 - 90,4]. NVC (OCT + photographie couleurs) : 89,3 % [80,1 - 95,3].	Lésion DMLA (OCT seule) : 91,2 % [76,3 - 98,1] Lésion DMLA (OCT + photographi e couleurs) : 89,4 % [79,9 - 96,5] NVC (OCT seule) : 83,8 % [73,4 - 91,3] NVC (OCT + photographi e couleurs) : 87,0 % [77,4-93,6]	Lésion DMLA (OCT seule) : 83,5 % [74,6 - 90,3] Lésion DMLA (OCT + photographi e couleurs) : 94,1 % [86,7 - 98,0] NVC (OCT seule) : 77,2 % [64,2 - 87,3] NVC (OCT + photographi e couleurs) : 85,2 % [72,9 - 93,4]
Salinas- Alaman et al. 2005 (81) Série de cas observation nelle prospective Niveau de preuve 4	62	53 patients. Âge moyen : 76,5 +/- 7,5 ans. DMLA exsudative avec NVC.	96,8 % (avant traitement). 95,6 % (après traitement).	59 % (après traitement).	81,4 % (après traitement).	87,8 % (après traitement).

NVC = néovaisseaux choroïdiens.

OCT = tomographie à cohérence optique.

Conclusion sur ces deux études

Ces études de faible niveau de preuve ont rapporté de bonnes sensibilités de l'OCT à détecter des lésions associées à la DMLA (96,4 %) et des néovaisseaux (entre 78,6 et 96,8 %).

En revanche, la spécificité de l'OCT est moyenne pour la détection de lésions associées à la DMLA et la détection de néovaisseaux (entre 59,0 et 82,7 %).

La faible spécificité de la tomographie par cohérence optique dans ce contexte est liée à la détection de fluide intrarétinien (associée à un œdème maculaire dans 76 % des cas), alors que l'angiographie à la fluorescéine n'a révélé aucune fuite de colorant. Lorsqu'il est

combiné à un examen stéréophotographique couleurs du fond d'œil, la tomographie par cohérence optique présente alors une bonne spécificité (89,4 %).

Au total, ces deux études suggèrent que dans le cadre de la DMLA, par rapport à l'angiographie à la fluorescéine, la tomographie par cohérence optique présente une forte sensibilité, mais une spécificité moyenne lors de la détection de néovaisseaux associés à la DMLA.

Cette faible spécificité peut être améliorée en associant ce test à d'autres examens ophtalmologiques (stéréophotographie couleurs du fond d'œil par exemple), l'angiographie à la fluorescéine restant l'examen le plus spécifique.

Autres études sur la tomographie par cohérence optique

Van Velthoven *et al.*, 2006 (82)

Il s'agissait d'une série prospective de 30 cas, non randomisée, évaluant l'intérêt de la tomographie par cohérence optique associée à l'angiographie à la fluorescéine pour la détection des phénomènes exsudatifs chez les patients traités par photothérapie dynamique pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge. Trente patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge traitée par photothérapie dynamique avaient été inclus. Une angiographie et une tomographie par cohérence optique ont été réalisées chez ces patients. La concordance entre les deux observateurs pour le diagnostic de phénomènes exsudatifs fait par l'angiographie à la fluorescéine, la tomographie par cohérence optique et les deux couplées avait été calculée.

Conclusion : cette étude réalisée sur un faible nombre de patients montrait que la variabilité interobservateur de la tomographie par cohérence optique ($K = 0,85$) était moins importante que pour l'angiographie à la fluorescéine ($Kappa = 0,51$) avant la prise de décision de retraiter par photothérapie dynamique. La concordance entre l'angiographie à la fluorescéine et la tomographie par cohérence optique pour la présence de phénomènes exsudatifs était faible ($K = 0,16$). Il n'est pas possible, d'après cette étude, de conclure sur le lien entre le fait de prendre la décision de retraiter en tenant compte de la tomographie par cohérence optique plutôt que de l'angiographie et le devenir du patient.

Sato *et al.*, 2004 (83)

Il s'agit d'une étude prospective non randomisée portant sur 35 yeux de 35 patients ayant une DMLA, d'une moyenne d'âge de 71,6 ans (intervalle : 56-76 ans). Les 35 patients présentaient à l'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine des signes de néovascularisation choroïdienne associés à un décollement de l'épithélium pigmentaire.

Les signes à la tomographie par cohérence optique étaient corrélés à ceux de l'angiographie pour les néovaisseaux choroïdiens associés à un décollement de l'épithélium pigmentaire dans le cadre d'une DMLA. La corrélation entre la tomographie par cohérence optique et l'angiographie était la meilleure lorsque les néovaisseaux étaient situés sur les bords du décollement de l'épithélium pigmentaire plutôt qu'en dessous.

Ting *et al.*, 2002 (84)

Cette étude avait évalué rétrospectivement 61 patients atteints de néovaisseaux rétrofovéolaires dans le cadre d'une DMLA ayant été examinés par angiographie à la fluorescéine et par tomographie par cohérence optique. La prévalence de l'œdème maculaire cystoïde avait été déterminée chez 61 patients. La tomographie par cohérence optique a révélé un maculaire cystoïde chez 28 des 61 yeux (46 %).

Cette étude suggère, avec un très faible niveau de preuve, que la tomographie par cohérence optique puisse être un examen utile pour détecter la présence d'un œdème maculaire cystoïde, d'autant qu'il peut être difficile à identifier angiographiquement (niveau de preuve 4).

Kim et al., 2003 (85)

Cette étude rétrospective portait sur 32 patients (32 yeux) pour lesquels le diagnostic de néovaisseaux choroïdiens avait été retenu. La classification, la taille et l'activité de la néovascularisation choroïdienne évaluée par la tomographie par cohérence optique avaient été comparées à la classification, la taille et l'activité de la néovascularisation choroïdienne obtenues par l'angiographie à la fluorescéine (FA) et par l'angiographie à l'indocyanine (ICG).

Les patients avaient été évalués rétrospectivement par angiographie à la fluorescéine, angiographie au vert d'indocyanine et par tomographie en cohérence optique. L'étiologie de la néovascularisation choroïdienne correspondait pour 13 yeux évalués à une dégénérescence maculaire liée à l'âge. À partir des 13 yeux, pour sept patients, les limites des lésions ne pouvaient pas être définies par l'angiographie à la fluorescéine.

À partir de ces sept cas de néovaisseaux choroïdiens, la tomographie par cohérence optique avait permis l'identification de la limite d'une lésion pour un seul patient. La taille des lésions de néovaisseaux choroïdiens, évaluée par la tomographie par cohérence optique, était inférieure à la taille des lésions évaluée par angiographie à la fluorescéine ou angiographie au vert d'indocyanine.

Dans cette étude, ni l'angiographie ni la tomographie par cohérence optique n'avaient permis de préciser les limites des lésions néovasculaires pour l'ensemble des patients. La conclusion selon laquelle la tomographie par cohérence optique apporterait des informations supplémentaires au diagnostic angiographique ne peut être retenue étant donné le niveau de preuve très faible de cette étude.

Talks et al., (86)

Il s'agit d'une étude portant sur 134 patients adressés consécutivement pour dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire.

Une tomographie par cohérence optique a été réalisée pour chacun des patients. Si les éléments tomographiques étaient en faveur d'une néovascularisation choroïdienne, une angiographie à la fluorescéine +/- au vert d'indocyanine était réalisée.

Une angiographie a été réalisée pour 111 patients, montrant des néovaisseaux choroïdiens pour 90 % d'entre eux. La tomographie par cohérence optique a une sensibilité de 1 et une spécificité de 0,65 pour détecter la dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme néovasculaire.

Cette étude rétrospective, de faible niveau de preuve, suggère que la tomographie par cohérence optique est un examen utile au diagnostic de dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative. Il est à noter que la méthode diagnostique de référence n'est pas précisée pour cette étude.

Recommandations et évaluations technologiques

Rapport d'évaluation des actes de la HAS de 2007 (53)

Le Service d'évaluation des actes professionnels de la HAS a publié en juin 2007 un rapport sur l'utilisation de la tomographie du segment postérieur de l'œil par scanographie à cohérence optique, notamment son utilisation dans le diagnostic et le suivi de la DMLA.

Il est indiqué :

- la littérature a indiqué qu'en termes d'efficacité diagnostique clinique, la tomographie par cohérence optique a montré une forte sensibilité (comprise entre 78,6 et 97 %), mais une spécificité moyenne (comprise entre 66 et 89 %) dans le diagnostic de néovaisseaux choroïdiens dans la DMLA et la myopie forte ;
- de fortes sensibilité (comprise entre 72,2 et 98,4 %) et spécificité (comprise entre 81 et 95 %) dans le diagnostic de l'œdème maculaire (diabétique ou non diabétique).

Ce rapport indique pour la DMLA :

- « la tomographie par cohérence optique est un examen utile dans le diagnostic des traitements de la DMLA exsudative, mais demeure complémentaire de l'angiographie à la fluorescéine, qui reste l'examen de référence (avis d'experts) ;

- dans le suivi des traitements des néovaisseaux choroïdiens par photothérapie dynamique ou par injection intravitréenne de molécules anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), la tomographie par cohérence optique peut être utilisée en complément ou en alternative à l'angiographie à la fluorescéine ».

Ce rapport de la HAS précise :

« L'apport de la tomographie par cohérence optique dans les suivis de la DMLA et de la rétinopathie diabétique repose majoritairement sur le suivi des œdèmes maculaires.

La tomographie par cohérence optique permet également le suivi des néovaisseaux choroïdiens, tant dans la définition que dans le suivi thérapeutique.

Toutefois, en termes de diagnostic, l'angiographie reste la technique de référence.

Une fois le diagnostic posé, la tomographie par cohérence optique peut alors se substituer à l'angiographie dans le suivi, afin de surveiller la rétractation des néovaisseaux choroïdiens et d'espacer la réalisation d'angiographies, techniques invasives.

Cela est particulièrement intéressant dans les traitements nécessitant de fréquentes interventions. Toutefois, les modalités de suivi par la tomographie par cohérence optique ne sont pas encore clairement définies ».

Selon ce rapport, pour les conditions d'exécution de la tomographie par cohérence optique :

« La réalisation d'un examen par la tomographie par cohérence optique est, à l'heure actuelle, précédée par une étape de mydriase et doit être utilisée avec précaution en cas d'opacités du cristallin (cataracte, etc.) et après vitrectomie avec tamponnade par de l'huile de silicone, faute de reproductibilité suffisante ».

Remarque du groupe de travail : le terme « inactivation des néovaisseaux choroïdiens » devrait remplacer le terme « rétractation des néovaisseaux choroïdiens ».

Recommandations de l'AAO de 2008 (4)

Les recommandations proposées par l'AAO en indiquent pour la tomographie par cohérence optique :

- la tomographie par cohérence optique est utile pour déterminer la présence de fluide sous-rétinien et pour documenter le degré d'épaisseur de la rétine ;
- la tomographie par cohérence optique offre l'opportunité de définir l'architecture « en coupe » de la rétine, ce qui n'est pas possible avec les autres techniques d'imagerie et qui permet d'évaluer la réponse de la rétine et de l'épithélium pigmentaire à un traitement ;
- les avancées technologiques de la tomographie par cohérence optique (par exemple, dans le domaine spectral) pourraient autoriser une augmentation de leur résolution.

KCE Reports belge 71B : recommandation de bonne pratique clinique pour cinq tests ophtalmiques du KCE (52)

Selon la recommandation 71B du KCE sur cinq tests ophtalmiques en Belgique qui ont rédigé des Recommandations de bonne pratique clinique pour cinq tests ophtalmiques. :

- la tomographie à cohérence optique (OCT) est une technique d'imagerie non invasive des tissus intraoculaires qui mesure le temps de latence de l'écho et l'intensité de la lumière réfléchié ;
- l'image qui en résulte offre une représentation en coupes haute résolution de la structure avec des détails quasi histologiques ;
- cet examen est facile à réaliser et ne présente aucun risque pour les patients, ce qui en fait une alternative séduisante à l'angiographie à la fluorescéine.

Concernant sa précision diagnostique, ce rapport indique :

- la tomographie par cohérence optique est capable de détecter l'œdème maculaire cystoïde, difficile à détecter par l'angiographie à la fluorescéine ;
- la tomographie par cohérence optique a montré une sensibilité de 96 % et une spécificité de 66 % pour la détection de la néovascularisation choroïdienne ;

- une étude récente a révélé que la présence de liquides intrarétiniens et sous-rétiniens à la tomographie par cohérence optique a une sensibilité de 97 % pour la détection de la néovascularisation choroïdienne, comparée à la diffusion de l'angiographie à la fluorescéine.

Concernant l'impact sur les résultats cliniques de la tomographie par cohérence optique, selon ce rapport indique :

- aucune donnée probante directe sur l'influence de la tomographie par cohérence optique sur les bénéfices cliniques du patient n'a pu être identifiée ;
- des données indirectes ont été recherchées : aucun des grands essais cliniques sur la thérapie photodynamique et la thérapie anti-angiogénèse n'utilisait la tomographie par cohérence optique comme critère d'inclusion dans l'étude ;
- en outre, la tomographie par cohérence optique n'est pas mentionnée dans les méthodes utilisées en tant que test de suivi pour orienter le traitement ;
- la corrélation entre la diffusion de l'angiographie à fluorescéine et la présence de liquide sous-rétinien à la tomographie par cohérence optique semble être faible ;
- l'effet sur les bénéfices cliniques, pour le patient, de la décision de retraiter ou d'arrêter le traitement en fonction des résultats de la tomographie par cohérence optique n'est pas clair.

La recommandation du KCE indique :

- comme recommandation forte, avec des preuves de qualité modérée, que la tomographie par cohérence optique est recommandée pour la détection de l'œdème maculaire ;
- comme recommandation très faible, avec des preuves de faible qualité, que la tomographie par cohérence optique est recommandée pour surveiller les effets du traitement.

► Conclusion sur la tomographie par cohérence optique

D'après les recommandations de l'AAO (4) et du KCE (52), les évaluations technologiques de la HAS de juin 2007 (53), la conférence de consensus d'un panel d'experts européens de 2006 (79), la tomographie par cohérence optique peut être utilisée dans le diagnostic et dans le suivi de la DMLA (sous toutes ses formes), afin de déterminer la présence de fluide sous-rétinien et de quantifier l'épaisseur rétinienne.

La tomographie par cohérence optique, dans ce contexte, apporte des informations complémentaires sur les lésions associées aux néovaisseaux choroïdiens (détachement séreux rétinien, œdème intrarétinien, détachement de l'épithélium pigmentaire) et dont l'interprétation doit être faite en association avec les données cliniques et angiographiques.

Au total, seules quelques études cliniques de très faible niveau de preuve sont disponibles sur la tomographie par cohérence optique. Les publications présentées ci-dessus suggèrent que la tomographie par cohérence optique est utile dans le diagnostic et le suivi des fluides sous-rétiniens.

La tomographie par cohérence optique est un examen complémentaire à l'angiographie à la fluorescéine dans le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

La tomographie par cohérence optique non invasive ne peut pas se substituer à l'angiographie à la fluorescéine, mais fournit des informations complémentaires concernant notamment le degré d'activité néovasculaire et la nécessité de traiter.

► Recommandation

La tomographie en cohérence optique (OCT)

AE	La tomographie en cohérence optique est un examen non invasif, reproductible, apportant des renseignements précieux sur les structures maculaires (présence de liquide sous- ou intrarétinien, néovaisseaux, détachement de l'épithélium pigmentaire par exemple).
-----------	--

La tomographie en cohérence optique doit être réalisée en complément de l'angiographie à la fluorescéine, au cours du bilan initial de la DMLA.

La tomographie en cohérence optique est indispensable avant d'envisager tout traitement.

1.9.8 Stratégie diagnostique de la DMLA

La recherche bibliographique concernant la stratégie diagnostique de la DMLA fait ressortir 174 références.

Pour ce chapitre concernant la stratégie, trois recommandations de prise en charge de la DMLA ont été retenues car elles traitaient spécifiquement de la question :

- une recommandation anglaise de 2009 du *Royal College of Ophthalmologists*, *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* (3) ;
- une recommandation américaine de 2008 de l'*American Academy of Ophthalmology*, *Age-Related Macular Degeneration* (4) ;
- une synthèse de recommandations de 2010 de l'*American Academy of Ophthalmology*, *Age-Related Macular Degeneration* (37) ;
- une recommandation belge du KCE de 2008 : recommandation de bonne pratique pour cinq tests ophtalmiques (52).

Selon les recommandations de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4) et la synthèse de 2010 (37), l'angiographie à la fluorescéine est indiquée lorsque le patient se plaint de métamorphopsies récentes ou d'un flou visuel inexpliqué et/ou lorsque l'examen du fond d'œil révèle la présence d'un décollement séreux rétinien, d'un décollement de l'épithélium pigmentaire ou une hémorragie sous-rétinienne, des exsudats, une fibrose sous-rétinienne dans les situations suivantes :

- pour détecter la présence et déterminer l'extension, le type, la taille et la localisation de la membrane néovasculaire. L'angiographie à la fluorescéine est aussi utilisée pour guider le traitement si une photothérapie dynamique ou un traitement par laser est envisagé ;
- pour détecter la persistance ou la récurrence des néovaisseaux choroïdiens après traitement ;
- pour essayer de déterminer la cause d'une baisse d'acuité visuelle non expliquée par l'examen clinique.

Si l'apparition de nouveaux symptômes ou l'examen clinique font suspecter la présence de néovaisseaux choroïdiens, une angiographie à la fluorescéine devrait être réalisée et interprétée par une personne expérimentée dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3), l'angiographie est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Elle est indiquée pour déterminer le type, la taille et la localisation des néovaisseaux choroïdiens.

Selon les recommandations belges du KCE de 2008, recommandation de bonne pratique pour cinq tests ophtalmiques du KCE (52), l'angiographie au vert d'indocyanine ne remplace pas l'angiographie à la fluorescéine dans la stratégie diagnostique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. L'angiographie au vert d'indocyanine est réalisée en complément de l'angiographie à la fluorescéine, soit de façon séparée le plus souvent, soit plus rarement simultanément. L'angiographie au vert d'indocyanine montre des éléments anatomiques non visualisés par l'angiographie à la fluorescéine et permet une meilleure analyse de la circulation choroïdienne.

L'angiographie au vert d'indocyanine est donc proposée dans les cas suivants :

- néovaisseaux choroïdiens occultes ;

- récurrence de néovaisseaux choroïdiens après traitement ;
- néovaisseaux choroïdiens avec décollement de l'épithélium pigmentaire ;
- vasculopathie polypoïdale idiopathique.

Les experts belges ajoutent une autre indication : les anastomoses chorio-rétiniennes.

Selon la recommandation belge du KCE de 2008 (52), l'angiographie à la fluorescéine est utile pour faire la distinction entre les formes atrophiques et néovasculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Elle sert aussi à déterminer si la lésion néovasculaire est de type visible ou occulte et à préciser la taille de la membrane néovasculaire. De plus, l'angiographie à la fluorescéine est utile pour évaluer la progression de la maladie et les effets du traitement.

► **Recommandation**

AE	<p>Le bilan initial doit comporter une angiographie à la fluorescéine lorsqu'une suspicion de lésion exsudative ou néovasculaire existe, en prenant en compte l'état du patient et en dehors des cas connus d'intolérance ou de contre-indication.</p> <p>La tomographie en cohérence optique peut exceptionnellement être utilisée seule lorsqu'elle permet d'exclure toute lésion néovasculaire (en cas de maculopathie liée à l'âge ou de DMLA atrophique pure par exemple).</p> <p>L'angiographie au vert d'indocyanine est un complément utile et parfois nécessaire de l'angiographie à la fluorescéine (en cas d'allergie à la fluorescéine, en cas de doute sur la présence de néovaisseaux occultes, de lésions polypoïdales, d'anastomoses chorio-rétiniennes).</p>
-----------	---

La stratégie diagnostique de la DMLA est synthétisée dans le schéma ci-après.

Stratégie diagnostique de la DMLA

Une pathologie maculaire et en particulier une DMLA doit être recherchée chez un sujet de plus de 50 ans devant l'apparition ou l'aggravation récentes de l'un des symptômes suivants :

- baisse d'acuité visuelle ;
- métamorphopsies (grille d'Amsler) ;
- un ou plusieurs scotomes (tache sombre perçue par le patient) ;
- une diminution de la perception des contrastes ;
- une gêne en vision nocturne.



**Adresser le patient
à une consultation en ophtalmologie**

- **Mesure de l'acuité visuelle** de loin sous une semaine réalisée avec correction d'un trouble éventuel de la réfraction, au mieux par l'échelle ETDRS.
- Mesure de l'acuité visuelle de près par l'échelle de Parinaud.

L'examen du fond d'œil doit être effectué sous une semaine par un ophtalmologiste après dilatation pupillaire, en vision binoculaire pour orienter le diagnostic.

- Réaliser si possible des photographies du fond d'œil = documents d'archive et d'information pour les patients et les professionnels de santé.
- Préciser l'étendue des altérations et leur topographie par rapport au centre de la fovéa qui doivent être précisées dans le dossier du patient.



Évoquer la DMLA exsudative en présence de l'un des éléments suivants :

- décollement séreux rétinien, épaissement rétinien ;
- lésion néovasculaire visible de couleur gris-verte ;
- décollement de l'épithélium pigmentaire ;
- hémorragie sous rétinienne, exsudats rétinien, tissu glial.



L'OCT doit être réalisée en complément de l'angiographie à la fluorescéine :

- pour analyser et quantifier les phénomènes d'exsudation (œdèmes, décollement de l'épithélium pigmentaire, décollement séreux rétinien), les néovaisseaux ;
- pour analyser les altérations du tissu rétinien ;
- avant d'envisager un traitement.



L'angiographie à la fluorescéine est indispensable pour :
confirmer le diagnostic, en affirmant la présence de néovaisseaux choroïdiens ; faire le bilan des lésions :

- type des néovaisseaux choroïdiens (occulte, visible) ;
- leur topographie : leur taille et leur étendue ;
- éliminer les diagnostics différentiels.

Il est impératif de rechercher les allergies à la fluorescéine et les antécédents médicaux à l'interrogatoire (prise de bêtabloquants, antécédent cardiaque sévère par exemple).

Il est recommandé de se référer au site de l'Afssaps pour les précautions d'emploi de la fluorescéine.

Un matériel de réanimation doit être disponible.

Le consentement éclairé du patient doit être recueilli.

L'angiographie en ICG est recommandée en cas :

- d'allergie à la fluorescéine ;
- de doute sur la présence de : néovaisseaux occultes, lésions polypoïdales, anastomoses chorio-réiniennes.



Informez le patient et lui proposez une stratégie thérapeutique. - **Informez le médecin traitant** (médecin généraliste, gériatre, gérontologue).

Si les conditions le permettent et dans l'intérêt du patient, l'ensemble du bilan diagnostique et le traitement peuvent être réalisés le même jour.



Évoquer la DMLA atrophique en présence de :

- visibilité des gros vaisseaux choroïdiens ;
- zones pâles à bords bien définis.



L'OCT doit être réalisée en cas de suspicion de DMLA atrophique pure pour rechercher :

- un amincissement rétinien ;
- une disparition des photorécepteurs.



← En cas de doute sur la présence de néovaisseaux, envisager une angiographie à la fluorescéine



1.9.9 Pathologies maculaires du sujet âgé à distinguer de la DMLA

Pour ce sous-chapitre concernant les pathologies maculaires à distinguer de la DMLA, une recommandation anglaise de prise en charge de DMLA a été retenue du *Royal College of Ophthalmologists* en 2009, « *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* » (3), qui traite spécifiquement de cette question.

Les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists*, publiées en 2009 (3), indiquent les pathologies maculaires à distinguer de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Il existe les lésions maculaires exsudatives et les lésions maculaires non exsudatives (liste non exhaustive des pathologies les plus fréquentes).

► Les lésions maculaires exsudatives

- maculopathie diabétique :
 - il s'agit de la pathologie maculaire exsudative la plus fréquente. Les patients diabétiques présentent fréquemment des microanévrismes rétiniens, des hémorragies et des exsudats associés à un œdème maculaire. La présence de signes vasculaires plus périphériques et notamment au-delà des arcades temporales associée à une dilatation veineuse doit faire évoquer une rétinopathie diabétique permettant de redresser le diagnostic. En cas de maculopathie diabétique, l'acuité visuelle est souvent moins effondrée que lorsqu'il s'agit d'une néovascularisation rétrofovéolaire. Une angiographie à la fluorescéine est nécessaire pour confirmer l'absence de néovascularisation choroïdienne. Il peut arriver cependant que coexistent une maculopathie diabétique et une DMLA car il s'agit de pathologies fréquentes ;
- myopie forte :
 - la myopie forte peut se compliquer de néovaisseaux choroïdiens à tout âge. Cette néovascularisation serait la conséquence du développement de microruptures de la membrane de Bruch permettant aux vaisseaux choroïdiens d'accéder à l'espace sous-rétinien.
Remarque : la distinction étiologique entre la myopie forte et la DMLA chez le sujet de plus de 50 ans est difficile ;
- néovaisseaux inflammatoires :
 - un certain nombre de syndromes inflammatoires choroïdiens associés à des « taches blanches » peut être associé à une néovascularisation choroïdienne (choroïdite multifocale, etc.) ;
- chorioretinite séreuse centrale :
 - une chorioretinite séreuse centrale chronique peut parfois être confondue avec une DMLA. L'histoire clinique, les symptômes et les différents examens d'imagerie permettent le plus souvent de distinguer les deux pathologies ;
- télangiectasies maculaires :
 - les télangiectasies maculaires peuvent être confondues avec certaines formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge, notamment les anastomoses chorio-réiniennes. Dans le cas des télangiectasies maculaires, des vaisseaux rétiniens anormaux avec télangiectasies sont visibles dans l'aire maculaire ;
- dystrophies vitelliformes et pseudo-vitelliformes.

Cette liste n'est pas exhaustive.

► Lésions maculaires non exsudatives

Les dystrophies maculaires peuvent simuler une DMLA atrophique.

Les « dystrophies réticulées » affectent la macula et peuvent être prises pour une DMLA exsudative. La forme la plus fréquente est la dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte.

Cette pathologie a une base génétique. Cependant, l'histoire familiale est rarement retrouvée. L'acuité visuelle est souvent meilleure que chez les patients atteints de DMLA, sauf si la « dystrophie réticulée » se complique de néovaisseaux choroïdiens ou d'atrophie.

La dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte est souvent de découverte systématique. La tomographie par cohérence optique, l'angiographie à la fluorescéine, les clichés en autofluorescence et l'angiographie à la fluorescéine peuvent être très utiles pour différencier une dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte d'une DMLA.

Conclusion

Une angiographie à la fluorescéine et une tomographie en cohérence optique doivent être effectuées pour confirmer la présence des néovaisseaux choroïdiens et la rattacher à son étiologie, afin d'écarter les autres diagnostics : la maculopathie diabétique, la myopie forte, les syndromes inflammatoires choroïdiens (choroïdite multifocale), la chorioretinopathie séreuse centrale, les télangiectasies maculaires, les dystrophies vitelliformes et pseudo-vitelliformes.

► Recommandation

Éléments permettant d'écarter les affections autres que la DMLA exsudative

AE	Une angiographie à la fluorescéine et une tomographie en cohérence optique doivent être réalisées pour confirmer la présence de néovascularisation choroïdienne et la rattacher à son étiologie, afin d'écarter les autres diagnostics suivants : <ul style="list-style-type: none">• une maculopathie diabétique ;• la myopie forte ;• les syndromes inflammatoires choroïdiens (choroïdite multifocale par exemple) ;• la chorioretinopathie séreuse centrale ;• les télangiectasies maculaires ;• les dystrophies vitelliformes et pseudo-vitelliformes ; Cette liste n'est pas exhaustive.
-----------	---

Éléments permettant d'écarter les affections autres que la DMLA atrophique

AE	Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine, précédée de clichés en autofluorescence, et une tomographie en cohérence optique qui permettent de faire un diagnostic précis. L'objectif est d'écarter les dystrophies pseudo-vitelliformes et les autres dystrophies maculaires familiales dans le groupe des maculopathies du sujet âgé.
-----------	--

1.10 Méthodes thérapeutiques disponibles dans la DMLA exsudative

1.10.1 Place des anti-VEGF. Modalités de prescription, les contre-indications, les modalités de suivi

L'approche thérapeutique de la DMLA exsudative a été transformée en 2006 par l'utilisation des anti-VEGF. Actuellement, seuls le pegaptanib (Macugen®) et le ranibizumab (Lucentis®) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire de la DMLA ».

Les anti-VEGF sont administrés par voie intravitréenne.

La mise au point de l'Afssaps de 2011 sur les bonnes pratiques d'injection intravitréenne (IVT) est résumée dans l'encadré ci-après (87).

Encadré 4. Mise au point de l'Afssaps de 2011 sur les bonnes pratiques d'injection intravitréenne (IVT)

Les recommandations citent :

- « L'injection intravitréenne doit être réalisée par un ophtalmologiste expérimenté.
- Elle doit être réalisée dans des conditions strictes d'asepsie et d'antisepsie. Il n'est pas recommandé, sauf cas exceptionnels, d'effectuer une injection dans les deux yeux le même jour ».
- « Les principaux risques liés au mode d'administration sont l'endophtalmie, le décollement de rétine et la cataracte post-traumatique ».

Recommandations avant toute IVT

- « Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament administré. Une fiche explicative doit être remise au patient pour l'informer et pour recueillir son consentement.
- Afin de limiter le risque oculaire infectieux, il sera demandé au patient(e) de ne pas se maquiller les yeux et le visage le jour de l'injection.
- Il est nécessaire de rechercher une infection oculaire ou péri-oculaire qui contre-indique l'IVT. De même, la présence d'une infection extra-oculaire sans rapport avec l'indication doit faire différer l'IVT, sauf urgence.
- Il est nécessaire de rechercher l'existence d'une allergie éventuelle au produit utilisé.
- Il n'est pas nécessaire d'interrompre un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.
- Une antibioprophylaxie par voie générale n'est pas indiquée. Concernant l'antibioprophylaxie topique pré-IVT, il convient de se référer à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du produit injecté.
- 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 œil, la totalité du matériel utilisé. ».

Où pratiquer l'IVT ?

« L'IVT peut être réalisée en établissement de santé ou dans un cabinet médical.

Pour assurer une asepsie optimale, l'IVT se pratique soit au bloc opératoire, soit dans une salle dédiée. Cette salle répond aux caractéristiques suivantes :

- pièce aux murs et sols lisses, non encombrée, bien éclairée, entretenue régulièrement ;
- présence d'un distributeur de produit hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains, d'une poubelle équipée pour le recueil des déchets d'activité de soins à risque infectieux et d'un collecteur à objet piquant, coupant, tranchant ;
- un bionettoyage des surfaces horizontales (essuyage humide avec un détergent désinfectant) est réalisé avant le début de chaque séance d'injection ;
- pendant chaque procédure d'injection, il convient de limiter les turbulences aériennes dans la salle dédiée, en maintenant fenêtres et portes fermées. Les systèmes de conditionnement d'air (ventilo-convecteur, climatiseur à air pulsé,) pouvant souffler sur la zone patient ou remettre en suspension les particules de poussière, sont arrêtés. Ceci ne concerne pas les systèmes de traitement d'air associant surpression, filtration et renouvellement pour délivrer une qualité d'air maîtrisée.

Compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques rares mais potentiellement graves, l'opérateur doit avoir à disposition le matériel d'urgence de réanimation ».

Préparation de l'opérateur et du patient

- « Dans la salle d'IVT, le patient revêt une sur-blouse à usage unique non stérile et une charlotte.
- L'opérateur est aidé par un(e) assistant(e) qui porte une blouse propre, une charlotte, un masque chirurgical. L'assistant(e) effectue une friction hydro-alcoolique des mains avant de préparer la table et de servir les produits à utiliser au cours de l'IVT.

- L'opérateur revêt une blouse propre, une charlotte et un masque chirurgical. Il procède à une désinfection chirurgicale de ses mains, puis met des gants chirurgicaux stériles ».

Réalisation de l'IVT

- « Instillation de l'anesthésie topique (collyre unidose : type oxybuprocaine ou tétracaïne).

Détersion initiale de la surface de la peau péri-oculaire du patient par la povidone iodée scrub. Rinçage avec du sérum physiologique et séchage avec des compresses stériles.

- Au plus près de l'acte, préparation de la table opératoire de façon aseptique : mise en place d'un champ de table stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de cotons-tiges, de compresses et de cupules stériles.

- Badigeon des paupières et des cils par de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5 %, puis instillation sur la conjonctive. Après deux minutes de contact, rinçage avec du sérum physiologique stérile.

- Préparation de la seringue contenant le produit à injecter de façon stérile par l'opérateur au plus près de l'injection, sauf si l'injection est préparée à l'avance par une pharmacie à usage intérieur (PUI). Changer d'aiguille pour l'injection.

- Mise en place d'un champ stérile isolant l'œil du patient, puis d'un blépharostat de façon à limiter les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières ou des cils.

IVT entre 3,5 et 4 mm du limbe : injection lente du produit, puis retrait lent de l'aiguille et application d'un coton-tige pour éviter un reflux.

- Administration recommandée d'un antibiotique topique en post-injection immédiat.

- Réalisation de la traçabilité des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique ».

Surveillance post-IVT

- « S'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté.

- Effectuer une surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de rares réactions anaphylactiques dans les minutes qui suivent l'IVT.

- Appliquer un pansement oculaire n'est pas nécessaire.

- Prescrire une antibiothérapie topique post-IVT.

- Expliquer au patient que lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage ou par friction avec un produit hydro-alcoolique.

- Revoir systématiquement le patient en consultation la 1^{ère} semaine suivant l'IVT n'est pas nécessaire.

- Remettre au patient la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste après l'IVT en cas de signes ou symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle).

- Faire un signalement externe³ à la structure sanitaire compétente (Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales [CCLIN], Agence régionale de santé [ARS] de la région d'exercice) selon les modalités arrêtées par l'établissement, en cas de survenue d'une endophtalmie ».

Le lecteur est invité à se référer au site de l'Afssaps.

Une fiche d'information de la SFO pour les patients est proposée en annexe 8.

Remarque du GT : l'antibioprophylaxie per os peut être proposée dans certaines indications (diabète, patients monophtalmes par exemple).

³ Cf. article L.1413-14 du Code de la santé publique.

► **Recommandation**

L'approche thérapeutique de la DMLA exsudative a été transformée en 2006 par l'utilisation des anti-VEGF.

Dès que le diagnostic de DMLA exsudative rétrofovéolaire est posé par l'ophtalmologiste, il est recommandé d'instaurer, le plus précocement possible, un traitement par anti-VEGF, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial. Un délai inférieur à 10 jours est recommandé.

Les anti-VEGF doivent être administrés par voie intravitréenne.

Les néovaisseaux choroïdiens extra- et juxta-fovéolaires avec des manifestations exsudatives rétrofovéolaires sont à considérer comme une localisation rétrofovéolaire de la DMLA.

Ce délai de 10 jours a fait l'objet d'un consensus total du groupe de travail et a été validé par le groupe de lecture (cotations 5 à 9 > 80 %). Aucun des commentaires du GL ne remet en cause ce délai de 10 jours.

AE Avant de débuter le traitement par anti-VEGF

Il est recommandé de s'assurer qu'il n'y a pas d'atteinte maculaire structurale significative et définitive associée à une absence de signes d'activité néovasculaire.

Une atteinte structurale significative est définie par l'un des signes suivants :

- fibrose ancienne ;
- atrophie de la fovéa ;
- cicatrice disciforme chronique, qui selon le médecin pourrait empêcher le patient de retirer un bénéfice fonctionnel (par exemple, prévenir une future perte d'acuité visuelle).

AE Il est rappelé :

- que le traitement par anti-VEGF doit être exclusivement administré par des ophtalmologistes expérimentés dans les injections intravitréennes ;
- l'importance de respecter les conditions de sécurité et notamment les règles d'asepsie et d'antisepsie pour les injections intravitréennes.

Il est recommandé de se référer à la mise au point de l'Afssaps de 2011 sur les bonnes pratiques d'injection, qui est présentée dans l'annexe 6 de ces recommandations.

Une fiche d'information pour le patient est proposée dans l'annexe 7 de ces recommandations.

Il est recommandé d'informer le patient sur :

- sur les risques liés à une injection intravitréenne ;
- sur les symptômes qui doivent le faire consulter rapidement l'ophtalmologiste.

Les patients doivent être prévenus qu'ils doivent reconsulter immédiatement en cas de symptômes évoquant une endophtalmie :

- douleur oculaire importante ;
- rougeur oculaire s'aggravant ;
- baisse d'acuité visuelle ;
- augmentation de la sensibilité à la lumière ;
- ou augmentation du nombre de corps flottants.

AE Il est recommandé d'informer le médecin traitant (médecin généraliste, gériatre, gériatologue) du traitement que reçoit le patient.

► **Le ranibizumab**

Le ranibizumab (Lucentis®) est indiqué depuis janvier 2007 dans le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) en administration intravitréenne exclusivement (88).

Encadré 5. Selon le RCP de 2011 du Lucentis®

Selon le RCP, « Lucentis® doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Dans la DMLA néovasculaire, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à la DMLA néovasculaire constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois ».

Comme pour tous les médicaments à usage parentéral, Lucentis® doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

Avant le traitement, le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien (quatre fois par jour pendant trois jours avant et après chaque injection).

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire).

Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne.

La peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être désinfectées et une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrénne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures ».

Les contre-indications du ranibizumab selon les RCP sont :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- patient présentant une infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée ;
- patient présentant une inflammation intraoculaire active sévère.

Les critères d'arrêt du traitement selon les RCP sont :

« Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- pression intraoculaire \geq 30 mmHg ;
- déchirure rétinienne ;
- hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de

l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ;

- chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir.

Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhéomatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4 ».

La recherche systématique de littérature pour répondre à la question de l'efficacité du ranibizumab a permis d'identifier :

- trois études contrôlées randomisées du plus haut niveau de preuve ont été sélectionnées : l'étude MARINA (89), l'étude ANCHOR (90), l'étude PIER (91) ;
- cinq recommandations internationales ont été également sélectionnées pour répondre à l'efficacité de ranibizumab : une recommandation anglaise du *Royal College of Ophthalmology* (3), une recommandation américaine de l'*American Academy of Ophthalmology* (AAO) de 2008 (4), une recommandation belge de l'ICO *Age-Related Macular Degeneration* (92) ;
- une évaluation technologique médico-économique du NICE (93) ;
- un rapport technologique de l'*American Academy of Ophthalmology* en 2008 (94).

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab ont été étudiées dans trois études de phase pivotales randomisées en double aveugle, comparatives *versus* des injections intravitréennes simulées ou la photothérapie dynamique par vertéporphine (étude de non-infériorité) qui sont présentées ci-dessous.

L'étude MARINA (*Minimally classic/occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In the Treatment of Neovascular AMD*) (89)

En 2006, aux États-Unis, 716 patients ont été inclus dans une étude randomisée contrôlée, réalisée en double aveugle sur trois groupes parallèles (89). Ces patients ont reçus pendant 24 mois :

- soit des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab à la dose de 0,3 mg pour 238 patients ;
- soit des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab à la dose de 0,5 mg pour 240 patients ;
- soit des injections mensuelles simulées pour 238 patients.

Les patients recevaient un maximum de 24 injections durant la durée de l'étude.

Au cours des deux années de traitement, 38 patients du groupe des injections simulées (soit 15,8 %) ont eu au moins un traitement par photothérapie dynamique avec la vertéporphine.

Critères de sélection des patients

Âgés de 50 ans ou plus, les patients inclus présentaient une DMLA à l'angiographie à la fluorescéine et à la photographie du fond œil avec :

- la présence de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires occultes purs ;
- ou des néovaisseaux choroïdiens occultes avec des néovaisseaux choroïdiens *minimally classic*.

Les critères d'inclusion de l'étude étaient :

- dans l'œil étudié, la présence de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires, naïfs de tout traitement, évolutifs ou récurrents, secondaires à une DMLA ;
- des lésions avec néovaisseaux choroïdiens occultes ou avec quelques néovaisseaux choroïdiens visibles, dont la surface est < 50 % de la surface totale de la lésion ;
- la surface totale des néovaisseaux choroïdiens (incluant les éléments visibles et occultes) comprise dans la lésion observée représentant > ou = 50 % de la surface totale de la lésion ;
- la surface totale de la lésion observée était inférieure ou égale à 12 surfaces papillaires ;
- la meilleure acuité visuelle corrigée devait être comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Efficacité

Le critère principal de l'efficacité était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (approximativement trois lignes) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée à 12 mois par rapport à la valeur mesurée initiale. L'acuité visuelle était mesurée avec l'échelle ETDRS.

Les critères secondaires d'efficacité étaient :

- le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois par rapport à la valeur initiale ;
- le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (approximativement trois lignes) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée à 24 mois par rapport à la valeur initiale.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Critères d'efficacité	Ranibizumab à 0,3 mg (n = 238)	Ranibizumab à 0,5 mg (n = 240)	Injections simulées (n = 238)
Critère principal : à 12 mois, pourcentage (%) de patients ayant perdu moins de 15 lettres et différence <i>versus</i> groupe recevant inj. simulée en (%) avec p (niveau de preuve 1)	225 (94,5 %) 32,3 %, p < 0,0001 %	227 (94,6 %) 32,4 %, p < 0,0001 %	148 (62,2 %) -
Critères secondaires			
Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres à 24 mois (%) <i>versus</i> groupe recevant inj. simulée en (%) avec p	219 (92 %) 39,1 % p < 0,0001 %	216 (90 %) 37,1 % p < 0,0001 %	126 (52,9 %) -
Pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres de l'acuité visuelle à 12 mois <i>versus</i> groupe recevant injections simulées en (%) avec p	24,8 %, p < 0,001	33,8 % p < 0,001	4,6 % -

inj. = injection simulée.

À 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle EDTRS a été significativement plus important avec le ranibizumab à la dose de 0,3 mg et à la dose de 0,5 mg qu'avec les injections simulées < 0,0001 % (62,2 %) (niveau de preuve 1). Cette différence significative s'est maintenue jusqu'à 24 mois (niveau de preuve 2).

Tolérance

Durant les deux années de l'étude, dans les groupes de patients recevant du ranibizumab à 0,3 et 0,5 mg (477 patients), cinq cas suspects d'endophtalmie (1 %) et six cas d'uvéites sévères ont été rapportés. Une inflammation sévère oculaire gradée 3+ et 4+ a été rapportée pour huit des patients sous ranibizumab à 0,3 et 0,5 mg, respectivement 0,8 % et 1,3 % ; 0,8 % et 1,3 %. Des déchirures rétinienne ont été observées chez deux patients recevant du ranibizumab. Une augmentation de la pression intraoculaire post-injection supérieure à 30 mmHg a été rapportée chez 13 % des patients recevant du ranibizumab 0,3 mg et chez 17,6 % des patients recevant du ranibizumab 0,5 mg.

Durant les deux années de l'étude, six patients sont décédés dans le groupe des injections simulées, cinq et six patients respectivement sont décédés dans les groupes recevant du ranibizumab 3 et 5 mg. Se basant sur la classification des *Antiplatelets Trialists Collaboration* (APTC), le pourcentage d'événements thromboemboliques était de 3,8 % et 4,6 % respectivement pour les patients recevant du ranibizumab 3 et 5 mg, de 3,8 % pour les patients recevant les injections simulées.

Une hémorragie non oculaire a été rapportée pour 9,2 % et 8,8 % respectivement des patients recevant du ranibizumab 3 et 5 mg et chez 3,5 % des patients recevant les injections simulées.

Conclusion de l'étude MARINA

Le ranibizumab est efficace *versus* des injections simulées dans le traitement des néovaisseaux occultes de la DMLA exsudative sur la stabilisation de l'acuité visuelle (perte de moins de 15 lettres ETDRS) :

- à 12 mois à la dose de 0,3 mg et de 0,5 mg respectivement 94,5 % et 94,6 % *versus* 62,2 % pour les injections simulées ($p < 0,0001$) (niveau de preuve 1) ;
- et à 24 mois respectivement 92 % et 90 % *versus* 52,9 % ($p < 0,0001$) (niveau de preuve 2).

Étude ANCHOR (*Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD*) (90)

Une étude pivotale randomisée, internationale (États-Unis, Europe, Australie) (90) a été réalisée en 2006 en double aveugle, double placebo, ayant pour objectif de montrer la non-infériorité du ranibizumab en injections intravitréennes mensuelles par rapport à la photothérapie dynamique par vertéporphine (tous les trois mois si nécessaire pendant 12 mois) chez des patients ayant une DMLA avec néovaisseaux choroïdiens à prédominance visible.

423 patients ont été randomisés pour recevoir pendant 12 mois :

- soit 0,3 mg de ranibizumab en injection intravitréenne /mois plus une photothérapie dynamique simulée si nécessaire tous les trois mois ($n = 140$) ;
- soit 0,5 mg de ranibizumab en injection intravitréenne mensuelle plus une photothérapie dynamique simulée tous les trois mois si nécessaire ($n = 140$) ;
- soit une photothérapie dynamique par vertéporphine tous les trois mois si nécessaire et plus une injection intravitréenne simulée ($n = 143$).

Les patients recevaient 12 injections au maximum de ranibizumab.

La première année, l'administration, tous les trois mois, de photothérapie dynamique par vertéporphine ou de la photothérapie dynamique simulée était fondée sur l'évaluation des angiographies réalisées par l'investigateur.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- âge supérieur ou égal à 50 ans ;
- une éligibilité pour une photothérapie dynamique dans l'œil étudié selon les recommandations concernant le produit ou un patient en attente d'une photothérapie dynamique par vertéporphine ;
- la présence de néovaisseaux rétrofovéolaires secondaires à une DMLA ;
- des néovaisseaux visibles (limites d'hyperfluorescence bien délimitées à la phase précoce de l'angiographie) ≥ 50 % de la surface totale de la lésion ;
- une lésion dont le plus grand diamètre est $\leq 5\ 400$ microns ;
- une meilleure acuité visuelle corrigée comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (approximativement trois lignes) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée à 12 mois. L'acuité visuelle était mesurée avec l'échelle ETDRS à une distance initiale de deux mètres.

Les critères secondaires d'efficacité étaient : le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée à 24 mois,

le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois et à 24 mois par rapport à la valeur initiale, la variation moyenne du nombre de lettres d'acuité visuelle lues à 12 mois et à 24 mois par rapport à l'inclusion.

Cette étude pivotale randomisée a été suivie par un amendement du protocole par une deuxième étude en double aveugle (90) où :

- les patients qui recevaient une photothérapie dynamique par vertéporphine tous les trois mois si nécessaire plus une injection intravitréenne simulée ont reçu 0,3 mg de ranibizumab en injection intravitréenne/mois pour le reste de l'étude ;
- les patients qui recevaient 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab en injection intravitréenne/mois plus une photothérapie dynamique simulée si nécessaire tous les trois mois (n = 140) ont continué ce traitement pour le reste de l'étude.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Critères d'efficacité	Ranibizumab 0,3 mg (n = 140)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 139)	Vertéporphine PDT (n = 143)
Critère principal : patients ayant perdu moins de 15 lettres en (%) avec p (<i>versus</i> vertéporphine PDT) (niveau de preuve 1)	132 (94,3 %), p < 0,0001	134 (96,4 %), p < 0,0001	92 (64,3 %)
Critères secondaires			
À 24 mois , pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (%) avec p (<i>versus</i> vertéporphine PDT)	126 (90,0 %), p < 0,0001	125 (89,9 %), p < 0,0001	94 (65,7 %)
Pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois	50 (35,7 %) p < 0,0001	56 (40,3 %) p < 0,0001	8 (5,6 %) -
À 24 mois , pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres d'acuité visuelle	48 (34,3 %) p < 0,0001	57 (41 %) p < 0,0001	9 (6,3 %)
Variation moyenne du nombre de lettres lues à 12 mois par rapport à la base	+ 8,5	+ 11,3	- 9,6
Variation moyenne du nombre de lettres lues à 24 mois par rapport à la base	+ 8,1	+ 10,7	- 9,8

PDT = photothérapie dynamique à la vertéporphine.

Un commentaire qui est extrait du dossier de la Commission de la transparence sur le ranibizumab dans l'avis du 28 mars 2007 (95) sur cette étude est présenté ci-après :

« Il n'y a pas dans cette étude de troisième bras placebo pour valider le niveau d'efficacité de la vertéporphine.

La différence observée entre ranibizumab et vertéporphine sur le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres est du même ordre que celle observée entre ranibizumab et injections simulées (environ 30 %) ».

Conclusion de l'étude ANCHOR

À 12 mois, le ranibizumab à la dose de 0,3 mg et 0,5 mg est plus efficace que la photothérapie dynamique avec la vertéporphine pour le traitement des néovaisseaux sous-rétiniens à prédominance visible sur la stabilisation de l'acuité visuelle évaluée par la perte de moins de 15 lettres respectivement 94,4 % et 96,4 % *versus* 64,3 % p < 0,0001 (niveau de preuve 1) à 12 mois et respectivement 89,9 % et 90,0 % *versus* 65,7 % et à 24 mois p < 0,0001 (niveau de preuve 2).

À 12 et à 24 mois, le ranibizumab à la dose de 0,3 mg et 0,5 mg est plus efficace significativement que la photothérapie dynamique avec la vertéporphine sur l'amélioration de l'acuité visuelle évaluée sur le critère > 15 lettres (p < 0,0001) (niveau de preuve 2).

Tolérance

Trois cas d'endophtalmie présumée ont été déclarés chez les patients traités par ranibizumab 0,5 mg (soit 2,1 %). Le taux d'endophtalmies présumées rapporté pour les groupes ranibizumab (277 patients) réunis pour l'œil étudié est de 3 pour 5 921 injections, soit 0,05 %. Une hémorragie du vitré a été rapportée chez deux des 277 patients sous ranibizumab et aucun pour le groupe sous photothérapie dynamique. Des décollements rhéomatogènes de la rétine ont été rapportés chez deux patients du groupe recevant du ranibizumab et chez un patient traité par photothérapie dynamique.

Les pourcentages de patients ayant présenté des effets indésirables oculaires graves sont plus élevés dans le groupe de patients ayant reçu du ranibizumab à 0,3 et 0,5 mg, respectivement 11,7 % et 17,1 %, que pour les patients traités par photothérapie dynamique (3,5 %).

Le pourcentage de survenue ou d'aggravation de cataracte était plus élevé dans le groupe de patients ayant reçu du ranibizumab à 0,3 et 0,5 mg, respectivement 16,8 % et 20 %, que dans le groupe des patients traités par photothérapie dynamique (10,5 %).

Concernant les événements non oculaires graves, en se basant sur la classification des *Antiplatelets Trialists Collaboration* (APTC), le pourcentage d'événements thromboemboliques était de 4,4 % et 5 % respectivement pour les patients recevant du ranibizumab 3 et 5 mg, de 4,2 % pour les patients traités par photothérapie dynamique.

Quatre des 50 patients (8 %) du groupe photothérapie dynamique dont le traitement avait été changé par du ranibizumab ont eu un événement non oculaire grave (anévrisme de l'aorte, fibrillation auriculaire, sténose de la carotide, insuffisance coronarienne, fracture du fémur, hémorragie gastro-intestinale). Une hémorragie non oculaire a été rapportée chez 8,8 % et 9,3 % respectivement des patients traités par ranibizumab 3 et 5 mg et chez 4,9 % des patients traités sous photothérapie dynamique. Les hémorragies non oculaires sévères sont rapportées chez 2,9 % et 2,1 % respectivement des patients traités par ranibizumab 3 mg et 5 mg et chez 0,7 % des patients traités sous photothérapie dynamique.

Étude PIER, 2008 (91)

En 2008, une étude de phase III prospective randomisée, réalisée en double aveugle sur 184 patients a été réalisée aux États-Unis. Cette étude visait à évaluer un rythme d'administration plus espacé de celui utilisé dans les études pivotales qui nécessitaient les injections mensuelles. Cette étude a comparé le ranibizumab à 0,3 mg et le ranibizumab à 0,5 mg à des injections simulées chez des patients ayant des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires secondaires à une DMLA, à prédominance visible, à prédominance occulte et occulte. Les traitements étaient administrés par injections intravitréennes mensuelles pendant trois mois, puis trimestrielles pendant neuf mois.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- âge \geq 50 ans ;
- dans l'œil étudié, présence de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires, primaire évolutive ou récurrente, secondaire à une DMLA avec ou sans néovaisseaux choroïdiens visibles ;
- une surface totale des néovaisseaux choroïdiens (incluant les éléments visibles et occultes) comprise dans la lésion observée supérieure ou égale à la surface totale de la lésion ;
- une surface totale de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces papillaires ;
- la meilleure acuité visuelle corrigée dans l'œil étudié comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- soit du ranibizumab à la dose de 0,3 mg en injection intravitréenne /mois pendant trois mois, puis des injections trimestrielles pendant 21 mois (n = 60) ;
- soit du ranibizumab à la dose de 0,5 mg en injection intravitréenne /mois pendant trois mois, puis des injections trimestrielles pendant 21 mois (n = 61) ;
- soit des injections simulées (n = 63) selon le même schéma.

Le critère principal de l'efficacité était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée après 12 mois de traitement et évaluée par l'échelle ETDRS.

Les critères secondaires de l'efficacité étaient : le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois par rapport à la valeur initiale, la variation du nombre de lettres à 12 mois par rapport aux valeurs initiales.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Critères	Ranibizumab 0,3 mg (n = 60)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 61)	Injections simulées n = 63
Critère principal : Variation moyenne d'acuité visuelle à 12 mois par rapport aux valeurs initiales (Ranibizumab <i>versus</i> injection simulée avec p) Niveau de preuve 2	- 1,6 lettre p = 0,0001	- 0,2 lettre p < 0,0001	- 16,3 lettres
Critères secondaires d'efficacité Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport aux valeurs initiales (%) (Différence <i>versus</i> injection simulée avec p)	50 (83,3)	55 (90,2)	31 (49,2)
Le pourcentage de patients avec un gain d'au moins 15 lettres à 12 mois (%)	34,1 p < 0,0001	41,0 p < 0,0001	- -
Pourcentage de patients ayant un Snellen équivalent de 20/200 ou pire (%)	11,7 pas de différence significative	13,1 pas de différence significative	9,5
	23,3 p = 0,0002	24,6 p < 0,001	52,4

Tolérance

Deux hémorragies sévères oculaires (1,6 %) ont été déclarées dans le groupe de patients traités par des injections simulées et deux également dans le groupe de patients traités par du ranibizumab 0,3 mg (3,4 %). Un œdème maculaire sévère a été rapporté chez deux patients traités par des injections simulées (1,6 %) et chez un patient traité par du ranibizumab 0,3 mg (1,7 %).

Deux patients traités respectivement par du ranibizumab 0,3 mg et du ranibizumab 0,5 mg ont présenté une inflammation oculaire évaluée à 2 + *versus* un patient traité par des injections simulées.

Cinq patients traités par des injections simulées ont présenté une HTA (8,1 %) *versus* quatre patients (6,8 %) et six patients (8,2 %) respectivement traités par du ranibizumab 0,3 mg et du ranibizumab 0,5 mg. Le pourcentage d'hémorragies non oculaires déclarées était de 2,4 % et 6,6 % respectivement dans les groupes traités par du ranibizumab 0,3 mg et du ranibizumab 0,5 mg *versus* 4,8 % dans le groupe traité par des injections simulées.

Conclusion de l'étude PIER

Le gain d'acuité visuelle observé avec les schémas mensuels de MARINA et ANCHOR n'est pas observé lors de ce schéma de traitement.

Le ranibizumab à la dose de 0,3 mg et de 0,5 mg est efficace *versus* les injections simulées en termes de moyenne d'acuité visuelle, dans le traitement de tous les types de néovaisseaux, de la DMLA exsudative selon le schéma suivant : trois injections mensuelles, puis injections trimestrielles sur la stabilisation de l'acuité visuelle à 12 mois (niveau de preuve 1).

Le ranibizumab à la dose de 0,3 mg et de 0,5 mg a démontré une efficacité *versus* les injections simulées en termes de perte en nombre de lettres de mesure de l'acuité visuelle et de pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres.

Il n'y a pas de différence significative mise en évidence entre le ranibizumab et les injections simulées sur le pourcentage de patients avec un gain d'au moins 15 lettres.

Dans le cadre de cette étude, les traitements ont continué à être administrés par injections intravitréennes trimestrielles pendant 21 mois. La durée totale de l'étude présentée plus haut et de la suite de cette étude est en tout de 24 mois.

Étude PIER à deux ans (96)

En 2010, les résultats de l'étude de phase III prospective randomisée, réalisée en double aveugle sur 184 patients ont été publiés. Cette étude visait à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'injection trimestrielle et mensuelle du ranibizumab durant la deuxième année d'étude chez des patients ayant des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires secondaires à une DMLA, avec ou sans néovaisseaux choroïdiens visibles. Les traitements étaient administrés par injections intravitréennes trimestrielles pendant sept mois, puis par des injections mensuelles pendant cinq mois.

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- soit du ranibizumab à la dose de 0,3 mg en injection intravitréenne trimestrielle pendant six mois, puis des injections mensuelles à la dose de 0,5 mg pendant six mois (n = 54) ;
- soit du ranibizumab à la dose de 0,5 mg en injection intravitréenne trimestrielle pendant six mois, puis des injections mensuelles à la dose de 0,5 mg pendant six mois (n = 55).

Les patients éligibles du groupe injection simulée ont été randomisés dans le groupe injection trimestrielle de 0,5 mg de ranibizumab pendant six mois, puis des injections mensuelles à la dose de 0,5 mg pendant six mois (n = 39).

Le critère principal de l'efficacité était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée après 24 mois de traitement par rapport aux valeurs initiales et évaluée par l'échelle ETDRS.

Les critères secondaires de l'efficacité étaient :

- le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 24 mois par rapport à la valeur initiale ;
- le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres à 24 mois par rapport à la valeur initiale ;
- la proportion de patients ayant une AV à 20/200 ou pire ;
- la variation moyenne du score de dépendance de la vision de près et de loin pour les activités spécifiques ;
- la variation moyenne de la surface totale des néovaisseaux et la coloration de l'épithélium pigmentaire de la rétine par rapport aux valeurs initiales.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Critères	Ranibizumab 0,3 mg (n = 60)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 61)	Injections simulées n = 63
Critère principal : Variation moyenne d'acuité visuelle à 12 mois par rapport aux valeurs initiales (Ranibizumab <i>versus</i> injection simulée avec p)	- 2,2 lettres p < 0,0001	- 2,3 lettres p < 0,0001	- 21,4 lettres
Critères secondaires d'efficacité Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport aux valeurs initiales (%) (Différence <i>versus</i> injection simulée avec p)	47 (78,2) p < 0,0001	50 (82,0) p < 0,0001	26 (41,3) -

Pourcentage de patients avec un gain d'au moins 15 lettres à 12 mois (%)	15,0 pas de différence significative	8,2 pas de différence significative	4,8
Pourcentage de patients ayant un Snellen équivalent de 20/200 ou pire (%)	25,0 p < 0,0001	27,9 p = 0,0013	55,6
Variation surface totale des néovaisseaux (DA)	0,29 p = 0,0015	0,64 p = 0,0021	1,9

Schéma croisé

Les 39 patients du groupe injections simulées qui ont reçu une dose trimestrielle de 0,5 mg de ranibizumab durant la deuxième année d'étude avaient une perte moyenne de 3,5 lettres, dix mois après le croisement de traitement.

Second schéma : 34 patients du groupe traitement simulé, 44 patients du groupe 0,3 mg et 44 patients du groupe 0,5 mg de ranibizumab avaient débuté l'injection mensuelle de ranibizumab au 19^{ème} mois. Il a été observé un gain moyen de 2,2 et 4,1 lettres dans les groupes 0,3 mg et 0,5 mg respectivement quatre mois après le changement du schéma thérapeutique.

Tableau 23. Résumé des événements indésirables à deux ans de l'étude PIER (96)

Effets secondaires	IVT simulée		Ranibizumab	
	Avant croisement (n = 62)	Après croisement (n = 39)	0,3 mg (n = 59)	0,5 mg (n = 61)
Évènements oculaires sévères n (%)				
Hémorragie rétinienne	1 (1,6)	0	1 (1,7)	0
Œdème maculaire	1 (1,6)	0	1 (1,7)	0
Évènements indésirables non oculaires n (%)				
Hémorragie	3 (4,8)	1 (1,26)	4 (6,8)	6 (9,8)
Hypertension	7 (11,3)	0	6 (10,2)	13 (21,3)
Accidents thromboemboliques	2 (3,2)	2 (5,1)	1 (1,7)	2 (3,3)
Infarctus du myocarde	1 (1,16)	0	0	0
AVC	0	1 (1(2,6)	0	0
Cardiomyopathie ischémique	1 (1,6)	0	0	0
Décès	1 (1,6)	1 (1(2,6)	2 (3,4)	0

Conclusion de l'étude PIER

Le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou de 0,5 mg en trois IVT mensuelles suivi par des IVT trimestrielles ou plus fréquemment sur la période de 24 mois a été bien toléré et a efficacement maintenu l'acuité visuelle des patients présentant tous les types de néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

Le ranibizumab semble fournir des bénéfices sur l'acuité visuelle chez les patients traités qui sont passés à l'administration mensuelle, mais non pour les patients qui ont commencé à le recevoir après 14 mois d'injections simulées.

L'avis de la Commission de la transparence du 28 mars 2007 sur le ranibizumab (95) présente des données sur la deuxième partie de l'étude.

Le dossier de la Commission de transparence cite : « Cette efficacité est maintenue à 24 mois pour la moyenne des variations d'acuité visuelle de l'œil ».

Les recommandations évaluant le ranibizumab

Recommandations du RCO de 2009 (3)

Le *Royal College of Ophthalmologists* a publié en 2009 des recommandations sur le traitement de la DMLA.

Le RCO fait les recommandations suivantes pour le ranibizumab.

Tableau 24. Les recommandations du RCO (3) pour le ranibizumab

Pour les lésions rétrofovéolaires, le traitement par ranibizumab est indiqué quand :	il existe une néovascularisation rétrofovéolaire active quel que soit le type de la lésion. Une période d'observation peut être envisagée pour les patients ayant des néovaisseaux occultes associés à des symptômes minimes ou sans une progression évidente documentée de la maladie.
La progression est définie par au moins l'un des critères suivants :	- l'apparition de néovaisseaux choroïdiens menaçant la vision centrale qui n'avaient pas été détectés auparavant ; - la présence d'une nouvelle hémorragie et/ou de fluide sous-rétinien ; - une baisse de l'acuité visuelle récente et documentée, alors que des néovaisseaux choroïdiens sont présents ; - une augmentation de la taille des néovaisseaux choroïdiens constatée entre deux consultations.
La meilleure acuité visuelle corrigée :	doit être supérieure ou égale à une acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen à 6/96 (logMAR = 1,2 ou 24 lettres EDTRS).
Avant de débiter le traitement :	s'assurer qu'il n'y a pas d'atteinte maculaire structurelle significative et définitive. Une atteinte structurelle significative est définie par : - fibrose ancienne ; - atrophie de la fovéa ; - cicatrice disciforme chronique, qui selon le médecin pourrait empêcher le patient de retirer un bénéfice fonctionnel (par exemple, prévenir une future perte d'acuité visuelle).

Tableau 25. Le RCO (3) indique les critères pour ne pas débiter un traitement par ranibizumab

Il est recommandé de ne pas débiter le traitement par ranibizumab en présence de :	- atteinte structurelle permanente de la fovéa ; - signe ou suspicion d'une hypersensibilité au ranibizumab ou à un produit similaire. La présence de tels signes devrait conduire à éviter de prescrire ce traitement et à envisager un traitement alternatif.
Le RCO indique le rythme de surveillance du ranibizumab et les critères de décision de retraitement :	- le traitement par ranibizumab est initié par une phase de charge de trois injections espacées de quatre semaines, suivie d'une phase de maintenance pendant laquelle les patients sont suivis (acuité visuelle ETDRS, examen du fond d'œil, OCT et/ou angiographie à la fluorescéine) ; - l'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à quatre semaines ; - tous les patients devraient recevoir initialement trois injections intravitréennes de ranibizumab, sauf en cas de contre-indications particulières.

Recommandations de l'AAO de 2008 (4)

- le ranibizumab en injection intravitréenne à la dose de 0,5 mg est recommandé dans le traitement des néovaisseaux de localisation rétrofovéolaire (niveau de preuve [A : I]) ;

- les patients doivent être informés de contacter rapidement leur médecin en cas de symptômes évocateurs d'une endophtalmie incluant une douleur ou une sensation d'inconfort oculaire, une aggravation d'une rougeur oculaire, une vision floue ou une diminution de la vision, une augmentation de la sensibilité à la lumière ou une augmentation du nombre de corps flottants (niveau de preuve [A : III]) ;
- les patients doivent revenir pour un examen environ quatre semaines après l'administration du traitement. Le suivi ultérieur du patient est réalisé en fonction de son état clinique et du jugement de l'ophtalmologiste qui a administré le traitement (niveau de preuve [A : III]) ;
- l'AAO recommande pour le suivi du patient de surveiller la vision de près en monoculaire (lecture, grille d'Amsler) (niveau de preuve [A : III]).

Les recommandations de l'ICO Age-Related Macular Degeneration (92)

En 2007, l'*International Council of Ophthalmology* indiquait pour la prise en charge de la DMLA :

- le ranibizumab est recommandé en présence de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires en injection intravitréenne à la dose de 0,5 mg ;
- les patients doivent être prévenus qu'ils doivent reconsulter immédiatement en cas de symptômes évoquant une endophtalmie : douleur oculaire importante, rougeur oculaire s'aggravant, baisse d'acuité visuelle, augmentation de la sensibilité à la lumière ou augmentation du nombre de corps flottants ;
- les patients doivent être examinés toutes les quatre semaines. Il faut surveiller la vision de près (grille d'Amsler, lecture).

Un rapport technologique de l'*American Academy of Ophthalmology* en 2008 (94) a réalisé une revue de la littérature et indiquait pour le traitement de la DMLA :

- la revue de la littérature disponible à ce jour suggère que les anti-VEGF délivrés par voie injectable intravitréenne constituent un traitement efficace et bien toléré pour la DMLA jusqu'à deux ans de suivi pour le pegaptanib et jusqu'à un an de suivi pour le ranibizumab ;
- il existe un fort niveau de preuve (niveau 1) pour justifier cette conclusion pour le pegaptanib et le ranibizumab ;
- cependant, les données suggèrent que les résultats visuels sont supérieurs avec le ranibizumab qu'avec le pegaptanib et il n'y a pas de preuve définitive mettant en évidence une différence de tolérance entre les deux molécules ;
- de ce fait, le pegaptanib n'est pas employé de façon courante dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ;
- le ranibizumab a fait l'objet d'essais contrôlés randomisés. Les études MARINA et ANCHOR démontrent que le ranibizumab est un traitement efficace de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire, même si des données d'efficacité et de tolérance à long terme faisaient défaut lors de la publication de ces recommandations ;
- contrairement au pegaptanib, le ranibizumab permet non seulement d'éviter les baisses sévères d'acuité visuelle (15 lettres ou plus), mais aussi augmente les chances de gain d'acuité visuelle (15 lettres ou plus) chez plus de 25 % des patients traités ;
- le ranibizumab est un anti-VEGF d'utilisation courante dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire du fait de son efficacité en termes de préservation de l'acuité visuelle et du profil de tolérance acceptable (niveau de preuve 1) ;
- cependant, une certaine vigilance quant à sa sécurité d'emploi doit être maintenue.

Évaluation technologique médico-économique du NICE (93)

Le NICE a publié en 2008 une évaluation technologique médico-économique sur le ranibizumab et sur le pegaptanib dans le traitement de la DMLA.

