



Agence **N**ationale
d'**A**ccréditation et
d'**É**valuation en **S**anté

**TRAITEMENTS DE LA
DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE
LIÉE À L'ÂGE**

SEPTEMBRE 2001

**Service évaluation des technologies
Service évaluation économique**

Dans la même collection :

Radiologie conventionnelle numérique et développement des réseaux d'image - Janvier 1997

La chirurgie ambulatoire - Mai 1997

Les défibrillateurs cardiaques implantables - Juillet 1997

Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate – Mai 1998

Évaluation clinique et économique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnées obstructives du sommeil – Juin 1999

Évaluation clinique et économique des prothèses endoartérielles - Juin 1999

Évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques - Juin 1999

Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France – Juin 1999

Évaluation clinique des techniques de revascularisation transmyocardique par laser – Novembre 1999

Évaluation clinique et état du marché des appareils d'IRM à bas champ magnétique (< 0,5 tesla) – Novembre 1999

Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte – Février 2000

Évaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques – Mai 2000

Prothèses discales et arthroèses dans la pathologie dégénérative du rachis lombaire – Mai 2000

Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : <http://www.anaes.fr> ou <http://www.sante.fr>

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en janvier 2001. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 PARIS Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. :

Prix net : 100,00 F
15,25 €

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'ANAES évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général

GROUPE DE TRAVAIL

D^r Régis COCQUARD, oncologue, LYON
M^{me} Catherine DAUXERRE, orthoptiste, NÎMES
D^r Dominique DESLANDES, gériatre, LE MANS
P^r Benoît DE WAZIERES, gériatre, NÎMES
M^{me} Nathalie DUMARCET, médecin informations et recommandations thérapeutiques, AFSSAPS,
SAINT-DENIS
P^r Alain GAUDRIC, ophtalmologiste, PARIS
P^r Marie-Eve JOEL, économiste de la santé, PARIS
D^r Françoise KOENIG, ophtalmologiste, SAINT-ÉTIENNE
P^r Jean-François KOROBELNIK, ophtalmologiste, BORDEAUX
D^r Michel MARTIN, radiothérapeute, CRÉTEIL
M^{me} Cécile ROCHE, pharmacien évaluateur en ophtalmologie et oto-rhino-laryngologie, AFSSAPS,
SAINT-DENIS
P^r José SAHEL, ophtalmologiste, STRASBOURG
P^r Gisèle SOUBRANE, ophtalmologiste, CRÉTEIL
M^{me} Claudine TOURNIER, orthoptiste, BESANÇON

GROUPE DE LECTURE

D^r Michel ALGAN, ophtalmologiste, NANCY
M^{me} Julia BONASTRE, économiste, PARIS
D^r Salomon Yves COHEN, ophtalmologiste, PARIS
P^r Gabriel COSCAS, ophtalmologiste, CRÉTEIL
M. Bruno DELHOSTE, opticien, PARIS
D^r Didier MALTHIEU, ophtalmologiste, AMIENS
D^r Martine MAUGET-FAYASSE, ophtalmologiste, LYON
D^r Anne ROBINET, ophtalmologiste, BREST

L'analyse de la littérature clinique et sa rédaction ont été réalisées par le D^r Jean Doubovetzky sous la responsabilité du D^r Roselyne Delaveyne. L'analyse économique a été effectuée par M^{lle} Sylvie Grenèche, économiste. La partie technique a été effectuée par le D^r Jean-Robert Sitbon, ingénieur biomédical. Ce travail a été supervisé par le D^r Bertrand Xerri, responsable du service évaluation des technologies, et par M^{me} Catherine Rumeau-Pichon, responsable du service évaluation économique. La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Sylvie Lascols. Le secrétariat a été assuré par M^{me} Hélène Robert-Rouillac.

Nous tenons à remercier les membres du Conseil scientifique de l'ANAES, qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES | 10 |
| ARGUMENTAIRE..... | 16 |
| MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL..... | 17 |
| I. INTRODUCTION | 17 |
| II. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE..... | 17 |
| II.1. Partie clinique..... | 17 |
| II.2. Partie économique | 18 |
| III. MÉTHODE D'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE..... | 19 |
| PRÉSENTATION DE LA DMLA..... | 22 |
| I. DÉFINITION | 22 |
| II. ÉPIDÉMIOLOGIE..... | 23 |
| II.1. Prévalence de la DMLA | 23 |
| II.2. Incidence de la DMLA | 23 |
| II.3. Nombre de cas en France | 24 |
| III. HISTOIRE NATURELLE/PHYSIOPATHOLOGIE..... | 24 |
| III.1. Formes précoces | 24 |
| III.2. Formes évolutives | 25 |
| III.3. Conséquences sur la vision..... | 26 |
| III.4. Complications | 26 |
| III.5. Facteurs de risque..... | 27 |
| QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE DMLA | 29 |
| I. MÉTHODOLOGIE DES ÉTUDES | 29 |
| II. PRÉSENTATION DES ÉTUDES | 30 |
| III. ANALYSE DES RÉSULTATS..... | 30 |
| III.1. État de santé général..... | 30 |
| III.2. Comportement psychologique | 31 |
| III.3. Utilités | 32 |
| III.4. Activités de la vie quotidienne..... | 32 |
| III.5. Limites des études | 33 |
| III.6. Conclusion..... | 34 |

| | |
|---|-----------|
| ÉVALUATION FONCTIONNELLE ET TESTS DIAGNOSTIQUES | 36 |
| I. INTRODUCTION | 36 |
| II. TESTS FONCTIONNELS | 36 |
| II.1. Étude de l'acuité visuelle de loin | 37 |
| II.2. Étude de l'acuité visuelle de près | 38 |
| II.3. Limites de la mesure de l'acuité visuelle..... | 38 |
| II.4. Intérêt de la mesure d'acuité visuelle | 39 |
| II.5. Autres tests fonctionnels de la fonction visuelle | 39 |
| III. MESURES OBJECTIVES DE LA VISION ET QUALITÉ PERÇUE DE CETTE VISION..... | 40 |
| III.1. Acuité visuelle et autres mesures de la vision | 40 |
| III.2. La sensibilité au contraste..... | 41 |
| III.3. La vitesse de lecture..... | 41 |
| III.4. Conclusion et limites..... | 42 |
| IV. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES..... | 45 |
| IV.1. Ophtalmoscopie | 45 |
| IV.2. Biomicroscopie (ou lampe à fente)..... | 45 |
| IV.3. Imagerie chorioretinienne | 45 |
| PHOTOCOAGULATION AU LASER | 48 |
| I. INTRODUCTION | 48 |
| II. PARTIE TECHNIQUE..... | 48 |
| II.1. Principe..... | 48 |
| II.2. Évolution technologique des lasers | 49 |
| II.3. Mode d'application | 50 |
| II.4. Effets indésirables des lasers | 51 |
| II.5. Sécurité..... | 51 |
| III. ÉTAT DU MARCHÉ..... | 51 |
| III.1. Fournisseurs et nombre d'appareils présents en 2001 sur le marché français | 51 |
| III.2. Prix moyens des lasers en France | 52 |
| IV. ÉTUDES D'EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTS TYPES DE LASERS..... | 53 |
| IV.1. Laser argon bleu-vert conventionnel..... | 53 |
| IV.2. Laser monochromatique krypton rouge..... | 54 |
| IV.3. Comparaison des lasers argon et krypton..... | 54 |
| IV.4. Indications des lasers monochromatiques dans la DMLA exsudative | 55 |
| IV.5. Conclusion..... | 57 |
| IV.6. Autres techniques de photocoagulation au laser | 61 |
| IV.7. Autres types de lasers dans le traitement de la DMLA exsudative..... | 64 |
| IV.8. Traitement préventif des drusen par laser..... | 65 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| V. | CONCLUSION GÉNÉRALE SUR LES LASERS | 67 |
| | THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE..... | 68 |
| I. | INTRODUCTION | 68 |
| II. | PARTIE TECHNIQUE..... | 68 |
| II.1. | Principe..... | 68 |
| II.2. | Contraintes et limites | 68 |
| II.3. | Effets indésirables et interactions médicamenteuses | 69 |
| III. | ÉTUDES D'EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE..... | 70 |
| III.1. | Études pilotes | 70 |
| III.2. | Études à visée démonstrative | 71 |
| III.3. | Indications | 71 |
| IV. | CONCLUSIONS SUR LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE | 72 |
| | TRAITEMENTS CHIRURGICAUX..... | 74 |
| I. | INTRODUCTION | 74 |
| II. | PARTIE TECHNIQUE..... | 74 |
| II.1. | Chirurgie d'exérèse des membranes néovasculaires | 74 |
| II.2. | Translocation maculaire rétinienne | 75 |
| II.3. | Chirurgie des hématomas sous-rétiens..... | 75 |
| II.4. | Recherches thérapeutiques en cours | 75 |
| III. | ÉTUDES D'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX | 77 |
| III.1. | Exérèse des membranes néovasculaires | 77 |
| III.2. | Translocation maculaire rétinienne | 78 |
| III.3. | Chirurgie des hématomas sous-rétiens..... | 78 |
| III.4. | Recherches thérapeutiques en cours | 79 |
| IV. | CONCLUSION..... | 79 |
| | RADIOTHÉRAPIE EXTERNE..... | 81 |
| I. | INTRODUCTION | 81 |
| II. | PARTIE TECHNIQUE..... | 81 |
| II.1. | Principe..... | 81 |
| II.2. | Effets indésirables | 81 |
| III. | ÉTUDES D'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE..... | 83 |
| III.1. | Introduction | 83 |
| III.2. | Critique méthodologique..... | 83 |
| III.3. | Analyse des résultats | 84 |

| | |
|---|------------|
| IV. CONCLUSIONS SUR LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE..... | 85 |
| RÉÉDUCATION ORTHOPTIQUE ET AIDES VISUELLES | 87 |
| I. INTRODUCTION | 87 |
| II. LA RÉÉDUCATION ORTHOPTIQUE..... | 88 |
| II.1. Le bilan orthoptique initial..... | 88 |
| II.2. La séance de rééducation orthoptique..... | 88 |
| II.3. Évaluation de la rééducation orthoptique..... | 89 |
| III. LES AIDES VISUELLES | 91 |
| III.1. Principe..... | 91 |
| III.2. Évaluation des aides visuelles | 92 |
| IV. CONCLUSION | 95 |
| TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX ET AUTRES TYPES DE TRAITEMENTS..... | 97 |
| I. MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE GÉNÉRALE..... | 97 |
| I.1. Médicaments à visée vasculaire | 97 |
| I.2. Modificateurs de la réponse immunitaire | 97 |
| I.3. Vitamines | 98 |
| I.4. Zinc | 98 |
| II. AUTRES TYPES DE TRAITEMENTS | 98 |
| III. CONCLUSIONS SUR LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX..... | 99 |
| ASPECTS ÉCONOMIQUES | 100 |
| I. INTRODUCTION | 100 |
| II. ÉTAT DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES FRANÇAISES | 100 |
| III. ÉLÉMENTS DE COÛTS DES TRAITEMENTS ET DU SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE DMLA | 102 |
| IV. DONNÉES DE LA NOMENCLATURE..... | 103 |
| V. PRIX ET PRISE EN CHARGE DES AIDES VISUELLES | 105 |
| VI. COMMENTAIRES ET CONCLUSION | 106 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE..... | 107 |
| ANNEXE 1. GLOSSAIRE..... | 111 |
| ANNEXE 2. LA RÉTINE..... | 112 |

| | |
|---|------------|
| ANNEXE 3. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DMLA..... | 113 |
| ANNEXE 4. FACTEURS DE RISQUE..... | 114 |
| ANNEXE 5. ÉCHELLES DE QUALITÉ DE VIE..... | 115 |
| ANNEXE 6. DÉTAILS DES ÉTUDES DE QUALITÉ DE VIE..... | 117 |
| ANNEXE 7. TESTS D'ÉVALUATION DE L'ACUITÉ VISUELLE..... | 119 |
| ANNEXE 8. GÉNÉRALITÉS SUR LE LASER | 121 |
| ANNEXE 9. ÉTUDES NON RETENUES | 122 |
| ANNEXE 10. DESCRIPTIF DES AIDES VISUELLES | 124 |
| ANNEXE 11. PRIX DES AIDES VISUELLES | 125 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 126 |

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

État de la question et objectifs du rapport

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative rétinienne invalidante, d'évolution chronique, qui débute après l'âge de 50 ans. Elle provoque une dégénérescence des cellules photoréceptrices de la macula (zone centrale de la rétine). Lorsque les lésions atteignent la fovea (centre de la macula), elles entraînent une perte de la vision centrale (scotome). Trois formes de DMLA ont été décrites : 1) la forme précoce (25 % des cas) caractérisée par la présence de drusen séreux sous la macula associés à des anomalies de l'épithélium rétinien ; 2) la forme atrophique (60 % des cas) caractérisée par des altérations de l'épithélium pigmentaire et un amincissement de la rétine maculaire consécutif à l'évolution des drusen ; 3) la forme exsudative (15 % des cas) caractérisée par le développement de néovaisseaux choroïdiens sous la macula, qui peuvent être extra, juxta ou rétrofovéolaires. 80 % de ces néovaisseaux sont dits occultes, car ils ne sont pas visibles en angiographie à la fluorescéine. La DMLA représente la cause principale de malvoyance dans les pays industrialisés chez l'adulte, l'acuité visuelle devenant inférieure à 1/10^e en 1 à 10 ans. Sa prévalence serait estimée comprise entre 1 et 2 % entre 50 et 60 ans, et supérieure à 50 % après 80 ans. En France il a été estimé que la DMLA provoquerait une atteinte visuelle chez 800 000 à 1 million de personnes, et serait responsable de 3 000 nouveaux cas par an.

L'ANAES a été saisie par la CANAM (Caisse d'assurance maladie des professions indépendantes) afin d'évaluer les traitements utilisés dans la DMLA : photocoagulation au laser, thérapie photodynamique, thérapie transpupillaire, chirurgie, radiothérapie externe, traitements médicamenteux, rééducation orthoptique et aides visuelles. Les questions suivantes ont été discutées : quelle est l'efficacité de ces traitements ? Quels sont leurs effets secondaires ? Quelles sont leurs indications respectives ? Quel est le retentissement de la DMLA sur la qualité de vie des patients ? Quels sont les coûts associés à la prise en charge de la DMLA en France ? Sur quels points les données sont-elles manquantes ?

La photocoagulation au laser

Le traitement laser a pour but d'occlure les néovaisseaux par une élévation thermique tissulaire. Différents types de lasers sont disponibles : argon conventionnel bleu-vert, argon vert ou krypton rouge monochromatiques, à colorant, YAG à fréquence doublée, à diodes émettant dans l'infrarouge. Ils sont proposés dans la forme exsudative de la DMLA afin de stopper le développement des néovaisseaux.

- *Limites et contraintes.* La quantité d'énergie efficace au niveau de la rétine dépend de la longueur d'onde du laser utilisé, de l'âge du sujet, et de l'effet de diffraction lié à l'opalescence des milieux (cornée, cristallin, vitré).
- *Les effets indésirables* sont immédiats à type d'éblouissement persistant, de douleur de faible intensité, de malaise vagal ; ou retardés à type d'occlusion vasculaire, de lésion de la rétine sensorielle avec déficits fasciculaires.
- *Les études d'efficacité.* Les premières études au début des années 70 utilisaient des lasers à argon bleu-vert, qui ont été remplacés à partir des années 80 par les lasers monochromatiques krypton rouge et argon vert. Ces études ont montré la supériorité à long terme de la photocoagulation des néovaisseaux juxta et extrafovéolaires sur l'absence de traitement, en terme de ralentissement de la dégradation de l'acuité visuelle. Lorsque les néovaisseaux sont rétrofovéolaires, la photocoagulation directe provoque un scotome

au niveau de la zone traitée. Une alternative possible consiste en une photocoagulation périfovéolaire, technique utilisée par certaines équipes françaises qui aurait des effets indésirables moindres, mais dont l'efficacité est moins bien démontrée. La comparaison entre lasers argon vert et krypton n'a montré aucune différence en terme d'efficacité. Les autres types de lasers sont en cours d'évaluation. Le traitement des drusen par laser a été évalué par des études pilotes qui, étant donné leurs résultats controversés, doivent être considérées comme expérimentales. La possibilité de visualiser les néovaisseaux occultes grâce à l'angiographie au vert d'indocyanine devrait étendre les indications de la photocoagulation au laser. Des études sont en cours de développement. *Dans l'attente des résultats de ces études, la photocoagulation au laser reste en 2001 la meilleure indication thérapeutique des formes exsudatives de DMLA avec néovaisseaux extra et juxtafovéolaires visibles.*

La thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique consiste en l'injection intraveineuse d'une substance photosensibilisante, la vertéporfine, qui se fixe préférentiellement dans les néovaisseaux, suivie d'une photo-illumination laser. Les indications validées dans l'autorisation de mise sur le marché obtenue en 2000 étaient le « traitement de la DMLA chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible ».

- *Limites et contraintes.* Pendant les 48 heures qui suivent l'injection de vertéporfine, les patients doivent éviter de s'exposer au rayonnement solaire et aux éclairages de forte intensité. Ils doivent porter un bracelet d'identification spécifique et des lunettes de protection fournies par leur praticien.
- *Les effets indésirables* sont principalement oculaires à type d'altérations transitoires de la vision, mais certains effets systémiques (nausées, douleurs lombaires, asthénie) et locorégionaux (douleur et œdème au point d'injection) ont également été observés.
- *Les études d'efficacité.* La thérapie photodynamique est une technique d'efficacité démontrée sur la base des résultats à 2 ans, en terme de ralentissement de la dégradation de l'acuité visuelle. Cependant, *on manque en 2001 de données de suivi à long terme, et aucun essai n'a comparé la thérapie photodynamique à la photocoagulation au laser dans la mesure où leurs indications ne se recouvrent pas.*

La thermothérapie transpupillaire

La thermothérapie transpupillaire utilise un laser à diodes dont le rayonnement est proche de l'infrarouge. La faible hyperthermie induite par ce type de laser provoquerait une fibrose des membranes néovasculaires. Il en résulterait une diminution des phénomènes d'exsudation.

- *Effets secondaires, limites et contraintes.* La technique étant relativement récente, on manque de données sur les effets secondaires, les limites et les contraintes de la thermothérapie transpupillaire en 2001.
- *Les études d'efficacité.* Deux études préliminaires non comparatives et une étude rétrospective ont montré la faible efficacité de cette technique. Une étude comparative randomisée thermothérapie transpupillaire *versus* observation est en cours de développement et devrait prendre fin en 2002. *Des études comparant la thermothérapie transpupillaire à la photocoagulation au laser et à la thérapie photodynamique sont nécessaires pour préciser la place de cette nouvelle technologie.*

Les traitements chirurgicaux

Différents types de traitements chirurgicaux ont été évalués dans la DMLA : la chirurgie d'exérèse des membranes néovasculaires et la translocation maculaire rétinienne. Les greffes d'épithélium pigmentaire, de photorécepteurs ou de rétine artificielle, et les implants cristalliniens sont en 2001 des techniques expérimentales en cours d'évaluation.

- *Les effets indésirables* dépendent de la technique utilisée. L'aggravation d'une cataracte, un décollement de rétine, une prolifération vitéo-rétinienne, ont pu être observés. Les risques infectieux et anesthésiques inhérents à tout acte de chirurgie sont à prendre en compte.
- *Les études d'efficacité.* La recherche bibliographique n'a identifié aucune étude comparant la chirurgie soit à l'abstention thérapeutique, soit à un autre type de traitement. Les seules études disponibles sont des séries de cas rétrospectives de qualité méthodologique médiocre portant sur des effectifs de petite taille. L'analyse des résultats de ces séries met en évidence la variabilité (amélioration ou dégradation importante de l'acuité visuelle) des résultats obtenus. *Si la chirurgie de la DMLA semble techniquement intéressante, son intérêt fonctionnel reste à évaluer en 2001.*

La radiothérapie externe

La radiothérapie dans la DMLA utilise soit une irradiation par photons gamma ou par électrons produits par un accélérateur linéaire, soit une irradiation par protons produits par un cyclotron. De nombreuses techniques ont été décrites dans la littérature, en particulier la technique du faisceau latéral et la technique de l'arc-thérapie latérale.

- *Limites et contraintes.* Les contraintes de la radiothérapie sont la nécessité de fractionner l'irradiation en utilisant la dose la plus faible possible, de façon à minorer le risque d'effets indésirables, dont le pronostic visuel est sévère et non accessible à la thérapeutique.
- *Les effets indésirables* sont une rétinopathie radique, une atteinte de la choroïde, une neuropathie optique, un glaucome, pour lesquels un effet dose a été démontré.
- *Les études d'efficacité.* La radiothérapie externe a fait l'objet de cinq études comparatives randomisées, deux *versus* placebo (irradiation fictive) et trois *versus* observation simple. Malgré une méthodologie de bonne qualité et un nombre suffisant de patients inclus dans trois de ces quatre études, l'efficacité de la radiothérapie externe pour prévenir la baisse d'acuité visuelle consécutive à la présence de néovaisseaux rétrofovéolaires non accessibles à un traitement par laser n'a pu être démontrée. L'analyse des données suggère au contraire que, même si les protocoles employés avaient une efficacité, celle-ci serait très probablement de faible ampleur. De plus, une étude non randomisée comparant la radiothérapie à la photocoagulation périfovéolaire a montré la supériorité du traitement par laser. *En 2001, la radiothérapie, dans la DMLA, ne peut être considérée comme un traitement d'efficacité démontrée.*

Traitements médicamenteux

De nombreux médicaments ont été proposés dans le traitement de la DMLA : médicaments à visée vasculaire, à visée antioxydante, modificateurs de la réponse immunitaire. En France, aucun de ces traitements n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement spécifique de la DMLA. Des études sont actuellement en cours pour évaluer de nouvelles classes pharmaceutiques (antifacteurs de croissance, anti-intégrines, DHEA). *En 2001, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans la DMLA.*

Rééducation orthoptique, aides visuelles et attente des patients

- *La rééducation orthoptique et les aides visuelles* sont utilisées afin de développer et utiliser au mieux les capacités visuelles fonctionnelles restantes et permettre au patient de conserver le plus longtemps possible son autonomie malgré son handicap visuel. La rééducation est proposée au décours d'un bilan orthoptique spécifique et 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. La recherche bibliographique a identifié une seule étude comparative randomisée de qualité méthodologique médiocre sur l'efficacité de la rééducation orthoptique et aucune sur la pertinence d'utilisation des aides visuelles dans la DMLA. En particulier, il n'a pas été identifié d'étude comparative des différentes aides visuelles, ni d'analyse de leur fréquence d'utilisation. Les aides visuelles peuvent être optiques ou non optiques et ont pour fonction d'agrandir les images rétinienne, d'améliorer leur définition en modifiant les conditions de contraste et d'éclairement.
- *Les attentes des patients* peuvent varier, à acuité visuelle comparable, d'un individu à l'autre. Trois études de qualité méthodologique moyenne ont évalué l'intérêt de la rééducation orthoptique, la satisfaction des patients, la fréquence d'utilisation des aides visuelles et le bénéfice fonctionnel. La motivation des patients, la définition précise de leurs besoins et le savoir-faire des thérapeutes sont les principales sources de réussite de la rééducation. Les aides visuelles ont une utilité démontrée dans les activités quotidiennes des patients, en particulier pour maintenir une capacité de lecture. C'est en général l'aide visuelle la plus simple qui sera la plus utilisée.

Idéalement les patients atteints de DMLA devraient être pris en charge par des équipes pluridisciplinaires comprenant : des ophtalmologistes, des orthoptistes, des opticiens, des ergothérapeutes, des psychologues, des instructeurs en locomotion et des « avjistes ».

Qualité de vie des patients

La DMLA représente une source importante d'angoisse et entraîne une réduction des capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne. La connaissance du retentissement du déficit visuel sur la qualité de vie des patients, sur leur comportement psychologique et sur leur capacité à réaliser les activités quotidiennes est limitée. En utilisant différentes échelles d'évaluation de la qualité de vie, génériques ou spécifiques, quelques études ont montré que la détérioration de la qualité de vie des patients dépendait du degré d'atteinte visuelle (monoculaire ou binoculaire) et de la durée de la maladie. Les décisions relatives au traitement des patients reposent actuellement sur des mesures objectives de leur vision et notamment sur la mesure de l'acuité visuelle. Pourtant, selon certaines études, celles-ci ne reflètent pas toujours la vision réelle des patients et leur perception de la qualité de cette vision. *Il est important de développer des outils permettant de quantifier la performance visuelle subjective des patients, afin de leur proposer une prise en charge optimale.*

Aspects économiques

La déficience visuelle a d'importantes répercussions socio-économiques. Au-delà du coût des soins liés à la prise en charge des patients et du coût de la rééducation, les coûts indirects résultant de la perte de productivité des patients actifs ou de la dépendance des personnes âgées sont élevés. On ne dispose pas de données précises sur le retentissement économique et social de la DMLA. Aucune donnée ne permettant d'estimer avec précision l'état des pratiques professionnelles en France, l'évaluation des dépenses engagées pour le traitement de la DMLA est d'autant plus difficile. Des évaluations économiques sont donc nécessaires, en particulier la comparaison du coût des techniques, l'estimation du coût du suivi des patients et

surtout la mise en relation de ces coûts avec l'impact sur la qualité de vie en fonction de la stratégie de prise en charge. Par ailleurs, il faudrait estimer dans quelle mesure l'apparition de traitements innovants pourrait faire évoluer le coût de prise en charge globale de ces patients.

En conclusion, seule une petite minorité de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement (15 % des formes néovasculaires). Ce traitement n'est pas un traitement curatif définitif puisque la maladie ne cesse d'évoluer, et les patients devront être surveillés tout au long de leur vie. Ceci explique pourquoi les recherches sont nombreuses et pourquoi les patients se voient proposer d'autres alternatives (techniques émergentes ou modifications de techniques d'efficacité reconnue). Ces nouvelles thérapeutiques devraient toujours être proposées sous la forme de protocoles de recherche clinique de bonne qualité méthodologique. En l'état actuel des connaissances, le traitement des formes exsudatives de DMLA répond au schéma suivant :

- en cas de lésion périfovéolaire, le traitement de choix en 2001 est la photocoagulation au laser, dont les effets à long terme sont mieux connus ;
- en cas de lésion rétrofovéolaire, le seul traitement applicable est la thérapie photodynamique. Lorsque l'acuité visuelle est $\leq 2/10$, les indications respectives du laser et de la thérapie photodynamique ne sont pas clairement démontrées.

Un certain nombre de questions restent en suspens :

- Quelle est la place respective de chacun des traitements, en particulier, quelle est l'efficacité de la thérapie photodynamique par comparaison à la photocoagulation au laser ?
- Quelle est la proportion de sujets traités pour lesquels l'acuité visuelle est stabilisée ou pour lesquels les néovaisseaux ne récidivent pas à long terme ?
- Quels sont la qualité de vie et le niveau de vision fonctionnelle des patients traités ?
- Quels sont les coûts de la DMLA non traitée et le rapport coût-avantage des différents traitements ainsi que de l'état des pratiques professionnelles françaises ?
- Quel est l'intérêt d'un dépistage de la DMLA et quelles sont les méthodes à utiliser ?

Perspectives

- Des recommandations des sociétés savantes faisant suite à une conférence de consensus permettraient aux professionnels de santé de définir une réelle stratégie de prise en charge des patients atteints de DMLA en France.
- Une enquête nationale effectuée *via* un questionnaire adressé à l'ensemble des ophtalmologistes et des professionnels travaillant en centre de rééducation permettrait d'évaluer les pratiques professionnelles françaises.
- L'appréciation de la qualité de vie est un critère principal à évaluer en ce qui concerne les traitements de la DMLA.
- La mise en place de structures en réseau impliquant des équipes pluridisciplinaires permettrait-elle une prise en charge optimisée des patients atteints de DMLA ?
- L'amélioration de l'information donnée au médecin généraliste et au gériatre permettrait de favoriser une meilleure prise en charge des patients. De même une information claire et complète sur la pathologie et les aides disponibles doit être donnée au patient.
- Des études économiques devraient être conduites afin d'évaluer le coût total de la DMLA en France pour la collectivité ainsi que pour les patients et leur famille pour lesquels la maladie peut avoir des répercussions financières importantes.

- De nombreuses études sont actuellement en cours de développement, en particulier en ce qui concerne les nouvelles thérapeutiques. Une réactualisation des données de ce rapport est à envisager dans les trois prochaines années.

ARGUMENTAIRE

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative rétinienne qui représente la cause principale de malvoyance dans les pays industrialisés chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Deux formes ont été décrites : la forme atrophique, d'évolution lente (sur des années), et la forme exsudative, dont l'évolution peut être très rapide, faisant perdre la vision centrale en quelques semaines ou mois. La gravité du handicap entraîné par la DMLA n'est pas toujours ressentie par le patient dans sa forme initiale, ou par son entourage dans sa forme évoluée. En effet, même des patients qui ne peuvent plus lire, écrire, se livrer à leurs activités quotidiennes, ou simplement reconnaître des visages, peuvent continuer à se déplacer sans aide, grâce aux capacités fonctionnelles de la rétine périphérique.

En 2001, les traitements seraient sans efficacité démontrée sur la forme atrophique, et dans la forme exsudative, ils permettraient seulement de ralentir la dégradation de la vision chez un pourcentage restreint de patients. Dans ce contexte, le rapport « Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge » a été réalisé à la demande de la CANAM (Caisse d'assurance maladie des professions indépendantes) et a pour objectifs d'évaluer les différents traitements de cette maladie, leur efficacité et leur sécurité. La Direction générale de la santé a également souhaité que soit fait le point sur les thérapeutiques émergentes dans le domaine de la DMLA.

En accord avec le groupe de travail, il a été décidé de se limiter à une évaluation de l'efficacité, la sécurité et le coût des traitements actuellement en cours et des thérapeutiques innovantes dans la DMLA. Ce rapport a donc évalué de manière aussi exhaustive que possible les traitements suivants : la photocoagulation au laser, la thermothérapie transpupillaire, la thérapie photodynamique, la chirurgie, la radiothérapie externe, les traitements médicamenteux, la rééducation orthoptique, et les aides visuelles. L'objectif de l'évaluation des traitements de la DMLA a été de répondre aux questions suivantes :

- Quelle est l'efficacité des traitements sur les signes cliniques et fonctionnels de la DMLA ?
- Quels sont les effets indésirables de ces différents traitements ?
- Quelles sont les indications respectives de ces différents traitements ?
- Quels sont les éléments indispensables du bilan avant traitement et de la surveillance post-traitement ?
- Quelle est la place de la rééducation orthoptique ?
- Quel est le coût de la DMLA non traitée en France ?
- Quels sont les coûts respectifs des différents types de traitements ?
- Sur quels points les données sont-elles manquantes ?
- Quelle est la qualité de vie des patients atteints de DMLA et comment l'évaluer ?

MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL

I. INTRODUCTION

La méthode de travail de l'ANAES se fonde sur l'analyse de la littérature et sur des entretiens avec les membres d'un groupe de travail. Cette méthode permet ainsi de faire la synthèse des informations à un moment donné.

Les principales sociétés scientifiques pouvant être concernées par le sujet ont été consultées afin qu'elles proposent des experts susceptibles de participer au groupe de travail. Dans ce groupe de travail constitué de 14 personnes de diverses compétences, la répartition géographique et la parité du type de spécialité exercée (médecins ophtalmologistes, médecins gériatres, chirurgiens, radiothérapeutes, orthoptistes) ont été prises en compte.

Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, nous avons rédigé un document de travail exposant la problématique, la méthodologie et les résultats de l'analyse des études publiées. Ce document a été discuté lors de deux réunions de travail, au cours desquelles une synthèse des remarques et des conclusions a été proposée. En complément, un groupe de relecture a critiqué et commenté le document final.

II. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

II.1. Partie clinique

Les bases MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library* ont été interrogées pour la période janvier 1990-juillet 2001 et les recherches limitées aux publications françaises et anglaises.

Les termes de base :

Retina macula age related degeneration OU *Retina macula degeneration* OU *Macular degeneration*

ont été combinés avec :

▶ **Épidémiologie**

Epidemiology : 55 références ont été obtenues dans MEDLINE, 1 dans HealthSTAR, 32 dans EMBASE.

▶ **Recommandations**

Practice guideline OU *guideline* OU *Health practice guideline* OU *Recommendation* (titre) OU *Consensus development conference* OU *Consensus conference* (titre) : 5 références ont été obtenues dans MEDLINE, 14 dans EMBASE.

▶ **Méta-analyses**

Meta analysis OU *Review literature* OU *Systematic review* : 3 références ont été obtenues.

▶ **Diagnostic**

Diagnosis OU *Screening* : 117 références ont été obtenues dans MEDLINE, 30 dans HealthSTAR, 180 dans EMBASE.

▶ **Études comparatives**

*Randomized controlled trial** OU *Double-blind method* OU *Double blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomization* OU *Random** (titre) OU *versus* (titre) OU *Controlled study* OU *Comparative study* OU *Comparison* : 101 références ont été obtenues dans MEDLINE, 1 dans HealthSTAR, 262 dans EMBASE, 83 études contrôlées ont été identifiées à partir du *Cochrane Controlled Trials Register*.

Des recherches complémentaires ont été effectuées sur les points suivants

Les termes de base ont été combinés avec :

▶ **Traitements chirurgicaux**

Surgery OU *Graft* OU *Transplant** OU *Translocation* (dans le texte) : 224 références ont été obtenues dans MEDLINE, 1 dans HealthSTAR, 144 dans EMBASE.

▶ **Thérapie génique**

Gene therapy : 6 références ont été obtenues dans MEDLINE, 7 dans EMBASE.

▶ **Aspects techniques**

Instrumentation OU *Equipment design* OU *Device* OU *Surgical equipment* : 38 références ont été obtenues dans MEDLINE, 46 dans HealthSTAR, 16 dans EMBASE.

▶ **Validité des échelles d'acuité visuelle**

(Visual acuity OU *Vision test*)* ET *(Diagnostic value* OU *Sensitivity and specificity* OU *Quality control* OU *Reference standards* OU *Diagnostic errors* OU *False negative reactions* OU *False positive reactions* OU *Observer variation* OU *Reproducibility of results* OU *Reproducibility* OU *Reliability* OU *Predictive value of tests* OU *Quality assurance, health care*) : 92 références ont été obtenues dans MEDLINE, 29 dans EMBASE.

▶ **Rééducation**

Rehabilitation OU *Orthoptics* : 25 références ont été obtenues dans MEDLINE, 17 dans EMBASE.

▶ **Littérature française**

Les termes *Dégénérescence maculaire* (dans le titre) OU (*Dégénérescence* ET *Macula*) ont été recherchés dans PASCAL de 1990 à 2000 : 101 références ont été obtenues.

II.2. Partie économique

▶ **Études de coûts**

Les termes de base ont été combinés avec les termes économiques suivants :
Cost allocation OU *Cost-benefit analysis* OU *Cost control* OU *Cost of illness* OU *Cost saving** OU *Costs and cost-analysis* OU *Cost* OU *Cost benefit analysis* OU *Cost effectiveness analysis* OU *Economic value of life* OU *Health care cost** OU *Health economic** OU *Economic aspect* OU *Hospital cost** OU *Hospital charge** OU *Economics, hospital* OU *Financial management, hospital* OU *Hospital billing* OU *Hospital finance* OU *Hospital running cost** OU *Pharmacoeconomics* OU *Economic** (dans le titre) : sans limitation de dates ni de langues, 15 références ont été obtenues dans MEDLINE, 3 dans HealthSTAR, 25 dans EMBASE.

► **Études de coûts par technique (recherche non limitée à la DMLA)**

Les termes économiques ont été combinés avec :

Diagnostic (angiographie, mesure acuité visuelle)

Indocyanine green angiography OU *Fluorescein angiography* OU *Retina fluorescein angiography* OU *Retina angiography* OU *Vision test** : 66 références ont été obtenues dans MEDLINE, 9 dans HealthSTAR, 44 dans EMBASE.

Photocoagulation au laser

Laser coagulation OU *laser photocoagulation* (dans le texte) : 41 références ont été obtenues dans MEDLINE, 4 dans HealthSTAR, 65 dans EMBASE.

Thérapie photodynamique

Photodynamic therapy : 24 références ont été obtenues dans MEDLINE, 41 dans EMBASE.

Radiothérapie

Radiotherapy ET (*Retina* OU *Macula* OU *Eye* OU *Ophthalmolog**) : 6 références ont été obtenues dans MEDLINE, 15 dans EMBASE.

Chirurgie

(*Surgery* OU *Graft* OU *Transplant** OU *Prosthesis*) ET (*Retina* OU *Macula* OU *Eye* OU *Ophthalmolog**) : 9 références ont été obtenues dans MEDLINE, 42 dans EMBASE.

Aides visuelles

*Visual aid** : 2 références ont été obtenues dans MEDLINE, 9 dans EMBASE.

► **Satisfaction du patient/qualité de vie**

Les termes de base ont été combinés avec *Patient satisfaction* OU *Quality of life* : 15 références ont été obtenues dans MEDLINE, 2 dans HealthSTAR, 13 dans EMBASE.

Satisfaction du patient/qualité de vie et chirurgie ophthalmique

Les termes : *Surgery* ET (*Retina* OU *Macula* OU *eye* OU *ophthalmology*) ont été combinés avec *Patient satisfaction* OU *Quality of life* : 18 références ont été obtenues dans MEDLINE, 21 dans EMBASE.

Satisfaction du patient/qualité de vie et traitement par photocoagulation au laser

Les termes : *Laser coagulation* OU *laser photocoagulation* ont été combinés avec *Patient satisfaction* OU *Quality of life* : 5 références ont été obtenues dans MEDLINE, 12 dans EMBASE.

Dépendance/activités de la vie quotidienne

Les termes de base ont été combinés avec *Activities of daily living* OU *Daily life activity* OU *Home care services* OU *Home care services, hospital-based* OU *Home nursing* OU *Home health aides* OU *Home care* OU *Social care* OU *Dépendance* OU *Autonomie* : 12 références ont été obtenues dans MEDLINE, 1 dans HealthSTAR, 2 dans EMBASE, 1 dans PASCAL.

III. MÉTHODE D'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Une recherche documentaire depuis 1990 par interrogation systématique des banques de données a été effectuée. Les sommaires des principales revues concernées par le sujet ont été systématiquement consultés. Les membres du groupe de travail ont transmis leurs articles et données complémentaires. Des grilles de lecture (Guide méthodologique, analyse de la littérature et gradation des recommandations. ANAES, janvier 2000) destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve

scientifique des documents ont été utilisées en première intention. Les documents ont été classés selon les grilles en différentes catégories. L'analyse des articles a été faite en vérifiant qu'ils comportaient les informations permettant de répondre aux questions suivantes : les études comparatives étaient-elles randomisées ? La méthodologie était-elle explicitée de façon suffisamment précise ? La réalisation de l'étude était-elle conforme au protocole initialement décrit ? Les patients étaient-ils tous traités de la même façon ? Les populations étaient-elles clairement décrites ?

— *Descriptif de la littérature*

La littérature sur la DMLA (tous sujets confondus) est abondante, avec 81 % des références entre 1990 et 2000 (*tableau 1*). La recherche documentaire effectuée depuis 1990 a permis de sélectionner 1 749 références qui se répartissaient de la manière suivante (*tableau 2*). La lecture des résumés de ces 1 749 articles a permis de faire une seconde sélection de 732 références qui ont été commandées et analysées plus en détail. Sur la base de cette analyse de la littérature une synthèse des données validées a été rédigée. Les groupes de travail, puis de lecture ont critiqué et argumenté le rapport.

Tableau 1. Nombre de références trouvées dans les banques bibliographiques* depuis 1970.

| Période de recherche | Nombre de références trouvées |
|----------------------|-------------------------------|
| 1970-1979 | 181 |
| 1980-1989 | 443 |
| 1990-1995 | 854 |
| 1996-2000 | 1 858 |
| Total | 3 336 |

* MEDLINE, HealtSTAR, EMBASE et PASCAL.

Tableau 2. Nombre de références identifiées dans les bases de données informatisées*.

| Thèmes de recherche | Période de recherche | | |
|------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|
| | 1990-2000 | 1995-2000 | 1990-1994 |
| Revue de synthèse** | 1 % | - | - |
| Épidémiologie | 5 % | 88 | - |
| Échelles visuelles | 4 % | 62 | - |
| Laser argon | 3 % | 39 | 20 |
| Laser krypton | 2 % | 19 | 22 |
| Chirurgie | 35 % | 468 | 127 |
| Thérapie photodynamique | 3 % | 56 | 3 |
| Radiothérapie | 7 % | 114 | 5 |
| Angiographie à la fluorescéine | 26 % | 352 | 109 |
| Angiographie au vert d'indocyanine | 14 % | 218 | 25 |

(*) MEDLINE, HealtSTAR, EMBASE et PASCAL. Pour la période 1990-2000, les références sont exprimées en pourcentage du nombre total, soit 1 749 ; (**) calculé uniquement pour la période 1990-2000.

— *Méthodologie des études d'efficacité*

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement repose sur l'analyse des études comparatives de bonne qualité méthodologique. Pour qu'une étude comparative soit de fort niveau de preuve, un certain nombre de critères doivent être respectés :

- être de taille suffisamment importante pour avoir une puissance statistique suffisante et détecter une différence dans le critère de jugement principal défini ;
- l'analyse des résultats doit être faite en intention de traiter. C'est-à-dire que tous les patients doivent être inclus dans l'analyse, y compris ceux qui n'auraient pas

reçu le traitement prévu dans le groupe où ils avaient été affectés, et ceux qui n'auraient pas participé à l'étude jusqu'à son terme ;

- être randomisée, les traitements devant être attribués de manière aléatoire ;
- comprendre un groupe contrôle auquel les groupes traités seront comparés ;
- l'insu doit être respecté, de façon que, au minimum, le patient ne sache pas dans quel groupe il a été randomisé.

Ces conditions idéales ne sont pas toujours remplies et les études analysées comportent alors un certain nombre de biais.

- *Études comparatives non randomisées* : la non-randomisation d'une comparaison peut résulter de 2 situations cliniquement différentes. Dans le premier cas, il s'agit d'estimer une efficacité relative le plus rapidement possible. Dans le second cas, l'absence de randomisation est dictée par des critères logistiques et/ou éthiques. En l'absence de randomisation les groupes sont totalement distincts et non comparables. L'étude ne permet pas d'attribuer l'efficacité observée au traitement. Cependant, l'analyse des résultats de ces études est nécessaire à l'argumentation des études comparatives randomisées.
- *Séries de cas prospectives* : dans ces séries l'adaptation du choix thérapeutique se fait en fonction de chaque sujet et non en fonction d'un groupe de sujets.
- *Études rétrospectives* : les études rétrospectives comparent des sous-groupes constitués généralement *a posteriori*, et ces comparaisons multiples diminuent la puissance de l'étude et majorent le risque d'erreur *alpha*.