Le NICE indique pour le ranibizumab :

- le ranibizumab, dans le contexte de l'AMM, est recommandé comme une option de traitement pour la DMLA exsudative si toutes les circonstances suivantes sont réunies pour l'œil à traiter :
 - la meilleure acuité visuelle corrigée est comprise entre 6/12 et 6/96,
 - il n'y a pas d'atteinte structurale de la fovéa,
 - la taille de la lésion est inférieure ou égale à 12 surfaces du disque optique dans sa dimension linéaire la plus grande,
 - une progression récente de la maladie (croissance de néovaisseaux, démontrée par angiographie à la fluorescéine ou une modification récente de l'acuité visuelle ;
- le traitement par ranibizumab est continué seulement pour les patients dont la réponse thérapeutique est adéquate et maintenue au cours du temps ;
- les critères d'arrêt du traitement par ranibizumab devraient inclure une détérioration de l'acuité visuelle persistante et l'identification de modifications anatomiques de la rétine qui indique une réponse thérapeutique inadéquate ;
- il est recommandé qu'un protocole national portant sur les critères spécifiques d'arrêt soit développé ;
- le ranibizumab est administré par injection intravitréenne à la dose de 0,5 mg. Le traitement est débuté par une phase de charge de trois injections mensuelles, suivie par une phase de maintenance au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients est réévaluée chaque mois ;
- une nouvelle dose de ranibizumab doit être réadministrée si une baisse d'acuité visuelle supérieure à cinq lettres (sur l'échelle ETDRS) est constatée. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

Recommandation

Le ranibizumab dispose d'une AMM depuis 2007 dans le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en administration intravitréenne exclusivement.

AE	Le ranibizumab à la dose de 0,5 mg a démontré une efficacité sur la <u>stabilisation</u> de l'acuité visuelle (perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle ETDRS) à 12 mois et à 24 mois, utilisé en injection intravitréenne mensuelle pour tous les types de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires (visibles ou occultes) dans la DMLA.
A	Le ranibizumab est recommandé en présence de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires en injection intravitréenne à la dose de 0,5 mg.
B	Le ranibizumab ⁴ , utilisé en injection intravitréenne mensuelle pendant un an, a permis un gain d'acuité visuelle (≥ 15 lettres) ⁵ à un an dans le traitement de la DMLA néovasculaire.
AE	Les néovaisseaux choroïdiens extra- et juxta-fovéolaires avec des manifestations exsudatives rétrofovéolaires sont à considérer comme une localisation rétrofovéolaire de la DMLA.

Détermination du schéma thérapeutique du ranibizumab

Pour essayer de répondre à la question de la détermination du schéma thérapeutique, quatre études ont été sélectionnées : l'étude randomisée contrôlée CATT (97, 98), l'étude randomisée contrôlée IVAN (résultats intermédiaires) (99), l'étude prospective non randomisée PRONTO (100), une étude rétrospective de Cohen (101).

⁴ Le lecteur est invité à se référer pour les conditions de prise en charge pour le remboursement du ranibizumab à la fiche d'information thérapeutique qui est présente sur le site :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019304725>

⁵ À un an, dans le groupe de traitement à 0,3 mg de ranibizumab, ce gain était observé chez 24,8 % des 238 patients de l'étude MARINA et chez 35,7 % des 140 patients de l'étude ANCHOR.

L'étude CATT (97, 98)

Les résultats de la l'étude CATT sont parus en avril 2011 (97).

Cette étude randomisée contrôlée avait pour but d'évaluer la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab et deux rythmes de traitements : le traitement à la demande *versus* le traitement mensuel sur le résultat visuel à un an de patients traités pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Il s'agissait d'une étude américaine, réalisée sur 1 208 patients, multicentrique (44 centres), en simple aveugle, de non-infériorité.

Les données économiques américaines ont été évaluées dans cette étude, mais ne sont pas présentées dans l'argumentaire.

Le bevacizumab est un médicament qui ne dispose pas d'une AMM dans la DMLA.

Les données sur le bevacizumab de l'étude CATT sont détaillées dans le chapitre traitant du bevacizumab.

Étude CATT (*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*)

Étude ayant comparé le bevacizumab au ranibizumab.

Tableau 26. Synthèse de l'étude CATT (97)

Étude Année Type d'étude Population	Caractéristiques des patients Traitements	Critères	Résultats
CATT (<i>Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials</i>) 2011 Étude prospective, randomisée, de non-infériorité, multicentrique, en simple aveugle 1 208 patients Critère de non-infériorité = différence de moins de cinq lettres	- Lésion néovasculaire active secondaire à une DMLA (sur angiographie à la fluorescéine et OCT). AV entre 20/25 et 20/320. - Groupe 1 : IVT de ranibizumab mensuelle (0,50 mg). - Groupe 2 : IVT de ranibizumab à la demande (0,50 mg). - Groupe 3 : IVT de bevacizumab mensuelle (1,25 mg). - Groupe 4 : IVT de bevacizumab à la demande (1,25 mg).	Critère de jugement principal : variation d'acuité visuelle entre AV de départ et AV à un an. Critère de non-infériorité = différence de moins de cinq lettres à un an. Critères secondaires : - gain d'acuité visuelle supérieure ou égale à 15 lettres ; - nombre d'injections ; - modification de l'épaisseur rétinienne en OCT ; - changement de taille de la lésion en angiographie ; - coût annuel du traitement ; - effets indésirables oculaires et généraux.	- Une non-infériorité a été établie à un an entre bevacizumab et ranibizumab sur la variation d'acuité visuelle par rapport à la mesure de base (IVT) mensuelles ou à la demande. Les résultats de l'étude CATT à un an montrent : - une non-infériorité pour les patients recevant ranibizumab administré à la demande et mensuellement. - 1,7 : = [- 4,7 ; + 1,3] - Par contre, il n'est pas possible de conclure sur la non- infériorité de bevacizumab administré à la demande et mensuellement (sort de l'intervalle fixé de - 5) - 2,1 : = [- 5,7 ; + 1,6]. - Une non-infériorité est montrée entre le ranibizumab à la demande et le bevacizumab mensuel : -1,2 : = [-4,5 ; +2,1]. - Il n'est pas possible de conclure non plus sur la non-infériorité de la comparaison entre bevacizumab administré à la demande et le ranibizumab administré mensuellement (sort de l'intervalle fixé de - 5) - 2,6 : IC = [- 5,9 ; + 0,8]. - Pas de différence entre les groupes pour stabilisation de l'AV (perte de moins de 15

			lettres). - Pas de différence entre les groupes pour gain d'acuité visuelle supérieure ou égale à 15 lettres. - Différence entre bevacizumab et ranibizumab pour nombre moyen de traitement à un an (bevacizumab 7,7 +/- 3,5 et ranibizumab 6,9 +/- 3,0), p = 0,003. - Pas de différence pour effets indésirables, p = 0,18 pour tous les groupes et p = 0,22 pour le groupe bevacizumab <i>versus</i> le groupe ranibizumab.
--	--	--	--

Vs = *versus*.

À ce jour, les données statistiques détaillées sur la comparaison du ranibizumab mensuel et à la demande ne sont pas publiées.

Tableau 27. Les résultats de l'étude CATT à un an : Critère de jugement (à un an) (97)

Critère de jugement à un an (critère principal)	Ranibizumab mensuel (n = 284)	Bevacizumab mensuel (n = 265)	Ranibizumab à la demande (n = 285)	Bevacizumab à la demande (n = 271)	p	
					Entre les groupes	Entre les molécules
Variation moyenne d'acuité visuelle à un an par rapport au départ (nombre de lettres)	8,5 +/- 14,1	8,0 +/- 15,8	6,8 +/- 13,1	5,9 +/- 15,7	0,16	
Nombre moyen de traitements	11,7 +/- 1,5	11,9 +/- 1,2	6,9 +/- 3,0	7,7 +/- 3,5	< 0,001	
Variation moyenne d'épaisseur maculaire centrale en OCT par rapport à la base (mm)	- 196 +/- 176	-164 +/-181	- 168 +/- 186	- 152 +/- 178	0,03	
Variation moyenne de la taille de la lésion en angiographie	0,0 +/- 2,1	0,1 +/- 1,9	0,2 +/- 2,5	0,5 +/- 2,6	0,047	

Tableau 28. Les effets indésirables à un an de l'étude CATT (97)

Effets indésirables	Ranibizumab mensuel (n = 301)	Bevacizumab mensuel (n = 286)	Ranibizumab à la demande (n = 298)	Bevacizumab à la demande (n = 300)	p	
					Entre les groupes	Entre les molécules
Décès	4 (1,3)	4 (1,4)	5 (1,7)	11 (3,7)	0,18	0,22
Accident thromboembolique	7 (2,3)	6 (2,1)	6 (2)	8 (2,7)	0,97	0,85
Endophtalmie	2 (0,7)	4 (1,4)	0	0	0,03	0,45

L'étude CATT conclut à un an à une absence d'infériorité en termes de variation moyenne de l'acuité visuelle du bevacizumab par rapport au ranibizumab administré mensuellement ou à la demande (critère principal de jugement) (p = 0,16).

Conclusion : l'étude CATT conclut à un an à une non-infériorité en termes de variation moyenne de l'acuité visuelle du bevacizumab et du ranibizumab administré mensuellement ou à la demande (PRN).

Les résultats de l'étude CATT à un an montrent une non-infériorité pour les patients recevant du ranibizumab administré à la demande et mensuellement. Par contre, il n'est pas possible de conclure sur la non-infériorité de bevacizumab administré à la demande et mensuellement.

Les patients étaient revus systématiquement toutes les quatre semaines (examen clinique et tomographies par cohérence optique systématiques, angiographie à la fluorescéine réalisée à la demande). Les critères de retraitement utilisés dans l'étude sont particulièrement stricts :

- critères de la tomographie par cohérence optique : présence de fluide ;
- hémorragie maculaire ;
- baisse d'acuité visuelle par rapport à l'examen précédent ;
- diffusion du colorant ou augmentation de la taille de la lésion sur l'angiographie à la fluorescéine.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes en termes d'effets indésirables, en particulier pas plus d'accidents thromboemboliques ni d'endophtalmies dans les groupes traités par bevacizumab que dans les groupes traités par ranibizumab.

L'étude CATT à deux ans (98)

Les résultats à deux ans ont été publiés en 2012.

Au terme de la première année de l'étude CATT, les patients ayant reçu du bevacizumab ou du ranibizumab à la demande ont gardé le même schéma thérapeutique la deuxième année. En revanche, les patients qui recevaient mensuellement le ranibizumab ont été de nouveau randomisés en deux groupes : poursuite du traitement mensuel ou passage à un schéma à la demande. La même rerandomisation a été appliquée au groupe traité par bevacizumab en injections mensuelles.

Cette nouvelle randomisation implique une diminution de puissance de l'étude en raison de :

- la diminution du nombre de patients par groupe de traitement ;
- la multiplication de nombre de comparaisons entre les six groupes de traitement.

Les données de la publication de l'étude CATT (98) concernant la comparaison du traitement à la demande par rapport au traitement mensuel à deux ans sont synthétisées dans les quatre tableaux ci-dessous.

Tableau 29. Synthèse de l'étude CATT à deux ans (98)		
Étude Année Type d'étude Population	Caractéristiques des patients Traitements	Critères
<p>CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) 2012 Étude prospective, randomisée, multicentrique, en simple aveugle. 1 107 patients. 2^{ème} année de l'étude. Randomisation conduisant à</p>	<p>- Lésion néovasculaire active secondaire à une DMLA (sur angiographie à la fluorescéine et OCT) AV entre 20/25 et 20/320. - Groupe 1 : IVT de ranibizumab mensuelle (0,50 mg) : nouvelle randomisation pour schéma thérapeutique (mensuel ou à la</p>	<p>- Critère de jugement secondaire : variation d'acuité visuelle entre AV de départ et AV à deux ans. - Critère de non-infériorité = différence de moins de cinq lettres à deux ans. - Gain d'acuité visuelle supérieure ou égale à 15 lettres. - Nombre d'injections. - Modification de l'épaisseur rétinienne en OCT.</p>

six groupes de traitement.	demande). - Groupe 2 : IVT de ranibizumab à la demande (0,50 mg) : pas de nouvelle randomisation. - Groupe 3 : IVT de bevacizumab mensuelle (1,25 mg) : nouvelle randomisation pour schéma thérapeutique (mensuel ou à la demande). - Groupe 4 : IVT de bevacizumab à la demande (1,25 mg) : pas de nouvelle randomisation.	- Changement de taille de la lésion en angiographie. - Effets indésirables oculaires et généraux.
-----------------------------------	---	--

AV = acuité visuelle.

IVT = injection intravitréenne.

Tableau 30. Les résultats de l'étude CATT à deux ans : patients rerandomisés à un an (98)

Critère de jugement à deux ans Critères secondaires	Ranibizumab mensuel (n = 134)	Ranibizumab « switched » (n = 265)	Becvacizumab mensuel (n = 285)	Becvacizumab « switched » (n = 271)
Variation moyenne d'acuité visuelle à deux ans (écart type)	- 0,3 +/- 11,1	- 1,8 +/- 11,2	- 0,6 +/- 10,3	- 3,6 +/- 12,1

Les autres critères secondaires évalués sont présentés dans le chapitre traitant du bevacizumab.

Tableau 31. Les résultats de l'étude CATT à deux ans patients ayant gardé le même schéma pendant deux ans (98)

Critère de jugement à deux ans Critères secondaires	Ranibizumab mensuel (n = 134)	Becvacizumab mensuel (n = 129)	Ranibizumab à la demande (n = 264)	Becvacizumab à la demande (n = 251)
Critère secondaire Variation moyenne d'acuité visuelle à deux ans par rapport au départ (nombre de lettres)	8,8 +/- 15,9	7,8 +/- 15,5	6,7 +/- 14,6	5 +/- 17,9

Résultats : la variation moyenne d'acuité visuelle à deux ans pour la différence moyenne de la variation de l'acuité visuelle entre le traitement à la demande et le traitement mensuel qui est de : - 2,4 ; IC à 95 % = [- 4,8 - 0,1].

Une non-infériorité est montrée à deux ans sur la variation d'acuité visuelle par rapport à la mesure de base visuelle entre le traitement à la demande et le traitement mensuel.

Effets indésirables	Ranibizumab (n = 599), n (%)	Bevacizumab (n = 586), n (%)	p
Décès	32 (5,3)	36 (6,1)	0,62
Accident thromboembolique	28 (4,7)	29 (5,0)	0,89
Un ou plusieurs effets indésirables graves	190 (31,7)	234 (39,9)	0,004
Endophtalmie	4 (0,7)	7 (1,2)	0,38

Il n'y a pas de différence entre les deux traitements en termes de taux de décès, d'accidents thromboemboliques et de complications infectieuses.

Le nombre le plus élevé de patients ayant développé une atrophie géographique a été rapporté avec le rythme mensuel de ranibizumab (inexpliquée, mais pouvant avoir des conséquences sur la vision).

En conclusion, l'étude CATT à deux ans (98) montre une non-infériorité (critère secondaire) entre le traitement à la demande et le traitement mensuel dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (intervalle de confiance : - 2,4 ; IC à 95 % = [- 4, 8,- 0,1])

Il n'y a pas de différence entre le bevacizumab et le ranibizumab pour les effets indésirables thromboemboliques, p = 0,89 et pour le taux de décès p = 0,62. On observe cependant que le nombre d'effets indésirables graves est plus important dans le groupe bevacizumab : p= 0,0009.

Le nombre le plus élevé de patients ayant développé une atrophie géographique a été rapporté avec le rythme mensuel de ranibizumab (inexpliquée, mais pouvant avoir des conséquences sur la vision).

Remarque du groupe de travail

L'étude CATT a mis en évidence une non-infériorité entre le bevacizumab et le ranibizumab à un an et à deux ans (critère secondaire). L'interrogation actuelle est l'importance relative des effets indésirables de chacune de ces molécules qui est en cours d'évaluation.

S'agissant d'événements rares, le manque de puissance de l'étude ne permet pas de conclure à une éventuelle différence de risque d'effets indésirables graves après utilisation du ranibizumab ou du bevacizumab.

Étude IVAN (99)

Les résultats intermédiaires de l'étude IVAN sont parus en 2012. Le critère principal est mesuré à deux ans. Les résultats présentés à un an sont considérés comme intermédiaires et ne permettent pas de conclure sur cette étude.

Étude Année Type d'étude Population	Caractéristiques des patients Traitements	Critères mesurés
IVAN (<i>Inhibit VEGF in Age-Related choroïdal neovascularisation randomized Trial</i>) 2012	Lésion néovasculaire secondaire à une DMLA Âge > 50 ans, diagnostic confirmé par angiographie à la fluorescéine et OCT, AV ≥ 25 lettres à l'EDTRS ranibizumab : 323 patients. - Groupe 1 = 157 patients	Le critère principal mesuré à la fin de la deuxième année : meilleure acuité visuelle à l'EDTRS à un an meilleure acuité visuelle à l'EDTRS bevacizumab – ranibizumab meilleure acuité visuelle à

<p>Étude prospective, randomisée, de non-infériorité, multicentrique, en simple aveugle. Le critère principal est mesuré à deux ans. La limite de non-infériorité est fixée à 3,5. 628 patients randomisés.</p>	<p>: IVT de ranibizumab continu (mensuel) (0,50 mg). - Groupe 2 = 155 patients : IVT de ranibizumab discontinu (0,50 mg) sur décision de retraitement (baisse AV et critères OCT) bevacizumab 305 patients - Groupe 3 = 149 patients : IVT de bevacizumab continu mensuel (1,25 mg). - Groupe 4 = 145 patients : IVT de bevacizumab discontinu (1,25 mg) sur décision de retraitement (baisse AV et critères OCT). Tous les patients ont reçu trois injections mensuelles avant d'être traités selon la randomisation.</p>	<p>l'EDTRS visuelle (traitement discontinu - traitement continu). Critères secondaires : - événements indésirables dont événements indésirables graves (événements thromboemboliques ou d'insuffisance cardiaque) ; - acuité visuelle de près ; - index de lecture ; - sensibilité au contraste ; - questionnaire de qualité de vie EQ-5D ; - modifications à l'OCT et à l'angiographie ; - concentrations sériques de VEGF.</p>
---	---	--

AV = acuité visuelle.

IVT = injection intravitréenne.

OCT = tomographie par cohérence optique.

VEGF = facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire.

Les critères secondaires sont résumés dans le chapitre traitant du bevacizumab.

Résultats

Après une année de randomisation, il n'est pas possible de conclure sur la non-infériorité entre bevacizumab et ranibizumab (bevacizumab – ranibizumab = - 1,99 lettre, l'intervalle de confiance [CI], - 4,04 to 0,06) est en dehors de la limite de non-infériorité.

Par contre, à un an il existe une non-infériorité entre le traitement continu et le traitement discontinu à un an de la randomisation sur les mesures de l'acuité visuelle - 0,35 IC à 95 % (traitement discontinu - traitement continu = - 0,35 lettre ; intervalle de confiance à 95 %, - 2,40 to 1,70).

Concernant la tolérance des traitements à un an de traitement, il a été rapporté moins d'événements thromboemboliques ou d'insuffisance cardiaque chez les patients recevant du bevacizumab (0,7 %) par rapport aux patients recevant du ranibizumab (2,7 %) (*odds ratio* [OR], 0,23 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,05 to 1,07 ; $p < 0,03$). Il n'y a pas de différence mise en évidence sur ces critères entre les deux régimes (continu et discontinu).

Il n'y a pas de différence mise en évidence sur le nombre de décès, le nombre d'événements indésirables sérieux entre les groupes de traitements (bevacizumab, ranibizumab) ni entre les régimes (continu et discontinu).

Conclusion

Après une année de randomisation, il n'est pas possible de conclure sur la non-infériorité entre bevacizumab et ranibizumab. Par contre, à un an, il existe une non-infériorité entre le traitement continu et le traitement discontinu à un an de la randomisation sur les mesures de l'acuité visuelle.

Les résultats intermédiaires à un an de l'étude IVAN ne permettent pas de conclure sur la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab. **Il est nécessaire d'attendre la publication des résultats du critère principal à la deuxième année pour pouvoir conclure sur cette étude.**

À un an de l'étude IVAN, un nombre plus élevé de patients ayant eu un événement thromboembolique ou d'insuffisance cardiaque a été rapporté avec le ranibizumab. Il n'y a pas de différence rapportée sur le nombre d'événements indésirables sérieux entre les groupes de traitements (bevacizumab, ranibizumab).

Remarque du groupe de travail

Les résultats d'autres études sont en attente, notamment des études européennes et en particulier une étude française (étude GEFAL).

Étude PRONTO, 2007 (100)

L'étude **PRONTO** a été sélectionnée pour tenter de répondre à la détermination du schéma thérapeutique de ranibizumab.

Cette étude prospective comporte de nombreux biais méthodologiques. Elle a été réalisée dans un seul centre américain, était non randomisée, sans groupe contrôle, non comparative, non réalisée en aveugle. Elle a évalué un schéma thérapeutique d'injections intravitréennes de ranibizumab guidé par des résultats de tomographie par cohérence optique pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est pas précisé dans cette publication alors que trois critères principaux d'efficacité étaient cités.

Les 40 patients sélectionnés présentaient les critères d'inclusion suivants :

- âge > 50 ans ;
- néovaisseaux choroïdiens maculaires d'apparition récentes ou récidivants secondaires à une dégénérescence maculaire liée à l'âge impliquant le centre de la fovéa pour l'œil étudié et montrant des signes d'activité ;
- épaisseur maculaire centrale mesurée par tomographie par cohérence optique supérieure à 300 µm ;
- meilleure acuité visuelle corrigée sur l'échelle ETDRS entre 20/40 et 20/400 équivalent Snellen pour l'œil étudié.

Les trois critères principaux d'efficacité cités étaient :

- à deux ans, la variation de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité de départ ;
- la variation de l'épaisseur maculaire centrale par tomographie par cohérence optique ;
- le nombre d'injections intravitréennes nécessaires pendant les deux ans.

Les critères secondaires d'efficacité étaient :

- la durabilité du traitement : après assèchement en tomographie par cohérence optique de la macula, le temps avant qu'une nouvelle injection soit nécessaire ;
- le nombre d'injections nécessaires pour obtenir à nouveau un assèchement de la macula.

Les patients recevaient comme traitement une injection mensuelle de ranibizumab 0,5 mg pendant trois mois, puis une réinjection en présence de l'un ou de plusieurs des éléments suivants (critères de retraitement) :

- baisse d'acuité visuelle (> ou égale à cinq lettres ETDRS) associée à du liquide intra- ou sous-rétinien détecté par tomographie par cohérence optique ;
- augmentation de l'épaisseur maculaire centrale supérieure à 100 µm ;
- apparition d'une hémorragie ;
- apparition d'une composante néovasculaire visible ;
- liquide persistant suivant l'injection précédente.

Le contrôle de l'acuité visuelle était effectué par une échelle ETDRS et une mesure de la tomographie par cohérence optique était effectuée mensuellement.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Critères principaux	Ranibizumab 0,5 mg (pas de groupe contrôle) n = 40 patients
Modification de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité mesurée au départ (lettres) à deux ans.	+ 10,7
Le nombre d'injections intravitréennes	Données non disponibles.

nécessaires pendant deux ans.	
La variation de l'épaisseur maculaire centrale par OCT à deux ans.	Données non disponibles.
Critères secondaires	
Nombre d'injections intravitréennes nécessaires pendant un an (trois des injections étaient imposées par le protocole et étaient réalisées les trois premiers mois).	5,6 injections
Variation de l'épaisseur maculaire centrale à un an.	Diminution de 178 µm en moyenne (p < 0,001)
Modification de l'acuité visuelle par rapport au départ (lettres) après trois IVT initiales.	+ 10,8
Modification de l'acuité visuelle par rapport au départ à un an (lettres).	+ 9,3
Pourcentage de patients avec une stabilisation de l'acuité visuelle à un an (%).	95 % de patients
Amélioration de l'acuité visuelle à un an (% de patients).	35 % de patients
Après assèchement en OCT de la macula, intervalle moyen avant qu'une nouvelle injection soit nécessaire.	4,5 mois

Tolérance

Dans cette étude réalisée sur 40 patients, aucun événement indésirable concernant le ranibizumab 0,5 mg n'a été rapporté.

Conclusion

Cette étude ne permet pas de conclure sur l'utilisation de ce schéma thérapeutique. Cette étude est de très faible niveau de preuve (niveau de preuve 4). Elle comporte de nombreux biais méthodologiques (non randomisée, non contrôlée, non comparative, non réalisée en aveugle, comportant trois critères principaux d'évaluation, réalisée sur un faible effectif de patients).

Remarque : actuellement, ce type de schéma thérapeutique a la faveur de nombreux ophtalmologistes. Une surveillance rapprochée (quatre à six semaines) permet une diminution du nombre d'injections.

Étude rétrospective de Cohen *et al.* 2009 (101)

Cette étude, publiée en 2009, avait pour objectifs :

- d'analyser les résultats globaux du traitement par ranibizumab des néovaisseaux choroïdiens sous-fovéolaire en situation clinique ;
- de comparer ces résultats avec ceux des essais cliniques de référence (MARINA et ANCHOR) et de l'étude PRONTO ;
- et enfin d'établir si l'âge, le sexe, le type de néovaisseaux choroïdiens et le type de protocole initial ont été des facteurs pronostiques favorables.

Le but était d'analyser les effets du ranibizumab en situation réelle, en milieu clinique.

L'étude Cohen est synthétisée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 35. Présentation de l'étude Cohen *et al.* 2009 (101)

Auteurs Année	Méthode	Critère de jugement	Traitements évalués	Résultats
Cohen <i>et al.</i> 2009 (101)	Étude rétrospective, non randomisée, monocentrique. Critères d'inclusion et d'exclusion définis. Critères de suivi et de retraitements protocolés.	- l'acuité visuelle avec l'échelle ETDRS à 52 ± 6 semaines ; - le nombre d'IVT ; - le nombre d'examens de suivi.	124 yeux traités par IVT de ranibizumab.	- Le nombre d'IVT variait de 1 à 7 avec une moyenne et écart type ($3,79 \pm 1,39$). - Le nombre d'examens de suivi variait de 4 à 12 avec une moyenne et écart type ($8,07 \pm 1,44$). - À un an, le gain moyen d'AV = 0,7 lettre. Sur les 124 yeux traités, 90,3 % avaient perdu moins de 15 lettres et 8 % avaient une amélioration de 15 lettres ou plus d'AV. - L'AV finale était de 20/40 ou meilleure pour 25,8 % des yeux. - Les sujets âgés de moins de 80 ans avaient une petite tendance observée au gain d'AV ($2,51 \pm 11,4$ lettres <i>versus</i> $0,97 \pm 12,4$ lettres), mais cette différence n'était pas significative ($p = 0,15$).

Conclusion

Du fait des limites méthodologiques de cette étude rétrospective, les résultats ne peuvent être comparés à ceux des essais cliniques randomisés.

Les résultats suggèrent que les patients suivis avec ce rythme de surveillance étaient moins fréquemment examinés et traités que ceux des essais cliniques randomisés. Les résultats d'acuité visuelle étaient décevants avec une stabilité d'AV (gain d'AV à un an de 0,7 lettre), plutôt qu'une amélioration.

Critères proposés pour suspendre temporairement ou définitivement le ranibizumab

Tableau 36. Critères proposés par le RCO pour suspendre temporairement le traitement par ranibizumab

Il n'y a plus d'activité de la lésion néovasculaire. La lésion est considérée comme inactive si :	<ul style="list-style-type: none"> absence de diffusion sur l'angiographie à la fluorescéine ou autre signe d'activité de la maladie : augmentation de la taille de la lésion, nouvelle hémorragie, nouveaux exsudats même s'il persiste du liquide à la tomographie par cohérence optique ; pas de réapparition ou d'aggravation des éléments de la tomographie par cohérence optique témoignant de l'activité néovasculaire ; pas de nouvelle augmentation de taille de la lésion ou de nouveaux signes d'activité de la maladie depuis une interruption récente de traitement ; pas de baisse d'acuité visuelle attribuable à l'activité néovasculaire.
Il y a eu un ou plusieurs événement(s) indésirable(s) lié(s) au ranibizumab ou à la procédure d'injection :	<ul style="list-style-type: none"> endophtalmie ; décollement de rétine ; inflammation sévère non contrôlée ; infection péri-oculaire chronique ; autre complication oculaire grave attribuable au ranibizumab ou

	<p>à la procédure d'injection ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • accident thromboembolique : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral dans les trois mois précédents ou survenue d'un accident thromboembolique dont on pense qu'il peut être lié au traitement par ranibizumab ; • autre événement indésirable grave (exemple : hospitalisation).
--	---

Tableau 37. Critères proposés par le RCO pour suspendre définitivement le traitement par ranibizumab

Critères pour suspendre définitivement le traitement par ranibizumab :	<ul style="list-style-type: none"> • réaction d'hypersensibilité au ranibizumab suspectée ou établie. Un changement pour le pegaptanib ou la photothérapie dynamique est recommandé ; • meilleure acuité visuelle corrigée réduite à moins de 15 lettres ETDRS dans l'œil traité à deux visites consécutives, attribuable à la dégénérescence maculaire liée à l'âge en l'absence d'autre pathologie ; • diminution de l'acuité visuelle de 30 lettres ou plus comparée à l'acuité visuelle de base et/ou à la meilleure acuité notée depuis le départ car cela peut traduire soit une inefficacité du traitement, soit un effet indésirable de celui-ci ou les deux ; • signes de détérioration morphologique de la lésion malgré un traitement optimal : augmentation progressive de la taille de la lésion en angiographie à la fluorescéine, aggravation des signes d'activité à la tomographie par cohérence optique ou apparition de nouvelles hémorragies, d'exsudats malgré un traitement optimum à trois visites consécutives.
---	---

Les critères de retraitement par le ranibizumab

Seul le RCO a proposé une section sur ce sujet qui est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 38. Critères proposés par le RCO (3) pour un retraitement par ranibizumab

Critères de retraitement selon le RCO	Après les trois premières injections intravitréennes, le ranibizumab devrait être réinjecté (intervalle minimum de quatre semaines) si : <ul style="list-style-type: none"> ▸ persistance de signes d'activité de la lésion néovasculaire ; ▸ la lésion continue à répondre aux traitements répétés ; ▸ il n'y a pas de contre-indication à la poursuite du traitement.
L'activité de la lésion est jugée	sur la présence de liquide intrarétinien, sous-rétinien, de décollement de l'épithélium pigmentaire ou d'hémorragie, détectée cliniquement et/ou par tomographie par cohérence optique.
La progression de la taille de la lésion est jugée	sur l'angiographie à la fluorescéine (critère morphologique) et/ou une baisse d'acuité visuelle (critère fonctionnel).

Conclusion générale sur le ranibizumab

L'efficacité d ranibizumab utilisé en injection intravitréenne mensuelle *versus* injection simulée ou photothérapie dynamique est démontrée dans le traitement de la DMLA néovasculaire avec néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires :

- sur la stabilisation de l'acuité visuelle (perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle ETDRS) à 12 mois :
 - pour les néovaisseaux choroïdiens occultes purs et les néovaisseaux choroïdiens occultes avec des néovaisseaux choroïdiens *minimally classic* dans l'étude MARINA (89) (94,5 % pour le ranibizumab *versus* 62,2 % pour les injections simulées (niveau de preuve 1),

- pour les néovaisseaux choroïdiens à prédominance visible dans l'étude ANCHOR (90) (94,3 % pour le ranibizumab *versus* 64,3 % pour la vertéporphine photothérapie dynamique (niveau de preuve 1).

L'efficacité de ranibizumab utilisé en injection intravitréenne mensuelle pendant trois mois, puis trimestrielle pendant neuf mois, *versus* les injections simulées, a été démontrée dans le traitement de la DMLA néovasculaire avec ou sans néovaisseaux choroïdiens visibles, sur la variation moyenne d'acuité visuelle à 12 mois dans l'étude PIER (91) (- 0,2 lettre pour le ranibizumab à la dose de 0,5 mg *versus* - 16,3 lettres pour les injections simulées) (niveau de preuve 1).

Le ranibizumab a démontré un gain d'acuité visuelle utilisé en injection intravitréenne mensuelle *versus* injection simulée ou photothérapie dynamique dans le traitement de la DMLA néovasculaire :

- dans l'étude MARINA (89) : 24,8 % pour le ranibizumab *versus* 4,6 % pour les injections simulées (niveau de preuve 2) ;
- dans l'étude ANCHOR (90) : 35,7 % pour le ranibizumab *versus* 5,6 % pour la vertéporphine (photothérapie dynamique) (niveau de preuve 2).

Mais pour ce dernier critère secondaire d'efficacité dans l'étude PIER (91), aucune différence n'était mise en évidence sur le pourcentage de patients ayant un gain de 15 lettres ou plus à 12 mois entre le ranibizumab (11,7 %) *versus* les injections simulées 9,5 %.

Les résultats de l'étude CATT à un an montrent une non-infériorité pour les patients recevant du ranibizumab administré à la demande et mensuellement. Par contre, il n'est pas possible de conclure sur la non-infériorité du bevacizumab administré à la demande et mensuellement. L'étude CATT à deux ans montre une non-infériorité entre le traitement mensuel et le traitement à la demande (critère secondaire).

Le nombre le plus élevé de patients ayant développé une atrophie géographique a été rapporté avec le rythme mensuel de ranibizumab (inexpliquée, mais pouvant avoir des conséquences sur la vision).

L'étude IVAN dans une analyse intermédiaire à un an démontre une non-infériorité du traitement continu par rapport au traitement discontinu. Il est nécessaire d'attendre la publication des résultats du critère principal à la deuxième année pour pouvoir conclure sur cette étude.

Essentiellement, les recommandations (RCO et AAO) de 2009 et de 2008 permettent de faire évoluer les critères de mise sous traitement et de suivi, tels qu'ils avaient été validés lors de l'obtention de l'AMM en 2007, sous réserve d'une surveillance régulière et rapprochée du patient.

En l'état actuel des données scientifiques publiées à ce jour, il est recommandé d'effectuer une injection par mois pendant trois mois consécutifs (l'intervalle entre deux injections doit être au minimum de quatre semaines), suivie d'une phase de suivi.

Concernant la poursuite ou l'interruption temporaire ou définitive du traitement par ranibizumab, les critères du RCO présentés dans les tableaux plus haut et dans l'argumentaire sont proposés. Il est proposé que ces critères soient appliqués à la classe des anti-VEGF.

Les événements indésirables graves, oculaires ou systémiques imposent une suspension ou une appréciation individuelle du rapport bénéfice/risque, en accord avec le patient, du traitement (AVC chez un monophthalme par exemple, endophtalmie, etc.).

En dehors de ces cas, le traitement est interrompu en cas d'absence de réponse au traitement associé à une acuité visuelle basse (< 15 lettres ETDRS) et/ou des altérations morphologiques considérées comme irréversibles ou cicatricielles, malgré un traitement optimal.

Le traitement doit être poursuivi à un intervalle de quatre semaines au minimum en présence de persistance de risque d'activité néovasculaire (décollement séreux rétinien), de réponse positive au traitement en l'absence de contre-indications. Des études futures pourraient faire évoluer le rythme d'injections et la dose d'anti-VEGF injectée.

Le rythme de surveillance pose encore problème dans la mesure où les études à fort niveau de preuve procédaient à une injection mensuelle pendant 24 mois. Ce rythme est difficilement réalisable en pratique courante. Des travaux allongeant les délais de surveillance entre deux examens ont été réalisés et ont soit un faible niveau de preuve, soit des résultats en termes d'acuité visuelle moins favorables que les études pivotales.

Pour le suivi, l'examen des patients est à réaliser toutes les quatre semaines : avec une mesure de l'acuité visuelle par ETDRS, un examen du fond d'œil et/ou rétinographie, une tomographie en cohérence optique, une angiographie à la fluorescéine si nécessaire.

Discussions du groupe de travail

Le groupe de travail a discuté des critères qui permettraient de faire évoluer les critères de mises sous traitement et de suivi, tels qu'ils avaient été validés lors de l'obtention de l'AMM, notamment les critères d'inclusion des patients et le rythme d'injection.

Après une revue des données de la littérature disponible et une discussion :

- les recommandations du RCO indiquant un rythme de surveillance et des critères de décision de retraitement, mais pas un rythme d'injection en dehors des trois premiers mois de traitement ;
- les recommandations de l'AAO et de l'ICO précisant un rythme de surveillance, mais pas un rythme d'injection ;
- une seule étude clinique étant de très faible niveau de preuve, le groupe de travail n'a pas retenu les critères d'inclusion et le rythme d'injection comme critères à faire.

Le groupe de travail a souhaité faire une remarque par rapport au schéma utilisé dans l'étude PRONTO (100).

Actuellement, ce type de schéma thérapeutique a la faveur de nombreux ophtalmologistes. Une surveillance rapprochée (quatre à six semaines) permet une diminution du nombre d'injections.

A la suite de la publication de l'étude CATT, le GT a décidé de rajouter cette étude dans cette section. Si cela est possible avant la mise en ligne, dès leur publication, les données des deux années de l'étude CATT seront rajoutées dans l'argumentaire.

Recommandation

Rythme des injections de ranibizumab

Les études pivots ont montré, avec un fort niveau de preuve, l'efficacité du ranibizumab en injections mensuelles. En raison de la difficulté à réaliser un tel schéma thérapeutique, plusieurs protocoles ont été testés. Les études permettant une alternative à ce traitement mensuel n'atteignaient pas le même niveau de preuve que celui des études pivots⁶.

AE	En l'état actuel des données scientifiques publiées à ce jour, il est recommandé le traitement suivant : une injection par mois pendant trois mois consécutifs (l'intervalle entre deux injections doit être au minimum de quatre semaines), complétée par une phase de suivi.
-----------	--

⁶Les résultats de l'étude CATT à un an montrent une non-infériorité pour les patients recevant du ranibizumab administré à la demande et mensuellement. Par contre, il n'est pas possible de conclure sur la non-infériorité du bévacizumab administré à la demande et mensuellement. L'étude CATT à deux ans montre une non-infériorité entre le traitement mensuel et le traitement à la demande (critère secondaire).

Le nombre le plus élevé de patients ayant développé une atrophie géographique a été rapporté avec le rythme mensuel de ranibizumab (inexpliquée, mais pouvant avoir des conséquences sur la vision).

L'étude IVAN, dans une analyse intermédiaire à un an, démontre une non-infériorité du traitement continu par rapport au traitement discontinu. Il est nécessaire d'attendre la publication des résultats du critère principal à la deuxième année pour pouvoir conclure sur cette étude. À un an, pour l'étude IVAN, il n'y a pas de différence sur le nombre d'événements indésirables sérieux entre les deux régimes de traitements (continu et discontinu).

AE	<p>Pendant la phase de suivi, il est recommandé d'examiner les patients toutes les quatre semaines et d'effectuer :</p> <ul style="list-style-type: none">• une mesure de l'acuité visuelle par ETDRS ;• un examen du fond d'œil et/ou rétinographies ;• une tomographie en cohérence optique. <p>Une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée si nécessaire.</p>
-----------	--

Des travaux allongeant les délais de surveillance entre deux examens ont été réalisés et ont soit un faible niveau de preuve, soit des résultats en termes d'acuité visuelle moins favorables que dans les études pivotales.

AE	<p>Il est recommandé de refaire une injection de ranibizumab après les trois premières injections dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• s'il persiste des signes d'activité de la lésion néovasculaire, avec ou sans baisse d'acuité visuelle, définie par la présence de liquide intrarétinien, sous-rétinien, de décollement de l'épithélium pigmentaire ou d'hémorragie détectés cliniquement au fond d'œil et/ou par une tomographie en cohérence optique ;• si la lésion continue à répondre aux traitements répétés ;• s'il n'y a pas de contre-indication à la poursuite du traitement. <p>Au cours de la phase de suivi, une nouvelle injection peut être proposée en l'absence de signes d'activité néovasculaire si les tentatives précédentes de suspendre le traitement ou d'allonger l'intervalle de réinjection ont conduit à des récurrences néovasculaires.</p>
-----------	---

► **Le pegaptanib**

Le pegaptanib (Macugen®) dispose d'une AMM pour le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge depuis 2006 (102).

Il s'agit du premier médicament à activité anti-angiogénique qui a été indiqué dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Encadré 6 : selon le RCP disponible en 2011 du pegaptanib

« Le traitement par Macugen doit être exclusivement administré par injection intravitréenne et par des ophtalmologistes expérimentés dans ce type d'injections.

Macugen® 0,3 mg doit être administré toutes les six semaines (neuf injections par an) par injection intravitréenne dans l'œil atteint.

La solution injectable de Macugen® doit être contrôlée visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et blépharostat stérile, et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire).

Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne.

Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

Après l'injection, des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été observées chez les patients traités par Macugen®. Par conséquent, la perfusion de la tête du nerf optique ainsi que la pression intraoculaire doivent être surveillées. De plus, les risques d'endophtalmie doivent être étroitement surveillés chez les patients dans les deux semaines suivant l'injection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie doit être signalé sans délai.

Lors de la visite à 12 semaines, si un patient ne démontre pas de bénéfice thérapeutique (perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle) après deux injections consécutives de

Macugen®, l'arrêt ou le report du traitement par Macugen® doit être pris en considération ».

Les contre-indications du pegaptanib selon les RCP du pegaptanib :

« Infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée.
Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients ».

Les mises en garde et précautions d'emploi

« Comme attendu lors d'une injection intravitréenne, des élévations transitoires de la pression intraoculaire peuvent être observées. En conséquence, après l'injection, la perfusion de la tête du nerf optique doit être surveillée et une élévation de la pression intraoculaire traitée de manière appropriée.

Après les injections du pegaptanib, des hémorragies intravitréennes peuvent survenir immédiatement (le jour de l'injection) ou de façon retardée.

Les procédures d'injection intravitréenne sont associées à un risque d'endophtalmie ; dans les études cliniques portant sur Macugen®, l'incidence d'endophtalmie était de 0,1 % par injection.

Après commercialisation, des cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont œdème de Quincke, ont été observés plusieurs heures après l'administration intravitréenne de pegaptanib. Dans ces cas, il n'a pas été établi de lien direct, ni avec Macugen®, ni avec l'un des divers médicaments administrés dans le cadre de la procédure de préparation à l'injection, ou avec tout autre facteur ».

Les critères d'arrêt du traitement selon les RCP du pegaptanib :

« Lors de la visite à 12 semaines, si un patient ne démontre pas de bénéfice thérapeutique (perte de moins de 15 lettres d'AV) après 2 injections consécutives de Macugen, l'arrêt ou le report de traitement par Macugen® doit être pris en considération ».

La recherche systématique de littérature pour le pegaptanib a permis d'identifier :

- deux études contrôlées randomisées du plus haut niveau de preuve : l'étude VISION (103, 104) ;
- trois recommandations internationales du RCO (3), de l'*International Council of Ophthalmology* (ICO) □ *Age-Related Macular Degeneration* □ (92) et de l'AAO (4) ;
- un rapport technologique de l'AAO (94) ;
- une évaluation médico-économique du NICE (93).

Étude VISION (103,104)

L'étude VISION (*VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization*) consistait en deux études prospectives randomisées multicentriques conjointes et contrôlées qui ont été menées aux États-Unis, Canada, Europe, Israël, Australie et Amérique du Sud.

Un total de 1 186 patients a été inclus dans quatre groupes recevant toutes les six semaines pendant une période de 48 semaines (soit neuf injections pour le pegaptanib) :

- soit une injection intravitréenne de pegaptanib à la dose de 0,3 mg ;
- soit une injection intravitréenne de pegaptanib à la dose de 1 mg ;
- soit une injection intravitréenne de pegaptanib à la dose de 3 mg ;
- soit une injection simulée (une seringue sans aiguille était appuyée contre la conjonctive pour simuler une injection intravitréenne).

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients qui avait perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle à 58 semaines de suivi par rapport à la visite initiale de l'étude.

Les critères secondaires étaient le pourcentage de patients ayant :

- une stabilité ou un gain d'acuité visuelle ;
- une baisse d'acuité visuelle sévère (supérieure à 30 lettres EDTRS) ;
- une acuité visuelle inférieure à 20/200.

Remarque : les patients pouvaient recevoir une photothérapie dynamique à la vertéporphine durant l'étude selon la décision du prescripteur, ce qui pourrait constituer un biais car le traitement par photothérapie dynamique n'était pas défini par le protocole.

Les patients inclus devaient respecter les critères suivants :

- une DMLA néovasculaire de localisation rétrofovéolaire quel que soit le sous-type (à prédominance visible, à prédominance occulte ou occulte) ;
- un âge supérieur ou égal à 50 ans ;
- la taille des lésions néovasculaires jusqu'à 12 aires de disque optique (l'aire de disque optique est égale à 2,54 mm²) avec une surface hémorragique inférieure à 50 % de la lésion et moins de 25 % de la surface occupée par des zones d'atrophie ou de fibrose ;
- en cas de néovaisseaux occultes ou à prédominance occulte, la lésion devait être active, c'est-à-dire avec l'un des signes suivants (baisse d'acuité visuelle récente, hémorragies, exsudats) ;
- une acuité visuelle comprise entre 20/40 et 20/320 pour l'œil traité et supérieure ou égale à 20/800 pour l'œil controlatéral (échelle ETDRS).

Remarque : l'interprétation des résultats est rendu délicate en raison de l'absence de distinction de différents types de néovaisseaux choroïdiens.

Tableau 39. Résultats à 54 semaines de suivi des critères d'efficacité de l'étude VISION

Critères d'efficacité	Pegaptanib 0,3 mg (n = 294)	Pegaptanib 1 mg (n = 300)	Pegaptanib 3 mg (n = 296)	Injections simulées n = 296
Critère principal : pourcentage de patients qui avaient perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle à 58 semaines <i>versus</i> l'injection simulée (niveau de preuve 1)	206 (70 %) p < 0,001	213 (71 %) p < 0,001	193 (65 %) p < 0,03	164 (55 %) -
Critères secondaires				
Gain ≥ 5 lettres (%)	64 (22 %) p = 0,004	69 (23 %) p = 0,002	49 (17 %) p = 0,12 non significatif	36 (12 %) -
Gain ≥ 10 lettres (%)	33 (11 %) p = 0,02	43 (14 %) p = 0,001	31 (10 %) p = 0,03	17 (6 %) -
Gain ≥ 15 lettres (%)	18 (6 %) p = 0,04	20 (7 %) p = 0,02	13 (4 %) p = 0,16 non significatif	6 (2 %) -
Stabilité ou un gain d'acuité visuelle pep. <i>versus</i> inj.sim.	98 (33 %) p = 0,003	110 (37 %) p < 0,001	93 (31 %) p < 0,02	67 (23 %) -
Baisses d'acuité visuelle sévères (supérieure à 30 lettres EDTRS) <i>versus</i> inj.sim.	28 (10 %) p < 0,001	24 (8 %) p < 0,001	40 (14 %) p < 0,01	65 (22 %) -
Pourcentage de patients avec une acuité visuelle inférieure à 20/200 <i>versus</i> inj.sim.	111 (38 %) p < 0,001	128 (43 %) p < 0,001	129 (44 %) p = 0,001	165 (56 %) -

inj.sim = injection simulée.

pep.= pegaptanib.

Le nombre de patients ayant reçu un traitement par photothérapie à la vertéporphine durant l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 40. Patients ayant reçu un traitement concomitant par PDT par groupe de traitements

Traitement	Nombre et pourcentage de patients ayant reçu une PDT
Pegaptanib 0,3 mg (n = 294)	49 (17 %)
Pegaptanib 1 mg (n = 300)	55 (18 %)
Pegaptanib 3 mg (n = 296)	57 (19 %)
Injections simulées (n = 296)	62 (21 %)

Conclusion de l'étude VISION

À un an, le pegaptanib a permis significativement de réduire l'importance de la baisse d'acuité visuelle (inférieure à 15 lettres EDTRS) (niveau de preuve 1).

Le pegaptanib a diminué la fréquence des baisses d'acuité visuelle sévères (supérieure à 30 lettres EDTRS), limité le risque de cécité légale (acuité visuelle inférieure à 20/200) et autorisé, chez une plus faible proportion de patients, une stabilité d'acuité visuelle (niveau de preuve 2).

Le pegaptanib à la dose de 0,3 mg a entraîné un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres pour 6 % des patients *versus* 2 % des patients recevant des injections simulées ($p < 0,04$).

Remarque : ces résultats doivent être interprétés en prenant en compte le risque du biais créé par le pourcentage de patients ayant reçu un traitement par photothérapie dynamique en association durant l'étude.

Une phase d'extension a succédé à cette première étude au terme d'un an (104), dont les résultats ont été publiés en 2006. Tous les patients ont fait l'objet d'une nouvelle randomisation.

Les patients ayant reçu du pegaptanib durant la précédente étude ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitements suivants :

- maintien du traitement par injection intravitréenne de pegaptanib toutes les six semaines, (soit huit injections) à l'une des ces trois doses (0,3 mg, 1 mg ou 3 mg) pendant 48 semaines ;
- arrêt du traitement.

Les patients dans le groupe injection simulée ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitements :

- maintien de l'injection simulée ;
- injection intravitréenne de pegaptanib toutes les six semaines (soit huit injections) à l'une de ces trois doses (0,3 mg, 1 mg ou 3 mg) pendant 48 semaines ;
- arrêt des injections simulées.

Les critères principaux d'efficacité de cette étude d'extension étaient :

- la variation de l'aire sous la courbe de la moyenne de l'acuité visuelle entre les semaines 54 et 102 ;
- la proportion de patients ayant perdu au moins 15 lettres (trois lignes) depuis la semaine 54 jusqu'à la semaine 102, en utilisant une courbe de Kaplan-Meier.

Au cours des deux ans de suivi, les patients pouvaient recevoir un traitement par photothérapie dynamique à la vertéporphine uniquement en cas de néovaisseaux à prédominance visible selon l'avis de l'ophtalmologiste (en aveugle).

Tableau 41. Répartition du recours à la PDT par groupe de traitement

Recours à la PDT	Pegaptanib 0,3 mg	Pegaptanib 1 mg	Pegaptanib 3 mg	« Injection simulée »
À 54 semaines	17 %	18 %	19 %	21 %
À 102 semaines	7 %	-	-	13 %

Remarque : selon les auteurs de la publication, pour la raison que la seule dose de pegaptanib 0,3 mg avait été approuvée par la FDA, les résultats ont été uniquement présentés pour les patients ayant reçu la dose de 0,3 mg, à savoir :

- le groupe ayant reçu du pegaptanib 0,3 mg pendant 54 semaines, puis continuant le pegaptanib (\Rightarrow 0,3 mg), soit $n = 133$ patients ;
- le groupe ayant reçu du pegaptanib 0,3 mg pendant 54 semaines, puis arrêtant le pegaptanib (arrêt 0,3 mg), soit $n = 132$ patients ;
- le groupe ayant reçu des injections simulées pendant 54 semaines, puis continuant à recevoir ou arrêtant des injections simulées soit $n = 107$ patients.

Tableau 42. Résultats obtenus à la semaine 102 (phase d'extension, après une nouvelle randomisation) comparés à ceux obtenus à la semaine 54 de l'étude VISION

Critères mesurés de la semaine 54 à 102	Pegaptanib 0,3 mg \Rightarrow 0,3 mg (n=133)	Pegaptanib 0,3 mg \Rightarrow arrêt (n = 132)	Injections simulées \Rightarrow soit injections simulées, soit arrêt (n = 107)
Variations à 102 semaines par rapport à la semaine 54 de l'aire sous la courbe de la moyenne de l'acuité visuelle (écart type)	- 0,60 (0,61) $p = 0,0041$	- 3,04 (0,60)	Données non disponibles
Événements visuels définis par la proportion de patients ayant perdu au moins 15 lettres d'acuité visuelle	21 événements $p < 0,05$	35 événements	Données non disponibles

Tableau 43. Résultats obtenus à la semaine 102 (phase d'extension, après une nouvelle randomisation) comparés à ceux obtenus à la semaine 6 de l'étude VISION

Critères mesurés de la semaine 0 à la semaine 102	Pegaptanib 0,3 mg \Rightarrow 0,3 mg (n = 133)	Pegaptanib 0,3 mg \Rightarrow arrêt (n = 132)	Injections simulées \Rightarrow soit injections simulées, soit arrêt (n = 107)
Variations à 102 semaines par rapport à la semaine 6 de l'aire sous la courbe de la moyenne de l'acuité visuelle (écart type)	- 5,88 (1,33) $p = 0,0012$	Données non disponibles	- 11,24 (1,49)
Variations à 54 semaines par rapport à la semaine 6 de l'aire sous la courbe de la moyenne de l'acuité visuelle (écart type)	- 4,54 (1,18) $p < 0,0129$	Données non disponibles	- 8,16 (1,32)
Valeurs à six semaines	- 0,56 (0,49)		- 1,45 (0,55)

Remarque

Il est noté dans la publication que le critère de jugement principal de l'étude VISION était mesuré à 52 semaines. Par conséquent, l'interprétation des conclusions liées à des différences statistiques mises en évidence sur des critères mesurés à 102 semaines doit en être limitée.

Après 102 semaines, dans cette étude, la perte d'acuité visuelle moyenne des patients ayant arrêté le traitement à la semaine 54 a été significativement plus importante que celle des patients qui ont continué à recevoir des injections de pegaptanib : - 0,60 (p = 0,0041).

Dans cette étude, la proportion de patients traités pendant deux ans par pegaptanib à la dose de 0,3 mg, ayant perdu plus de 15 lettres d'acuité visuelle à l'échelle ETDRS, était significativement plus faible que pour les patients qui avaient arrêté le traitement après un an d'étude, soit respectivement 21 événements *versus* 35 événements (p < 0,05).

En raison de la non-disponibilité de valeur pour le p pour les autres critères cliniques testés dans la publication, il a été seulement observé et sans différence significative mise en évidence que la poursuite du traitement a limité la progression vers une cécité légale pour le sous-groupe de patients ayant une acuité visuelle à l'état initial, supérieure à 20/200.

Trente-cinq pour cent des 111 patients traités pendant deux ans contre 38 % des 116 patients dans le groupe n'ayant eu qu'un an de traitement et 55 % des 93 patients dans le groupe n'ayant jamais eu de traitement avaient une acuité visuelle finale inférieure à 20/200. Il est à noter que ces effectifs de patients ne correspondent pas aux effectifs de patients comparés pour les critères mesurés à 104 semaines.

De la même façon, il a été observé pour le pegaptanib, mais sans mise évidence de différence significative *versus* les injections simulées, une plus faible proportion de patients ayant une acuité visuelle stabilisée.

Tolérance au cours de l'étude VISION (103)

Aucune différence de fréquence d'événements indésirables systémiques n'a été constatée entre les patients traités par pegaptanib *versus* les patients traités par injections simulées : HTA (10 % dans tous les groupes) ; hémorragies (2 et 3 % respectivement pour les injections simulées et pour le pegaptanib) ; événements thromboemboliques (6 % dans tous les groupes). Le taux de décès était de 2 % pour tous les groupes de traitement.

Les événements oculaires et les événements oculaires sévères sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 44. Événements indésirables oculaires sous pegaptanib et injections simulées exprimés en % de patients

Événements oculaires en % de patients	Pegaptanib	Injections simulées
Douleurs oculaires	34 %	28 %
Corps flottants dans le vitré	33 % p < 0,001 %	8 %
Kératites ponctuées	32 %	27 %
Cataractes	20 %	18 %
Opacités dans le corps vitré	18 %	10 %
Inflammation de la chambre antérieure	14 % p < 0,001 %	6 %
Œdème de la cornée antérieure	10 %	8 %
Trouble visuel	13 %	11 %
Écoulement oculaire	9 %	8 %
Œdème de la cornée	10 %	7 %

Pour les deux groupes de traitement, les événements indésirables oculaires sévères ont été les suivants :

- deux hémorragies sévères oculaires (1,6 %) ont été déclarées dans le groupe de patients traités par des injections simulées et deux également dans le groupe de patients traités par 0,3 mg (3,4 %) ;
- un œdème maculaire sévère a été rapporté chez deux patients traités par des injections simulées (1,6 %) et chez un patient traité par 0,3 mg (1,7 %) ;
- deux patients traités respectivement par 0,3 mg et 0,5 mg ont présenté une inflammation oculaire évaluée à 2 + *versus* un patient traité par des injections simulées.

Sur les 890 patients ayant reçu une injection de pegaptanib :

- douze patients (dont un a présenté une baisse importante de l'acuité visuelle définie par une perte de 30 lettres ou plus) ont eu une endophtalmie dans la première année de l'étude (soit 1,3 % des patients) et huit de ces douze patients étaient concernés par une violation du protocole ;
- cinq patients (0,6 %) ont présenté une lésion traumatique de la cornée (dont un a présenté une baisse importante de l'acuité visuelle) ;
- six patients (0,7 %) ont présenté un décollement de la rétine.

Aucune différence n'a été observée concernant les événements non oculaires sévères entre les deux groupes de traitement par pegaptanib et par injections simulées. Les événements non oculaires sévères sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 45. Événements indésirables non oculaires sévères sous pegaptanib et injections simulées exprimés en % de patients

Événements indésirables non oculaires sévères en % de patients	Pegaptanib	Injections simulées
Troubles hypertensifs vasculaires	10 %	10 %
Hémorragies	2 %	3 %
Événements thromboemboliques	6 %	6 %
Décès	2 %	2 %

Les données de tolérance de la deuxième année de traitement sont référencées dans la publication VISION et sont résumées ci-dessous (105).

Tolérance au cours de l'étude VISION (105)

Les données de tolérance pour la deuxième année de suivi de l'étude VISION portaient sur un total de 1 024 patients répartis en trois cohortes :

- 425 patients pour la cohorte 1 ;
- 439 patients pour la cohorte 2 ;
- et 160 patients pour la cohorte 3.

Cohorte 1 (n = 425)

Les patients ont été randomisés dans le même groupe de traitement que celui de l'année précédente soit :

- pour la dose de 0,3 mg, n = 128 ;
- pour la dose de 1 mg, n = 126 ;
- pour la dose de 3 mg, n = 120 ;
- pour l'injection simulée n = 51.

Les événements indésirables observés lors de la deuxième année de traitement par pegaptanib ont été similaires à ceux décrits au cours de la première année.

Le pegaptanib a été bien toléré pour les trois doses de pegaptanib.

La proportion d'événements indésirables et l'arrêt du traitement ont été identiques chez les patients traités par pegaptanib et chez les patients recevant des injections simulées.

Les événements oculaires sous pegaptanib et injections simulées représentaient plus de 10 % des yeux à l'étude.

Les événements indésirables les plus courants sous traitement par le pegaptanib ont été :

- les douleurs oculaires (25 %) ;
- une augmentation de la pression intraoculaire (24 %) ;
- des kératites ponctuées (23 %) ;
- des corps flottants dans le vitré (22 %) ;
- quatre cas de décollement de la rétine, soit 1 %.

Les événements indésirables non oculaires sont survenus à la même fréquence dans les groupes sous traitement que dans le groupe sous injections simulées.

On note deux cas de décès survenus dans le groupe de sujets traités par pegaptanib (< 1 %).

Tableau 46. Événements indésirables non oculaires sévères sous pegaptanib et injections simulées (Cohorte 1 ; deuxième année de traitement) [n (%)]

Événements non oculaires sévères	Pegaptanib (n = 374)	Injection simulée (n = 51)
Accidents thromboemboliques	18 (5)	5 (1)
Artériel	13 (3)	4 (8)
Veineux	5 (1)	1 (2)
Événements thromboemboliques sévères	12 (3)	4 (8)
Artériel	9 (2)	3 (6)
Veineux	3 (1)	1 (2)
Troubles hypertensifs vasculaires	28 (7)	3 (6)
Hémorragies sévères	2 (1)	1 (2)

Cohorte 2 (n = 439)

Les patients ont été randomisés dans le groupe : « arrêt du traitement à l'étude » et observés durant la deuxième année de suivi. Dans ce groupe de patients, il a été rapporté un seul cas de décollement rhéomatogène de la rétine.

Cohorte 3 (n = 298)

Les patients recevant une injection simulée la première année de traitement ont été durant la deuxième année de traitement randomisés dans le groupe recevant une injection intravitréenne de pegaptanib.

Les effets indésirables graves liés à la procédure d'injection comprenaient :

- quatre cas d'endophtalmies ;
- deux cas de décollements de la rétine (rhéomatogène, exsudatif) ;
- et un cas de cataracte traumatique iatrogène.

Conclusion

L'incidence de l'endophtalmie a été de 0,10 % par injection, celle de la cataracte traumatique de 0,02 % par injection et celui du décollement de la rétine de 0,17 % par injection.

Sur les quatre cas d'endophtalmies, aucun cas n'a eu une perte de vision sévère (défini par une perte de 30 lettres ou plus).

Deux patients ont perdu moins d'une ligne d'acuité visuelle (≤ 5 lettres).

Dans le groupe des patients recevant le pegaptanib, il a été rapporté 11 cas d'hémorragies vitréennes, ce qui correspondait à une incidence de 0,27 % par injection.

Remarque du groupe de travail

L'amélioration des techniques d'injection, au cours de la première année d'étude, a permis une diminution de l'incidence d'endophtalmie.

Les recommandations évaluant le pegaptanib

Le *Royal College of Ophthalmologists* a publié en 2009 (3) des recommandations sur le traitement de la DMLA.

Le **RCO** (3) recommande pour le ranibizumab et le pegaptanib :

- le ranibizumab et le pegaptanib peuvent être utilisés pour traiter tous les néovaisseaux choroïdiens de localisation rétrofovéolaire ;
- bien qu'une comparaison directe ne soit pas disponible, le ranibizumab semble être le plus efficace des deux ;

- le RCO précise que l'évaluation technologique réalisée par le NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) indique que le traitement de choix pour les lésions néovasculaires avec une composante rétrofovéolaire est le ranibizumab 0,5 mg. Selon le RCO, le pegaptanib n'est pas recommandé par le NICE ;
- cependant, le pegaptanib peut être choisi s'il existe une allergie documentée au ranibizumab ou si les visites mensuelles imposées sont logistiquement impossibles. De plus, si un patient traité par pegaptanib a obtenu de bons résultats en termes d'acuité visuelle, ce traitement peut être continué ;
- en pratique, le RCO conclut que le traitement par pegaptanib réduit le risque de baisse d'acuité visuelle modérée à sévère, mais que la plupart des patients vont cependant perdre un peu d'acuité visuelle sur deux ans.

Recommandations de l'AAO de 2008 (4)

En 2008, l'*American Academy of Ophthalmology* (4) a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA.

Le pegaptanib est recommandé en injection intravitréenne à la dose de 0,3 mg dans les indications suivantes :

- en présence de néovaisseaux de localisation rétrofovéolaire nouveaux ou récidivants pour les lésions à prédominance classique jusqu'à 12 aires de disque optique en taille ;
- en présence de néovaisseaux occultes ou « *minimally classic* », avec une lésion \leq 12 aires de disque optique en taille, d'hémorragies sous-rétiniennes, associés à des néovaisseaux comprenant moins de 50 % de la lésion et/ou la présence de lipides et/ou si le patient a perdu plus de 15 lettres d'acuité visuelle durant les 12 semaines précédentes ;
- les patients devraient être informés de contacter rapidement leur médecin en cas de symptômes évocateurs d'une endophtalmie incluant une douleur ou une sensation d'inconfort oculaire, une aggravation d'une rougeur oculaire, une vision floue ou une diminution de la vision, une augmentation de la sensibilité à la lumière ou une augmentation du nombre de corps flottants (niveau de preuve [A : III]) ;
- les patients devraient revenir pour un examen et pour un retraitement toutes les six semaines selon les indications (niveau de preuve [A : III]) ;
- l'AAO recommande, pour le suivi du patient, de surveiller la vision de près monoculaire (lecture/ grille d'Amsler) (niveau de preuve [A : III]).

Les recommandations de l'ICO *Age-Related Macular Degeneration* (92)

En 2007, l'*International Council of Ophthalmology* indiquait pour la prise en charge de la DMLA :

Le pegaptanib est indiqué dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, avec un niveau de preuve 1 pour le traitement :

- des néovaisseaux choroidiens rétrofovéolaires, de découvertes récentes ou récurrentes ;
- des néovaisseaux classiques prédominants dont la taille est inférieure à 12 surfaces de disque optique ;
- des néovaisseaux *minimally classic* ;
- des néovaisseaux occultes purs (taille de la lésion inférieure à 12 surfaces de disque optique) ;
- des néovaisseaux associés à :
 - une hémorragie sous-rétinienne dont la taille est inférieure à 50 % de celle de la lésion néovasculaire,
 - des exsudats lipidiques,
 - une baisse d'acuité visuelle supérieure ou égale à 15 lettres durant les 12 semaines précédentes.

Conclusion générale sur le pegaptanib

L'efficacité du pegaptanib en injection intravitréenne toutes les six semaines à la dose de 0,3 mg, *versus* injections simulées, est démontrée (niveau de preuve 1, étude VISION) dans

le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires de la DMLA sur la stabilisation de l'acuité visuelle à un an (perte de moins de 15 lettres ETDRS).

La proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS a été plus importante dans le groupe pegaptanib 0,3 mg (n = 294) que dans le groupe témoin (n = 296) avec un taux de répondeurs de 70 % sous pegaptanib 0,3 mg *versus* 55 % sous injection simulée (critère principal), soit une différence de 15 % (analyse combinée).

Dans cette étude, des injections de pegaptanib *versus* injections simulées réduisent le risque de baisse d'acuité visuelle modérée à sévère après 54 semaines.

Le pegaptanib à la dose de 0,3 mg a entraîné un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres pour 6 % des patients *versus* 2 % des patients recevant des injections simulées ($p < 0,04$).

On peut noter que cet effet, quoique statistiquement significatif, peut être considéré comme cliniquement modeste (comparé notamment aux résultats visuels obtenus dans les études sur le ranibizumab, MARINA et ANCHOR).

Le pegaptanib, dans cette étude, a entraîné une réduction du risque de progression vers la cécité légale (acuité visuelle inférieure à 20/200) et a permis, pour une plus faible proportion de patients, une stabilité (perte \leq trois lignes ETDRS) d'acuité visuelle comparativement au groupe de patients n'ayant pas eu d'injection.

Recommandation

Il s'agit du premier médicament à activité anti-angiogénique qui a été indiqué dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Le pegaptanib dispose d'une AMM pour le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA depuis 2006.

A	L'efficacité du pegaptanib en injection intravitréenne toutes les six semaines à la dose de 0,3 mg a été démontrée dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires de la DMLA sur la stabilisation de l'acuité visuelle à un an (perte de moins de 15 lettres ETDRS).
----------	--

Le pegaptanib, dans une étude, a entraîné une réduction du risque de progression vers la cécité légale (acuité visuelle inférieure à 20/200) et a permis pour une plus grande proportion de patients une stabilité d'acuité visuelle (perte inférieure ou égale de 15 lettres) comparativement au groupe de patients n'ayant pas eu d'injection.

AE	Il est recommandé d'administrer 0,3 mg de pegaptanib toutes les six semaines (neuf injections par an) par injection intravitréenne dans l'œil atteint.
-----------	--

► Place des anti-VEGF dans la prise en charge de la DMLA exsudative

Les anti-VEGF en injection intravitréenne, en raison de leur efficacité pour prévenir la baisse de l'AV au cours de la DMLA exsudative rétrofovéolaire, sont le traitement de référence.

Les recommandations du RCO

Le *Royal College of Ophthalmologists* a publié en 2009 (3) des recommandations sur le traitement de la DMLA.

Le RCO (3) recommande pour le ranibizumab et le pegaptanib :

- le ranibizumab et le pegaptanib peuvent être utilisés pour traiter tous les néovaisseaux choroïdiens de localisation sous-fovéale ;
- bien qu'une comparaison directe ne soit pas disponible, le ranibizumab semble être le plus efficace des deux ;
- le RCO précise que l'évaluation technologique réalisée par le NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) indique que le traitement de choix pour les lésions néovasculaires

avec composante rétrofovéolaire est le ranibizumab 0,5 mg. Selon le RCO, le pegaptanib n'est pas recommandé par le NICE ;

- cependant, le pegaptanib peut être choisi s'il existe une allergie documentée au ranibizumab ou si les visites mensuelles imposées sont logistiquement impossibles. De plus, si un patient traité par pegaptanib a obtenu de bons résultats en termes d'acuité visuelle, ce traitement peut être continué ;
- en pratique, le RCO conclut que le traitement par pegaptanib réduit le risque de baisse d'acuité visuelle modérée à sévère, mais que la plupart des patients vont cependant perdre un peu d'acuité visuelle sur deux ans.

Rapport technologique de l'AAO (94)

Dans un rapport technologique de l'*American Academy of Ophthalmology* sur les anti-VEGF, publié en 2008 dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (94), les auteurs ont effectué une revue de la littérature.

Selon les auteurs de ce rapport technologique :

- la revue de la littérature disponible à ce jour suggère que les anti-VEGF délivrés par voie injectable intravitréenne constituent un traitement efficace et bien toléré pour la DMLA jusqu'à deux ans de suivi pour le pegaptanib et jusqu'à un an de suivi pour le ranibizumab ;
- il existe un fort niveau de preuve (niveau1) pour justifier cette conclusion pour le pegaptanib et le ranibizumab ;
- cependant, les données suggèrent que les résultats visuels sont supérieurs avec le ranibizumab qu'avec le pegaptanib et il n'y a pas de preuve définitive mettant en évidence une différence de tolérance entre les deux molécules.
- de ce fait, le pegaptanib n'est pas employé de façon courante dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ;
- contrairement au pegaptanib, le ranibizumab permet non seulement d'éviter les baisses sévères d'acuité visuelle (15 lettres ou plus), mais aussi augmente les chances de gain d'acuité visuelle (15 lettres ou plus) chez plus de 25 % des patients traités ;
- le pegaptanib dispose du plus long suivi disponible parmi les anti-VEGF. Les données le concernant indiquent que son profil de tolérance est acceptable en termes d'effets indésirables oculaires et non oculaires ;
- le pegaptanib présente un désavantage qui réside dans le fait que même s'il s'agit d'un médicament qui est efficace pour réduire le risque de perte d'acuité visuelle, il est peu susceptible d'entraîner une amélioration de l'acuité visuelle.

Le NICE (National Institute for Clinical Excellence) a publié en 2008 (93) une évaluation technologique médico-économique sur le ranibizumab et sur le pegaptanib dans le traitement de la DMLA. Le NICE (93) conclut pour le pegaptanib :

le pegaptanib n'est pas recommandé pour le traitement de DMLA exsudative. Les patients qui reçoivent actuellement pegaptanib quelque soit le type de lésions, ainsi que leurs médecins, devraient avoir l'option de continuer le traitement jusqu'à ce qu'ils considèrent qu'il est approprié de l'arrêter.

Le NICE cite pour apprécier l'efficacité du pegaptanib l'étude VISION (décrite plus haut (105)) en rappelant que le critère principal d'efficacité était la perte d'acuité visuelle de moins de 15 lettres sur l'échelle ETDRS à 54 semaines.

De façon statistiquement significative, plus de patients (70 %) dans le groupe traité par injection intravitréenne de pegaptanib 0,3 mg (dose de l'AMM) ont perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle ETDRS comparé au groupe recevant des injections simulées (55 %) (niveau de preuve 1).

Le NICE a discuté les résultats des essais contrôlés randomisés sur les anti-VEGF ranibizumab et pegaptanib en termes de gain d'acuité visuelle, reconnaissant l'importance

de cet élément pour les patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il indique qu'il existe des différences entre le ranibizumab et le pegaptanib sur ce point.

Dans les études sur le ranibizumab, on note une augmentation substantielle de la proportion de patients gagnant 15 lettres ou plus d'acuité visuelle ETDRS, alors que relativement peu de patients traités par pegaptanib ont obtenu une augmentation de plus de 15 lettres, comparé au groupe contrôle.

Le NICE a aussi discuté les résultats des essais contrôlés randomisés en termes de modification de l'acuité visuelle moyenne, rapportée comme le nombre moyen de lettres d'acuité visuelle gagné ou perdu dans les groupes traités comparés aux groupes recevant des injections simulées. Les résultats montrent qu'il y avait un gain moyen statistiquement significatif d'acuité visuelle avec le ranibizumab, alors que le pegaptanib ne faisait que réduire la perte moyenne de lettres.

Le NICE ne recommande pas l'utilisation du pegaptanib en première intention en raison du manque d'efficacité sur l'amélioration potentielle de l'acuité visuelle (gain de plus de 15 lettres ETDRS pour 6 % des patients traités par pegaptanib (103)).

Le NICE conclut, sur la base des preuves apportées par les études, que le ranibizumab est cliniquement plus efficace que le pegaptanib pour améliorer l'acuité visuelle des patients.

Remarque

Les recommandations (RCO de 2009 (3), l'AAO de 2008, (4), l'ICO de 2007 (92)), citées dans la section traitant du pegaptanib, précisent que le pegaptanib a une indication dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le NICE, dans une évaluation technologique médico-économique, et un rapport technologique de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (94) ne recommandent pas l'utilisation du pegaptanib en première intention, en raison du manque d'efficacité sur l'amélioration potentielle de l'acuité visuelle

Il est à noter qu'il n'y a pas à ce jour de publication disponible sur une étude de comparaison directe entre les deux traitements. L'évaluation technologique médico-économique du NICE utilise des données médico-économiques pour construire son rapport.

Revue *Cochrane* sur les anti-VEGF (106)

La revue *Cochrane* a été publiée en 2008 et a eu pour objectif d'étudier l'efficacité et la qualité de vie associées aux traitements par les anti-VEGF dans la forme néovasculaire de la DMLA.

Les études retenues dans cette revue étaient celles dans lesquelles un traitement anti-VEGF était comparé soit à un autre anti-VEGF, soit à une injection simulée, soit à l'absence de traitement.

Le pegaptanib a été évalué dans les études EOP 1003 et EOP 1004.

Les études EOP 1003 et EOP 1004 avaient comparé l'injection simulée *versus* l'injection intravitréenne de pegaptanib aux doses de 0,3 mg, 1 mg et 3 mg administrées toutes les six semaines durant une période de 48 semaines.

Le ranibizumab avait été évalué dans trois études : ANCHOR, FOCUS et MARINA.

Dans l'étude ANCHOR, trois types d'intervention étaient comparés :

- groupe 1 : 0,3 mg de ranibizumab associé à une simulation de photothérapie dynamique à la vertéporphine ;
- groupe 2 : 0,5 mg de ranibizumab associé à une simulation de photothérapie dynamique à la vertéporphine ;
- groupe 3 : injection intravitréenne simulée de ranibizumab associée à la photothérapie dynamique à la vertéporphine.

Dans l'étude FOCUS, deux types d'intervention étaient comparés : photothérapie dynamique à la vertéporphine associée à 0,5 mg de ranibizumab *versus* photothérapie dynamique à la vertéporphine associée à une injection intravitréenne simulée.

Dans l'étude MARINA, deux types d'intervention étaient comparés : l'injection intravitréenne de ranibizumab aux doses de 0,3 mg ou 0,5 mg *versus* l'injection intravitréenne simulée. Le critère principal d'efficacité évalué dans cette revue était la meilleure acuité visuelle corrigée après au moins une année de suivi.

Résultats

Les auteurs de la revue *Cochrane* n'ont pas pu réaliser de méta-analyse cumulative des résultats des études retenues sur les anti-VEGF, du fait de l'hétérogénéité du type d'intervention et des critères d'inclusion entre les essais sur le pegaptanib et ceux sur le ranibizumab.

Une méta-analyse des données des études sur le pegaptanib, EPO 1003 et EPO 1004, a été possible en raison de l'homogénéité du type d'intervention dans ces deux essais.

Selon cette revue *Cochrane*, les cinq essais cliniques inclus dans cette revue systématique étaient de bonne qualité méthodologique.

Aucun essai comparant directement le pegaptanib avec le ranibizumab n'avait pu être retrouvé par les auteurs de la revue.

Il n'y a pas de preuve directe que la stratégie de traitement par ranibizumab ou par pegaptanib soit plus efficace qu'une autre stratégie.

Les résultats de cette revue montrent l'efficacité du pegaptanib et du ranibizumab en termes de proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres ou plus par rapport à la stratégie simulée après un an de suivi :

- le nombre de sujets nécessaires calculé indiquait que, pour prévenir la perte de 15 lettres ou plus d'acuité visuelle chez un patient, sept patients avaient besoin d'être traités avec 0,3 ou 0,5 mg de pegaptanib. Ce nombre de sujets nécessaires calculé pour prévenir la perte de 15 lettres ou plus d'acuité visuelle était supérieur (quinze patients) pour la dose de 0,3 mg de pegaptanib ;
- pour le ranibizumab, quatre sujets avaient besoin d'être traités pour prévenir la perte de 15 lettres ou plus d'acuité visuelle chez un patient ;
- l'injection intravitréenne mensuelle du ranibizumab avait aussi permis d'observer une proportion plus importante de patients ayant gagné 15 lettres ou plus d'acuité visuelle par rapport à l'injection simulée à un an de suivi ;
- les effets bénéfiques de ces deux médicaments sur l'acuité visuelle étaient compatibles avec les effets sur le changement de la taille des lésions évaluées à l'angiographie à la fluorescéine ;
- d'après les informations disponibles sur les effets indésirables, il n'y avait pas plus de complications oculaires après l'injection intravitréenne des médicaments étudiés que pour l'injection intravitréenne effectuée avec d'autres médicaments.

Les résultats de cette revue systématique mettent en évidence l'efficacité du pegaptanib et du ranibizumab dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA.

Les effets bénéfiques des deux médicaments sont évidents en termes de proportion de patients ayant perdu 15 lettres ou plus.

La prise en compte des données de coûts et des effets indésirables avait été limitée dans les études menées dans cette revue systématique. Cependant, d'après les analyses complémentaires conduites par d'autres équipes, le ranibizumab présentait un meilleur rapport coût/utilité.

Conclusion de la revue

Chez les patients présentant la forme néovasculaire de la DMLA, le pegaptanib et le ranibizumab sont associés à une diminution du risque de perte d'acuité visuelle.

Le ranibizumab améliore également l'acuité visuelle d'un grand nombre d'yeux. Il n'y a pas de preuve directe que l'un de ces médicaments soit plus efficace que l'autre. Il n'a pas été trouvé d'essai clinique comparant directement le pegaptanib au ranibizumab.

Conclusion

Le premier traitement anti-VEGF utilisé dans la DMLA a été le pegaptanib en 2006. Il a permis d'obtenir, dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires (tous types confondus) de la DMLA, la stabilisation de l'acuité visuelle à un an (perte de moins de 15 lettres ETDRS) dans 70 % des cas (niveau de preuve 1), comparé à un groupe de patients recevant une injection simulée de la DMLA et/ou des formes traitées uniquement par photothérapie dynamique dont l'évolution est moins favorable (55 %).

Le pegaptanib a entraîné une réduction du risque de progression vers la cécité légale (acuité visuelle inférieure à 20/200) et a permis, pour une plus grande proportion de patients, une stabilité (perte inférieure ou égale à trois lignes ETDRS) d'acuité visuelle comparativement au groupe de patients n'ayant pas eu d'injection.

En 2007, deux études randomisées de niveau de preuve de type I (89, 90), traitant respectivement les néovaisseaux occultes et visibles, ont mis en évidence l'efficacité du ranibizumab en termes de stabilisation de l'acuité visuelle obtenue chez plus de 90 % des patients *versus* respectivement 64 % et 62 % avec les injections simulées, mais aussi en termes de gain d'acuité visuelle obtenu chez 33 % et 40 % des patients *versus* respectivement 4 % et 8 % avec les injections simulées.

Bien qu'une comparaison directe entre le ranibizumab et le pegaptanib ne soit pas disponible, **les résultats observés** des deux études pour le ranibizumab et une étude sur le pegaptanib sur un critère de gain d'acuité visuelle suggèrent que le ranibizumab serait plus efficace sur ce critère. En conséquence, cela peut expliquer que le ranibizumab soit « recommandé » en première intention.

Discussion du groupe de travail

La phrase « En conséquence, cela peut expliquer que le ranibizumab soit □recommandé□ en première intention » a été discutée car :

- 1) aucun test statistique mettant en évidence une différence entre ces deux traitements n'a été réalisé et ne permet d'amener à cette conclusion ;
- 2) seules des données d'observations sont disponibles ;
- 3) les études des deux médicaments ont recruté des populations différentes (type de DMLA) et ne sont pas comparables (cf. revue *Cochrane*).

Le NICE et le RCO s'appuient sur des données économiques et non uniquement sur des données médicales pour ne plus recommander le pegaptanib. Étant données les différences de populations recrutées dans les études concernées, cette recommandation sera fondée uniquement sur un accord professionnel.

Une recherche a été faite sur les données quantitatives de prescription de ranibizumab et de pegaptanib en France.

En 2011, est paru un rapport du Régime social des indépendants sur « La dégénérescence maculaire liée à l'âge : Description des pratiques en matière de diagnostic et de prise en charge. Action multirégionale de gestion du risque de 2011 » (107)

Les données utilisées ont été extraites de Medic RSI de 2010, document de suivi des dépenses de pharmacie réalisé annuellement par le groupe national de travail du RSI sur le codage des actes et des prestations.

Selon ce rapport en 2010, « Lucentis® possédait une quasi-exclusivité sur la thérapeutique : 95,1 % des prescriptions et 95,4 % du montant remboursé. Il avait atteint un niveau de prescription que Visudyne® n'avait jamais obtenu ».

« Le Lucentis® était utilisé pour 96,6 % des patients. Selon le rapport, 7,7 % des patients avaient présenté au remboursement en 2010 Lucentis® et Visudyne®.

La moyenne d'âge des patients était de 79,9 ans. Les prescriptions étaient effectuées très majoritairement par des ophtalmologues libéraux (75,1 %) ».

« Au total, ces trois produits représentaient en 2010 un montant remboursé par le RSI de 16,3 M€. Lucentis®, à lui seul, représentait un coût de 15,5 M€ pour le RSI.

Les remboursements de Visudyne® et Macugen® étaient, en comparaison, négligeables avec respectivement des montants de 0,6 et 0,2 M€ en 2010 ».

Conclusion : À ce jour, selon le rapport du Régime social des indépendants sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le Lucentis est majoritairement prescrit dans la DMLA en France par rapport au Macugen® et à la Visudyne®.

Recommandation

AE	Le pegaptanib à la dose de 0,3 mg a entraîné un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres, qui semble plus faible comparé aux résultats visuels obtenus dans les études sur le ranibizumab (en l'absence à ce jour de comparaison directe entre les deux principes actifs).
-----------	---

Les prescriptions du pegaptanib ont régressé au vu des résultats observés avec le ranibizumab⁷.

Modalités de suspension du traitement par anti-VEGF

AE	Concernant la poursuite ou l'interruption du traitement par anti-VEGF, il est proposé des critères qui initialement n'impliquaient que le traitement par ranibizumab. Ces critères peuvent être appliqués pour chacun des produits de cette classe thérapeutique.
-----------	---

⁷ À ce jour, selon le rapport du Régime social des indépendants sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge de 2010, le ranibizumab est majoritairement prescrit dans la DMLA en France par rapport au pegaptanib et à la Visudyne®.

AE	<p>Les critères suivants sont proposés pour suspendre temporairement le traitement par un anti-VEGF.</p> <p>Il n'a plus de signes d'activité de la lésion néovasculaire.</p> <p>La lésion est considérée comme inactive si :</p> <ul style="list-style-type: none">• absence de diffusion sur l'angiographie à la fluorescéine ou autre signe d'activité de la maladie ;• absence d'augmentation de la taille de la lésion ;• absence de nouvelle hémorragie ;• absence d'exsudats ;• absence de réapparition ou d'aggravation de signes d'activité néovasculaire en tomographie par cohérence optique ;• absence de nouvelle augmentation de taille de la lésion ou de nouveaux signes d'activité de la maladie depuis une interruption récente de traitement ; absence de baisse d'acuité visuelle attribuable à l'activité néovasculaire. <p>Cependant, en l'absence de ces critères, la poursuite du traitement peut être envisagée en cas de récurrences antérieures lors de la suspension du traitement.</p> <p>Il y a eu un ou plusieurs événement(s) indésirable(s) lié(s) à l'anti-VEGF ou à la procédure d'injection :</p> <ul style="list-style-type: none">• endophtalmie ;• décollement de rétine ;• inflammation sévère non contrôlée ;• infection péri-oculaire chronique ;• autre complication oculaire grave attribuable à l'anti-VEGF ou à la procédure d'injection ;• autre événement indésirable grave (par exemple nécessitant une hospitalisation).
-----------	--

Modalités d'arrêt définitif du traitement par anti-VEGF

AE	<p>Les critères suivants sont proposés pour arrêter définitivement le traitement par anti-VEGF en monothérapie.</p> <p>Réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie : un changement pour un autre anti-VEGF ou la photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine (PDT) est proposé.</p> <p>Meilleure acuité visuelle corrigée inférieure à 15 lettres sur l'échelle ETDRS dans l'œil traité lors de deux visites consécutives, attribuable à la dégénérescence maculaire liée à l'âge en l'absence d'autres pathologies : le cas des patients monophthalmes doit être évalué individuellement.</p> <p>Diminution de l'acuité visuelle de 30 lettres ou plus comparée à l'acuité visuelle de base et/ou à la meilleure acuité notée depuis le départ (en l'absence d'hématome sous-rétinien, de déchirure de l'épithélium pigmentaire) car cela peut traduire soit une inefficacité du traitement, soit un effet indésirable de celui-ci ou les deux.</p> <p>Signes de détérioration morphologique de la lésion malgré un traitement optimal :</p> <ul style="list-style-type: none">• augmentation progressive de la taille de la lésion en angiographie à la fluorescéine ;• aggravation des signes d'activité en tomographie en cohérence optique ;• apparition de nouvelles hémorragies, d'exsudats malgré un traitement optimum à trois visites consécutives.
-----------	--

► **Données de sécurité sur les anti-VEGF (ranibizumab, pegaptanib)**

Données de sécurité sur le ranibizumab

Selon le RCP de 2011 ® (88)

Encadré 7. Selon le RCP de 2011 du ranibizumab

« Au total, 1 315 patients ont constitué la population d'évaluation de la tolérance dans les trois études de phase III avec 24 mois de traitement par Lucentis et 440 patients ont été traités à la dose recommandée de 0,5 mg.

Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection comprennent des endophtalmies, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes.

Les autres événements oculaires graves observés chez les patients traités par Lucentis comprennent des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intraoculaire.

Les événements indésirables listés ci-dessous sont survenus à une incidence plus élevée (d'au moins 2 %) chez les patients traités par Lucentis 0,5 mg, comparativement à ceux recevant le traitement contrôle (injection simulée ou PDT par la vertéporfine) dans les trois études contrôlées de phase III FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) et FVF3192g (PIER).

Ils ont donc été considérés comme des effets indésirables potentiels du médicament.

Les données de tolérance décrites ci-dessous incluent également tous les événements indésirables (chez au moins 0,5 % des patients) suspectés d'être au moins potentiellement liés à la procédure d'injection ou au médicament chez les 440 patients (des trois études combinées) traités par 0,5 mg.

Les événements indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité ».

Encadré 8. Événements indésirables oculaires rapportés selon le RCP de 2011 du ranibizumab

Investigations	Très fréquents	Augmentation de la pression intraoculaire.
Affections oculaires	Très fréquents	Hyalite, décollement du vitré, hémorragie rétinienne, trouble visuel, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, sécrétion lacrymale accrue, blépharite, sécheresse oculaire, hyperhémie oculaire, prurit oculaire.
	Fréquents	Dégénérescence rétinienne, affection de la rétine, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, baisse de l'acuité visuelle, hémorragie vitréenne, affection vitréenne, uvéite, iritis, iridocyclite, cataracte, cataracte sous-capsulaire, opacification de la capsule postérieure,

		kératite ponctuée, abrasion de la cornée, effet Tyndall dans la chambre antérieure, vision trouble, hémorragie au point d'injection, hémorragie oculaire, conjonctivite, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, photophobie, gêne oculaire, œdème palpébral, douleur palpébrale, hyperhémie conjonctivale.
	Peu fréquents	Cécité, endophtalmie, hypogyne, hyphéma, kératopathie, synéchie de l'iris, dépôts cornéens, œdème cornéen, stries cornéennes, douleur au point d'injection, irritation au point d'injection, sensation intraoculaire anormale, irritation palpébrale.

Encadré 9. Effets indésirables liés à la classe selon le RCP de 2011 du ranibizumab

« Au cours des études de phase III, la fréquence globale des hémorragies non oculaires, un effet indésirable potentiellement lié à l'inhibition systémique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) était légèrement augmentée chez les patients traités par ranibizumab.

Cependant, il n'existait aucune homogénéité parmi les différentes hémorragies.

Il existe un risque théorique d'évènements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF. Un taux d'incidence faible d'évènements thromboemboliques artériels a été observé dans les essais cliniques avec Lucentis et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes de traitement ».

Remarque du groupe de travail

Actuellement, il n'y a pas de données disponibles pour relier les accidents thromboemboliques artériels à l'injection intravitréenne d'anti-VEGF.

Conclusion

Les études pivotales, les revues épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'incidence anormale d'accident vasculaire s'agissant d'une population âgée. L'étude CATT présentée ci-après dans la section traitant du bevacizumab a confirmé cet état de fait et conclut à la nécessité d'attendre le résultat d'autres études.

En présence d'une pathologie potentiellement cécitante, le GT incite à relativiser le risque d'accidents, dans la mesure où il demeure faible.

Aucune étude publiée jusqu'à présent ne démontre un risque accru d'accident thromboembolique en cas d'injection intravitréenne répétée d'anti-VEGF, quel que soit le produit injecté. La vigilance du prescripteur reste indispensable sur la survenue d'évènements indésirables graves.

Discussion du groupe de travail

Sur le risque accru d'accident thromboembolique en cas d'injection intravitréenne répétée d'anti-VEGF, le groupe de travail a souhaité, en l'absence de données publiées à ce jour, recommander de maintenir la notion de vigilance.

Selon le plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Lucentis® de l'Afssaps de 2007 (108) qui est présenté dans l'encadré ci-dessous.

Encadré 10. Plan de gestion de risque de Lucentis®

Les principaux événements oculaires graves dans les essais cliniques de phase III sur 859 patients exposés au Lucentis® sont liés à la procédure d'injection : endophtalmies, décollements de la rétine, déchirures rétinienne, hémorragies rétinienne et cataractes traumatiques survenues dans moins de 0,1 % des injections intravitréennes.

D'autres effets oculaires peuvent également survenir dans moins de 1 % des cas, telles que des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intra oculaire.

Ce plan de gestion de risque détaille les informations à donner aux patients :

« Il est indispensable d'informer le patient sur ces risques éventuels et de sensibiliser aux différents symptômes évoquant une complication nécessitant une prise en charge sans délai. Le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste dans la semaine qui suit l'injection afin de permettre un traitement précoce en cas de complication ».

« Le risque de survenue de réactions allergiques qui peuvent être graves après une injection intravitréenne ».

« Bien qu'une corrélation entre la survenue d'événements thromboemboliques artériels et après une exposition systémique à des inhibiteurs hautement puissants du VEGF ait été mise en évidence, aucun lien de causalité entre l'administration de Lucentis et la survenue de tels événements n'a pu être établi à ce jour ».

Il est recommandé de se référer au plan de gestion de risque de ranibizumab.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3dfa641b52375a16f70ecd7956880be2.pdf

Selon le rapport de la Commission de transparence de 2007 (95)

Il est commenté :

Encadré 11. Section Effets indésirables/Sécurité du rapport de la Commission de transparence de 2007

« Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) dans les trois études de phase III (MARINA, ANCHOR, PIER) ont été oculaires : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie rétinienne, augmentation de la pression oculaire, décollement du vitré, inflammation intraoculaire, irritation oculaire, cataracte, sensation de corps étranger dans l'œil, trouble visuel, blépharite, fibrose sous-rétinienne, hyperhémie oculaire, vision trouble/baisse d'acuité visuelle, sécheresse oculaire, hyalite ».

« Les effets indésirables graves liés à la procédure d'injection, survenus dans moins de 0,1 % des injections, comprennent des endophtalmies, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes.

D'autres événements oculaires graves ont été observés chez moins de 1 % des patients traités par ranibizumab. Ils comprennent des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intraoculaire.

En ce qui concerne les événements indésirables systémiques, une hypertension artérielle a été également fréquemment observée (> 10 %) ».

« Dans les études MARINA et ANCHOR, après un an de traitement, les événements indésirables graves (potentiellement associés aux effets systémiques anti-VEGF) ont été plus fréquents avec le ranibizumab 0,5 mg (3,8 - 5,7 %) et 0,3 mg (2,9 - 3,4 %) qu'avec les injections simulées (0,8 - 2,1 %). Ces effets ont été principalement des hémorragies et des accidents thromboemboliques (0,8 - 2,1 % avec les injections simulées ; 1,3 - 2,2 % avec le ranibizumab 0,3 mg et 2,1 - 4,3 % avec le ranibizumab 0,5 mg). Cette absence d'homogénéité entre les groupes pour la survenue de ces effets indésirables n'a pas été retrouvée après deux ans de traitement dans l'étude MARINA (3,8 % avec le ranibizumab 0,3 mg ; 4,6 % avec le ranibizumab 0,5 mg et 4,6 % avec les injections simulées) ».

« Cependant, depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en Europe, l'EMA et l'Afssaps ont été informées des résultats intermédiaires d'une étude de tolérance comparative (étude SAILOR) entre les doses 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab. Il s'agit d'une étude ouverte, prévoyant d'inclure 5 000 patients, dont les premiers résultats intermédiaires ont montré une incidence plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux avec le ranibizumab 0,5 mg (1,2 % [13/1 217]) qu'avec le ranibizumab 0,3 mg (0,3 % [3/1 176]).

Ces résultats intermédiaires ont fait l'objet aux USA de la diffusion par GENENTECH (titulaire de l'AMM de Lucentis aux USA) d'une lettre d'information aux ophtalmologistes ». « Après évaluation par l'EMA de nouveaux résultats intermédiaires, il s'avère que la différence précédemment observée entre les doses en termes d'accidents vasculaires cérébraux n'a pas été confirmée ».

« Lors de l'analyse finale, l'incidence des accidents thromboemboliques était de 0,7 % (ranibizumab 0,3 mg) et 1,2 % (ranibizumab 0,5 mg), mais la différence numérique entre les deux doses n'était pas statistiquement significative ».

« Les événements indésirables observés dans les études ont été principalement oculaires et liés à la procédure d'injection intravitréenne. Un plan de gestion des risques accompagnant la mise sur le marché du ranibizumab en Europe prévoit la surveillance particulière des effets indésirables thromboemboliques, ainsi que des effets inflammatoires intraoculaires (relation possible avec l'apparition d'anticorps anti-ranibizumab).

Une incidence plus importante d'effets indésirables systémiques thromboemboliques, en particulier des accidents vasculaires cérébraux, avec la dose de ranibizumab de 0,5 mg par rapport à la dose de 0,3 mg a été suspectée lors d'une première analyse intermédiaire de l'étude de tolérance américaine SAILOR, mais non confirmée dans une seconde analyse intermédiaire de l'EMA. Les résultats définitifs ne mettent pas en évidence de différence significative en termes de nombre d'effets indésirables entre les deux doses ».

Commentaire : les publications concernant l'étude SAILOR n'ont pu être retrouvées. Certaines des données ont été présentées durant un congrès, mais n'ont pas été publiées à ce jour.

Études

Une seule étude sur la tolérance a été sélectionnée : l'étude de Curtis (109)

Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding and stroke associated with therapies for Age-Related Macular Degeneration

L'étude Curtis *et al.*, 2010 (109), est une étude de cohorte américaine rétrospective, portant sur 146 942 patients bénéficiant de *Medicare* et évaluant l'association entre les traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les risques de décès, l'incidence de l'infarctus du myocarde, des hémorragies et des accidents vasculaires cérébraux. Il s'agit de patients traités en monothérapie par l'un des quatre traitements suivants : photothérapie dynamique à la vertéporphine, pegaptanib, bevacizumab ou ranibizumab entre 2005 et 2006.

Cette étude de tolérance, publiée en 2010, avait pour objectif d'étudier les associations entre les traitements de la DMLA et les risques de décès toutes causes, l'incidence de l'infarctus de myocarde, des hémorragies et des accidents vasculaires cérébraux, de cécité.

Méthode : il s'agissait d'une étude américaine de cohorte rétrospective portant sur 146 942 bénéficiaires d'assurance maladie américaine (*Medicare*), âgés de 65 ans et plus et ayant une demande de remboursement pour la DMLA.

Sur la base du traitement initial, les patients ont été répartis en quatre groupes de traitement. Le groupe contrôle était constitué de patients ayant reçu la photothérapie dynamique et les autres groupes avaient inclus les patients ayant reçu une injection intravitréenne soit de pegaptanib, soit de bevacizumab, soit de ranibizumab entre 2005 et 2006.

Les critères de jugement principaux étaient les associations entre la photothérapie, le pegaptanib, le bevacizumab et le ranibizumab et les risques de décès toutes causes, d'infarctus de myocarde, hémorragie-et d'accident vasculaire cérébral.

La durée de suivi pour toutes les analyses était d'une année. La comparaison deux à deux des groupes de traitement a été effectuée seulement s'il y avait une association significative dans le groupe de traitement pour $\alpha = 0,01$ et les intervalles de confiance pour les comparaisons étaient à 99 %.

Résultats

À l'inclusion, dans l'étude, trois quarts des sujets avaient l'hypertension artérielle (74-76 %), plus du tiers avait une coronaropathie et un quart des sujets présentait un diabète sucré (25-27 %).

Il y avait une différence statistiquement significative dans la prévalence des facteurs de comorbidités, mais cette différence n'était pas cliniquement significative.

L'utilisation de la photothérapie et du pegaptanib en première intention a diminué tout au long du suivi, tandis que le bevacizumab et le ranibizumab avaient augmenté sensiblement.

Événements indésirables	N° (%)				p
	PDT (n = 52 256)	Pegaptanib (n = 36 942)	Bevacizumab (n = 38 718)	Ranibizumab (n = 19 026)	
Mortalité (toutes causes)	1 648 (4,1)	1 052 (4,8)	1 324 (4,4)	647 (4,1)	0,001
Infarctus du myocarde	567 (1,3)	312 (1,3)	378 (1,2)	170 (1,1)	0,03
Hémorragie	2 432 (5,8)	1 455 (5,9)	1 719 (5,5)	943 (5,8)	0,21
Accident vasculaire cérébral	847 (2,0)	482 (2,0)	659 (2,1)	289 (1,8)	0,11

Après ajustement sur les caractéristiques des sujets et les facteurs de comorbidités à l'inclusion, il y avait une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour ce qui était de l'incidence cumulée de la mortalité toutes causes et des infarctus du myocarde.

Le risque de mortalité toutes causes était significativement moins élevé dans le groupe ranibizumab que dans le groupe photothérapie dynamique (risque relatif = 0,85 ; IC 99 % [0,75 - 0,95]) et dans le groupe pegaptanib (risque relatif = 0,84 ; IC 99 % [0,74 - 0,95]), $p < 0,001$.

Le risque d'infarctus du myocarde était significativement inférieur dans le groupe de traitement ranibizumab que dans le groupe photothérapie dynamique (OR = 0, 0,73 ; IC 99 % [0,58 - 0,92]), $p = 0,005$.

Pour le risque d'hémorragies et d'accidents vasculaires cérébraux au seuil $\alpha = 0,01$, il n'y avait aucune différence significative pour le test global entre les groupes de traitement.

Entre le bevacizumab et les autres groupes de traitement, il n'y avait pas de différence significative pour le risque de mortalité et d'infarctus du myocarde.

Tableau 48. Résultats à un an avec et sans ajustement des variables pour la comparaison entre le ranibizumab et le bevacizumab

Effet indésirable	N°événements indésirables/ N°(%) de patients dans le groupe traité		Risque relatif [IC 95 %]	
	Ranibizumab	Bevacizumab	Ajusté	Non ajusté
Mortalité toutes causes	647 /19 026 (4,1)	833/21 815 (4,7)	0,87 [0,76 - 0,99]	0,86 [0,75 - 0,98]
Infarctus du myocarde	170/19 026 (1,1)	227/21 815 (1,3)	0,84 [0,64 - 1,08]	0,83 [0,64 - 1,08]
Hémorragie	943/19 026 (5,8)	101/21 815 (5,6)	1,04 [0,92 - 1,16]	1,03 [0,92 - 1,16]
Accident vasculaire cérébral	289/19 026 (1,8)	405/21 815 (2,2)	0,80 [0,65 - 0,97]	0,78 [0,64 - 0,96]

Il n'existait pas de différence significative d'effets secondaires entre le ranibizumab et le bevacizumab. Les auteurs concluent que le bevacizumab et le ranibizumab ne sont pas associés à un risque accru de mortalité, d'infarctus du myocarde, d'hémorragie ou d'accidents vasculaires cérébraux comparés à la photothérapie dynamique et au pegaptanib.

Remarque du groupe de travail

La population bénéficiant de *Medicare* incluse dans cette étude n'est pas représentative d'une population générale et peut constituer un biais de sélection.

Conclusion : cette étude comportant des faiblesses méthodologiques (cohorte rétrospective portant sur des dossiers de patients ayant une demande de remboursement pour la DMLA, sans groupe contrôle) évoque, mais ne permet pas de pouvoir conclure sur un risque inférieur d'effets secondaires chez les sujets traités par IVT de ranibizumab.

Recommandations et évaluation technologique médico-économique

Recommandations de l'AAO, 2008 (4)

Selon les recommandations de l'AAO, 2008 (4), les complications possibles des injections de ranibizumab sont les suivantes :

- endophtalmie (< 1 % sur les deux ans de l'étude MARINA, *idem* pour l'étude ANCHOR) ;
- décollement de rétine (< 0, % des cas traités pendant la première année de traitement) ;
- cataracte traumatique (0,1 % des cas traités pendant la première année de traitement).

En plus de cette liste, d'autres effets indésirables ont été rapportés de façon plus fréquente dans le groupe traité par ranibizumab que dans le groupe contrôle :

- hémorragie sous-conjonctivale ;

- douleur oculaire, corps flottants ;
- augmentation de la pression intraoculaire dans les 60 minutes suivant l'injection, inflammation intraoculaire.

Pendant la première année de l'étude MARINA et ANCHOR, le taux d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral était plus important dans le groupe ranibizumab 0,5 mg que dans le groupe contrôle (respectivement 2,9 % et 1,3 %). Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives et n'étaient pas retrouvées lors du suivi à deux ans.

Évaluation technologique médico-économique NICE, 2008 (93)

Selon l'évaluation technologique médico-économique du NICE en 2008 (93), les effets indésirables classiquement associés au ranibizumab incluent : hémorragies conjonctivales, douleur oculaire, corps flottants, augmentation de la pression intraoculaire, irritation oculaire, décollement du vitré, inflammation intraoculaire, cataracte, sensation de corps étranger, trouble visuel, blépharite, fibrose sous-rétinienne, hyperhémie oculaire, flou visuel/baisse d'acuité visuelle, sécheresse oculaire, hyalite.

Conclusion sur la tolérance sur le ranibizumab

Il est indispensable de séparer les effets indésirables liés à l'injection des effets liés au produit injecté.

Les effets indésirables oculaires graves liés à l'injection sont exceptionnels (DR, endophtalmie, cataracte, hémorragie intravitréenne). Les recommandations concernant les techniques d'injection ont pour but de les maintenir à un niveau très faible.

Les patients doivent bénéficier d'une information sur les risques potentiels liés à l'injection.

Le groupe de travail rappelle que l'évolution spontanée de la DMLA exsudative est la cécité légale. Les travaux publiés jusqu'à ce jour n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative de ce risque dans une population majoritairement âgée. Le ranibizumab ayant pour but de limiter la prolifération néovasculaire, le risque d'accidents vasculaires doit être particulièrement surveillé.

Il est recommandé de se référer au site de l'Afssaps et au site de l'EPAR du ranibizumab :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000715/WC500043548.pdf (88)

Données de tolérance sur le pegaptanib

Encadré. Selon le RCP EPAR disponible en 2011 (102)

« Macugen a été administré à 892 patients pendant un an lors d'études contrôlées (nombre total d'injections : 7 545, nombre moyen d'injections/patient : 8,5), à des doses de 0,3 mg, 1 mg et 3 mg.

Un profil de tolérance similaire a été observé avec les trois doses.

Sur les 295 patients qui ont été traités pendant un an avec la dose recommandée de 0,3 mg (nombre total d'injections : 2 478, nombre moyen d'injections/patient : 8,4) :

- 84 % des patients ont présenté un événement indésirable jugé par les investigateurs comme étant lié à la procédure d'injection ;
- 3 % des patients ont présenté un événement indésirable grave potentiellement lié à la procédure d'injection ;
- 1 % ont présenté un événement indésirable qui a entraîné l'arrêt du traitement étudié et qui était potentiellement lié à la procédure d'injection ;
- 27 % des patients ont présenté un événement indésirable, jugé par les investigateurs comme étant lié au médicament étudié ;
- deux patients (0,7 %) ont présenté des événements indésirables graves potentiellement liés au médicament étudié. Un de ces patients a présenté un anévrisme aortique ; l'autre a présenté un décollement de rétine et une hémorragie
- rétinienne ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les événements indésirables oculaires graves rapportés chez les patients traités par Macugen

comprennent :

- des endophtalmies (12 cas, 1 %) ;
- des hémorragies rétiniennes (3 cas, < 1 %) ;
- des hémorragies vitréennes (2 cas, < 1 %) ;
- des décollements de rétine (4 cas, < 1 %).

Les données de tolérance décrites ci-dessous résument tous les événements indésirables potentiellement liés à la procédure et au médicament chez les 295 patients du groupe traité à 0,3 mg.

Trois cent soixante quatorze (374) patients ont reçu un traitement continu par Macugen sur une période allant jusqu'à deux ans (128 patients à 0,3 mg, 126 patients à 1 mg et 120 patients à 3 mg). Les données de tolérance globales étaient concordantes avec les données de tolérance à un an et aucun nouveau signal n'est apparu. Parmi les 128 patients qui avaient été traités jusqu'à deux ans avec la dose recommandée de 0,3 mg (nombre total d'injections la deuxième année : 913 ; nombre moyen d'injections la deuxième année : 6,9), il n'a pas été observé d'augmentation significative de la fréquence des événements indésirables comparativement à la fréquence observée pendant la première année.

Encadré. Après commercialisation, le RCP EPAR disponible en 2011 (102) fait mention :

« De rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont œdème de Quincke, ont été rapportés plusieurs heures après l'administration intravitréenne de pegaptanib, ainsi que divers médicaments administrés dans le cadre de la procédure de préparation à l'injection ».

Le tableau ci-dessous présente certains effets indésirables oculaires très fréquents et fréquents du pegaptanib qui ont été rapportés d'après le RCP de février 2011.

Tableau 49. Effets indésirables oculaires rapportés du Pegaptanib d'après le RCP de février 2011 (102)

Affections oculaires	Très fréquents	Inflammation de la chambre antérieure, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, kératite ponctuée, corps flottants et opacification du corps vitré.
	Fréquents	Sensations anormales dans l'œil, cataracte, hémorragie conjonctivale, hyperhémie conjonctivale, œdème conjonctival, conjunctivite, dystrophie de la cornée, atteinte de l'épithélium cornéen, affection de l'épithélium cornéen, œdème cornéen, sécheresse oculaire, endophtalmie, écoulement oculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, prurit oculaire, rougeur oculaire, gonflement de l'œil, œdème de la paupière, sécrétion lacrymale accrue, dégénérescence maculaire, mydriase, gêne oculaire, hypertension oculaire, hématome péri-orbital, photophobie, photopsie, hémorragie rétinienne, vision floue, baisse d'acuité visuelle, trouble visuel, décollement du corps vitré et affection du corps vitré.
	Peu fréquents	Asthénopie, blépharite, conjunctivite allergique, dépôts cornéens, hémorragie oculaire, prurit des paupières, kératite, hémorragie du corps vitré, altération des réflexes pupillaires, abrasion de la cornée, exsudats rétiens, ptôse de la paupière, cicatrice rétinienne, chalazion, érosion cornéenne, baisse de la pression intraoculaire, réaction au site d'injection, vésicules au site d'injection, décollement de la rétine, affection de la cornée, occlusion de l'artère rétinienne, déchirure de la cornée, ectropion, trouble du mouvement oculaire, irritation de la paupière, hyphéma, affection de la pupille, affection de l'iris, ictère oculaire, uvéite antérieure, dépôt oculaire, iritis, excavation du nerf optique, déformation

		pupillaire, occlusion de la veine rétinienne et prolapsus du corps vitré.
--	--	---

Selon les données les plus récentes disponibles à ce jour dans le texte officiel du RCP 2011 sur le pegaptanib, l'endophtalmie et la cataracte sont rapportées comme fréquentes et le décollement de la rétine et l'occlusion de l'artère rétinienne comme peu fréquents.

Remarque

Selon le groupe de travail, les complications exceptionnelles (< à 1 %) sont l'endophtalmie, la cataracte traumatique, le décollement de la rétine, l'occlusion de l'artère centrale de la rétine. Les protocoles d'injection n'étaient pas codifiés avec la rigueur de 2011 (cf. Afssaps), ce qui contribue à expliquer le taux anormalement élevé de complications liées à l'injection.

Selon la mise au point sur le bon usage du Macugen® rédigée par l'Afssaps en 2006 (110) qui est présentée dans l'encadré ci-dessous.

Encadré 12. Selon la mise au point sur le bon usage du Macugen® (110)

Les risques oculaires potentiellement liés à l'injection intravitréenne de pegaptanib ou au médicament sont :

- endophtalmie (incidence 0,1-0,2 % par injection) ;
- hémorragie intravitréenne pouvant survenir immédiatement (le jour de l'injection) ou de façon retardée ;
- décollement de la rétine ;
- élévation de la pression intraoculaire, généralement transitoire ;
- cataracte post-traumatique.

Les autres risques :

- hypersensibilité ;
- réactions anaphylactiques, telles que rash généralisé, œdème de Quincke, bronchospasme.

Cette mise au point précise également les conditions de sécurité à respecter pour l'injection intravitréenne de pegaptanib, des recommandations sur les informations à transmettre au patient.

Les extraits des données de tolérance de l'avis de la Commission de transparence de la HAS en 2007 (111) sont présentés dans l'encadré ci-dessous.

Encadré 13. Extrait de l'avis de la Commission de transparence sur le pegaptanib (111)

« Chez les patients des études EOP1003 et EOP1004 traités par 0,3 mg de pegaptanib pendant un an, les effets indésirables observés ont été principalement oculaires et jugés comme liés au traitement par Macugen, principalement à la procédure d'injection.

En effet, 84 % des patients ont eu un événement indésirable jugé par les investigateurs comme étant lié à la procédure d'injection, 3 % des patients ont eu un événement indésirable grave potentiellement lié à la procédure d'injection et 1 % ont eu un événement indésirable qui a entraîné l'arrêt du traitement et qui était potentiellement lié à la procédure d'injection. Vingt-sept pour cent des patients ont eu un événement indésirable jugé comme lié au pegaptanib. Pour deux patients (0,7 %), l'événement potentiellement lié au pegaptanib était grave : il s'agissait chez l'un, d'un anévrysme aortique et chez l'autre, d'un décollement de rétine avec hémorragie rétinienne ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les événements indésirables oculaires les plus fréquents ont été les suivants : douleur oculaire, corps flottants dans le vitré, kératite ponctuée, cataracte iatrogène, perte d'acuité visuelle, opacités dans le corps vitré, inflammation de la chambre antérieure, élévation de la pression intraoculaire et troubles visuels.

Les élévations de la pression intraoculaire légères ou plus importantes (> 10 mmHg chez

6-11 % des patients) consécutives à l'injection intravitréenne étaient prévisibles et ont été traitées.

Les événements indésirables oculaires graves rapportés chez les patients traités par Macugen comprennent des endophtalmies (12 cas, 1 %), des hémorragies rétinienne (3 cas, < 1 %), des hémorragies intra vitréennes (2 cas, <1 %) et des décollements de rétine (4 cas < 1 %). Ces événements ont été jugés liés à la procédure d'injection.

Les résultats de tolérance au cours de la 2^{ème} année de traitement n'ont pas modifié le profil de tolérance.

Dans le cas des endophtalmies, un amendement au protocole d'injection (utilisation d'un champ stérile similaire à celui utilisé en routine pour la chirurgie intraoculaire et administration d'un antibiotique local en pré-injection) a été introduit après la 1^{ère} année de traitement. Le taux d'endophtalmies est passé de 0,16 % (12 cas / 7 545 injections) la première année à 0,10 % (4 cas / 4 091 injections) au cours de la 2^{ème} année de traitement ».

Recommandations de l'AAO, 2008 (4)

Selon les recommandations de l'AAO, 2008 (4), les complications possibles lors d'injections de pegaptanib sont les suivantes :

- endophtalmie (1,3 % des cas traités durant la première année) ;
- cataracte traumatique (0,6 % des cas traités pendant la première année de traitement) ;
- décollement de la rétine (0,7 % des cas traités pendant la première année de traitement) ;
- de rares cas de réactions d'anaphylaxie, de réactions anaphylactoïdes incluant un œdème ont été rapportés après l'approbation donnée par la FDA.

Certains événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par le pegaptanib que par le groupe témoin : douleur oculaire, corps flottants dans le vitré, kératite ponctuée, inflammation de la chambre antérieure, opacités dans le corps vitré, cataracte, inflammation de la chambre antérieure, trouble visuel, écoulement oculaire, œdème de la cornée.

Conclusion sur la tolérance du pegaptanib

Il est conseillé de se référer aux données de tolérance de l'Afssaps et de l'EMA.

Les événements indésirables oculaires graves rapportés suite à l'injection intravitréenne de pegaptanib comprennent fréquemment des endophtalmies, des hémorragies rétinienne et peu fréquemment, des hémorragies vitréennes, des décollements de rétine.

La plupart de ces événements indésirables oculaires graves ont été considérés comme liés à la procédure d'injection.

Remarque du groupe de travail

Les conditions initiales d'injection intravitréenne des études qui concernaient le Macugen n'appliquaient pas les conditions d'asepsie requises, ce qui pourrait expliquer les taux anormalement élevés d'accidents infectieux. Avec l'amélioration des techniques d'injection et le respect des règles d'asepsie, l'accident qu'est l'endophtalmie doit être rare. L'hémorragie rétinienne peut être due à l'injection ou à l'évolution de la pathologie.

D'autres événements oculaires ont été rapportés, par exemple :

- très fréquemment, une élévation de la pression intraoculaire, généralement transitoire ;
- une inflammation de la chambre antérieure, une douleur oculaire, des kératites ponctuées, des corps flottants et des opacités du corps vitré ;
- fréquemment, des cataractes.

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont l'œdème de Quincke, ont été observées après commercialisation et sont de fréquence indéterminée.

Remarque du groupe de travail

La survenue de cataracte est fréquente dans cette catégorie de population, puisqu'elle est liée à l'âge. En revanche, les cataractes post-traumatiques sont exceptionnelles. Les autres complications oculaires sont moins graves : prurit oculaire, larmoiement, hémorragie sous-conjonctivale, érosion cornéenne.

Les publications rapportant les complications dues au passage systémique ne mettent pas en évidence un taux anormal d'accidents vasculaires comparé à une population témoin eu égard à l'âge des patients.

En raison de la révision quinquennale du RCP qui est en cours de finalisation, ces données seront à mettre à jour.

Il est rappelé :

- que le traitement par pegaptanib doit être exclusivement administré par des ophtalmologistes expérimentés dans les injections intravitréennes ;
- l'importance de respecter les conditions de sécurité et notamment les règles d'asepsie pour l'injection intravitréenne de pegaptanib.

Il est recommandé d'informer le patient sur la survenue d'éventuels événements indésirables graves et des signes et symptômes qui doivent le conduire à revenir consulter son médecin.

Il est recommandé de se référer au site de l'Afssaps et de l'EPAR pour se tenir informé des données de tolérance du pegaptanib qui sont régulièrement mises à jour.

L'EPAR est accessible sur :

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000620/WC500026216.pdf (102)

Discussion du groupe de travail

Le groupe de travail a discuté des fréquences d'événements oculaires et a souhaité :

- expliquer le taux élevé d'événements infectieux constaté dans les études ;
- expliquer la fréquence de cataractes qui sont liées à l'âge ;
- préciser que les hémorragies pouvaient être liées à l'injection ou à la maladie.

Recommandation

AE	Les contre-indications absolues du ranibizumab, mentionnées dans les RCP, sont : <ul style="list-style-type: none">• hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;• présence d'une infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée ;• présence d'une inflammation intraoculaire active sévère. En présence d'une de ces contre-indications, il est recommandé de prescrire un traitement alternatif (chapitre 1.12).
-----------	--

AE	Les contre-indications absolues du pegaptanib, mentionnées dans les RCP, sont : <ul style="list-style-type: none">• hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;• présence d'une infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée.
-----------	---

AE	Les événements indésirables oculaires les plus fréquents sont les suivants : douleur oculaire, corps flottants dans le vitré, kératite ponctuée, cataracte iatrogène, perte d'acuité visuelle, opacités dans le corps vitré, inflammation de la chambre antérieure, élévation de la pression intraoculaire et troubles visuels. Les complications exceptionnelles (inférieures à 1 %) sont : l'endophtalmie, la cataracte traumatique, le décollement de la rétine, l'occlusion de l'artère centrale de la rétine. Les études pivotales et les revues épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'incidence anormale d'accidents vasculaires s'agissant d'une population âgée.
-----------	---

L'étude CATT présentée ci-après dans la section traitant du bevacizumab a confirmé cet état de fait et permet de conclure à la nécessité d'attendre le résultat d'autres études.

AE En présence d'une pathologie potentiellement cécitante, il est recommandé au prescripteur d'évaluer le bénéfice/risque de la prescription d'un anti-VEGF, notamment pour le risque d'accidents thromboemboliques, qui reste, à ce jour, considéré comme faible.

Aucune étude publiée jusqu'à présent ne démontre un risque accru d'accidents thromboemboliques en cas d'injections intravitréennes répétées d'anti-VEGF, quel que soit le produit injecté. Néanmoins, la vigilance du prescripteur reste indispensable sur la survenue d'événements indésirables graves oculaires et systémiques.

Pour obtenir une mise à jour des données de tolérance sur les anti-VEGF, il est recommandé de se référer au site de l'Afssaps et au site de l'EMA, qui diffuse des informations sur ces produits en langue française⁸.

► **Anti-VEGF hors AMM : le bevacizumab**

Le bevacizumab comprend le fragment actif du ranibizumab, ce qui explique l'intérêt des ophtalmologistes pour son usage dans les mêmes indications que le ranibizumab. Le bevacizumab ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens associés à une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

En tout premier lieu, il est rappelé que le point d'information suivant a été rédigé par l'Afssaps en septembre 2009 sur l'utilisation hors AMM d'Avastin® en ophtalmologie et présent sur le site de l'Afssaps.

Encadré 14. Point d'information de l'Afssaps sur l'Avastin® de septembre 2009 (112)

« Avastin® (bevacizumab) est un anticorps monoclonal humanisé qui agit contre toutes les isoformes du VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire). Cette spécialité a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne en janvier 2005 dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique, en injection intraveineuse. Avastin® est un médicament réservé à l'usage hospitalier et inscrit sur la liste hors GHS. Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie. Son mode d'action anti-VEGF, identique à celui des médicaments ayant une AMM en ophtalmologie (Macugen® et Lucentis®), conduit des ophtalmologistes à utiliser Avastin en injections intravitréennes dans le traitement des atteintes oculaires avec néovascularisation, telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Dans le traitement de la DMLA, seuls les médicaments suivants (cf. annexe) bénéficient d'une AMM : Lucentis® (ranibizumab), Macugen® (pegaptanib) et Visudyne® (vertéporphine). En dehors de la DMLA, Avastin® est également administré dans des pathologies pour lesquelles Lucentis® et Macugen® ne sont pas autorisés (incluant rétinopathie diabétique proliférative, néovaisseaux choroïdiens maculaires en dehors de la DMLA, occlusions veineuses rétiniennes). L'Afssaps souhaite attirer votre attention sur les points suivants :

⁸Site de l'EPAR pour le ranibizumab : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000715/WC500043548.pdf

Site de l'EPAR pour le pegaptanib : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000620/WC500026216.pdf

1/ La forme pharmaceutique actuelle d'Avastin® n'est pas adaptée à une administration intravitréenne.

La forme pharmaceutique actuellement disponible d'Avastin® (Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion) n'est indiquée que pour le traitement des cancers et est réservée à l'usage hospitalier. Aussi est-il nécessaire de disposer de données concernant la stabilité et les conditions de préparation d'Avastin® dans l'objectif d'une administration intravitréenne.

Aujourd'hui, des incertitudes persistent quant à :

1. La stabilité

Les données bibliographiques disponibles sur la stabilité d'Avastin® ont été analysées par l'Afssaps et ont permis de montrer une sensibilité du produit à la lumière et à la congélation. Il a également été constaté une formation d'agrégats partiellement réversibles lorsque la solution d'Avastin® est soumise à un stress mécanique (agitation). Il n'a pas été observé d'altérations importantes à 20°C, mais la conservation d'Avastin® pendant plusieurs jours à 37°C a conduit à une augmentation progressive des agrégats.

À ce jour, ces données de stabilité sont donc insuffisantes : c'est la raison pour laquelle la Direction des laboratoires et des contrôles de l'Afssaps réalise des études de stabilité de la solution, notamment lorsque celle-ci est reconditionnée en seringue.

2. Les conditions d'asepsie

La spécialité Avastin® ne contenant pas de conservateur, sa préparation et son conditionnement en seringue ne devraient donc s'effectuer que dans des conditions optimales d'asepsie dans des locaux adaptés, sous hotte à flux laminaire ou isolateur.

2/ Le bénéfice d'Avastin® en ophtalmologie n'est pas clairement démontré à ce jour.

Avastin® possède une structure chimique proche de celle de Lucentis®, le ranibizumab étant une fraction modifiée de bevacizumab. Cette similarité entre les deux molécules a amené les praticiens à considérer qu'Avastin® pouvait être efficace dans les indications ophtalmologiques, en particulier dans le traitement de la DMLA.

Toutefois, les données disponibles sur le sujet apportent un niveau de preuve insuffisant (études non comparatives, en ouvert, pendant trois mois au maximum). De plus, aucune étude de détermination de dose ni de rythme d'administration n'a été menée.

3/ Les données de sécurité d'emploi d'Avastin® en ophtalmologie sont encore limitées.

Les données internationales de pharmacovigilance, issues de la notification spontanée, ainsi que celles de la littérature sont limitées, en raison probablement d'une forte sous-notification des effets indésirables survenant dans cette utilisation hors AMM.

Cependant, elles mettent en évidence que cette utilisation est associée à un risque d'endophtalmies/uvéites (lié à la procédure d'injection) et de déchirure ou décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

Des cas d'effets indésirables thrombotiques ont également été rapportés comme avec les autres médicaments inhibiteurs du VEGF.

Récemment, il a aussi été rapporté au Canada des cas d'inflammations oculaires sévères et d'endophtalmies non infectieuses faisant suite à une administration intravitréenne d'Avastin® : les symptômes incluaient irritation oculaire, photophobie, vision floue et une sensation de corps flottants associés à des réactions cellulaires antérieures et postérieures avec une présence occasionnelle de fibrine dans la chambre antérieure de l'œil.

Compte tenu de l'utilisation hors AMM et des incertitudes évoquées plus haut, un essai multicentrique est mis en place par les Hospices civils de Lyon à la demande des autorités de Santé.

Cet essai (GEFAL, Groupe d'évaluation français Avastin *versus* Lucentis) a pour objectif de montrer la non-infériorité d'Avastin® par rapport à Lucentis® en termes d'efficacité clinique à 12 mois sur l'acuité visuelle de patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire.

Des centres hospitaliers publics, des cliniques et des cabinets privés dispersés sur le territoire français participeront à l'étude GEFAL. Il est prévu d'inclure un nombre total de patients de 600 patients.

Le protocole prévoit une injection intravitréenne mensuelle systématique pendant les trois premiers mois (à la posologie de 1,25 mg par injection pour Avastin® et 0,5 mg par injection pour Lucentis®), puis une phase de surveillance standardisée des patients pendant neuf mois avec la possibilité de nouvelles injections selon des critères cliniques et angiographiques prédéterminés. La durée totale de l'étude sera de trois ans avec un début des inclusions au printemps 2009.

Dans cette étude, il est recommandé qu'un flacon d'Avastin® (conservé au réfrigérateur entre

+ 2-8°C) ne donne lieu qu'à la préparation d'une seule seringue destinée à un patient, le reste de solution devant être éliminé. La seringue d'Avastin® est préparée de façon aseptique dans des locaux adaptés, sous hotte à flux laminaire ou isolateur par la PUI autorisée au sein des établissements de santé, et conservée au réfrigérateur. Les administrations d'Avastin® et de Lucentis® seront effectuées dans les 12 heures suivant la préparation des seringues.

Des études sont également projetées ou déjà en cours afin d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérance d'Avastin® dans le traitement de la DMLA dans d'autres pays européens (Grande-Bretagne, Allemagne, Autriche, Espagne) ainsi qu'aux États-Unis.

- Dans l'attente des résultats de ces études, l'AFSSAPS rappelle l'existence de médicaments autorisés après évaluation pour le traitement de la DMLA et conseille la prudence dans l'utilisation d'Avastin® en intravitréen.
- Les indications constatées en ophtalmologie pour lesquelles aucune spécialité n'est autorisée font l'objet d'une évaluation par l'Afssaps. Les résultats de cette évaluation seront communiqués ultérieurement.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être lié à la prise d'Avastin®, doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.ansm.sante.fr) ».

Commentaire

Le bevacizumab est un produit qui n'a pas l'AMM dans la DMLA et dont la forme pharmaceutique n'a pas été conçue pour une injection intravitréenne.

Il est rappelé que le bevacizumab, évalué dans l'étude française en cours (GEFAL), utilise un flacon de bevacizumab par patient qui ne passe pas par une phase de conditionnement, afin d'éliminer au maximum les risques de contamination liée au fractionnement et au reconditionnement du bevacizumab en vue d'une injection intravitréenne.

Encadré 15. Point d'information de l'Afssaps sur l'Avastin® septembre 2011 (113)

Sur le bevacizumab, l'Afssaps a publié, en septembre 2011, le point d'information suivant :
Avastin : données récentes sur l'utilisation hors AMM en ophtalmologie - Point d'information
16/09/2011

« Avastin (bevacizumab) est un médicament anticancéreux qui est proche, de par son mode d'action, de certains médicaments utilisés en ophtalmologie pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Des travaux de recherche clinique sont en cours pour préciser l'intérêt du médicament dans cette indication, non autorisée en Europe. Au vu de premiers résultats encourageants, l'Afssaps a sollicité le laboratoire Roche, qui ne souhaite pas entreprendre, à ce stade, de développement d'Avastin en ophtalmologie.

Avastin (bevacizumab) est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire), utilisé par voie intraveineuse pour le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. Ce médicament est autorisé, dans tous les pays de l'Union européenne, depuis janvier 2005. Il est réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux médecins compétents en cancérologie.

Du fait de son mode d'action anti-VEGF, identique à celui de médicaments ayant une AMM pour la prise en charge de la DMLA, son utilisation en injections intravitréennes dans le traitement des atteintes oculaires avec néovascularisation fait actuellement l'objet de plusieurs travaux de recherche clinique, dont une étude coordonnée par les Hospices civils de Lyon, intitulée GEFAL. 1. La publication récente des résultats à un an d'une autre étude collaborative, menée aux États-Unis, montre que l'efficacité du bevacizumab dans la DMLA serait équivalente à celle du ranibizumab (Lucentis), produit de référence dans cette indication.

Au vu de ces premiers résultats, l'Afssaps a interrogé le laboratoire Roche (16/09/2011), qui commercialise Avastin en France, sur l'opportunité de mettre au point une forme de ce médicament adaptée à son injection par voie intravitréenne, notamment pour éviter les risques liés à son reconditionnement ».

« Le laboratoire Roche formule toutefois des réserves sur la méthodologie de l'étude américaine et sur la tolérance du produit lors de son utilisation en ophtalmologie, qui ne permettraient pas d'envisager le développement d'Avastin dans cette indication (16/09/2011) ».

Pour toute information complémentaire, il est recommandé de se référer au site de l'Afssaps :

<http://www.ansm.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Avastin-donnees-recentes-sur-l-utilisation-hors-AMM-en-ophtalmologie-Point-d-information>

L'analyse de la littérature sur le bevacizumab a fait ressortir 95 publications sur les anti-VEGF, parmi lesquelles 30 publications évaluant dans un essai le bevacizumab utilisé dans la DMLA ont été sélectionnés.

Les études résumées ci-dessous ne peuvent être retenues pour évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab dans les néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge pour les raisons présentées ci-dessous :

- les études précliniques Shahar *et al.*, 2006 (114) : il s'agissait d'une étude préliminaire réalisée sur des yeux de lapin évaluant la pénétration rétinienne et la toxicité du bevacizumab ;
- les études publiées évaluant un schéma thérapeutique d'une ou deux injections de bevacizumab :
 - Lazic et Gabric, 2007 (115) : cette étude n'évaluait l'efficacité du bevacizumab *versus* la photothérapie dynamique qu'après une seule injection unique de bevacizumab. Par ailleurs, le suivi n'était que de trois mois (Remarque : cette étude (115) évaluait l'efficacité du traitement combiné photothérapie dynamique + IVB par rapport aux monothérapies IVB et photothérapie dynamique, elle est résumée dans la partie traitement associé avec bevacizumab),
 - Costa *et al.*, 2006 (116) : étude non randomisée, sans groupe contrôle, qui ne portait que sur 45 patients qui n'avaient reçu qu'une seule injection intravitréenne de bevacizumab,
 - Avery *et al.*, 2006 (117) : étude non randomisée sur 53 patients ayant reçu deux injections intravitréenne de bevacizumab sur deux mois de suivi ;
- les études publiées présentant un problème d'ordre méthodologique :
 - Madhusudhana *et al.*, 2007 (118) : revue rétrospective non comparative de 115 patients consécutifs (118 yeux) qui avaient reçu d'une à deux injections de bevacizumab et suivis sur six mois,
 - une étude randomisée de Bashshur *et al.*, 2007 (119), ayant comparé le bevacizumab (30 patients ayant reçu d'une à trois injections de bevacizumab) à la photothérapie dynamique (33 patients), mais sur trois critères principaux d'efficacité,
 - une étude non randomisée de Valmaggia *et al.*, 2009 (120), ayant comparé sur deux cohortes de patients l'efficacité à trois mois du bevacizumab et du ranibizumab,
 - Yoganathan *et al.*, 2006 (121) : il s'agissait d'une étude rétrospective, portant sur 50 yeux qui présentaient une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative et traités par une ou plusieurs injections de bevacizumab, sans groupe contrôle ;
- les études publiées pour un nombre de patients trop faibles :
 - Subramanian *et al.*, 2009 (122), étude randomisée en double aveugle, portant sur 20 patients,
 - Algvere *et al.*, 2008 (123), étude non comparative, non randomisée, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du bevacizumab sur 26 patients,
 - Krishnan *et al.*, 2009 (124) : il s'agissait d'une série de cas, rétrospective comportant un faible effectif de patients, ayant comparé des patients traités par ranibizumab (n = 22) et bevacizumab (n = 14) chez des patients atteints de DMLA ayant une membrane néovasculaire étendue dans le cadre de la survenue d'hémorragies maculaires,
 - Subramanian *et al.*, 2010 (125), étude randomisée portant sur 22 patients ayant comparé le bevacizumab au ranibizumab (la durée du traitement était d'une IVT toutes les quatre semaines avec un suivi de 12 mois). Elle n'a pas montré de différence dans

l'acuité visuelle, ni sur les modifications anatomiques dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA,

- une étude comparant le bevacizumab à une association de traitement sur 28 yeux : photothérapie dynamique plus triamcinolone : Weigert *et al.*, 2008 (126), sur 28 patients (étude monocentrique randomisée) ;
- les études ayant évalué l'association de bevacizumab à un autre traitement de la DMLA (photothérapie dynamique).

Sont présentées ci-après seulement trois études : deux études randomisées contrôlées : CATT (97, 98), les résultats intermédiaires de l'étude IVAN publiée en 2012 (99) et l'étude de Tufail *et al.* de 2010 (127) (ayant le moins de biais possibles concernant la méthodologie et traitant de l'efficacité du bevacizumab sur plus d'une injection).

Sont présentés également les commentaires publiés sur l'étude CATT :

- du RCO en 2011 (128) ;
- de la SFO en 2011 (129) ;
- du RANZCO en 2011 (130) .

Étude CATT (97)

Les résultats de l'étude CATT à un an sont parus en avril 2011.

Cette étude prospective, randomisée, a pour but d'évaluer la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab et deux rythmes de traitement : le traitement à la demande *versus* le traitement mensuel sur le résultat visuel à un an de patients traités pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Il s'agit d'une étude américaine, réalisée sur 1 208 patients, multicentrique (44 centres), en simple aveugle, de non-infériorité. Les résultats disponibles et publiés sont les résultats à un an, l'étude étant prévue pour une durée de deux ans. Les données économiques américaines ont été évaluées dans cette étude, mais ne sont pas présentées.

À la demande du groupe de travail, est présenté ci-après un extrait du protocole de l'étude CATT, qui précise la méthode de préparation et de conservation du bevacizumab et du ranibizumab :

« Le centre de distribution des médicaments de l'étude fournit des kits d'injection du Lucentis et de l'Avastin. Chaque kit contient un flacon de 2 ml de la molécule étudiée, une aiguille pompeuse de 19 gauges pour prélever le produit et une aiguille de 30 gauges pour l'injection intravitréenne. Le flacon n'est utilisé que pour un seul œil à chaque fois. Un témoin de température, indiquant au récepteur si le flacon a été exposé à des températures inférieures ou supérieures aux limites recommandées (2-8°C), est placé dans chaque kit délivré par le centre de distribution des médicaments. Le personnel, qui reçoit les kits sur chaque site, doit indiquer si le médicament a bien été conservé durant le transport et doit immédiatement placer le kit dans un lieu de stockage réfrigéré approprié. Si le kit reçu a été placé à des températures dépassant les limites admises, celui-ci sera rejeté, placé en quarantaine et le centre de distribution sera averti. Le médicament doit être conservé entre + 2°C et + 8°C.

Il ne doit pas être congelé. Il ne doit pas être utilisé au-delà de la date limite de conservation. Les flacons d'Avastin® doivent être conservés à l'abri de la lumière ».

Tableau 50. Étude CATT : (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) bevacizumab versus ranibizumab

Étude. Année Type d'étude Population	Caractéristiques des patients Traitements	Critères	Résultats
<p>CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) 2011 Étude prospective, randomisée, de non-infériorité, multicentrique, en simple aveugle. 1 208 patients.</p>	<p>Lésion néovasculaire active secondaire à une DMLA (sur angiographie à la fluorescéine et OCT). AV entre 20/25 et 20/320. - Groupe 1 : IVT de ranibizumab mensuelle (0,50 mg). - Groupe 2 : IVT de ranibizumab à la demande (0,50 mg). - Groupe 3 : IVT de bevacizumab mensuelle (1,25 mg). - Groupe 4 : IVT de bevacizumab à la demande (1,25 mg).</p>	<p>Critère de jugement principal : variation d'acuité visuelle entre AV de départ et AV à un an. Critère de non-infériorité = différence de moins de cinq lettres à un an. Critères secondaires : - gain d'acuité visuelle supérieure ou égale à 15 lettres ; - nombre d'injections ; - modification de l'épaisseur rétinienne en OCT ; - changement de taille de la lésion en angiographie ; - coût annuel du traitement ; - effets indésirables oculaires et généraux.</p>	<p>Une non-infériorité est démontrée à un an entre bevacizumab et ranibizumab sur la variation d'acuité visuelle par rapport à la mesure de base (IVT mensuelles ou à la demande). Les résultats de l'étude CATT à un an montrent : - une non-infériorité pour les patients recevant ranibizumab administré mensuellement et bevacizumab administré mensuellement. -0,5 : IC à 99,2 % IC= [- 3,9 ; + 2,9] ; - une non-infériorité pour les patients recevant ranibizumab administré à la demande et bevacizumab administré à la demande : - 0,8 : = IC à 99,2 % [- 4,1 ; + 2,4]. Pas de différence entre les groupes pour stabilisation de l'AV (perte de moins de 15 lettres). Pas de différence entre les groupes pour gain d'acuité visuelle supérieure ou égale à 15 lettres. Différence entre bevacizumab et ranibizumab pour nombre moyen de traitement à un an (bevacizumab 7,7 +/- 3,5 et ranibizumab 6,9 +/- 3,0) : p = 0,003. Pas de différence pour effets indésirables : p = 0,18 pour tous les groupes et p = 0,22 pour le groupe bevacizumab vs le groupe ranibizumab.</p>

IVT = injection intravitréenne.