D'autres limites méthodologiques et statistiques spécifiques à la DMLA pouvaient gêner l'interprétation des résultats.

- La significativité statistique n'implique pas toujours une significativité clinique. Par exemple, une amélioration de l'acuité visuelle moyenne d'un groupe traité de moins de 1 ligne sur l'échelle de Snellen est considérée comme sans intérêt clinique (cette différence est de l'ordre de l'erreur de la mesure sur cette échelle).
- La durée de suivi est relativement brève et le nombre de perdus de vue important. En effet la DMLA touchant essentiellement le sujet âgé, le risque de décès lié à une pathologie intercurrente est relativement élevé.
- L'appréciation de la qualité de vie fait défaut dans ces études d'efficacité. Le retentissement fonctionnel de la DMLA sur le sujet et ses activités quotidiennes varie d'un sujet à l'autre en fonction de critères qui seront discutés dans le rapport.

PRÉSENTATION DE LA DMLA

*Les thèmes abordés dans ce chapitre, qui ne sont pas spécifiquement l'objet du rapport, ne sont pas fondés sur une revue systématique et exhaustive de la littérature. Les données ont été extraites de revues de synthèse (1-5) . Elles paraissent utiles à la compréhension des données et discussions concernant le rôle des différents traitements de la DMLA. Pour tous les mots indexés dans le texte avec un *, une définition est donnée dans le glossaire situé en annexe 1.*

I. DÉFINITION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie chronique évolutive et invalidante. Elle atteint de manière sélective la macula, partie centrale de la rétine qui correspond à l'endroit où l'acuité visuelle est maximale, en provoquant une dégénérescence des cellules visuelles rétinienne.

Elle est classée par l'Organisation mondiale de la santé (code CIM-10 : H35.3) dans les dégénérescences de la macula* et du pôle postérieur de la rétine (6).

La définition utilisée par la Société française d'ophtalmologie est essentiellement clinique : « Ensemble des lésions de la région maculaire, dégénératives, non inflammatoires, acquises, survenant sur un œil auparavant normal, apparaissant après l'âge de cinquante ans et entraînant une altération de la fonction maculaire et de la vision centrale » (5). Ces lésions touchent à la fois l'épithélium pigmentaire*, la rétine sensorielle* et la choroïde* (voir annexe 2). Cette définition est en partie fondée sur l'atteinte clinique de la vision, ce qui exclut certaines formes de début comme les drusen asymptomatiques, parfois considérés comme des stades précoces de la DMLA ou « pré-DMLA ».

Une classification internationale des maculopathies dégénératives donne une définition anatomopathologique de la DMLA qui inclut : la présence de drusen séreux $\geq 63 \mu\text{m}$ au niveau de la macula, une hyperpigmentation et/ou une atrophie géographique et/ou un décollement de l'épithélium pigmentaire, des hémorragies rétinienne, une cicatrice fibreuse rétinienne en l'absence d'autres maladies vasculaires rétinienne (7).

Trois formes histopathologiques de DMLA ont été décrites, une forme dite précoce et deux formes dites évolutives (1,3,6) : la forme précoce est caractérisée par la présence de drusen séreux* sous la macula ; la forme exsudative est caractérisée par le développement de néovaisseaux sous la macula ; la forme atrophique est caractérisée par des altérations de l'épithélium pigmentaire et un amincissement de la macula consécutif à l'évolution des drusen.

La définition de la DMLA exclut les dégénérescences rétinienne périphérique, les dystrophies rétinienne héréditaire comme la maladie de Stargardt, la rétinite pigmentaire, les affections de la rétine liées à des maladies générales, comme la rétinopathie diabétique ou l'artériosclérose rétinienne (3,6).

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

II.1. Prévalence de la DMLA

— *Prévalence mondiale*

Les données rapportées dans ce chapitre font suite à l'analyse de 6 revues de synthèses (1,4,5,8-10). Ces revues de synthèse ont utilisé une méthode explicite de recherche bibliographique (1,4,8), une méthode explicite de rédaction et de correction après avis d'un comité de lecture (1,4), mais le sujet traité était la DMLA dans son ensemble et la partie consacrée à l'épidémiologie était restreinte. Deux de ces revues de synthèse n'ont pas décrit leurs méthodes de recherche bibliographique ni de rédaction, mais elles étaient strictement centrées sur les questions d'épidémiologie de la DMLA, et leur bibliographie comprenait respectivement plus de 100 références (9) et 140 références (10). Les auteurs de ces différentes revues de synthèse ont souligné la difficulté de comparer les données de différentes études en raison des différences dans les méthodes de diagnostic et les critères de cotation. Ces études épidémiologiques ont utilisé des critères diagnostiques qui pouvaient différer sur les limites d'âge, les critères anatomiques ou fonctionnels. L'analyse de ces revues de synthèse permet de conclure que dans les populations d'origine dite caucasienne (Europe et Amérique du Nord), la prévalence de la DMLA est faible avant l'âge de 50 ans, augmente progressivement entre 50 et 80 ans, jusqu'à dépasser 50 % à partir de l'âge de 80 ans (*tableau 29* en annexe 3). La forme atrophique de DMLA représentait 50-60 % des cas, la forme précoce 20-30 % et la forme exsudative 10-30 %. La prévalence de la perte de vision centrale a été évaluée comprise entre 0,7 % et 2,7 %. Dans 80 à 90 % des cas elle est due à la forme exsudative (4,5).

— *Prévalence en fonction de l'ethnie*

Onze études épidémiologiques ont été menées dans des populations de différentes ethnies, dont la lecture rapide pourrait donner l'impression que la prévalence de la DMLA est moindre dans les populations d'origine africaine, asiatique ou indienne (*tableau 30* en annexe 3). Différentes méthodes diagnostiques ont été utilisées : ophtalmoscopie (3 études), photographie du fond d'œil et cotation (5 études), les deux méthodes associées (3 études). Les caractéristiques histologiques prises en compte étaient les suivantes : la présence de drusen (8 études), des anomalies pigmentaires (9 études), la présence de signes évoquant une forme atrophique ou exsudative (6 études), l'acuité visuelle (3 études), non précisé (1 étude). En raison de ces différences méthodologiques entre les études et des nombreux biais possibles (biais liés à l'état de santé et à l'espérance de vie des populations), la prédominance de la DMLA dans les populations d'origine caucasienne ne peut clairement être démontrée.

II.2. Incidence de la DMLA

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'études ayant porté sur l'incidence de la DMLA. Des estimations ont cependant été faites en divisant la prévalence par la durée moyenne supposée de la maladie. Ces estimations ont abouti à évaluer l'incidence annuelle de la DMLA entre 1,2 % et 6 % chez les personnes âgées de 75 ans ou plus (10). Il faut cependant souligner la faiblesse méthodologique de cette méthode d'estimation.

Par ailleurs, en se fondant sur l'étude de l'incidence des inscriptions au registre des cécités légales, des auteurs britanniques ont évalué que l'incidence globale de la DMLA augmentait plus que ne le voudrait la seule évolution démographique (11).

II.3. Nombre de cas en France

Trois enquêtes de qualité méthodologique moyenne ont étudié l'importance de la cécité et de la malvoyance en France (12) :

- 1) l'enquête menée par l'Observatoire régional de la santé des Pays de la Loire réalisée en 2000 sur les « besoins de prise en charge de la malvoyance des personnes adultes et âgées » ;
- 2) l'enquête nationale sur l'évaluation des « basses visions », réalisée en 1995 par l'institut IPSEN auprès de 5 000 ophtalmologistes français ;
- 3) l'enquête épidémiologique sur la « cécité et les handicaps visuels » dans les Bouches-du-Rhône, réalisée en 1985 par l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées à la demande de l'Organisation pour la prévention de la cécité a porté sur 69 354 personnes.

Les résultats de l'enquête sur la « cécité et la malvoyance » montraient que 25 000 personnes seraient atteintes de cécité (catégorie III-V OMS, tous âges confondus), ce qui représente une prévalence estimée de 1,9 pour mille. L'âge de survenue de la cécité serait entre 60 et 80 ans, et la prévalence augmenterait avec l'âge (0,5 pour mille chez l'adulte jeune à 5,5 pour mille entre 60 et 80 ans). L'enquête « basses visions » effectuée auprès des ophtalmologistes français a montré que 7,4 % des patients ayant consulté présenteraient une cécité ou une malvoyance. Parmi ces patients, 91 % avaient une malvoyance légère (catégorie I de l'OMS), et 9 % répondaient aux critères de cécité légale. 29 % ont entre 60 et 75 ans, et 47 % plus de 75 ans. La DMLA serait la deuxième cause de malvoyance derrière la cataracte représentant 3,5 % des cas dans l'enquête des Bouches-du-Rhône, et 15 (catégorie I de l'OMS) à 32 % (catégorie II de l'OMS) des cas (tous âges confondus) dans l'enquête « basses visions » (12).

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'étude d'incidence ou de prévalence de la DMLA en France. En extrapolant les données sur la prévalence observée dans les pays anglo-saxons à partir d'une population française estimée à 12 millions d'habitants âgés de plus de 65 ans, certains auteurs ont calculé que 800 000 à 1 million de sujets seraient atteints de DMLA symptomatique, et que la DMLA serait responsable de 3 000 nouveaux cas par an de cécité légale (13).

III. HISTOIRE NATURELLE/PHYSIOPATHOLOGIE

III.1. Formes précoces

Au début de la maladie la symptomatologie ressentie par le patient est une gêne visuelle ou un besoin d'éclaircissement plus intense (4,5). À ce stade, l'examen du fond d'œil permet d'observer des drusen et des anomalies pigmentaires de la macula et quelques plages d'atrophie focale. Cette définition pose parfois quelques difficultés étant donné que pour le même aspect au fond d'œil, un patient peut être considéré

comme atteint de DMLA si son acuité visuelle est de l'ordre de 6/10, et considéré comme normal si son acuité visuelle est de 8/10 (14).

Les chiffres de prévalence des drusen au fond d'œil varient considérablement (de 25 % après l'âge de 52 ans à 87 % après l'âge de 80 ans), en raison de différences de définition clinique et de méthodes d'observation (5). Cependant la grande majorité des sujets âgés de 50 ans ou plus ont au moins un drusen de petite taille dans un œil. Seuls les sujets ayant des drusen de grande taille ($\geq 125 \mu\text{m}$) auraient un risque d'évoluer vers un stade plus sévère de DMLA (4,5,15,16).

III.2. Formes évolutives

III.2.1. Forme atrophique

La forme dite atrophique aboutit progressivement mais inéluctablement à une acuité visuelle inférieure à 1/10 au bout d'un délai variable, généralement entre 5 et 10 ans (1,5). Sur le plan histologique, la forme atrophique de la DMLA est marquée par la disparition progressive des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (5). Ces modifications pigmentaires et atrophiques forment de petites aires au niveau de la macula, qui ont tendance à s'élargir, aboutissant à une atrophie dite géographique, puis à confluer pour aboutir à une lésion centrale arrondie, dite atrophie aréolaire.

La définition clinique de la DMLA atrophique englobe plusieurs aspects histopathologiques, car il existe un continuum entre les altérations atrophiques mineures rencontrées dans les formes précoces de DMLA et les formes graves où la plage centrale de la fovea n'est plus qu'une vaste zone d'atrophie aréolaire ou géographique (5).

III.2.2. Forme exsudative

Elle est caractérisée par la formation de néovaisseaux sous-rétiniens (néovaisseaux choroïdiens ou NVC). Ces néovaisseaux induisent une extravasation tissulaire de lipides, de plasma ou de sang sous la macula qui peut être à l'origine d'un décollement de la rétine neurosensorielle avec baisse de l'acuité visuelle, de métamorphopsies* et constitution d'un scotome central* dans le champ visuel. Les néovaisseaux peuvent être visibles ou occultes et ont une localisation variable par rapport à la fovea* (14), c'est-à-dire :

- extrafovéolaires, lorsqu'ils sont situés à plus de $200 \mu\text{m}$ de la fovea et qu'ils épargnent de ce fait complètement la zone avasculaire centrale ;
- juxtafovéolaires, lorsqu'ils touchent la zone avasculaire centrale tout en épargnant son centre, c'est-à-dire la fovea ;
- rétrofovéolaires, lorsqu'ils sont situés au niveau de la fovea et occupent une surface $\geq 50 \%$ de celle-ci.

Dans les formes à néovaisseaux visibles (10-15 % des cas) la baisse de vision peut être très rapide, et l'acuité visuelle peut passer de la normalité à 1/10 ou moins en quelques semaines à quelques années (1-4). Dans les formes à néovaisseaux occultes (85-90 % des cas) la baisse de vision est en général progressive sur des mois voire des années. Cependant l'acuité visuelle finale de la forme exsudative est inférieure à 1/10 dans 60

à 90 % des cas (1). Les lésions atteignent progressivement les deux yeux dans près d'un cas sur deux.

III.3. Conséquences sur la vision

Dans les formes précoces, le déficit visuel est peu perceptible. Il augmente progressivement en parallèle avec l'évolution morphologique et l'augmentation de taille de la lésion. Au cours de son évolution, le syndrome maculaire fonctionnel comporte une baisse d'acuité visuelle, des métamorphopsies*, et des micropsies*. En vision de près, ces métamorphopsies sont particulièrement gênantes à l'occasion de la lecture et de l'écriture. Les atteintes essentielles liées au scotome central sont une perturbation de la motricité conjuguée (fixation, poursuite et saccade oculaire) et des mouvements de vergence, et des troubles visuo-moteurs à l'origine d'une perte de la précision du geste (17).

Globalement, les deux formes de DMLA aboutissent à une vision centrale très basse, inférieure à 1/10, légalement définie comme une « cécité » par l'OMS (12,18). Cependant, sauf exception rare due à des complications, les personnes atteintes conservent une vision périphérique. La DMLA ne rend donc pas « aveugle » au sens de l'absence totale de perception lumineuse.

La diminution de la vision centrale se manifeste par des difficultés dans toutes les situations où la vision des détails est nécessaire. Ainsi au cours de la lecture, une ou plusieurs lettres semblent absentes dans chaque mot. La vision périphérique est conservée, si bien que les patients n'ont pas de difficulté majeure de locomotion (4,5). Ils doivent cependant s'adapter aux modifications de leur perception visuelle (localisation spatiale, appréciation des distances et des mouvements), ce qui entraîne le plus souvent une réduction importante de leurs déplacements.

III.4. Complications

Les principales complications de la DMLA sont les décollements et déchirures de l'épithélium pigmentaire de la rétine et les hémorragies rétiniennes ou sous-rétiniennes qui aggravent le pronostic (2,3,5). Ces complications peuvent être consécutives à la présence de drusen confluents. Chez les patients ayant des drusen bilatéraux le risque cumulatif, à 5 ans, de présenter un décollement de l'épithélium pigmentaire serait de 5,9 % (5). Sur 3 508 patients se présentant dans une consultation spécialisée française consacrée à la DMLA, 583 patients (soit 16,6 %) présentaient un décollement de l'épithélium pigmentaire, dont 107 (soit 3,1 %) avaient aussi une déchirure de cet épithélium (5).

Le plus souvent les complications sont liées à la présence de néovaisseaux. En effet, des hémorragies sous-rétiniennes minimales ou modérées sont habituelles dans l'évolution des néovaisseaux choroïdiens. Lorsqu'elles sont abondantes, elles peuvent constituer un hématome sous-rétinien et provoquer un décollement de la rétine (5). La recherche bibliographique n'a pas permis de trouver de chiffres d'incidence ou de prévalence de ces événements. La présence d'hémorragies sous-rétiniennes est cependant un élément de mauvais pronostic, puisque au bout de 24 mois, dans 80 % des cas, l'acuité visuelle des patients est $\leq 2/10$ (19).

III.5. Facteurs de risque

— Facteurs environnementaux

- Une synthèse de la littérature, sans méthodologie explicite, basée sur plus de 100 références, a compilé et comparé les résultats de 3 grandes études épidémiologiques de grande qualité méthodologique : la *Beaver Dam Eye Study* (20), la *Blue Mountains Eye Study* (21) et l'étude de Rotterdam (9). Ces comparaisons ont pris en compte différents facteurs de risque comme le tabagisme, les troubles métaboliques (diabète, dyslipidémie), les pathologies ophtalmiques (myopie, hyperopie, chirurgie de la cataracte), les pathologies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral), le poids, l'exposition au rayonnement solaire (voir *tableau 31* en annexe 4). Le tabagisme actuel est apparu comme un facteur de risque très probable, statistiquement significatif dans 5 comparaisons sur 6, avec un *odds ratio* (OR) compris entre 2,5 et 5,6 pour les DMLA exsudatives. Le surpoids et l'obésité pourraient être considérés comme un facteur de risque, mais les résultats sont contradictoires, et les OR statistiquement significatifs sont compris entre 1,2 et 1,8. L'exposition solaire a aussi été considérée comme un facteur de risque potentiel. Mais dans l'étude *Beaver Dam Eye Study* (20), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes quel que soit le niveau d'exposition solaire (22).
- L'ensemble de ces résultats a été confirmé par une méta-analyse qui a combiné les résultats des 3 études *Beaver Dam*, *Blue Mountains* et Rotterdam (23). Cette méta-analyse a conclu que le tabagisme était le seul facteur de risque clairement établi pour la DMLA (mis à part le vieillissement).
- Une étude menée auprès de 859 ophtalmologistes ayant inclus 5 532 sujets (patients 50 %, groupe contrôle 50 %) a évalué différents facteurs de risque (hypertension artérielle, angor, antécédents de cataracte, hyperopie) dans la genèse de la DMLA (24). Cette étude a analysé la relation entre un facteur de risque et le degré d'évolution de la DMLA : présence de drusen (27 % des cas), atrophie géographique (19 %), forme exsudative (36 %), altérations de l'épithélium pigmentaire (18 %). Les antécédents de cataracte ont été retrouvés comme facteur de risque constant quel que soit le stade de DMLA avec un OR compris entre 1,44 et 1,80. L'hypertension artérielle a été retrouvée comme facteur de risque des altérations de l'épithélium pigmentaire (OR = 1,73), et l'angor comme facteur de risque d'atrophie géographique et de la forme exsudative (OR respectivement égal à 3,19 et 1,44).

Dans l'ensemble de ces études les facteurs de risque comme les traitements médicamenteux à potentiel photosensibilisant (antihypertenseurs thiazidiques, certains antidépresseurs) ou les pathologies pouvant entraîner une hypoxie (apnées du sommeil, tachycardies) n'ont pas été recherchés et évalués.

— Facteurs génétiques

- Le risque de développer la maladie serait multiplié par 19 chez les personnes ayant un frère ou une sœur atteint de DMLA (3,5,25).
- La formation de drusen congénitaux serait liée à une mutation d'un gène localisé en position 16-25 du chromosome 2 dont la transmission se ferait sur un mode autosomique dominant (3,5,25).

- Une mutation au niveau du gène ABCR (13 mutations ont été identifiées en 2001) serait responsable de 20 % des formes atrophiques de DMLA (3,25-27).

QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE DMLA

La DMLA étant une pathologie du sujet âgé, elle atteint fréquemment des personnes en situation de dépendance, pour lesquelles une perte progressive de la vision va entraîner des difficultés dans la vie quotidienne. Ces difficultés ont un impact psychologique sur le sujet lui-même, mais aussi des répercussions sur l'entourage du patient. Des études, peu nombreuses et reposant sur des méthodes d'évaluation de la qualité de vie différentes, ont apprécié l'impact de la détérioration visuelle.

I. MÉTHODOLOGIE DES ÉTUDES

Il ne s'agit pas d'une présentation exhaustive des échelles de qualité de vie mais d'une description simple des outils et méthodes utilisés dans les études issues de la recherche bibliographique sur la DMLA.

- Les outils d'évaluation de la qualité de vie utilisés dans ces études sont, dans certains cas, des mesures génériques évaluant l'état global des patients quelle que soit leur pathologie. Ces échelles sont les suivantes (un descriptif de ces échelles est présenté dans le *tableau 32* en annexe 5) : *Quality of Well-being Scale* (QWB), *Profile of Mood States* (POMS), *Activities of daily living* (ADL), *Instrumental Activities of Daily Living Index* (IADL), *Self-Rated General Health Status*, *Short Form 36* (SF-36).
- D'autres études en revanche utilisent des mesures plus spécifiques aux pathologies affectant la vision. De façon générale, elles évaluent la vision fonctionnelle et le retentissement de sa dégradation sur les activités de la vie quotidienne. Ces échelles sont les suivantes (annexe 5) : *Activities of Daily Vision Scale* (ADVS), VF 14, *Impact of Visual Impairment*, *Visual Activities Questionnaire* (VAQ), *Nationale Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ).
- Enfin, certaines études n'utilisent pas d'échelles mais des techniques de révélation des préférences des individus qui ont pour objectif de déterminer les choix des individus face à différents états de santé. Le « jeu de hasard aléatoire » (*standard gamble* ou *pari standard*) est une méthode dans laquelle deux options sont proposées à l'individu. L'option 1 correspond à un traitement avec deux résultats possibles : soit le patient recouvre une santé parfaite et vit encore t années (probabilité p), soit le patient meurt immédiatement (probabilité $1-p$). L'option 2 a pour résultat certain l'état chronique i pour la vie, d'une durée de t années. On fait varier la probabilité p jusqu'à ce que la personne interrogée soit indifférente entre les deux options. Le score de préférence h_i , mesuré sur l'échelle d'utilité où la santé parfaite pendant t années vaut 1 et la mort immédiate vaut 0, est simplement égal à la valeur p . Une autre méthode, l'arbitrage temporel (*time trade-off*), prend en compte le comportement de l'individu face au risque. Deux options sont offertes à l'individu : vivre dans l'état i pendant la durée t (espérance de vie d'un individu dans cet état chronique), puis mourir ; ou vivre en bonne santé pendant une durée $x < t$, puis mourir. On fait varier le temps x jusqu'à ce que la personne interrogée soit indifférente entre les deux options, point auquel le score cherché de la préférence pour l'état i est donné par $h_i = x/t$. Classiquement, les scores du « jeu de hasard aléatoire » sont plus élevés que les scores de l'arbitrage temporel (28).