AV = acuité visuelle.

vs = *versus*.

Tableau 51. Les résultats de l'étude CATT à un an : critère de jugement (à un an)

Critère de jugement à un an (critère principal)	Ranibizumab mensuel (n = 284)	Bevacizumab mensuel (n = 265)	Ranibizumab à la demande (n = 285)	Bévacizumab à la demande (n = 271)	p	
					Entre les groupes	Entre les molécules
Variation moyenne d'acuité visuelle à un an par rapport au départ (nombre de lettres)	8,5 +/- 14,1	8,0 +/- 15,8	6,8 +/- 13,1	5,9 +/- 15,7		
Nombre moyen de traitements	11,7 +/- 1,5	11,9 +/- 1,2	6,9 +/- 3,0	7,7 +/- 3,5	< 0,001	
Variation moyenne d'épaisseur maculaire centrale en OCT par rapport à la base (mm)	- 196 +/- 176	- 164 +/- 181	- 168 +/- 186	- 152 +/- 178	0,03	
Variation moyenne de la taille de la lésion en angiographie	0,0 +/- 2,1	0,1 +/- 1,9	0,2 +/- 2,5	0,5 +/- 2,6	0,047	

Tableau 52. Effets indésirables à un an dans l'étude CATT

Effets indésirables	Ranibizumab mensuel (n = 301)	Bévacizumab mensuel (n = 286)	Ranibizumab à la demande (n = 298)	Bévacizumab à la demande (n = 300)	p	
					Entre les groupes	Entre les molécules
Décès	4 (1,3)	4 (1,4)	5 (1,7)	11 (3,7)	0,18	0,22
Accident thromboembolique	7 (2,3)	6 (2,1)	6 (2)	8 (2,7)	0,97	0,85
Endophtalmie	2 (0,7)	4 (1,4)	0	0	0,03	0,45

Conclusion

L'étude CATT conclut à un an à une non-infériorité en termes de variation moyenne de l'acuité visuelle du bévacizumab par rapport au ranibizumab administré mensuellement ou à la demande (critère principal de jugement).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes en termes d'effets indésirables, en particulier pas plus d'accidents thromboemboliques ni d'endophtalmies dans les groupes traités par bévacizumab que dans les groupes traités par ranibizumab.

Remarque

La proportion de patients observés avec de graves effets indésirables systémiques était plus élevée avec le bévacizumab qu'avec le ranibizumab (24,1 % *versus* 19,0 % ; risque ratio : 1,29 ; intervalle de confiance à 95 % (1,01 - 1,66).

L'étude CATT à deux ans (98)

Au terme de la première année de l'étude CATT, les patients ayant reçu du bevacizumab ou du ranibizumab à la demande ont gardé le même schéma thérapeutique la deuxième année. En revanche, les patients qui recevaient mensuellement le ranibizumab ont été de nouveau randomisés en deux groupes : poursuite du traitement mensuel ou passage à un schéma à la demande. La même rerandomisation a été appliquée au groupe traité par bevacizumab en injections mensuelles.

Cette nouvelle randomisation implique une diminution de puissance de l'étude en raison de :

- la diminution du nombre de patients par groupe de traitement ;
- la multiplication de nombre de comparaisons entre les six groupes de traitement.

Les données de la publication de l'étude CATT à deux ans sont synthétisées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 53. Synthèse de l'étude CATT à deux ans (98)

Étude Année Type d'étude Population	Caractéristiques des patients Traitements	Critères
CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) 2012 Étude prospective, randomisée, de non-infériorité, multicentrique, en simple aveugle. 1 107 patients.	- Lésion néovasculaire active secondaire à une DMLA (sur angiographie à la fluorescéine et OCT). AV entre 20/25 et 20/320. - Groupe 1 : IVT de ranibizumab mensuelle (0,50 mg) : nouvelle randomisation pour schéma thérapeutique (mensuel ou à la demande). - Groupe 2 : IVT de ranibizumab à la demande (0,50 mg) : pas de nouvelle randomisation - Groupe 3 : IVT de bevacizumab mensuelle (1,25 mg) : nouvelle randomisation pour schéma thérapeutique (mensuel ou à la demande). - Groupe 4 : IVT de bevacizumab à la demande (1,25 mg) : pas de nouvelle randomisation.	- Critère de jugement secondaire : variation d'acuité visuelle entre AV de départ et AV à deux ans. - Critère de non-infériorité = différence de moins de cinq lettres à deux ans. - Gain d'acuité visuelle supérieure ou égale à 15 lettres. - Nombre d'injections. - Modification de l'épaisseur rétinienne en OCT. - Changement de taille de la lésion en angiographie. - Effets indésirables oculaires et généraux.

Tableau 54. Les résultats de l'étude CATT à deux ans : patients rerandomisés à un an

Critère de jugement à deux ans Critères secondaires	Ranibizumab mensuel (n = 134)	Ranibizumab « switched » (n = 265)	Bevacizumab mensuel (n = 285)	Bevacizumab « switched » (n = 271)
Variation moyenne d'acuité visuelle à deux ans (écart type)	- 0,3 +/- 11,1	- 1,8 +/- 11,2	- 0,6 +/- 10,3	- 3,6 +/- 12,1
Nombre moyen de traitements	10,5 +/- 3,1	5 +/- 3,8	11,3 +/- 2,3	5,8 +/- 4,4
Variation moyenne d'épaisseur maculaire	12 +/- 51	10 +/- 46	- 5 +/- 61	16 +/- 92

centrale en OCT par rapport à un an (μm)				
Variation moyenne de la taille de la lésion en angiographie par rapport à un an (mm^2)	0,7 +/- 4,5	1,7 +/- 5,3	1,1 +/- 4,0	1,8 +/- 5,7

Tableau 55. Les résultats de l'étude CATT à deux ans patients ayant gardé le même schéma pendant deux ans

Critère de jugement à deux ans Critères secondaires	Ranibizumab mensuel (n = 134)	Bevacizumab mensuel (n = 129)	Ranibizumab à la demande (n = 264)	Bevacizumab à la demande (n = 251)
Variation moyenne d'acuité visuelle à deux ans par rapport au départ (nombre de lettres)	8 8 +/- 15,9	7,8 +/- 15,5	6,7 +/- 14,6	5 +/- 17,9
Nombre moyen de traitements	22,4 +/- 3,9	23,4 +/- 2,8	12,6 +/- 6,6	14,1 +/- 7
Variation moyenne d'épaisseur maculaire centrale en OCT par rapport à la base (μm)	- 91 +/- 152	- 84 +/- 133	- 78 +/- 131	- 84 +/- 145
Variation moyenne de la taille de la lésion en angiographie	- 0,4 +/- 6,8	1,6 +/- 5,9	1,9 +/- 6,5	3 +/- 7

Remarque : seuls les intervalles de confiance disponibles dans la publication sont présentés dans les résultats.

Résultats : la variation moyenne d'acuité visuelle à deux ans pour la différence moyenne de la variation de l'acuité visuelle entre ranibizumab et bevacizumab est de - 1,4 ; IC à 95 % = [- 3,7, + 0,8].

Une non-infériorité est montrée à deux ans entre le bevacizumab et le ranibizumab sur la variation d'acuité visuelle par rapport à la mesure de base.

Tableau 56. Les effets indésirables à deux ans de l'étude CATT

Effets indésirables	Ranibizumab (n = 599), n (%)	Bevacizumab (n = 586), n (%)	p
Décès	32 (5,3)	36 (6,1)	0,62
Accident thromboembolique	28 (4,7)	29 (5,0)	0,89
Un ou plusieurs effets indésirables graves	190 (31,7)	234 (39,9)	0,004
Endophtalmie	4 (0,7)	7 (1,2)	0,38

Il n'y a pas de différence entre les deux traitements en termes de taux de décès, d'accidents thromboemboliques et de complications infectieuses.

Le nombre le plus élevé de patients ayant développé une atrophie géographique a été rapporté avec le rythme mensuel de ranibizumab (inexpliquée, mais pouvant avoir des conséquences sur la vision).

En conclusion, l'étude CATT à deux ans montre à deux ans une non-infériorité du bevacizumab comparé au ranibizumab pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (critère secondaire) (intervalle de confiance - 1,4 ; IC à 95 % = [- 3,7 + 0,8]).

Il n'y a pas de différence entre le bevacizumab et le ranibizumab pour les effets indésirables thromboemboliques (p = 0,89) et pour le taux de décès (p = 0,62).

On observe cependant que le nombre d'effets indésirables graves est plus important dans le groupe bevacizumab (p = 0,0009).

Le nombre le plus élevé de patients ayant développé une atrophie géographique a été rapporté avec le rythme mensuel de ranibizumab (inexpliquée, mais pouvant avoir des conséquences sur la vision).

Remarque du groupe de travail

L'étude CATT a mis en évidence une non-infériorité entre le bevacizumab et le ranibizumab à un an et à deux ans (critère secondaire). L'interrogation actuelle est l'importance relative des effets indésirables de chacune de ces molécules qui est en cours d'évaluation.

S'agissant d'événements rares, le manque de puissance de l'étude ne permet pas de conclure à une éventuelle différence de risque d'effets indésirables graves après utilisation du ranibizumab ou du bevacizumab. Les résultats d'autres études sont en attente.

Discussion du groupe de travail

Les données économiques américaines ne seront pas présentées dans l'argumentaire car ce thème de recommandations ne traite pas de l'évaluation médico-économique.

Étude IVAN (99)

Les résultats intermédiaires de l'étude IVAN sont parus en 2012 (99). Le critère principal est mesuré à deux ans. Les résultats présentés à un an sont considérés comme intermédiaires et ne permettent pas de conclure sur cette étude.

Une synthèse de cette étude est proposée dans le tableau ci-dessous.

Étude Année Type d'étude Population	Caractéristiques des patients Traitements	Critères mesurés
IVAN (<i>Inhibit VEGF in Age-Related choroïdal neovascularisation randomized Trial</i>) 2012 Étude prospective, randomisée, de non-infériorité, multicentrique, en simple aveugle. Le critère principal est mesuré à deux ans. La limite de non-infériorité est fixée à 3,5. 628 patients	Lésion néovasculaire secondaire à une DMLA. Âge > 50 ans. Diagnostic confirmé par angiographie à la fluorescéine et OCT. AV ≥ 25 lettres à l'EDTRS. Ranibizumab : 323 patients. - Groupe 1 = 157 patients : IVT de ranibizumab continu (mensuel) (0,50 mg). - Groupe 2 = 155 patients : IVT de ranibizumab discontinu (0,50 mg) sur décision de retraitement (baisse AV et critères OCT). Bevacizumab : 305 patients. - Groupe 3 = 149 patients : IVT de	Critère principal mesuré à la fin de la deuxième année : meilleure acuité visuelle à l'EDTRS. Résultats intermédiaire à un an : - <u>meilleure acuité visuelle à l'EDTRS bevacizumab – ranibizumab</u> = -1,99 lettre, l'intervalle de confiance à 95 % CI, [- 4,04 + 0,06]. L'intervalle de confiance [CI] (- 4,04 to 0,06) est en dehors de la limite de non-infériorité ; - <u>meilleure acuité visuelle à l'EDTRS visuelle - 0,35 (traitement discontinu - traitement continu</u> = - 0,35 lettre ; intervalle de

<p>randomisés.</p>	<p>bevacizumab continu mensuel (1,25 mg). - Groupe 4 = 145 patients : IVT de bevacizumab discontinu (1,25 mg) sur décision de retraitement (baisse AV et critères OCT). Tous les patients ont reçu trois injections mensuelles avant d'être traités selon la randomisation.</p>	<p>confiance à 95 % [- 2,40 + 1,70]. <u>Critères secondaires :</u> - événements indésirables dont : événements indésirables graves (événements thromboemboliques ou d'insuffisance cardiaque) : résultats présentés ci-après ; - acuité visuelle de près : pas de différence ; - index de lecture : pas de différence ; - sensibilité au contraste : pas de différence ; - questionnaire de qualité de vie EQ-5D : pas de différence ; - modifications à l'OCT et à l'angiographie : pas de différence. L'épaisseur de la fovéa était de 9 %, inférieure chez les patients sous traitement continu. Concentrations sériques de VEGF : taux plus faible dans le groupe recevant du bevacizumab et taux sérique plus élevé dans les groupes de traitement de type continu.</p>
--------------------	---	---

Résultats

Après une année de randomisation, il n'est pas possible de conclure sur la non-infériorité entre bevacizumab et ranibizumab (bevacizumab – ranibizumab = - 1,99 lettre). L'intervalle de confiance [CI], (- 4,04 to 0,06) est en dehors de la limite de non-infériorité.

En revanche, à un an, il existe une non-infériorité entre le traitement continu et le traitement discontinu à un an de la randomisation sur les mesures de l'acuité visuelle - 0,35 IC à 95 % (traitement discontinu - traitement continu = - 0,35 lettre ; intervalle de confiance à 95 %, - 2,40 to 1,70).

Concernant la tolérance des traitements à un an de traitement, il a été rapporté moins d'événements thromboemboliques ou d'insuffisance cardiaque chez les patients recevant du bevacizumab (0,7 %) par rapport aux patients recevant du ranibizumab (2,7 %) (odds ratio [OR], 0,23 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,05 to 1,07 ; p < 0,03).

Il n'y a pas de différence mise en évidence sur ces critères entre les deux régimes (continu et discontinu).

Il n'y a pas de différence mise en évidence sur le nombre de décès, le nombre d'événements indésirables sérieux entre les groupes de traitement (bevacizumab, ranibizumab) ni entre les régimes (continu et discontinu).

Conclusion

Après une année de randomisation, il n'est pas possible de conclure sur la non-infériorité entre le bevacizumab et le ranibizumab. Par contre, à un an, il existe une non-infériorité entre le traitement continu et le traitement discontinu à un an de la randomisation sur les mesures de l'acuité visuelle.

Les résultats intermédiaires à un an de l'étude IVAN ne permettent pas de conclure sur la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab. **Il est nécessaire d'attendre la publication des résultats du critère principal à la deuxième année pour pouvoir conclure sur cette étude.**

À un an de l'étude IVAN, un nombre plus élevé de patients ayant eu un événement thromboembolique ou une insuffisance cardiaque a été rapporté avec le ranibizumab. Il n'y a

pas de différence rapportée sur le nombre d'événements indésirables sérieux entre les groupes de traitement (bevacizumab, ranibizumab).

Sont présentés ci-dessous les commentaires publiés sur l'étude CATT par le RCO, la SFO et le RANZCO du Collège australien

Déclaration du RCO sur l'étude CATT (128)

Le Collège du **RCO** a rédigé un commentaire sur le premier rapport de l'étude CATT, qui a comparé l'efficacité du bevacizumab (Avastin) à celle du ranibizumab (Lucentis) dans le traitement des néovaisseaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sur la première année de l'étude. La DMLA humide est la cause la plus fréquente de perte de la vue au Royaume-Uni et dans d'autres pays développés.

Les résultats de l'étude CATT pour la première année de suivi ont indiqué que le bevacizumab n'était pas inférieur au ranibizumab en termes de résultats sur l'acuité visuelle. Toutefois, l'étude a montré que le ranibizumab est plus efficace pour se débarrasser du liquide dans la macula, comme indiqué par les mesures de la tomographie par cohérence optique.

Les auteurs de l'étude CATT avaient admis que l'étude n'avait pas de puissance statistique suffisante pour détecter les événements indésirables graves.

Les effets indésirables systémiques observés sur les événements prévus avaient soulevé certains problèmes de tolérance, mais les données d'innocuité de l'étude CATT étaient malheureusement limitées.

Les résultats de nouvelles études sur les données de tolérance du bevacizumab sont encore nécessaires. Des études récentes (Curtis 2010, Gower 2011) avaient indiqué qu'il pourrait y avoir plus d'effets indésirables associés au bevacizumab par voie intravitréenne par rapport au ranibizumab.

Le Collège de la RCO est également conscient des autres problèmes de sécurité dans la prestation de soins de la DMLA humide au Royaume-Uni (Kelly et Barua, 2011).

Le Collège est pleinement conscient des enjeux actuels de financement du NHS, mais reste déterminé à maintenir des normes professionnelles et la sécurité des patients. Il serait inapproprié pour le Collège de faire des compromis sur la sécurité. Le Collège incite à la prudence dans l'interprétation des résultats de l'étude CATT. Jusqu'à ce que les préoccupations de sécurité soient dûment prises en compte, le ranibizumab reste recommandé pour le traitement de la DMLA humide. Le Collège de la RCO continue cependant à soutenir l'utilisation du bevacizumab dans le cadre de la recherche.

Bien que le consentement éclairé du patient soit pris avant l'utilisation du médicament en dehors de son indication, la responsabilité de son utilisation revient au clinicien.

Communiqué de presse de la SFO (129)

La dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire est habituellement traitée par des médicaments anti-VEGF injectés dans l'œil. Le ranibizumab (Lucentis®, lab. Novartis) est actuellement le traitement de référence, avec une AMM depuis 2007. Très onéreux, il est pris en charge en France à 100 %. Le bevacizumab (Avastin®, lab. Roche) est un médicament anticancéreux qui peut être injecté dans l'œil hors AMM. Pour un moindre coût si reconditionné, il est largement utilisé dans le monde depuis plusieurs années.

Très récemment, ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* les résultats de l'étude CATT (97), très attendus par les ophtalmologistes. Cette étude réalisée aux États-Unis sur 1 208 patients, et financée par des fonds publics, compare le Lucentis® à l'Avastin®. Les résultats indiquent qu'après un an de traitement, les deux médicaments ont un effet identique sur la vision, avec une amélioration significative de l'acuité visuelle dans 25 à 34 % des yeux traités et une stabilité sans perte d'acuité visuelle dans plus de 90 % des yeux. Les résultats à deux ans seront connus en mai 2012.

D'autres essais comparant les deux traitements sont en cours, dont l'étude GEFAL en France, financée par la Sécurité sociale et un PHRC national, et dans laquelle de nombreux spécialistes français de la rétine sont investis.

La survenue de complications très rares liées au traitement est d'évaluation difficile et nécessite de grandes études de tolérance.

La forme pharmaceutique actuelle du bevacizumab n'a pas été développée pour une administration intravitréenne, mais ces résultats initiaux fournissent des informations importantes aux autorités de santé pour permettre aux ophtalmologistes de traiter au mieux, dans le cadre réglementaire en vigueur, les patients atteints de cette maladie.

Déclaration du RANZCO du Collège australien à propos des résultats à un an de l'étude CATT (130)

Les résultats à un an de cette étude a démontré qu'en utilisant des schémas posologiques comparables, le traitement par bevacizumab n'a pas été inférieur au traitement avec le ranibizumab en termes de résultats d'acuité visuelle.

L'étude n'avait pas une puissance suffisante pour tirer des conclusions concernant la sécurité systémique, et des données supplémentaires sont donc nécessaires avant que les deux traitements puissent être considérés comme « équivalents » à tous points de vue.

Le Collège garde toujours à l'esprit les implications des thérapies à coût élevé, telles que le ranibizumab, sur l'économie de la santé. Il est également conscient des différents environnements en Australie et en Nouvelle-Zélande en ce qui concerne l'approbation et le financement du bevacizumab et du ranibizumab.

En tenant compte du coût de la thérapie, il est essentiel de se rappeler l'impact énorme pour la société des sujets non traités de DMLA, qui est la principale cause de cécité en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Le traitement de la DMLA néovasculaire est très utile dans la prévention de la cécité. Plutôt que de faire une recommandation normative concernant le traitement de choix, RANZCO encourage tous les ophtalmologistes traitant des patients atteints de DMLA néovasculaire de continuer à prendre des décisions de traitement sur la base des meilleures preuves médicales disponibles et de l'état de chaque patient.

Étude de Tufail *et al.*, 2010 (127)

L'objectif de cette étude anglaise prospective, randomisée, en double aveugle, était de comparer l'efficacité du bevacizumab et d'un traitement dit « standard », à savoir soit le pegaptanib, soit la photothérapie dynamique, soit une injection simulée dans le traitement des néovaisseaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les patients ont été randomisés dans deux groupes de traitement pour une durée d'étude de 54 semaines.

Groupe traité par le bevacizumab

Soixante-cinq patients ont été traités par le bevacizumab à la dose de 1,25 mg dans 0,05 ml pour une injection en intravitréen, toutes les six semaines pour les trois premières injections. Après la troisième injection de bevacizumab, la décision de continuer ou non à prescrire le bevacizumab se faisait selon le jugement de l'investigateur (en aveugle du traitement reçu par le patient) et selon des critères standardisés par le protocole.

Les critères pour continuer le traitement de l'étude étaient :

- la persistance ou la récurrence de fluide sous-rétinien évaluée par la tomographie par cohérence optique ;
- l'apparition d'une hémorragie, d'une néovascularisation choroïdale classique ou d'une perte de vision de cinq lettres ou plus associée avec l'apparition de fluide intrarétinien.

Les patients pouvaient alors recevoir entre trois et neuf injections sur une période totale de 54 semaines.

Groupe traité par un traitement « standard »

Soixante-six patients ont été traités par un traitement dit « standard », soit par photothérapie dynamique, soit par un placebo, soit par pegaptanib au cours des 54 semaines de l'étude :

- pour le groupe recevant du pegaptanib (n = 38), les injections de pegaptanib étaient réalisées selon l'AMM à la dose de 0,3 mg toutes les six semaines, soit neuf injections pendant un an ;

- pour le groupe recevant le traitement par photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine (n = 16) ;
- pour le groupe recevant une injection simulée de la photothérapie dynamique (n = 12).

Le traitement de l'étude des deux derniers groupes (photothérapie dynamique et injection simulée) était suivi d'une irradiation de laser sur la macula. Les critères pour continuer ces traitements étaient ceux qui avaient été utilisés pour les études pivotales : photothérapie dynamique et/ou Macugen.

Remarque : le traitement standard proposé était très hétérogène à la fois pour les traitements qui y sont inclus et pour la taille des différents groupes constitués : exemple : n = 38 pour le groupe pegaptanib et n = 16 pour le groupe photothérapie dynamique.

Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant un gain d'acuité visuelle supérieure ou égal à 15 lettres mesuré à un an.

Les critères secondaires étaient :

- gain de lettres ≥ 10 en % de patients ;
- perte de plus de 15 lettres en % de patients.

Tableau 58. Synthèse des résultats de l'étude Tufail *et al.* 2010 (127)

Critère mesuré à 54 semaines	Traitement standard pegaptanib n = 38 PDT n =16 Injection simulée n = 12	Bevacizumab n = 65	Différence ‡ (IC à 95 %)	Odds ratio Ajusté ‡ (IC à 95 %)
Critère principal Gain de lettres \geq à 15 en % de patients (niveau de preuve 4)	3 % (2)	32 % (21)	29 (17 to 41), p < 0,001	18,1 (3,6 to 91,2)
Gain de lettres \geq 10 en % de patients	8 % (5)	46 % (30)	39 (25 to 52), p < 0,001	10,8 (3,6 to 32,0)
Perte de plus de 15 lettres en % de patients	67 (44)	91 % (59)	24 (11 to 385), p < 0,001	4,7 (1,7 to 13,0)

IC = intervalle de confiance.

Les événements indésirables graves oculaires et non oculaires, rapportés durant les 54 semaines de l'étude, sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 59. Tolérance oculaire de l'étude Tufail *et al.*, 2010 (127)

Événements oculaire sérieux	Bevacizumab (n = 65)	Pegaptanib (n = 38)	Vertéporphine (PDT) (n = 16)	Injection simulée (n = 12)
Uvéites	3 (2)	0	0	8 (1)
Décollement rhegmatogène de la rétine	0	3 (1)	0	0
Hémorragie du vitré	2 (1)	0	0	0
Inflammation oculaire > 3	0	0	0	8 (1)

Inflammation oculaire > 2	3 (2)	0	0	0
Inflammation oculaire > 1	2 (1)	0	0	8 (1)

Événements non oculaires sérieux	Bevacizumab (n=65)	Pegaptanib (n = 38)	Vertéporphine (PDT) (n = 16)	Injection simulée (n = 12)
Changement moyen de la PA par rapport à l'état initial (systolique/diastolique mmHg) : semaine 1	- 1,1/ -1,3	—	—	—
Changement moyen de la PA par rapport à l'état initial (systolique/diastolique mmHg) : semaine 54	- 5,4/ - 1,6	—	—	—
Événements thromboemboliques non fatals				
Infarctus du myocarde	2 (1)	0	0	0
Décès par cause vasculaire *	2 (1)	0	0	0
Hémorragie non oculaire	0	1	0	0

*selon les critères des *Antiplatelet Trialists' Collaboration*.

PA = pression artérielle.

Conclusion : cette étude comporte un biais important en raison de l'hétérogénéité du traitement standard proposé (pour les traitements qui y sont inclus et pour la taille des différents groupes constitués).

Il n'est donc pas possible, à partir de cette étude, de conclure sur l'efficacité du bevacizumab administré en injection intravitréenne pour le traitement de la DMLA, comparé au traitement « dit standard » dans la DMLA à 54 semaines.

Conclusion concernant les études disponibles à ce jour sur le bevacizumab

La publication des résultats de CATT à un an et à deux ans démontre une efficacité du bevacizumab non inférieure à celle du traitement de référence sur la variation moyenne d'acuité visuelle. Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de tolérance à un an entre les deux molécules.

À deux ans, il n'y a pas de différence entre le bevacizumab et le ranibizumab concernant les effets indésirables thromboemboliques, ni pour le taux de décès $p = 0,62$. On observe cependant que le nombre d'effets indésirables graves rapportés est plus important dans le groupe bevacizumab $p = 0,0009$.

Remarque : Il est à noter que plusieurs études de recherche clinique nationale et internationales (européennes) sont en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Données de tolérance sur le bevacizumab utilisé hors AMM dans la DMLA

En raison de l'absence d'une AMM pour le bevacizumab, les données disponibles sont présentées dans ce paragraphe.

Seules quatre publications de faible niveau de preuve ont pu être sélectionnées pour essayer de répondre à la question posée (131-134).

Spaide *et al.*, 2006 (131)

Cette étude rétrospective portait sur 266 patients traités par injection intravitréenne de bevacizumab (1,25 mg) pour des néovaisseaux compliquant une dégénérescence maculaire liée à l'âge sur une période de trois mois.

Les données de tolérance étaient les suivantes :

- un patient a présenté un infarctus du myocarde après la 3ème injection intravitréenne ;
- un patient a présenté un accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ;
- un patient est décédé trois mois après une injection intravitréenne unique (lourds antécédents vasculaires).

Aucune complication sévère locale n'avait été observée selon les auteurs.

Modarres *et al.*, 2009 (132)

Cette étude prospective, randomisée, réalisée sans groupe contrôle a comparé l'efficacité et la tolérance des injections intravitréennes de bevacizumab dosé à 1,25 mg et 2,5 mg dans le traitement des néovaisseaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les données de tolérance étaient les suivantes.

Aucun effet indésirable n'avait été observé dans le groupe 1,25 mg (n = 47). En revanche, dans le groupe 2,5 mg (n = 39), trois cas d'inflammation intraoculaire avaient été rapportés, dont un traité par corticoïdes oraux. L'inflammation avait régressé pour les trois patients sans antibiotiques au contrôle à un mois. Un patient avait présenté une hémorragie intravitréenne six jours après l'injection de bevacizumab.

En raison de biais méthodologiques importants (échantillon faible de patients, pas de groupe contrôle), l'hypothèse que la tolérance de bevacizumab 1,25 mg serait meilleure par rapport à celle de bevacizumab 2,5 mg sur le plan de la survenue de complications oculaires sévères ne peut être retenue.

Fung *et al.*, 2006 (133)

Il s'agissait d'un sondage réalisé par Internet destiné à la communauté ophtalmologique internationale s'occupant de DMLA et utilisant le bevacizumab hors AMM. Le but était d'évaluer la fréquence de survenue des effets indésirables lors d'injections intravitréennes de bevacizumab. Les réponses provenaient de 70 centres de 12 pays différents et ont été analysées (7 113 injections, 5 228 patients). Le suivi moyen était de 3,5 mois par patient. Les effets indésirables ont été divisés en deux groupes : liés à la procédure d'injection et potentiellement liés au médicament.

Tableau 61. Résultats du sondage étudiant la survenue effets indésirables lors d'injections intravitréennes de bevacizumab

	Effets indésirables observés	n (%)
Effets indésirables liés à la procédure d'injection n (%)	Abrasion cornéenne	11 (0,15)
	Plaie cristallinienne	1 (0,01)
	Endophtalmie	1 (0,01)
	Décollement de rétine	3 (0,04)
	Inconfort modéré	
	Démangeaison	1 (0,01)
	Élévation transitoire de la pression intraoculaire	1 (0,01)
	Hémorragie sous-conjonctivale	2 (0,03)
Effets indésirables oculaires	Inflammation intraoculaire	10 (0,14)

liés au médicament	Progression de la cataracte	1 (0,01)
	BAV aiguë	5 (0,07)
	Occlusion de l'artère centrale de la rétine	1 (0,01)
	Hémorragie maculaire	4 (0,06)
	Déchirure de l'épithélium pigmentaire	4 (0,06)
Effets indésirables systémiques liés au médicament n (%)	Élévation de la pression artérielle	15 (0,21)
	Thrombose veineuse profonde	1 (0,01)
	Accident ischémique transitoire	1 (0,01)
	Accident vasculaire cérébral	5 (0,07)
	Infarctus du myocarde	0
	Décès	2 (0,03)

BAV =

Aisenbrey et al., 2007 (134)

Cette étude a évalué la tolérance à court terme de l'injection intravitréenne de bevacizumab (1,25 mg) chez 30 patients consécutifs présentant des néovaisseaux occultes dans le cadre d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge. L'évaluation 12 semaines après l'injection n'avait retrouvé aucun effet indésirable sévère oculaire ou systémique. Cette étude ne permet pas de conclure sur la tolérance à long terme.

Il n'existe pas de données publiées à partir de RCT de haut niveau de preuve à ce jour concernant la tolérance du bevacizumab au long cours dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Discussion du groupe de travail

La conclusion sera à modifier avec les données de tolérance à deux ans de l'étude CATT quand elles seront publiées.

Les recommandations traitant du bevacizumab

Le Royal College of Ophthalmologists (3) conclut pour le bevacizumab :

Les données actuelles suggérant l'efficacité du bevacizumab dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ne proviennent que de petites études non contrôlées, le plus souvent rétrospectives et avec un suivi insuffisant. Des études comparant l'efficacité du ranibizumab et du bevacizumab sont en cours (IVAN au Royaume-Uni et CATT aux États-Unis).

Le bevacizumab est utilisé en dehors d'une autorisation de mise sur le marché. Son statut hors AMM devrait être clairement établi avant de l'utiliser chez des patients. On ne dispose pas de données d'efficacité et de sécurité sur l'utilisation du bevacizumab au long cours.

Les recommandations de l'American Academy of Ophthalmology, publiées en 2008 (4), concluent pour le bevacizumab :

Il n'y a pas de résultats à long terme concernant l'efficacité et la tolérance du bevacizumab dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire.

Il existe de petites séries non contrôlées, à court terme, qui suggèrent une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur maculaire en tomographie par cohérence optique.

Une information complète sur les bénéfices et les risques doit être fournie au patient en cas d'utilisation du bevacizumab et son statut hors autorisation de mise sur le marché doit être précisé.

Une étude multicentrique randomisée comparant l'efficacité et la tolérance du ranibizumab et du bevacizumab est en cours (étude CATT : *Comparaison of AMD Treatment Trials.*)

Un rapport de l'*American Academy of Ophthalmology*, publié en 2008 (94), conclut pour le bevacizumab :

Il existe des études de niveau de preuve 2 et 3 (deux études de niveau 2 et cinq études de niveau 3), qui suggèrent que le bevacizumab en injection intravitréenne pourrait être un traitement efficace et bien toléré de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative, mais l'éventualité que les résultats visuels et la tolérance du bevacizumab soient inférieurs à ceux du ranibizumab n'a pas encore été démontrée.

Le bevacizumab n'a pas été soumis à des études de haut niveau de preuve (niveau 1). Il n'est pas possible de comparer les multiples études cliniques de niveau 1 ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché du ranibizumab avec le bevacizumab, qui est utilisé hors autorisation de mise sur le marché et pour lequel on ne dispose d'études que de faible niveau de preuve.

La communauté ophtalmologique est donc intéressée par une comparaison directe entre les deux molécules, notamment en raison de la grande disparité de coût entre les deux molécules.

Cette disparité résulte en une utilisation relativement large du bevacizumab hors AMM dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire, même si sa non-infériorité par rapport au ranibizumab reste à démontrer. Les résultats de l'étude CATT (*Comparaison of AMD Treatment Trials*) sont attendus pour disposer de données d'efficacité de niveau de preuve 1.

Les recommandations belges de l'*International Council of Ophthalmology* □ *Age-Related Macular Degeneration* □ (92), publiées en 2007, concluent pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire à l'utilisation possible du bevacizumab en injection intravitréenne, en précisant qu'il n'existe pas de données de haut niveau de preuve concernant son efficacité et sa tolérance et que l'ophtalmologiste doit s'assurer qu'il a fourni au patient une information appropriée concernant son statut hors AMM.

Conclusion concernant les recommandations internationales

Toutes les recommandations internationales présentées ci-dessus s'accordent pour dire que les données publiées à ce jour sont de niveau de preuve insuffisant pour pouvoir conclure sur l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en injection intravitréenne dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les résultats des études comparant de façon directe ranibizumab et bevacizumab sont attendus. À ce jour, l'utilisation du bevacizumab se fait hors autorisation de mise sur le marché et les patients doivent en être clairement avertis.

Conclusion générale sur le bevacizumab

Le bevacizumab ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens associés à une dégénérescence maculaire liée à l'âge. Le bevacizumab n'a pas été développé pour une utilisation intravitréenne.

La publication des résultats de l'étude CATT démontre une efficacité du bevacizumab non inférieure à celle du traitement de référence sur la variation moyenne d'acuité visuelle à un an. Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de tolérance à un an entre les deux molécules, du point de vue du risque de décès, d'accidents thromboemboliques et d'hémorragies. Les résultats d'efficacité et de tolérance à deux ans sont en attente.

À ce jour, il n'existe pas de données publiées à partir d'études randomisées comparatives de haut niveau de preuve mettant en évidence une tolérance du bevacizumab à long terme dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Néanmoins, il faut rester vigilant. Les données futures des différentes études comparatives prospectives et internationales doivent pouvoir apporter un élément de réponse.

Il est recommandé de se référer au site de l'Afssaps : www.ansm.sante.fr⁹.

Recommandation

Le bevacizumab est un anti-VEGF indiqué dans des cancers métastatiques dont les cancers colorectaux. Il n'a pas été développé pour une utilisation intravitréenne. Il correspond à un anticorps entier humanisé dont le fragment Fab mûr est le ranibizumab, ce qui explique l'intérêt des ophtalmologistes pour son usage dans les mêmes indications que le ranibizumab.

AE Le bevacizumab ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens associés à une dégénérescence maculaire liée à l'âge. À ce titre, les patients doivent en être informés.

Une étude disponible à ce jour, à un et à deux ans¹⁰, démontre une efficacité du bevacizumab non inférieure à celle du traitement de référence sur la variation moyenne d'acuité visuelle.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de tolérance à deux ans entre les deux molécules sur le risque de décès, d'accidents thromboemboliques. La proportion observée de patients avec un ou plusieurs effets indésirables graves systémiques est plus importante avec le bevacizumab que pour le ranibizumab. Ce résultat est à interpréter avec prudence en raison de la diversité des pathologies rapportées dans l'étude CATT.

Il est à noter que plusieurs études de recherche clinique nationale (GEFAL) et internationales (européennes) sont en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

AE Il est rappelé que le bevacizumab évalué dans l'étude française en cours (GEFAL) utilise un flacon de bevacizumab par patient afin d'éliminer au maximum les risques de contamination liée au fractionnement et au reconditionnement du bevacizumab en vue d'une injection intravitréenne

À ce jour, il n'existe pas de données publiées à partir d'études randomisées comparatives de haut niveau de preuve mettant en évidence une mauvaise tolérance du bevacizumab à long terme dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Néanmoins, il faut rester vigilant. Les données futures des différentes études comparatives prospectives et internationales doivent pouvoir apporter un élément de réponse.

Il est recommandé de se référer au point d'information de l'Afssaps sur l'utilisation hors AMM d'Avastin® en ophtalmologie (septembre 2009)¹¹.

⁹ [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information/(language)/fre-FR)

(113)

¹⁰ Les données disponibles à ce jour de l'étude CATT et de l'étude IVAN sont présentées dans l'argumentaire.

Les résultats intermédiaires à un an de l'étude IVAN ne permettent pas de conclure sur la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab. Il est nécessaire d'attendre la publication des résultats du critère principal à la deuxième année pour pouvoir conclure sur cette étude.

À un an de l'étude IVAN, un nombre plus élevé de patients ayant eu un événement thromboembolique ou d'insuffisance cardiaque a été rapporté avec le ranibizumab. Il n'y a pas de différence rapportée sur le nombre d'événements indésirables sérieux entre les groupes de traitements (bevacizumab, ranibizumab).

¹¹

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Avastin-donnees-recentes-sur-l-utilisation-hors-AMM-en-ophtalmologie-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Avastin-donnees-recentes-sur-l-utilisation-hors-AMM-en-ophtalmologie-Point-d-information/(language)/fre-FR)

Dans ce document, l'Afssaps reste sur une position de prudence et rappelle notamment les incertitudes de cet usage au regard de la sécurité des patients, du fait d'une forme pharmaceutique inadaptée à cet usage et de données de sécurité limitées. Ce point est présenté en annexe 8 de ces recommandations.

► **Aflibercept**

Un dossier d'enregistrement est en cours d'évaluation en Europe pour ce nouveau médicament aflibercept (VEGF Trap). Il est proposé dans le traitement de la DMLA exsudative.

Il s'agit d'un nouvel anti-VEGF (aflibercept) administré en intravitréen. Aux États-Unis, ce médicament vient d'obtenir, en novembre 2011, une AMM pour le traitement de la DMLA exsudative.

La FDA a approuvé, en novembre 2011(135), l'aflibercept (Eylea®) dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative. L'efficacité et la tolérance de l'aflibercept ont été évaluées dans deux études incluant 2 412 patients, comparant l'Eylea® (injecté toutes les quatre ou huit semaines) et le Lucentis® en injection intravitréenne mensuelle. Le critère principal de jugement, dans chaque étude, était l'acuité visuelle des patients à un an. Les études ont montré une non-infériorité de l'aflibercept comparé au ranibizumab pour stabiliser ou améliorer l'acuité visuelle des patients.

Les principaux effets indésirables de l'Eylea® en injection intravitréenne sont : la douleur oculaire, l'hémorragie sous-conjonctivale, l'augmentation des opacités cristalliniennes, les corps flottants intravitréens et l'augmentation de la pression intraoculaire.

Discussion du groupe de travail

Il a été proposé de rajouter un extrait du dossier de la FDA sur ce médicament en cours d'évaluation. Cette proposition n'a pas été retenue en raison de l'absence à ce jour de l'agrément de l'Europe pour ce nouveau médicament.

Recommandation

Il s'agit d'un nouvel anti-VEGF (aflibercept) administré en intravitréen. L'aflibercept a obtenu aux États-Unis une AMM pour le traitement de la DMLA exsudative en novembre 2011.

Une demande d'AMM est en cours d'évaluation en Europe dans la même indication.

1.10.2 Place de la photothérapie dynamique

La recherche bibliographique concernant la place de la photothérapie dynamique dans la DMLA fait ressortir 89 références. Dix-neuf références de recommandation ont été trouvées et 70 références d'essais contrôlés randomisés.

Pour ce chapitre concernant la photothérapie dynamique, quatre recommandations de prise en charge de DMLA ont été retenues :

- les recommandations anglaises du *Royal College of Ophthalmologists* de 2009, *Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management* (3) ;
- les recommandations américaines de 2008 de l'*American Academy of Ophthalmology*, *Age-Related Macular Degeneration* (4) ;
- les recommandations de l'*International Council of Ophthalmology*, *Age-Related Macular Degeneration* (ICO) de 2007 (92) ;
- les recommandations sur les traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge de 2001 de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé concernant la photothérapie dynamique (25).

Pour ce chapitre concernant la photothérapie dynamique, trois essais contrôlés randomisés du plus haut niveau de preuve ont été sélectionnés :

- l'étude TAP (136) ;
- l'étude VIP (137) ;
- l'étude VIM (*Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularisation Study*) (138) ;

- un extrait du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (139) de l'*European Medicines Agency* pour présenter les données de l'étude V10, non publiée à ce jour.

Historiquement, le traitement par photothérapie dynamique, utilisant la vertéporphine (Visudyne®) comme agent photosensibilisant, a été le premier traitement disponible pour traiter les lésions rétrofovéolaires de la DMLA en 2000.

Les indications initialement larges de la photothérapie dynamique pour la DMLA sont désormais restreintes aux néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires visibles.

Selon les recommandations sur les traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge de 2001 de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé concernant la photothérapie dynamique (25) :

- la photothérapie dynamique a pour objectif de traiter les néovaisseaux, sans endommager les tissus adjacents ;
- une seule substance (de la famille chimique des porphyrines) est actuellement commercialisée dans cette indication : la vertéporphine ;
- la photothérapie photodynamique consiste en l'injection d'une substance, dite « photosensibilisante » qui se fixe préférentiellement dans les néovaisseaux, notamment les néovaisseaux choroïdiens. La rétine est ensuite irradiée par un faisceau laser de faible intensité, dont la longueur d'onde correspond au pic d'absorption de ce colorant.

Encadré 15. Selon le RCP du Vidal de 2011 de la Visudyne (69)

L'AMM de la visudyne utilisée dans la photothérapie dynamique (PDT) est :

« Visudyne est indiqué dans le traitement :

- des patients atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible ;
- ou des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

Visudyne ne doit être utilisé que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou une myopie forte.

Les contre-indications au traitement par Visudyne sont :

- **hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;**
- **les patients atteints de porphyrie et les patients présentant une insuffisance hépatique grave.**

La photothérapie dynamique (PDT) par Visudyne comprend deux étapes.

La première étape consiste en une perfusion intraveineuse de Visudyne, pendant 10 minutes, à la dose de 6 mg/m² de surface corporelle, diluée dans 30 ml de solution pour perfusion.

La seconde étape consiste à activer Visudyne par la lumière, 15 minutes après le début de la perfusion. Pour cela, une lumière rouge non thermique (d'une longueur d'onde de 689 nm ± 3) est délivrée par un laser diode à l'aide d'une fibre optique, d'une lampe à fente et d'une lentille de contact appropriée.

À l'intensité lumineuse recommandée de 600 mW/cm², 83 secondes sont nécessaires pour délivrer la dose lumineuse requise de 50 joules/cm².

La plus grande dimension linéaire de la lésion néovasculaire choroïdienne est estimée sur l'angiographie à la fluorescéine et la photographie du fond d'œil.

Il convient de recouvrir, à l'aide du spot, toute la néovascularisation, même masquée par du sang.

Afin d'assurer le traitement d'une lésion mal délimitée, une marge de 500 µm sera ajoutée autour de la lésion visible.

Le bord nasal de la zone de traitement doit être distant d'au moins 200 µm du bord papillaire. La taille maximale du spot utilisé au cours de la première séance de traitement était de 6 400 µm au cours des études cliniques.

Pour le traitement des lésions plus larges que le diamètre maximal du spot, appliquer le spot du laser sur la plus grande partie possible de la lésion néovasculaire.

Il est important de suivre les recommandations ci-dessus pour obtenir un résultat optimal. Les patients doivent être réévalués tous les trois mois. En cas de récurrence de la diffusion des néovaisseaux choroïdiens, le traitement par Visudyne peut être administré jusqu'à quatre fois par an ».

► **Études**

Deux études multicentriques comparatives en double aveugle ont été réalisées : l'étude TAP et l'étude VIP (136, 137).

L'étude TAP (136), réalisée entre décembre 1996 et octobre 1997, avait inclus 609 patients atteints de DMLA. Cette étude était en fait composée de deux études multicentriques vertéporphine *versus* placebo, ayant inclus respectivement 311 et 298 sujets.

Méthode des deux études : les patients ont été traités, soit par vertéporphine plus photoillumination, soit par placebo plus photoillumination. Les protocoles ont décrit de manière satisfaisante les techniques de calcul préalable de puissance, de randomisation, de maintien du secret des assignations, de préservation du double aveugle et d'analyse en intention de traiter.

Les patients ont été suivis tous les trois mois pendant une durée de deux ans. Lorsque des néovaisseaux ou des signes de diffusion extravasculaire étaient observés sur l'angiographie, un nouveau traitement photodynamique était réalisé. Les patients inclus ont ainsi été traités en moyenne trois à cinq fois en deux ans.

Les critères principaux d'évaluation ont été une perte de la meilleure acuité visuelle corrigée de moins de trois lignes (ou 15 lettres) sur l'échelle ETDRS.

Les patients inclus avaient une meilleure acuité visuelle corrigée comprise entre 20/200 et 20/40 (évaluée sur l'échelle ETDRS) et des néovaisseaux décelables sur l'angiographie à la fluorescéine.

Les néovaisseaux pouvaient être visibles ou occultes (partiellement ou totalement) et devaient être rétrofovéolaires. Leur plus grand diamètre devait être au maximum de 5 400 µm.

Tableau 62. Présentation des études TAP sur la vertéporphine (136)

Auteur Année	Population Critères d'inclusion Topographie des NVC	Critères d'efficacité	Traitements évalués Durée du suivi	Résultats
TAP Study Group 1999, 2001 Niveau de preuve 1	Étude randomisée, double aveugle. n = 609 Âge ≥ 50 ans. AV comprise entre 20/40 et 20/200. NVC visibles confirmés par AF. Surface des NVC visibles ≥ 50 % de la lésion. Calcul du nombre de sujets disponibles.	<u>Principal</u> : perte d'AV < 15 lettres (trois lignes ETDRS) par rapport aux valeurs initiales à un an. <u>Secondaires</u> : - perte d'AV < 30 lettres (six lignes ETDRS) par rapport aux valeurs initiales ; - progression et taille des NVC.	PDT à la vertéporphine : n = 402. Placebo : n = 207. Sujets ayant des lésions néovasculaires classiques prédominantes (vertéporphine : 159 <i>versus</i> placebo : 83). <u>Suivi</u> : - un an : 94 % ; - deux ans : 87 %.	<u>Perte d'AV < trois lignes à un an et à deux ans</u> - Tous les sujets inclus : 61 % groupe PDT vertéporphine <i>versus</i> 46 % groupe placebo à un an (p < 0,001). À deux ans, la différence entre les deux groupes de traitement était de 15,3 % (p < 0,001). - Sujets ayant des lésions néovasculaires classiques prédominantes : 67 % groupe PDT vertéporphine <i>versus</i> 33 % groupe placebo à un an (p < 0,001) et 59 % <i>versus</i> 31 % à deux ans (p < 0,001).

				<p><u>Perte sévère d'AV (perte ≥ six lignes)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les sujets : la différence entre les deux groupes de traitement était de 12 % à deux ans (p = 0,001). - Sujets ayant des lésions à prédominance classique : à deux ans, 15 % traités par PDT vertéporphine <i>versus</i> 36 % traités par placebo (p < 0,001).
--	--	--	--	--

PDT = photothérapie dynamique.

NVC = néovaisseaux.

AV : acuité visuelle.

Résultats

Les résultats des deux études TAP étaient concordants ; ils ont été regroupés pour analyse. Les résultats à un an ont montré une supériorité de la photothérapie dynamique avec la vertéporphine par rapport au placebo (différence statistiquement significative p < 0,001) pour limiter la baisse d'acuité visuelle (critère principal d'efficacité : perte de moins de trois lignes d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS à un an par rapport à l'acuité visuelle initiale). L'analyse à deux ans (critère secondaire) de l'étude TAP a confirmé l'efficacité de la photothérapie dynamique, avec un taux de patients répondeurs supérieur dans le groupe traité que dans le groupe placebo (différence statistiquement significative p < 0,001).

L'étude VIP sur la vertéporphine (137)

L'étude VIP, étude multicentrique comparative en double aveugle, réalisée en 2001, avait inclus 339 patients avec néovaisseaux rétrofovéolaires à prédominance occulte, ayant une acuité visuelle entre 20/100 et 20/40, et présentant des signes cliniques d'hémorragie rétinienne et/ou d'aggravation de la DMLA.

Les patients recevaient soit de la vertéporphine plus photo-illumination, soit un placebo plus photoillumination pendant deux ans.

Un nouveau traitement photodynamique était réalisé si des néovaisseaux ou des signes de diffusion extravasculaire étaient observés sur l'angiographie.

Les patients inclus ont ainsi été retraités en moyenne trois à cinq fois en deux ans.

Le critère principal d'évaluation était une perte de la meilleure acuité visuelle corrigée de moins de trois lignes (ou 15 lettres) sur l'échelle ETDRS.

Tableau 63. Présentation de l'étude VIP sur la vertéporphine (137)

Auteur Année	Population Critères d'inclusion Topographie des NVC	Critères d'efficacité	Traitements évalués Durée du suivi	Résultats
Étude VIP 2001	Étude randomisée, double aveugle, multicentrique. n = 339. - NVC occultes sans NVC visibles et score d'AV > 20/100.	<u>Principal :</u> perte d'AV < 15 lettres (trois lignes ETDRS) <u>Secondaires :</u> - différence moyenne du score d'AV par	PDT à la vertéporphine : n = 225. Placebo : n = 114. Deux sous-groupes analysés : - (1) sujets présentant des	<u>Perte d'AV < trois lignes à deux ans :</u> 46,2 % groupe vertéporphine <i>versus</i> 33,3 % du groupe placebo (p = 0,023). (1) La différence de proportion entre les deux groupes de traitement était

	<p>- NVC visibles et score d'AV > 20/40.</p>	<p>rapport aux valeurs initiales ; - perte d'AV < 30 lettres (six lignes ETDRS) ; - perte d'AV < 34 lettres ; - changement moyen de la sensibilité aux contrastes ; - progression des NVC classiques ; - progression des NVC occultes ; - taille des lésions.</p>	<p>NVC occultes : n = 258 (166 vertéporphine <i>versus</i> 92 placebo) ; - (2) sujets présentant des NVC occultes et soit une petite lésion (4 MPS surface du disque optique) ou un pauvre score d'AV (67 lettres) à l'inclusion : n = 187 (123 PDT vertéporphine <i>versus</i> 64 placebo). Suivi : - un an : 92 % ; - deux ans : 86 %.</p>	<p>de 13,7 % en faveur de la vertéporphine (p = 0,032). (2) 51,2 % groupe vertéporphine <i>versus</i> 25 % groupe placebo, différence de 26,2 % en faveur de la vertéporphine statistiquement significative (p < 0,001). <u>Perte d'AV < six lignes à deux ans :</u> 70,2 % groupe PDT vertéporphine <i>versus</i> 52,6 % groupe placebo (p = 0,001). <u>Différence moyenne d'AV à 12 et 24 mois :</u> 3,9 lettres et 6 lettres (p = 0,027 et p = 0,003). <u>Perte d'AV < 34 lettres (< 20/200 Snellen équivalent) à deux ans :</u> 26,2 % des patients groupe PDT vertéporphine <i>versus</i> 43,9 % (p = 0,001). À 12 mois, les résultats sur la progression des NVC classiques ou occultes, la sensibilité aux contrastes et la taille des lésions étaient statistiquement significatifs respectivement (p = 0,02 ; p = 0,01 ; p = 0,04 ; p = 0,001). À 24 mois, les critères secondaires étaient significatifs, excepté la progression des NVC occultes. (1) Diminution du score moyen d'AV entre les deux groupes en faveur de la vertéporphine de 5,2 lettres (p = 0,024) à 12 mois et 6,5 lettres à 24 mois (p = 0,002). (2) Score d'AV montrait un bénéfice cliniquement pertinent à 24 mois (10,8 lettres ; p < 0,001), mais un faible effet à 12 mois (7,7 lettres ; p = 0,003).</p>
--	---	---	--	--

PDT = photothérapie dynamique.

NVC = néovaisseaux.

AV : acuité visuelle.

(1) Diminution du score moyen d'AV entre les deux groupes en faveur de la vertéporphine de 5,2 lettres (p = 0,024) à 12 mois et 6,5 lettres à 24 mois (p = 0,002).

(2) Le score d'AV montrait un bénéfice cliniquement pertinent à 24 mois (10,8 lettres ; $p < 0,001$), mais un faible effet à 12 mois (7,7 lettres ; $p = 0,003$).

Le sous-groupe de patients présentant des néovaisseaux choroïdiens occultes ($n = 258$) avait montré une différence statistiquement significative sur ce même critère en faveur du groupe traité par vertéporphine ($p = 0,032$).

Conclusion

Les résultats sur le critère de jugement principal à un an (perte d'AV < 15 lettres ou trois lignes ETDRS) ont montré une différence statistiquement significative de 12,9 % en faveur du groupe de patients traités par vertéporphine ($p = 0,023$).

À 12 mois, les résultats sur la progression des néovaisseaux choroïdiens classiques ou occultes, la sensibilité aux contrastes et la taille des lésions étaient statistiquement significatifs respectivement : $p = 0,02$; $p = 0,01$; $p = 0,04$; $p = 0,001$.

À 24 mois, les critères secondaires étaient significatifs, excepté la progression des néovaisseaux choroïdiens occultes.

L'étude VIO de 2006 sur la vertéporphine avait pour objectif de confirmer les effets du traitement par photothérapie dynamique chez les patients présentant des néovaisseaux choroïdiens occultes et la progression récente de la maladie observés dans l'étude VIP. La synthèse de cette étude vient du CHMP (139) car aucune publication n'a encore été retrouvée sur cette étude à ce jour.

La plupart des patients inclus dans l'étude VIP avait des néovaisseaux choroïdiens occultes (258 des 339 patients : 76 %). Cependant, l'étude VIO avait inclus une population plus restreinte de patients ayant des effets bénéfiques du traitement, comme dans l'étude VIP.

Tableau 64. Présentation de l'étude VIO sur la vertéporphine (139)

Auteur Année	Population Critères d'inclusion Topographie des NVC	Critères d'efficacité	Traitements évalués Durée du suivi	Résultats
VIO 2006	Étude randomisée, double aveugle, multicentrique (43 centres). $n = 364$ patients. - NVC occultes sans NVC visibles et AV (20/40-20/200). Patients avec des lésions > 4 MPS du disque optique + AV < 65 lettres (20/50).	<u>Principaux :</u> - perte d'AV < 15 lettres (trois lignes ETDRS) à 12 et 24 mois. - perte d'AV < 30 lettres (six lignes ETDRS) à 12 et 24 mois. <u>Secondaires :</u> - variation moyenne du score d'AV par rapport aux valeurs initiales ; - perte d'AV < 34 lettres (20/200 Snellen) ; - progression des NVC classiques.	PDT à la vertéporphine : $n = 244$. Placebo : $n = 120$. Durée de suivi : 12 et 24 mois. Durée de traitement :	<u>Perte d'AV < 3 lignes à 12 et 24 mois :</u> 62,7 % groupe vertéporphine <i>versus</i> 55 % du groupe placebo ($p = 0,15$) et 53,3 % <i>versus</i> 47,5 % ($p = 0,30$). <u>Perte d'AV < 6 lignes à 12 et 24 mois :</u> 84 % groupe vertéporphine <i>versus</i> 83,3 % du groupe placebo ($p = 0,87$) et 77,5 % <i>versus</i> 75 % ($p = 0,60$) <u>Perte d'AV < 34 lettres :</u> pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement à 12 mois ($p = 0,119$) et à 24 mois ($p = 0,03$). <u>Variation moyenne du score d'AV :</u> perte moyenne de 11,2 lettres pour le groupe vertéporphine <i>versus</i> 13,3 lettres pour le

				groupe placebo (p = 0,25) à 12 mois et à 24 mois, différence de trois lettres entre les deux groupes (p = 0,14). Pas de différence statistiquement significative pour les autres critères d'efficacité.
--	--	--	--	---

PDT = photothérapie dynamique.

NVC = néovaisseaux.

AV : acuité visuelle.

Résultats

Quatre-vingt-huit pour cent (88,1 %) des patients recevant la vertéporphine *versus* 81,1 % du groupe placebo avaient développé des effets secondaires ; 11,9 % *versus* 3,3 % des effets conduisant à l'arrêt du traitement. Il y avait 4,1 % *versus* 0,8 % de décès, mais aucun décès n'avait été considéré en rapport avec le traitement.

Au final, même si le taux de réponses reste légèrement favorable à la vertéporphine (différence de 5,8 % ; p = 0,3 et 2,5 % ; p = 0,6 pour la perte d'acuité visuelle inférieure à 15 lettres et 30 lettres respectivement), les résultats de l'étude VIO ne reproduisent pas les résultats favorables à 24 mois précédemment obtenus avec l'étude VIP.

Conclusion

Le *Committee for Medicinal Products for Human Use* de l'*European Medicines Agency* (139) a recommandé la suppression de l'indication chez les patients atteints de DMLA présentant des NVC rétrofovéolaires occultes avec la preuve d'évolution récente ou en cours de la maladie.

Une autre étude randomisée a été publiée en 2005, il s'agit de l'étude VIM (*Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularisation Study*) (138).

Tableau 65. Présentation de l'étude VIM (138)

Auteur Année	Population Critères d'inclusion Topographie des NVC	Critères d'efficacité	Traitements évalués Durée du suivi	Résultats
VIM 2005	Essai contrôlé. Randomisation 2 : 1 vertéporphine ou placebo. Randomisation 1 : 1 en deux groupes de fluence : réduite (RF) ou standard (SF) double aveugle. n = 117 patients. Néovaisseaux « <i>minimally classic</i> » secondaires à une DMLA.	<u>Principal</u> : perte d'AV ≥ 15 lettres (trois lignes ETDRS) à 12 et 24 mois. <u>Secondaires</u> : - variation de l'AV à 12 et 24 mois par rapport aux valeurs initiales ; - évaluation AV en fonction de la taille de la lésion (<ou > 4 MPS du disque).	PDT vertéporphine : n = 77 (39 SF et 38 RF). Placebo : n = 40 (19 SF et 21 RF). Durée de traitement : trois mois. Durée de suivi : 12 et 24 mois.	<u>Perte d'AV ≥ trois lignes à 12 et 24 mois</u> : groupe vertéporphine 14 % (RF) et 28 % (SF) <i>versus</i> 47 % du groupe placebo (RF, p = 0,002 ; SF, p = 0,08 ; RF + SF, p = 0,004) à 12 mois. À 24 mois, groupe vertéporphine 26 % (RF) et 53 % (SF) <i>versus</i> 62 % du groupe placebo (RF, p = 0,003 ; SF, p = 0,45 ; RF + SF, p = 0,03). <u>Variation de l'AV à 12 et 24 mois</u> : à 24 mois, petite variation médiane de l'AV pour le groupe vertéporphine (RF : 0,4 ligne ; p = 0,05) et

				(SF : 3,2 lignes ; p = 0,12) versus groupe placebo 4,2 lignes. Variation moyenne de l'AV en faveur du groupe vertéporphine RF (p = 0,001 à 12 mois et p = 0,004 à 24 mois) et SF (p = 0,16 à 12 mois et p = 0,08 à 24 mois). <u>Progression de la lésion :</u> évolution vers NVC à prédominance classique à 24 mois, 28 % groupe placebo versus 5 % (RF ; p = 0,007) et 3 % (SF ; p = 0,002) du groupe vertéporphine.
--	--	--	--	---

PDT = photothérapie dynamique.

NVC = néovaisseaux.

AV : acuité visuelle.

RF = fluence réduite.

SF = fluence standard.

Tableau 66. Tolérance de l'étude VIM

Effets secondaires	Groupe vertéporphine (%)		Groupe placebo (%)
	Fluence réduite	Fluence standard	
Troubles visuels	5	13	10
Baisse d'AV sévère aiguë	0	3	3
Douleur point d'injection	8	15	3
Hémorragie intra- ou sous-rétinienne	35	14	41

Conclusion

Le traitement par vertéporphine réduit le risque de perte d'au moins 15 lettres (\geq trois lignes) d'acuité visuelle et la progression des néovaisseaux choroïdiens à prédominance classique, de taille inférieure à six surfaces papillaires rétrofovéolaires pendant au moins deux ans.

► Les recommandations traitant de la photothérapie dynamique

En 2009, le *Royal College of Ophthalmologists* a publié des recommandations sur la photothérapie dynamique (3).

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3) :

- l'étude TAP a montré que le risque de baisse d'acuité visuelle modérée (trois lignes ou plus) ou sévère (six lignes ou plus) était moins important de façon statistiquement significative dans le groupe des patients traités par photothérapie dynamique à la vertéporphine comparé au groupe placebo chez les patients présentant des néovaisseaux classiques prédominants (objectivés par angiographie à la fluorescéine) liés à une dégénérescence maculaire liée à l'âge ;
- parmi ces patients, 59 % des patients traités par vertéporphine ont perdu moins de trois lignes d'acuité visuelle comparés à 31 % dans le groupe placebo. Le bénéfice visuel était maintenu au suivi à cinq ans. Ces résultats étaient encore meilleurs en l'absence de composante occulte de la lésion néovasculaire. Le traitement a aussi montré un bénéfice en termes de sensibilité aux contrastes.

Selon les recommandations du Royal College of Ophthalmologists (3) :

La photothérapie dynamique à la vertéporphine est recommandée dans les indications suivantes :

- en présence de lésions néovasculaires classiques ou à prédominance classique. La photothérapie dynamique doit être effectuée dans la première ou deuxième semaine suivant l'angiographie à la fluorescéine et est ensuite requise tous les trois mois ;
- il doit être clairement expliqué aux patients que le traitement par photothérapie dynamique permettra de réduire le risque modéré ou sévère de perte visuelle, mais la plupart d'entre eux vont tout de même perdre la vision et les améliorations visuelles sont inhabituelles ;
- une étude (VIO) dans la néovascularisation occulte n'a pas montré de bénéfice avec la photothérapie dynamique à la vertéporphine. L'EMA a arrêté en 2007 la licence européenne pour la photothérapie dynamique pour les néovaisseaux choroïdiens occultes. En conséquence, la photothérapie dynamique n'est plus recommandée pour les néovaisseaux choroïdiens occultes.

Les effets indésirables rapportés sont :

- perte de vision sévère pouvant survenir immédiatement après le traitement dans 1-4 % des patients, et cette perte pouvant être permanente dans une petite proportion des cas ;
- douleurs idiosyncratiques, douleurs lombaires et thoraciques survenues chez 1-2 % des patients spontanément résolutive à l'arrêt de l'injection ;
- les patients doivent être avisés afin d'éviter l'exposition directe aux rayons du soleil les deux jours suivant le traitement.

Recommandations de l'AAO de 2008 sur l'efficacité de la photothérapie dynamique (4)

En 2008, l'*American Academy of Ophthalmology* a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA (4).

La photothérapie dynamique à la vertéporphine est recommandée dans les indications suivantes :

- en présence de néovaisseaux choroïdiens de localisation rétrofovéolaire, nouveaux ou récidivants, quand la surface de la lésion est constituée à plus de 50 % de néovaisseaux choroïdiens visibles (prédominants classiques) et si le plus grand diamètre est $\leq 5\ 400$ microns (niveau de preuve [A : I]) ;
- les néovaisseaux choroïdiens occultes peuvent être traités par la photothérapie dynamique à la vertéporphine si la vision est $< 20/50$ ou si la taille de la zone des néovaisseaux est < 4 MPS (*Macular Photocoagulation Therapy*) quand la vision est $> 20/50$ (niveau de preuve [A : I]) ;
- les patients devraient revenir pour un examen environ tous les trois mois après stabilisation et pour un retraitement selon les indications (niveau de preuve [A : III]) ;
- l'AAO recommande, pour le suivi du patient, de surveiller la vision de près monoculaire (lecture/grille d'Amsler) (niveau de preuve [A : III]).

En 2008, l'*American Academy of Ophthalmology* (4) a rapporté les données de tolérance sur la photothérapie dynamique :

- perte de vision sévère survenue une semaine après le début du traitement chez 1 % à 4 % des patients, perte pouvant être permanente ;
- formation de vésicules au point d'injection ;
- douleurs idiosyncratiques, douleurs thoraciques et lombaires survenues pendant l'injection du médicament chez 1 % à 2 % des patients ;
- réaction de photosensibilité survenue chez moins de 3 % des patients ;
- contre-indication de la photothérapie dynamique chez les patients ayant une porphyrie, une insuffisance hépatique, chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants de moins de 15 ans car ces groupes de population n'ont pas été inclus dans les études publiées.

Recommandations de l'*International Council of Ophthalmology (ICO)* de 2007 sur l'efficacité de la photothérapie dynamique à la vertéporphine : □*Age-Related Macular Degeneration*□ (92)

En 2007, l'*International Council of Ophthalmology* a publié les recommandations de prise en charge de la DMLA.

La photothérapie dynamique est recommandée dans les indications suivantes :

- en présence de néovaisseaux choroïdiens de localisation rétrofovéolaire, nouveaux ou récidivants, quand la surface de la lésion est constituée à plus de 50 % de néovaisseaux choroïdiens visibles (prédominants classiques) et si le plus grand diamètre est $\leq 5\,400$ microns (niveau de preuve [A : I]) ;
- les néovaisseaux choroïdiens occultes peuvent être traités par la photothérapie dynamique à la vertéporphine si la vision est $< 20/50$ ou si la taille de la zone des néovaisseaux est < 4 MPS (*Macular Photocoagulation Therapy*) quand la vision est $> 20/50$ (niveau de preuve [A : I]) ;
- les patients devraient revenir pour un examen environ tous les trois mois après stabilisation et pour un retraitement selon les indications (niveau de preuve [A : III]) ;
- l'AAO recommande, pour le suivi du patient, de surveiller la vision de près monoculaire (lecture/grille d'Amsler) (niveau de preuve [A : III]).

► **Conclusion générale sur la photothérapie dynamique à la vertéporphine**

Actuellement (selon le RCP), « Visudyne® est indiquée dans le traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible uniquement.

La photothérapie dynamique à la visudyne® a montré une efficacité supérieure au traitement simulé de façon statistiquement significative sur la limitation de la baisse d'acuité visuelle à un an (perte de moins de trois lignes à un an) sur tous les néovaisseaux rétrofovéolaires visibles et occultes secondaires à une dégénérescence maculaire liée à l'âge (niveau de preuve 1).

Cependant, eu égard aux résultats obtenus pour traiter la DMLA exsudative par le ranibizumab, la photothérapie dynamique seule ne constitue plus le traitement de première intention, sauf en cas de contre-indication aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques. Une étude (VIO) dans la néovascularisation occulte n'a pas montré de bénéfice avec la photothérapie dynamique à la vertéporphine. L'EMA a arrêté en 2007 la licence européenne pour la photothérapie dynamique pour les néovaisseaux choroïdiens occultes. En conséquence, la photothérapie dynamique n'est plus indiquée pour les néovaisseaux choroïdiens occultes ».

La photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine ne permet qu'exceptionnellement une amélioration de l'acuité visuelle.

Lorsqu'elle est utilisée en traitement de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires à prédominance visible (plus de 50 % de néovaisseaux visibles), nouveaux ou récidivants, la photothérapie dynamique n'est pas recommandée si leur plus grand diamètre est supérieur à $5\,400\ \mu\text{m}$.

La photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine peut être répétée tous les trois mois, après réévaluation (acuité visuelle, fond d'œil et/ou rétinophotographies, tomographie en cohérence optique, angiographie à la fluorescéine).

Il est recommandé de se référer au site de l'EPAR pour les données de tolérance de visudyne :

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000305/WC500052401.pdf (139).

► **Recommandation**

Le traitement par photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine (Visudyne®) comme agent photosensibilisant a été le premier traitement disponible pour traiter les lésions rétrofovéolaires de la DMLA en 2000. Elle a démontré son efficacité, supérieure à celle du traitement simulé pour limiter la baisse d'acuité visuelle et l'extension des lésions, initialement pour le traitement des néovaisseaux visibles et occultes.

L'indication pour le traitement des néovaisseaux occultes a été retirée en 2002 suite à la soumission de nouvelles données.

AE La photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine ne permet qu'exceptionnellement une amélioration de l'acuité visuelle.

Actuellement (selon le RCP), la photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine « est indiquée dans le traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible » uniquement.

AE La photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine seule ne constitue plus le traitement de première intention des néovaisseaux à prédominance visible et n'est plus indiquée dans le traitement des néovaisseaux occultes, eu égard aux résultats obtenus pour traiter la DMLA exsudative par les anti-VEGF.

Il est possible de l'utiliser en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple).

La photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine est contre-indiquée chez les patients ayant une porphyrie, une insuffisance hépatique et en cas d'hypersensibilité (à la substance active ou à l'un de ses excipients).

AE Lorsqu'elle est utilisée en traitement de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires à prédominance visible (plus de 50 % de néovaisseaux visibles), nouveaux ou récidivants, la photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine n'est pas recommandée si leur plus grand diamètre est supérieur à 5 400 µm.

AE La photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine peut être répétée tous les trois mois, après réévaluation (acuité visuelle, fond d'œil et/ou rétinophotographies, tomographie en cohérence optique, angiographie à la fluorescéine).

AE Les patients doivent être prévenus que ce traitement permettra de réduire le risque de perte visuelle, mais qu'une amélioration visuelle est exceptionnelle.

La photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine peut être à l'origine d'une atrophie chorio-rétinienne, responsable de scotomes et de baisse d'acuité visuelle.

Il faut aussi informer les patients qu'il faut éviter l'exposition directe aux rayons du soleil pendant 48 heures, en raison du risque de photosensibilisation¹² et leur imposer de sortir de la salle de traitement avec toutes les protections nécessaires.

¹² Il est recommandé de se référer au site de l'EPAR pour les données de tolérance de visudyne : sur ce site. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000305/WC500052401.pdf (139).

1.10.3 Alternatives thérapeutiques pour les patients ayant une contre-indication aux anti-VEGF

Les contre-indications aux anti-VEGF sont exceptionnelles et les alternatives thérapeutiques doivent être discutées au cas par cas. Les alternatives proposées sont soit la photothérapie dynamique à la vertéporphine, éventuellement combinée à une injection intravitréenne de corticoïdes, soit la photocoagulation au laser argon.

Les injections intravitréennes de corticoïdes ne disposent pas d'une AMM dans la DMLA.

► Recommandation

AE	<p>Les contre-indications aux anti-VEGF sont exceptionnelles et les alternatives thérapeutiques doivent être discutées au cas par cas.</p> <p>Les alternatives qui peuvent être proposées sont :</p> <ul style="list-style-type: none">• la photothérapie dynamique à la vertéporphine, éventuellement associée à une injection intravitréenne de corticoïdes ;• la photocoagulation au laser argon. <p>Les injections intravitréennes de corticoïdes ne disposent pas d'une AMM dans la DMLA.</p> <p>Le patient doit être informé des risques liés à ces injections et donner son consentement.</p>
-----------	---

1.10.4 Alternatives thérapeutiques pour les patients en cas d'échec ou d'efficacité insuffisante des anti-VEGF en monothérapie

► Les traitements associés

Dans certaines formes de DMLA néovasculaire, notamment les décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisés, les vasculopathies polypoïdales ou lorsque le ranibizumab en monothérapie est insuffisamment efficace, certains ont proposé des associations de traitement, notamment la triamcinolone, photothérapie dynamique et ranibizumab.

La recherche bibliographique concernant les traitements associés fait ressortir 30 références. Pour ce chapitre, deux recommandations de prise en charge de la DMLA ont été retenues pour la question des traitements associés : *The Royal College of Ophthalmologists* de 2009 (3) et les recommandations américaines de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4).

Deux études ont été retenues du plus haut niveau de preuve possible pour répondre à la question de l'efficacité des traitements combinés (**ranibizumab + photothérapie dynamique**) dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il s'agit de l'étude FOCUS (140,141) et de l'étude PROTECT (142).

Étude FOCUS (étude sur les traitements combinés : ranibizumab + photothérapie dynamique versus photothérapie dynamique seule) (140, 141)

Il s'agissait d'une étude de phase I/II, d'une durée de deux ans, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, contrôlée, dont le but était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ranibizumab en injections intravitréennes mensuelles associées à la photothérapie dynamique comparées à des injections intravitréennes simulées associées à la photothérapie dynamique dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens classiques prédominants dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les groupes de traitements étaient :

- groupe I : injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab (24 injections en deux ans) associées une semaine avant la première injection à une séance de photothérapie dynamique à la vertéporphine, puis en fonction des évaluations tous les trois mois (n = 106) ;
- groupe II : injections intravitréennes mensuelles simulées (24 injections en deux ans) associées une semaine avant la première injection à une séance de photothérapie dynamique à la vertéporphine, puis en fonction des évaluations tous les trois mois (n = 56).

Remarque : il est à noter que ce groupe comporte moitié moins de patients, ce qui peut constituer un biais.

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport à la valeur initiale sur l'échelle ETDRS à un an.

Tableau 67. Résultats à un an de l'étude FOCUS (140)

Critères mesurés à un an	Ranibizumab + PDT n = 106	Injections simulées + PDT n = 56	p value
Critère principal : perte de lettres < 15 en % (n) (niveau de preuve 2)	90,5 % (n = 95)	67,9 % (n = 38)	p < 0,001
Critères secondaires : gain de lettres ≥ 15 en % (n)	24 % (n = 25)	5,4 % (n = 3)	p = 0,003
Variation moyenne de nombre de lettres	+ 4,9 lettres	- 8,2 lettres	p < 0,001
Acuité visuelle à 20/200 ou pire échelle de Snellen-équivalent	30 % (31)	46 % (26)	p = 0,006
Perte de lettres ≥ 30 en % (n)	1 % (1)	9 % (5)	p = 0,01
Nombre de séances de PDT	28 % (29)	91 % (51)	p < 0,001
Caractéristiques des lésions anatomiques : variation moyenne de la surface totale de la lésion en % (moy)	1 % (- 0,02 μ de diamètre)	3 % (+ 2,3 μ de diamètre)	p < 0,001
Variation moyenne de la diffusion intense et progressive de l'épithélium pigmentaire de la rétine (moyenne et écart type)	- 2,3 (2,4) μ de diamètre	0,6 (2,8) μ de diamètre	p < 0,001
Variation moyenne de la surface du décollement séreux de la rétine et du liquide sous-rétinien (moyenne et écart type)	- 2,9 μ (3) de diamètre	0,6 (4) μ de diamètre	p < 0,001

PDT = photothérapie dynamique.

Conclusion

Dans cette étude où le nombre de patients n'est pas équilibré entre les deux groupes de traitement, le ranibizumab en injections intravitréennes mensuelles associées à la photothérapie dynamique est plus efficace que la photothérapie dynamique seule à 12 mois pour les critères d'efficacité primaires et secondaires (niveau de preuve 2).

Remarque : cette étude présente un biais dans la mesure où il n'y a pas de bras monothérapie par ranibizumab. Cette étude ne permet pas d'évaluer l'intérêt du traitement combiné photothérapie dynamique + ranibizumab *versus* monothérapie par ranibizumab.

Résultats à deux ans de l'étude FOCUS (141)

Étude FOCUS à deux ans

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport à la valeur initiale sur l'échelle ETDRS à un an.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport à la valeur initiale sur l'échelle ETDRS à deux ans ;
- pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale sur l'échelle ETDRS à deux ans ;
- variation moyenne du nombre de lettres d'acuité visuelle à deux ans par rapport à la valeur initiale ;
- proportion de patients ayant une acuité visuelle à 20/200 ou pire sur l'échelle de Snellen-équivalent ;
- nombre de séance de photothérapie dynamique à la vertéporphine.

Tableau 68. Résultats de l'étude FOCUS à deux ans (141)

Critères mesurés à deux ans	Ranibizumab + PDT n = 106	Injections simulées + PDT n = 56	p value
Perte de lettres < 15 en % (n)	88 % (n = 92)	75 % (n = 42)	p = 0,04
Gain de lettres ≥ 15 en % (n)	25 % (n = 26)	7 % (n = 4)	p = 0,006
Variation moyenne de nombre de lettres	+ 4,6 lettres	- 7,8 lettres	p < 0,0001
Acuité visuelle à 20/200 ou pire échelle de Snellen-équivalent	31 % (32)	50 % (28)	p = 0,006
Perte de lettres ≥ 30 en % (n)	2 % (2)	12,5 % (7)	p = 0,005
Nombre de séances de photothérapie dynamique	29 % (30)	93 % (52)	p < 0,0001
Variation moyenne de la surface totale de la lésion en % (moy)	2 % (+ 0,4 µ de diamètre)	3 % (2,1 µ de diamètre)	p < 0,0001
Variation moyenne de la diffusion intense et progressive de l'épithélium pigmentaire de la rétine (moyenne et écart type)	2,7 % (- 2,7 µ de diamètre)	3,1 % (- 1,1 µ de diamètre)	p = 0,0009
Variation moyenne de la surface du décollement séreux de la rétine et du liquide sous-rétinien (moyenne et écart type)	3 % (- 3,6 µ de diamètre)	3,7 % (- 1,3 µ de diamètre)	p = 0,0002

PDT = photothérapie dynamique.

Dans cette étude, le ranibizumab associé à la photothérapie dynamique est plus efficace que la photothérapie dynamique seule dans le traitement des patients présentant des néovaisseaux à prédominance classique secondaires à une DMLA sur la perte de moins de 15 lettres ETDRS (niveau de preuve 2). L'injection intravitréenne de ranibizumab a réduit le nombre de retraits par photothérapie dynamique durant la seconde année d'étude. La stabilité de l'acuité visuelle, obtenue à la première année d'étude, a été maintenue à la seconde année.

Cette étude présente un biais dans la mesure où il n'y a pas de bras monothérapie par ranibizumab. Cette étude ne permet pas d'évaluer l'intérêt du traitement combiné photothérapie dynamique + ranibizumab *versus* monothérapie par ranibizumab.

Traitements associés photothérapie dynamique (PDT) + injection Intravitréenne de bevacizumab (IVB)

Le bevacizumab ne dispose pas d'une AMM dans la DMLA.

La recherche systématique de littérature pour le traitement combiné avec le bevacizumab a permis d'identifier deux recommandations internationales et onze références d'essais cliniques contrôlés randomisés. Trois études contrôlées randomisées sont présentées ci-dessous (115,143,144).

Tableau 69. L'étude Costagliola et al., 2010 (143)

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
L'étude Costagliola et al. 2010 Niveau de preuve 4	Étude prospective randomisée. Deux centres. 85 patients. Durée de suivi : 12 mois. Biais : pas d'identification du critère principal et secondaire.	Critères d'évaluation : - acuité visuelle moyenne par rapport à la valeur initiale échelle ETDRS ; - taille et épaisseur de la membrane néovasculaire ; - épaisseur de la macula ; - nombre moyen d'injections.	Groupe 1 : IVB (n = 45). Groupe 2 : PDT (réduite) + IV bevacizumab (n = 40). PDT réduit : dose lumière de 25j/cm ² au taux lumière de 300 mw/cm ² .. Durée de suivi : 12 mois. Durée de traitement : toutes les quatre semaines.	Acuité visuelle à 12 mois : amélioration de l'acuité visuelle entre les deux groupes non significative : p = 0,31. Nombre moyen d'injections à 12 mois : groupe 1 IVB : 3,2 injections <i>versus</i> groupe 2 PDT (réduite) + IV bevacizumab : 2,2 injections (p = 0,03). Pas de différence significative entre les deux groupes de traitement pour la taille des néovaisseaux (p = 0,35). À 12 mois, pas de différence significative de l'épaisseur de la macula entre les deux groupes (p = 0,21).

PDT = photothérapie dynamique.

IVB = injection intravitréenne de bevacizumab.

Conclusion

Cette étude sans critère de jugement principal bien défini ne permet pas de conclure sur l'efficacité du traitement combiné (IVB + photothérapie dynamique réduit) des néovaisseaux classiques ou à prédominance classique de la DMLA.

Tableau 70. L'étude Potter et al., 2010 (144)

Auteurs Année	Méthode	Critère de jugement	Traitements évalués	Résultats
Potter et al. 2010 Niveau de preuve 4	Essai clinique randomisé, contrôlé, monocentrique, double aveugle. Analyse en	Critère de jugement principal : nombre moyen d'injections de bevacizumab à	Groupe 1 : PDT (dose lumière de 25j/cm ²) + IV bevacizumab (n = 11). Groupe 2 : PDT réduit : dose lumière de 12j/cm ²) + IVB (n = 12).	Nombre moyen d'injections à six mois : 2,8 injections (groupe 1) et 2,5 injections (groupe 2) <i>versus</i> 5,1 injections

	<p>intention de traiter. Calcul du nombre de sujets nécessaires. 36 patients. Durée de suivi : six mois.</p> <p>Biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - monocentrique ; - suivi court ; - faible effectif. 	<p>six mois.</p> <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nombre moyen de traitements par PDT ; - variation de l'acuité visuelle ; - variation de l'épaisseur centrale de la rétine. 	<p>Groupe 3 : PDT simulée + IV bevacizumab (n = 12).</p> <p>Durée de suivi : six mois.</p> <p>Durée de traitement : toutes les quatre semaines</p>	<p>(groupe 3) ; respectivement p = 0,005 et p < 0,001.</p> <p>Acuité visuelle (AV) : l'AV moyenne des sujets a augmenté de + 10,5 (12) lettres à six mois par rapport aux valeurs initiales (p < 0,001).</p> <p>L'étude avait été conduite pour évaluer le nombre moyen d'injections de bevacizumab et non pas pour évaluer l'acuité visuelle.</p> <p>Épaisseur centrale rétine : diminution moyenne générale de l'épaisseur de - 105 (100) µm (p < 0,001).</p>
--	--	---	--	--

AV = acuité visuelle.

PDT = photothérapie dynamique.

IVB = injection intravitréenne de bevacizumab.

Conclusion : cette étude, de trop faible puissance (une dizaine de patients par groupe), ne permet pas de conclure sur la réduction du nombre d'injections intravitréennes de bevacizumab dans le traitement combiné (injection intravitréenne de bevacizumab + photothérapie dynamique réduite) au long terme (suivi de six mois seulement) des néovaisseaux de la DMLA.

Tableau 71. L'étude Lazic Gabric, 2007 (115)

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
<p>Lazic et Gabric 2007</p> <p>Niveau de preuve 4</p>	<p>Essai clinique randomisé, contrôlé, monocentrique. 165 patients.</p> <p>Biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - monocentrique ; - simple aveugle ; - critère d'efficacité composite ; - suivi court ; - faible effectif ; - un seul traitement évalué (1 IVB et 1 PDT). 	<ul style="list-style-type: none"> - Variation meilleure acuité visuelle par rapport à la valeur initiale à un et trois mois (moyenne). - Variation de l'épaisseur centrale de la fovéa. 	<p>Groupe 1 : PDT (n = 55).</p> <p>Groupe 2 : IVB (n = 55) ;</p> <p>Groupe 3 : PDT + IVB (n = 55)</p> <p>Durée de suivi : un et trois mois.</p> <p>1 IVB et 1 PDT.</p>	<p>Acuité visuelle (AV) : amélioration significative de la meilleure AV 0,079 logMAR (groupe 2) et 0,223 logMAR (groupe 3) ; p < 0,0001 pour les deux groupes.</p> <p>À un mois de suivi, 46 patients avaient une amélioration de la meilleure AV > 0,2 logMAR et à trois mois, cette amélioration a été maintenue pour 23 patients.</p> <p>Épaisseur de la fovéa : réduction significative de l'épaisseur dans les trois groupes : - 34 µ (groupe 2), - 59,6 µ (groupe 3) et - 50,5 µ (groupe 1) ; avec p < 0,0001 pour les trois groupes.</p>

AV = acuité visuelle.

PDT = photothérapie dynamique.

IVB = injection intravitréenne de bevacizumab.

Conclusion de l'étude : cette étude, de très faible niveau de preuve, dont le suivi était court (trois mois), évaluant l'efficacité du traitement combiné sur une seule administration, suggère que le traitement combiné (injection intravitréenne de bevacizumab + photothérapie dynamique) *versus* l'injection intravitréenne de bevacizumab ou la photothérapie dynamique en monothérapie entraîne une amélioration de la meilleure acuité visuelle des sujets atteints de la forme néovasculaire.

L'étude EVEREST (145) était une étude de phase IV, d'une durée de six mois, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée, dont le but était de comparer l'efficacité et la tolérance du traitement combiné ranibizumab et la photothérapie dynamique à la vertéporphine et photothérapie dynamique en monothérapie *versus* ranibizumab en monothérapie dans la régression complète des polypes chez des patients présentant les symptômes de la vasculopathie choroïdienne maculaire polypoïdale (forme particulière de DMLA).

Les groupes de traitements étaient :

- groupe I : la photothérapie dynamique en combinaison avec l'injection intravitréenne de ranibizumab (n = 19). Les patients ont reçu un traitement par photothérapie dynamique dans l'œil étudié et par la suite, en fonction de critères, retraitements à des intervalles d'au moins 90 jours. À J1, les patients ont également reçu une injection intravitréenne de ranibizumab et à un mois et deux mois et puis selon les critères de retraitement à des intervalles d'au moins 30 jours jusqu'à J150 ;
- groupe II : monothérapie photothérapie dynamique à la vertéporphine (n = 21). Les patients ont reçu un traitement par photothérapie dynamique à la vertéporphine dans l'œil étudié et par la suite en fonction de critères, retraitements à des intervalles d'au moins 90 jours. À J1, les patients ont également reçu une injection intravitréenne simulée de ranibizumab et à un mois et deux mois et puis, selon les critères de retraitement à des intervalles d'au moins 30 jours jusqu'à J150 ;
- groupe III : monothérapie ranibizumab (n = 21). Les patients ont reçu un traitement au départ avec la photothérapie dynamique simulée dans l'œil étudié et par la suite, en fonction de critères, retraitements à des intervalles d'au moins 90 jours. À J1, les patients ont également reçu ranibizumab injection intravitréenne et à un mois et deux mois et puis, selon les critères de retraitement, à des intervalles d'au moins 30 jours jusqu'au jour 150.

Le critère de jugement principal est le nombre de participants ayant une régression complète (RC) des polypes mesurés par angiographie au vert d'indocyanine à six mois (ICGA).

Les critères de jugement secondaires sont les suivants :

- nombre de participants ayant au moins une régression complète de polype pendant les six mois évalués par angiographie au vert d'indocyanine ;
- variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine par rapport à la valeur initiale mesurée par tomographie par cohérence optique ;
- variation moyenne de la meilleure acuité visuelle au sixième mois.

Tableau 72. Résultats à six mois de l'étude EVEREST (145)

Critères mesurés à six mois	Ranibizumab + PDT n = 19	Injections simulées + PDT n = 21	PDT simulée + ranibizumab n = 21
Critère principal : nombre de participants ayant une régression complète des polypes (n) Niveau de preuve 4	14	15	6
Critères secondaires : Nombre de participants	15	18	9

ayant au moins une régression complète polype (n)			
Variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine (moy et écart type)	- 145,6 ± 118,97	- 98,1 ± 104,33	- 65,7 ± 114,32
Variation moyenne de la meilleure acuité visuelle (moy et écart type)	10,9 ± 10,92	7,5 ± 10,65	9,2 ± 12,39

Conclusion : cette étude portant sur un petit nombre de patients n'a pas prévu d'analyse statistique comparant les différents groupes de traitements à l'étude.

On ne peut pas conclure sur la supériorité du traitement combiné par rapport à la monothérapie par la photothérapie dynamique ou le ranibizumab dans la prise en charge de la vasculopathie choroïdienne maculaire polypoïdale. À ce jour, la publication des résultats statistiques n'a pas été retrouvée.

Traitements associés : photothérapie dynamique + triamcinolone en injection intravitréenne (IVT)

La triamcinolone ne dispose pas d'une AMM dans la DMLA et ne dispose pas d'une formulation adaptée à la voie intravitréenne.

Les corticoïdes ne sont pas utilisés isolément et sont prescrits hors AMM. C'est pour cette raison que la question initialement prévue de la place des corticoïdes dans la prise en charge de la DMLA dans l'argumentaire n'a pas été traitée.

Pour répondre à cette question, 12 publications ont été sélectionnées et cinq sont détaillées ci-dessous :

- deux études randomisées (146, 147) ;
- une étude non randomisée (148) ;
- deux études de tolérance (149, 150).

Les études résumées ci-dessous ne peuvent être retenues pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association photothérapie dynamique + IV de triamcinolone dans les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA pour les raisons présentées ci-dessous :

- les études publiées pour un nombre faible de patients et un suivi court :
 - étude prospective randomisée, non en aveugle, Arias *et al.*, 2006 (151) comparant l'association photothérapie dynamique + IVT à la monothérapie photothérapie dynamique, portant sur 61 patients avec un suivi d'un an, mais avec un critère de jugement composite (cinq critères principaux d'efficacité),
 - Arias *et al.*, 2008 (152) est une étude prospective randomisée, non en aveugle, portant sur 61 patients avec une durée de suivi d'un an, mais avec un critère de jugement composite (deux critères d'efficacité principaux et non pertinents) ;
- les études publiées présentant un problème d'ordre méthodologique :
 - Sacu *et al.*, 2008 (153) est une étude prospective randomisée, monocentrique, en double aveugle, portant sur 40 patients. Cette étude au suivi court (trois mois), et sans identification du critère de jugement principal et secondaire, ne permet pas de conclure sur l'efficacité de la photothérapie dynamique + IV de triamcinolone,
 - Gilson *et al.*, (154) est un essai clinique randomisé multicentrique, portant sur 67 patients. Cette étude au critère de jugement non pertinent, sans aveugle et au suivi court (six mois), ne permet pas de conclure sur l'efficacité de la photothérapie dynamique en association à la triamcinolone comparée à la photothérapie dynamique seule ;
- une revue de la littérature n'a pas été retenue (155).

Étude Piermarocchi *et al.*, 2008 (146)

L'étude Piermarocchi *et al.*, 2008 est présentée dans le tableau ci-dessous.

Auteurs Année	Méthode	Critère de jugement	Traitements évalués	Résultats
Piermarocchi <i>et al.</i> 2008 Niveau de preuve 4	Étude prospective randomisée. 84 patients naïfs de tous traitements. Durée de suivi : 24 mois. Biais : - deux critères principaux ; - calcul du nombre de sujets non mentionné ; - pas d'aveugle.	Principal : - variation meilleure acuité visuelle par rapport à la valeur initiale à 3, 6, 12 et 24 mois (moyenne et écart type). Pourcentage de retraitements. Critères de retraitements à l'angiographie à la fluorescéine : présence de liquide, augmentation de la taille des NVC, augmentation de l'épaisseur de la rétine de moins de 100 µm due soit à un œdème maculaire, soit à la présence de liquide sous-rétinien ou à un décollement de l'épithélium pigmentaire.	PDT (n = 41). PDT + IVT triamcinolone (n = 43). Durée de suivi : 24 mois. Durée de traitement : trois mois pour la PDT et six mois pour l'IVT triamcinolone.	Variation de l'AV respectivement à 3, 6, 12 mois : - 0,78 (0,2) <i>versus</i> 0,52 (0,38) p < 0,001 ; - 0,89 (0,19) <i>versus</i> 0,61 (0,47) p = 0,001 ; - 0,98 (0,19) <i>versus</i> 0,73 (0,62) p = 0,48. Conclusion : À 24 mois, le groupe IVT + PDT il n'y a pas de différence significative sur la baisse importante de l'acuité visuelle (p = 0,74). Le pourcentage de retraitement est significativement inférieur dans le groupe IVT + PDT (p < 0,001).

PDT = photothérapie dynamique.

AV = acuité visuelle.

IVT : injection intravitréenne.

Conclusion : l'absence de différence statistiquement significative sur l'un des critères de jugement principaux ne permet pas de conclure sur l'efficacité du traitement combiné dans cette étude, qui présente d'important biais de réalisation méthodologique.

Étude Chaudhary *et al.* 2007 (147) :

L'étude Chaudhary *et al.*, 2007 est présentée dans le tableau ci-dessous.

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
Chaudhary <i>et al.</i> 2007 Niveau de preuve 4	Étude prospective, randomisée. Essai clinique pilote Monocentrique. 30 patients. Critères	Principaux : - variation de l'acuité visuelle par l'échelle ETDRS par rapport aux valeurs initiales ; - pourcentage de retraitement. Secondaires : - modification moyenne de la sensibilité des contrastes ; - épaisseur de la	PDT (n = 15). PDT + IV triamcinolone (n = 15). Durée de suivi : un an. Durée du traitement : tous les trois mois.	Critère principal : AV. PDT + IVT triamcinolone : - 1,9 lettre ETDRS par rapport à la valeur initiale (p = 0,58). Baisse significative de l'AV pour PDT : - 13,3 lettres ETDRS par rapport à la valeur initiale (p = 0,02). Le nombre de retraitements : le pourcentage de retraitement est de 1,13 dans le groupe PDT + IVT <i>versus</i> 3,6 pour PDT (p < 0,0001).

	<p>d'inclusion et d'exclusion présents. Durée de suivi : un an. Biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - deux critères principaux ; - pas de comparaison directe entre les deux groupes de traitement ; - très peu de patients ; - calcul nombre de sujets nécessaires non disponible ; - un seul centre ; - non réalisée en aveugle. 	<p>macula ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pression intraoculaire ; - progression de la cataracte. 	<p>Sensibilité des contrastes (SC). À 12 mois, baisse moyenne de la SC de - 1,84 lettre pour le groupe PDT (p = 0,07) et augmentation de 3,6 lettres pour le groupe PDT + IVT triamcinolone (p = 0,09). Pression IO (PIO) : le pourcentage de variation de la PIO pour les deux groupes de traitement sur la période de 12 mois était significativement différent (p = 0,04). Épaisseur de la macula (EM) : le pourcentage de diminution de l'EM mesurée par OCT était significativement différent entre les deux groupes de traitement sur la période de 12 mois. Conclusion Pas de différence mise en évidence entre PDT + IVT triamcinolone <i>versus</i> les valeurs initiales pour l'AV (p = 0,58). On ne peut pas conclure, d'après cette étude, sur l'efficacité ou non de l'association PDT + IVT triamcinolone.</p>
--	---	--	--

PIO = pression intraoculaire.

PDT = photothérapie dynamique.

AV = acuité visuelle.

.IVT : injection intravitréenne.

Conclusion : dans cette étude comportant très peu de patients, il n'y a pas de différence significative mise en évidence pour l'association photothérapie dynamique + injection intravitréenne triamcinolone sur la stabilité de l'AV par rapport aux valeurs initiales de l'AV (- 1,9 lettre) (p = 0,58). Il existe une baisse significative de l'acuité visuelle dans le groupe photothérapie dynamique par rapport aux valeurs initiales (p = 0,02).

Comme il n'y a pas eu de comparaison directe entre les deux traitements à l'étude, il n'est pas possible de conclure, d'après cette étude, sur l'efficacité ou non du traitement associé.

Étude Chan *et al.*, 2006 (148)

L'étude Chan *et al.*, 2006 est présentée dans le tableau ci-dessous.

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
Chan <i>et al.</i> 2006 Niveau de preuve 4	Étude prospective, non randomisée. Critère d'inclusion et d'exclusion définis. Critère de retraitement protocolés : présence d'une diffusion à l'angiographie à trois mois. 48 patients. Durée de suivi : un an. Biais : - non randomisée ; - calcul nombre de sujets nécessaires non disponible ; - moins de 50 patients.	Critère principal : proportion de patients ayant maintenue une vision stable (baisse < 3 logMAR) par rapport à la valeur initiale. Secondaires : - modification de la meilleure AV avec logMAR ; - modification du nombre de lignes ; - moyenne du nombre de traitements durant 12 mois de suivi.	PDT (n = 24). PDT + IV triamcinolone (n = 24). Durée du suivi : un an. Durée du traitement : trois mois.	AV logMAR : - PDT+ IVT triamcinolone de 0,88 à 0,95 par rapport à la valeur initiale (p = 0,32) ; - PDT de 0,74 à 1,09 par rapport à la valeur initiale (p < 0,001) ; - 70,8 % des patients du groupe PDT + IVT triamcinolone n'ont pas significativement développé une perte modérée d'AV <i>versus</i> 33,3 % pour le groupe de patients traités par PDT seul (p = 0,009). Nombre de traitement à 12 mois : la moyenne du nombre de traitements à un an a été de 1,5 pour traitement combiné et de 1,96 pour monothérapie (p = 0,076).

PDT = photothérapie dynamique.

AV = acuité visuelle.

IVT : injection intravitréenne.

Conclusion : évaluée sur un très faible nombre de patients, cette étude non randomisée suggère une efficacité de photothérapie dynamique + injection intravitréenne triamcinolone en association *versus* photothérapie dynamique sur le nombre de patients ayant maintenu une vision stable (baisse < 3 logMAR) par rapport à la valeur initiale à un an (niveau de preuve 4).

**Association photothérapie dynamique + diclofénac injecté par voie intravitréenne
Le diclofénac ne dispose pas d'une AMM dans la DMLA et ne dispose pas d'une formulation adaptée à la voie intravitréenne.**

Pour répondre à cette question, une seule étude randomisée est résumée ci-dessous et ne peut être retenue du fait des problèmes méthodologiques.

L'étude Boyer *et al.*, publiée en 2007 (156), était un essai clinique multicentrique réalisé en double aveugle, portant sur 61 patients pour une durée de suivi de trois mois, mais non conçu pour démontrer l'efficacité du traitement combiné.

**Association photothérapie dynamique + injection sous-ténonienne de triamcinolone
La triamcinolone ne dispose pas d'une AMM dans la DMLA et ne dispose pas d'une formulation adaptée à l'injection sous la capsule de Tenon.**

Une seule étude a été sélectionnée pour traiter cette question : l'étude Katome *et al.*, 2009 (157). Elle n'a pas été retenue pour des problèmes méthodologiques.

Il s'agissait une étude prospective non randomisée, portant sur 117 patients pour une durée de suivi de 12 mois, mais avec un critère de jugement principal composite (deux critères d'efficacité) et qui ne démontre pas de différence significative sur le critère principal.

Tolérance de triamcinolone

Une étude est résumée ci-dessous pour répondre à cette question.

L'étude Gilles *et al.*, 2004 (149), étude randomisée réalisée en double aveugle et en ITT a évalué, entre autres critères, l'élévation de la pression intraoculaire de la triamcinolone injectée par voie intravitréenne sur 75 yeux traités par triamcinolone par rapport à 76 yeux recevant un placebo. Les yeux traités ont présenté un risque accru de développer une élévation de la pression intraoculaire légère ou modérée. 28 % des yeux traités *versus* 1,3 % du groupe placebo ont nécessité un traitement hypotonique pour contrôler l'élévation de la pression intraoculaire ($p < 0,001$).

L'étude Jonas *et al.*, 2003 (150)

L'étude Jonas *et al.* est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Il s'agit d'une étude de tolérance après injection intravitréenne de triamcinolone. Les patients inclus sont : 64 yeux souffrant de DMLA exsudative et 11 yeux souffrant d'œdème maculaire diffus diabétique. L'étude compare les modifications d'élévation de la pression intraoculaire entre les deux groupes de patients.

Conclusion : dans cette étude de faible niveau de preuve (la pression intraoculaire augmente significativement de 15,43 mmHg (3,26) à une moyenne maximum de 23,38 mmHg après injection intravitréenne de 25 mg de triamcinolone ($p < 0,001$).

Tableau 76. Synthèse de l'étude Jonas *et al.*, 2003 (150)

Auteurs Année	Méthode	Critère de jugement	Traitement évalué	Résultats
Jonas <i>et al.</i> 2003 Niveau de preuve 4	Séries de cas. Population : 64 yeux souffrant de DMLA exsudative et 11 yeux souffrant d'œdème maculaire diffus diabétique.	Élévation pression intraoculaire (PIO) après IVT.	IV de 25 mg triamcinolone tous les six mois. Durée de suivi : (moyenne et écart type) : 6,86 [2,52] mois.	La PIO augmente significativement de 15,43 mmHg (3,26) à une moyenne maximum de 23,38 mmHg (8,37) après injection intravitréenne ($p < 0,001$). Il existe une différence significative entre les mesures de PIO pré- et post-IV selon que la mesure de la pression est effectuée une semaine après IVT ou plus ($p < 0,05$). Une élévation de la PIO à des valeurs supérieures à 21 mmHg a été observée dans 52 % des yeux (39). Les patients ayant une élévation de PIO au-delà de 21 mmHg sont statistiquement plus âgés 78,99 (7) <i>versus</i> 74,8 (7) $p = 0,013$. L'élévation de la PIO post-IVT n'est pas statistiquement liée au sexe ($p = 0,3$), à l'erreur de réfraction ($p = 0,35$), à la présence d'un diabète sucré ($p = 0,37$), ni à l'indication de l'injection (DMLA <i>versus</i> œdème maculaire diabétique) ($p = 0,44$).

IVT : injection intravitréenne.

PIO = pression intraoculaire.

Recommandations traitant des associations de traitement dans la DMLA

En 2009, le **Royal College of Ophthalmologists** a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA (3) :

- sur l'efficacité de la photothérapie dynamique combinée à la triamcinolone : en l'état actuel des connaissances, il existe très peu de preuves pour recommander l'utilisation de la photothérapie dynamique combinée à la triamcinolone ;
- sur l'efficacité de la photothérapie dynamique combinée au ranibizumab : en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas suffisamment de preuves pour indiquer que le traitement combiné est supérieur à la monothérapie avec ranibizumab.

Recommandations de l'AAO de 2008 (4)

L'AAO cite dans ses recommandations sur la prise en charge de la DMLA pour l'efficacité des traitements associés : la photothérapie dynamique combinée à un traitement pharmacologique, l'injection intravitréenne de corticostéroïdes combinée à la photothérapie dynamique.

En l'état actuel des connaissances, il existe très peu de preuves pour recommander l'utilisation des traitements associés.

► Conclusion sur les associations anti-VEGF et photothérapie dynamique

Le traitement des néovaisseaux choroïdiens repose en première intention sur les injections intravitréennes d'anti-VEGF en monothérapie.

Lorsque les néovaisseaux ne répondent pas aux anti-VEGF seuls ou lorsque les récurrences sont trop fréquentes ou lorsque le patient a une compliance au traitement insuffisante, il est possible d'envisager un traitement combinant photothérapie dynamique et injections intravitréennes d'anti-VEGF. Les études publiées concernant l'utilisation des traitements combinés sont de faible niveau de preuve.

Une étude concernant les vasculopathies polypoïdales évoque, sur des résultats observés mais non démontrés statistiquement, une efficacité des traitements combinés par rapport à la monothérapie (anti-VEGF seuls).

► Conclusion sur les associations de photothérapie dynamique + corticoïdes

Les études évaluant photothérapie dynamique à la vertéporphine associée d'une part à la triamcinolone acétonide présentées plus haut sont discordantes.

Elles comportent des biais de réalisation et l'une d'entre elles ne montre pas de différence significative entre photothérapie dynamique + injection intravitréenne *versus* photothérapie dynamique (147).

Une seule étude comportant des biais importants suggère une efficacité de photothérapie dynamique + injection intravitréenne en association *versus* photothérapie dynamique sur le nombre de patients ayant maintenu une vision stable (baisse < 3 logMAR) par rapport à la valeur initiale à un an (niveau de preuve 4) (148).

À ce jour, les études disponibles évaluant la photothérapie dynamique à la vertéporphine associée d'une part à la triamcinolone acétonide ne permettent pas de conclure sur l'efficacité des traitements associés dans le traitement des néovaisseaux à prédominance classique de la DMLA.

À ce jour, aucune étude disponible ne permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association entre la photothérapie dynamique et l'injection intravitréenne de diclofénac, ni pour la photothérapie dynamique associée à l'injection sous la capsule de Tenon de triamcinolone. Il est rappelé le risque, pour les corticoïdes, d'hypertonie oculaire, ainsi qu'à l'absence d'AMM dans cette indication. Leur utilisation doit rester exceptionnelle.

► Recommandation

Les traitements associés : anti-VEGF + photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine +/- corticoïdes

AE Il est recommandé de traiter les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA exsudative par des injections intravitréennes d'anti-VEGF en monothérapie en première intention.

En l'absence d'études disponibles de haut niveau de preuve, il est recommandé de considérer la décision d'entreprendre un traitement combiné au cas par cas.

Il est possible d'envisager un traitement combinant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine et injections intravitréennes d'anti-VEGF :

- lorsque les néovaisseaux choroïdiens ne répondent pas aux anti-VEGF seuls (notamment certaines formes de décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisés) ;
- lorsque les récives sont trop rapprochées ;
- si l'observance du patient est insuffisante.

En cas de vasculopathie polypoïdale, le traitement combiné associant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine et l'injection intravitréenne de ranibizumab semble avoir une efficacité supérieure aux anti-VEGF en monothérapie, **bien que non démontrée statistiquement** et peut être envisagé **au cas par cas**.

AE En l'absence d'AMM et d'efficacité prouvée et eu égard aux effets indésirables des injections de corticoïdes, notamment le risque d'hypertonie oculaire, les traitements combinés utilisant les corticoïdes doivent rester exceptionnels. Le patient doit être informé des risques liés à ces injections et donner son consentement.

La phrase pour le traitement proposé pour la vasculopathie polypoïdale a fait l'objet d'un consensus total du groupe travail et a été validée par le groupe de lecture (cotations 5 à 9 > 80 %). Aucun commentaire du GL ne remet en cause cette phrase.

1.10.5 Place du laser thermique dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires, la photocoagulation par laser n'est plus possible et d'autres traitements peuvent être utilisés.

La recherche bibliographique concernant le traitement par photocoagulation au laser fait ressortir 42 références (six recommandations internationales, sept méta-analyses et 29 essais randomisés contrôlés).

Pour ce chapitre, trois recommandations de prise en charge de la DMLA ont été retenues pour la question de la place du laser : *The Royal College of Ophthalmologists* de 2009 (3), les recommandations américaines de *l'American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4) et les recommandations de *l'International Council of Ophthalmology*, *Age-Related Macular Degeneration* de 2007 (92).

Deux études randomisées sont détaillées ci-dessous (158, 159).

Deux revues de la littérature (160, 161) n'ont pas été retenues.

► Laser argon conventionnel

L'étude « *Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy* », publiée en 1991 (158), est présentée dans le tableau ci-dessous.

Remarque : il est à noter que les études sélectionnées présentent des données anciennes et antérieures à l'utilisation des anti-VEGF, qui ont transformé la prise en charge des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

Tableau 77. Synthèse de l'étude Argon laser photocoagulation (158)

Auteurs Année	Méthode	Critère de jugement	Traitements évalués	Résultats
MPSG 1991 Niveau de preuve 3	Étude comparative randomisée. 224 patients. Critères d'inclusion présents. Topographie : NVC extrafovéolaires. Analyse en intention de traiter. Biais : - pas de comparaison directe entre les groupes traités et non traités pour tous les résultats ; - nombre de perdus de vue important.	Modification de l'AV par rapport aux valeurs initiales. Récidive des néovaisseaux.	Laser argon : 50 %. Observation : 50 %. Durée de suivi : cinq ans.	AV moyenne : différence significative entre les yeux traités 20/125 <i>versus</i> les yeux non traités 20/200 (p = 0,002). Nombre moyen de perte de lignes à cinq ans : 4,4 lettres pour les yeux non traités <i>versus</i> 2,7 lettres pour les yeux traités. Baisse d'AV ≥ six lignes : le risque de baisse d'AV entre six mois et cinq ans après début de l'étude est 1,5 fois supérieur dans le groupe non traité : - RR =1,5 (p = 0,001) ; - à 0,5 an, 15 % des yeux traités <i>versus</i> 45 % des yeux non traités ; - à trois ans, 47 % des yeux traités <i>versus</i> 62 % des yeux non traités. Récidive des NVC : 41 % à un an, 50 % à deux ans et 54 % à cinq ans.

AV : acuité visuelle.

RR : risque relatif.

NVC : néovaisseaux.

Conclusion : cette étude comportant certains biais suggère une efficacité modérée de la photocoagulation au laser, associée à un ralentissement de la baisse d'acuité visuelle dans le traitement des néovaisseaux extrafovéolaires.

► **Laser monochromatique krypton rouge**

Le laser monochromatique rouge n'est plus commercialisé en France.

En conséquence, l'étude MPSG 1994 (162) ne peut pas être sélectionnée.

De plus, cette étude est non retenue pour des problèmes méthodologiques : l'étude MPSG (162), publiée en 1994, était une étude comparative randomisée, évaluant l'efficacité du laser krypton rouge par rapport à l'observation et portant sur 276 patients, mais elle n'a pas été réalisée en aveugle. Le critère principal était composite, non pertinent et n'a pas démontré de différence significative sur le critère principal.

► **Comparaison des lasers argon et krypton**

Étude non retenue pour des problèmes méthodologiques : l'étude MPSG de 1993 (26) était une étude comparative randomisée portant sur 555 patients avec un suivi de quatre ans.

Toutefois, elle a été réalisée non en aveugle et sans comparaison directe des lasers argon et krypton.

L'étude « *Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesion in age-macular degeneration* », publiée en 1991 (159), est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 78. Synthèse de l'étude MPSG, 1991 (159)

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
MPSG 1991 Niveau de preuve 3	Étude comparative randomisée. 206 patients. Critères d'inclusion présents. Topographie : récurrence des néovaisseaux. Biais : - absence d'aveugle ; - pas de comparaison entre argon <i>versus</i> krypton.	Principal : modification de l'AV par rapport aux valeurs initiales. Secondaires : - vitesse de lecture ; - perception des contrastes.	Laser argon : 24 %. - Laser krypton rouge : 23 %. Observation : 53 %. Durée de suivi : 1,5 an.	AV : La moyenne d'AV des yeux traités est restée à 20/250 et pour les yeux non traités, elle a baissé à 20/320 (p = 0,12). Perte d'AV ≥ six lignes à deux ans : différence significative entre les yeux traités (9 %) et les yeux non traités (28 %) p = 0,03. Vitesse de lecture à deux ans : pas de différence significative entre les yeux traités et les yeux non traités (p = 0,24). Perception des contrastes à deux ans : les yeux traités ont besoin de moins de contraste par rapport aux yeux non traités (p = 0,01).

AV : acuité visuelle.

Conclusion : cette étude non réalisée en aveugle suggère que le traitement par photocoagulation au laser des néovaisseaux récidivants permettait de diminuer la perte d'acuité visuelle (p = 0,03).

► **Recommandations**

En 2001, l'ANAES (Service évaluation des technologies - Service évaluation économique) a publié une conclusion sur les effets indésirables de la photocoagulation au laser dans la DMLA exsudative (25).

L'ANAES rappelle les effets indésirables de la photocoagulation au laser.

Effets indésirables des lasers

Des aléas thérapeutiques peuvent faire suite à : un étalement de l'impact (par effet de diffraction lié à l'opalescence des milieux comme la cornée, le cristallin et le vitré), un surdosage, des mouvements intempestifs du globe oculaire, un effet « explosif » sur un pigment, une déchirure de l'épithélium pigmentaire.

Les effets indésirables immédiats sont :

- éblouissement persistant ;
- douleur de faible intensité ;
- malaise vagal.

Les effets indésirables retardés sont :

- vasculite ;
- occlusion ;
- lésion de la rétine sensorielle ;
- déficits fasciculaires.

Recommandations de l'AAO de 2008 sur l'efficacité de la photocoagulation au laser (4)

En 2008, l'*American Academy of Ophthalmology* a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA.

La photocoagulation au laser est recommandée dans les indications suivantes :

- en présence des néovaisseaux choroïdiens extrafovéolaires, nouveaux ou récidivants, les néovaisseaux choroïdiens juxta-papillaires peuvent être traités (niveau de preuve [A : I]) ;
- les patients devraient revenir pour une angiographie à la fluorescéine environ deux à quatre semaines après le début du traitement, puis entre la 4^{ème} et 6^{ème} semaine ; la poursuite du traitement dépend des résultats clinique et angiographique (niveau de preuve [A : III]) ;
- les retraitements selon les indications (niveau de preuve [A : III]) ;
- l'AAO recommande pour le suivi du patient de surveiller la vision de près monoculaire (lecture/grille d'Amsler) (niveau de preuve [A : III]).

En 2008, l'*American Academy of Ophthalmology* (4) a rapporté les données de tolérance sur la photocoagulation au laser :

- perte de vision sévère survenue après le traitement, pouvant être permanente ;
- rupture de la membrane de Bruch avec hémorragie sous-rétinienne ou intravitréenne ;
- rupture de l'épithélium pigmentaire ;
- traitement de la fovéa dans la néovascularisation juxta-fovéolaire ;
- l'introduction ou l'élargissement du scotome préexistant, avec ou sans perte de l'acuité visuelle, n'est pas une complication de la photocoagulation au laser : c'est un effet secondaire prévu du traitement ;
- de même, la récurrence ou la persistance des néovaisseaux choroïdiens ou le développement des nouveaux néovaisseaux choroïdiens en plus de la détérioration de la vision après une photocoagulation adéquate au laser est généralement le processus évolutif de la maladie et n'est donc pas une complication. Ces réalités doivent être soulignées au patient et à sa famille (niveau de preuve [A : III]).

Recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* publiées en 2009 (3) sur l'efficacité et la tolérance de la photocoagulation au laser

En 2009, le *Royal College of Ophthalmologists* a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA :

- la photocoagulation au laser est recommandée dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens extrafovéolaires comme décrit dans le protocole MPS ;
- les patients devraient avoir effectué une angiographie à la fluorescéine dès que possible ou dans la première semaine après le début du traitement par laser. Les patients doivent être avertis que le traitement peut produire un scotome permanent et si tel est le cas, une surveillance s'impose ;
- les patients devraient être examinés dans les deux semaines suivant le traitement pour confirmer la disparition des néovaisseaux et pour la réalisation de l'angiographie. Les patients peuvent être revus quatre à six semaines plus tard et la suite du traitement dépend des résultats cliniques ;
- la majorité des néovaisseaux choroïdiens récidivent après la photocoagulation dans la première année suivant le traitement.

Recommandations de l'*International Council of Ophthalmology* (ICO) de 2007 sur l'efficacité de la photocoagulation au laser (92)

En 2007, l'*International Council of Ophthalmology* a publié les recommandations de prise en charge de la DMLA □*Age-Related Macular Degeneration*□.

La photocoagulation au laser est recommandée dans les indications suivantes :

- en présence des néovaisseaux choroïdiens de localisation extrafovéolaire, nouveaux ou récidivants pour des lésions à prédominance classique (niveau de preuve [A : I]) ;

- les néovaisseaux choroïdiens de localisation juxtafovéolaire pour des lésions à prédominance classique (niveau de preuve [A : I]) ;
- les néovaisseaux juxta-papillaires (*justapapillary*) peuvent être traités (niveau de preuve [A : I]) ;
- les néovaisseaux rétrofovéolaires nouveaux ou récidivants, si la lésion est inférieure à 2 MPS surfaces de disque optique et si la vision est 20/125 ou pire, et lorsque la photothérapie dynamique est contre-indiquée ou indisponible (niveau de preuve [A : I]) ;
- les patients devraient revenir pour une angiographie à la fluorescéine environ deux à quatre semaines après le début du traitement, puis entre la 4^{ème} et 6^{ème} semaine, la poursuite du traitement dépend des résultats clinique et angiographique (niveau de preuve [A : III]) ;
- les retraitements selon les indications (niveau de preuve [A : III]) ;
- l'ICO recommande, pour le suivi du patient, de surveiller la vision de près monoculaire (lecture/grille d'Amsler) (niveau de preuve [A : III]).

► Conclusion générale sur la photocoagulation au laser

Les différentes études présentées ci-dessus sont anciennes : elles se situent entre 1991 et 1994 avant l'utilisation de la photothérapie dynamique et des anti-VEGF. La photocoagulation au laser semble être efficace dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens extrafovéolaires nouveaux ou récidivants comme décrits dans le protocole MPS. Les résultats de ces études mettent en évidence un taux très élevé de récurrence.

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser, en raison du risque de complications (scotomes définitifs), ne peut s'adresser qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de néovaisseaux rétrofovéolaires ou juxta-fovéolaires, la photocoagulation par laser n'est plus possible et d'autres traitements doivent être utilisés (anti-VEGF).

L'utilisation de la photocoagulation au laser dans la DMLA exsudative est, à ce jour, exceptionnelle (par exemple, les vasculopathies polypoïdales extrafovéolaires).

► Recommandation

AE	<p>Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne peut s'adresser qu'aux formes extrafovéolaires.</p> <p>En présence de néovaisseaux rétrofovéolaires ou juxta-fovéolaires, la photocoagulation par laser ne doit pas être utilisée, du fait des risques et complications importants liés à cette technique (élargissement de la cicatrice, scotome définitif, récurrences, par exemple). D'autres traitements doivent être utilisés (anti-VEGF).</p>
-----------	---

1.10.6 Place de la radiothérapie

La radiothérapie, sur la base d'une efficacité anti-angiogénique et anti-inflammatoire connue, a été utilisée pour la DMLA exsudative dans le but de faire régresser les néovaisseaux choroïdiens il y a une quinzaine d'années, avant l'utilisation de la photothérapie dynamique et des anti-VEGF. Il s'agissait de radiothérapie externe.

La recherche bibliographique concernant la place de la radiothérapie dans le traitement de la DMLA fait ressortir 30 références (trois recommandations internationales, trois méta-analyses et 24 essais randomisés contrôlés).

Ont été sélectionnées pour répondre à cette question une méta-analyse *Cochrane* de 2010 (163) et trois recommandations :

- les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists*, publiées en 2009 (3) ;
- les recommandations de l'AAO de 2008 sur l'efficacité de la radiothérapie (4) ;

- les recommandations de l'ANAES sur la radiothérapie dans la prise en charge de la DMLA (25).

► Méta-analyse

Méta-analyse Cochrane sur la radiothérapie (163)

La méta-analyse *Cochrane*, publiée en 2010, avait pour objectif d'étudier les effets de la radiothérapie sur les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

Méthode

Les études retenues dans cette revue étaient celles dans lesquelles la radiothérapie était comparée soit à un autre traitement, soit à une faible dose d'irradiation, soit à un traitement simulé, soit à l'absence de traitement.

Dans les 14 essais cliniques sélectionnés, un total de 1 242 personnes a été randomisé. Treize études ont utilisé la radiothérapie externe et une étude a utilisé la radiothérapie interstitielle.

Neuf études n'ont donné aucun traitement au groupe contrôle (AMDLRTSG 2003 ; Anders 1998 ; Bergingk 1998 ; Char 1999 ; Eter 2002 ; Jaakkola 2005 ; Kacperk 2001 ; Kobayashi 2000 ; SFRADS 2002).

Trois études ont utilisé les irradiations simulées (Ciulla 2002 ; Marcus 2001 ; RAD 1999) et une étude a utilisé une petite dose d'irradiation (Valmaggia 2002).

Dans l'étude AMRDT 2004, les participants du groupe contrôle ont reçu soit une irradiation simulée, soit aucun traitement.

Le critère principal d'efficacité évalué dans cette revue était la perte d'acuité visuelle à 6, 12 et 24 mois après irradiation.

Les critères secondaires étaient les mesures de la sensibilité au contraste, la croissance de nouveaux vaisseaux, la qualité de vie.

Résultats

Une méta-analyse de cinq essais cliniques a été conduite sur le critère de jugement principal (perte de trois lignes ou plus d'AV) à six mois (AMRDT 2004 ; Jaakkola 2005 ; Marcus 2001 ; SFRADS 2002 ; Valmaggia 2002).

Il y avait une discordance entre les résultats des essais cliniques $I^2 = 41\%$ (pourcentage total d'hétérogénéité des études).

Le risque relatif de perte de trois lignes ou plus d'acuité visuelle variait de (RR = 0,40 ; IC 95 % [0,18 - 0,88]) (Valmaggia 2002) à (RR = 1,06 ; IC 95 % [0,71 - 1,57]) (Marcus 2001).

Il existait une discordance similaire pour les résultats de perte de six lignes ou plus d'acuité visuelle ($I^2 = 47\%$). Cependant, tous les *odds ratio* étaient en direction du bénéfice du traitement variant de (OR = 0,07 ; IC 95 % [0 - 1,11]) (Valmaggia 2002) à (OR = 0,83 ; IC 95 % [0,47 - 1,46]) (SFRADS 2002).

Les huit études (AMRDT 2004 ; Bergingk 1998 ; Char 1999 ; Jaakkola 2005 ; Marcus 2001 ; RAD 1999 ; SFRADS 2002 ; Valmaggia 2002), qui avaient donné les résultats sur la perte d'acuité visuelle à 12 mois, présentaient également une discordance ($I^2 = 42\%$) et un risque relatif variant de (RR = 0,37 ; IC 95 % [0,15 - 0,90]) (Char 1999) à (RR = 1,22 ; IC 95 % [0,91 - 1,62]) (Marcus 2001).

Pour la perte de six lignes ou plus d'acuité visuelle, la discordance était minimale ($I^2 = 17\%$) et la plupart des résultats allait dans le sens du bénéfice du traitement, à l'exception de Marcus 2001 : RR = 1,23 ; IC 95 % [0,56 - 2,68].

La mise en commun des *odds ratio* (modèle d'effets aléatoire) était de (OR = 0,62 ; IC 95 % [0,44 - 0,87]).

Quatre études avaient fourni les résultats de perte d'acuité visuelle à 24 mois (Jaakkola 2005 ; Kobayashi 2000 ; SFRADS 2002 ; Valmaggia 2002).

Il a été retrouvé une hétérogénéité considérable pour les résultats de la perte de trois lignes ou plus d'acuité visuelle ($I^2 = 63\%$). En revanche, aucune discordance n'était observée pour les résultats sur la perte de six lignes ou plus d'acuité visuelle ($I^2 = 0\%$).

La mise en commun des risques relatifs (RR) par effets aléatoire était de $RR = 0,81$; l'intervalle de confiance (IC) à 95 % [0,64 - 1,03] ; utilisant le modèle à effet fixe, le risque relatif était de $RR = 0,79$; IC 95 % [0,62 - 1,01].

Il n'y avait pas de différence dans le pourcentage de croissance de néovaisseaux entre le groupe traité et le groupe contrôle (Bergink 1998 ; Char 1999 ; Marcus 2001 ; Valmaggia 2002).

Pour les études ayant spécifié les modifications de la sensibilité de contraste, l'étude SFRADS 2002 avait rapporté une différence significative dans la perte de 0,3 log unité de sensibilité au contraste en faveur du traitement à 24 mois, mais pas à trois mois.

Pour l'étude Marcus 2001, il n'y avait pas de différence significative dans la sensibilité au contraste entre le groupe traitement et le groupe contrôle.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement au regard des items des tâches de la vie quotidienne dépendant de la vision à 12 et à 24 mois.

Conclusion de la méta-analyse

Il est possible qu'il existe un bénéfice modéré du traitement par radiothérapie dans la prévention de la perte sévère d'acuité visuelle.

Cependant, les considérations cliniques et l'hétérogénéité statistique entre les essais publiés font qu'il est difficile de tirer des conclusions fermes. Il est aussi possible que les effets modérés du traitement puissent s'expliquer par les biais, par la manière dont les études ont été conduites. Les résultats de cette revue ne permettent pas de préconiser l'utilisation de la radiothérapie chez les sujets atteints de la forme néovasculaire de la DMLA.

► Recommandations

Recommandations du *Royal College of Ophthalmologists*, 2009 (3), sur l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie

En 2009, le *Royal College of Ophthalmologists* a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA :

- la radiothérapie peut inactiver la prolifération cellulaire et peut donc être bénéfique sur les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA par son effet sur l'endothélium capillaire de la néovascularisation. Certaines études évaluant la radiothérapie dans la DMLA ont démontré un bénéfice du traitement. L'une des difficultés est de déterminer le régime de traitement optimal, tant en termes de dose de rayonnement qu'en termes de mode d'administration ;
- la revue *Cochrane*, publiée en 2004 sur la question, avait conclu à l'absence de preuves de bénéfice global de la radiothérapie ;
- le NICE en 2004 déclarait qu'il y avait peu de preuves de l'efficacité globale de la radiothérapie et avait recommandé son utilisation seulement dans le cadre d'essais cliniques.

Recommandations de l'AAO de 2008 sur l'efficacité de la radiothérapie (4)

L'AAO cite dans ses recommandations sur la prise en charge de la DMLA pour l'efficacité de la radiothérapie : en l'état actuel des connaissances, il existe peu de preuves pour recommander l'utilisation de ce traitement.

Recommandations de l'ANAES sur la radiothérapie dans la prise en charge de la DMLA (25)

En 2001, l'ANAES (Service évaluation des technologies - Service évaluation économique) a publié une conclusion générale sur l'efficacité de la radiothérapie dans la DMLA exsudative.

L'analyse des données suggère au contraire que, même si les protocoles employés avaient une efficacité, cette efficacité serait de faible ampleur.

Les données issues de l'expérience de la radiothérapie chez des patients atteints d'autres pathologies confirment qu'aux doses utilisées dans la DMLA, le risque d'effets indésirables est loin d'être négligeable, bien qu'il soit variable avec les doses et les protocoles de traitement.

Les résultats de la radiothérapie sont très hétérogènes, tant en termes de succès qu'en termes d'effets indésirables. Cette hétérogénéité tient à différents facteurs :

- les fractionnements des doses utilisées varient d'un protocole à l'autre. Les études où ont été observées le plus de complications correspondent à celles dans lesquelles la dose par fraction était la plus forte (hypofractionnement) ;
- les modes de surveillance ont varié. Un certain nombre d'effets tissulaires de la radiothérapie ont été sous-signalés, étant donné l'absence d'utilisation d'outils performants pour les mettre en évidence (angiographie) et non traités de ce fait. Ils ne sont donc révélés qu'à un stade de complications. De ce fait, dans certaines études, l'absence de bénéfice de la radiothérapie peut être liée à un déficit de la qualité de surveillance angiographique ;
- la variabilité des résultats a donné lieu à des résultats contrastés.

► **Conclusion sur la radiothérapie externe**

Selon les études présentées ci-dessus et les recommandations, la radiothérapie externe n'a pas démontré son efficacité et présente des risques (rétinopathie radique et cataracte).

De nouvelles modalités de l'utilisation de la radiothérapie sont en cours d'évaluation dans le traitement de la DMLA exsudative.

► **Recommandation**

AE	La radiothérapie externe n'a pas démontré son efficacité dans le traitement de la DMLA exsudative et présente des risques (rétinopathie radique et cataracte). Elle ne doit donc pas être utilisée pour le traitement des formes exsudatives de DMLA.
-----------	---

1.10.7 Place de la chirurgie : hématomas sous-rétiens et néovaisseaux choroïdiens

Ont été sélectionnées pour ce chapitre et répondre à la question posée les publications suivantes : Bressler *et al.*, 2000 (164) ; Juan et Fujii, 2001 (165) ; Machemer et Steinhorst, 1993 (166) ; Eckardt *et al.*, 1999 (167) ; Lüke *et al.*, 2009 (168) ; Falkner-Radler *et al.*, 2011 (169) ; Maaijwee *et al.*, 2007 (170) ; Hauptert *et al.*, 2001 (171) ; Le Mer, 2011 (172).

C'est dans les formes compliquées de DMLA exsudative qu'ont été proposées les indications chirurgicales. Les résultats fonctionnels sont très aléatoires et les complications fréquentes et souvent graves, ce qui limite leur intérêt.

► **Exérèse transrétinienne**

Longtemps, le seul traitement efficace des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA était la photocoagulation, acceptable pour les néovaisseaux choroïdiens extra- et juxta-maculaires, difficile à pratiquer pour les néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires, surtout en cas d'acuité utilisable. Une technique d'exérèse transrétinienne, développée pour le traitement des hématomas sous-maculaires fut modifiée par M. Thomas : vitrectomie, rétinotomie punctiforme au pôle postérieur et ablation à la pince du néovaisseau choroïdien visible entre la rétine soulevée par une bulle de sérum de type BSS et l'épithélium pigmentaire ; une injection finale d'air ou de gaz fermait la rétinotomie. L'étude prospective randomisée (*Submacular Surgery Trial*: SST) (164), comparant les résultats de la chirurgie à la photocoagulation, ne retrouvait aucun avantage, ni en termes de qualité de vie, ni d'acuité visuelle par rapport à la photocoagulation à moyen et long terme.

En effet, outre les complications peu fréquentes inhérentes à la chirurgie maculaire, on observait à long terme soit un taux de récurrence de 30 à 50 % des néovaisseaux choroïdiens, soit une atrophie maculaire aboutissant à une cicatrice équivalente à celle du laser. En retirant les néovaisseaux choroïdiens, l'épithélium pigmentaire était aussi altéré et provoquait

la disparition de la choriocapillaire en regard, puis celle des photorécepteurs en quelques semaines. Vingt-deux études rapportées n'ont fait que confirmer ces résultats.

Un autre bras de cette étude concernait les hémorragies maculaires. Aucun bénéfice n'était rapporté à l'exérèse chirurgicale des hématomas, sauf les cas d'hématomes très volumineux pour lesquels la chirurgie donnait de meilleurs résultats à long terme sur la qualité de vie que l'évolution naturelle.

► **Translocation maculaire limitée**

Le principe de cette technique était simple : déplacer la rétine pour qu'un néovaisseau choroïdien rétrofovéolaire devienne extrafovéolaire, le rendant alors accessible au traitement par photocoagulation.

Pour déplacer la rétine, la technique de Juan et Fujii en 2001 (165) consistait à réaliser une vitrectomie, décoller la rétine temporale par injection de sérum de type BSS sous-rétinienne, faire un pli scléral par la mise en place de sutures externes, puis de réappliquer la rétine en pratiquant un échange fluide-air. L'excès de rétine provoqué par le raccourcissement scléral permettait de déplacer la rétine vers le bas de quelques centaines de microns, distance parfois suffisante pour rendre le néovaisseau choroïdien devenu extrafovéolaire accessible au laser.

Cette technique a subi de nombreuses modifications avec par exemple la réalisation d'un pli non pas vers l'intérieur de l'œil, mais vers l'extérieur, réalisant un vrai raccourcissement géométrique. Les complications étaient nombreuses, liées à la courbe d'apprentissage : les habituels décollements de rétine, mais aussi un pli rétinien maculaire formé par la rétine excédentaire.

Une reprise chirurgicale rapide devenait alors nécessaire.

Le vrai problème de cette intervention était la limitation des indications. Le déplacement moyen étant de l'ordre de 1 000 microns, plus facilement vers le bas que vers le haut, les meilleurs résultats étant obtenus dans les néovaisseaux choroïdiens visibles classiques, de petite taille, récents, avec une fovéa située à moins de 1 000 microns à distance de la lésion néovasculaire, le déplacement étant proportionnel à la longueur axiale de l'œil.

Les résultats moyens immédiats étaient cependant initialement meilleurs que ceux de la photocoagulation directe, mais devinrent moins bons que ceux de la photothérapie dynamique qui apparut à la même époque. Les indications dans la DMLA disparurent donc progressivement pour s'éteindre complètement dans la littérature avec l'apparition des traitements anti-VEGF.

► **Rotation de rétine**

Inventée historiquement la première (167), cette technique agressive s'est développée au début des années 2000 quand elle a été modifiée et reprise par Claus Eckardt (168). Robert Machemer en avait eu l'idée en observant un patient opéré d'un décollement de la rétine par déchirure géante et chez lequel la rétine avait été réappliquée au prix d'une rotation amenant la macula vers 6 heures par rapport à la papille, mais avec une excellente acuité visuelle de l'ordre de 5/10. Ceci lui donna l'idée de déplacer la rétine de sujets présentant une perte de la vision centrale par DMLA en décollant la rétine après vitrectomie, suivie d'une rétinotomie circulaire à l'ora sur 360 degrés, ablation du néovaisseau choroïdien, par abord direct à la pince après avoir retourné la rétine, puis repositionnée sous huile de silicone en ayant provoqué une rotation rétinienne pour relocaliser la macula sur une zone d'épithélium pigmentaire sain. Les trois premiers cas publiés présentèrent des complications à la hauteur de la complexité de la technique et la méthode fut oubliée jusqu'à ce que Claus Eckardt la simplifie, notamment grâce à l'utilisation des perfluorocarbones liquides, ramenant le taux de décollement de la rétine grave de 50 % à moins de 20 % et le temps d'intervention de plus de trois heures à 90 minutes. La rotation rétinienne obtenue était de l'ordre d'une trentaine de degrés, permettant, en l'absence de complications, de spectaculaires récupérations visuelles. Cependant, cette amélioration fonctionnelle s'accompagnait d'une diplopie intolérable du fait de l'exocyclotorsion provoquée et devait donc s'accompagner d'une contre-rotation du globe par chirurgie musculaire. Cette chirurgie

était faite soit lors de la première intervention, soit lors de la seconde, rendue nécessaire par l'ablation de l'huile de silicone. La complexité de cette technique en a rendu la diffusion limitée à quelques centres dans le monde, essentiellement en Allemagne, mais il était d'emblée clair que sa longueur et le taux élevé de complications ne pouvaient pas inciter beaucoup de chirurgiens à tenter l'aventure.

Une seule étude, publiée en 2009, l'a comparée à deux ans au traitement de référence de l'époque : la photothérapie dynamique dans les néovaisseaux choroïdiens visibles rétrofovéolaires (169).

Elle conclut que les résultats visuels moyens sont bien meilleurs avec la rotation de rétine, mais au prix de sévères complications en diminuant l'intérêt. C'est donc la technique chirurgicale qui donne les meilleurs résultats, mais avec une notion de « tout ou rien » qui l'a fait progressivement disparaître au profit des anti-VEGF.

► Greffes de l'épithélium pigmentaire

Initialement proposées pour enrayer l'évolution de la maladie, deux techniques récentes demeurent actuellement. Dans les cas pour lesquels il n'y a plus d'indications pour les anti-VEGF (formes pseudo-tumorales, formes échappant au contrôle par anti-VEGF), nous avons vu que l'exérèse transrétinienne s'accompagne d'une ablation de l'épithélium pigmentaire, puis d'une atrophie centrale. L'idée est donc de proposer une greffe autologue de l'épithélium pigmentaire associée à cette ablation.

Deux techniques existent :

- prélèvement par aspiration de cellules de l'épithélium pigmentaire par une petite rétinotomie en nasal de la papille, les cellules prélevées étant ensuite triées et sélectionnées au laboratoire en quelques minutes avant d'être réinjectées sous la macula après exérèse du néovaisseau choroïdien ;
- après ablation transrétinienne du néovaisseau choroïdien et de l'épithélium pigmentaire, greffe d'un patch complet de l'ensemble épithélium pigmentaire-Bruch-choroïde prélevé en périphérie. Le prélèvement s'effectue soit directement en découpant après endodiathermie et en débarrassant le patch de la rétine de surface retirée dans le même temps, soit après décollement de la rétine et en travaillant « à ciel ouvert » comme dans les rotations de rétine.