II. PRÉSENTATION DES ÉTUDES

Dans le cadre général de l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de DMLA, 6 études ont pu être dégagées de la recherche documentaire. Ces études, présentées dans le *tableau 3* et détaillées en annexe 6, sont toutes des études étrangères et portent sur des patients volontaires. Les mesures de qualité de vie utilisées dans ces études sont très différentes ce qui rend leurs résultats difficilement comparables.

Tableau 3. Présentation des études de qualité de vie.

| Étude | Population étudiée | Mesures de qualité de vie utilisées |
|-----------------------------|---|--|
| Brown, 2000 (29) | N = 72 DMLA 100 % Femmes 67 % 74,4 ans (56-85) Perte visuelle moyenne $\leq 20/40$ au meilleur œil | - Arbitrage temporel (<i>time trade-off</i>) - « jeu de hasard aléatoire » (<i>standard gamble</i>) |
| Mangione, 1999 (30) | N = 201 DMLA 100 % Femmes 63 % 71 ans [± 10] MAVC : 20/25 au meilleur œil, 20/40 au moins bon œil | - Échelle des activités visuelles quotidiennes (<i>Activities of Daily Vision Scale</i>) - SF-36 (<i>Short Form 36</i>) |
| Brown, 1999 (31) | N = 325 DMLA 33 % Femmes 63,1 % 67,5 ans AV $\leq 20/40$ à au moins un œil. Si perte d'AV bilatérale, celle-ci doit être due à la même pathologie | - Questionnaire sur l'état de santé en général - Questionnaire VF-14 modifié - « jeu de hasard aléatoire » et arbitrage temporel |
| Williams, 1998 (32) | N = 86 DMLA 100 % Femmes 51 % 79 ans (63-91) Cécité légale à un œil : 18 patients (21 %) Cécité légale aux deux yeux : 68 patients (79 %) | - Index de bien-être (QWB) - Profil d'humeur (POMS) - Index instrumental des activités de la vie quotidienne (IADL) - Perception de l'état de santé général (EVGFP) |
| Shmueli-Dulitzki, 1995 (33) | N = 70 DMLA 61,4 % Femmes 57,3 % 77,2 ans | - GDS (échelle de dépression gériatrique) - Échelle d'évaluation fonctionnelle - DSM – III ^e révision |

AV = acuité visuelle ; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée ; N = nombre de sujets. L'étude de Fryback (34) n'est pas détaillée dans ce tableau car elle ne portait pas sur des patients atteints de DMLA.

III. ANALYSE DES RÉSULTATS

III.1. État de santé général

De façon générale, les résultats des études suggèrent que le bien-être des patients atteints de DMLA est altéré (*tableau 4*).

- Dans l'étude de Williams (32) les scores moyens de l'échelle QWB (annexe 5) indiquent que les 86 personnes interrogées s'estiment significativement gênées

dans leur mobilité, leur activité physique et leurs relations sociales. Si le bien-être des patients interrogés dans l'étude de Williams apparaissait dégradé, la perception de leur état de santé général s'avérait bonne en moyenne. Cependant, il existait une corrélation entre une qualité de vie plus élevée et une meilleure perception de l'état de santé.

- Dans l'étude de Mangione (30), les scores du questionnaire SF-36 (annexe 5) relatifs à l'état de santé général s'élevaient à 68 pour les patients atteints de DMLA faible ou modérée et à 63 pour les patients atteints de DMLA sévère. Les corrélations entre le niveau de sévérité de la DMLA et les résultats de ce questionnaire étaient faibles. De même, la corrélation entre les résultats du questionnaire SF-36 et l'acuité visuelle au meilleur œil n'était pas significative.
- Les scores obtenus dans l'étude de Williams et celle de Mangione sont inférieurs à ceux calculés auprès de la population générale au même âge par Fryback (34). En effet, dans une étude portant sur 1 356 personnes, non institutionnalisées, sélectionnées de façon randomisée, dont l'âge moyen était 64,1 ans (extrêmes : 45-89 ans), le score moyen de l'échelle QWB s'élevait à 0,73. Les résultats du questionnaire SF-36 concernant la sous-échelle de l'état de santé général indiquaient un score moyen global de 74,5. Cependant, ces résultats ne sont pas directement comparables aux scores déterminés chez les patients atteints de DMLA puisqu'il s'agit d'une étude menée sur une population plus jeune et dont les caractéristiques sociales et cliniques peuvent différer.

III.2. Comportement psychologique

Selon les études de Williams (32), de Mangione (30) et de Shmueli-Dulitzki (33), la DMLA entraînerait une détérioration de la santé mentale des patients, celle-ci étant dépendante de la durée de la maladie.

- Dans l'étude de Williams (32), l'état psychologique des patients était mesuré selon le POMS (*Profile of mood scale*). Sur une échelle de 0 à 232, celui-ci s'élevait à 79,39 en moyenne pour le groupe 1 et à 61,65 pour le groupe 2 (annexe 6). Cette différence était significative. L'analyse des sous-échelles du POMS a montré une fatigue plus élevée chez les patients du groupe 1 que chez ceux du groupe 2 et une tendance à rapporter des niveaux de « tension-anxiété », de « dépression-découragement », de « confusion-ahurissement », et de « colère-hostilité » plus élevés. Indépendamment du fait que l'atteinte soit mono ou binoculaire, l'angoisse semble s'atténuer avec le temps, suggérant qu'il existe une adaptation à la pathologie par certains patients.
- Le questionnaire SF-36 soumis aux patients dans l'étude de Mangione (30) comporte également une évaluation de la santé mentale. Le score moyen de cette sous-échelle était de 74 pour l'ensemble des patients interrogés. La différence de scores selon le niveau d'atteinte des patients n'était pas significative.
- L'étude de Shmueli-Dulitzki (33) a montré que la dépression était indépendante du degré de détérioration de la vision. Cela signifie que d'autres facteurs rentrent en compte comme l'impact de la détérioration visuelle ou fonctionnelle sur les activités quotidiennes et le caractère personnel des individus avant l'épisode morbide. La dépression était un facteur plus déterminant de l'incapacité fonctionnelle que le nombre de comorbidités ou le niveau de médication. Une meilleure connaissance de la dépression chez les patients âgés à la vision

détériorée permettrait d'identifier les individus à haut risque et d'améliorer leur « humeur » et leurs capacités fonctionnelles.

III.3. Utilités

- Les deux études de Brown (29,31) ont utilisé l'arbitrage temporel et le « jeu de hasard aléatoire » pour appréhender les utilités des patients.
- Dans l'étude la plus récente (29), les 72 patients interrogés étaient prêts, en moyenne, à échanger 3,2 années de vie contre une vue parfaite aux deux yeux. L'espérance de vie moyenne des patients étant de 12,1 ans, l'utilité moyenne de l'arbitrage temporel était de $(12,1-3,2)/12,1 = 0,72$. Les valeurs d'utilité moyennes pour l'arbitrage temporel différaient selon les groupes de patients : de 0,89 pour le groupe 1 à 0,40 pour le groupe 5 (annexe 6). La valeur d'utilité moyenne pour l'ensemble des patients en utilisant la méthode du « jeu de hasard aléatoire » était de 0,81. Ces valeurs différaient également selon les groupes (de 0,96 pour le groupe 1 à 0,55 pour le groupe 5). Les valeurs d'utilité étaient davantage corrélées au degré de perte d'acuité visuelle au meilleur œil des patients qu'au diagnostic de la maladie. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre ces résultats d'utilité et le niveau d'éducation, la durée depuis laquelle les patients étaient atteints d'une détérioration visuelle, le nombre de comorbidités.
- L'autre étude de Brown (31) n'a pas montré de différence significative entre les valeurs d'utilité pour les patients atteints de DMLA et ceux présentant une cataracte ou une rétinopathie diabétique. Les valeurs d'utilité semblaient en réalité plus dépendantes du niveau de perte visuelle au meilleur œil que de la pathologie oculaire. La différence entre les valeurs d'utilité mesurées par les deux méthodes, arbitrage temporel et « jeu de hasard aléatoire », était significative. La durée de la perte de vision n'influçait pas les valeurs d'utilité. De même, le niveau d'éducation, l'âge, le sexe et la race n'avaient pas d'influence significative sur les valeurs d'utilité.

III.4. Activités de la vie quotidienne

- L'étude de Mangione utilisant l'échelle ADVS (30) montrait que le score général, d'une part, et les scores correspondant à la vision de près, à la conduite de jour et à l'éblouissement d'autre part, étaient plus faibles pour les patients atteints d'une DMLA exsudative bilatérale. En revanche, la différence entre les scores de l'échelle pour les patients présentant une DMLA faible ou modérée n'était pas significative (annexe 6). Des ajustements avaient été faits en fonction de l'âge, du sexe, des comorbidités médicales et ophtalmologiques, afin de voir si les scores obtenus étaient directement liés à la DMLA ou à d'autres facteurs. Les résultats étaient similaires avec ou sans ajustement.
- Dans son étude, Williams (32) s'était également intéressé aux activités de la vie quotidienne. Cependant, les activités sur lesquelles portait le questionnaire n'étaient pas spécifiquement liées à la vision. Les patients les plus âgés présentaient le plus de difficultés dans leurs activités quotidiennes. Il s'agissait également des patients dont l'acuité visuelle était la plus faible. Le score moyen pour l'ensemble des patients s'élevait à 1,92 ($\pm 0,41$), sachant que 1 correspondait à une totale indépendance et 3 indiquait une incapacité à mener ces tâches.

III.5. Limites des études

Les limites des études de qualité de vie sont nombreuses et sont présentées ci-dessous.

- Dans l'étude de Brown (29), il n'a pas été mené d'analyse des capacités mentales des patients. Seuls ont été exclus les patients dont on avait auparavant diagnostiqué une maladie d'Alzheimer ou autre forme de démence. Par ailleurs, la séparation des cas de DMLA entre la forme atrophique et la forme exsudative n'a pas permis de disposer d'un nombre suffisant de patients pour évaluer l'impact de ces deux types de maladie sur les valeurs d'utilité, indépendamment de l'acuité visuelle. L'étude plus ancienne de Brown (31), elle, ne prenait pas en compte les comorbidités.
- L'étude de Mangione (30) étant initialement construite pour mesurer les facteurs de risque de la progression de la DMLA, les patients présentant des pertes binoculaires sévères n'étaient pas inclus. La généralisation des résultats est donc limitée.
- Les conclusions de l'étude de Shmueli-Dulitzki (33) sont également à relativiser puisque seuls 61,4 % des patients étaient atteints de DMLA. De plus, l'étude étant transversale, cela ne permet pas d'établir des relations de causalité entre les incapacités fonctionnelles et la dépression. Enfin, les incapacités fonctionnelles n'ont pas été évaluées par des échelles spécifiques de mesure de la détérioration fonctionnelle causée par la perte de vision.
- Enfin, dans l'étude de Williams (32), il n'y avait pas de distinction entre les deux formes de DMLA, atrophique et exsudative.

Aucune étude n'est randomisée, c'est-à-dire qu'il s'agit toujours de patients volontaires, le plus souvent pris en charge sur un site unique (ces études réalisées sur un centre unique ne permettent pas d'extrapoler les résultats à une population plus large). La méthodologie employée par les auteurs repose sur des questionnaires soumis directement aux patients mesurant différents aspects de leur qualité de vie. De façon générale, les limites de cette méthodologie sont liées à la construction même des questionnaires, à leur système de scoring, à l'interprétation des questions par les patients interrogés, au mode de soumission de ces questions (par téléphone, en face à face, par écrit). Plus spécifiquement, les limites des études sont liées aux outils utilisés. Il s'agit en général de mesures génériques de la qualité de vie. Par définition, ces outils ne sont pas construits pour évaluer l'impact spécifique d'une pathologie déterminée sur la qualité de vie. Dans l'étude de Mangione (30) qui utilise les deux types d'échelle, les résultats obtenus illustrent la différence de performance entre les échelles génériques et les mesures spécifiques liées à la vision ainsi que la relation entre ces mesures et les indicateurs standard de sévérité de cette pathologie. Le questionnaire SF-36 présentait des corrélations faibles voire non significatives avec les indicateurs cliniques de sévérité de la DMLA et l'acuité visuelle alors que l'échelle spécifique des activités visuelles quotidiennes a montré une plus grande sensibilité pour détecter les différences entre ces niveaux de gravité de la pathologie.

La difficulté liée à la mesure de la qualité de vie n'est pas seulement celle du choix des échelles mais il s'agit également de la définition d'une référence. En effet, une mesure absolue de la qualité de vie ne permet pas de conclure. Il faut pouvoir mener une réflexion en termes différentiels, soit en comparant les résultats obtenus à ceux mesurés dans la population générale sur la base d'études dont la validité est démontrée, soit en fixant une situation temporelle de référence permettant de mesurer les variations entre les scores calculés. Le dommage ressenti par le patient doit être analysé en fonction de ses habitudes antérieures. La lecture et la conduite automobile

notamment ont une importance grandissante pour les personnes âgées depuis quelques années.

III.6. Conclusion

L'intérêt pour l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de DMLA est récent, la première publication à ce sujet datant de 1998. Les études publiées ne mesurent pas l'impact des traitements sur la qualité de vie des patients mais s'intéressent plutôt aux conséquences de la pathologie sur leur vie quotidienne. Pourtant dans le contexte actuel, c'est-à-dire en l'absence de traitement préventif ou véritablement curatif, la finalité de la prise en charge thérapeutique reste l'amélioration ou au moins la stabilisation de la qualité de vie. Malgré le peu d'études disponibles concernant les patients atteints de DMLA et les difficultés liées à leur méthodologie et à la diversité des outils utilisés, des conclusions peuvent être mises en évidence d'après l'analyse des résultats de ces études. Il apparaît notamment que la DMLA a un retentissement important sur la qualité de vie des patients, leur état psychologique et leur autonomie. Certaines études, comme celles de Mangione (30) et de Brown (31), mettent l'accent sur l'existence d'une corrélation entre niveaux d'acuité visuelle et scores de qualité de vie mesurés avec des échelles spécifiques. Cette corrélation est plus forte en considérant l'acuité visuelle au meilleur œil. L'influence des comorbidités ophtalmologiques ou générales n'est pas démontrée dans les différentes études. De même, l'âge et le sexe ne semblent pas être des facteurs déterminants. Enfin, il existerait une certaine adaptation des patients à leur pathologie dans la mesure où la durée depuis laquelle la maladie est apparue influençait les scores de qualité de vie.

Tableau 4. Résultats des études de qualité de vie.

| Étude | Résultats | | | |
|-----------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Brown, 2000 (29) | <u>Utilités moyennes</u> (extrêmes) - Arbitrage temporel : 0,72 (0,66 – 0,78) - « jeu de hasard aléatoire » : 0,81 (0,76 – 0,86) - Différence significative dans les deux méthodes selon la durée de la maladie (\pm 1 an) | | | |
| Mangione, 1999 (30) | <u>ADVS</u> (*) | <i>Légère</i> | <i>Modérée</i> | <i>Sévère</i> |
| | | 80 | 77 | 62 |
| | <u>SF-36</u> (*) | <i>Légère</i> | <i>Modérée</i> | <i>Sévère</i> |
| | - Activité physique | 79 | 80 | 79 |
| | - Limitations dues à l'état physique | 67 | 76 | 77 |
| | - Douleur physique | 73 | 75 | 82 |
| | - État de santé général | 68 | 68 | 63 |
| | - Vitalité | 61 | 59 | 66 |
| | - Activités sociales | 92 | 92 | 99 |
| | - Limitations dues à l'état psychique | 82 | 87 | 88 |
| | - Santé mentale | 73 | 75 | 74 |
| Brown, 1999 (31) | - <u>État de santé général</u> : résultats corrélés aux niveaux d'acuité visuelle. 91,5 pour une acuité de 20/20 au meilleur œil et 31,6 pour une acuité visuelle de 20/400 au meilleur œil - <u>Utilités moyennes</u> , selon l'acuité visuelle au meilleur œil (extrêmes) : arbitrage temporel : 0,77 (0,35 – 0,92); « jeu de hasard aléatoire » : 0,85 (0,37 – 0,96) - <u>VF-14</u> : diminution de l'acuité visuelle au meilleur œil corrélée à la diminution des scores | | | |
| Williams, 1998 (32) | | <i>Cécité légale à un œil (#)</i> | <i>Cécité légale aux 2 yeux (#)</i> | |
| | <u>QWB</u> (0 – 1)** | 0,584 (0,08) | 0,580 (0,07) | |
| | <u>POMS</u> (0 – 232)** | 79,39 (33,07) | 61,65 (26,53) | |
| | <u>IADL</u> (1 – 3)** | 1,84 (0,44) | 1,93 (0,39) | |
| | <u>État de santé général</u> (% de patients pour chaque catégorie) : | | | |
| | | - excellent : 16 | | |
| | | - très bon : 35 | | |
| | | - bon : 33 | | |
| | | - assez bon : 14 | | |
| | | - mauvais : 2 | | |
| Shmueli-Dulitzki, 1995 (33) | <u>Déprimés</u> : 38,6 % (critère de la DSM-III) <u>Échelle GDS</u> : - patients déprimés : 12,5 - non déprimés : 7,0 <u>Échelle d'évaluation fonctionnelle</u> : - patients déprimés : 17,7 - non déprimés : 13,2 | | | |

(*) Scores moyens par degrés de sévérité de DMLA (légère : n = 128 ; modérée : n = 62 ; sévère : n = 11) ; ** scores extrêmes ; (#) moyenne (écart type). L'étude de Fryback (34) n'est pas détaillée dans ce tableau car elle ne portait pas sur des patients atteints de DMLA.

ÉVALUATION FONCTIONNELLE ET TESTS DIAGNOSTIQUES

Les données de ce chapitre ne sont pas issues d'une analyse méthodique de la littérature. Elles sont présentées dans le but de mieux comprendre les critères diagnostiques ou d'analyse des résultats utilisés dans les études évaluant l'efficacité des traitements.

I. INTRODUCTION

L'étude de la fonction visuelle au cours de la DMLA a pour but de mieux caractériser la gêne visuelle rencontrée par ces patients, c'est-à-dire de définir les capacités visuelles fonctionnelles disponibles et à développer, ou nécessitant une adaptation ergonomique environnementale. L'idéal serait de disposer d'un ou plusieurs tests qui évaluent directement les fonctions visuelles courantes comme la reconnaissance des visages et des lieux, la capacité de lire, de conduire de jour ou de nuit, de se déplacer à pied en terrain connu et inconnu, d'effectuer les tâches de la vie quotidienne, etc. Certains questionnaires tentent d'évaluer cette vision fonctionnelle, mais le plus souvent, l'évaluation est fondée sur des critères de substitution comme l'acuité visuelle de loin et de près, ou divers tests fonctionnels, dont la corrélation avec les capacités visuelles et l'autonomie des patients est imparfaitement connue. Il n'existe donc pas de *gold standard* auquel les divers tests diagnostiques pourraient être comparés, et la recherche bibliographique n'a identifié aucune étude d'évaluation dans laquelle auraient été mesurées la sensibilité, la spécificité ou la valeur prédictive des tests diagnostiques utilisés.

Le bilan ophtalmologique initial de tout patient présentant une DMLA évalue l'acuité visuelle de loin, de près, avec ou sans aide visuelle. Il peut inclure une étude du champ visuel qui permettra de mettre en évidence la densité et le siège des scotomes éventuels. Les tests de confirmation font appel à l'examen biomicroscopique du fond d'œil, aux techniques angiographiques, parfois à la tomographie en cohérence optique. Ils permettent de visualiser la circulation rétinienne et de mettre en évidence la présence de néovaisseaux.

II. TESTS FONCTIONNELS

De nombreux tests cliniques sont couramment utilisés comme substituts de l'étude directe des capacités fonctionnelles (reconnaissance des visages, capacité de lecture, etc.). Les tests de mesure de l'acuité visuelle de loin et de près ainsi que l'étude du champ visuel sont les premiers tests utilisés dans l'étude du retentissement de la DMLA sur la vision.

II.1. Étude de l'acuité visuelle de loin

L'acuité visuelle de loin se mesure à l'aide d'optotypes*. Il existe de nombreux types de tests et échelles d'acuité visuelle (*le descriptif détaillé de l'ensemble de ces échelles est présenté en annexe 7*) et il n'entre pas dans le cadre de cette étude d'en faire l'évaluation exhaustive. Dans le chapitre ci-après le principe général de ces tests sera exposé et leur pertinence d'utilisation sera discutée.