Si la première technique de greffe cellulaire ne semble que ralentir l'évolution, la deuxième donne parfois des résultats appréciables. Il a pu être démontré en angiographie infrarouge à l'angiographie au vert d'indocyanine que le patch se revascularise.

La fixation peut se recentrer sur la rétine en regard du greffon et une minorité de patients peut bénéficier d'une amélioration fonctionnelle notable, même si la majorité continue à se dégrader.

Comme toute chirurgie compliquée, le vrai problème vient du taux de prolifération vitro-rétinienne non négligeable provoqué par le prélèvement du greffon. Le vrai espoir vient de l'utilisation de cette technique de patch dans les formes atrophiques sévères.

► Traitements des hématomas maculaires compliquant la DMLA

Spontanément, l'évolution des hémorragies sous-rétiniennes de la DMLA est habituellement très mauvaise. Après les traitements d'exérèse transrétinienne qui aboutissaient à l'atrophie maculaire, on a rapidement cherché des techniques sans ablation du caillot, mais avec déplacement du sang pour rapidement l'éloigner de la macula pour d'une part, diminuer la toxicité et d'autre part, permettre la visualisation du néovaisseau choroïdien, indispensables aux traitements de l'époque par laser ou photothérapie dynamique.

La première technique, dite de « déplacement pneumatique », consiste à injecter un fibrinolytique dans la cavité vitrénienne, le *tissue plasminogen activator* sous forme recombinante (r-TPA), suivi d'une injection intravitrénienne de gaz : une fois liquéfié par le *tissue plasminogen activator*, en faisant regarder le patient vers le bas, le gaz va chasser le sang vers la partie inférieure du pôle postérieur. Le néovaisseau choroïdien peut ainsi devenir accessible au traitement.

Des doutes sont apparus ensuite sur la validité du raisonnement : le *tissu plasminogen activator* est une volumineuse molécule et le passage à travers la rétine jusqu'à l'hématome n'est pas certain. Est ainsi née la technique la plus utilisée actuellement, associant vitrectomie, injection de *tissu plasminogen activator* directement sous la macula au contact de l'hématome, puis injection finale de gaz. Si le principe est le même que celle de la technique initiale, on est au moins sûr que le *tissu plasminogen activator* atteint bien le sang qu'il doit liquéfier.

Plus complexe, cette technique ajoute les complications potentielles de la vitrectomie à celles du *tissu plasminogen activator*, dont la toxicité pour l'épithélium pigmentaire et la rétine est bien connue quand les doses sont trop importantes. Comme le déplacement pneumatique, ce traitement peut être couplé à une injection finale d'anti-VEGF. Les résultats de ces traitements sont extrêmement difficiles à apprécier : il n'y a pratiquement pas d'études comparant évolution naturelle et traitée et encore moins comparant les techniques entre elles.

L'impression est que l'évolution après traitement serait plus courte que sans traitement avec des résultats visuels très variables, mais peut être meilleurs que par l'évolution spontanée. Nous verrons cependant que les indications chirurgicales actuelles semblent se réduire.

► Indications chirurgicales actuelles

Dans la DMLA exsudative non compliquée

Il n'y a aucune indication chirurgicale de première intention. Les résultats anatomiques et fonctionnels du traitement par injection intravitréenne d'anti-VEGF sont meilleurs que ceux de la chirurgie. La seule exception pourrait être la rotation de rétine, qui peut donner ponctuellement des résultats, mais avec un risque chirurgical tel que la vision moyenne obtenue est finalement inférieure à celle des anti-VEGF.

Dans la DMLA dépassée prolifération vitro-rétinienne

Il s'agit des formes pseudo-tumorales ne répondant pas aux injections ou les déchirures de l'épithélium pigmentaire laissant la fovéa à nu sur la choriocapillaire. Avec les formes atrophiques, c'est ici que les greffes par transplantation autologue d'un patch de l'ensemble épithélium pigmentaire-Bruch et choroïde prélevé en périphérie pourraient amener une solution. Là encore, les complications chirurgicales et le faible gain d'acuité visuelle doivent être mis en balance avec l'évolution non traitée et la décision doit être longuement discutée avec le patient. Ce traitement est à l'étude, notamment dans les formes avec atrophie géographique et deviendra un traitement ponctuel.

Dans les hématomas maculaires

Les indications chirurgicales sont de moins en moins souvent proposées. Il semble que pour les petits hématomas seulement sous-rétiniens et localisés au pôle postérieur, la simple injection d'anti-VEGF donne des résultats comparables à la chirurgie plus lourde. L'absence de toxicité du mélange *tissu plasminogen activator* et anti-VEGF a été vérifiée. Pour les hématomas plus profonds avec sang sous l'épithélium pigmentaire, comme on peut le mettre en évidence par tomographie par cohérence optique, le traitement ressort plutôt d'une technique plus lourde avec injection de *tissu plasminogen activator* sous-rétinien. Uniquement injecté dans la cavité vitréenne, le *tissu plasminogen activator* n'atteint probablement pas l'espace sous l'épithélium pigmentaire et l'hématome n'est donc pas déplaçable sans vitrectomie associée. Enfin, dans les décollements de la rétine hémorragiques dépassant le pôle postérieur, les mauvais résultats fonctionnels de la chirurgie sont à comparer avec les résultats catastrophiques de l'abstention et les indications d'une chirurgie lourde sont à évaluer au cas par cas, notamment en fonction de l'état général, de l'arrêt possible ou non des anticoagulants souvent associés, de l'acuité visuelle avant l'hémorragie et de l'état de l'autre œil.

► **Conclusion sur les techniques chirurgicales**

L'arrivée des anti-VEGF a fait pratiquement disparaître les indications chirurgicales dans la DMLA, les interventions chirurgicales pouvant encore se discuter dans les formes compliquées ou suffisamment graves pour ne plus être accessibles aux traitements médicaux modernes, pour les hématomes importants et récents. L'inventivité des chirurgiens a cependant permis de décrire des techniques dont l'évolution a rendu accessibles à des traitements potentiels des formes de DMLA totalement incurables par les traitements médicaux de l'époque. Ce n'est pas la difficulté chirurgicale qui a fait disparaître de l'arsenal de base les indications de la chirurgie, mais l'amélioration des résultats des traitements médicaux. On ne peut donc que souhaiter que cette évolution se poursuive, notamment dans le traitement des formes atrophiques.

► **Recommandation**

AE	L'utilisation des anti-VEGF a fait pratiquement disparaître les indications chirurgicales dans la DMLA. Les interventions chirurgicales ne sont proposées qu'en présence d'hématomes importants et récents.
-----------	---

1.10.8 Méthodes thérapeutiques disponibles dans la DMLA atrophique : prise en charge thérapeutique de la DMLA atrophique

La DMLA atrophique constitue l'une des formes évoluées ou tardives de la maculopathie liée à l'âge, avec un retentissement visuel important : 5 à 12 % des baisses sévères d'acuité visuelle.

Dans les études épidémiologiques effectuées en Europe sur la population générale, la DMLA atrophique atteint 1 % de la population au-delà de 60 ans.

Les données récentes utilisent l'autofluorescence pour l'évaluation de la progression possible des plages d'atrophie.

Le diagnostic clinique repose sur l'examen du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine, l'angiographie au vert d'indocyanine et la tomographie par cohérence optique ont un intérêt pour la détection d'éventuelles complications néovasculaires secondaires.

L'électrorétinogramme multifocal objective l'épargne fovéolaire et établit un élément pronostique. Le pronostic sévère de cette forme justifie des recherches thérapeutiques curatives.

Outre les techniques chirurgicales où l'on tente de transposer aux formes atrophiques les techniques de translocations maculaires mises au point pour les formes néovasculaires de la DMLA, la supplémentation alimentaire en antioxydants et la rhéophérèse, deux autres axes importants d'études ont été développés : la transplantation de l'épithélium pigmentaire et l'implantation de système optique.

La recherche bibliographique concernant les méthodes thérapeutiques disponibles dans la forme atrophique de la DMLA fait ressortir 147 références (trois recommandations internationales, une méta-analyse et 28 essais randomisés contrôlés, 15 essais cliniques, 36 études de cohortes, sept études de cas et 57 études sans niveau de preuve).

Pour cette section, seules les recommandations internationales sont présentées ci-dessous (3, 4, 25).

La transplantation de l'épithélium pigmentaire, les dispositifs grossissants et la rhéophérèse font l'objet d'études cliniques, mais à ce jour, aucune donnée disponible ne permet de conclure sur l'efficacité et la tolérance de ces méthodes.

► **Recommandations**

Recommandations de l'AAO (4)

En 2008, l'*American Academy of Ophthalmology* a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA non exsudative.

L'observation est recommandée dans les indications suivantes :

- en présence de maculopathie liée à l'âge (stade 2 de l'AREDS) ;
- en présence de DMLA avancée avec une atrophie géographique bilatérale touchant la fovéa ou des cicatrices disciformes ;
- les patients devraient revenir pour un examen entre le 6^{ème} et le 24^{ème} mois s'ils sont asymptomatiques ou plutôt s'ils ont des symptômes évocateurs de la néovascularisation (niveau de preuve A : III) ;
- pas de fond d'œil ni d'angiographie à la fluorescéine, à moins que le patient soit symptomatique (niveau de preuve A : I).

Pour le suivi des patients, il est recommandé de surveiller la vision de près monoculaire (lecture/grille d'Amsler) (niveau de preuve A : III) :

- l'examen de fond d'œil est approprié ;
- l'angiographie à la fluorescéine est recommandée s'il existe des signes évidents d'œdème ou tous signes ou symptômes de néovascularisation.

Recommandations du RCO (3)

Le *Royal College of Ophthalmologists* a publié en 2009 des recommandations sur la prise en charge de la DMLA non exsudative. Le RCO cite :

- le traitement de DMLA non exsudative est limité et consiste principalement en conseils et réadaptation ;
- il y a au moins deux systèmes d'implantation conçu pour la DMLA en phase terminale :
 - le système IOL-Vip donne un grossissement d'environ 1,3 x et le fabricant affirme que le système redirige la lumière vers la rétine moins endommagée,
 - le système IMT donne un grossissement d'environ 3 x, mais avec un champ visuel restreint. Les deux systèmes exigent un programme postopératoire spécifique de réadaptation visuelle.

Conclusion de l'ANAES sur les traitements chirurgicaux dans la prise en charge de la DMLA sèche (25)

En 2001, l'ANAES (Service évaluation des technologies - Service évaluation économique) a publié une conclusion générale sur l'efficacité de la greffe d'épithélium pigmentaire dans la prise en charge de la DMLA sèche : cette technique est encore au stade expérimental et n'a pas encore fait la preuve de son efficacité.

Conclusion de l'ANAES sur les autres types de traitement dans la prise en charge de la DMLA (25)

En 2001, l'ANAES (Service évaluation des technologies - Service évaluation économique) a publié une conclusion générale sur l'efficacité de l'aphérèse dans la prise en charge de la DMLA.

Cette méthode a fait l'objet d'une revue de synthèse systématique de l'*American Academy of Ophthalmology* (173).

Une seule étude comparative, aphérèse *versus* observation, sur un nombre restreint de patients, a été identifiée. Un suivi au long terme n'a pas montré l'efficacité de ce type de traitement. D'autres études sont en cours de réalisation.

► **Conclusion sur la prise en charge de la DMLA atrophique**

En conclusion, les malades atteints de la forme atrophique ne bénéficient pas des mêmes avancées thérapeutiques que la forme exsudative de la DMLA. Bien que d'évolution plus lente que la forme néovasculaire, elle demeure de mauvais pronostic, ce qui justifie une

surveillance devant conduire à une consultation rapide en cas de modification des signes fonctionnels.

Lorsque la baisse d'acuité visuelle est importante, la prise en charge de la DMLA atrophique repose alors sur la rééducation basse-vision et les systèmes optiques.

► **Recommandation**

En attendant les résultats des essais en cours, les patients atteints de DMLA atrophique ne bénéficient pas des mêmes avancées thérapeutiques que la forme exsudative de DMLA.

AE	<p>Bien que d'évolution plus lente, elle demeure de mauvais pronostic et peut se compliquer de néovaisseaux, justifiant donc une surveillance (autosurveillance par grille d'Amsler, devant conduire à une consultation rapide en cas de modification des signes fonctionnels).</p> <p>Lorsque la baisse d'acuité visuelle devient invalidante, la prise en charge de la DMLA atrophique repose alors sur la rééducation basse-vision et les systèmes optiques.</p>
-----------	---

1.10.9 Stratégie à mettre en œuvre en prévision d'une atteinte du deuxième œil

La DMLA est une maladie bilatérale.

L'ophtalmologiste doit, après atteinte du premier œil, effectuer une surveillance (mesure de l'acuité visuelle, examen du fond de l'œil, une tomographie par cohérence optique) et faire réaliser au patient une autosurveillance régulière.

Une consultation spécialisée en ophtalmologie doit être réalisée rapidement devant la présence de signes fonctionnels.

► **Recommandation**

La DMLA est une maladie bilatérale. Après atteinte du premier œil, il existe un risque accru de bilatéralisation (environ 10 % par an).

AE	<p>En présence de signes fonctionnels (baisse visuelle, métamorphopsies, scotome), une consultation spécialisée en ophtalmologie doit être réalisée en urgence. Il est donc recommandé de réaliser les examens de surveillance de DMLA sur les deux yeux.</p> <p>Une surveillance régulière par l'ophtalmologiste comportant les éléments suivants doit être recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none">• mesure de l'acuité visuelle ;• examen du fond de l'œil ;• une tomographie par cohérence optique ;• une autosurveillance, œil par œil, par le patient (grille d'Amsler ou autre support).
-----------	--

1.10.10 Place de la supplémentation en vitamines dans la DMLA en cours d'évolution pour la prévention de l'atteinte du second œil lorsqu'un œil est déjà atteint

Nous ne traiterons pas dans ce chapitre des indications des suppléments alimentaires dans la DMLA avérée (exsudative ou atrophique). **Nous n'étudierons que les effets de ces suppléments alimentaires pour la prévention de l'atteinte du second œil, lorsqu'un œil est déjà atteint.**

La recherche systématique de littérature pour répondre à la question de la place de la supplémentation vitaminique dans la DMLA en cours d'évolution a permis d'identifier 70 références (cinq recommandations, 12 méta-analyses et 53 essais contrôlés randomisés).

Une étude contrôlée randomisée de plus haut niveau de preuve a été retenue : l'étude (8).

Trois recommandations internationales ont également été sélectionnées pour répondre à cette question :

- les recommandations américaines de l'AAO (4) ;
- les recommandations anglaises du RCO (3) ;
- les méta-analyses *Cochrane* de 2008 et 2009 (174, 175) ;
- le livre « les DMLA » (24).

► **Les études**

La micronutrition

L'étude AREDS (8) est une étude américaine prospective interventionnelle multicentrique. Dans son rapport n° 8, elle a évalué l'effet protecteur d'une association d'antioxydants à hautes doses : vitamines C (500 mg par jour), vitamines E (400 mg par jour), bêta-carotène (15 mg par jour) et zinc (80 mg par jour).

La formulation de l'AREDS, telle qu'utilisée dans l'étude, n'est pas disponible en France à ce jour.

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
AREDS 2001 Niveau de preuve 3	Étude randomisée. 3 640 sujets (55-80 ans). Double aveugle. Critères d'inclusion et d'exclusion.	Critère principal : progression vers le stade de DMLA avancée (photocoagulation ou tout traitement pour néovaisseaux, atrophie géographique de la macula centrale, décollement épithélium pigmentaire hémorragie rétinienne, fibrose sous-rétinienne) et perte de 15 lettres ou plus du score d'AV. Les données de tolérance : les effets secondaires, le taux d'hémoglobine, l'hospitalisation et la mortalité.	Placebo : 903 sujets. Groupe traité par zinc : 945 sujets. Groupe traité par antioxydants (vit C, vit E, bêta-carotène) : 940 sujets. Groupe traité par association (antioxydants + zinc) : 888 sujets. Durée de traitement : sept ans (moyenne : 6,3 ans). 2,4 % des sujets ayant perdu la vue.	<u>Progression vers le stade DMLA avancé :</u> - réduction du risque d'évolution vers la forme avancée de la DMLA (OR = 0,72 IC 99 % [0,52 - 0,98] pour le groupe antioxydants + zinc comparée au groupe placebo ; - probabilité de 1,3 % d'évolution vers la forme avancée de la DMLA pour les sujets stade 2 ; - probabilité de 18 % d'évolution vers une forme évoluée de la DMLA sur une durée de cinq ans pour le stade 3. <u>Perte d'AV :</u> - réduction du risque de perte modérée d'AV chez les sujets du groupe antioxydants + zinc (OR = 0,73 IC 99 % [0,54 - 0,99]) ; - probabilité à cinq ans de perte de six lignes était de 13 % (OR = 0,67 IC 99 % [0,46 - 0,98] pour le groupe antioxydants + zinc. <u>Tolérance :</u> pas d'association statistiquement significative entre effets secondaires graves et les traitements étudiés.

AV = acuité visuelle.

OR = *odds ratio*.

Conclusion de l'étude : selon le rapport n° 8 de l'étude AREDS, l'association antioxydants et zinc avait un effet protecteur du second œil chez les patients ayant déjà perdu la vision centrale d'un œil (stade 4 de la classification AREDS) et chez les patients présentant de gros drusen ou atrophie géographique excluant la fovéa (stade 3 de la classification AREDS). Dans ces cas, la réduction du risque d'évolution vers une forme évoluée de la DMLA a été évaluée à 25 % sur une durée de cinq ans.

Remarque : les concentrations en bêta-carotène sont de 5 à 13 fois plus élevées que les apports nutritionnels. Par ailleurs, d'autres études utilisant des doses similaires de bêta-carotène chez une population à haut risque de cancer de poumon (les fumeurs de cigarettes et les travailleurs de l'amiante) ont démontré une incidence élevée du cancer et de mortalité chez les personnes du groupe bêta-carotène (176, 177).

► Les méta-analyses

La méta-analyse **Cochrane** publiée en 2006 avait pour objectif d'évaluer les effets des vitamines antioxydantes et suppléments minéraux dans la DMLA en cours d'évolution.

Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration (178)

Méthode

Les études retenues dans cette revue étaient des essais cliniques randomisés dans lesquels les vitamines antioxydantes ou les suppléments minéraux étaient utilisés seuls ou en association et comparés soit au placebo, soit à l'absence de traitement. Les vitamines C et E, les caroténoïdes, le sélénium et le zinc ont été évalués dans cette revue. Trois essais cliniques avaient comparé 200 mg de sulfate de zinc *versus* placebo (Holz 1993 ; Newsome 1988 ; Stur 1996).

Deux essais avaient comparé un large complexe d'antioxydant *versus* placebo (AMDSDG-Ocuguard ; Kaiser 1995-Visaline). VECAT avait comparé la vitamine E 500 UI au placebo. Dans l'AREDS, les participants ont été randomisés dans quatre groupes (placebo, zinc, antioxydants, zinc + antioxydants) ; l'étude *Veterans LAST* avait comparé 10 mg de lutéine à lutéine + un large complexe d'antioxydants ; l'essai chinois avait étudié l'oxyde de zinc (80 mg), la vitamine C et la vitamine E.

Le critère principal d'efficacité évalué dans cette revue était la vision et le critère secondaire était l'évolution de la maladie.

D'autres critères étaient pris en compte : il s'agissait de la sensibilité au contraste et la qualité de vie.

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux.

Tableaux 80. Comparaison suppléments multivitaminiques *versus* placebo

Acuité visuelle	Perte de trois lignes ou plus d'AV : les participants ayant reçu les vitamines associées au zinc étaient moins susceptibles de perdre 15 lettres ou plus d'acuité visuelle. L' <i>odds ratio</i> , ajusté sur l'âge, le sexe, le stade de DMLA à l'inclusion et le statut tabagique était de OR = 0,77 ; IC 95 % [0,62 - 0,96] (AREDS). La différence moyenne d'AV était de 0,16 IC 95 % [- 0,19 - 0,51] pour ces trois études dont les résultats étaient concordants : I ² = 0 (AMDSDG, Kaiser 1995, <i>Veterans LAST study</i>).
Évolution de la maladie	Les participants ayant reçu les vitamines antioxydantes et le zinc étaient moins susceptibles de progresser vers la forme avancée de la maladie (AREDS). L' <i>odds ratio</i> , ajusté sur le sexe, l'âge des participants, la race, le statut tabagique et le stade de la DMLA était de 0,68 et IC 95 % [0,53 - 0,87].

	<p>Selon les résultats de l'étude AMDSG, il y avait peu de preuves de l'effet du traitement après 18 mois de suivi : la différence moyenne entre les sujets traités et ceux prenant le placebo était de - 0,06 avec IC 95 % = [- 0,62 - 0,50]. Toutefois, cette étude manquait de puissance.</p>
--	--

Tableau 81. Comparaison vitamines E versus placebo

Il n'y avait aucune preuve de l'efficacité du traitement ni sur l'acuité visuelle (OR = 1,05 ; IC 95 % [0,70 - 1,57]), ni sur l'évolution de la maladie (OR = 1,11 ; IC 95 % [0,80 - 1,55]). Plus de 80 % des sujets inclus dans ces études ne présentaient pas des signes de maculopathie liée à l'âge, ni de DMLA.

Tableau 82. Comparaison zinc versus placebo

Acuité visuelle	<p>Les analyses groupées avaient inclus un total de 984 sujets dans le groupe traité et 974 sujets dans le groupe placebo. Les résultats des essais étaient concordants (I² = 0). Il n'y avait un modeste effet bénéfique du traitement sur l'AV (OR = 0,81 ; IC 95 % [0,66 - 0,99]) (AREDS et Newsome 1988). L'étude de Newsome 1988 avait trouvé une perte importante d'acuité visuelle dans le groupe contrôle par rapport au groupe traité, mais cette différence n'était pas significative. Stur 1996 avait trouvé une petite différence entre les deux groupes de traitement à l'égard de la moyenne d'AV à la fin de l'étude.</p>
Évolution de la maladie	<p>Globalement, il y avait un petit effet bénéfique du traitement (OR = 0,73 ; IC 95 % [0,58 - 0,93]) (AREDS, Holz 1993, Stur 1996).</p>

Tableau 83. Comparaison toute multivitamine ou simple composante antioxydante versus placebo

Acuité visuelle : perte de 15 lettres ou plus	<p>Trois essais avaient contribué pour cette analyse (AREDS, Newsome 1988, VECAT), les résultats étaient relativement concordants (I² = 27,7 %). Il y avait un petit effet bénéfique de la supplémentation. L'<i>odds ratio</i> du modèle à effet fixe était de 0,81 et IC 95 % [0,67 - 0,98] (p = 0,03). Le modèle à effet aléatoire avait donné des résultats différents : OR = 0,83 et IC 95 % [0,63 - 1,09] (p = 0,18) ; la différence entre ces deux modèles reflétait la différence de pondération par rapport au grand essai (AREDS).</p>
Acuité visuelle moyenne	<p>Un total de 146 sujets avait été randomisé dans le groupe traitement et 140 sujets dans le groupe contrôle. Les résultats des différentes études (AMDSG ; Kaiser 1995 ; Newsome 1988 ; Stur 1996 ; <i>Veterans LAST study</i>) étaient concordants (I² = 0 %). Il y avait peu de preuves d'un effet bénéfique du traitement ; la différence moyenne d'AV était de 0,02 et IC 95 % [-0,21 - 0,26]. La durée du traitement et du suivi pour ces études variaient de 6 à 24 mois.</p>
Évolution de la maladie	<p>Les résultats des études étaient discordants (I² = 64,2 %) avec des <i>odds ratio</i> de chaque études qui variait de 0,50 à 2,31 (AREDS ; Holtz 1993 ; Stur 1996 ; VECAT). Sous forme d'une variable continue, il y avait un peu de preuves du bénéfice du traitement ; la différence moyenne d'évolution de la maladie était de - 0,06 avec IC 95 % [- 0,62 - 0,50] (AMDSG). 12/124 sujets recevant la supplémentation et présentant soit de larges drusen, l'atrophie géographique ou les NVC dans un œil avaient progressé vers la forme avancée de la DMLA en comparaison au 36/124 du groupe placebo.</p>
Les effets secondaires	<p>5/146 sujets randomisés dans le groupe supplémentation par le sulfate de zinc comparé au 2/140 sujets du groupe placebo avaient arrêté le traitement pour cause de symptômes gastro-intestinal. Nul n'avait développé d'anémie par carence en cuivre. Dans l'étude AMDSG, un sujet avait fait une réaction allergique, mais il n'a pas été clairement rattaché au traitement. Dans l'étude AREDS, les auteurs avaient procédé à plus de 100 comparaisons de zinc versus placebo et les antioxydants versus placebo. Les sujets du groupes antioxydants avaient plus fréquemment rapporté un jaunissement de la peau (8,3 % versus 6 %, p = 0,008). Les</p>

	sujets du groupe traitement par zinc avaient rapporté plus de cas d'anémie (13,2 % <i>versus</i> 10,2 %, $p = 0,004$). Cependant, le taux d'hématocrite dans les deux groupes était similaire. Il y avait une augmentation significative d'hospitalisations pour maladies génito-urinaires des sujets du groupe traité par zinc (11 % <i>versus</i> 7,6 %, $p = 0,0003$).
--	---

AV = acuité visuelle.

OR = *odds ratio*.

IC = intervalle de confiance.

Conclusion de la méta-analyse *Cochrane*

Les sujets ayant une DMLA pouvaient avoir un petit retard dans l'évolution de la maladie avec le traitement par les vitamines antioxydantes et la supplémentation minérale.

Cette constatation était tirée d'un grand essai clinique conduit dans une population américaine relativement bien nourrie. Les auteurs ne savaient pas si ces résultats pourraient être appliqués de façon plus générale, tant qu'il n'ait été reproduit par d'autres essais à grande échelle dans d'autres populations.

► Les recommandations dans la supplémentation vitaminique dans la DMLA et la stratégie en prévision de l'atteinte du second œil

Recommandations du RCO (3)

Le *Royal College of Ophthalmologists* a publié en 2009 (3) des recommandations sur la prise en charge de la DMLA au cours de son évolution. Le RCO cite :

- la classification simplifiée en quatre stades de l'AREDS (pas de DMLA, maculopathie liée à l'âge, DMLA modérée et DMLA avancée) n'a de valeur que lors de la consultation pour une supplémentation vitaminique ;
- l'étude AREDS a révélé que l'association antioxydants et zinc avait un effet bénéfique sur la réduction du risque d'évolution vers une forme avancée de la DMLA de 25 % ;
- cette supplémentation peut être recommandée chez les patients présentant une DMLA avancée sur l'autre œil.

Recommandations de l'AAO (4)

En 2008, l'*American Academy of ophthalmology* (4) a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA non exsudative.

Les vitamines antioxydantes et les suppléments minéraux comme préconisés dans l'étude AREDS (niveau de preuve A : I]) sont recommandés dans les indications suivantes :

- en présence de DMLA modérée (stade 3 de l'AREDS) ;
- en présence de DMLA avancée dans un œil (stade 4 de l'AREDS).

Les patients devraient revenir pour un examen entre le 6^{ème} et le 24^{ème} mois s'ils sont asymptomatiques ou plutôt s'ils ont des symptômes évocateurs de la néovascularisation (niveau de preuve A : III]).

Recommandations sur la stratégie en prévision de l'atteinte du second œil

Recommandations de l'AAO (4)

En 2008, l'*American Academy of Ophthalmology* (4) a publié des recommandations sur la prise en charge de la DMLA en cours d'évolution, la stratégie en prévision de l'atteinte du second œil :

- pour les patients ayant une atteinte unilatérale, l'autre œil sans néovaisseaux choroïdiens reste à haut risque de développer une DMLA avancée. Le risque peut sensiblement être réduit sur une période de cinq ans, en prenant les suppléments recommandés dans l'étude AREDS ;
- les patients devraient être informés de surveiller leur vision et de revenir pour un examen ophtalmologique périodiquement, même en l'absence de symptômes, mais plus

rapidement dès l'apparition de tous nouveaux symptômes visuels (niveau de preuve A : III]) ;

- les patients exceptionnellement à haut risque (présence de DMLA avancée dans un œil et large drusen avec décollement de l'épithélium pigmentaire dans l'autre œil) devraient être examinés plus fréquemment dans un effort visant à détecter les néovaisseaux choroïdiens asymptomatiques à un stade curable.

Selon le livre « les DMLA » (24)

L'atteinte du premier œil modifie un peu le risque. Suite aux rapports n° 17 et 18 de l'étude AREDS, l'auteur du livre « les DMLAs » (24) a proposé un schéma thérapeutique préventif :

- avant l'âge de 50 ans : il est recommandé de lutter contre la surcharge pondérale (objectif : IMC < 25), lutter contre le tabagisme, l'hypercholestérolémie. Sur le plan nutritionnel, il est recommandé de consommer du poisson (gras de préférence) au moins trois fois par semaine, des légumes verts trois fois par semaine et des fruits à haute teneur en vitamines C et E quotidiennement :
 - patients présentant des drusen miliaires non confluent ou des modifications pigmentaires, dépigmentation ou dépôts de pigments (stade 1 et 2 de la classification de l'AREDS) : un apport alimentaire ou un supplément en DHA et/ou en lutéine peut être conseillé,
 - patients présentant des drusen séreux et/ou drusen bleus (stade 3 de l'AREDS) : pour ces patients à plus haut risque d'évolution défavorable, l'association de vitamines à des doses antioxydantes et de zinc devra être proposée avant d'atteindre le stade d'atteinte centrale bilatérale,
 - patients atteints d'une forme exsudative de la DMLA sur un œil : ces patients pourraient bénéficier du rôle protecteur du DHA pour le second œil. Ces patients présentent le risque d'atteinte du second œil évalué à 12 % par an. Chaque patient a donc plus de 50 % de risque d'être atteint de néovaisseaux dans les cinq ans suivant l'atteinte du premier œil. Il est recommandé d'associer les vitamines antioxydantes et une supplémentation en DHA, avec une autosurveillance soigneuse et une surveillance ophtalmologique régulière.

► Conclusion sur la supplémentation en antioxydants pour un patient ayant des signes de DMLA dans un œil

Les sujets âgés de 55 ans et plus ayant des signes de DMLA dans un œil devraient bénéficier d'un examen des yeux pour déterminer le risque de développer une DMLA avancée dans l'œil adelphe (œil controlatéral).

Après atteinte du premier œil, une surveillance par l'ophtalmologiste et une autosurveillance (grille d'Amsler) régulière doivent être recommandées.

En présence de signes fonctionnels, une consultation spécialisée en ophtalmologie doit être réalisée rapidement.

L'association antioxydants et zinc avait un effet protecteur du second œil chez les patients ayant déjà perdu la vision centrale d'un œil (stade 4 de la classification AREDS) et chez les patients présentant de gros drusen ou d'atrophie géographique excluant la fovéa (stade 3 de la classification AREDS).

Dans ces cas, la réduction du risque d'évolution vers une forme évoluée de la DMLA a été évaluée à 25 % sur une durée de cinq ans.

Une seule étude l'AREDS, dans son rapport n°8, a suggéré que l'association antioxydants et zinc avait un effet protecteur du second œil chez les patients ayant déjà perdu la vision centrale d'un œil. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Remarque

Les concentrations en bêta-carotène étaient de 5 à 13 fois plus élevées que les apports nutritionnels. Par ailleurs, d'autres études utilisant des doses similaires de bêta-carotène chez une population à haut risque de cancer de poumon (les fumeurs de cigarettes et les travailleurs de l'amiante) ont démontré une incidence élevée du cancer et de mortalité chez les personnes du groupe bêta-carotène.

Plusieurs suppléments nutritionnels sont en cours d'étude sans bêta-carotène (antioxydants, lutéine zéaxanthine et oligoéléments, oméga-3) ; les indications et les résultats en termes de prévention de la progression de la DMLA sont en attente de publications.

Mise en garde : ces suppléments vitaminés ne sont pas pris en charge et leur éventuelle consommation doit être orientée par un ophtalmologiste.

► **Recommandation**

AE	Une supplémentation vitaminique peut être proposée, après avoir abordé les règles hygiéno-diététiques, chez ces patients car elle semble avoir, sur la base de l'étude cohorte prospective AREDS, un effet protecteur en réduisant de 25 % le risque de bilatéralisation à cinq ans. La formulation de la supplémentation vitaminique, telle que décrite dans l'étude AREDS, n'est pas commercialisée en France. Il est recommandé de conseiller le patient sur le choix de la supplémentation vitaminique.
AE	Les patients à risque très élevé (par exemple, dégénérescence maculaire évoluée sur un œil et larges drusen avec altérations de l'épithélium pigmentaire sur l'autre œil) doivent être examinés souvent pour détecter l'apparition éventuelle d'une néovascularisation à un stade accessible au traitement.

1.10.11 Place de la photocoagulation par laser pour la prévention de l'atteinte du second œil lorsqu'un œil est déjà atteint

La revue *Cochrane* « *Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration* » (175) a traité du traitement préventif des drusen par le laser..

La revue *Cochrane* publiée en 2009 avait pour objectif d'étudier l'efficacité et les effets secondaires liés à la prise en charge des drusen de la DMLA par la photocoagulation au laser.

Méthode : les études retenues pour cette revue étaient des essais cliniques randomisés. Le traitement par photocoagulation au laser était comparé soit à un traitement simulé, soit à l'absence de traitement. Deux types d'essais ont été inclus. Certains essais étudiaient un seul œil par patient (étude unilatérale) ; d'autres études ont inclus des patients présentant des drusen bilatéraux et ils ont randomisé un œil à la photocoagulation et l'autre œil dans le groupe contrôle.

Dans la préparation de cette revue, neuf essais cliniques ont été identifiés (les études CAPT, CNVPT, DLS, Figueroa 1994, Frennesson 1995, Little 1995, Oik 1999, PTAMD), y compris un essai non publié (*Laser to Drusen Study*), dans lequel 2 216 patients ont été randomisés soit dans le groupe traitement au laser, soit dans le groupe observation.

Certains essais ont conçu des études sur des séries appariées, rendant ainsi l'analyse des données difficile. Quelques études ont communiqué des données sur les résultats sur les critères secondaires comme la sensibilité au contraste et la capacité de lecture.

Différents types de lasers ont été utilisés dans les études présentées dans cette revue *versus* l'observation : laser argon, laser à colorants, laser à colorant pompé par argon et le laser à diodes.

Le critère principal d'efficacité évalué dans cette revue était le développement des néovaisseaux choroïdiens. Les critères secondaires étaient : la perte de l'acuité visuelle et la réduction des drusen pour la plupart des études, la sensibilité au contraste et la capacité de lecture pour l'étude CNVPT.

Résultats

Une méta-analyse de cinq études bilatérales (CAPT, DLS, Figueroa 1994, Little 1995, Olk 1999) et six études unilatérales (CNVPT, Frennesson 1995, *Laser to Drusen Study*, Olk 1999, PTAMD) ont été conduites pour le critère de jugement principal.

Le développement des néovaisseaux choroïdiens à deux ans n'était pas statistiquement différent entre le traitement par photocoagulation au laser et l'observation avec une tendance privilégiée pour l'observation (OR = 1,04 ; IC 95 % [0,71 - 1,51]).

Les données sur le développement de l'atrophie géographique n'avaient pu être extraites que pour deux études (CNVPT, *Laser to Drusen Study*). Il n'y a aucun avantage ni inconvénient pour l'utilisation de la photocoagulation au laser au regard de ce critère de jugement (OR = 1,3 ; IC 95 % [0,38 - 4,51]).

Deux études bilatérales (CAPT, DLS, Figueroa 1994) et cinq études unilatérales (CNVPT, DLS, *Laser to Drusen Study*, Olk 1999, PTAMD) avaient permis l'extraction des données sur le risque de perte de trois lignes ou plus d'acuité visuelle à deux ans. Il n'y a aucun avantage ni inconvénient pour l'utilisation de la photocoagulation au laser démontré dans cette analyse (OR = 0,88 ; IC 95 % [0,67 - 1,14]).

Les données sur la réduction des drusen, telle que définie par les enquêteurs, avaient été extraites de deux études (CNVPT, PTAMD) à environ deux ans.

L'étude CNVPT a constaté que 25/30 des yeux traités *versus* 14/31 des yeux contrôles avaient plus de 50 % de réduction des drusen à 18 mois, ce qui correspond à un *odds ratio* en faveur du traitement (OR = 6,05 ; IC 95 % [1,84 - 20,01]).

L'étude PTAMD avait montré une apparente réduction de drusen pour 50 % des yeux traités *versus* 1 % des yeux contrôles (OR = 55,38 ; IC 95 % [7,33 - 420,27]).

Ces estimations étaient hétérogènes ($I^2 = 71\%$), probablement dues aux différentes définitions des critères de jugement, ce qui n'a pas permis la mise en commun des données. Néanmoins, toutes les études allaient dans le même sens en ce qui concerne la réduction de la surface des drusen dans les yeux traités.

Conclusion de la revue *Cochrane*

Les résultats de la présente revue indiquent que le traitement préventif des drusen par photocoagulation au laser n'est pas un moyen efficace pour retarder la progression de la DMLA et prévenir la perte visuelle.

Même si la réduction de la surface des drusen est atteinte grâce au traitement, cette revue fondée sur une méta-analyse des études comportant un risque modéré de biais ne suggère pas que le traitement par laser soit associé à une amélioration des résultats pour les patients.

► Conclusion sur la photocoagulation au laser

La photocoagulation au laser au cours des stades précoces de MLA (atteinte du deuxième œil) n'est pas recommandée et peut même être délétère (survenue de néovaisseaux).

► Recommandation

AE	La photocoagulation au laser n'est pas recommandée et peut même être délétère (en raison de la survenue de néovaisseaux) : <ul style="list-style-type: none">• au cours des stades précoces de MLA ;• en prévision d'une atteinte du deuxième œil.
-----------	---

1.11 Stratégie en cas de cataracte associée

La recherche systématique de littérature pour répondre à la question de la stratégie thérapeutique en cas de cataracte associée à la DMLA a permis d'identifier 64 références (4 recommandations, 10 méta-analyses et 55 essais contrôlés randomisés).

Une recommandation internationale a été sélectionnée pour répondre à cette question : les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* publiées en 2009 sur la chirurgie de la cataracte et la DMLA (3).

Quatre études contrôlées randomisées de plus haut niveau de preuve ont été retenues (179-182).

Deux études de cohorte ont également été retenues (183, 184).

► Les études

L'étude AREDS (179) est une étude américaine prospective multicentrique. Dans son rapport n° 25, elle a évalué le risque de développer une DMLA après chirurgie de la cataracte.

Auteurs Année	Méthode	Critère de jugement	Traitements évalués	Résultats
AREDS 2009	Étude randomisée, contrôlée. Critères d'inclusion et d'exclusion. Définitions des facteurs de risque.	Présence ou absence de DMLA stade avancé évaluée à la visite de cinq ans.	1 167 patients opérés de cataracte <i>versus</i> 3 410 patients non opérés de cataracte.	Risque de développer une DMLA stade avancé associé à la chirurgie de la cataracte. Les yeux droits : risque non significatif pour la forme NVC de la DMLA (OR = 1,2 ; IC 95 % [0,82 - 1,75]), pour l'atrophie géographique (OR = 0,8 ; IC 95 % [0,61 - 1,06]) et pour l'atrophie géographique centrale (OR = 0,87 ; IC 95 % [0,64 - 1,18]). Les yeux gauches : risque non significatif pour la forme NVC de la DMLA (OR = 1,07 ; IC 95 % [0,72 - 1,58]), pour l'atrophie géographique (OR = 0,94 ; IC 95 % [0,71 - 1,25]) et pour l'atrophie géographique centrale (OR = 0,86 ; IC 95 % [0,63 - 1,19]).

OR = *odds ratio*.

IC = intervalle de confiance.

NVC = néovaisseaux.

L'étude AREDS n'a montré aucun résultat sur l'effet de la chirurgie de la cataracte sur le risque de progression vers une forme avancée de la DMLA.

Conclusion : cette étude n'a pas démontré de risque de développer une DMLA avancée après chirurgie de la cataracte.

L'étude AREDS (180) est une étude américaine prospective multicentrique. Dans son rapport n° 27, elle a évalué les résultats d'acuité visuelle après la chirurgie de la cataracte chez des patients présentant divers stades de DMLA.

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
AREDS 2009	Étude randomisée, contrôlée. Critères d'inclusion et d'exclusion ?	Variation de la meilleure acuité visuelle après chirurgie de la cataracte par rapport à l'AV préopératoire. Résultat ajusté sur l'âge à la chirurgie, le genre, le type et la sévérité de la cataracte.	1 939 yeux opérés de cataracte. Moyenne d'examen postop était de 6,9 mois.	Yeux sans DMLA : gain de 8,4 lettres d'AV ($p < 0,0001$). Yeux avec maculopathie liée à l'âge : gain de 6,1 lettres d'AV ($p < 0,0001$). Yeux avec DMLA modérée : gain de 3,9 lettres d'AV ($p < 0,0001$) Yeux avec DMLA avancée : gain de 1,9 lettre d'AV ($p = 0,04$). Gain d'acuité visuelle statistiquement significatif après chirurgie de la cataracte maintenue à une moyenne de 1,4 an après la chirurgie.

Conclusion : d'après les résultats de cette étude multicentrique, on notait une amélioration significative de l'acuité visuelle après chirurgie de la cataracte chez les patients atteints de DMLA à tous les stades évolutifs de la maladie.

The Beaver Dam Eye Study (184) était une étude prospective multicentrique publiée en 2002, ayant eu pour objectif d'examiner l'association entre la cataracte et la chirurgie de la cataracte avec l'incidence à 10 ans de la DMLA.

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
Beaver Dam Eye Study 2002 Niveau de preuve 3	Étude prospective. Critères d'inclusion et d'exclusion protocolés.	Risque de développement ou de progression de la DMLA des personnes atteintes de cataracte ou ayant été opérées de cataracte. Résultats ajustés sur l'âge, sexe, pression artérielle, antécédent de consommation d'alcool et de tabac, utilisation de vitamines.	Chirurgie de la cataracte. 3 684 participants âgés de 43 à 86 ans. Durée du suivi : cinq ans et dix ans.	La cataracte à l'examen initial était associée à l'incidence de la MLA (RR = 1,30 ; $p = 0,02$), drusen séreux (RR = 1,38 ; $p = 0,01$), augmentation du pigment rétinien (RR = 1,38 ; $p = 0,01$) et la progression de la MLA (RR = 1,37 ; $p = 0,02$). La chirurgie de la cataracte avant l'examen initial était associée à l'incidence de la DMLA (RR = 3,81 ; $p < 0,01$), augmentation du pigment rétinien (RR = 1,89 ; $p = 0,01$), dépigmentation de l'épithélium pigmentaire (RR = 1,95 ; $p = 0,01$), l'atrophie géographique (RR = 3,18 ; $p = 0,01$), DMLA exsudative (RR = 4,31 ; $p < 0,01$) et la progression de la MLA (RR = 1,97 ; $p < 0,01$).

Conclusion : selon cette étude, ces résultats indiquent une association entre cataracte et un risque ultérieur de développement de MLA. La chirurgie de la cataracte augmente le risque DMLA.

L'étude Lamoureux et al., 2007 (181), est une étude australienne prospective réalisée en 2007 et avait pour objectif de déterminer si la chirurgie de la cataracte améliore les aspects généraux et spécifiques de la qualité de vie des patients atteints de maculopathie liée à l'âge.

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
Lamoureux 2007 Niveau de preuve 4	Étude randomisée Critères d'inclusion et d'exclusion protocolés. Simple aveugle.	Impact de la déficience visuelle (IVI). Données sociodémographiques et cliniques.	Chirurgie immédiate n = 29 <i>versus</i> chirurgie standard (retardée de six mois) n = 27. Durée du traitement : six mois.	Interaction significative pour le score global de l'impact de la déficience visuelle (F = 17,7 ; p < 0,001), bien-être émotionnel (F = 13,4 ; p = 0,001), mobilité et indépendance (F = 13,4 ; p = 0,001), lecture et accès aux sous-échelles d'information (F = 13,1 ; p = 0,001). Le groupe chirurgie standard avait enregistré un mauvais score sur toutes les mesures de la qualité de vie à six mois comparativement au groupe chirurgie immédiate qui avait enregistré un gain significatif de 0,66 à 0,99 (p < 0,001). Amélioration significative de l'acuité visuelle dans le groupe chirurgie immédiate (p < 0,05).

IVI = impact de la déficience visuelle.

Conclusion : cette étude, sans critère de jugement principal bien défini, suggère avec un faible niveau de preuve, une amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients après chirurgie de la cataracte.

L'étude Rohart et al., 2008 (183) est une étude française prospective, réalisée sur 42 yeux de 30 patients en 2008, et avait pour objectif d'évaluer le bénéfice à attendre pour les patients atteints de DMLA après chirurgie de la cataracte en termes d'acuité visuelle et de qualité de vie.

Auteurs Année	Méthode	Critères de jugement	Traitements évalués	Résultats
Rohart et al. 2008 Niveau de preuve 4	Étude prospective, non randomisée, sans groupe contrôle. 42 yeux de 30 patients. Critères d'inclusion et d'exclusion.	Acuité visuelle. Questionnaire de qualité de vie (VF-14).	Chirurgie de la cataracte : - Groupe1 : 12 yeux DMLA stade avancé ; - Groupe 2 : 30 yeux DMLA forme précoce. Examen post-op à 1, 6 mois et éventuellement 12 et 18 mois pour AV.	Acuité visuelle : - Groupe1 : pas différence significative entre AV préopératoire et postopératoire à un mois (p > 0,05) ; - Groupe2 : existence d'une différence significative entre AV préopératoire et postopératoire à un mois (p < 0,0001). Qualité de vie : - Groupe1 : score moyen post-op était de 44/100 ; existence d'une

			Réponse au questionnaire six semaines après la chirurgie.	différence significative entre le score du VF-14 préopératoire et postopératoire (p = 0,0078) ; - Groupe2 : score moyen post-op était de 31,3/100 ; existence d'une différence significative entre le score du VF-14 préopératoire et postopératoire (p < 0,0001).
--	--	--	---	---

AV = acuité visuelle.

Conclusion : cette étude, de très faible niveau de preuve, suggère une tendance à l'amélioration de l'AV en postopératoire et une amélioration du score de qualité de vie VF-14 après chirurgie pour le groupe 1 et pour le groupe 2.

► **Recommandations**

En 2009, le *Royal College of Ophthalmologists* (3) a publié un certain nombre de facteurs de risque de la DMLA tardive révélés par des études épidémiologiques :

- la relation entre la chirurgie de la cataracte et le développement ultérieur de la DMLA est controversée ;
- certaines études ont montré une association entre la présence de la DMLA tardive et la cataracte, ce qui suggère que la cataracte et la DMLA tardive avaient les mêmes voies d'actions pathologiques ;
- il y a aussi des rapports dans la littérature montrant un risque accru de développement de la DMLA après chirurgie de la cataracte ;
- les études *Beaver Dam* et *Blue Mountains Eye* ont fait une analyse longitudinale des données cumulées des facteurs de risque et ont constaté que la chirurgie de la cataracte a été un facteur de risque cohérent pour le développement de la DMLA néovasculaire ;
- les études ont également montré que les patients ayant un degré d'intensité légère à modérée de la DMLA et modérée à sévère de la cataracte peuvent bénéficier d'une chirurgie ;
- la relation entre la cataracte et la chirurgie de la cataracte avec la DMLA n'est pas claire ; d'autres études de cohorte d'observation sont requises ;
- l'utilisation de tomographie par cohérence optique avant et après la chirurgie peut s'avérer utile pour écarter toute néovascularisation subtile préexistante qui peut être difficile à diagnostiquer dans les yeux atteints de cataracte ;
- il est également prudent de prévenir les patients que le pronostic visuel est à surveiller si les signes de la DMLA sont présents dans la macula.

► **Conclusion**

La cataracte et la DMLA sont deux pathologies dégénératives touchant le sujet âgé. La cataracte est accessible à un traitement chirurgical bien codifié, dont le résultat fonctionnel est excellent en l'absence de pathologies associées.

Certaines études (*Beaver Dam Study*) ont trouvé une prévalence plus importante des formes sévères de DMLA chez les sujets opérés de la cataracte. Plus récemment, d'autres études (AREDS) n'ont pas mis en évidence de risque accru chez les opérés.

L'option chirurgicale doit être discutée avec le patient en fonction des bénéfices visuels attendus. L'information du patient sur le risque de mauvaise récupération visuelle doit être précise.

► **Recommandation**

La cataracte et la DMLA sont deux pathologies dégénératives, dont la prévalence augmente avec l'âge (prévalence supérieure à 20 % après 70 ans).

AE **Chez un patient ayant une cataracte associée à une DMLA connue**, il est recommandé d'évaluer la part de la baisse d'acuité visuelle liée à chacune de ces deux pathologies dégénératives.
Un examen du fond d'œil, une tomographie en cohérence optique et/ou une angiographie à la fluorescéine doivent être réalisés.

AE **Le bénéfice d'une chirurgie de la cataracte** doit être évalué avant de l'entreprendre. Il est recommandé de différer la chirurgie de la cataracte, tant que la lésion néovasculaire est toujours exsudative.
Il est recommandé d'informer le patient des limites de récupération d'acuité visuelle.

1.12 La stratégie non thérapeutique

1.12.1 La rééducation de la basse vision

Pour répondre à cette question, ont été sélectionnées les publications suivantes : INPES, 2008 (185) ; Lacour, 2001 (186) ; Cohen et Desmettre, 2003 (187) ; Corbé, 2001 (188) ; Corbé, 1999 (189) ; Holszschuch *et al.* 2002 (190) ; Menu *et al.* 1996 (191) ; Viret et Corbé, 1996 (192) ; Soubrane, 2007 (24).

► Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (exsudative ou atrophique) entraîne fonctionnellement un état de déficience visuelle, communément appelé « basse vision » ou « malvoyance ». Il s'agit de l'état fonctionnel d'un patient qui présente une acuité visuelle réduite, non améliorable par quelque thérapeutique ou moyen optique, en relation avec une pathologie qui déstructure les tissus oculaires.

Il est possible de développer une efficacité visuelle chez la plupart des patients atteints d'un handicap sévère, grâce à une prise en charge fonctionnelle spécifique.

En fait, l'œil agit en analyseur de fréquences spatiales et temporelles par l'intermédiaire de champs récepteurs de contraste de luminance, supportés par les cellules ganglionnaires de la rétine. Grossièrement, chaque élément physique constitutif de l'espace environnant est pris en compte par un champ récepteur spécifique. Il est rare, ainsi, que tous les champs récepteurs soient atteints totalement (état d'aveugle).

Dans le cas de DMLA, seuls les champs récepteurs centraux sont atteints, et à des degrés divers. Il reste donc des zones rétinienne encore actives, même avec une acuité visuelle effondrée (état de malvoyance).

Dans la réhabilitation des baisses de vision dues à la DMLA, une aide doit être apportée lorsque la personne atteinte n'est plus en mesure d'exercer une activité donnée, malgré la meilleure correction réfractive possible.

Cette étape doit être considérée comme une nouvelle voie apportant une note d'espoir au patient âgé.

Les principes de la méthode d'évaluation et de réadaptation de la vision restante sont présentés dans l'annexe 10.

► Les signes cliniques

Le malvoyant du à une pathologie de dégénérescence liée à l'âge présente une diminution de l'acuité visuelle de loin et de près, plus ou moins importante, mais avec conservation d'une partie de l'enveloppe de vision.

Le champ visuel est modifié de façon variable, entraînant un comportement spécifique en fonction du déficit.

Systématiquement, il existe un trouble du sens lumineux à type d'éblouissement, sur lequel se plaque une atteinte de la vision des couleurs préjudiciable à la reconnaissance des formes statiques ou dynamiques.

La vision binoculaire est atteinte. Il y a une perte de la notion d'espace et le sujet se trouve en difficulté de déplacement.

Les atteintes essentielles liées au scotome central sont :

- perturbation de la fixation, particulièrement de la poursuite (puisque sous contrôle de la fovéa) et de façon moindre de la saccade oculaire, des mouvements de vergence ;
- perte de la discrimination (acuité visuelle, reconnaissance des détails fins, lecture) ;
- trouble de la localisation visuelle se répercutant sur la précision du geste.

Chez la personne âgée, bien souvent, est associé un état dépressif.

Le système visuel, élément du système sensoriel, est nécessaire, mais rarement suffisant dans une fonction.

Cependant, une perturbation de son fonctionnement rend les tâches mentales et ergonomiques plus difficiles à réaliser, pouvant conduire à des accidents, des replis sur soi, et en fin de compte à une réduction de l'espérance de vie.

► **La rééducation est basée sur plusieurs points**

Trois sont essentiels :

- utilisation des champs récepteurs (capteurs d'informations) encore intacts pour développer une vision d'accroche sur l'environnement ;
- restructuration cognitive, à partir des images dégradées et de la potentialisation multisensorielle ;
- utilisation de la représentation mentale pour anticiper et préparer la réalisation d'un acte moteur.

La rééducation visuelle impose un protocole strict d'évaluation des possibilités multisensorielles et une méthodologie rééducative très structurée.

La rééducation peut être totale sur tout le captage visuel, partielle pour la rééducation de la vision fine, orientée vers une dynamique de déplacement ou pour développer des activités de vie journalière, pour des tâches de cuisine ou de bricolage, par exemple.

La rééducation visuelle est l'ensemble des techniques visant à utiliser la vision restante et permet d'apprendre à se servir de la rétine périphérique pour réaliser ses activités quotidiennes. Son but est de retrouver efficacité et confiance.

Il s'agit :

- d'exercices sollicitant l'utilisation préférentielle de la rétine périphérique et correspondant à ses centres d'intérêt (lecture, couture, jeux, etc..) ;
- d'apprendre à « pousser » la tache centrale sur le côté pour mieux distinguer l'image.

► **Le principe de la prise en charge**

La prise en charge n'est pas faite par une seule personne. Il s'agit d'un état clinique qui demande la collaboration et l'intervention de plusieurs spécialistes, chacun ayant son domaine propre, pour que l'ensemble ait une efficacité au profit du malade dans sa globalité et non simplement au profit d'un organe, si noble soit-il.

La prise en charge repose sur une équipe multidisciplinaire : ophtalmologiste, orthoptiste, médecin traitant (médecin généraliste, gériatre, gérontologue), ergothérapeute (rééducateur en locomotion et en activité de vie journalière), psychiatre, psychologue, psychomotricien, opticien, assistante sociale, associations de patients.

► Recommandation

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (exsudative ou atrophique) entraîne un état de déficience visuelle, communément appelé basse vision ou malvoyance.

Il s'agit de l'état fonctionnel d'un patient qui présente une acuité visuelle réduite, non améliorée par quelque thérapeutique ou moyen optique, en relation avec une pathologie qui déstructure les tissus oculaires.

AE Dans la réhabilitation des baisses de vision dues à la DMLA, une aide doit être apportée lorsque la personne atteinte n'est plus en mesure d'exercer une activité donnée, malgré la meilleure correction réfractive possible.

Évaluation de l'état de déficience visuelle

AE Il est recommandé d'évaluer les signes suivants pour évaluer l'état de déficience visuelle :

- une diminution de l'acuité visuelle de loin et de près, plus ou moins importante, mais avec conservation d'une partie de l'enveloppe de vision ;
- un champ visuel modifié, qui entraîne un comportement spécifique en fonction du déficit ;
- un trouble du sens lumineux à type d'éblouissement, sur lequel se plaque une atteinte de la vision des couleurs préjudiciable à la reconnaissance des formes statiques ou dynamiques ;
- une atteinte de la vision binoculaire :
 - Il est recommandé de rechercher une perte de la notion d'espace ;
 - les difficultés de déplacement du patient ;
 - la vitesse de lecture ;
 - les troubles de la coordination oculo-manuelle ;

la mémoire visuelle.

AE Afin d'évaluer la répercussion de la déficience visuelle sur le patient atteint d'une DMLA, il est recommandé de rechercher et d'évaluer :

- un état dépressif ;
- les tâches mentales et ergonomiques difficiles à réaliser ;
- l'existence d'un repli sur soi.

Principe de prise en charge

Les principes de la prise en charge de la rééducation de la basse vision sont présentés dans l'annexe 9 des recommandations.

AE Il est recommandé d'obtenir, pour la rééducation de basse vision dans la DMLA, la collaboration et l'intervention de plusieurs spécialistes, chacun ayant son domaine propre, pour que l'ensemble ait une efficacité au profit du malade dans sa globalité. La prise en charge de la basse vision dans la DMLA repose sur une équipe multidisciplinaire : ophtalmologiste, orthoptiste, opticien, médecin traitant (médecin généraliste, gériatre, gérontologue), et selon les cas, ergothérapeute (rééducateur en locomotion et en activité de vie journalière), psychiatre, psychologue, psychomotricien, assistante sociale, associations de patients.

► **Place de l'ophtalmologiste**

L'ophtalmologiste établit la forme clinique de la malvoyance, centrale, périphérique, mixte, avec les facteurs associés afin de juger la stabilité ou l'évolutivité des lésions, oculaires. Il est également indispensable d'évaluer les éventuelles pathologies associées.

Leur traitement et leur stabilisation doivent être des prérequis.

La rééducation de la basse vision doit être envisagée :

- aux stades non évolutifs de la DMLA exsudative (présence de cicatrices gliales, d'atrophie rétinienne) ;
- en présence de DMLA atrophique pure.

Dans la DMLA exsudative, il n'est pas recommandé de réaliser une rééducation de basse vision durant l'initiation d'un traitement par anti-VEGF (phase évolutive de la DMLA exsudative).

Dans les autres situations, la rééducation de basse vision doit être envisagée au cas par cas.

Le bilan ophtalmologique comporte :

- une mesure de l'acuité visuelle, qui permettra d'évaluer le potentiel visuel restant ;
- une mesure de la réfraction, qui doit être pratiquée en monoculaire, puis en vision binoculaire de loin comme de près ;
- une évaluation de la vision périphérique ;
- une évaluation de l'adaptation à l'obscurité et la sensibilité à l'éblouissement : ces deux facteurs fonctionnels doivent être pris en compte dans la réadaptation en basse vision, en particulier dans le cadre des activités de la vie journalière, de l'orientation et de la mobilité ;
- une évaluation de l'anomalie de la vision des couleurs : l'atteinte de la région centrale, en particulier des cônes, entraîne des altérations à type de dyschromatopsie d'axe bleu-jaune. La vision des couleurs peut être difficile à évaluer en présence d'une altération importante de la vision centrale.

L'ophtalmologiste peut prescrire, après un examen clinique :

- un bilan fonctionnel, avec une analyse précise et fine de la réfraction ;
- une étude des fonctions de sensibilité aux contrastes de luminance, qui détermine la capacité totale de discrimination des formes. La diminution du contraste doit être prise en compte pour l'aménagement de l'environnement et le choix de l'éclairage (activités de la vie journalière). Pour mesurer la sensibilité au contraste des personnes atteintes de DMLA, le test de Bailey-Lovie semble suffisant ;
- un examen du champ visuel central et périphérique (qui reste normal au cours des DMLA). Le champ visuel permet de mettre en évidence la densité et le siège des scotomes ;
- la recherche des néopoints de fixation, l'évaluation des composantes de l'équilibration par un test adapté.

Ces évaluations peuvent être effectuées par un orthoptiste formé à ce type d'évaluations et/ou par un ophtalmologiste.

L'ophtalmologiste prescrit, selon les patients, un bilan de la mémoire et la réalisation d'un test cognitif. La consultation oriente vers le besoin réel du patient, qu'il soit professionnel ou familial ou encore ludique.

L'ophtalmologiste, après avoir récupéré le bilan réalisé :

- va adresser selon le cas, le patient vers l'orthoptiste, l'ergothérapeute, à d'autres professionnels de santé (psychiatre, psychologue par exemple) ;
- lui proposer de contacter une association de patients ;
- lui expliquer la nécessité d'utiliser des aides visuelles et lui indiquer où le patient peut s'adresser ;
- informer le médecin traitant (médecin généraliste, gériatre, gérontologue) de l'équipe multidisciplinaire qui va prendre en charge le patient.

Recommandation

AE L'ophtalmologiste doit juger la stabilité ou l'évolutivité des lésions oculaires. Il est indispensable d'évaluer les éventuelles pathologies associées.

La rééducation de la basse vision doit être envisagée :

- aux stades non évolutifs de la DMLA exsudative (présence de cicatrices gliales, d'atrophie rétinienne) ;
- en présence de DMLA atrophique pure.

Pendant la phase initiale de traitement par un anti-VEGF, il n'est pas recommandé d'entreprendre une rééducation de basse vision (phase évolutive de la DMLA exsudative).

Dans les autres situations, la rééducation de basse vision doit être envisagée au cas par cas.

AE Pour effectuer le bilan ophtalmologique de la basse vision dans la DMLA, il est recommandé de mesurer l'acuité visuelle, qui permettra d'évaluer le potentiel visuel restant.

À la suite du bilan ophtalmologique de la basse vision dans la DMLA, il est recommandé d'adresser le patient pour un bilan orthoptique.

Il est recommandé de prescrire, selon les patients, un bilan de la mémoire et la réalisation d'un test cognitif.

Il est recommandé d'orienter la consultation vers le besoin réel du patient, qu'il soit professionnel ou familial ou encore ludique.

AE Lorsque le bilan de la DMLA a été réalisé, il est recommandé :

- d'adresser selon le cas, le patient vers l'orthoptiste, l'ergothérapeute, à d'autres professionnels de santé (psychiatre, psychologue par exemple) ;
- de lui proposer de contacter une association de patients ;
- de lui expliquer la nécessité d'utiliser des aides visuelles et lui indiquer où le patient peut s'adresser ;
- d'informer le médecin traitant (médecin généraliste, gériatre, gérontologue) de l'équipe multidisciplinaire qui va prendre en charge le patient. Il peut orienter le patient vers les services sociaux si nécessaire (assistante sociale, MDPH ¹³ par exemple).

► Place de l'orthoptie

Pour répondre à cette question, ont été sélectionnés : les ouvrages de Menu en 1996 (191) ; Cohen *et al.* en 2000 (193) ; Cohen et Desmettre en 2003 (187) ; INPES en 2008 (185).

L'orthoptiste intervient dans la précision de la définition des capacités et des limites fonctionnelles du patient, rapportées à ses activités définies par l'ophtalmologiste, tout en prenant en compte les stratégies déjà mises en place.

¹³ Pour information, le certificat ophtalmologique à compléter pour la MDPH, selon le modèle CERFA 13878*01, est présent sur le site : <http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/deficiencesvisuelleNotice.pdf>

Bilan de la vision fonctionnelle

L'évaluation s'effectue en deux temps :

- un bilan subjectif fonctionnel concernant les tâches et dont le but est de cerner les incidences pratiques de la malvoyance ;
- un bilan objectif fonctionnel étudiant les incapacités pratiques. Il permet de connaître les moyens et la performance du patient dans les tâches d'évaluation.

Chacun de ces bilans porte sur trois axes :

- le premier concerne la vision éloignée, la perception à distance et le déplacement ;
- le deuxième concerne la vision intermédiaire et la coordination visuo-motrice ;
- le troisième s'intéresse à la vision de près et à la lecture.

Le recueil de ces données permet d'orienter le patient vers des évaluations fonctionnelles complémentaires, si cela s'avère nécessaire.

La synthèse de l'évaluation fonctionnelle repose sur trois grilles récapitulatives et sur un codage binaire réussite/échec.

Il existe une grille par catégorie mettant en regard d'une part, les tâches quotidiennes, leurs problèmes de réalisation et les attentes du patient (bilan subjectif), et, d'autre part, les moyens perceptifs en fonction du niveau d'entrée physique proposé et des stratégies utilisées (bilan objectif).

Le codage binaire permet la détermination de la performance initiale par comptage. Après évaluation finale, il est ainsi possible de quantifier les résultats et d'établir le gain obtenu.

Bilan orthoptique

Ce bilan effectué par un orthoptiste comprend quatre parties :

- la première, destinée à l'entretien, permet de définir le patient, dans son contexte de vie sociale antérieure et actuelle, de connaître ses désirs, d'évaluer sa motivation. Il faut essayer de situer l'entourage familial, amical, associatif. En effet, de la motivation, de l'entourage dépendent souvent des possibilités de déplacement du patient et donc du suivi rééducatif ;
- la deuxième est consacrée aux mesures de l'acuité visuelle et aux capacités de lecture ;
- la troisième permet de noter quelques premiers essais d'aides optiques (ces essais sont affinés lors de la rencontre avec l'opticien et concrétisés par le prêt d'un système), d'apprécier les éléments moteurs et fusionnels de la vision et ainsi d'évaluer leur incidence sur la réalisation des tâches visuelles ;
- la quatrième est consacrée d'une part, à la recherche d'une zone de fixation de suppléance en dehors du scotome dû à la maladie, d'autre part, à l'étude de la coordination oculo-manuelle (la réalisation du geste sous contrôle visuel) dans différentes tâches.

Les tests utilisés lors du bilan sont adaptés à chacun en fonction de l'âge, des capacités visuelles résiduelles, des demandes.

Au terme de ce bilan, un projet de rééducation est construit avec le patient en fonction de sa demande. Des buts à atteindre sont envisagés, mais les limites dues au déficit sont aussi bien définies.

Rééducation de la vision fonctionnelle

L'entraînement visuel sert à reprendre des activités de lecture et d'écriture et à acquérir rapidité et endurance dans ces tâches.

Elle suit essentiellement trois axes de travail (en sachant qu'une tâche complexe n'est réalisée qu'en faisant intervenir les différentes compétences visuelles) :

- la motricité oculaire : recherche, mise en place et entraînement de la nouvelle zone de fixation. La répétition des exercices en modifiant la taille, la forme et la position des cibles entraînera la stabilité et la précision du geste → stratégies oculo-motrices spécifiques à la lecture ;

- la discrimination, qui sollicite à la fois l'excentration pour la finesse de la perception et la motricité oculaire pour le captage ;
- la coordination oculo-manuelle impliquant une maîtrise suffisante des deux points précédents et impliquant le geste sous contrôle visuel → graphisme.

Une progression est instaurée dans chaque type d'exercice : taille décroissante des formes et des caractères, au niveau de l'entrée physique dans l'œil ; tâches hiérarchisées en fonction du niveau de raisonnement et de connaissances nécessaires à leur réalisation, au niveau cognitif.

Les aides visuelles (24)

Elles ont pour but l'utilisation optimale du potentiel visuel disponible et reposent sur les principes suivants : le grossissement, le contrôle de l'éclairage, l'utilisation des contrastes.

Mise en place d'aides techniques

Des aides techniques vont améliorer la réalisation de certaines tâches et permettre de maintenir le lien avec les amis.

Pour être utiles, elles doivent correspondre aux besoins et aux capacités du patient :

- lutrin ou pupitre inclinable de lecture favorisant une bonne posture du corps et permettant une distance fixe et appropriée du texte. De plus, il est souvent utile car le rapprochement du texte est indispensable pour améliorer la qualité de la vision de près ;
- équipement :
 - guide pour la lecture, l'écriture, le remplissage des chèques,
 - différents stylos ou feutres noirs à pointe plus ou moins fine,
 - différents types de papier ligné,
 - livres et journaux édités en gros caractères,
 - jeux de société classiques et adaptés ;
- éclairage adapté pour le domicile car le malvoyant a besoin de plus de lumière pour effectuer des tâches d'intérieur :
 - lampes halogènes utilisées en éclairage indirect pour l'ambiance des pièces,
 - lampes basse tension à tube fluorescent qui ne chauffe pas pour l'éclairage direct lors de la lecture, écriture, couture, etc.Cet éclairage ne devra jamais être éblouissant, reproduira correctement les couleurs et renforcera le contraste. La qualité de l'éclairage joue un rôle important dans l'amélioration des prestations visuelles ;
- filtres colorés teintés pour aider la perception du monde extérieur :
 - en protégeant l'œil (via la suppression de la transmission d'un nombre plus ou moins important de longueurs d'onde du spectre lumineux atteignant la rétine),
 - en diminuant l'éblouissement,
 - en renforçant les contrastes.

Une des plaintes exprimée par le patient atteint de DMLA est l'éblouissement. À l'extérieur, le port d'une casquette, d'un chapeau à larges bords ou de lunettes à protection latérales pourrait améliorer la situation. Le filtre est composé d'un matériel d'une teinte à absorption sélective qui ne transmet que certaines longueurs d'onde et atténue plus ou moins les autres.

Aides optiques grossissantes

Elles sont destinées à la vision de loin, à la vision rapprochée ou peuvent être polyvalentes, mais demandent des distances d'utilisation très précises et sont sources de fatigue visuelle. Leur avantage est d'augmenter la taille de ce qu'on souhaite voir. Leur inconvénient est de diminuer la distance de lecture et de réduire le champ visuel.

Concernant les aides pour la vision de loin, deux types d'équipement peuvent être utilisés pour l'agrandissement d'une image à distance : la lunette de Galilée et la lunette de Kepler. Toutefois, il faut souligner la rareté de leur utilisation, dans la mesure où elles ne peuvent

être utilisées qu'en statique (cinéma, théâtre, musée, lecture de panneaux dans les rues, les gares, etc.).

Les aides pour la vision de près utilisent trois sortes de grossissement :

- le grossissement par rapprochement : en rapprochant l'objet à la moitié de la distance, on double la taille de l'image rétinienne. Cette méthode est valable autant pour regarder la télévision que pour lire. Ce type d'aide est appelé lunettes-loupe ou suraddition ;
- le grossissement angulaire : il s'agit du grossissement des instruments (loupes). On compare l'angle sous lequel est vu l'objet à l'œil nu avec celui sous lequel il est vu au travers de l'instrument ;
- le grossissement du format *via* l'agrandisseur électronique.

On distingue :

- de type Galilée : il est monté sur des lunettes pour être utilisé en vision de loin ou en vision de près grâce à l'adjonction d'une bonnette (lentille supplémentaire). La lunette de Galilée est une lentille positive associée à une lentille négative. Le grossissement est de l'ordre de 1,8 x à 3,5 x ; il peut être réalisé en mono- ou binoculaire ;
- de type Kepler : il peut être fixé sur une monture de lunettes ou porté à la main pour une observation ponctuelle en vision de loin (tableau d'affichage horaire dans une gare, numéro du bus, titre d'œuvre dans un musée, etc.). La lunette de Kepler est une lentille positive associée à une lentille positive. Le grossissement est de l'ordre de 2 x à 3,5 x ; il peut être réalisé en mono- ou binoculaire.

L'orthoptiste oriente le patient vers l'opticien, afin de choisir l'aide visuelle adaptée et lui apprendra à bien s'en servir lors de la rééducation.

Recommandation

Place de l'orthoptiste

AE	Avant toute prise en charge orthoptique d'un patient atteint de DMLA, il est recommandé à l'orthoptiste de réaliser (quand cela est possible) ou faire réaliser (suivant sa situation géographique et/ou le matériel dont il dispose) : <ul style="list-style-type: none">• des examens complémentaires (champ visuel à la coupole de Goldmann ou au périmètre automatique à défaut, sensibilité aux contrastes, par exemple) ;• des mesures de l'acuité visuelle avec des échelles adaptées. Ces examens sont prescrits par l'ophtalmologiste.
-----------	--

AE	Il est recommandé d'évaluer la vision fonctionnelle en deux temps dans la DMLA : <ul style="list-style-type: none">• un bilan subjectif concernant les tâches afin de cerner les incidences pratiques de la malvoyance. Cet entretien permet :<ul style="list-style-type: none">▸ de définir le patient, dans son contexte de vie sociale antérieure et actuelle, de connaître ses désirs,▸ d'évaluer la motivation du patient ;• un bilan objectif étudiant les incapacités pratiques. Il permet :<ul style="list-style-type: none">▸ de connaître les moyens et la performance du patient dans les tâches d'évaluation ;▸ d'apprécier les éléments moteurs et fusionnels de la vision et d'évaluer son incidence sur la réalisation des tâches visuelles ;▸ de rechercher une zone de fixation de suppléance en dehors du scotome dû à la maladie.
-----------	--

AE Il est recommandé, pour chacun de ces bilans, de faire une évaluation sur trois distances spécifiques de la vision :

- en vision éloignée avec la perception à distance et le déplacement ;
- en vision intermédiaire avec l'étude de la coordination oculo-manuelle (la réalisation du geste sous contrôle visuel) dans différentes tâches ;
- en vision de près avec la lecture.

Lors de ces bilans, il est recommandé d'utiliser des tests adaptés à chacun :

- en fonction de l'âge ;
- en fonction des capacités visuelles résiduelles, intellectuelles et des demandes.

Il est suggéré, pour la synthèse de ces bilans, d'utiliser trois grilles récapitulatives basées sur un codage binaire réussite/échec.

Il existe une grille par catégorie mettant en regard :

- les tâches quotidiennes, leurs problèmes de réalisation, les attentes du patient ;
- les moyens perceptifs du patient en fonction du niveau d'entrée physique proposé et des stratégies utilisées.

AE Il faut essayer de situer l'entourage familial, amical, associatif. En effet, de la motivation de l'entourage dépendent souvent des possibilités de déplacement du patient et donc le suivi rééducatif.

AE Il est conseillé, d'après le recueil de ces données, d'orienter le patient pour des évaluations fonctionnelles complémentaires vers d'autres professionnels (ergothérapeute, instructeur en locomotion, psychologue par exemple), si cela s'avère nécessaire.

Au terme de cette évaluation de la vision fonctionnelle, il est recommandé de construire un projet de rééducation avec le patient en fonction de sa demande, des buts à atteindre, tout en tenant compte des limites dues au déficit.

Rééducation de la vision fonctionnelle

Cette rééducation proposée a pour objectif d'apprendre au patient à utiliser la partie extrafovéolaire de la rétine et à tirer le meilleur parti des aides visuelles nécessaires. L'entraînement visuel sert à reprendre des activités de lecture et d'écriture et à acquérir rapidité et endurance dans ces tâches. Les éléments essentiels de la rééducation de la vision sont repris en annexe 9 des recommandations.

Les aides visuelles

Elles ont pour but l'utilisation optimale du potentiel visuel disponible et reposent sur les principes suivants : le grossissement, le contrôle de l'éclairage, l'utilisation des contrastes.

AE Il est recommandé d'allier des aides techniques aux aides optiques, dont l'utilité doit correspondre aux besoins et aux capacités du patient, et dont l'objectif est d'améliorer la réalisation de certaines tâches et permettre de maintenir le lien avec les amis.

Les aides techniques et les aides optiques sont présentées en annexe 8 des recommandations.

AE Il est recommandé d'orienter le patient vers un opticien spécialisé en basse vision afin de choisir l'aide visuelle adaptée et lui apprendre à bien s'en servir lors de la rééducation.

► **Place de l'opticien**

L'opticien proposera des essais au magasin, de prêter les aides pour une mise en situation à la maison avant tout achat ou pour les tester en rééducation avec l'orthoptiste.

L'opticien se focalise sur l'aide optique. Le déroulement de la consultation s'effectue en trois temps : entretien, examen objectif, examen subjectif. L'entretien représente 50 % du temps passé avec le malvoyant.

Cette étape permet de reconnaître les équipements techniquement réalisables et socialement admis par le patient et son entourage (la lecture représente la majorité de la demande exprimée, suivie de l'écriture, de la reconnaissance des visages et de la tenue à table).

Il est constaté fréquemment une amélioration de l'état sensoriel simplement avec les aides existantes, mal utilisées. Le choix de l'aide visuelle, la prescription de l'équipement ne sont établis qu'après synthèse et coordination avec l'équipe rééducative.

Bilan optique : il se décompose en examen subjectif et objectif (194).

Ce bilan s'effectue par un opticien, qui contribue à la sélection des moyens proposés, pour préparer l'appareillage choisi.

Le bilan objectif : il débute dès le premier contact par l'observation du déplacement et du regard qui renseigne déjà sur l'importance des incapacités du patient ou sur les adaptations qu'il a déjà trouvées. La mesure des caractéristiques des aides déjà portées par le patient est importante. L'observation de la transparence des milieux réfractifs est un renseignement important pour apprécier le cheminement du flux lumineux entrant.

Le bilan subjectif : son but est de savoir ce que le patient continue à faire malgré son handicap, avec ou sans solution compensatoire, ce qu'il a cessé de faire ou ce qu'il aimerait pouvoir faire ou refaire. Cet examen proprement dit comporte plusieurs étapes : la mesure des capacités discriminatives et de lecture, l'emmétropisation en vision de loin, l'étude simplifiée de la vision binoculaire, l'étude de la compensation hors situation de test, la vision intermédiaire et la vision de près.

Recommandation

L'opticien se focalise sur l'aide optique.

AE Il est suggéré une évaluation effectuée en deux temps : entretien et bilan optique pour sélectionner les moyens proposés et préparer l'appareillage choisi. Cette étape permet de reconnaître les équipements techniquement réalisables et socialement admis par le patient et son entourage (la lecture représente la majorité de la demande exprimée, suivie de l'écriture, de la reconnaissance des visages et de la tenue à table).

Il est fréquemment constaté une amélioration de l'état sensoriel simplement avec les aides existantes, mal utilisées.

AE Il est recommandé de décomposer le bilan optique en examen subjectif et objectif. Lors du bilan objectif, qui débute dès le premier contact, il est recommandé :

- d'observer le déplacement du malvoyant ;
- d'observer le regard, qui renseigne déjà sur l'importance des incapacités du patient ou sur les adaptations qu'il a déjà trouvées ;
- de mesurer les caractéristiques des aides déjà portées par le patient.

Il est recommandé de proposer des essais au magasin, de prêter les aides pour une mise en situation à la maison avant tout achat ou pour les tester en rééducation avec l'orthoptiste.

Il est recommandé d'établir le choix de l'aide visuelle et la prescription de l'équipement après synthèse et coordination avec l'équipe rééducative.

► Place de l'ergothérapie

Pour définir la place de l'ergothérapeute dans la prise en charge des personnes atteintes de DMLA, ont été consultées les publications suivantes :

- Cohen *et al.*, 2000 (193) ;
- Holzschuch, 2000 (195).

L'ergothérapie, en complément de l'orthoptie et autres rééducations

Dans certains cas, la rééducation en orthoptie et la mise en place des aides optiques ne permettent pas de retrouver un niveau d'indépendance satisfaisant. Ces situations concernent essentiellement les personnes déjà fragilisées par une pathologie avec déficits physiques, sensoriels ou cognitifs, les personnes dépendantes ou ayant de faibles capacités d'adaptation. Pour ces personnes, la prise en charge en ergothérapie devient essentielle.

Les objectifs

La prise en charge en ergothérapie tend à répondre aux attentes et besoins des personnes qui ne savent plus comment exercer leurs activités habituelles.

La réadaptation vise :

- le maintien de l'autonomie, du confort et de la sécurité dans les activités de la vie quotidienne, dans son environnement familial et social ;
- la restauration de la confiance en soi.

Spécificités

L'ergothérapeute utilise l'activité comme moyen de rééducation et de réadaptation. La prise en charge tient compte de la personne dans sa globalité, intégrant les facteurs médicaux, psychologiques et sociaux. Les méthodes utilisées permettent de rendre les activités accessibles, en particulier aux personnes dépendantes ou en risque de le devenir.

L'ergothérapeute peut, selon les besoins, intervenir au domicile ou en institution.

Bilans

L'ergothérapeute, en complément des bilans orthoptiques, réalise des bilans à visée fonctionnelle, en lien avec les habitudes, les attentes et les limites de la personne déficiente visuelle.

L'évaluation se fait en plusieurs étapes, en s'adaptant au contexte de la prise en charge et aux capacités et limites de la personne âgée.

Le bilan subjectif

Réalisé sous forme d'entretien, le bilan subjectif permet de mesurer le ressenti des conséquences fonctionnelles de la déficience visuelle : quelles sont les activités devenues difficiles, lesquelles ont été abandonnées, quelles sont les attentes, les besoins, les habitudes.

L'ergothérapeute observe les aspects psychologiques et cognitifs, le niveau de motivation, les priorités, le comportement de la personne.

L'ergothérapeute va analyser, avec la personne, les activités les plus significatives et les compétences nécessaires pour maintenir les habitudes de vie dans les soins personnels, l'entretien de la maison, les activités de loisirs permettant de retrouver ou de garder une bonne socialisation.

Il est aussi indispensable de noter des aspects relatifs au mode de vie de la personne, son entourage proche, les aides humaines, le contexte familial ou institutionnel.

Le bilan objectif

À partir des données du bilan subjectif, l'ergothérapeute met en place des « mises en situation, il s'agit d'observer comment la personne déficiente visuelle réalise certaines activités, quelles stratégies sont utilisées spontanément, d'évaluer ses difficultés d'exécution, ses incapacités (troubles associés, déficiences sensorielles, motrices ou cognitives), les obstacles matériels ou situations de handicap.

Les remarques sont recueillies sur une grille d'évaluation des activités de la vie journalière.

Les activités concernées

D'apparences banales, les activités de la vie journalière ont un rôle fondamental dans le maintien de l'autonomie et des habitudes de vie.

Les conséquences sont parfois lourdes quand leur réalisation est compromise.

La perte de la vision centrale rend plus difficile la localisation des petits objets nécessaires aux soins. Leur utilisation relève de la mémoire kinesthésique et de la reprise de confiance en soi.

Les différentes activités sont :

- les activités personnelles, dans l'intimité de la personne : toilette, maquillage, habillage ;
- les activités domestiques : repas, courses, entretien, rangement, utilisation de l'électroménager ;
- la communication et vie sociale : téléphoner, écrire, utiliser l'informatique et les moyens de paiement ;
- les loisirs : jeux de société, bricolage, travaux manuels, etc.

La réadaptation

La réadaptation en ergothérapie s'appuie sur les techniques de « compensation du handicap visuel » et tient compte des apports de la rééducation en orthoptie.

Les différents exercices réalisés permettent de développer des compétences, de solliciter les capacités visuelles résiduelles, de mettre en place les stratégies de compensation motrices, sensorielles et cognitives pour améliorer les habiletés et la coordination oculo-manuelle : exemples : entraîner le toucher superficiel pour identifier les pièces de monnaie, le sens baresthésique pour apprécier le poids d'un récipient, l'audition et l'odorat pour la cuisson d'une viande, etc.

L'écriture, liée au sens et à la mémoire kinesthésique, peut être utilisée par l'ergothérapeute pour participer à la reprise de confiance dans les possibilités de la personne.

Méthode et progression :

- instaurer une relation de confiance, un climat sécurisant ;
- soutenir et dynamiser pour redonner confiance en soi ;
- simplifier la réalisation des activités, les décomposer en « tâches ».

L'aménagement de l'environnement (éclairage, contrastes, repères) doit aussi être envisagé pour favoriser les meilleures conditions possibles d'exécution des différentes tâches.

L'ergothérapeute peut être amené à réaliser des **petites adaptations** simples et individualisées : exemples : repères visuels et tactiles sur un lave-linge, étiquettes agrandies sur des documents et des aliments.

Rôle de conseil

L'ergothérapeute intervient aussi dans le conseil **en matériel adapté** : informe, présente et entraîne à leur utilisation : exemples : les montres sonores, les dictaphones, les téléphones, matériel pour cuisiner.

L'entourage familial ou institutionnel a parfois besoin d'être informé et conseillé. L'ergothérapeute apporte son expertise pour améliorer la compréhension de la déficience visuelle, de ses conséquences dans la vie quotidienne : exemples : l'organisation, l'aménagement, le choix de couleurs et contrastes pour faciliter la tenue à table, etc.

► **Consultation de mémoire et consultation cognitive**

Elles sont à envisager selon le contexte.

L'évaluation doit définir, le plus précisément possible, les attentes, les capacités, les limites du patient, dans son besoin, dans ses activités professionnelles, familiales ou ludiques.

Un projet de réadaptation peut être proposé, dont le but est de permettre au malade une autonomie par la réduction de ses incapacités pratiques.

Il faut garder en permanence à l'esprit que la prise en charge d'un sujet malvoyant est la prise en charge de sa fonction sensorielle et non de sa maladie. Malgré des groupes homogènes de malades, la restructuration neurosensoricognitive est unique et individuelle.

► **Évaluation psychologique**

Une évaluation psychologique peut être réalisée. Elle analyse la réalité des besoins et évalue le potentiel d'adaptivité à une situation déstructurante. Il est un facteur essentiel dans l'évaluation de départ, afin de déterminer l'appropriation de la rééducation par le patient pour son propre projet de vie volontariste et non celui subi par les circonstances.

Il permet également de mettre en évidence le facteur de survie fonctionnelle, clé de la réussite rééducative.

Conclusion

La prise en charge rééducative d'un déficit sensoriel visuel, qui entraîne un handicap, doit être approché comme le fait un service de médecine physique et de réadaptation pour rééduquer un patient souffrant d'un déficit moteur, sensitif ou neurocognitif.

Il existe cependant une différence d'appréciation de la part du malade et surtout de la part des médecins. En effet, le sensoriel est souvent perçu comme limité à l'organe et la tentation est immédiate de proposer plus de lumière ou l'usage d'une loupe.

Or, les patients malvoyants ne se plaignent pas de ne plus voir : ils se plaignent de ne plus lire, de ne plus se déplacer, de ne plus entendre, etc. Il s'agit donc de renaître à un nouvel état structurel neurosensoricognitif.

L'indication et la prescription de la prise en charge d'une « basse vision » est la demande d'un patient qui se plaint d'avoir des difficultés pour accomplir une tâche bien déterminée et

dont il faut évaluer et optimiser le potentiel sensoriel visuel utilisable pour la poursuite de son autonomie.

Où s'adresser

Peu ou pas assez développés, il existe sur le territoire national plusieurs centres ou réseaux de prise en charge de basse vision.

Le médecin généraliste doit contacter son correspondant en ophtalmologie pour en connaître les adresses. Les maisons départementales de personnes handicapées (MDPH) sont à même, également, de fournir l'adresse correspondante dans chaque région.

Recommandation

Place de l'ergothérapeute

Dans le cas de la DMLA, l'ergothérapeute va agir avec la personne pour lui redonner des possibilités d'être à nouveau active dans son quotidien grâce à des activités porteuses de sens.

C'est le cas des différentes tâches de la vie quotidienne, qui vont se révéler plus ou moins difficiles à accomplir pour la personne qui perd le contrôle visuel de ce qu'elle faisait habituellement.

AE L'ergothérapeute utilise l'activité comme moyen de rééducation et de réadaptation. L'ergothérapeute peut, selon les besoins, intervenir au domicile ou en institution.

AE L'ergothérapeute doit analyser, avec la personne, les activités de la vie journalière et les compétences nécessaires pour maintenir l'autonomie et les habitudes de vie permettant de retrouver ou de garder une bonne socialisation :

- les soins personnels (touchant à l'intimité de la personne) : toilette, habillage, maquillage ;
- les activités domestiques (constituant des savoir-faire qui contribuent au lien social) : repas, courses, entretien, rangement, utilisation de l'électroménager ;
- les activités de loisirs : jeux de société, bricolage, travaux manuels, par exemple ;
- la communication et la vie sociale : téléphoner, écrire, utiliser l'informatique, les moyens de paiement, par exemple.

AE Il est recommandé de réaliser des bilans d'évaluation en plusieurs étapes, en s'adaptant au contexte de la prise en charge et aux capacités et aux limites de la personne âgée :

- un bilan subjectif, sous forme d'entretien, pour mesurer le ressenti des conséquences fonctionnelles de la déficience visuelle au travers des activités abandonnées ou devenues difficiles, des attentes, des besoins et des habitudes ;
- un bilan objectif sous forme de « mise en situation » (réalisation de certaines activités, stratégies spontanément utilisées, difficultés d'exécution, incapacités, obstacles matériels).

AE Pour la réadaptation, il est recommandé de s'appuyer sur les techniques de « compensation du handicap visuel » et de tenir compte des apports de la rééducation en orthoptie.

AE Il est recommandé de développer des compétences, de solliciter les capacités visuelles résiduelles, de mettre en place les stratégies de compensation motrices, sensorielles et cognitives pour améliorer les habiletés et la coordination oculo-manuelles.
Par exemple : entraîner le toucher superficiel pour identifier les pièces de monnaie, le sens baresthésique pour apprécier le poids d'un récipient, l'audition et l'odorat pour la cuisson d'une viande.

AE Les stratégies de compensation motrices, sensorielles et cognitives sont mises en place avec l'orthoptiste. Ces stratégies sont ensuite adaptées, améliorées aux demandes d'activités de la vie quotidienne grâce au travail avec l'ergothérapeute.

AE Il est recommandé de simplifier la réalisation des activités en les décomposant en « tâches », tout en instaurant un climat sécurisant et une relation de confiance.
Il est recommandé de réaliser des petites adaptations simples et individualisées.
Par exemple : repères visuels et tactiles sur un lave-linge, étiquettes agrandies sur des documents, des aliments.
Il est recommandé de mettre en place un matériel adapté pour favoriser les meilleures conditions possibles d'exécution des différentes tâches.
Par exemple : montres sonores, dictaphones, téléphones, matériel pour cuisiner, choix des couleurs et contrastes pour faciliter la tenue à table, aménagement de l'environnement (éclairage, contrastes, repères).
L'ergothérapeute doit permettre au patient de retrouver des savoir-faire antérieurs, quel que soit leur domaine et valoriser ceux-ci pour élaborer de nouveaux projets.

Place de l'instructeur en locomotion

AE Pour les patients ayant des difficultés lors de leurs déplacements, l'aide d'un instructeur en locomotion peut être bénéfique.
L'instructeur en locomotion apporte au patient les stratégies et les conseils nécessaires afin d'optimiser la sécurité des déplacements.

1.12.2 Utilisation des verres filtrants et la photoprotection

La recherche bibliographique concernant les verres filtrants et la photoprotection dans la DMLA fait ressortir 27 références.

Une étude, l'étude Beaver Dam, en 2004, a étudié particulièrement l'influence de l'exposition à la lumière sur l'incidence de la maculopathie liée à l'âge et est présentée ci-dessous (196). La DMLA est une affection multifactorielle influencée, entre autres, par des facteurs environnementaux exogènes, tels que le tabac et l'exposition lumineuse. Ces facteurs de risque sont influencés par des modifications du mode de vie et donc accessibles à une approche préventive. Aussi il semble raisonnable de conseiller aux patients le sevrage tabagique et d'évaluer la protection des yeux par le port de chapeau et lunettes au soleil.

L'étude Beaver Dam (196) a étudié l'association entre l'exposition à la lumière et l'incidence à 10 ans de la maculopathie liée à l'âge. Il s'agissait d'une étude de cohorte américaine portant sur 3 684 patients inclus entre 1988 et 1990. Le critère principal de jugement était l'incidence et la progression de la maculopathie liée à l'âge.

Résultats : après ajustement pour l'âge et le sexe, les participants ayant été exposés au soleil d'été plus de cinq heures par jour pendant leur enfance, leur trentaine et au moment de

l'inclusion étaient plus à risque de développer des migrations pigmentaires (RR = 3,17 ; intervalle de confiance 95 %, [1,24 - 8,11] ; p = 0,1) et un stade précoce de maculopathie liée à l'âge (RR = 2,14 ; 95 % IC, [0,99 - 4,61], p = 0,05) que les participants exposés moins de deux heures aux mêmes périodes.

Chez les participants rapportant les niveaux d'exposition les plus élevés, le port d'un chapeau et de lunettes protectrices, au moins la moitié du temps, était associé avec un risque diminué de développer des drusen séreux (RR = 0,55 ; 95 % IC, [0,33 - 0,90] ; p = 0,02) et une dépigmentation de l'épithélium pigmentaire rétinien (RR = 0,51, IC 95 %, [0,29 - 0,91] ; p = 0,02). Aucune relation n'avait été mise en évidence entre l'exposition aux UV-B, les sports d'hiver, la sensibilité cutanée au soleil, le nombre de fortes brûlures solaires au moment de l'inclusion et l'incidence à 10 ans et la progression de la maculopathie liée à l'âge.

Conclusion

Il semble exister une association entre une forte exposition prolongée au soleil pendant l'enfance, la trentaine et le risque de développer des migrations pigmentaires et un stade précoce de maculopathie liée à l'âge (196).

Il n'y a pas de données scientifiques, à ce jour, prouvant la relation entre l'exposition à la lumière du soleil et la DMLA avérée.

En cas d'éblouissement, le port de verres teintés ou solaires peut être proposé.

Recommandation

AE	Il n'y a pas de données scientifiques prouvant la relation entre l'exposition à la lumière du soleil et la DMLA. En cas d'éblouissement, le port de verres teintés ou solaires peut être proposé.
-----------	--

1.12.3 Le sevrage du tabac

Cette section a été rédigée à partir des études sélectionnées suivantes qui traitaient du risque de la DMLA associé au tabac :

- deux études de cohorte prospective :
 - la *Beaver Dam Study* de 1998 (17) ;
 - la *Blue Mountain Study, The POLA Study* (21) ;
- le rapport n°19 de l'étude AREDS de 2005 (197) ;
- une étude transversale la *Rotterdam Study* en 1996 (198).

► Les études

The Beaver Dam Eye Study (17) était une étude de cohorte prospective longitudinale portant sur 3 583 sujets âgés de 43 ans et plus. L'objectif de cette étude était d'examiner la relation entre tabagisme et l'incidence à cinq ans de la MLA et la progression de la DMLA dans une large population d'étude.

Résultats

Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'usage de suppléments en vitamines et la consommation de bière, les hommes qui avaient fumé des grandes quantités de cigarettes avaient été plus susceptibles de développer la maculopathie liée à l'âge (OR pour 10 paquets-années fumé = 1,06 ; IC 95 % [1,00 - 1,13] ; p = 0,06) par rapport à ceux qui avaient moins fumé. Cette association n'a pas été observée chez les femmes.

Les hommes (OR = 3,21 ; IC 95 % [1,09 - 9,45]) et les femmes (OR = 2,20 ; IC 95 % [1,04 - 4,66]) qui étaient des fumeurs actuels avaient un risque significativement plus élevé de développer des signes précoces de MLA (drusen de grande taille $\geq 250 \mu\text{m}$ de diamètre)

au bout de cinq ans par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé ou à ceux qui avaient cessé de fumer avant le début de l'étude.

Conclusion : selon cette étude de cohorte, le tabagisme semble être lié à l'incidence de certaines lésions associées à une maculopathie liée à l'âge précoce.

Le rapport n°19 de l'AREDS (197) avait pour objectif de décrire l'association entre les facteurs démographiques, comportementaux, médicaux, oculaires non-rétiniens et l'incidence de la DMLA et de l'atrophie géographique centrale.

Résultats

Après ajustement sur l'âge, le sexe et le groupe de traitement, un plus grand nombre de cigarettes fumées (> 10 paquets-années *versus* ≤ 10 paquets-années) était significativement associé à l'incidence de la DMLA néovasculaire (OR = 1,55 ; IC 95 % [1,15 - 2,09]) d'une part, et d'autre part, à l'atrophie géographique centrale (OR = 1,82 ; IC 95 % [1,25 - 2,65]).

Conclusion : ces résultats suggèrent une relation entre le tabagisme à l'inclusion et le développement d'une DMLA avancée chez les sujets présentant une DMLA.

L'étude Rotterdam (198) en 1996 était une étude transversale incluant 6 174 participants, dont 36 sujets avaient une DMLA atrophique et 65 la forme néovasculaire de la maladie. L'objectif était d'évaluer la relation entre tabagisme et DMLA dans une population de personnes âgées.

Résultats

Chez les sujets âgés de 85 ans, les fumeurs actuels avaient un risque 6,6 fois plus élevé de DMLA néovasculaire par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé (IC 95 % [2,8 - 15,9]). Les anciens fumeurs avaient un risque 3,2 fois plus élevé de DMLA néovasculaire par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé dans ce groupe d'âge (IC 95 % [1,4 - 7,4]).

Ces associations n'avaient pas été observées chez les sujets âgés de plus de 85 ans. Il n'y avait pas d'association significative entre tabagisme et DMLA atrophique.

Une forte élévation du risque de DMLA néovasculaire avait été présente chez ceux qui avaient fumé plus de 10 paquets-années (RR = 6,5 ; IC à 95 % [2,9 - 14,8]).

Les personnes qui avaient cessé de fumer 20 ans ou plus avant l'examen des yeux n'avaient pas d'élévation du risque de DMLA.

Conclusion : les résultats montrent la relation dose/dépendance entre le tabagisme et la DMLA, en particulier dans la forme néovasculaire.

L'étude POLA, en 1998 (21), était une étude prospective multicentrique française incluant 2 196 sujets, résidant sur le pourtour méditerranéen. Cette étude avait pour objectif d'évaluer les associations entre la DMLA et le tabagisme, le nombre de paquets-années et la durée du sevrage.

Résultats

Après ajustement sur l'âge et le sexe, les fumeurs actuels et les anciens avaient une forte prévalence DMLA avancée (OR = 3,6 ; IC à 95 % [1,1 - 12,04] ; OR = 3,2 ; IC 95 % [1,3 - 7,7]) respectivement. Une augmentation du risque était présente chez les participants qui avaient fumé plus de 20 paquets-années (OR = 3,0 ; IC 95 % [0,9 - 9,5]) *versus* 20-39 paquets-années et OR = 5,2 ; IC 95 % [2,0 - 13,6]) *versus* 40 paquets-années et plus.

On notait un maintien du risque de DMLA après 20 ans d'arrêt du tabagisme (OR = 9,0 ; IC 95 % [3,0 - 27,0] pour 1-9 ans ; OR = 4,0 ; IC 95 % [1,3 - 12,0] pour 10-19 ans ; OR = 1,3 ; IC 95 % [0,4 - 4,3] pendant 20 ans et plus). Dans cette étude, fumer est significativement associé à des signes précoces de la DMLA.

Conclusion : cette étude confirme les effets indésirables du tabac sur la DMLA avancée. Les anciens fumeurs semblent rester à haut risque de DMLA.

► Conclusion générale

Ces études ont montré une association positive entre le tabagisme et les signes précoces de MLA (17). L'association est forte avec la DMLA néovasculaire (197). Le risque de développer la forme néovasculaire est 6,6 fois plus élevé chez les fumeurs et 3,2 fois plus élevé chez les anciens fumeurs (198) et il semble y avoir une relation dose/dépendance (21, 198). De plus, deux études ont trouvé que le risque des anciens fumeurs diminuait en fonction de la durée du sevrage (21, 198).

Il est recommandé de proposer l'arrêt du tabac au patient ayant une DMLA.

► Recommandation

Des études ont :

- montré une association positive entre le tabagisme et les signes précoces de MLA ;
- confirmé les effets indésirables du tabac sur la DMLA avancée.

AE	Il est recommandé de proposer l'arrêt du tabac au patient ayant une DMLA. Pour les fumeurs dépendants, il est recommandé de les orienter vers une consultation spécialisée dans le sevrage tabagique.
-----------	---

1.13 Suivi des patients ayant une DMLA

Aucune étude traitant spécifiquement du suivi traitant de la DMLA n'est disponible.

Pour ce chapitre, ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- les recommandations de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4) ;
- les recommandations du Royal College of Ophthalmologists (3) ;
- les recommandations belges du KCE (52) ;
- une étude rétrospective d'Eter et Spaide (199).

► Recommandations

Selon les recommandations de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4), un interrogatoire et un examen sont les éléments recommandés lors des visites de suivi, avec des intervalles entre les consultations qui dépendent du stade de la dégénérescence maculaire (exsudative ou atrophique) et des traitements mis en œuvre.

L'interrogatoire doit rechercher les éléments suivants :

- symptômes visuels, notamment baisse d'acuité visuelle et métamorphopsies ;
- changement de traitement et de supplémentation ;
- nouveaux antécédents généraux ou ophtalmologiques ;
- changement de mode de vie (tabac).

L'examen clinique doit inclure :

- acuité visuelle ;
- examen biomicroscopique du fond d'œil.
- les tests diagnostiques utilisés lors du suivi sont les mêmes que ceux décrits dans la partie diagnostic et la prise en charge est la même que celle détaillée dans la partie traitement.

Suivi après traitement pour la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

- en plus des recommandations précédemment citées, les patients qui ont été traités par injections intravitréennes de ranibizumab, bevacizumab ou pegaptanib, photothérapie dynamique à la vertéporphine ou laser doivent bénéficier, à intervalles réguliers, d'un examen biomicroscopique du fond d'œil ;

- la tomographie par cohérence optique, l'angiographie à la fluorescéine et les photographies couleurs du fond d'œil peuvent être utiles pour détecter des signes d'exsudation et doivent être utilisés lorsqu'il y a une indication clinique ;
- les patients traités par des injections intravitréennes de ranibizumab devraient avoir un examen de suivi environ quatre semaines après le traitement ;
- les patients traités par des injections intravitréennes de pegaptanib devraient avoir un examen de suivi environ six semaines après le traitement ;
- les patients traités par des injections intravitréennes de bevacizumab devraient avoir un examen de suivi environ quatre à huit semaines après le traitement ;
- les consultations de suivi suivantes dépendront des éléments cliniques et sont à l'appréciation de l'ophtalmologiste traitant ;
- les patients doivent être informés qu'ils doivent reconsulter en cas de symptômes évocateurs d'endophtalmie afin d'être examinés rapidement ;
- les examens de suivi et les angiographies à la fluorescéine sont recommandés au moins tous les trois mois pour les patients traités par photothérapie dynamique à la vertéporphine pour des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires.

Tableau 89. Recommandation de suivi et de traitement pour la DMLA non exsudative

Traitement	Diagnostic	Recommandations de suivi	
		Intervalle	Examen
Surveillance (pas de traitement médical ou chirurgical)	Maculopathie liée à l'âge (stade 2 de l'AREDS).	6 à 24 mois, si asymptomatique. Consultation urgente si nouveaux symptômes évocateurs de NVC.	Pas de rétinoscopes ou d'angiographie à la fluorescéine si pas de symptômes.
	Dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique avec atrophie rétrofovéolaire bilatérale ou cicatrice disciforme.	6 à 24 mois, si asymptomatique. Consultation urgente si nouveaux symptômes évocateurs de NVC.	Pas de rétinoscopes ou d'angiographie à la fluorescéine si pas de symptômes.
Vitamines antioxydantes (selon rapport de l'AREDS)	Maculopathie liée à l'âge (stade 3 AREDS).	6 à 24 mois, si asymptomatique. Consultation urgente si nouveaux symptômes évocateurs de NVC.	Contrôle de la vision monoculaire de près (lecture, grille d'Amsler). Rétinoscopes si nécessaire. Angiographie à la fluorescéine si présence d'œdème ou autres symptômes évocateurs de NVC.
	Dégénérescence maculaire liée à l'âge dans un œil (stade 4 AREDS).		

Tableau 90. Recommandations de traitement et de suivi pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative

Traitement	Diagnostic	Recommandations de suivi
IVT de ranibizumab à 0,5 mg.	Néovaisseaux rétrofovéolaires.	<p>Informez les patients sur la nécessité de reconsulter rapidement si symptômes évocateurs d'endophtalmie (douleur, inconfort croissant, rougeur croissante, vision trouble ou diminuée, photophobie, augmentation des corps flottants).</p> <p>Examen quatre semaines après le traitement, consultation suivante dépend des résultats du contrôle et de l'appréciation de l'ophtalmologiste.</p>

		<p>Contrôle de la vision de près (lecture et grille d'Amsler).</p>
<p>IVT de bevacizumab (informer le patient de l'utilisation hors AMM du traitement).</p>	<p>Néovaisseaux rétrofovéolaires.</p>	<p>Informers les patients sur la nécessité de reconsulter rapidement si symptômes évocateurs d'endophtalmie (douleur, inconfort croissant, rougeur croissante, vision trouble ou diminuée, photophobie, augmentation des corps flottants).</p> <p>Examen quatre à huit semaines après le traitement, consultation suivante dépend des résultats du contrôle et de l'appréciation de l'ophtalmologiste.</p> <p>Contrôle de la vision de près (lecture et grille d'Amsler).</p>
<p>IVT de pegaptanib 0,3 mg.</p>	<p>Néovaisseaux rétrofovéolaires, nouveaux ou récidivants, lésion classique prédominante < 12 surfaces papillaires. Néovaisseaux occultes ou « <i>minimally classic</i> », taille < 12 surfaces papillaires, hémorragie sous-rétinienne associée au CNV > 50 % taille de la lésion, +/- exsudats +/- BAV > 15 lettres durant les 12 semaines précédentes.</p>	<p>Informers les patients sur la nécessité de reconsulter rapidement si symptômes évocateurs d'endophtalmie (douleur, inconfort croissant, rougeur croissante, vision trouble ou diminuée, photophobie, augmentation des corps flottants).</p> <p>Examen six semaines après le traitement.</p> <p>Contrôle de la vision de près (lecture et grille d'Amsler).</p>
<p>Photothérapie dynamique à la vertéporphine (rapports TAP et VIP).</p>	<p>Néovaisseaux rétrofovéolaires, nouveaux ou récidivants, composante classique > 50 % de la lésion, taille < 5 400 µ de plus grand diamètre.</p> <p>Néovaisseaux occultes si vision < 20/50 ou NVC < 4 surfaces papillaires et vision > 20/50.</p>	<p>Examen de contrôle tous les trois mois jusqu'à stabilité, retraitement si indiqué.</p> <p>Contrôle de la vision de près (lecture, grille d'Amsler).</p>
<p>Laser thermique (rapport MPS).</p>	<p>Néovaisseaux classiques extrafovéolaires, nouveaux ou récidivants.</p> <p>À discuter pour les néovaisseaux juxta-fovéolaires.</p>	<p>Examen de contrôle avec angiographie à la fluorescéine deux à quatre semaines après le traitement et ensuite quatre à six semaines plus tard, puis en fonction des éléments cliniques et angiographiques.</p> <p>Retraitement si nécessaire.</p> <p>Contrôle de la vision de près (lecture, grille d'Amsler).</p>

Pour le suivi du deuxième œil, l'AAO recommande :

- pour les patients dont la dégénérescence maculaire liée à l'âge est unilatérale, l'autre œil demeure à haut risque de développer une dégénérescence maculaire ;
- ce risque peut être abaissé sur une période de cinq ans, en prenant des compléments alimentaires, tels que décrits dans l'étude AREDS ;
- les patients doivent être informés qu'ils doivent contrôler leur vision et consulter régulièrement leur ophtalmologiste, même en l'absence de symptômes et rapidement s'ils constatent de nouveaux symptômes ;
- les patients à risque très élevé (par exemple, dégénérescence maculaire évoluée sur un œil et larges drusen avec altérations de l'épithélium pigmentaire sur l'autre œil) doivent être examinés souvent pour détecter l'apparition éventuelle d'une néovascularisation à un stade accessible au traitement.

Les recommandations de l'AAO (4) indiquent pour le suivi du patient :

- la rééducation visuelle peut améliorer les capacités fonctionnelles et les patients avec une fonction visuelle réduite devraient être adressés à des professionnels de la rééducation et aux services sociaux ;
- les patients avec une perte d'acuité visuelle sévère liée à une dégénérescence maculaire liée à l'âge qui sont adressés en rééducation ont souvent des attentes en termes de progrès visuels non réalistes ;
- des dispositifs optiques ou électroniques grossissants, de bons éclairages et d'autres aides visuelles peuvent aider les patients à lire, mais ne peuvent pas faire retrouver la qualité de lecture d'avant le début de la maladie ;
- la baisse d'acuité visuelle augmente le risque de chute ;
- une dépression et des hallucinations visuelles (syndrome de Charles Bonnet) sont fréquentes en cas de baisse d'acuité visuelle centrale sévère. Les patients présentant un syndrome de Charles Bonnet et les membres de leur famille doivent être informés que ces symptômes visuels ne sont pas inhabituels et ne constituent pas des signes de démence ;
- l'ophtalmologiste peut rechercher à l'interrogatoire des symptômes évoquant une dépression et encourager le patient à demander l'avis d'un spécialiste, la dépression pouvant exacerber les symptômes de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3), les paramètres qui doivent être mesurés chez les patients traités pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge sont les suivants :

- acuité visuelle ETDRS à chaque visite ;
- tomographie par cohérence optique à chaque visite ;
- angiographie à la fluorescéine si jugée nécessaire par l'ophtalmologiste.

Selon les recommandations du RCO :

- la sensibilité aux contrastes est altérée dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il a été montré que le score de qualité de vie était plus étroitement corrélé à la sensibilité aux contrastes qu'à l'acuité visuelle ;
- une mesure de la sensibilité aux contrastes avant le début du traitement et après la fin du traitement est recommandée, mais non obligatoire ;
- il n'est pas nécessaire de réaliser en routine un recueil des données concernant la qualité de vie chez un patient traité pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge ;
- le relevé du champ visuel, de la vitesse de lecture, de l'électrorétinogramme n'est seulement recommandé que dans un contexte d'essai clinique ou si l'ophtalmologiste traitant le juge nécessaire.

En ce qui concerne les intervalles de suivi pour les traitements, le RCO indique :

- le traitement par ranibizumab est initié par une phase de charge de trois injections espacées de quatre semaines, suivie par une phase d'entretien pendant laquelle le patient est suivi par une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée sur l'échelle ETDRS, un interrogatoire, un examen du fond d'œil, une tomographie par cohérence optique et parfois une angiographie à la fluorescéine. L'intervalle entre deux doses ne devrait pas être inférieur à quatre semaines ;
- il est attendu que tous les patients reçoivent trois doses consécutives de ranibizumab, sauf en cas de contre-indications particulières ;
- le pegaptanib est injecté à des intervalles de six semaines.

Le RCO précise que les patients doivent être informés de la nécessité d'être suivis fréquemment lorsqu'ils débutent une série d'injections intravitréennes d'anti-VEGF. Les visites auront lieu toutes les quatre à six semaines, en fonction du médicament utilisé. Le traitement et le suivi peuvent s'étendre jusqu'à deux ans et au-delà.

Des recherches complémentaires seront nécessaires pour déterminer la stratégie optimale quant à la durée du traitement et les intervalles de suivi et de retraitement.

► **Place de la tomographie par cohérence optique dans le suivi**

La recommandation belge du KCE (52) a évalué la place de la tomographie par cohérence optique (OCT) dans le suivi des patients pris en charge pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge. L'impact sur le résultat visuel des patients est mesuré par des études randomisées dans lesquelles une stratégie de suivi par la tomographie par cohérence optique est comparée à une stratégie sans utilisation de la tomographie par cohérence optique. La recherche bibliographique a fait ressortir 37 références, parmi lesquelles aucune n'a été retenue (pas d'essai contrôlé randomisé évaluant la contribution directe et indépendante de la tomographie par cohérence optique sur le résultat visuel final des patients suivis et traités pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge). Il n'y a donc pas de preuves directes de l'intérêt de la tomographie par cohérence optique dans le suivi des patients.

Le KCE (52) précise par ailleurs, dans un souci de recherche de preuves indirectes sur l'intérêt de la tomographie par cohérence optique dans le suivi, qu'aucune des grandes études pivotales sur le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge n'a utilisé la tomographie par cohérence optique comme examen de sélection pour le traitement.

Cependant, les experts rapportent que la tomographie par cohérence optique est de plus en plus largement employée dans le suivi des patients après traitement. L'examen des différentes méthodes employées dans les différentes études TAP, VIP, VISION, MARINA et ANCHOR, la tomographie par cohérence optique n'est pas mentionnée comme un test de suivi.

La recherche bibliographique a identifié 75 études, mais aucune n'était, méthodologiquement parlant éligible, si l'on ne considère comme intéressantes que les études dans lesquelles la tomographie par cohérence optique était utilisée comme un outil de suivi pour guider le traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge.

La recherche d'études sur la précision diagnostique de la tomographie par cohérence optique a identifié quelques études utilisant la tomographie par cohérence optique dans le suivi après traitement, notamment par photothérapie dynamique.

Le KCE (52) indique que l'effet sur le résultat visuel n'est pas clair si la décision de retraiter le patient était prise en fonction des éléments apportés par la tomographie par cohérence optique plutôt que par l'angiographie à la fluorescéine.

► **Impact de la tomographie par cohérence optique sur le devenir du patient**

Selon les recommandations du RCO (3), l'impact sur le devenir du patient est mesuré directement en utilisant des études randomisées comparant une stratégie avec tomographie par cohérence optique (OCT) et une stratégie sans la tomographie par cohérence optique.

Aucune publication n'a été retenue car aucune à ce jour n'évaluait la contribution seule de la tomographie par cohérence optique. Aucune des grandes études pivotales portant sur le traitement de la DMLA n'a utilisé la tomographie par cohérence optique comme critère de sélection pour le traitement. Les différentes études (TAP, VIP, VISION, MARINA, ANCHOR) n'ont pas non plus mentionné la tomographie par cohérence optique comme examen de suivi.

Quelques études qui utilisaient la tomographie par cohérence optique dans le suivi, notamment du traitement par photothérapie dynamique, ont été identifiées.

Eter et Spaide (199)

Eter et Spaide ont comparé l'angiographie à la fluorescéine et la tomographie par cohérence optique trois mois après un traitement par photothérapie dynamique. Il s'agit d'une étude rétrospective, non randomisée, menée dans deux centres d'investigation.

Soixante yeux de 60 patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge avec des néovaisseaux choroïdiens de type classique traités par photothérapie dynamique ont été inclus.

Trois mois après la séance de photothérapie dynamique, les patients étaient réévalués par une mesure de l'acuité visuelle, une angiographie à la fluorescéine et une tomographie par cohérence optique. L'interprétation de l'angiographie et de la tomographie par cohérence optique était réalisée en aveugle.

Parmi les 30 yeux présentant des diffusions angiographiques mais pas de logettes cystoïdes visualisables en angiographie à la fluorescéine, 70 % présentaient des logettes cystoïdes en tomographie par cohérence optique.

Conclusion : cette étude, de très faible niveau de preuve, suggère que les phénomènes de diffusion en angiographie à la fluorescéine sont corrélés avec des logettes cystoïdes en tomographie par cohérence optique, mais ne sont pas corrélés avec la présence de liquide sous-rétinien.

► Conclusion sur le suivi

Les recommandations anglaises et américaines s'accordent pour recommander un suivi régulier des patients présentant une maculopathie liée à l'âge et *a fortiori* une dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique ou exsudative.

Une surveillance particulière est recommandée pour les patients traités pour des néovaisseaux choroïdiens, en particulier par injections intravitréennes d'anti-VEGF.

Un interrogatoire et un examen biomicroscopique du fond d'œil sont nécessaires à chaque contrôle. Le RCO ajoute qu'une tomographie par cohérence optique est recommandée à chaque consultation de suivi pour les patients traités notamment par anti-VEGF.

Les intervalles de suivi dépendent de la sévérité de l'atteinte, des traitements en cours et restent à l'appréciation de l'ophtalmologiste.

► Recommandation

AE	<p>La DMLA exsudative est une pathologie chronique nécessitant un suivi régulier à long terme.</p> <p>Durant les phases où il existe des signes d'activité néovasculaire, il est recommandé d'examiner les patients toutes les quatre semaines et d'effectuer :</p> <ul style="list-style-type: none">• une mesure de l'acuité visuelle par ETDRS ;• un examen du fond d'œil et/ou des rétinoographies ;• des photographies couleurs car elles sont contributives pour le suivi thérapeutique lors de modification ou d'apparition d'hémorragies, par exemple ;• une tomographie par cohérence optique. <p>Une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée si nécessaire.</p>
-----------	--

En dehors des phases de traitement, il est possible d'alléger le rythme de surveillance et d'espacer progressivement les visites de contrôles.

AE Il est recommandé de demander au patient d'effectuer une autosurveillance hebdomadaire, œil par œil, à l'aide de la grille d'Amsler (ou autre support). Son usage est recommandé pour le suivi du traitement de la DMLA exsudative. Toute modification dans sa vision doit lui faire revoir son ophtalmologiste en urgence, si possible dans un délai inférieur à une semaine.

AE Dans le cas de la DMLA atrophique, il est recommandé d'informer le patient sur la nécessité d'une autosurveillance régulière, œil par œil, avec la grille d'Amsler (ou autre support) et de reconsulter en cas de modification des signes fonctionnels (baisse d'acuité visuelle, gêne à la lecture, métamorphopsies, scotomes par exemple).

AE L'ophtalmologiste doit rester disponible pour prendre en charge les reprises évolutives ou l'atteinte du deuxième œil. Il est recommandé de former les assistant(e)s médicaux (ales) à reconnaître, à travers les plaintes des patients, les signes d'alerte évoquant une DMLA évolutive et nécessitant une prise en charge urgente.

1.14 Information des patients

Aucune étude traitant spécifiquement de l'information des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge n'est disponible. Pour ce chapitre, ont été sélectionnées pour répondre à la question :

- les recommandations de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2008 (4) ;
- les recommandations de l'*American Academy of Ophthalmology* de 2010 (37) ;
- les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3) ;
- la mise au point de l'Afssaps de 2011 (87).

► Lors du diagnostic

Selon les recommandations du *Royal College of Ophthalmologists* (3), les patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge doivent recevoir un certain nombre d'informations.

Lors de l'annonce de la mauvaise nouvelle du diagnostic, le RCO souligne le fait suivant : les patients rapportent qu'ils ont tendance à ne plus entendre les informations délivrées une fois que l'ophtalmologiste leur a annoncé que la maladie dont ils souffrent n'est pas curable.

Il est donc important de leur fournir une information écrite à la fin de la consultation concernant leur maladie, les services de rééducation existants et les numéros de téléphone utiles.

Le RCO conseille d'éviter de faire le diagnostic puis de se décharger.

- Les patients qui ont des lésions maculaires non traitables avec les moyens thérapeutiques actuels sont souvent vus une fois par l'ophtalmologiste pour le diagnostic, puis ne sont plus revus ;
- ils peuvent ne pas savoir à quoi s'attendre dans le futur et ne pas savoir où trouver les informations pertinentes ni comment se retrouver parmi toutes les organisations et services existants ;
- même s'il peut sembler y avoir peu d'intérêt à revoir les patients une deuxième fois, une visite de suivi peut être bénéfique pour recevoir des informations et poser des questions

car la plupart des patients ne sont plus capables de recevoir une information une fois qu'ils ont appris une mauvaise nouvelle ;

- l'expérience clinique au moment du diagnostic a un impact sur la façon dont les patients réagissent au diagnostic et à la déficience visuelle ;
- les patients rapportent souvent que le diagnostic leur a été fait de manière non délicate. Un bon premier contact avec le patient l'aidera certainement dans son approche et ses attentes du futur.

Le RCO rappelle l'importance de guider le patient. Recevoir un diagnostic sans les informations nécessaires de suivi, de services, d'associations locales, etc. peut entraîner un sentiment d'isolement, de solitude chez les patients qui ne savent pas où trouver de l'aide.

Les patients apprécient recevoir des documents concernant leur maladie qu'ils vont pouvoir garder et relire.

Les patients doivent trouver une certaine empathie de la part de l'équipe ophtalmologique lors de l'annonce du diagnostic. Tous les intervenants devraient être conscients de l'impact du diagnostic sur le patient.

Par ailleurs, le RCO précise dans ses recommandations ce que les patients devraient savoir.

Un diagnostic clair : il faut s'assurer que le patient connaisse le nom de la maladie qui lui cause la baisse d'acuité visuelle, sache s'il s'agit d'une forme précoce ou compliquée de dégénérescence maculaire liée à l'âge, d'une forme atrophique ou exsudative, etc. Cela implique qu'ils seront ensuite capables de chercher des informations et des conseils. Une description vague telle que « vous avez une maladie due à l'âge » n'est pas acceptable. Ils doivent être avertis qu'ils ont une dégénérescence maculaire.

Le pronostic visuel : quel est l'avenir pour leur vision ? Qu'en sera-t-il du 2^{ème} œil ? Si c'est atrophique, est-ce que ça peut devenir exsudatif ? Il est très important d'expliquer les risques pour le deuxième œil. Les patients doivent être informés que s'ils constatent des métamorphopsies ou une baisse d'acuité visuelle sur le deuxième œil, une consultation en urgence s'impose.

Les options de traitement si elles existent :

- tous les intervenants du service d'ophtalmologie doivent savoir que même s'il n'y a pas de traitement approprié de la baisse de vision, le patient peut être aidé par toute une série de mesures d'ordre non médicales. Les ophtalmologistes, où qu'ils exercent, doivent être au courant des possibilités thérapeutiques existantes pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge et s'ils n'ont pas la possibilité de proposer l'un des traitements, ils doivent en informer le patient et si besoin l'orienter ;
- les phrases telles que « il n'y a plus rien à faire » doivent être évitées car elles sont inutiles et peuvent avoir un effet dévastateur. Le manque de traitement ne signifie pas qu'il n'y a rien qui puisse aider le patient ;
- les actions qui peuvent aider un patient à vivre avec sa perte de vision, conserver son indépendance et améliorer sa qualité de vie s'étendent de l'information sur la maladie et son pronostic au soutien psychologique, en passant par un bilan basse vision, de la rééducation, des conseils pour les déplacements, le bénéfice d'un bon éclairage, etc. afin d'optimiser les capacités visuelles résiduelles ;
- tous les intervenants et les patients doivent enfin être conscients de la nécessité de traiter en urgence une dégénérescence maculaire exsudative.

Les hallucinations, le syndrome de Charles Bonnet :

- de nombreux patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge souffrent ou souffriront d'hallucinations visuelles. Les patients voient différentes sortes d'images, de simples formes ou lignes jusqu'à des images de personnes ou d'endroits. Les images peuvent être agréables ou au contraire très angoissantes. Les patients qui ne sont pas

avertis que ces symptômes existent peuvent se retrouver en réelle détresse et penser qu'ils deviennent déments. Ils peuvent craindre d'en parler à leurs proches, leur famille et même à leur médecin traitant ;

- l'anxiété peut être plus perturbante que les hallucinations elles-mêmes. Les patients doivent être informés de la possibilité de développer un syndrome de Charles Bonnet qui classiquement régresse en 18 mois, mais peut aussi durer des années.

Facteurs pouvant aggraver ou atténuer la maladie :

- les patients n'ont aucun contrôle sur leurs âge, gènes, sexe, mais ils doivent être alertés sur les autres facteurs de risque ;
- le tabac est un facteur de risque reconnu pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique et exsudative. Tous les patients avec une dégénérescence maculaire devraient être encouragés à arrêter de fumer ;
- des études récentes ont montré que le tabagisme réduisait l'effet protecteur des antioxydants sur l'œil. Les fumeurs sont trois fois plus susceptibles de développer une dégénérescence maculaire liée à l'âge que les non-fumeurs.

Nutrition : un régime riche en fruits et légumes (sources de vitamines antioxydantes), en huiles de poisson (sources d'oméga-3 et d'acides gras) et des aliments contenant de la lutéine et de zéaxanthine (fruits, légumes et œufs). Ces mesures ne sont pas scientifiquement prouvées, mais ne peuvent pas faire de mal et peuvent être utiles étant donné l'état des connaissances sur la biologie rétinienne. Il y a beaucoup de compléments alimentaires disponibles. Seule la formulation de l'AREDS a prouvé son efficacité chez les patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge modérée à sévère.

L'exposition à la lumière du soleil pourrait être un facteur de développement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, mais son rôle n'est pas prouvé. Il est certain que les patients souffrant de dégénérescence maculaire sont particulièrement sensibles et gênés par le soleil. Il est donc essentiel qu'ils se protègent par des verres solaires antireflets de bonne qualité.

Le suivi ophtalmologique : l'importance d'un examen ophtalmologique régulier doit être clairement expliquée au patient, surtout si le patient n'est pas suivi en milieu hospitalier. Trop souvent, des patients, à qui l'annonce d'une maladie conduisant à la cécité a été faite, ne sont plus jamais revus. Ils ne comprennent pas qu'un examen ophtalmologique peut donner des indications sur leur santé en général et peut permettre un diagnostic précoce d'autres affections oculaires. Le développement d'une cataracte peut aggraver la baisse d'acuité visuelle et il peut être indiqué de l'opérer.

Donner la date du prochain rendez-vous.

Symptômes visuels : les patients doivent être informés de la nécessité de consulter s'ils constatent une modification brutale de leur vision, au mieux dans un délai inférieur à une semaine. L'équipe soignante doit être consciente de la nécessité de voir ces patients en urgence.

Les recommandations de l'AAO (37) conseillent de donner les informations suivantes au patient :

- tous les patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge doivent connaître le pronostic de la maladie et l'intérêt d'un traitement approprié pour leur fonction visuelle ;
- il faut dire au patient que bien que la perte d'acuité visuelle centrale soit fréquente, la perte totale de la vision est rare ;
- les patients doivent être rassurés sur le fait qu'il n'y a pas de danger à utiliser leurs yeux et on peut leur dire que les effets de la lumière et d'autres facteurs demeurent incertains ;
- le processus de consentement éclairé devrait comprendre une discussion sur les bénéfices et risques du traitement et sur les alternatives thérapeutiques. Le statut hors

autorisation de mise sur le marché de l'utilisation du bevacizumab doit faire partie de la discussion.

► **Information des patients au cours du traitement**

Lors d'une injection intravitréenne

Pour répondre à cette question a été sélectionnée la mise au point de l'AFSSAPS de 2011 sur les bonnes pratiques d'injection (87).

Encadré 16. Mise au point de l'Afssaps de 2011 sur les bonnes pratiques d'injection (87)

Selon la mise au point de l'Afssaps de 2011 sur les bonnes pratiques d'injection

intravitréenne (IVT), les recommandations avant toute IVT précisent :

Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament administré.

Une fiche explicative doit être remise au patient pour l'informer et pour recueillir son consentement.

Afin de limiter le risque oculaire infectieux, il sera demandé au patient(e) de ne pas se maquiller les yeux et le visage le jour de l'injection.

Selon la mise au point de l'Afssaps de 2011 sur les bonnes pratiques d'injection intravitréenne (IVT) pour la surveillance post-IVT, les informations suivantes doivent être données aux patients :

« Expliquer au patient que lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage ou par friction avec un produit hydro-alcoolique.

- Revoir systématiquement le patient en consultation la 1^{ère} semaine suivant l'IVT n'est pas nécessaire.
- Remettre au patient la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste après l'IVT en cas de signes ou symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle) ».

Les recommandations de l'AAO de 2010 (37) ont rédigé un chapitre sur l'éducation thérapeutique des patients :

- éduquer les patients ayant une DMLA intermédiaire sur les moyens de détecter les nouveaux symptômes des néovaisseaux choroïdiens et sur la nécessité de consulter alors rapidement leur ophtalmologiste [A : III] ;
- expliquer aux patients qui présentent une atteinte unilatérale de la nécessité de surveiller l'œil sain et de consulter périodiquement, même en l'absence de symptômes et rapidement à l'apparition de symptômes visuels significatifs [A : III] ;
- expliquer au patient les différents symptômes d'une endophtalmie, tels que douleur oculaire, augmentation d'un inconfort visuel, augmentation de la rougeur oculaire, flou ou diminution de la vision, une sensibilité accrue à la lumière et une augmentation des corps flottants [A : III] ;
- encourager les patients fumeurs à arrêter de fumer [A : I] parce que les études ont montré que le tabagisme est étroitement lié à la genèse de la DMLA [A : II] en plus des autres bénéfices sanitaires considérables dus à ce sevrage.

► **Conclusion sur l'information**

L'information des patients selon l'AAO et le RCO doit concerner le diagnostic, les types de traitement possibles, les modalités thérapeutiques, les alternatives aux traitements classiques (rééducation, ergothérapie, aides visuelles), le pronostic, les conseils

nutritionnels, le sevrage tabagique. Les informations données doivent être claires et intelligibles.

► **Recommandation**

Lors du bilan diagnostique

AE **Lors du bilan diagnostique**, le patient doit être informé des risques concernant la réalisation de l'angiographie à la fluorescéine.

Lors de l'annonce du diagnostic, il est rappelé l'importance de guider le patient. Recevoir un diagnostic sans les informations nécessaires de suivi, de services, d'associations locales peut entraîner un sentiment d'isolement, de solitude chez les patients qui ne savent pas où trouver de l'aide.

Lors de l'annonce du diagnostic, il est recommandé de remettre au patient :

- un document d'information sur leur maladie ;
- une liste des associations de patients.

Les patients doivent trouver une certaine empathie de la part de l'équipe ophtalmologique lors de l'annonce du diagnostic. Tous les intervenants doivent être conscients de l'impact du diagnostic sur le patient.

AE **Il est recommandé que les patients reçoivent un diagnostic clair.**

Il faut s'assurer que le patient connaisse le nom de la maladie qui lui cause la baisse d'acuité visuelle, sache s'il s'agit d'une forme précoce ou compliquée de dégénérescence maculaire liée à l'âge, d'une forme atrophique ou exsudative. La connaissance d'un diagnostic clair donne la capacité au patient de chercher des informations et des conseils.

Une description vague telle que « vous avez une maladie due à l'âge » n'est pas recommandée. Les patients doivent être avertis qu'ils ont une dégénérescence maculaire.

Il est recommandé d'informer le patient sur son pronostic visuel, sur le risque d'atteinte du deuxième œil et sur le risque de passage d'une DMLA atrophique à une DMLA exsudative.

Il est recommandé d'expliquer aux patients qu'il s'agit d'une affection chronique, qui se soigne, ne se guérit pas, mais ne conduit pas à une cécité totale (conservation de la vision périphérique). Un suivi régulier est indispensable.

Information des patients pendant la phase de traitement

AE Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament administré. Une fiche explicative doit être remise au patient pour l'informer et pour recueillir son consentement¹⁴.

Il est recommandé d'informer les patients de la nécessité de traiter en urgence une dégénérescence maculaire exsudative. Dès la première injection intravitréenne, il est recommandé d'informer le patient de la nécessité d'effectuer un contrôle rapproché.

¹⁴ Une fiche d'information sur les injections intravitréennes est proposée dans l'annexe 7 des recommandations.

Les informations suivantes doivent être données aux patients :

- lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage ou par friction avec un produit hydro-alcoolique.
- afin de limiter le risque oculaire infectieux, il est recommandé de demander au patient(e) de ne pas se maquiller les yeux et le visage le jour de l'injection.

AE **Après chaque injection intravitréenne**, il est recommandé de remettre aux patients une liste de numéros de téléphone joignables en cas d'urgence et de les informer sur :

- les symptômes à surveiller après chaque injection intravitréenne ;
- la nécessité de reconsulter rapidement si les symptômes sont évocateurs d'une endophtalmie (douleur, inconfort croissant, rougeur croissante, vision trouble ou diminuée, photophobie, augmentation des corps flottants).

Information lors du suivi

AE Entre les consultations, le patient doit être informé de la nécessité d'effectuer une autosurveillance grâce à l'utilisation de la grille d'Amsler.

AE Le patient doit être informé des modalités du suivi après traitement pour la forme exsudative de la DMLA sur :

- la fréquence des consultations ;
- les examens à effectuer lors de consultation :
 - mesure de l'acuité visuelle par ETDRS,
 - examen du fond d'œil et/ou rétinographies,
 - une tomographie par cohérence optique,
 - si nécessaire, une angiographie à la fluorescéine.

AE Il existe une spécificité d'information pour le deuxième œil.
Les patients doivent être informés qu'ils doivent contrôler leur vision et consulter régulièrement leur ophtalmologiste, même en l'absence de symptômes et en urgence s'ils constatent des métamorphopsies ou une baisse d'acuité visuelle sur le deuxième œil.

AE Il est recommandé d'encourager les patients à arrêter de fumer et de leur donner des règles hygiéno-diététiques.
En cas d'éblouissement, le port de verres teintés ou solaires peut être proposé.

AE Il est recommandé d'informer le patient de son risque de perte d'aptitude à la conduite.

AE Tous les intervenants de l'équipe d'ophtalmologie doivent savoir que même s'il n'y a pas de traitement approprié de la baisse de vision, le patient peut être aidé par toute une série de mesures d'ordre non médical.

Les ophtalmologistes, où qu'ils exercent, doivent être au courant des possibilités thérapeutiques existantes pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge et

s'ils n'ont pas la possibilité de proposer l'un des traitements, ils doivent en informer le patient et si besoin l'orienter.

Les phrases telles que « il n'y a plus rien à faire » doivent être évitées car elles sont inutiles et peuvent avoir un effet dévastateur. Le manque de traitement ne signifie pas qu'il n'y a rien qui puisse aider le patient.

Les actions qui peuvent aider un patient à vivre avec sa perte de vision, conserver son indépendance et améliorer sa qualité de vie s'étendent de l'information sur la maladie et son pronostic au soutien psychologique, en passant par un bilan basse vision, de la rééducation, des conseils pour les déplacements, le bénéfice d'un bon éclairage par exemple, afin d'optimiser les capacités visuelles résiduelles.

Annexe 1. Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

► Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (cf. guide « Élaboration de recommandations de bonne pratique. Note de cadrage ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC) et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

► Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

► Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;

- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références, selon les critères de sélection définis, est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

► **Rédaction de la version initiale des recommandations**

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

► **Groupe de lecture**

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail. Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL¹⁵ disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

► **Version finale des recommandations**

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

► **Validation par le Collège de la HAS**

La RBP est soumise au Comité de validation des recommandations de bonne pratique pour avis et au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise, par sa validation, leur diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

► **Diffusion**

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

¹⁵ GRaAL : gestion rationalisée des avis de lecture.

► **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse HAS 2010 du « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le Comité de gestion des conflits d'intérêts.

En cas de conflit majeur : à rédiger au cas par cas, selon modalités de gestion des conflits d'intérêts mis en place pour cette étude.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le Comité d'organisation et a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 1999 à juillet 2009. Une veille a été réalisée jusqu'en août 2011.

► Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données *Medline*, *Cinahl* et *Embase* ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de données en santé publique ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

► Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'étude.