II.1.1. Modes d'expression de l'acuité visuelle de loin

L'acuité visuelle a différents modes de notation en fonction du test utilisé (14,35).

- La notation angulaire (en min d'arc) ou angle de résolution minimum (MAR en anglais), représente l'angle sous lequel est vu et localisé spatialement la brisure de l'anneau de Landolt. La valeur de 1 minute d'arc est considérée comme la référence de base (36).
- La notation de Snellen utilise une conversion mathématique de la notation angulaire en fonction de la distance de présentation du test.
- La notation en fraction décimale permet de passer de la notation MAR à la notation en fraction décimale, en utilisant l'inverse de l'angle de résolution minimum. Cette notation est dépendante de la distance de l'examen (36). Exemple : échelle de Monoyer.
- La notation logarithmique dans laquelle le logarithme de l'angle de résolution minimum (log MAR) est calculé (36). Exemple : échelle ETDRS.

II.1.2. Facteurs influençant la mesure de l'acuité visuelle

L'acuité visuelle dépend du pouvoir de réfraction de l'œil et d'autres facteurs comme l'intégrité de la rétine centrale et la clarté des milieux transparents de l'œil. Un certain nombre de facteurs physiques indépendants du patient déterminent les conditions de mesure de l'acuité visuelle (14) :

- la luminance du fond, l'acuité visuelle augmentant avec la luminance de fond ;
- le contraste, l'acuité visuelle augmentant avec le contraste (en principe la mesure de l'acuité visuelle se fait au contraste maximum) ;
- la distance de présentation est importante à respecter puisque chaque test est conçu pour être vu sous un angle déterminé, et pour supprimer l'effet d'accommodation en vision rapprochée. Par exemple pour l'échelle de Snellen les optotypes peuvent être lus à 4, 5 ou 6 mètres ;
- le mode de progression (arithmétique ou géométrique) et la taille des optotypes*. Les échelles en dixièmes comme l'échelle de Monoyer ont un mode arithmétique (échelles décimales), tandis que les échelles logarithmiques comme l'échelle ETDRS ou celle de Bayley-Lovie ont un mode géométrique ;
- la forme des optotypes. En France l'échelle la plus couramment employée est l'échelle de Monoyer qui utilise des lettres en caractères d'imprimerie (majuscules) ;
- le nombre d'optotypes pour chaque niveau d'acuité visuelle, la typographie utilisée et l'espacement entre chaque optotypes.

II.2. Étude de l'acuité visuelle de près

L'étude de l'acuité visuelle de près correspond à l'étude de la capacité à discriminer, en vision rapprochée, les détails d'un objet. La vision de près est comprise entre 25 et 50 cm.

- En France, l'acuité en vision de près est en général mesurée avec le test de Parinaud (14). Cette échelle évalue davantage les capacités lexicales des patients que leur acuité visuelle. L'information donnée par cette échelle est donc plus qualitative que quantitative.
- Pour l'examen en vision de près il existe une échelle de Bailey-Lovie dans laquelle les lettres sont remplacées par des mots. La progression d'une ligne à l'autre est logarithmique, les caractères utilisés sont ceux de la police « Time Roman », et les tailles varient de 80 à 2 points.

Les tests de vitesse de lecture sont important à évaluer (37). En effet, chez les patients ayant une basse vision, l'acuité visuelle mesurée par l'échelle de Snellen ne permet pas de mettre en évidence une diminution de 10 % de la vitesse globale de lecture (38).

II.3. Limites de la mesure de l'acuité visuelle

Si la mesure de l'acuité visuelle est statistiquement corrélée aux résultats de certains questionnaires fonctionnels visuels, comme le *Daily Living Tasks dependent on Vision* ou DLTV (39), l'acuité visuelle angulaire telle qu'elle est mesurée en clinique teste essentiellement la fonction visuelle de la fovea, et chute rapidement à mesure qu'on s'en éloigne (14). De ce fait elle est un test médiocre en basse vision, particulièrement dans la DMLA, puisqu'elle ne tient pas compte des capacités visuelles restantes périphériques.

Les tests de mesure d'acuité visuelle sont dépendants des conditions techniques de mesure, et il existe des normes internationales et des normes européennes ayant statut de normes françaises (40). Ces normes prennent en compte la taille des optotypes, la distance d'examen, le temps de présentation, la luminance, la surface d'examen et le champ environnant, et le nombre d'optotypes présentés à chaque niveau d'acuité visuelle. La mesure de l'acuité visuelle est d'une bonne reproductibilité, même dans les conditions d'utilisation clinique courante, avec un degré de standardisation minimum des procédures, comme par exemple une distance d'examen identique d'un test à l'autre (41), et à condition d'utiliser toujours la même échelle pour comparer un patient à lui-même (42,43). Cependant, le type de lettres ou d'optotypes peut être source d'erreurs d'interprétation. Par exemple, les lettres D et O et les lettres F et H sont souvent confondues l'une avec l'autre (41,44).

Il existe des tables de correspondance entre les différentes échelles d'acuité visuelle de loin (voir *tableau 35* en annexe 7). Par exemple une acuité visuelle de 5/10 sur l'échelle de Monoyer correspond à une acuité visuelle de 20/40 sur l'échelle de Snellen.

II.4. Intérêt de la mesure d'acuité visuelle

- Il n'existe pas de consensus sur la valeur seuil à retenir pour considérer que l'acuité visuelle obtenue est satisfaisante. L'obtention d'une acuité visuelle de 6/10 est considérée comme un seuil d'acuité visuelle autorisant le patient à mener une vie normale. Ce critère ne permet pas de savoir si l'acuité visuelle obtenue correspond aux attentes fonctionnelles des patients traités.
- Lorsque les variations d'acuité visuelle sont exprimées en « lignes » comme par exemple sur l'échelle de Snellen, dans la mesure où cette échelle n'est pas linéaire, le gain ou la perte d'une ou deux lignes n'a pas la même signification en fonction de la valeur initiale de l'acuité visuelle. Un gain ou perte d'une ligne est considéré comme non significatif par les membres du groupe de travail. Une différence d'acuité visuelle est considérée comme cliniquement significative si elle est $\geq 1,5 \log \text{MAR}$ (8 lettres) (45)
- Les échelles d'acuité visuelle ne reflètent que partiellement les capacités visuelles fonctionnelles des sujets. Par exemple, un patient ayant une altération importante de sa vision des contrastes sera capable de lire des caractères de petite dimension dans une échelle à contraste élevé type échelle ETDRS (46). Peu d'études ont évalué l'effet du traitement sur la capacité fonctionnelle visuelle des patients ou leur qualité de vie, et les motivations des patients sont rarement présentées.
- Il n'existe pas de démonstration de l'intérêt de tests d'acuité visuelle en tant qu'examen de dépistage systématique des troubles visuels chez les personnes âgées (47).
- Sur le plan de l'évaluation des traitements, la mesure de l'acuité visuelle demeure le critère le plus utilisé, en dépit de ses limites. La meilleure acuité visuelle corrigée est une mesure simple qui permet une comparaison directe entre un groupe traité et un groupe non traité ou entre deux groupes recevant deux traitements différents.
- En association avec la mesure de l'acuité visuelle moyenne, les études cliniques de bonne qualité utilisent généralement une ou plusieurs des mesures suivantes : nombre de patients dont l'acuité visuelle s'est améliorée ou dégradée de manière cliniquement significative (3 lignes sur l'échelle de Snellen), nombre de patients dont l'acuité visuelle s'est améliorée ou dégradée de manière importante (6 lignes sur l'échelle de Snellen).

II.5. Autres tests fonctionnels de la fonction visuelle

En complément de la mesure de l'acuité visuelle, des tests permettent d'étudier le champ visuel et de mettre en évidence l'existence d'un scotome, mais aussi la perception des contrastes. Ces tests sont décrits en annexe 7, *tableau 37*. Ce sont le test dit « compter les doigts », la grille d'Amsler la campimétrie, l'échelle de Pelli-Robson (14).

III. MESURES OBJECTIVES DE LA VISION ET QUALITÉ PERÇUE DE CETTE VISION

Il est important de comprendre et de quantifier la performance visuelle subjective consécutive à une détérioration de la vision pour déterminer avec succès la prise en charge des patients. Les mesures cliniques de la vision actuellement utilisées ne permettent pas d'estimer des aspects de la fonction visuelle comme la capacité à conduire, la mobilité, la possibilité de réaliser des activités de loisirs, etc. (48). Par ailleurs, la perception par les professionnels du retentissement fonctionnel de la DMLA apparaît décalée par rapport à celle des patients. Une étude (49) comparant les mesures d'utilité de 46 ophtalmologistes et 72 patients a montré que les professionnels sous-estimaient les handicaps et les difficultés rencontrés par les malades. Ces résultats ne sont pas étonnants et s'expliquent par le fait que, de façon générale, il existe un décalage de perception entre malades et non-malades et entre les malades eux-mêmes par rapport au retentissement de la pathologie considérée. Cela met aussi en évidence la nécessité de disposer d'outils fiables pour mesurer la gêne réellement ressentie par les patients.

Étant donné l'âge des patients, au déficit visuel sont fréquemment associées d'autres altérations sensorielles (troubles de l'équilibre, déficit auditif, etc.) qui diminuent d'autant la qualité de vie des patients. Deux études (50,51) avaient pour objectif d'évaluer les relations entre perte de vision et perte d'audition chez les personnes âgées et le retentissement de ces détériorations sensorielles sur leur qualité de vie. Une autre étude (52) a analysé le niveau de liaison entre détérioration de la vision et de l'audition et perte d'autonomie. Les conclusions de ces études montrent que la présence d'une double atteinte constituait un facteur de risque additionnel de perte d'autonomie et de diminution de la qualité de vie.

Plusieurs études fondées sur des questionnaires ont examiné l'impact des atteintes visuelles liées à l'âge sur la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne. Elles sont décrites dans les paragraphes suivants (*tableau 5*).

III.1. Acuité visuelle et autres mesures de la vision

L'acuité visuelle est souvent utilisée comme critère unique d'évaluation de la qualité de la vision des patients. Bien qu'elle ne reflète pas exactement la vision fonctionnelle, elle demeure un bon indicateur pour mesurer la capacité des patients à réaliser les activités de leur vie quotidienne et semble corrélée aux mesures de leur qualité de vie en général (30,53). Si une bonne acuité visuelle est nécessaire pour certaines activités comme la lecture de petits caractères, celle-ci est moins primordiale pour l'identification de gros objets à faible contraste (tels que les visages à proximité) ou pour se déplacer sans aide dans un environnement non familier (54). Des mesures autres que l'acuité visuelle peuvent apporter une information complémentaire sur la vision fonctionnelle des patients avant que l'acuité visuelle ne soit atteinte.

- L'étude de McClure (39) avait pour objectif d'identifier les mesures conventionnelles de la vision les plus fortement corrélées à la perception qu'avaient les patients de leur capacité visuelle. Il s'agissait aussi de définir des seuils à partir desquels les patients percevaient des difficultés dans leur vie quotidienne. Cette étude a montré qu'il n'existe pas de mesure unique permettant

de rendre compte de la vision fonctionnelle des patients et que la combinaison entre l'index de lecture et l'acuité visuelle de loin était la mieux corrélée aux items DLTV (*Daily Living Tasks dependent on Vision*, annexe 5). Les aspects les plus pertinents étaient la résolution à contraste élevé, la vitesse de lecture et la sensibilité au contraste. Si l'acuité visuelle de loin reste un indicateur utile, l'index de lecture est facilement utilisable auprès des personnes âgées et pourrait donc être utile aux professionnels pour évaluer la capacité des patients à mener leur vie quotidienne.

- L'étude de Rubin (54) a montré que l'acuité visuelle, la perception des contrastes, la sensibilité à l'éblouissement, la stéréoacuité et les champs visuels étaient corrélés aux difficultés rapportées par les patients dans leur vie quotidienne. Même lorsque les facteurs de confusion (données démographiques, état cognitif, dépression et comorbidités) étaient intégrés à l'analyse, ces mesures étaient significativement corrélées au score général ADVS (*Activities of Daily Vision Scale*, annexe 5) et aux scores des sous-échelles de conduite de nuit, de vision de près et de loin.

III.2. La sensibilité au contraste

- Une étude publiée en 1988 (55) laissait supposer que les difficultés des patients à réaliser des actes de la vie courante augmentaient en parallèle aux altérations de l'acuité visuelle et de la perception des contrastes. Les résultats de cette étude montraient que, parmi les patients présentant la même sensibilité au contraste, l'acuité visuelle avait peu ou pas d'effet sur les capacités à identifier les couleurs, les produits ménagers et les visages.
- L'étude de Rubin (56) a montré que l'acuité et la perception des contrastes étaient des facteurs prédictifs du score général de la baisse de la vision. La prévalence des altérations de perception des contrastes, de la sensibilité à l'éblouissement ou de la stéréoacuité était substantielle, alors que seuls 6,5 % des participants présentaient une acuité visuelle basse. Cela suggérait que les personnes âgées pouvaient présenter une diminution significative de leur fonction visuelle, sans que celle-ci ne soit détectée par la mesure de l'acuité visuelle.
- De même, dans l'étude de Lennerstrand (57), les mesures de la sensibilité au contraste mesurées par deux méthodes (test de Hyvärinen et oscilloscope) étaient plus fortement corrélées aux mesures subjectives de la vision que celles de l'acuité visuelle et apparaissaient plus appropriées pour identifier les patients ayant des difficultés d'orientation liées à l'altération de la vision.

III.3. La vitesse de lecture

La lecture est souvent le premier objectif de réadaptation des patients présentant une basse vision et une perte de la vision centrale (48).

- Dans son étude, Friedman (58) a montré qu'il existait une concordance entre la mesure de la vitesse de lecture et les difficultés à lire le journal. Il a aussi mis en évidence l'existence pour certains patients d'un état de transition entre le moment où la vitesse de lecture se dégrade suite à une perte d'acuité visuelle et la prise de conscience des difficultés de lecture qui en découlent. Pendant ce temps intermédiaire, les patients développeraient des techniques de compensation et ne se

rendraient pas compte de leurs difficultés. Il est évident que le niveau d'éducation et les habitudes de lecture des patients influencent leur perception de leur capacité à lire.

- L'étude de Hazel (48) a montré que tous les tests de vision étaient corrélés à la perception de la qualité de vie liée à la vision en général et à la perception de la capacité de lecture. Cependant, il est apparu que le test de la fonction visuelle expliquant le plus les variations de résultats du questionnaire de qualité de vie était la vitesse de lecture binoculaire. La sensibilité au contraste apparaissait également comme un élément important influençant la capacité de lecture. Ces résultats nuanceraient l'utilité des tests de l'acuité visuelle de loin à haut contraste et mettraient en avant la nécessité pour les professionnels de donner des conseils aux patients afin de minimiser les effets d'éblouissement et d'encourager l'utilisation d'éclairage focal.

III.4. Conclusion et limites

Les différentes études évaluant le lien entre mesures objectives de la vision et perception des patients vis-à-vis de la qualité de cette vision comportent plusieurs limites présentées dans le *tableau 6*. La principale limite est le caractère transversal des études qui ne permet pas d'envisager une relation de cause à effet entre la détérioration de la vision et les résultats des questionnaires sur les difficultés à réaliser les activités de la vie quotidienne. De plus, les analyses ne prennent pas toujours en compte les caractéristiques démographiques ou cliniques de la population interrogée.

L'acuité visuelle est directement corrélée à la capacité des patients à réaliser les tâches de la vie quotidienne. Cette corrélation est plus élevée pour l'acuité visuelle de loin mesurée au meilleur œil. Cependant, cette mesure, qui est le plus souvent la seule prise en compte, ne permet pas d'expliquer totalement la vision fonctionnelle des patients. D'autres éléments peuvent apporter des informations utiles et permettre aux professionnels d'approcher au mieux la réalité de la performance visuelle des patients : la sensibilité au contraste dans la mesure où elle est associée à l'équilibre et à la mobilité. C'est d'ailleurs souvent cet élément sensoriel, plus que la baisse de vision, qui alarme le patient de l'aggravation de sa pathologie rétinienne. De même, la sensibilité à l'éblouissement, la vitesse de lecture, la localisation des scotomes, et la stéréoacuité sont des indicateurs utiles.

Une des raisons pour lesquelles il existe un décalage entre acuité visuelle et vision fonctionnelle pourrait être que l'acuité visuelle est mesurée dans des conditions optimales (haut contraste, lumière adéquate), alors que les activités de la vie quotidienne sont réalisées dans des conditions de variation de luminosité et de contraste et dans un environnement visuel dynamique. Par ailleurs, dans la vie courante, le temps de vision peut être limité. Les « choses » peuvent apparaître de façon impromptue alors qu'en condition de test, le patient sait précisément ce sur quoi il doit se concentrer (59).

Tableau 5. Mesures cliniques de la vision et vision fonctionnelle.

| Auteur, année, réf. | Mesures cliniques de la vision | Type de questionnaire |
|-------------------------|--|--|
| Alexander, 1988 (55) | <ul style="list-style-type: none"> - AV (#) - Sensibilité au contraste (¥) | <ul style="list-style-type: none"> - Capacité à réaliser 5 tests : lecture de gros caractères, de l'heure, identification des couleurs, de produits ménagers et reconnaissance des expressions du visage |
| Ebert, 1986 (53) | <ul style="list-style-type: none"> - AV (*) | <ul style="list-style-type: none"> - Capacité à réaliser 4 tests : reconnaissance de billets de banque, vision en couleur, lecture de l'heure et lecture d'un texte |
| Lennerstrand, 1989 (57) | <ul style="list-style-type: none"> - AV de loin (*) - AV de près - Facteur grossissant : ratio entre distance de référence (25 cm) et distance à laquelle le patient peut lire un texte - Sensibilité au contraste : grilles sinusoidales sur un écran d'oscilloscope et test de Hyvärinen | <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire comprenant trois questions pour chacun des deux items suivants : discrimination visuelle et capacité à orienter sa vision |
| Friedman, 1999 (58) | <ul style="list-style-type: none"> - AV (échelle ETDRS) - Rapidité de lecture | <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire ADVS - Deux questions sur la capacité et la façon de lire le journal |
| Hazel, 2000 (48) | <ul style="list-style-type: none"> - AV de loin à haut contraste (#) - AV de loin à bas contraste (#) - AV de près (#) - Sensibilité au contraste (¥) - Rapidité de lecture | <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire de base : VQOL comportant 139 items - Questionnaire réduit : VCM1 de 10 items sur aspects physiques, sociaux, et problèmes psychologiques |
| McClure, 2000 (39) | <ul style="list-style-type: none"> - AV de loin (protocole MPSG) - AV de près (#) - Vitesse de lecture testée sur plusieurs tailles de caractères. Même série de mots que pour AV de près - Index de lecture : vitesse de lecture en fonction de la taille des caractères - Sensibilité au contraste (¥) | <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire DLTV : 22 items portant sur les activités dépendantes de la vision de près, de loin, de la perception du contraste et de la profondeur, de l'adaptation à la lumière et à l'obscurité, et des champs visuels |
| Rubin, 2001 (54) | <ul style="list-style-type: none"> - AV binoculaire (échelle ETDRS) et à basse luminance - Sensibilité au contraste (¥) - Sensibilité à l'éblouissement (testeur d'acuité à la brillance) - Stéréoacuité (test des cercles de Randot) - Champ visuel testé séparément pour chaque œil - Distinction entre champ visuel central et périphérique | <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire ADVS modifié mesurant la capacité des patients à réaliser certaines activités de la vie quotidienne sollicitant particulièrement la vision |
| Rubin, 1994 (56) | <ul style="list-style-type: none"> - AV à haut contraste - AV à bas contraste et sensibilité à l'éblouissement (prototype du <i>Berkeley glare tester</i>) - Sensibilité au contraste (¥) - Stéréoacuité (test des cercles de Randot) | <ul style="list-style-type: none"> Deux questionnaires : - incapacité physique évaluée par trois échelles : ADL, IADL et des questions concernant la mobilité - incapacité visuelle évaluée par 20 questions dont 7 relatives à la conduite |

(#) échelle de Bailey-Lovie ; (*) échelle de Snellen ; (¥) échelle de Pelli-Robson ; ADL (*Activity of Daily Life*) ; ADVS (*Activities of Daily Vision Scale*) ; AV : acuité visuelle ; DLTV (*Daily Living Tasks dependent on Vision*) ; IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) ; VQOL (*Vision-related Quality Of Life*)

Tableau 6. Présentation des études portant sur le lien entre mesures cliniques de la vision et vision fonctionnelle.

| Auteur, année, réf. | Population | Analyse statistique | Limites de l'étude |
|-------------------------|---|--|---|
| Alexander, 1988 (55) | N = 100 (70-80 ans) Femmes 54 % DMLA 100 % | - Analyse statistique menée sur les données recueillies (corrélations, régression linéaire et logistique) - Résultats ajustés à l'âge, le sexe et l'ethnie | - Pas d'inclusion des comorbidités - Analyse transversale - Étude ancienne |
| Ebert, 1986 (53) | N = 64 Âge NP Femmes NP DMLA 81 % | - Test du Chi-deux | - Petit nombre de patients - Pas de prise en compte des variables démographiques et des comorbidités - Étude ancienne |
| Friedman, 1999 (58) | N = 2 280 73,5 ans [\pm 0,10] Femmes 57,9 % Étude de base SEV | - Constitution de 2 groupes discordants et de 2 groupes concordants - Résultats ajustés à l'âge, le sexe, la race, l'éducation, le score MMSE**, les symptômes psychiatriques | - Pas d'inclusion des comorbidités - Analyse transversale - Pas de précision sur les pathologies oculaires |
| Hazel, 2000 (48) | N = 16 (51-80 ans) Femmes 71,4 % DMLA 25 % | - Analyse statistique menée sur SPSS - Vérification des propriétés psychométriques du groupe examinateur | - Petit nombre de patients - Pas de vérification des facteurs de confusion |
| Lennerstrand, 1989 (57) | N = 31 73 ans (47 – 89) Femmes : 61,3 % DMLA : 93,5 % | - Test de Pearson pour estimer les corrélations | - Petit nombre de patients - Questionnaire sur la capacité visuelle réduite |
| McClure, 2000 (39) | N = 100 74 ans (47-97) Femmes 67 % DMLA 100 % | - Analyse statistique menée sur SPSS | - Pas de prise en compte des comorbidités et des variables démographiques |
| Rubin, 2001 (54) | N = 2 520 (65-84 ans) Femmes 57,9 % DMLA NP Étude de base SEV | - Analyse statistique menée sur SAS - Construction d'une sous-échelle de vision fonctionnelle - Résultats ajustés à l'âge, le sexe, la race, le score MMSE**, le niveau d'éducation, le nombre de comorbidités et le score de dépression | - Étude transversale - Pas de précision sur les pathologies oculaires |
| Rubin, 1994 (56) | N = 222 73,5 ans (65-90) Femmes 64 % DMLA 8 % Cataracte 40 % | - Analyse statistique menée sur SAS - Résultats ajustés aux données démographiques, au score MMSE**, à la prévalence des différentes pathologies visuelles et à l'état de santé perçu | - Participants volontaires au niveau socio-économique plus élevé que celui de la population générale - Étude transversale - Pas d'analyse en fonction des pathologies oculaires |

** : *Mini Mental State Evaluation* ; SEV : *Salisbury Eye Evaluation* ; N : Nombre de sujets ; âge moyen (extrêmes) [écart type] ; NP : non précisé ; SPSS et SAS : logiciels d'analyse statistique

IV. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

IV.1. Ophtalmoscopie

Deux types d'ophtalmoscopes sont disponibles, direct et indirect. L'ophtalmoscope direct à image droite est une petite lampe manuelle qui permet à l'opérateur d'éclairer la rétine du patient à travers sa pupille et d'examiner le fond de l'œil par petits secteurs angulaires de 4° à 15°. L'ophtalmoscope indirect à image inversée est porté en casque par l'opérateur. Il permet d'éclairer et d'examiner la rétine chez les patients alités.