Le tableau (91) présente la stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Embase*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 91. Stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Embase*

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Diagnostic et prise en charge de la DMLA			
DMLA – Recommandations		01/1999 – 05/2009	M, E : 69
Étape 1	<i>macular degeneration/de OR retina macula age related degeneration/de OR (age related macular degeneration)/ti,ab</i>		
ET			
Étape 2	<i>(practice guideline OR health planning guidelines OR consensus development)/de OR (guideline OR practice guideline OR consensus development conference, NIH OR consensus development conference)/type de publication OR (recommendation* OR guideline*)/ti OR (consensus conference* OR consensus statement*)/ti, ab</i>		
Classification		01/1999 – 09/2009	M, E : 125
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>(macular degeneration/classification OR classification OR terminology as topic OR international classification of diseases OR photography/classification)/de OR (classif* OR boundary OR boundaries OR subtyp* OR nosolog* OR nosograph*)/ti</i>		
Données épidémiologiques		01/1999 – 07/2009	M, E : 197
Étape 1			
ET			
Étape 4	<i>(epidemiology OR incidence OR prevalence OR mortality OR morbidity OR registries OR france/epidemiology)/de OR (epidemiol* OR prevalence OR incidence OR registry OR registries)/ti</i>		

Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique

Histoire naturelle	01/1999 – 09/2009	M : 100
Étape 1 ET		
Étape 5	<i>disease progression/de OR (progression OR "natural history" OR stage*)/ti</i>	
Facteurs de risque	01/2007 – 09/2009	M : 96
Étape 1 ET		
Étape 6	<i>risk factors/de OR (risk-factor* OR risk)/ti</i>	
Examens diagnostiques / Méta-analyses et revues systématiques	01/1999 – 07/2009	M, E : 3
Étape 1 ET		
Étape 7	<i>(diagnosis OR early diagnosis OR macular degeneration/diagnosis OR retina macula age related degeneration/diagnosis OR tomography, optical coherence OR optical coherence tomography OR fluorescein angiography OR fluorescence angiography OR fundus oculi OR eye fundus)/de OR (diagnos* OR optical coherence tomography OR OCT OR (fluorescein AND angiograph*))/ ti OR fundus biomicroscop*/ti,ab</i>	
ET		
Étape 8	<i>(meta-analysis OR systematic review)/de OR meta-analysis/type de publication OR (meta-analys* OR metaanalys*)/ti OR systematic* review*/ti,ab</i>	
Examens diagnostiques / Essais contrôlés	01/1999 – 07/2009	M, E : 30
Étape 1 ET Étape 7 ET		
Étape 9	<i>(randomized controlled trial OR single-blind method OR double-blind method OR single blind procedure OR double blind procedure OR randomization OR random allocation OR cross-over studies OR crossover procedure)/de OR (controlled clinical trial OR randomized controlled trial)/type de publication OR random*/ti</i>	
Examens diagnostiques / Études de cohorte	01/1999 – 07/2009	M, E : 402
Étape 1 ET Étape 7 ET		
Étape 10	<i>(cohort stud* OR cohort analysis OR longitudinal stud* OR follow-up studies OR follow up OR prospective stud*)/de OR cohort stud*/ti</i>	
Examens diagnostiques / Autres essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés	01/1999 – 11/2009	M, E : 305
Étape 1 ET Étape 7 ET		
Étape 11	<i>(case-control stud* OR retrospective stud* OR comparative study OR clinical trial*)/de OR (comparative study OR clinical trial)/type de publication OR (versus OR compar*)/ti</i>	
Tests visuels / Méta-analyses et revues systématiques	01/1999 – 11/2009	M, E : 3
Étape 1 ET		
Étape 12	<i>(contrast sensitivity OR visual acuity OR vision test*)/de OR ((contrast AND sensitivity) OR visual acuity OR amsler OR snellen OR etdrs OR early treatment diabetic retinopathy study)/ti OR reading test*/ti,ab</i>	
ET		
Étape 8		
Tests visuels / Essais contrôlés	01/1999 – 11/2009	M, E : 33
Étape 1 ET Étape 12 ET		
Étape 9		
Tests visuels / Études de cohorte	01/1999 – 11/2009	M, E : 54
Étape 1 ET Étape 12 ET		
Étape 10		
Tests visuels / Autres essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés	01/1999 – 11/2009	M, E : 40
Étape 1 ET Étape 12 ET		

Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique

Étape 11		
Agents anti-angiogénèse / Méta-analyses et revues systématiques	01/1999 – 07/2009	M, E : 11
Étape 1		
ET		
Étape 13	(<i>angiogenesis inhibitor* OR vascular endothelial growth factor a/antagonists and inhibitors OR vasculotropin inhibitor OR ranibizumab OR pegaptanib OR bevacizumab</i>)/de OR (<i>ranibizumab OR lucentis OR pegaptanib OR macugen OR bevacizumab OR avastin OR VEGF OR angiogen* OR antiangiogen*</i>)/ti,ab	
ET		
Étape 8		
Agents anti-angiogénèse / Essais contrôlés	01/1999 – 07/2009	M, E : 77
Étape 1 ET Étape 13		
ET		
Étape 9		
Thérapie photodynamique / Méta-analyses et revues systématiques	01/1999 – 07/2009	M, E : 14
Étape 1		
ET		
Étape 14	(<i>photochemotherapy OR photodynamic therapy OR photosensitizing agent* OR verteporfin</i>)/de OR (<i>photodynamic therapy OR verteporfin OR visudyne</i>)/ti,ab	
ET		
Étape 8		
Thérapie photodynamique / Essais contrôlés	01/1999 – 07/2009	M, E : 70
Étape 1 ET Étape 14		
ET		
Étape 9		
Corticoïdes / Méta-analyses et revues systématiques	01/1999 – 07/2009	M, E : 5
Étape 1		
ET		
Étape 15	(<i>adrenal cortex hormones OR corticosteroid OR anti-inflammatory agents OR antiinflammatory agent</i>)/de OR ((<i>corticoid* OR corticosteroid*</i>) AND <i>therapy</i>)/ti,ab	
ET		
Étape 8		
Corticoïdes / Essais contrôlés	01/1999 – 07/2009	M, E : 24
Étape 1 ET Étape 15		
ET		
Étape 9		
Antioxydants / Méta-analyses et revues systématiques	01/1999 – 07/2009	M, E : 12
Étape 1		
ET		
Étape 16	(<i>antioxidant* OR mineral* OR vitamin* OR macular degeneration/diet therapy</i>)/de OR (<i>antioxidant* OR mineral* OR vitamin*</i>)/ti,ab	
ET		
Étape 8		
Antioxydants / Essais contrôlés	01/1999 – 07/2009	M, E : 53
Étape 1 ET Étape 16		
ET		
Étape 9		
Traitement chirurgical / Méta-analyses et revues systématiques	01/1999 – 07/2009	M, E : 10
Étape 1		
ET		
Étape 17	(<i>macular degeneration/surgery OR ophthalmologic surgical procedures OR eye surgery OR retina surgery</i>)/de OR (<i>surgery OR surgical</i>)/ti	
ET		
Étape 8		
Traitement chirurgical / Essais contrôlés	01/1999 – 07/2009	M, E : 55
Étape 1 ET Étape 17		
ET		
Étape 9		
Rééducation et réadaptation / Méta-analyses et revues systématiques	01/1999 – 07/2009	M, E : 4
Étape 1		
ET		

Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique

Étape 18 ET Étape 8	<i>(macular degeneration/rehabilitation OR rehabilitation OR orthoptics)/de</i>		
Rééducation et réadaptation / Essais contrôlés Étape 1 ET Étape 18 ET Étape 9		01/1999 – 07/2009	M, E : 26
Photocoagulation au laser / Méta-analyses et revues systématiques Étape 1 ET Étape 19 ET Étape 8	<i>laser coagulation/de OR (laser AND photocoagulation)/ti,ab</i>	01/1999 – 07/2009	M, E : 7
Photocoagulation au laser / Essais contrôlés Étape 1 ET Étape 19 ET Étape 9		01/1999 – 07/2009	M, E : 29
Thermothérapie transpupillaire / Méta-analyses et revues systématiques Étape 1 ET Étape 20 ET Étape 8	<i>transpupillary thermotherapy/de OR (transpupillary AND thermotherapy)/ti</i>	01/1999 – 07/2009	M, E : 1
Thermothérapie transpupillaire / Essais contrôlés Étape 1 ET Étape 20 ET Étape 9		01/1999 – 07/2009	M, E : 5
Radiothérapie / Méta-analyses et revues systématiques Étape 1 ET Étape 21 ET Étape 8	<i>(macular degeneration/radiotherapy OR radiotherapy)/de OR (radiotherapy OR (radiation AND therapy))/ti</i>	01/1999 – 07/2009	M, E : 3
Radiothérapie / Essais contrôlés Étape 1 ET Étape 21 ET Étape 9		01/1999 – 07/2009	M, E : 24
Qualité de vie Étape 1 ET Étape 22	<i>(quality of life OR quality-adjusted life year* OR patient satisfaction OR wellbeing OR activities of daily living OR disability evaluation OR work capacity evaluation OR absenteeism OR socioeconomic factors OR efficiency OR value of life OR health status OR daily life activity OR sickness impact profile)/de OR (loss AND productivity)/ti</i>	01/1999 – 07/2009	M, E : 239
Tolérance des agents anti-angiogénèse / Méta-analyses et revues systématiques Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 23 ET Étape 8	<i>(angiogenesis inhibitor*/adverse effects OR safety OR safety management OR risk management OR iatrogenic disease OR medical error* OR malpractice OR drug surveillance program OR no-observed-adverse-effect level OR toxicity tests OR toxicity testing OR maximum tolerated dose)/de OR (safety OR safe OR iatrogen* OR tolera* OR off-label OR innocuity)/ti OR (adverse effect* OR side effect* OR adverse event* OR patient safety)/ti,ab</i>	01/1999 – 06/2010	M : 7
Tolérance des agents anti-angiogénèse / Essais contrôlés Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 23 ET Étape 9		01/1999 – 06/2010	M : 34

Tolérance des agents anti-angiogénèse / Études de cohorte Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 23 ET Étape 10	01/1999 – 06/2010	M : 74
Tolérance des agents anti-angiogénèse / Autres essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 23 ET Étape 11	01/1999 – 06/2010	M : 31
Tolérance des agents anti-angiogénèse / Études de cas Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 23 ET Étape 24 (case study OR case report)/de OR case reports/type de publication OR (case stud* OR case report*)/ti, ab	01/1999 – 06/2010	M : 24
Effets indésirables de l'angiographie à la fluorescéine / Tous types d'études Étape 25 fluorescein angiography/de OR (fluorescein/ti AND angiograph*/ti) ET Étape 26 (fluorescein angiography/adverse effects OR safety management OR safety OR risk management OR iatrogenic disease OR malpractice OR medical errors)/de OR (innocuity OR iatrogen*)/ti OR (adverse-effect* OR side-effect* OR adverse-event* OR "patient safety")/ti, ab	01/1999 – 01/2010	M : 37
Traitements de la DMLA atrophique / Tous types d'études Étape 27 geographic atrophy/de OR geographic atrophy/ti, ab OR ((macular degeneration/de OR (age AND related AND macular AND degeneration)/ti, ab) AND dry/ti, ab) ET Étape 28 (macular degeneration/therapy OR macular degeneration/diet therapy OR macular degeneration/drug therapy OR macular degeneration/radiotherapy OR macular degeneration/rehabilitation OR macular degeneration/surgery OR geographic atrophy/surgery OR treatment outcome OR plasmapheresis OR prostheses and implants OR prosthesis implantation OR lens implantation, intraocular OR pigment epithelium of eye/transplantation)/de OR (treat* OR (epithelial AND (autotransplantation OR transplantation)))/ti OR (rheopheresis OR haemorheopheresis OR implantable miniature telescope)/ti, ab	01/1999 – 12/2010	M : 131

de: descriptor.

ti: title.

ab: abstract.

M: Medline.

E: Embase.

► Sites consultés

Ci-dessous, la liste des sites consultés :

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM ;
- Bibliothèque interuniversitaire santé – BIUS ;
- Bibliothèque médicale Lemanissier ;
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF ;
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT ;
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision – ETSAD ;
- Expertise collective INSERM ;
- Institut de veille sanitaire – INVS ;
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé – INPES ;
- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé ;
- Orphanet ;
- Société française de médecine générale – SFMG ;
- Société française d'ophtalmologie – SFO.

- *Adelaide Health Technology Assessment – AHTA;*
- *Aetna;*
- *Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ;*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR;*
- *Alberta Medical Association – AMA;*
- *American Academy of Ophthalmology – AAO;*
- *American College of Physicians – ACP;*
- *American Optometric Association – AOA;*
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning;*
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – ASERNIP;*
- *Blue Cross Blue Shield Association – BCBS;*
- *Clinical Evidence;*
- *California Technology Assessment Forum – CTAF;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH;*
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care;*
- *Centers for Disease Control and Prevention – CDC;*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE ;*
- *Centre for Clinical Effectiveness – CCE;*
- *Centre for Reviews and Dissemination databases;*
- *Cigna;*
- *Clinical Knowledge Summaries;*
- *CMA Infobase;*
- *Cochrane Library;*
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA;*
- *Department of Health – DH;*
- *European Medicines Agency – EMEA;*
- *Euroscan;*
- *Food and Drug Administration – FDA;*
- *Guideline Advisory Committee – GAC;*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC;*
- *Guidelines Finder (National Library for Health);*
- *Guidelines International Network – GIN;*
- *Health Services Technology Assessment Text – HSTAT;*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESS ;*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES;*
- *Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI;*
- *Institute for Health Economics Alberta – IHE;*
- *International Council of Ophthalmology / International Federation of Ophthalmological Societies – ICO;*
- *Intute Health & Life Sciences – INTUTE;*
- *Medical Services Advisory Committee – MSAC;*
- *Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee – HTAC;*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA;*
- *National Guideline Clearinghouse – NGC;*
- *National Health and Medical Research Council – NHMRC;*

- *National Health Services – NHS;*
- *National Horizon Scanning Centre – NHSC;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE;*
- *National Institutes of Health – NIH;*
- *New Zealand Guidelines Group – NZGG;*
- *New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA;*
- *NHS Evidence;*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC;*
- Programme de gestion thérapeutique des médicaments ;
- *Public Health Agency of Canada;*
- *Royal College of Ophthalmologists – RCO;*
- Santé Canada ;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN;*
- *Singapore Ministry of Health;*
- Société canadienne d'ophtalmologie – SCO ;
- *Tripdatabase;*
- *U.S. Preventive Services Task Force – USPTF;*
- *Veterans Affairs Technology Assessment Program – VATAP;*
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines ;*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA.*

► **Veille**

En complément, une veille a été réalisée sur les sites Internet énumérés ci-dessus. Une mise à jour a été effectuée sur *Medline* jusqu'en août 2011 et a permis l'identification de 399 références supplémentaires.

► **Critères de sélection des articles**

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées pouvant apporter une plus-value scientifique par rapport à l'avis d'experts.

Ont été incluses, dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis 1990 ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis 1990 ;
- essai contrôlé randomisé ou non, publié depuis 2000 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives de plus de 10 sujets par groupe et avec suivi longitudinal \geq deux ans, publiées depuis 2000 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

Résultats

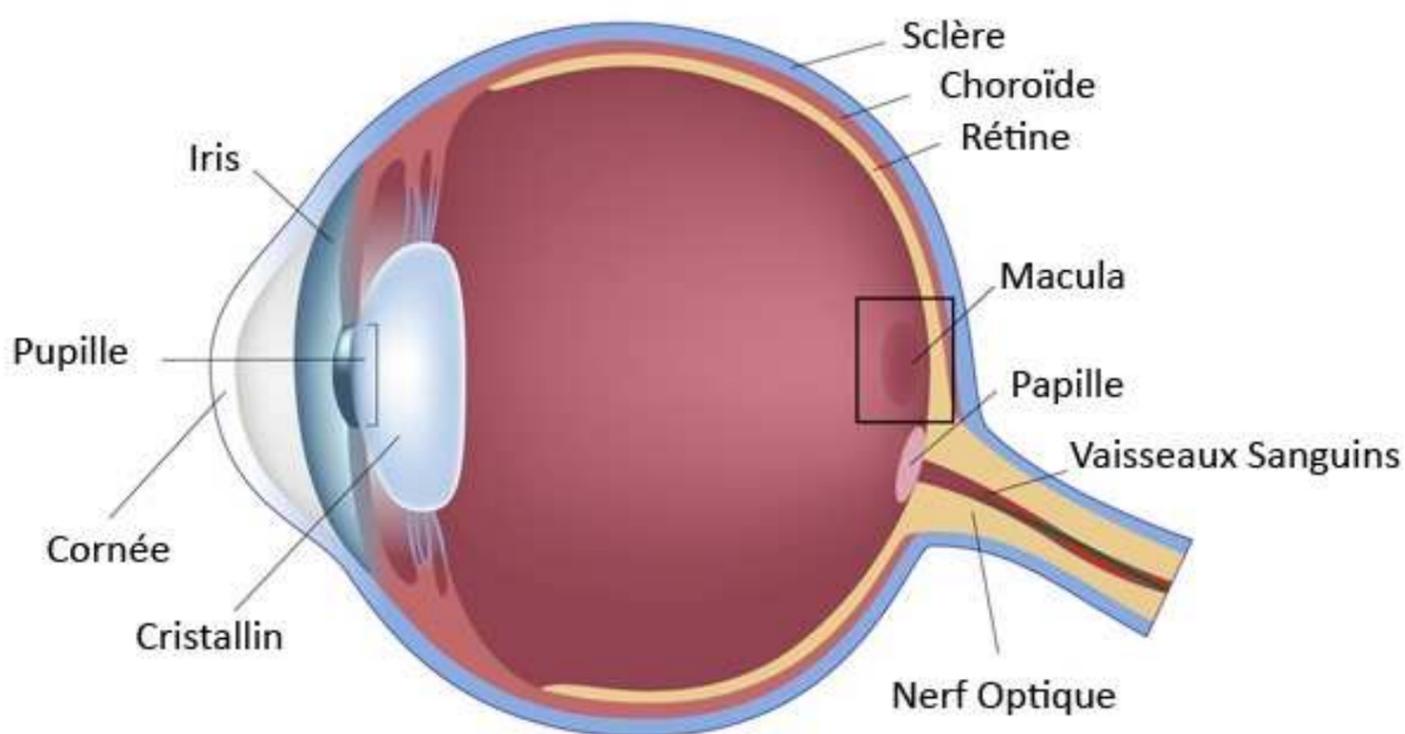
- Nombre de références identifiées : 2 624.
- Nombres de références analysées : 607.
- Nombre de références retenues : 199.

Annexe 3. Caractéristiques des recommandations analysées dans l'argumentaire

Origine (Organisme promoteur, pays, année de publication)	Intitulé	Champ couvert par les recommandations	Recherche systématisée de la littérature	Niveaux de preuves et gradation des recommandations	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture et validation externe
Royal College of Ophthalmologists 2009 (3)	<i>Age-Related Macular Degeneration Guidelines for Management</i>	DLMA diagnostic et pris en charge	Oui	Non	Oui	Non
American Academy of Ophthalmology 2008 (4)	<i>Age-Related Macular Degeneration</i>	DLMA diagnostic et certains traitements	Oui	Oui	Oui	Non
American Academy of Ophthalmology 2010 (37)	<i>Age-Related Macular Degeneration Summary benchmark American Academy of Ophthalmology</i>	Recommandations résumées sur le diagnostic, l'éducation du patient le suivi, la prise en charge médicamenteuse	Non disponible	Oui	Non disponible	Non
<i>American Academy of Ophthalmology 1998 (72)</i>						
Centre fédéral d'expertise des soins de santé KCE 2008 (52)	Recommandation de bonne pratique pour cinq tests ophtalmiques	Angiographies à la fluorescéine, angiographies à l'indocyanine), l'OCT dans la DMLA	Oui	Non	Non disponible	Oui
International Council of Ophthalmology 2007 (92)	<i>Age-Related Macular Degeneration</i>	Tableaux de recommandations sur les traitements de la DMLA adaptés des recommandations de l'AAO	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible

Annexe 4. Schéma de l'œil

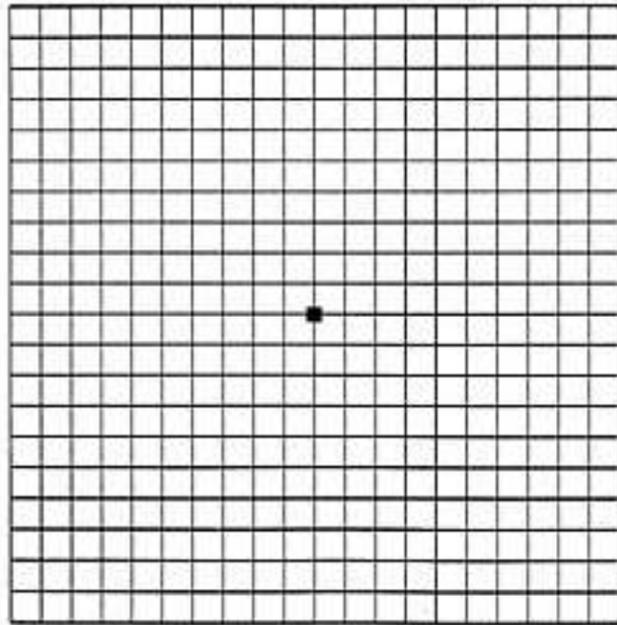
Dégénérescence maculaire



Source et adaptation : www.guide-vue.fr 

© Alila - Fotolia.com

Annexe 5. Grille d'Amsler



Source : *National Eye Institute, National Institutes of Health*

<http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all>

Annexe 6. Échelle EDTRS

Exemple d'un modèle d'échelle EDTRS

20/200	H V Z D S
20/160	N C V K D
20/125	C Z S H N
20/100	O N V S R
20/80	K D N R O
20/63	Z K C S V
20/50	D V O H C
20/40	O H V C K
20/32	H Z C K O
20/25	N C K H D
20/20	Z H C S R
20/16	S Z R D N
20/12.5	H C D R O
20/10	R D O S N

Il est recommandé de se référer au site du NICE :

<http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all>

Annexe 7. Fiche d'information sur l'angiographie à la fluorescéine

L'angiographie en fluorescence (fluorescéine)

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Cet examen consiste à prendre des photographies de votre fond d'œil après avoir injecté un colorant fluorescent (la fluorescéine, le vert d'indocyanine) dans une veine, en général au pli du coude (c'est à dire comme pour une prise sang). C'est un moyen irremplaçable pour connaître l'état des vaisseaux de votre fond d'œil et principalement de ceux de votre rétine.

L'angiographie est indiquée pour :

- établir le diagnostic de certaines maladies de l'œil,
- guider un traitement, notamment quand une photocoagulation au laser est envisagée.

Ainsi, les indications les plus fréquentes de l'angiofluorographie concernent la rétinopathie diabétique et les dégénérescences de la rétine.

Cet examen est réalisé en externe (pas d'hospitalisation) mais nécessite de dilater vos pupilles. C'est pourquoi il est recommandé de venir en transport public ou accompagné, car il vous sera impossible de repartir en conduisant votre véhicule. Des clichés de votre fond d'œil sont pris à cadence rapprochée pendant au moins 5 à 10 minutes et parfois plus.

L'examen est bien toléré dans la majorité des cas, sauf que des possibles effets indésirables sans gravité sont à signaler :

- Votre peau et vos urines seront colorées en jaune pendant plusieurs heures après l'injection de fluorescéine ; vos selles seront colorées avec le vert d'indocyanine.
- L'injection intraveineuse du produit est indolore, sauf si le colorant est injecté en dehors de la veine. Cet incident est par ailleurs sans conséquence.
- Des nausées sont assez fréquentes, plus rarement des vomissements, après l'injection du produit. Ces incidents sont sans danger. Si vous en avez déjà fait l'expérience à l'occasion d'une précédente angiographie, signalez-le à votre ophtalmologiste. La prise de médicaments avant le début de l'examen améliorera votre confort et évitera d'interrompre la prise des photographies.
- Un malaise peut survenir, il disparaîtra rapidement en position allongée.

Des réactions d'intolérance graves peuvent apparaître de façon imprévisible. Fort heureusement, elles sont très rares (moins de 1% des cas).

Le risque augmente :

- si vous avez déjà fait des allergies cutanées ou respiratoires (urticaires, eczéma, asthme), ou alimentaires, ou après la prise de certains médicaments,
- si vous avez une maladie cardiaque ou respiratoire importante,
- si vous prenez certains médicaments, en particulier des bêtabloquants (pour le cœur, l'hypertension artérielle).

C'est pourquoi, avant de faire l'angiographie, votre ophtalmologiste vous demandera de remplir le questionnaire ci-joint. En cas de doute, n'hésitez pas à lui demander des renseignements supplémentaires, et éventuellement, apportez les documents médicaux dont vous disposez, relatifs à ce problème.

Si l'indication d'angiofluorographie s'impose, une prémédication orale ou par injection peut vous être proposée pour prévenir ou limiter les réactions d'intolérance et d'allergie.

Exceptionnellement, malgré toutes les précautions prises, un choc grave, parfois mortel, peut survenir de façon imprévisible.

Ces complications peuvent se produire au cours de l'examen ou peu de temps après. Aussi, pour votre sécurité, il vous est demandé de patienter environ 30 minutes en salle d'attente après la fin de l'angiographie, avant de repartir chez vous.

En cas de grossesse, aucune complication due à la fluorescéine n'a été rapportée, ni pour la mère, ni pour l'enfant à naître.

Pour le vert d'indocyanine, il n'y a pas d'effet toxique connu, mais, par prudence, on s'abstiendra de cet examen pendant les premiers mois de la grossesse.

En cas d'allaitement, comme la fluorescéine est excrétée dans le lait maternel, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant les deux jours qui suivent l'examen.

Pour l'indocyanine, les effets liés à l'allaitement ne sont pas connus.

Questionnaire à remplir avant angiographie rétinienne à la fluorescéine ou/et à l'indocyanine

Pour réduire les risques d'intolérance, nous vous demandons de répondre aux questions suivantes :

- Nom,
- Prénom,
- Date de naissance,
- Avez-vous déjà présenté des allergies, ou des réactions cutanées ou respiratoires, notamment avec certains médicaments ou aliments (crustacés), ou après une anesthésie ?
- Souffrez-vous d'une maladie cardiaque ?
- Souffrez-vous d'asthme ?
- Prenez-vous des médicaments pour le cœur ou pour traiter une hypertension artérielle (bêtabloquants) ?
- Avez-vous déjà mal supporté une angiofluorographie ?
- Etes-vous enceinte ?

Au terme de cet entretien explicatif avec le médecin, je donne mon accord pour subir une angiographie

- à la fluorescéine,
- à l'indocyanine.

Votre ophtalmologiste est disposé à répondre à toute question complémentaire que vous souhaiteriez lui poser.

Les dispositions réglementaires font obligation au médecin de prouver qu'il a fourni l'information au patient. Aussi vous demande-t-on de signer ce document dont le double est conservé par votre médecin.

Je soussigné reconnais que la nature de l'intervention, ainsi que ses risques, m'ont été expliqués en termes que j'ai compris, et qu'il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant et

Date et Signature :

donne mon accord

ne donne pas mon accord

pour la réalisation de l'acte qui m'est proposé.

Ces fiches nationales ont été créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF). Fiche révisée en novembre 2009.

<http://www.sfo.asso.fr>

Annexe 8. Mise au point de l'Afssaps/ANSM de 2011 sur les Bonnes Pratiques d'injection intra vitrénienne

Mises au point : Bonnes Pratiques d'injection intra vitrénienne (IVT)

Il est rappelé qu'en 2006, l'Afssaps avait communiqué sur le bon usage de la spécialité Macugen®, utilisée en injection intra vitrénienne (IVT).

La prise en charge de pathologies rétinienne par des injections intra vitréennes de produits s'étant accentuée ces dernières années, l'expérience acquise amène à actualiser les bonnes pratiques de réalisation de ce geste.

Les injections intra vitréennes d'un médicament permettent d'obtenir rapidement des concentrations efficaces supérieures à celles qui seraient obtenues par une injection péri-oculaire ou intraveineuse. Elles constituent le traitement de nombreuses affections vitréorétiniennes.

Les principaux risques liés au mode d'administration sont l'endophtalmie, le décollement de rétine et la cataracte posttraumatique.

Recommandations avant toute IVT

- Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament administré. Une fiche explicative doit être remise au patient pour l'informer et pour recueillir son consentement.
- Afin de limiter le risque oculaire infectieux, il sera demandé au patient(e) de ne pas se maquiller les yeux et le visage le jour de l'injection.
- Il est nécessaire de rechercher une infection oculaire ou péri-oculaire qui contre-indique l'IVT. De même, la présence d'une infection extra-oculaire sans rapport avec l'indication, doit faire différer l'IVT, sauf urgence.
- Il est nécessaire de rechercher l'existence d'une allergie éventuelle au produit utilisé.
- Il n'est pas nécessaire d'interrompre un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.
- Une antibioprophylaxie par voie générale n'est pas indiquée. Concernant l'antibioprophylaxie topique pré-IVT, il convient de se référer à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du produit injecté.
- 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 œil la totalité du matériel utilisé.

Où pratiquer l'IVT ?

- L'IVT peut être réalisée en établissement de santé ou dans un cabinet médical.
- Pour assurer une asepsie optimale, l'IVT se pratique soit au bloc opératoire, soit dans une salle dédiée. Cette salle répond aux caractéristiques suivantes :
 - pièce aux murs et sols lisses, non encombrée, bien éclairée, entretenue régulièrement ;
 - présence d'un distributeur de produit hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains, d'une poubelle équipée pour le recueil des déchets d'activité de soins à risque infectieux et d'un collecteur à objet piquant, coupant, tranchant.
- Un bio nettoyage des surfaces horizontales (essuyage humide avec un détergent désinfectant) est réalisé avant le début de chaque séance d'injection.
- Pendant chaque procédure d'injection, il convient de limiter les turbulences aériennes dans la salle dédiée en maintenant fenêtres et portes fermées. Les systèmes de conditionnement d'air (ventilo-convecteur, climatiseur à air pulsé,...) pouvant souffler sur la zone patient ou remettre en suspension les particules de poussière, sont arrêtés. Ceci ne concerne pas les systèmes de traitement d'air associant surpression, filtration et renouvellement pour délivrer une qualité d'air maîtrisée.
- Compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques rares mais potentiellement graves, l'opérateur doit avoir à disposition le matériel d'urgence de réanimation.

Préparation de l'opérateur et du patient

- Dans la salle d'IVT, le patient revêt une sur-blouse à usage unique non stérile et une charlotte.
- L'opérateur est aidé par un(e) assistant(e) qui porte une blouse propre, une charlotte, un masque chirurgical. L'assistant(e) effectue une friction hydro alcoolique des mains avant de préparer la table et de servir les produits à utiliser au cours de l'IVT.
- L'opérateur revêt une blouse propre, une charlotte et un masque chirurgical. Il procède à une désinfection chirurgicale de ses mains, puis met des gants chirurgicaux stériles.

Réalisation de l'IVT

- Instillation de l'anesthésie topique (collyre unidose : type oxybuprocaine ou tétracaïne).
- Déterision initiale de la surface de la peau péri-oculaire du patient par la povidone iodée scrub. Rinçage avec du sérum physiologique et séchage avec des compresses stériles.
- Au plus près de l'acte, préparation de la table opératoire de façon aseptique : mise en place d'un champ de table stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de coton-tiges, de compresses et de cupules stériles.
- Badigeon des paupières et des cils par de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5%, puis instillation sur la conjonctive. Après 2 minutes de contact, rinçage avec du sérum physiologique stérile.
- Préparation de la seringue contenant le produit à injecter de façon stérile par l'opérateur au plus près de l'injection, sauf si l'injection est préparée à l'avance par une pharmacie à usage intérieur (PUI). Changer d'aiguille pour l'injection.
- Mise en place d'un champ stérile isolant l'œil du patient, puis d'un blépharostat de façon à limiter les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières ou des cils.
- IVT entre 3,5 et 4 mm du limbe : injection lente du produit, puis retrait lent de l'aiguille et application d'un coton-tige pour éviter un reflux.
- Administration recommandée d'un antibiotique topique en post-injection immédiat.
- Réalisation de la traçabilité des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique.

Surveillance post-IVT

- S'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté.
- Effectuer une surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de rares réactions anaphylactiques dans les minutes qui suivent l'IVT.
- Appliquer un pansement oculaire n'est pas nécessaire.
- Prescrire une antibiothérapie topique post-IVT.
- Expliquer au patient que lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage, ou par friction avec un produit hydro-alcoolique.
- Revoir systématiquement le patient en consultation la 1^{re} semaine suivant l'IVT n'est pas nécessaire.
- Remettre au patient la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste après l'IVT en cas de signes ou symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle).
- Faire un signalement externe(1) à la structure sanitaire compétente (CCLIN(2), ARS(3) de la région d'exercice) selon les modalités arrêtées par l'établissement, en cas de survenue d'une endophtalmie.

(1) Cf. article L.1413-14 du code de la santé publique

(2) Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales

(3) Agence Régionale de Santé

Annexe 9. Fiche d'information sur les injections intravitréennes pour le patient



Fiche d'information n°65

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous présentez une pathologie oculaire pour laquelle votre ophtalmologiste vous propose une injection de substance(s) médicamenteuse(s) à l'intérieur de votre œil.

Cette fiche contient des informations sur l'intervention qui vous est proposée.

Pourquoi réaliser cette injection ?

L'injection de substances médicamenteuses directement à l'intérieur de l'œil permet dans certains cas une action très efficace sur la maladie oculaire à traiter, tout en minimisant les effets indésirables généraux.

Description de l'intervention : Elle est réalisée en position allongée sur le dos ou demi-assise.

Anesthésie : L'œil est insensibilisé par l'instillation de collyre anesthésiant.

Désinfection : Les paupières et la surface oculaire sont désinfectées avec un produit antiseptique pour diminuer le risque d'infection.

Installation : Le visage est recouvert par un champ opératoire stérile, et un écarteur à paupières stérile est mis en place.

Injection intra-vitréenne : L'injection ne dure que quelques secondes. On utilise une aiguille très fine introduite à travers la sclère (blanc de l'œil), à un endroit précis où l'on peut pénétrer dans l'œil sans danger pour les structures oculaires.

Après l'injection : Une instillation de collyre antibiotique est réalisée.

Evolution postopératoire habituelle : L'œil traité reste indolore dans la très grande majorité des cas. Selon le produit injecté, il peut arriver de voir quelques taches dans le champ visuel, pendant quelques heures à quelques jours, correspondant à la présence du produit dans le vitré (le gel transparent qui remplit l'œil derrière le cristallin) ou de quelques petites bulles d'air. Les taches se résorbent habituellement en quelques jours ou quelques semaines, mais peuvent persister. L'efficacité du médicament injecté sera évaluée ultérieurement par votre ophtalmologiste.

Les complications : Des complications peuvent survenir et être transitoires ou définitives. Elles peuvent nécessiter un traitement médical ou chirurgical.

La complication la plus fréquente est sans conséquence. Il s'agit de l'hémorragie sous-conjonctivale (le blanc de l'œil devient rouge au niveau de l'injection) qui se résorbe spontanément en quelques jours.

Les autres complications sont très rares, et peuvent survenir malgré les précautions rigoureuses prises par le médecin. Exceptionnellement et comme pour toute chirurgie oculaire, elles peuvent prendre un caractère de gravité pouvant conduire à une perte de la vision, et dans les cas les plus rares à la perte de l'œil :

- Infection qui se manifesterait par une baisse de la vision, des douleurs et une rougeur de l'œil. Si vous perceviez ces symptômes dans les heures ou les jours qui suivent l'injection, contactez immédiatement votre ophtalmologiste ou le centre hospitalier le plus proche pour être pris en charge sans retard.

- Elévation de la pression intra-oculaire, nécessitant un traitement médical ou chirurgical.

- Lésion du cristallin à l'origine d'une cataracte.

- Hémorragie intra-vitréenne.

- Décollement de rétine.

Votre ophtalmologiste est disposé à répondre à toute question complémentaire que vous souhaiteriez lui poser.

Les dispositions réglementaires font obligation au médecin de prouver qu'il a fourni l'information au patient. Aussi vous demande-t-on de signer ce document dont le double est conservé par votre médecin.

Je soussigné reconnais que la nature de l'intervention, ainsi que ses risques, m'ont été expliqués en termes que j'ai compris, et qu'il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant et

Date et Signature

- donne mon accord
- ne donne pas mon accord

pour la réalisation de l'acte qui m'est proposé.

Ces fiches nationales ont été créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF).
Fiche révisée en novembre 2009.
<http://www.sfo.asso.fr>

Annexe 10. Principes de la méthode d'évaluation et de réadaptation de la vision restante

Une méthode d'évaluation et de réadaptation de la vision restante a été mise en œuvre. Elle est basée sur des tests ou exercices dont les supports sont :

- le fonctionnement du système visuel dans son ensemble par canaux d'analyse fréquentielle séparée et indépendants les uns des autres (la détection, la reconnaissance, l'identification d'objets physiques ne mettent pas en jeu les mêmes composantes spatio-temporelles) ;
- la plasticité neuro-corticale avec l'adaptabilité des points de fixation en fonction de la tâche à effectuer ;
- la potentialisation multisensorielle par rapport aux informations reçues ;
- les mécanismes attentionnels indispensables sur un organe sensoriel actif dans la recherche des informations ;
- l'analyse cognitive dépendant d'un bon état neuro-cortical ;
- la représentation mentale de la tâche à accomplir ;
- la notion de survie fonctionnelle à l'instar de la survie vitale.

Le principe de la prise en charge de la compensation des déficits centraux est basé sur trois points essentiels :

- utilisation des champs récepteurs (capteurs d'information) encore intacts pour développer une vision d'accroche sur l'environnement ;
- restructuration cognitive, à partir des images dégradées et de la potentialisation multisensorielle ;
- utilisation de la représentation mentale pour anticiper et préparer la réalisation d'un acte moteur.

Références bibliographiques

1. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008;28(2):201-11.
2. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):25-37.
3. Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration guidelines for management. London: RCO; 2009.
4. American Academy of Ophthalmology. Age-related macular degeneration. San Francisco (CA): AAO; 2008.
5. van Leeuwen R, Klaver CW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT, V. The risk and natural course of age-related maculopathy. Follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2003;121(4):519-26.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10):1801-15.
7. 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(5):658-63.
8. Age-Related Eye Disease Study 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 n° 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-36.
9. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124(4):529-35.
10. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AMS, Wu S-Y, Barbados Eye Study Group. Features of age-related macular degeneration in a black population. *Arch Ophthalmol* 1995;113:728-35.
11. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Yang L, Hyman L, *et al.* Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados eye studies. *Ophthalmology* 2006;113(1):29-35.
12. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, *et al.* An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39(5):367-74.
13. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98(7):1128-34.
14. Age-Related Eye Disease Study Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: AREDS report n°6. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):668-81.
15. Age-Related Eye Disease Study Group, Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, *et al.* The age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report n° 17. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1484-98.
16. Age-Related Eye Disease Study Group, Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee L, Chew EY, *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report n° 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4.
17. 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(2):103-10.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review and economic evaluation. HTA issue 110. Ottawa: CADTH; 2008.
19. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):564-72.
20. Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):75-80.
21. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(8):1031-5.
22. Assemblée nationale, Sénat. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Paris: Assemblée nationale; Sénat; 2009. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&dateTexte=>
23. Institut national de la statistique et des études économiques. Fiches thématiques. Les personnes âgées. Paris: INSEE; 2005. <http://www.insee.fr/fr/ppp/sommaire/PERSAG05.PD>

E

24. Soubrane G, Coscas GJ, Souied E. Les DMLAs. Paris: Masson; 2007.
25. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Paris: ANAES; 2001. http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_267336
26. Macular Photocoagulation Study Group, Hawkins BS, Fine SL. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111(9):1200-9.
27. Falkenstein IA, Cochran DE, Azen SP, Dustin L, Tammewar AM, Kozak I, *et al.* Comparison of visual acuity in macular degeneration patients measured with snellen and early treatment diabetic retinopathy study charts. *Ophthalmology* 2008;115(2):319-23.
28. Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94(1):91-6.
29. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt* 1976;53(11):740-5.
30. Lovie-Kitchin JE. Validity and reliability of visual acuity measurements. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988;8(4):363-70.
31. Macular Photocoagulation Study Group, Blackhurst DW, Maguire MG. Reproducibility of refraction and visual acuity measurement under a standard protocol. *Retina* 1989;9(3):163-9.
32. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Huang GH, Muñoz B, Schein OD, Fried LP, *et al.* The association of multiple visual impairments with self-reported visual disability: SEE project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):64-72.
33. Kleiner RC, Enger C, Alexander MF, Fine SL. Contrast sensitivity in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;106(1):55-7.
34. Kniestedt C, Stamper RL. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16(2):155-70.
35. Mitchell J, Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:97.
36. Haegerstrom-Portnoy G. The Glenn A. Fry Award Lecture 2003. Vision in elders: summary of findings of the SKI study. *Optom Vis Sci* 2005;82(2):87-93.
37. American Academy of Ophthalmology. Age-related macular degeneration summary benchmarks for preferred practice pattern guidelines. San Francisco (CA): AAO; 2010.
38. Le Tien V, Strého M, d'Athis P, Taillandier-Heriché E, Paillaud E, Mahiddine H, *et al.* Interobserver and intraobserver reliability of detecting age-related macular degeneration using a nonmydriatic digital camera. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):520-6.
39. Pirbhai A, Sheidow T, Hooper P. Prospective evaluation of digital non-stereo color fundus photography as a screening tool in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):455-61.
40. Tikellis G, Robman LD, Harper A, McNeil JJ, Taylor HR, McCarty CA. Methods for detecting age-related maculopathy: a comparison between photographic and clinical assessment. *Clin Exp Ophthalmol* 2000;28(5):367-72.
41. Jain S, Hamada S, Membrey WL, Chong V. Screening for age-related macular degeneration using nonstereo digital fundus photographs. *Eye* 2006;20(4):471-5.
42. Somani R, Tennant M, Rudnisky C, Weis E, Ting A, Eppler J, *et al.* Comparison of stereoscopic digital imaging and slide film photography in the identification of macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):293-302.
43. Scholl HP, Dandekar SS, Peto T, Bunce C, Xing W, Jenkins S, *et al.* What is lost by digitizing stereoscopic fundus color slides for macular grading in age-related maculopathy and degeneration? *Ophthalmology* 2004;111(1):125-32.
44. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE, Neider MW, Reinke J. Detection of age-related macular degeneration using a nonmydriatic digital camera and a standard film fundus camera. *Arch Ophthalmol* 2004;122(11):1642-6.
45. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, Dolar-Szczasny J, Sieber H, Keilhauer C, *et al.* Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005;89(7):874-8.
46. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S, *et al.* Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):463-72.
47. Einbock W, Moessner A, Schnurrbusch UE, Holz FG, Wolf S, FAM Study Group. Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Correlation to visual function: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(4):300-5.
48. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Göbel AP, Sehmi K, Fitzke FW, Holz FG, *et al.* Evaluation

of autofluorescence imaging with the scanning laser ophthalmoscope and the fundus camera in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2008;146(2):183-92.

49. Lois N, Owens SL, Coco R, Hopkins J, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss. *Am J Ophthalmol* 2002;133(3):341-9.

50. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Fitzke FW, *et al.* Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(9):3309-14.

51. Schmitz-Valckenberg S, Bindewald-Wittich A, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Wolf S, Scholl HP, *et al.* Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2648-54.

52. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Recommandation de bonne pratique clinique pour cinq tests ophtalmiques. KCE reports vol 71B. Bruxelles: KCE; 2008.

53. Haute Autorité de Santé. Tomographie du segment postérieur de l'œil par scanographie à cohérence optique. Classement CCAM : 02.01.03 – code : BZQK001. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_569665

54. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Angiographic pattern of recurrent choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eye* 2004;18(7):685-90.

55. Bermig J, Tylla H, Jochmann C, Nestler A, Wolf S. Angiographic findings in patients with exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(3):169-75.

56. Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, Rath PP, Steuer ER. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2004;111(2):250-5.

57. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, *et al.* Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment. TAP and VIP report n° 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121(9):1253-68.

58. Holz FG, Jorzik J, Schutt F, Flach U, Unnebrink K. Agreement among ophthalmologists in evaluating fluorescein angiograms in patients with neovascular age-related macular degeneration for photodynamic therapy eligibility (FLAP-study). *Ophthalmology* 2003;110(2):400-5.

59. Kaiser RS, Berger JW, Williams GA, Tolentino MJ, Maguire AM, Alexander J, *et al.* Variability in

fluorescein angiography interpretation for photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22(6):683-90.

60. Friedman SM, Margo CE. Choroidal neovascular membranes: reproducibility of angiographic interpretation. *Am J Ophthalmol* 2000;130(6):839-41.

61. Solomon SD, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Bressler NM, Submacular Surgery Trials Research Group. Guidelines for interpreting retinal photographs and coding findings in the Submacular Surgery Trials. SST report n° 8. *Retina* 2005;25(3):253-68.

62. Macular Photocoagulation Study, Bressler NM, Alexander J, Bressler SB, Maguire MG, Hawkins BS, *et al.* Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(9):1242-57.

63. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations concernant la fluorescéine injectable. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-concernant-la-fluoresceine-injectable/%28language%29/fre-FR>

64. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rappel sur les risques et précautions d'emploi de la fluorescéine injectable. Saint-Denis: AFSSAPS; 2004.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-les-risques-et-precautions-d-emploi-de-la-fluoresceine-injectable/%28language%29/fre-FR>

65. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, *et al.* Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93(5):611-7.

66. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, *et al.* Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 1991;98(7):1139-42.

67. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(1):33-8.

68. Bearely S, Rao S, Fekrat S. Anaphylaxis following intravenous fluorescein angiography in a vitreoretinal clinic: report of 4 cases. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):444-5.

69. Fluorescéine sodique faure® 10% solution injectable. In: Vidal Recos. Issy les Moulineaux: VIDAL; 2011.

70. Garcia CR, Rivero ME, Bartsch DU, Ishiko S, Takamiya A, Fukui K, *et al.* Oral fluorescein angiography with the confocal scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1999;106(6):1114-8.
71. Bartsch DU, Elmusharaf A, El-Bradey M, Freeman WR. Oral fluorescein angiography in patients with choroidal neovascularization and macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34(1):17-24.
72. American Academy of Ophthalmology. Indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105(8):1564-9.
73. Pece A, Sannace C, Menchini U, Virgili G, Galli L, Isola V, *et al.* Fluorescein angiography and indocyanine green angiography for identifying occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(6):759-63.
74. Watzke RC, Klein ML, Hiner CJ, Chan BK, Kraemer DF. A comparison of stereoscopic fluorescein angiography with indocyanine green videoangiography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107(8):1601-6.
75. Landa G, Springer A, Bukelman A, Pollack A. The diagnostic contribution of indocyanine green to fluorescein angiography in fellow drusen eyes of patients with wet age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(4):615-9.
76. Helbig H, Niederberger H, Valmaggia C, Bischoff P. Simultaneous fluorescein and indocyanine green angiography for exudative macular degeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222(3):202-5.
77. Stanga PE, Lim JI, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation. An evidence-based update. *Ophthalmology* 2003;110(1):15-21.
78. Kramer M, Mimouni K, Priel E, Yassur Y, Weinberger D. Comparison of fluorescein angiography and indocyanine green angiography for imaging of choroidal neovascularization in hemorrhagic age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;129(4):495-500.
79. Chakravarthy U, Soubrane G, Bandello F, Chong V, Cruzot-Garcher C, Dimitrakos SA, *et al.* Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006;90(9):1188-96.
80. Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2005;89(8):967-70.
81. Salinas-Alamán A, García-Layana A, Maldonado MJ, Sainz-Gómez C, Álvarez-Vidal A. Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005;140(1):23-8.
82. van Velthoven ME, de Smet MD, Schlingemann RO, Magnani M, Verbraak FD. Added value of OCT in evaluating the presence of leakage in patients with age-related macular degeneration treated with PDT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(9):1119-23.
83. Sato T, Iida T, Hagimura N, Kishi S. Correlation of optical coherence tomography with angiography in retinal pigment epithelial detachment associated with age-related macular degeneration. *Retina* 2004;24(6):910-4.
84. Ting TD, Oh M, Cox TA, Meyer CH, Toth CA. Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):731-7.
85. Kim SG, Lee SC, Seong YS, Kim SW, Kwon OW. Choroidal neovascularization characteristics and its size in optical coherence tomography. *Yonsei Med J* 2003;44(5):821-7.
86. Talks J, Koshy Z, Chatzinikolas K. Use of optical coherence tomography, fluorescein angiography and indocyanine green angiography in a screening clinic for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91(5):600-1.
87. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques d'injection intravitréenne (IVT). Saint-Denis: AFSSAPS; 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c19b85aee777e3b339c6646723d319d1.pdf
88. European Medicines Agency. Lucentis EPAR. Annexe 1, résumé des caractéristiques du produit. London: EMA; 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf
89. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
90. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, *et al.* Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65.
91. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*

2008;145(2):239-48.

92. International Council of Ophthalmology, International Federation of Ophthalmological Societies. Age-related macular degeneration (management recommendations). ICO International clinical guidelines. Ghent: ICO; 2007. <http://www.icoph.org/pdf/ICOARMDMa.pdf>

93. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab and Pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. London: NICE; 2008.

94. American Academy of Ophthalmology, Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115(10):1837-46.

95. Haute Autorité de Santé. LUCENTIS Avis de la commission de la transparence du 28 mars 2007. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4033_lucentis.pdf

96. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150(3):315-24.

97. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-908.

98. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, *et al.* Ranibizumab and Bevacizumab for treatment of neovascular Age-Related Macular Degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1988-98.

99. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, *et al.* Ranibizumab versus Bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: One-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119(7):1399-411.

100. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):566-83.

101. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Bufferet S, Delahaye-Mazza C, *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(3):409-13.

102. European Medicines Agency. Macugen EPAR. Annexe 1, résumé des caractéristiques du produit. London: EMA; 2011.

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000620/WC500026214.pdf

103. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351(27):2805-16.

104. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, *et al.* Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(9):1508-25.

105. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET, Guyer DR, *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(6):992-1001.

106. Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 2:CD005139.

107. Régime social des indépendants. La dégénérescence maculaire liée à l'âge. Description des pratiques en matière de diagnostic et de prise en charge. Action multi-régionale de gestion du risque. Paris: RSI; 2011.

108. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable Novartis Europharm LTD. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3dfa641b52375a16f70ecd7956880be2.pdf

109. 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(10):1273-9.

110. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le bon usage de la spécialité Macugen®, solution injectable intravitréenne. Saint-Denis: AFSSAPS; 2006.

111. Haute Autorité de Santé. MACUGEN Avis de la commission de la transparence du 29 novembre 2006. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3148_macugen.pdf

112. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Utilisation hors AMM d'Avastin® en ophtalmologie. Point d'information. Saint-Denis:

- AFSSAPS; 2009.
113. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Avastin : données récentes sur l'utilisation hors AMM en ophtalmologie. Point d'information. Saint-Denis: AFSSAPS; 2011.
114. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, *et al.* Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26(3):262-9.
115. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(6):1179-85.
116. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4569-78.
117. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-72.
118. Madhusudhana KC, Hannan SR, Williams CP, Goverdhan SV, Rennie C, Lotery AJ, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results from 118 cases. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12):1716-7.
119. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, El Haibi CP, Jaafar RF, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125(10):1357-61.
120. Valmaggia C, Haueter I, Kloos P, Lang C, Niederberger H. The treatment of choroidal neovascularizations in age-related macular degeneration using either Avastin or Lucentis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226(4):294-8.
121. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(9):994-8.
122. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, *et al.* Bevacizumab vs Ranibizumab for age-related macular degeneration. Early Results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009;148(6):875-82.
123. Algvare P, V, Steén B, Seregard S, Kvanta A. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol* 2008;86(5):482-9.
124. Krishnan R, Goverdhan S, Lochhead J. Submacular haemorrhage after intravitreal bevacizumab compared with intravitreal ranibizumab in large occult choroidal neovascularization. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37(4):384-8.
125. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, *et al.* Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye* 2010;24(11):1708-15.
126. Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(3):356-60.
127. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, *et al.* Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340(94):c2459.
128. Royal College of Ophthalmologists. College statement on the CATT study. Press statement. London: RCO; 2011. <http://www.rcophth.ac.uk/news.asp?section=24§ionTitle=News&itemid=427>
129. Société française d'ophtalmologie. Communiqué de presse du 9 mai 2011. Résultats de la CATT. 2011. http://www.sfo.asso.fr/Data/upload/images/Resultats_CATT_CP_SFO_Mai_2011.pdf
130. Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists. RANZCO Statement regarding CATT Study 1 year results. Surry Hills: RANZCO; 2011.
131. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM, Meyerle CB, Yannuzzi LA, *et al.* Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(4):383-90.
132. Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, Nikeghbali A, Hashemi M, Parvaresh MM. Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD. *Retina* 2009;29(3):319-24.
133. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1344-9.
134. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelissen F, Szurman P, Jaissle G, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal

neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(7):941-8.

135. Food and Drug Administration. FDA approves Eylea for eye disorder in older people 2011. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280601.htm>

136. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials. TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-45.

137. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-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):541-60.

138. Azab M, Boyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Cihelkova I, Hao Y, *et al.* Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4):448-57.

139. European Medicines Agency. Visudyne EMEA/H/C/000305/II/0053 : EPAR. Scientific Discussion. Variation. London: EMA; 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000305/WC500052408.pdf

140. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, *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(11):1532-42.

141. 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(5):862-74.

142. Schmidt-Erfurth UM, Gabel P, Hohman T. Preliminary results from an open-label, multicenter, phase II study assessing the effects of same-day administration of Ranibizumab (Lucentis(TM)) and Verteporfin PDT (PROTECT Study) [E-Abstract 2960]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47.

143. Costagliola C, Romano MR, Rinaldi M, dell'Omo R, Chiosi F, Menzione M, *et al.* Low fluence rate photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010;94(2):180-4.

144. 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(2):174-9.

145. Efficacy and safety of Verteporfin added to Ranibizumab in the treatment of symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) 2011. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00674323?view=results>

146. Piermarocchi S, Sartore M, Lo Giudice G, Maritan V, Midena E, Segato T. Combination of photodynamic therapy and intraocular triamcinolone for exudative age-related macular degeneration and long-term chorioretinal macular atrophy. *Arch Ophthalmol* 2008;126(10):1367-74.

147. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology* 2007;114(12):2183-9.

148. Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, Lam DS. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):337-41.

149. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, *et al.* Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):336-40.

150. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):24-7.

151. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006;113(12):2243-50.

152. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Optical coherence tomography analysis of a randomized study combining photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(2):245-54.

153. Sacu S, Varga A, Michels S, Weigert G, Polak K, Vécsei-Marlovits PV, *et al.* Reduced fluence versus standard photodynamic therapy in combination with intravitreal triamcinolone: short-term results of a randomised study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(10):1347-51.

154. Gilson MM, Bressler NM, Jabs DA, Solomon SD, Thorne JE, Wilson DJ, *et al.* Periocular triamcinolone and photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(9):1713-21.

155. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy and triamcinolone acetonide. Convergent modes of action for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(6):824-34.
156. Boyer DS, Beer PM, Joffe L, Koester JM, Marx JL, Weisberger A, *et al.* Effect of adjunctive diclofenac with verteporfin therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: phase II study. *Retina* 2007;27(6):693-700.
157. Katome T, Naito T, Nagasawa T, Shiota H. Efficacy of combined photodynamic therapy and sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for age-related macular degeneration. *J Med Invest* 2009;56(3-4):116-9.
158. Hawkins B, Blackhurst DW, Schachat AP, Oik RJ, Novak MA, Maguire MG, *et al.* Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1109-14.
159. Hawkins BS, Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109(9):1232-41.
160. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, Aylward WG, Bandello F, Corcòstegui B, *et al.* Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(5):486-94.
161. Beatty S, Au Eong KG, McLeod D, Bishop PN. Photocoagulation of subfoveal choroidal neovascular membranes in age related macular degeneration: the impact of the macular photocoagulation study in the United Kingdom and Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1999;83(10):1103-4.
162. Schachat AP, Hawkins BS, Keller JA, Alexander J, Bloome MA, Elman MJ, *et al.* Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112(4):500-9.
163. Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;Issue 5:CD004004.
164. Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P, Thomas MA. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):387-407.
165. de Juan E, Fujii GY. Limited macular translocation. *Eye* 2001;15(3):413-23.
166. Macheimer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinopathy and macular relocation. II. A surgical approach for age-related macular degeneration ? *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231(11):635-41.
167. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(4):313-25.
168. Lüke M, Ziemssen F, Völker M, Altpeter E, Beutel J, Besch D, *et al.* Full macular translocation (FMT) versus photodynamic therapy (PDT) with verteporfin in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of a prospective, controlled, randomised pilot trial (FMT-PDT). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(6):745-54.
169. Falkner-Radler CI, Krebs I, Glittenberg C, Povazay B, Drexler W, Graf A, *et al.* Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomised clinical study. *Br J Ophthalmol* 2011;95(3):370-5.
170. Maaijwee K, Heimann H, Missotten T, Mulder P, Jousen A, van Meurs J. Retinal pigment and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration : long-term results. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(1):1681-9.
171. Hauptert CL, Mccuen BW, Jaffe GJ, Steuer ER, Cox TA, Toth CA, *et al.* Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001;131(2):208-15.
172. Le Mer Y. Reste-t-il des indications chirurgicales dans les DMLA ? *Réflexions Ophthalmol* 2011;146(16):13-7.
173. American Academy of Ophthalmology. Complementary therapy assessment apheresis for age-related macular degeneration . San Francisco: AAO; 2003.
174. Evans J, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;Issue 1.
175. Parodi MB, Virgili G, Evans JR. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 3:CD006537.

176. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334(18):1150-5.
177. Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group P. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330(15):1029-35.
178. Evans R. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 2:CD000254.
179. Age-Related Eye Disease Study Group, Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, Clemons TE, Gensler GR, *et al.* Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the age-related eye disease study. *AREDS report n° 25. Ophthalmology* 2009;116(2):297-303.
180. Age-Related Eye Disease Study Group, Forooghian F, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL, Chew EY. Visual acuity outcomes after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration. *AREDS report n° 27. Ophthalmology* 2009;116(11):2093-100.
181. Lamoureux EL, Hooper CY, Lim L, Pallant JF, Hunt N, Keeffe JE, *et al.* Impact of cataract surgery on quality of life in patients with early age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2007;84(8):683-8.
182. Hooper CY, Lamoureux EL, Lim L, Fraser-Bell S, Yeoh J, Harper CA, *et al.* Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37(6):570-6.
183. Rohart C, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Abitbol O, Badelon I, Chaine G. Chirurgie de la cataracte et dégénérescence maculaire liée à l'âge: bénéfique en termes d'acuité visuelle et de qualité de vie. Etude prospective. *J Fr Ophtalmol* 2008;31(6 Pt 1):571-7.
184. Klein R, Klein BE, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol* 2002;120(11):1551-8.
185. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Fondation de France, Holzschuch C, Allaire C, Bertholet L, Agius C, *et al.* Quand la malvoyance s'installe. Guide pratique à l'usage des adultes et de leur entourage. Saint-Denis: INPES; 2008.
186. Lacour M. Dysfonctionnement du système vestibulaire : compensation et rééducation. Marseille: Solal; 2001.
187. Cohen SY, Desmettre T. DMLA Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Guide à l'usage des patients et de leur entourage. Paris: Bash; 2003.
188. Corbé C. Basse vision et malvoyance. La prise en charge adaptative. *Points de Vue* 2001;(43):4-12.
189. Corbé C, Diard JP, Cohen SY, Orssaud C, Dauxerre C, Delhost B, *et al.* Basse vision et malvoyance (en dehors des aides optiques et de la prise en charge sociale). *Encycl Méd Chir Ophtalmol* 1999;21-850-E-15.
190. Holzschuch C, Mourey F, Manière D. Gériatrie et basse-vision. *Pratiques interdisciplinaires*. Paris: Masson; 2002.
191. Menu JP, de la Porte des Vaux C, Corbé C, Griffon P. Le malvoyant. Paris: Doin; 1996.
192. Viret J, Corbé C. Fonction visuelle et énergie de survie fonctionnelle. *Encycl Méd Chir Ophtalmol* 1996;21-850-E-30.
193. Cohen SY, Delhoste B, Beaunoir MP, Can F, Martin D, Pessana J. Guide pratique de rééducation des basses visions. Paris: Elsevier; 2000.
194. Corbé C, Menu JP, de la Porte des Vaux C, Holzschuch C. Bases d'une méthodologie d'évaluation et de rééducation de la vision fonctionnelle. *J Fr Orthoptique* 1993;(25):205-10.
195. Holzschuch C. Ergothérapie dans la réadaptation des personnes malvoyantes. In: Guide pratique de rééducation des basses visions. Paris: EMC; 2000. p. 280-93.
196. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol* 2004;122(5):750-7.
197. Age-Related Eye Disease Study Group, Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL. Risk factors for the incidence of Advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. *AREDS report n° 19. Ophthalmology* 2005;112(4):533-9.
198. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1193-6.
199. Eter N, Spaide RF. Comparison of fluorescein angiography and optical coherence tomography for patients with choroidal neovascularization after photodynamic therapy. *Retina* 2005;25(6):691-6.

Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à l'une ou plusieurs réunions de travail sont consultables sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de cette recommandation de bonne pratique :

- Association DMLA*
- Association basse vision
- Association Ophtabus*
- Association SOS Rétine
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)*

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations, afin de transmettre des noms de participants aux différents groupes ci-dessous :

- Académie d'ophtalmologie
- Société française d'ophtalmologie*
- Société française de la rétine*
- Syndicat national des ophtalmologistes de France*
- Collège des ophtalmologistes universitaires de France
- Club francophone des spécialistes de la rétine
- Réseau des sociétés scientifiques de médecine générale (Société française de médecine générale, Société de formation thérapeutique du généraliste, Société française de documentation et de recherche en médecine générale, Collège national des généralistes enseignants)*
- Société française de gériatrie et de gérontologie*
- Association française d'orthoptique*

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet

Groupe de travail

Pr Gilles Chaine, ophtalmologiste, Bobigny, président du groupe de travail

Dr Typhaine Grenet, ophtalmologiste, Paris, chargée de projet

Dr Huguette Lhuillier-Nkandjeu, épidémiologiste, Arzac, chargée de projet

Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet HAS, Saint-Denis

Dr Didier Barach, ophtalmologiste,
Saint-Brieuc

Dr Nathanaël Benhamou, ophtalmologiste,
Nice

Mme Claudine Devaux, représentante
d'usagers, Saint-Brieuc

Dr Mehdi El Harouchy, ophtalmologiste,
Condezaygues

Dr Jean-Louis Froideval, médecin généraliste,
Ambès

Dr Jean-François Girmens, ophtalmologiste,
Paris

Pr Laurent Kodjikian, ophtalmologiste, Lyon
Mme Joëlle Mallédant, représentante
d'usagers, Plouagat

Pr Solange Milazzo, ophtalmologiste, Amiens
Dr Sandrine Martinez, chef de projet HAS,
Saint-Denis

Dr Hessam Razavi, ophtalmologiste, Tours
Un représentant de l'ANSM, Saint-Denis*

Mme Brigitte Rousseau-Huvey, orthoptiste, Le
Kremlin-Bicêtre

(*) L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) n'endosse pas cette recommandation de bonne pratique

Groupe de lecture

Dr Michel Algan, ophtalmologiste, Nancy
Dr Béatrice Andrieux, ophtalmologiste, Saint-Brieuc
M. Raoul Auber, opticien, Carcassonne
Dr Lucie Aubert, gériatre, Paris
Dr Jean-Paul Bellamy, ophtalmologiste, Saint-Brieuc
Dr Mustapha Benchaboune, ophtalmologiste, Paris
Dr Pascale Benlian, génétique et lipidologie, Lille
Dr Marie Carole Boucher, ophtalmologiste, Montréal, Québec
Dr Laurent Castelnovo, ophtalmologiste, Strasbourg
Dr Salomon-Yves Cohen, ophtalmologiste, Paris
Dr Florence Coscas, ophtalmologiste, Paris
Dr Cécile Delcourt, épidémiologiste DMLA, Bordeaux
Dr Marie-Noëlle Delyfer, ophtalmologiste, Bordeaux
Dr Thomas Desmettre, ophtalmologiste, Lambersart
Dr François Devin, ophtalmologiste, Marseille
Dr Thierry Dubon, médecin généraliste, Bordeaux
Dr Ghislaine Ducos de Lahitte, ophtalmologiste, Toulouse
Dr Stéphane Dumas, ophtalmologiste, Lille
Mme Annie Fourier-Réglat, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Bordeaux
Dr Éric Frau, ophtalmologiste, Paris
Dr David Gaucher, ophtalmologiste, Strasbourg

Dr Corinne Gonzalez, ophtalmologiste, Toulouse
Dr Jean-Paul Héligon, ophtalmologiste, Château-Thierry
Dr Jean-Christophe Joyaux, ophtalmologiste, Fort-de-France
Mme Nadia Kebbal, orthoptiste, Colmar
Dr Thierry Koel, ophtalmologiste, Arbois
Pr Jean-François Korobelnik, ophtalmologiste, Bordeaux
Mme Sonia Kubryc, représentante d'usagers, Saint-Brieuc
Dr François Leboucq, ophtalmologiste, La Chartre-sur-le-Loir
Dr Valérie Le Tien, ophtalmologiste, Créteil
Dr Nicolas Levéziel, ophtalmologiste, Créteil
Dr Patrick Liozon, ophtalmologiste, Brive-la-Gaillarde
Mme Dominique Martin, orthoptiste, Paris
Dr Martine Mauget-Faÿsse, ophtalmologiste, Paris
Dr Dominique Pawlak, ophtalmologiste, Saint-Martin Boulogne
Dr Laurent Poirier, ophtalmologiste, Aire-sur-l'Adour
Dr Maddalena Quaranta-El Maftouhi, ophtalmologiste, Lyon
Dr Gabriel Quentel, ophtalmologiste, Paris
Dr Anne Robinet-Combes, ophtalmologiste, Brest
Dr Wilfried Roquet, ophtalmologiste, Clermont-Ferrand
Pr Ramin Tadayoni, ophtalmologiste, Paris*
Pr Laurent Teillet, gériatre, Paris
Dr Xavier Zanlonghi, ophtalmologiste, Nantes

(*) Expert ne souhaitant pas endosser cette recommandation de bonne pratique

Comité d'organisation

Dr Guy Aflalo, ophtalmologiste, Paris
Pr Gilles Chaine, ophtalmologiste, Bobigny
Pr Gabriel Coscas, ophtalmologiste, Noisy-le-Grand
Pr Catherine Creuzot-Garcher, ophtalmologiste, Dijon
Melle Anne Fays, ergothérapeute, Dijon
Dr Typhaine Grenet, ophtalmologiste, Bobigny
Mme Sonia Kubryc, représentante d'usagers, Saint-Brieuc

Dr Sandrine Martinez, chef de projet HAS, Saint-Denis
Un représentant de l'ANSM, Saint-Denis*
Dr Jean-Bernard Rottier, ophtalmologiste, Le Mans
Mme Monique Roux, représentante d'usagers, Montpellier
Pr Éric Souied, ophtalmologiste, Créteil
Pr Michel Weber, ophtalmologiste, Nantes

(*) L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) n'endosse pas cette recommandation de bonne pratique

Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet

Pr Christian Corbé, professeur en ophtalmologie, Paris

Mme Chantal Holzschuch, ergothérapeute, Dijon

Mme Corine Levindrey, ergothérapeute, Paris

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessous :

Mme Renée Cardoso, assistante documentaliste, HAS

Pr Christian Corbé, professeur en ophtalmologie, Paris

Mme Gersende Georg, chef de projet, HAS

Mme Laëtitia GourbaïL, assistante, HAS

Mme Virginie Henry, documentaliste, HAS

Mme Sladana Praizovic, assistante, HAS

Fiche descriptive

TITRE	Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Cette recommandation a pour objectif d'optimiser la stratégie diagnostique des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et d'homogénéiser les bonnes pratiques de prise en charge thérapeutique de la DMLA.
Patients ou usagers concernés	La recommandation concerne les patients ayant une DMLA avérée. Les autres atteintes dégénératives de la rétine, par exemple la rétinopathie diabétique, ne sont pas traitées dans cette recommandation.
Professionnel(s) concerné(s)	En premier lieu, les ophtalmologistes, les orthoptistes, les ergothérapeutes, les opticiens. Les recommandations concernent également les médecins généralistes, les gériatres et les professionnels de santé impliqués dans la compensation du handicap dû à la DMLA et les associations de patients intervenant dans le champ de la DMLA.
Demandeur	Direction générale de la santé et la Société française de gériatrie et gérontologie
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), Service bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Dr Joëlle Favre-Bonté, chef de projet, Service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS, sous la direction du chef de service (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mmes Laëtitia Gourbail et Sladana Praizovic Recherche documentaire : service documentation de la HAS (chef de service : Mme Frédérique Pagès)
Recherche documentaire	De janvier 1999 à août 2011 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique), réalisée par Mme Virginie Henry, avec l'aide de Mme Renée Cardoso (chef du Service documentation – information des publics : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Typhaine Grenet, ophtalmologiste, Paris, chargée de projet Dr Huguette Lhuillier-Nkandjeu, épidémiologiste, Arzac, chargée de projet
Participants	Sociétés savantes, comité d'organisation, groupe de travail (président : P ^f Gilles Chaine, ophtalmologiste, Bobigny), groupe de lecture : cf. liste des participants. Les participants au Comité d'organisation et au groupe de travail ont communiqué leur déclaration d'intérêts à la HAS.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur : www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Avis de la Commission des recommandations de bonne pratique Validation par le Collège de la HAS en juin 2012
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Recommandation et synthèse de la recommandation de bonne pratique téléchargeables sur : www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage - Résultats des cotations – Commentaires de la phase de lecture