IV.2. Biomicroscopie (ou lampe à fente)

Ce microscope binoculaire est adapté à l'examen du segment antérieur de l'œil (cornée, chambre antérieure, iris, cristallin) mais permet grâce à un accessoire, le verre de contact à 3 miroirs de Goldman, d'examiner avec précision chacun des secteurs rétiniens. L'examen du fond d'œil au biomicroscope permet le diagnostic de DMLA.

- Dans la forme atrophique, il permet d'observer des lésions claires, rondes ou ovalaires, à bords nets, d'aspect géographique, et confluant vers la fovea. La lésion est plus pâle que la rétine saine qui l'entoure (3,5).
- Dans la forme exsudative, la présence de néovaisseaux choroïdiens se traduit par un décollement séreux de l'épithélium pigmentaire de la rétine sensorielle, des hémorragies, des exsudats lipidiques, un œdème et une dégénérescence de la rétine interne (3,5).

L'examen du fond d'œil au biomicroscope est donc indispensable pour poser l'indication d'une angiographie, et pour l'interprétation ultérieure de cette angiographie (3,5).

IV.3. Imagerie chorioretinienne

IV.3.1. Photographie du fond d'œil

La chambre rétinienne ou rétinographe sert à photographier le fond d'œil. Une lampe à décharge gazeuse y est utilisée pour photographier la rétine. Celle-ci est nécessaire parce que la réflectance de la rétine n'est que de l'ordre de 0.0001 et que l'on utilise des films couleurs courants.

IV.3.2. Les techniques d'angiographie

Un colorant, le chromophore, est injecté par voie veineuse. Excité par une lumière adéquate, il fait fluorescer l'arbre artérioveineux chorioretinien. La lumière excitatrice provient d'une lampe flash dûment filtrée en fonction du chromophore à exciter (fluorescéine ou vert d'indocyanine). Plus récemment une caméra vidéo (à tube analyseur) a remplacé la prise en série des photographies et permet la réalisation d'un enregistrement de toute la séquence. Cette caméra doit être spécialement sensible à l'infrarouge invisible dans le cas de l'angiographie au vert d'indocyanine. L'amélioration de l'informatique et la miniaturisation ont permis la digitalisation du signal vidéo et le traitement numérique des images (augmentation du contraste,

recherche des contours, mesure de distances, recalage d'images et réalisation de mosaïque cartographique reconstituant toute la rétine et enfin archivage).

— *Angiographie à la fluorescéine*

L'angiographie à la fluorescéine exploite les capacités de fluorescence d'un colorant, le fluorescéinate de sodium (60), et permet de mettre en évidence les néovaisseaux de la forme exsudative de la DMLA. Ces néovaisseaux peuvent être visibles, occultes, ou les deux (61,62).

Néovaisseaux visibles

L'analyse des clichés permet de déceler la présence d'une membrane néovasculaire « visible » ou « bien définie », et de repérer précisément sa position par rapport à la fovea (3,5,60). De tels néovaisseaux ne sont présents que dans 15 à 20 % des lésions exsudatives récentes (3).

Néovaisseaux occultes

L'existence de néovaisseaux occultes peut être affirmée en présence de signes cliniques de dégénérescence maculaire exsudative (métamorphopsies et baisse récente d'acuité visuelle), de signes biomicroscopiques (décollement séreux de l'épithélium pigmentaire et de la rétine, hémorragies ou exsudats), et de signes indirects en angiographie à la fluorescéine : diffusion du colorant à distance de la lésion initialement suspectée, avec apparition de points hyper fluorescents (3,5,60). Cependant, les néovaisseaux occultes ne peuvent être visualisés avec certitude car leurs limites sont mal définies ; c'est ce qui fait l'intérêt de l'angiographie au vert d'indocyanine.

Précautions d'emploi et contre-indications

Pour les patients allergiques sous traitement bêta-bloquant, il est nécessaire d'arrêter les bêta-bloquants avant toute angiographie à la fluorescéine en raison du risque de choc anaphylactique mortel. Les antécédents d'allergie à la fluorescéine contre-indiquent cet examen. Il faut injecter très lentement le fluorescéinate de sodium pour éviter les nausées chez les patients qui y sont sujets (63,64) ou utiliser une thérapeutique antinauséuse en association.

Effets indésirables (60,63,64)

- Incidents mineurs : nausées (5 % des patients), vomissements (0,3-0,4 %), extravasation du colorant (à l'origine de complications : douleur au point d'injection, granulome sous-cutané, nécrose cutanée), gêne pour la conduite de véhicules (consécutif à la mydriase), coloration jaune transitoire des conjonctives, de la peau et des urines.
- Incidents modérés : prurit et urticaire, malaise vagal, hypotension et syncope. Dans ces cas, une prémédication à visée anti-allergique est recommandée (63,64).
- Accidents sévères : allergiques (asthme, œdème de Quincke, choc anaphylactique), cardiaques (arrêt cardiaque, infarctus du myocarde), neurologiques (convulsions, coma, accident vasculaire cérébral).

— *Angiographie au vert d'indocyanine*

Le vert d'indocyanine monopic est un colorant dont la molécule est une tricarbo-cyanine possédant des propriétés d'absorption et de fluorescence dans l'infrarouge (60). Il est sous ATU (autorisation temporaire d'utilisation) depuis le 16 juin 1998 (65).

L'angiographie au vert d'indocyanine monopic (sans iode) est une méthode diagnostique complémentaire qui permet d'affirmer ou d'infirmer la présence de néovaisseaux occultes ayant été suspectée par l'angiographie à la fluorescéine, et d'en préciser la topographie (3,5,60,66). Elle a ainsi élargi les possibilités de traitement par photocoagulation au laser. Elle est également utilisée pour le suivi des patients traités, afin de détecter les persistances (présence de néovaisseaux dans la zone traitée moins de 6 mois après le traitement) ou récidives (apparition de néovaisseaux 6 mois ou plus après traitement par laser) (3,62,67).

Précautions d'emploi

Le vert d'indocyanine ne doit jamais être utilisé avec des solutés de chlorure de sodium (floculation de la solution) (65).

Effets indésirables

Dans le cadre de l'ATU les fiches d'utilisation remplies par les médecins ont récemment été colligées.

IV.3.3. *Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope* (SLO)

Cette technique utilise un laser à des fins diagnostiques. Dans cette technologie le faisceau laser, respectivement bleu ou infrarouge (810 nm), balaye la rétine point par point et ligne par ligne (14). La lumière réfléchi par le chromophore injecté par voie veineuse qui fluoresce est analysée par un capteur confocal numérique. Il est donc possible de faire une angiographie dans un certain plan de profondeur rétinienne donc une angiotomographie. Les applications du SLO sont multiples et dépassent le cadre de l'angiographie :

- études fonctionnelles diverses de la rétine (dans la DMLA, localisation des zones de fixation excentrée préférentiellement utilisées par le patient) ;
- tomographie dans l'épaisseur de la rétine et du nerf optique grâce aux propriétés de biomicroscopie confocale du SLO (utilisé dans l'investigation du glaucome) ;
- angiographies numérisées à la fluorescéine et à l'ICG (vert d'indocyanine).

IV.3.4. Tomographie en cohérence optique (OCT)

Cette technique d'imagerie non invasive est fondée sur l'interferométrie laser à diodes infrarouge et permet d'obtenir des coupes rétiniennes codées en fausses couleurs en fonction de la réflectivité des différentes couches rétiniennes. L'OCT de haute résolution qui utilise un laser femtosecondes Titane Saphir permettrait une résolution de 1µm en coupes longitudinales et de 3 µm en coupes transversales (68).

L'OCT dans la DMLA apporte des informations complémentaires morphologiques quant au retentissement des néovaisseaux. Son interprétation doit se faire en association avec les données cliniques et angiographiques (69,70).

PHOTOCOAGULATION AU LASER

I. INTRODUCTION

Les lasers utilisés pour la photocoagulation de la rétine émettent un rayonnement d'une énergie suffisante pour provoquer une réaction thermique intense mais très localisée, entraînant une coagulation des tissus (71,72). Un laser est constitué d'un milieu amplificateur optique, excité par pompage optique énergétique, placé à l'intérieur d'un résonateur optique (cavité à miroir à faces parallèles ou cavité de Perrot et Fabry). Le milieu actif d'un laser est soit un gaz moléculaire ou ionisé (argon), soit un solide (YAG), soit un liquide.

Dans les années 70, le laser à argon conventionnel, de longueur d'onde émettant dans le bleu-vert, était très utilisé. Mais il a été suspecté de provoquer des effets indésirables non négligeables, à savoir des lésions de la rétine interne et des structures avoisinantes (73). Le traitement s'est alors tourné vers les lasers dits monochromatiques comme le laser à argon vert et le laser à krypton rouge. Les lasers à colorants, le laser YAG doublé en fréquence, le laser à diodes sont apparus ensuite.

II. PARTIE TECHNIQUE

II.1. Principe

L'effet recherché dans la DMLA est une élévation thermique suffisante pour obtenir par coagulation l'occlusion immédiate et définitive des néovaisseaux. C'est l'absorption de la lumière par les pigments qui transforme l'énergie lumineuse en chaleur. Il existe différents types de pigments au niveau de la rétine qui ont des caractéristiques spectrales d'absorption spécifiques et dont la localisation au niveau de la structure chorioretinienne maculaire est bien définie (5). Le coefficient d'extinction de ces pigments varie en fonction des différentes longueurs d'onde du rayon laser (voir figure 4 annexe 8). Ainsi, pour un tissu donné de la rétine, une longueur d'onde spécifique peut être sélectionnée afin d'obtenir une absorption maximale par ce tissu (*tableau 7*) (73).

Différents types de lasers peuvent être utilisés : le laser argon conventionnel, bleu-vert, technologie en voie de disparition et progressivement remplacée par le laser YAG à fréquence doublée ; les lasers krypton (vert, jaune, rouge) ; les lasers à colorant pompé par argon qui permettent d'obtenir une vaste gamme de longueurs d'onde dans le spectre de la lumière visible : bleu, vert, jaune et rouge ; le laser à diodes émettant dans l'infrarouge qui est utilisé dans la thérapie photodynamique et la thérapie transpupillaire. Chaque type de laser émet dans une longueur d'onde spécifique, dont les constantes sont rappelées dans le *tableau 8* ci-après.

Tableau 7. Absorption par les différents milieux de l'œil des rayonnements laser (73,74).

| | Krypton | | Laser à colorant pompé par laser argon | | | |
|----------------------|---------|--------|--|--------|--------|---------|
| | Rouge | Jaune | Jaune | Bleu | Vert | Rouge |
| Pigment xanthophylle | Minime | Minime | Minime | Élevée | Faible | Faible |
| Pigment lutéal | Minime | Minime | Faible | Élevée | Faible | Minime |
| Mélanine | Élevée | ND | Modérée | Élevée | Élevée | Modérée |
| Oxyhémoglobine | Faible | Élevée | Élevée | Élevée | Élevée | Minime |
| Fibres nerveuses | Faible | Faible | Faible | Élevée | Faible | ND |
| Rétine | Faible | Faible | Faible | Élevée | Faible | ND |

ND = données non disponibles

Tableau 8. Longueur d'onde d'émission des différents types de rayonnement laser (73,74).

| Type de laser | Longueur d'onde (nm) |
|----------------------------------|--|
| Laser conventionnel | Argon bleu-vert 488 et 514 |
| Laser krypton polychromatique | Rouge 647 Vert 514-530 Jaune 568 |
| Laser à colorant pompé par argon | Argon bleu 488 Argon vert 514 Argon jaune 560-580 Argon rouge 610-640 |
| Laser YAG à fréquence doublée | 532 |
| Laser à diode | 689 ou 810 |

II.2. Évolution technologique des lasers

Les applications des lasers à la médecine font suite aux retombées technologiques des laboratoires de l'armée et de la production de l'industrie civile. Historiquement les premiers lasers utilisés en médecine le furent pour la photocoagulation de la rétine (lampe non-laser à xenon puis laser Rubis).

Les premiers lasers à argon ionisé et à krypton comportaient des tubes en verre fragiles, à refroidissement par eau courante, ce qui rendait ces machines très volumineuses et d'entretien coûteux. Les tubes avaient une durée de vie variable et devaient être changés régulièrement (prix du remplacement de 100 à 140 kF, selon les fournisseurs). Dès 1984 les tubes en céramiques sont apparus sur le marché avec une compacité et une fiabilité accrues. Ils étaient équipés d'un système de refroidissement à air (lasers argon et krypton).

Les dernières innovations technologiques (*tableau 9*) concernent le système de refroidissement électronique (effet Peltier) et deux nouveaux types de lasers :

- Les lasers de photocoagulation dits *solid state*. Le laser Nd : YAG doublé en fréquence fait partie de ce type de laser. Il n'utilise ni lampe flash, ni tube à gaz. Tous ses composants sont solides. Le laser YAG (grenat d'aluminium et d'yttrium dopé par l'impureté Neodimium) est doublé en fréquence grâce à un effet non linéaire dans le cristal du KTP introduit dans la cavité du laser. Dans les premiers

lasers, le barreau de YAG était pompé par lampes flash mais actuellement les lampes sont remplacées par des lasers à diodes émettant dans l'infrarouge ce qui augmentent leur solidité et leur fiabilité. La raie de lumière jaune-vert de 532 nm obtenue est pure

- Le laser à diodes émettant dans l'infrarouge utilise un semiconducteur (arseniure de gallium dopé à l'aluminium) (75,76) dont la propriété est de ne laisser passer le courant électrique que dans un seul sens. Ainsi polarisée dans le sens direct la diode permet l'émission de photons laser. Leur gamme de longueur d'onde est large et commence à 630 nm (InGaAl P), pour aller jusqu'à l'infrarouge moyen de 20 μm . Dans la gamme 686-692 nm, on trouve la diode AlGaInP qui est utilisée dans la thérapie photodynamique avec la vertéporfine. Dans la gamme 720-895 nm, on trouve la diode GaAlAs qui est utilisée à 810 nm dans la thérapie transpupillaire. Les qualités importantes des lasers à diodes en terme de transportabilité (poids < 7 kg), de solidité, de coût d'investissement et d'exploitation, associées à une durée de vie supérieure aux autres types de lasers, font qu'un virage technologique a été pris par l'industrie biomédicale des lasers (75-78).

Tableau 9. Évolution technologique des lasers.

| | Dimensions (cm) | Poids (kg) | Puissance* (watts) | Système de refroidissement |
|---|--------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------|
| Laser à colorant pompé par argon | 97x46x117 | 159 | 0,6-1,5 | Système à eau |
| Laser YAG à fréquence doublée | 45x24x34 | 16 | 1,5 | Effet Peltier |
| Laser à diodes (PDT) | 13x16x31 | 5,4 | 0,2 | Effet Peltier |
| Laser à diodes (TTT) | 25x21x35 | 5 | 3,0 | Effet Peltier |
| Laser mixte (YAG à fréquence doublée + TTT) | 34x24x45 | 18 | 1,5-3 | Effet Peltier |

(*) puissance du faisceau laser à la cornée ; PDT = thérapie photodynamique ; TTT = thérapie transpupillaire ; effet Peltier = refroidissement électronique. Source : données transmises par les fournisseurs.

II.3. Mode d'application

Le traitement est pratiqué en ambulatoire. Le patient est assis face à l'appareil. La pupille est dilatée par instillation d'un collyre mydriatique. Après détermination du point de fixation du patient à la lampe à fente et anesthésie locale, la photocoagulation au laser directe et focale est effectuée, avec une mise au point sur l'épithélium pigmentaire. Le diamètre moyen de l'impact est de 200 μm , sa durée d'exposition moyenne est de 0,5 seconde, la surface des néovaisseaux devant être traitée en entier en une seule séance, en débordant en zone saine de 100 à 150 μm . Le réglage de l'intensité est décidé au cas par cas par le praticien en fonction du type de laser et du réglage du tube laser, de la pigmentation et des caractères propres de la membrane néovasculaire (5). En raison du faible diamètre du faisceau laser, un grand nombre d'impacts confluents (plusieurs dizaines à plusieurs centaines) est nécessaire pour photocoaguler des néovaisseaux choroïdiens (3,62). Le temps de traitement n'excède pas 15 à 20 minutes au total par séance. L'opérateur peut immédiatement observer la photocoagulation réalisée visualisée par une petite tache blanc-grisâtre.

II.4. 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 (5). L'expérience technique de l'ophtalmologiste est un des facteurs déterminants dans la prévention de ces aléas thérapeutiques. Le patient doit être averti de ces aléas thérapeutiques pouvant être à l'origine d'une chute brutale de l'acuité visuelle.

Les effets indésirables observés au décours d'une photocoagulation au laser ont été : immédiats à type d'éblouissement persistant, de douleur de faible intensité, de malaise vagal ; ou retardés à type de vasculite, d'occlusion, de lésion de la rétine sensorielle, de déficits fasciculaires. Des effets indésirables liés à la stimulation de facteurs de l'angiogénèse pourraient expliquer les récurrences néovasculaires et les échecs thérapeutiques (79).

II.5. Sécurité

Les lasers sont classés en quatre grandes classes (I à IV) de nocivité croissante. Cette nocivité concerne l'œil (80). Les lasers médicaux chirurgicaux appartiennent à la classe IV (dispositif de haute puissance pour lequel le risque est à la fois cutané et oculaire en vision directe et diffuse, risque d'incendie en cas de mauvaise utilisation). Ces types de lasers nécessitent des précautions de la part des opérateurs et du personnel : aménagement et signalement extérieur des salles de laser ; absence de surfaces réfléchissantes dans la pièce où sera utilisé le laser ; ventilation de qualité ; formation des utilisateurs et d'un responsable de la sécurité des lasers par service ; entretien satisfaisant des installations.

III. ÉTAT DU MARCHÉ

III.1. Fournisseurs et nombre d'appareils présents en 2001 sur le marché français

Il n'existe pas d'inventaire biomédical national du secteur public et du secteur privé puisque ces équipements ne sont plus soumis à autorisation ministérielle. La seule manière d'approcher le nombre et le type de lasers photocoagulateurs utilisés en France est de questionner les sociétés qui vendent et entretiennent ces matériels. La tâche est parfois complexe puisque les fabricants disparaissent progressivement et que le service après-vente est repris par une autre société commerciale. Le *tableau 10* ci-après présente sous toutes réserves l'état du parc français en 2001 des lasers photocoagulateurs et ceux utilisés pour la thérapie photodynamique. Au total 1073 appareils de lasers photocoagulateurs ont été déclarés par les vendeurs et environ 95 lasers pour la thérapie photodynamique (ce chiffre correspond au nombre de sites d'installation fournis par le distributeur de la vertéporfine).

III.2. Prix moyens des lasers en France

Grâce à l'impulsion donnée par les nouvelles technologies *solid state* les prix des lasers photocoagulateurs utilisés en ophtalmologie ont, à performances égales, diminué de 20 % en l'espace de 15 ans. Le *tableau 11* présente les prix « catalogue » moyens pratiqués aujourd'hui en France selon les fournisseurs, tout en sachant que les acheteurs publics obtiennent souvent des remises de 30 à 35 % sur ces prix.

Tableau 10. État du parc des différents types d'appareils laser en France.

| SOCIÉTÉS | YAG-KTP vert 532 nm | Argon 488-514 nm | Krypton (+ argon) | Laser à colorant | TTT* 810 nm | PDT* 689 nm |
|------------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------|----------------|
| Alcon ex-Biophysic 611 | 341 | 216 | 50 | 4 | 0 | 0 |
| Coherent 224 | 1 | 158 | 34 | 1 | 0 | 30 |
| Topcon Représ. 40 (IrisMedical) | 13 | 0 | 0 | 0 | 27 | 0 |
| Quantel BVI 135 | 100 | 0 | 0 | 0 | 20 | 15 |
| Zeiss 142 | 12 | 80 | 0 | 0 | 0 | 50 |
| Nidek 15 | 15 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Nbre total d'appareils | 482 | 454 | 84 | 6 | 47 | 95 |

PDT = thérapie photodynamique ; TTT = thermothérapie transpupillaire ; (*) laser à diodes émettant dans l'infrarouge ; source : données transmises par les fournisseurs.

Tableau 11. Prix 2001 des différents types d'appareils laser en France.

| | |
|---|------------|
| Anciennes technologies encore disponibles (matériel sans accessoire) : | |
| - Laser argon avec accessoires de branchement | 240 kF TTC |
| - Laser krypton (un seul modèle sur le marché français, marque COHERENT) | 670 kF TTC |
| - Laser à colorants | 700 kF TTC |
| Nouvelles technologies (avec kit de connexion au biomicroscope) | |
| - Laser YAG pompé par diode et doublé en fréquence (532 nm) | 220 kF TTC |
| - Laser à diodes pour la thermothérapie transpupillaire (810 nm) | 230 kF TTC |
| - Laser à diodes pour la thérapie photodynamique à la vertéporfine (689 nm) | 210 kF TTC |

Source : prix catalogue donnés par les fournisseurs.

IV. ÉTUDES D'EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTS TYPES DE LASERS

La photocoagulation au laser a été proposée dans deux situations différentes : 1) dans la DMLA exsudative pour traiter par laser certaines zones de la rétine, stopper le développement des néovaisseaux et ralentir la dégradation de l'acuité visuelle ; 2) dans le traitement des stades précoces de la DMLA (drusen), à visée préventive (cette seconde application des lasers sera traitée à part).

IV.1. Laser argon bleu-vert conventionnel

Le laser argon bleu-vert a été utilisé pour photocoaguler les néovaisseaux lorsqu'ils s'étendaient en dehors de la zone du pigment xanthophylle maculaire. En effet, les radiations bleues de ce laser étaient largement absorbées par ce pigment (3). Les premiers résultats des études sur le laser argon conventionnel datent du début des années 1980 (81-83).

Cinq études comparatives randomisées laser argon *versus* observation sont présentées dans le *tableau 12* (81-85). Elles ont montré une efficacité modérée de la photocoagulation au laser, avec un ralentissement de la dégradation de l'acuité visuelle moyenne dans la population traitée et une diminution du nombre de patients ayant une acuité visuelle très basse (1/10).

— Critique méthodologique

- L'étude de Coscas (82) comporte certaines faiblesses méthodologiques : les caractéristiques de la photocoagulation et des impacts ainsi que les résultats bruts de l'acuité visuelle n'ont pas été précisés.
- L'étude SMDS (*Senile Macular Degeneration Study*) comprend trois publications, avec un suivi à court (83), moyen (84) et long terme (85). L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter. Tous les résultats n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique et en particulier il n'y a pas eu de comparaison directe entre les groupes traités et non traités. Le nombre de sujets perdus de vue ou décédés est relativement important : à 1 an il était de 53 % de l'effectif initial, et à 1,5 ans de 82 %.
- L'étude de Moorfields (81) compare globalement le nombre de sujets pour lesquels l'acuité visuelle a soit diminué, soit augmenté, ou est restée identique.

— Analyse des résultats

Les études présentées dans le *tableau 12* ont confirmé les résultats moyens de la photocoagulation au laser argon dans la DMLA, en ce qui concerne la prévention de la baisse d'acuité visuelle. Il est à remarquer cependant que l'étude SMDS ne concernait qu'une catégorie limitée de patients : les patients porteurs de néovaisseaux visibles à l'angiographie à la fluorescéine, situés à 200 μ m ou plus du centre de la zone avasculaire de la fovea en l'absence de fuite hémorragique.

Le risque de récurrence a été évalué au cours de l'essai SMDS. Il a été montré que le taux de récurrence des néovaisseaux après traitement par laser argon (étude non présentée dans le *tableau 12*) était de 20 % à 6 mois, 40 % à 1 an et 50 % à 2 ans (86).

IV.2. Laser monochromatique krypton rouge

Une seule étude américaine a été retenue (*tableau 12*). Il s'agit de l'essai AMDS-K, comparatif, randomisé, sans insu, laser krypton rouge *versus* observation. Il comprend 3 publications, l'étude proprement dite (87), une étude de suivi ayant pour objectif d'étudier les récurrences et/ou persistances des néovaisseaux dans la population traitée (88) et un suivi à 5 ans portant notamment sur la capacité de lecture (89). En 1996, l'étude AMDS-K a fait l'objet d'une analyse rétrospective qui distinguait les néovaisseaux visibles et occultes (90). Les résultats de cette étude rétrospective sont présentés dans le paragraphe sur les indications de la photocoagulation au laser.

— *Critique méthodologique*

L'essai AMDS-K ne comportait pas d'insu. Lors du suivi à long terme (4 ans), le critère d'efficacité utilisé était de faible pertinence quant au retentissement fonctionnel des néovaisseaux sur l'acuité visuelle du patient.

— *Analyse des résultats*

Les premiers effets bénéfiques de la photocoagulation au laser n'étaient observés qu'à partir du 6^e mois de suivi. Après 5 ans, les résultats positifs sur l'acuité visuelle de loin étaient maintenus, et des résultats statistiquement significatifs pour le groupe traité étaient observés en ce qui concerne la capacité de lecture (capacité de lire les plus grosses lettres avec aide, par l'œil atteint, traité ou non).

Par ailleurs, l'étude du fond d'œil et de l'angiographie à la fluorescéine a montré que 4 ans après le traitement, des néovaisseaux choroïdiens étaient présents chez plus de 75 % des patients traités par laser krypton.

IV.3. Comparaison des lasers argon et krypton

Trois études comparatives randomisées de bonne qualité méthodologique ont été retenues et sont présentées dans le *tableau 13*.

— *Critique méthodologique*

- L'étude SNCS ou *subfoveal new CNV study* (91) a comparé les lasers argon vert et krypton rouge à l'abstention thérapeutique (simple observation). Il n'y avait pas de comparaison du type ni du nombre d'effets indésirables entre les différents traitements.
- L'étude SNCS/SRCS (92) associait à l'étude SNCS une étude dite SRCS (*subfoveal recurrent CNV study*) pour un suivi à long terme. Ces deux études comparaient le laser argon au laser krypton ou à la simple observation. Il y avait une comparaison à 2 ans des résultats laser argon *versus* laser krypton. Le nombre élevé de comparaisons statistiques qui ont été effectuées lors de l'analyse diminue la puissance statistique de l'étude et majore le risque d'erreur α .
- L'étude canadienne KRL/AGL a comparé les lasers krypton rouge et argon vert (93). La méthodologie statistique était de bonne qualité, et en particulier elle comportait un calcul préalable de puissance. Comme dans l'étude SNCS, il n'y avait pas de comparaison du type ni du nombre d'effets indésirables entre les différents traitements. Cette étude comportait un suivi à 3 ans (94).

— *Analyse des résultats*

- Études SNCS et SNCS/SRCS : ces études ont permis de confirmer la supériorité de la photocoagulation dans la région fovéolaire (quel que soit le type de laser) sur l'absence de traitement en termes d'acuité visuelle. Elles n'ont montré aucune différence d'efficacité entre les deux types de lasers, après 1 an ou 2 ans de suivi.
- L'étude SNCS a fait l'objet d'un suivi à 5 ans, conjointement avec une autre étude (dite SRCS) dans laquelle les patients inclus étaient porteurs de néovaisseaux choroïdiens récurrents après une première photocoagulation (92). Les patients ont été traités soit par laser argon vert, soit par laser krypton rouge, ou n'ont pas été traités. Seule une moindre diminution de la vitesse de lecture dans le groupe traité par laser argon, par comparaison avec le groupe traité par laser krypton, était statistiquement significative.
- Étude KRL/AGL : cette étude a montré que le laser krypton rouge n'était pas plus efficace que le laser argon vert dans la forme exsudative de la DMLA. Ces résultats ont été confirmés après 3 années de suivi (94).

IV.4. Indications des lasers monochromatiques dans la DMLA exsudative

L'efficacité de la photocoagulation au laser dans la DMLA exsudative n'a été démontrée que pour un sous-groupe de patients (voir chapitres précédents). Dans les quatre études présentées dans le *tableau 14*, les résultats des patients ayant été traités soit par laser argon vert, soit par laser krypton rouge ont été regroupés, afin de comparer l'un ou l'autre de ces lasers à l'absence de traitement. L'analyse avait ainsi pour objectifs d'élargir les indications de la photocoagulation au laser dans la DMLA exsudative, et de préciser quelle sous-population de patients en tirerait le plus grand bénéfice.

— *Critique méthodologique*

- Les études SNCS et SRCS sont des études randomisées sans insu qui comparaient les lasers argon vert ou krypton rouge à l'abstention thérapeutique. L'étude SRCS (95) a été arrêtée prématurément en raison de la similitude de ses résultats avec l'étude dite SNCS. De plus, au cours de l'analyse des résultats il n'y a pas eu de comparaison argon *versus* krypton. Quatre publications se rapportent à ces études. La première correspond à une étude de suivi à 3 ans de l'étude SNCS et à 4 ans de l'étude SRCS sur l'efficacité de la photocoagulation au laser (96). La deuxième correspond à une étude de suivi à 3 ans de la récurrence des néovaisseaux (97). Dans la troisième publication, une analyse en sous-groupes constitués *a posteriori* des résultats de l'étude SNCS (98) a été réalisée. La portée de cette analyse doit être relativisée car : 1) l'analyse en sous-groupes n'était pas prévue dans le protocole initial ; 2) la taille des sous-groupes était réduite ; 3) il n'y avait pas de comparaisons statistiques entre les sous-groupes.
- En 1995, une étude rétrospective dite « fovea nasale » a été réalisée sur un sous-groupe de 112 patients pour lesquels des néovaisseaux localisés dans la région nasale de la fovea avaient été photocoagulés (99). Cette étude souffre de nombreuses faiblesses méthodologiques : étude de sous-groupes établis *a posteriori*, inclusion de patients atteints de DMLA et de patients présentant d'autres pathologies maculaires comme l'histoplasmose.

- L'étude AMDS-K a été analysée rétrospectivement (90) afin de subdiviser les patients en deux sous-groupes en fonction du type de néovaisseaux observés : visibles ou occultes.
- Une étude rétrospective française (100) a comparé les lasers argon ou krypton à l'abstention thérapeutique. Dans cette étude les groupes de patients n'étaient pas strictement comparables.

— *Analyse des résultats*

- Études SNCS et SRCS : en 1991, l'étude SRCS a montré que le traitement par photocoagulation par laser monochromatique (argon ou krypton) des néovaisseaux rétrofovéolaires récurrents permettait de ralentir la dégradation de l'acuité visuelle (95). L'efficacité de la photocoagulation sur les néovaisseaux lors de leur première occurrence ou lors d'une récurrence après traitement par laser ayant été jugée similaire dans les études SNCS et SRCS, à partir de 1993 les études de suivi ont regroupé les résultats de ces deux études (96,97). Après 2 ans de suivi, des néovaisseaux étaient présents chez un patient sur deux (97). Cependant l'étude de suivi à 3 ans des patients de l'étude SNCS (première occurrence de néovaisseaux) et à 4 ans des patients de l'étude SRCS (récurrence de néovaisseaux) confirmait l'efficacité du traitement par photocoagulation au laser (96). Les patients chez qui l'altération de l'acuité visuelle était la plus faible étaient ceux dont la vision initiale était la moins altérée. Ce résultat a été contredit par l'analyse de sous-groupes de l'étude SNCS, constitués *a posteriori* (98). En effet, les sous-groupes dans lesquels la photocoagulation a donné les meilleurs résultats concernaient les patients ayant des lésions de petite taille associées à une acuité visuelle initiale très diminuée.
- Étude « fovea nasale » : cette étude a montré que la photocoagulation de néovaisseaux localisés dans la région nasale de la fovea permettait de diminuer le risque de dégradation importante de l'acuité visuelle (≥ 6 lignes de Snellen) (99).
- Étude AMDS-K : l'analyse rétrospective des résultats de l'étude AMDS-K, prenant en compte la distinction entre néovaisseaux visibles et occultes (distinction impossible à l'époque de la conception de l'étude), suggérait que la photocoagulation était plus efficace sur les néovaisseaux visibles que sur les néovaisseaux occultes ou mixtes (90). Malgré la relative fragilité de cette analyse, elle a conduit les ophtalmologistes à penser que dans le cas de néovaisseaux mixtes ou occultes à l'angiographie à la fluorescéine, il fallait réaliser une angiographie au vert d'indocyanine, et ne traiter que les patients ayant des néovaisseaux bien délimités sur cette seconde angiographie.
- Ces résultats ont été confirmés par ceux d'une étude rétrospective française ayant comparé la photocoagulation à l'absence de traitement chez des patients ayant une DMLA avec des néovaisseaux occultes. Après un suivi de 1 à 8 ans, les auteurs ont conclu à la probable inefficacité du traitement par laser (100).

IV.5. Conclusion

Après analyse des différentes études présentées ci-dessus, la photocoagulation au laser paraît être indiquée lorsque les patients ont une DMLA exsudative avec des néovaisseaux visibles et bien délimités. Cependant les études analysées sont relativement anciennes puisqu'elles se situent entre 1982 pour la plus ancienne et 1994 pour la plus récente. Au moment de ces études, l'angiographie au vert d'indocyanine n'était pas utilisée et la localisation des néovaisseaux occultes était aléatoire.

Tableau 12. Études sur la photocoagulation au laser argon conventionnel ou au laser krypton.

| Auteur, année, réf., type d'étude | Population, critères d'inclusion, topographie des NVC ψ | Critères d'efficacité, durée du suivi | Résultats |
|---|---|---|---|
| Études sur la photocoagulation au laser argon | | | |
| Coscas, 1983 (82), laser argon <i>versus</i> observation | - N = 60, âge 50-80 ans - Tté 50 % - NonTté 50 % - AV \geq 1/10 - Drusen + NVC(\$) <u>Topographie</u> : < 200 μ m (33 %), 200-400 μ m (33 %), \geq 400 μ m (33 %) | - AV <u>Suivi</u> : 2 ans | Comparaison des groupes Tté et NonTté significative (p < 0,01) si on fait une transformation logarithmique des valeurs d'AV |
| MPSG, 1982 (83), 1986 (84), 1991 (85), étude SMDS¥, laser argon <i>versus</i> observation | - N = 224, âge \geq 50 ans - Tté 50 % - NonTté 50 % - AV \geq 20/100 - SF visuels liés aux NVC - Drusen + NVC(\$) <u>Topographie</u> : NVC extra-fovéolaires(\$), 200-2 500 μ m | - AV - Récidive des NVC <u>Suivi</u> - 0,5 an (74 %) - 3 ans (88 %) - 5 ans (81 %) | <u>AV moy(\$)</u> : Tté 20/125, NonTté 20/200, différence significative (p = 0,002) <u>Baisse d'AV \geq 6 lign(£)</u> : -à 0,5 an : Tté 15 %, NonTté 45 % -à 3 ans : Tté 47 %, NonTté 62 % <u>Récurrence des NVC</u> : 41 % à 1 an, 50 % à 2 ans, 54 % à 5 ans |
| Moorfields, 1982 (81), laser argon <i>versus</i> observation | - N = 128, âge 50-80 ans - Tté 50 % - NonTté 50 % - AV \geq 20/100 <u>Topographie</u> : NVC extra-fovéolaires(\$), 100-1 500 μ m | - AV <u>Suivi</u> : - 2 ans (79 %) | Comparaison des groupes Tté et NonTté non significative |
| Études sur la photocoagulation au laser krypton | | | |
| MPSG, 1990 (87), étude AMDS-K, laser krypton rouge <i>versus</i> observation | - N = 496, âge \geq 50 ans - Tté 50 % - NonTté 50 % - MAVC \geq 20/400 - Drusen + NVC(\$) <u>Topographie</u> : \leq 200 μ m | - MAVC - Perte d'AV - Capacité de lecture (cartes M de Sloan) <u>Suivi</u> : 3 ans | <u>MAVC < 20/200</u> : Tté 49 %, NonTté 62 %, différence significative (p = 0,02) <u>Perte AV \geq 6 lign(£)</u> : Tté 49 %, Non Tté 58 %, différence significative (p = 0,02) <u>Lecture</u> : différence non significative |
| MPSG, 1990 (88), suivi de l'étude AMDS-K sous-groupe laser krypton rouge | - N = 247, âge \geq 50 ans - MAVC \geq 20/400 - Drusen + NVC(\$) - <u>Topographie</u> NP | - Persistance ou récurrence des NVC <u>Suivi</u> : 4 ans (médiane) | <u>Persistance NVC</u> : 9 % à 0,1 mois, 21 % à 1 mois, 32 % à 1,5 mois <u>Récidive NVC</u> : 22 % à 1 an, 47 % à 4 ans |
| MPSG, 1994 (89), suivi de l'étude AMDS-K | - N = 276, âge \geq 50 ans - MAVC \geq 20/400 - Drusen + NVC(\$) - <u>Topographie</u> NP | - Perte d'AV \geq 6 lign - Lecture <u>Suivi</u> : 5 ans | <u>Perte AV \geq 6 lign</u> : Tté 52 %, NonTté 61 %, différence non significative <u>Lecture impossible</u> : Tté : 13 %, NonTté : 42 %, différence significative |

(ψ) = distance par rapport à la fovea ; (£) = perte de 6 lignes = quadruplement de l'angle visuel (échelle de Bailey-Lovie) ; (¥) étude *Senile Macular Degeneration Study* ; (\$) = AV exprimée en fractions Snellen ; (\$) NVC confirmés par angiographie à la fluorescéine ; AV = acuité visuelle ; lign = lignes ; MAVC = meilleure AV corrigée ; N = nombre de sujets ; NP = données non précisées ; NVC = néovaisseaux choroïdiens ; SF = signes fonctionnels ; persistance ou récurrence des NVC = aspect angiographique de diffusion à la périphérie de la zone photocoagulée survenant avant 6 semaines (persistance) ou après 6 semaines (récidive) après le traitement.

Tableau 13. Études comparant les lasers argon et krypton dans la DMLA.

| Auteur, année, réf., type d'étude | Population, critères d'inclusion, topographie des NVC ψ | Critères d'efficacité, durée du suivi | Résultats |
|--|--|--|--|
| MPSG, 1991 (91), étude SNCS(ϕ), laser (argon vert ou krypton rouge) <i>versus</i> observation | - N = 371, âge \geq 50 ans - AV comprise entre 20/40 et 20/320 (\ddagger) - Argon vert 26 % - Krypton rouge 25 % - NonTté 49 % <u>Topographie</u> - NVC bien délimités($\$$) - $\phi \leq 3,5$ ($\$$) | <u>Principal</u> - AV <u>Secondaires</u> - Vitesse de lecture - Sensibilité au contraste <u>Suivi</u> : 1 an (98 %) | <u>AV à 3 mois $>$ 20/100</u> : Tté 1 %, Non Tté 11 %, différence non significative <u>AV moy</u> : Tté 20/320, NonTté 20/200, différence significative ($p < 0,001$) <u>AV moy à 2 ans</u> : Tté 20/320, NonTté 20/400, différence significative ($p < 0,001$) <u>Critères secondaires</u> - Tté $<$ NonTté à 3 mois - Tté $>$ NonTté à moyen terme. - Différence non significative entre les types de lasers |
| MPSG, 1994 (92), laser argon <i>versus</i> krypton <i>versus</i> observation | - N = 585, âge NP - AV comprise entre 20/40 et 20/320 (\ddagger) <u>SNCS (ϕ)</u> N = 371 - Argon 26 % - Krypton 25 % - NonTté 49 % - Topographie : NVC rétro-fovéolaires visibles($\$$) <u>SRCS (\yen)</u> : N = 214 - Argon 23 % - Krypton 24 % - NonTté 53 % - Topographie : récidive NVC, de surface $\leq 10,6 \text{ mm}^2$ | - AV moy. - Perte d'AV ≥ 6 lign (#) - Perception des contrastes - Vitesse de lecture - Récurrence des NVC <u>SNCS</u> : suivi ≥ 1 an - Argon 86 % - Krypton 83 % <u>SRCS</u> : suivi ≥ 1 an - Argon 44 % - Krypton 45 % | - Différence non significative |
| COSG, 1993 (93), Willan, 1996 (94), étude KRL/AGL, laser krypton rouge <i>versus</i> argon vert | - N = 191, âge ≥ 50 ans - MAVC ≥ 35 (ξ) soit 20/200 (\ddagger) <u>Topographie</u> : NVC($\$$), 200-2 500 μm | <u>Principal</u> : - Perte d'AV à 1 an <u>Secondaires</u> : - Perte d'AV ≥ 3 ou 6 lign - Persistance ou récidive des NVC($\$$) <u>Suivi</u> : 1 et 3 ans - Argon 96 % - Krypton 95 % | - Différence non significative entre les types de lasers <u>Principal</u> : perte d'AV - Argon : 16 ± 25 (ξ) - Krypton : 19 ± 28 (ξ) <u>Critères secondaires</u> : différences non significatives |

(ψ) = distance par rapport à la fovea ; (ξ) = échelle ETDRS ; MAVC = meilleure AV corrigée ; (ϕ) = *subfoveal new CNV study* ; (#) = perte de 6 lignes = quadruplement de l'angle visuel (échelles de Bailey-Lovie) ; (\yen) *subfoveal recurrent CNV study* ; (\ddagger) = échelle de Snellen ; AF = angiographie à la fluorescéine ; ($\$$) NVC confirmés par angiographie à la fluorescéine ; AV = acuité visuelle ; lign = lignes ; N = nombre de sujets ; NVC = néovaisseaux choroidiens ; persistance ou récidive des NVC = aspect angiographique de diffusion à la périphérie de la zone photocoagulée survenant avant 6 semaines (persistance) ou après 6 semaines (récidive) après le traitement ; ($\$$) = surface exprimée en disques standards MPS de $1,77 \text{ mm}^2$.

Tableau 14. Études précisant les indications des lasers monochromatiques.

| Auteur, année, réf., étude | Population, critères d'inclusion, topographie des NVC ψ | Critères d'efficacité, durée du suivi | Résultats |
|---|--|--|--|
| Soubrane, 1990 (100), laser argon ou krypton <i>versus</i> observation | - N = 156, âge \geq 50 ans - AV \geq 2/10 - NVC extrafovéolaires occultes(\$), $\psi > 100 \mu\text{m}$ | - AV <u>Suivi</u> : 2,7 ans (1 à 8 ans) | Perte d'AV \geq 6 lign : Tté 53 % NonTté 40 % |
| MPSG, 1991 (95), étude SRCS(¥), laser argon ou krypton <i>versus</i> observation | - N = 206, âge \geq 50 ans - Argon vert 24 % - Krypton rouge 23 % - NonTté 53 % - AV de 20/40 à 20/320(*) - Récidive NVC après Tt | <u>Principal</u> : AV <u>Secondaires</u> - Vitesse de lecture - Perception des contrastes <u>Suivi</u> 1,5 an 97 % | <u>AV à 1 an</u> : différence non significative <u>AV à 2 ans</u> [perte \geq 6 lign (#)] : - Tté 9 %, NonTté 28 %, différence significative (p = 0,03) |
| MPSG, 1993 (96), suivi à 3 et 4 ans de l'étude SNCS(€) et à 4 ans de l'étude SRCS(¥) | - N = 585 - SNCS 63 %, SRCS 37 % - NVC rétrofovéolaires - AV de 20/40 à 20/320 (*) <u>SNCS</u> : NVC visibles, récents(\$) <u>SRCS</u> : récurrence NVC, surface $\leq 10,6 \text{ mm}^2$ | <u>Principal</u> : AV <u>Secondaires</u> - Vitesse de lecture - Perception du contraste <u>Suivi</u> - SNCS : 4 ans, 87 % - SRCS : 3 ans, 86 % | <u>Perte d'AV \geq 6 lign(#)</u> - SNCS : Tté 22 %, NonTté 47 %, NP 31 %, différence significative (p = 0,002) - SRCS : Tté 12 %, NonTté 36 %, NP 52 %, différence significative (p = 0,009) <u>AV</u> : $\geq 20/160$ (1,25/10) 17 %, $\geq 20/80$ (2,5/10) 2 %, NP 81 % <u>Incapacité de lire</u> : Tté 18 %, NonTté 50 %, NP 32 %. |
| MPSG, 1994 (97), étude à 3 ans des récurrences de NVC dans les études SNCS (€) et SRCS(¥) | - N = 585 - SNCS 63 %, SRCS 37 % - NVC rétrofovéolaires - AV de 20/40 à 20/320(*) <u>SNCS</u> : NVC visibles, récents(\$) <u>SRCS</u> : récurrence NVC, surface $\leq 10,6 \text{ mm}^2$ | - Persistance ou récurrence des NVC <u>Suivi</u> 3 ans - SNCS 87 % - SRCS 38 % | <u>Absence de NVC</u> (étude SNCS) : Tté 54 %, NonTté 60 % La persistance ou la récurrence des NVC n'a pas semblé altérer l'AV à distance de l'intervention |
| MPSG, 1994 (98), sous-groupes de l'étude SNCS(€) constitués <i>a posteriori</i> | - N = 371, âge NP - Répartition en 9 sous-groupes de N = 21 à 62 | - AV <u>Suivi</u> : 4 ans | Les résultats sont meilleurs si lésions petites, $\phi \leq 1$ (§), une AV $\leq 20/125$. Si lésions de $\phi > 2$ (§) et AV $\geq 20/160$, baisse d'AV persistante à long terme |
| MPSG, 1995 (99), laser argon ou krypton <i>versus</i> observation | - N = 112 - NVC papillaires ou situés près du bord nasal de la fovea | - Perte d'AV ≥ 6 lign(#) - Variation d'AV avant/après Tt | Perte d'AV ≥ 6 lign : Tté 11 %, NonTté 41 %, différence significative (p < 0,001) |
| MPSG, 1996 (90), étude rétrospective, laser argon <i>versus</i> observation | - N = 456 <u>NVC</u> - Visibles : Tté 26 %, NonTté 26 % - Mixtes : Tté 16 %, NonTté 18 % - Occultes : Tté 8 %, NonTté 6 % | - AV - Perte d'AV(#) | <u>NVC visibles</u> : AV améliorée, différence significative ; perte d'AV en régression, différence significative (p = 0,003) <u>NVC mixtes + occultes</u> différence non significative |

(ψ) = distance par rapport à la fovea ; (ξ) = photocoagulation périphérique ; (*) = échelle de Snellen ; (€) = *subfoveal new CNV study* ; (¥) = *subfoveal recurrent CNV study* ; (§) = surface exprimée en disques standard MPS de $1,77 \text{ mm}^2$;

(\$) = NVC confirmés par angiographie à la fluorescéine ; (#) = perte de 6 lignes = quadruplement de l'angle visuel (échelles de Bailey-Lovie) ; AV = acuité visuelle ; lign = lignes ; N = nombre de sujets ; NP = données non précisées ; NVC = néovaisseaux choroïdiens ; Tt = traitement ; persistance ou récurrence des NVC = aspect angiographique de diffusion à la périphérie de la zone photocoagulée survenant avant 6 semaines (persistance) ou après 6 semaines (récurrence) après le traitement.

IV.6. Autres techniques de photocoagulation au laser

IV.6.1. Photocoagulation périfovéolaire

Cette technique consiste à appliquer des impacts laser confluents sur l'ensemble de la membrane néovasculaire, à l'exception d'une zone d'un diamètre de 400 µm sur la partie avasculaire centrale. Elle a fait l'objet d'une étude comparative randomisée sans insu, photocoagulation périfovéolaire *versus* observation chez 160 patients ayant des néovaisseaux visibles ou occultes rétrofovéolaires, s'étendant à la zone périfovéolaire (c'est-à-dire à plus de 200 µm de la fovea), et décelés à l'angiographie à la fluorescéine (101). Certaines données n'ont pas été précisées, en particulier : la méthode de randomisation, la durée moyenne de suivi, la période des résultats. Les résultats ont montré une efficacité préventive à 2 ans sur la perte de vision supérieure à 3 lignes (54 % des sujets traités *versus* 80 % des sujets non traités, $p = 0,015$). Cependant la relative imprécision du compte rendu et l'absence d'une étude comparative ne permettent pas d'affirmer la supériorité de cette technique sur la technique classique de photocoagulation totale (*tableau 15*).

IV.6.2. Photocoagulation discontinue (*grid* ou *scatter* en anglais)

Cette technique a pour objectif de diminuer les risques de scotome central en évitant de photocoaguler en totalité les zones exsudatives atteintes. Elle consiste à espacer régulièrement les impacts laser, pour réaliser une série de points discontinus. Cinq études comparatives ont été identifiées après recherche bibliographique et sont présentées dans le *tableau 15*.

- Une étude non randomisée (102) utilisant un laser à colorant comparait l'effet du laser discontinu extrafovéolaire au même traitement associé à une exérèse chirurgicale partielle des membranes néovasculaires (technique non décrite). Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les deux groupes. Cependant, après un suivi moyen de 2,4 ans, 60 % des patients avaient conservé leur acuité visuelle initiale.
- Une étude randomisée sans insu (103) comparait le laser argon vert à l'abstention thérapeutique chez 24 patients porteurs de néovaisseaux occultes. Après un suivi de 3 ans, aucune différence n'était observée entre les deux groupes.
- Deux études comparatives randomisées sans insu (104,105) utilisant un laser krypton chez des patients porteurs de néovaisseaux rétrofovéolaires n'ont pas mis en évidence l'efficacité de cette technique. Certaines données de ces études pouvaient faire supposer que les personnes traitées risquaient d'avoir de moins bons résultats que les personnes non traitées.

Les résultats de ces études ont abouti à l'abandon de cette technique du laser discontinu pour le traitement de la DMLA exsudative. Cette technique a aussi fait l'objet d'études dans le traitement à visée préventive des drusen (voir chapitre correspondant). Cette technique a été peu utilisée en France. Elle a été proposée par les équipes américaines. Ses limites sont la baisse d'acuité visuelle qu'elle entraîne au décours immédiat de la photocoagulation.

IV.6.3. Photocoagulation des vaisseaux nourriciers

Cette technique a pour objectif de photocoaguler sélectivement les branches mères des néovaisseaux choroïdiens, lorsqu'il est possible de les repérer par angiographie. La recherche bibliographique a permis de trouver trois études pilotes (dont les résultats n'ont pas été présentés dans un tableau) concernant ce type de traitement (106-108).

- Une étude japonaise (106) a inclus 170 patients atteints de DMLA avec néovaisseaux rétrofovéolaires. Trente-sept patients (22 %) étaient traités par photocoagulation au laser à colorant lorsque les vaisseaux nourriciers étaient localisés par vidéo angiographie au vert d'indocyanine. Trente-six patients sur 37 ont eu une résolution complète des manifestations exsudatives. Au bout de 18 mois, 25 % des patients ont eu une acuité visuelle qui était soit stabilisée, soit améliorée.
- Deux études (107,108) ont utilisé une technique couplant une angiographie dynamique au vert d'indocyanine et une photocoagulation au laser à diodes pour traiter les vaisseaux nourriciers. Le faible nombre de patients inclus dans ces études (< 50), l'absence de comparaison avec d'autres techniques de photocoagulation au laser, les résultats moyens ne permettent pas de préjuger de l'intérêt effectif de cette technique.

Aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces études pilotes pour lesquelles le nombre de patients inclus est restreint, et en l'absence d'étude comparative randomisée.

Tableau 15. Études concernant les autres techniques de photocoagulation au laser.

| Auteur, année, réf., type d'étude | Population, critères d'inclusion, topographie des NVC ψ | Type de photocoagulation | Critères d'efficacité, durée du suivi | Résultats |
|--|---|---|--|---|
| Coscas, 1991 (101), photocoagulation péri-fovéolaire <i>versus</i> observation | - N = 160, âge \geq 50 ans - Tté 52 % - NonTté 48 % - AV de 20/100 à 20/1000 - Pas d'ATCD de Tt laser - NVC visibles ou occultes(\$) <u>NVC</u> - < 200 μ m avec extension - > 200 μ m, ϕ < 2,5(f) | - Périfovéolaire discontinue - ϕ 200 μ m - Durée 0,5-1,0 s <u>Type de laser</u> - krypton si hémorragie - argon ou à colorant jaune si NVC occultes | - Perte d'AV \geq 3 lign (#) - Lecture <u>Suivi</u> \geq 1 an 82 % (moy 2 ans) | <u>Perte d'AV</u> \geq 3 lign : Tté 54 %, NonTté 80 %, différence significative (p = 0,01) (*) <u>Lecture</u> (avec aide visuelle) \leq J4 (t): Tté 73 %, NonTté 47 %, différence significative (p = 0,01) |
| Tornambe, 1992 (102), laser à colorant <i>versus</i> laser + chirurgie | - N = 40, âge NP - Tt laser 45 % - Tt laser + chirurgie 55 % | - NP | <u>Suivi</u> : 1 à 4 ans (moy 2,4 ans), | - À la fin du suivi, aucune différence significative entre les deux groupes Ttés |
| Cardillo-Piccolino, 1993 (103), laser argon <i>versus</i> observation | - N = 24, âge NP - Tté 50 % - NonTté 50 % - DMLA + NVC(\$) | - Impacts discontinus sur toute la lésion - ϕ 100 μ m | - Dégradation de l'AV et de l'aspect en AF <u>Suivi</u> : 1-3 ans | - À la fin du suivi, aucune différence significative entre les groupes Tté et NonTté |
| Bressler, 1996 (104), laser argon ou krypton <i>versus</i> observation | - N = 100, âge NP - Tté 50 % - NonTté 50 % - NVC \pm occultes rétro-fovéolaires(\$) | - Impacts discontinus sur toute la lésion - ϕ 100 μ m - Durée 0,1 s | - Perte d'AV <u>Suivi</u> : 2 ans | - Différence non significative, excepté à 6 mois (défavorable au traitement) |
| Arnold, 1997 (105), laser krypton <i>versus</i> observation | - N = 55, âge > 50 ans - Groupes NP - AV \geq 20/200 - NVC occultes(\$), surface \geq 50 % de la fovea | - Discontinue en fer à cheval sur la macula externe - 452 impacts - ϕ 200 μ m - Durée 0,2 s - Puissance 100-300 mW | - AV moy. - Perte d'AV \geq 3 ou 6 lign (#) - Aspect AF <u>Suivi à 1 an</u> - Tté 79 % - NonTté 72 % <u>Suivi à 5 ans</u> - Tté 32 % - NonTté 21 % | - Aucune différence significative quel que soit le critère d'efficacité |

(#) = une perte de 3 lign représente un doublement de l'angle visuel et une perte de 6 lign un quadruplement (échelle de Bailey-Lovie) ; (*) = résultats au dernier examen réalisé chez les patients avant le décès ou le non-retour pour contrôle, après un suivi de 3 mois à 3,5 ans ; (f) = surface exprimée en disques standard MPS de 1,77 mm² ; (t) = les résultats sont d'autant meilleurs que le chiffre est bas : une AV de près cotée J4 permet la lecture ; AF = angiographie à la fluorescéine ; (\$) = NVC confirmés par angiographie à la fluorescéine ; AV = acuité visuelle ; N = nombre de sujets ; NP = données non précisées ; NVC = néovaisseaux choroïdiens ; Tt = traitement ; (ψ) = distance par rapport à la fovea.

IV.7. Autres types de lasers dans le traitement de la DMLA exsudative

— *Laser à diodes infrarouges*

Les lasers à diodes peuvent émettre un rayonnement infrarouge de 810 nm de longueur d'onde. La recherche bibliographique a identifié une seule étude sur l'utilisation de ce type de laser dans la DMLA (109). Il s'agit d'une étude ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du traitement préventif des drusen.

Une technique encore en évaluation consiste à coupler le traitement par photocoagulation au laser à diode à une angiographie au vert d'indocyanine (110-112).

— *Laser YAG à fréquence doublée*

La recherche bibliographique a identifié une seule étude ayant utilisé ce type de laser dans la DMLA (113). Il s'agit d'une étude pilote, comparative non randomisée, réalisée chez des patients porteurs de néovaisseaux visibles (totalisant 38 yeux) traités soit par laser monochromatique krypton rouge (640 nm) soit par laser YAG à fréquence doublée (532 nm) selon des modalités identiques. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les deux groupes sur les critères de jugement (persistance des néovaisseaux à 1 mois, surface occupée par les néovaisseaux, acuité visuelle finale). Cette étude présentait de nombreux défauts méthodologiques : absence de randomisation et d'insu, nombre réduit de patients. Cette étude ne permet donc pas de conclure à une équivalence d'efficacité entre le laser YAG à fréquence doublée et le laser krypton rouge.

— *Laser à colorants (dye laser)*

Les lasers à colorants « modulables » permettent de sélectionner la longueur d'onde du faisceau laser en fonction des seuils d'absorption théoriques des différents pigments présents dans l'œil. Des études histopathologiques avaient donné de la crédibilité à cette démarche, ainsi que des études préliminaires qui comparaient les effets de différentes longueurs d'onde (73). La recherche bibliographique n'a pas identifié d'études ayant comparé cette technique aux techniques classiques de laser monochromatique. Selon les membres du groupe de travail l'utilisation de ce type de laser dans le traitement de la DMLA serait actuellement abandonnée.

— *Thermothérapie transpupillaire*

La thermothérapie transpupillaire utilise un laser à diodes qui émet un faisceau relativement large (d'un diamètre de 1 à 3 mm) et d'une longueur d'onde de 810 μm (proche des infrarouges), pendant une durée de 1 minute (114-116). Ce faisceau serait à l'origine d'un effet thermique qui induirait une fibrose progressive au niveau des membranes néovasculaires, et diminuerait les phénomènes d'exsudation.

Cette technique a fait l'objet d'une étude préliminaire prospective non comparative sur 15 patients suivis pendant 13 mois (117) et d'une étude rétrospective sur 44 patients suivis en moyenne pendant 6 mois (116). Une amélioration de l'acuité visuelle (≥ 2 lignes de Snellen) à court terme a été observée pour 9% (116) et 19% (117) des patients et une stabilisation de l'acuité visuelle à 6 mois (116) et à 13 mois (117) a été observée pour respectivement 43 et 50% des patients.

En 2001, la thermothérapie transpupillaire demeure un traitement d'efficacité non démontrée. Une étude multicentrique comparative randomisée thermothérapie

transpupillaire *versus* observation est en cours de développement. Cette étude devrait inclure 336 patients présentant une forme exsudative de DMLA avec néovaisseaux rétrofovéolaires visibles et devrait prendre fin en 2002 (118). Des études comparant la thérapie transpupillaire à la photocoagulation au laser et à la thérapie photodynamique sont nécessaires pour préciser la place de cette nouvelle technologie.

IV.8. Traitement préventif des drusen par laser

Ce paragraphe est en grande partie basé sur une revue systématique de la littérature effectuée après recherche bibliographique MEDLINE (16). Plusieurs études pilotes ont montré que des impacts laser directs ou indirects pouvaient favoriser la disparition de drusen. Or les drusen de grande dimension augmentent le risque de dégradation de l'acuité visuelle. La recherche bibliographique a identifié 6 publications (119-123,125) concernant le traitement des drusen dans la forme atrophique de la DMLA. Deux études ont été présentées dans le *tableau 16*.

— Critique méthodologique

- L'étude BDFE (119,125) est une étude comparative randomisée multicentrique sans insu, laser *versus* observation. Les résultats statistiques sont de valeur limitée en raison du nombre élevé de perdus de vue (80 %). Le recul est relativement faible dans le temps.
- L'étude d'Olk (109) est une étude pilote comparative randomisée qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement laser de type « grid ».
- Trois études comparatives randomisées, laser argon vert *versus* observation (120-122) ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité du laser. Cependant ces études avaient des faiblesses méthodologiques : absence d'insu, petit nombre de sujets, comparaison avant/après et non entre groupes, grand nombre de comparaisons statistiques.
- Une autre étude comparative randomisée en double insu, laser *versus* observation (123) avait pour objectif d'étudier les effets indésirables de la photocoagulation au laser.

Bien que les résultats soient favorables au traitement, les données de deux de ces études ont montré que des impacts laser à proximité de drusen pouvaient favoriser le développement de néovaisseaux choroïdiens (119,123).

— Études en cours

- Le *National Eye Institute* (USA) a débuté en 1999 une étude comparative randomisée dite CAPT (*Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial*) sur la photocoagulation au laser à faible intensité de drusen de grande dimension (124). Cette étude devrait inclure 1 000 patients qui seront suivis pendant au moins 5 ans sur les critères suivants : modifications de l'acuité visuelle (critère principal de jugement), incidence NVC, modifications du niveau de perception du contraste, vision de près (capacité de lecture) et qualité de vie (questionnaire VFQ 25). Les résultats devraient être publiés entre 2006 et 2007.
- Une autre étude comparative randomisée est actuellement en cours de développement. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement de type « grid » chez des patients présentant des drusen (109).

En conclusion, dans l'attente des résultats de ces études, le traitement par laser à visée préventive des drusen doit être considéré comme expérimental.

Tableau 16. Études sur la photocoagulation au laser des drusen.

| Auteur, année, réf., type d'étude | Population, critères d'inclusion, topographie des drusen | Type de photocoagulation | Critères d'efficacité, durée du suivi | Résultats |
|---|--|---|---|--|
| CNPTRG, 1998 (119), étude BDFE : laser (différents types de protocole) <i>versus</i> observation et Ho, 1999 (125), suivi à 1 an des patients de l'étude BDFE (119) | N = 276, âge ≥ 50 ans - Laser 20 : 42 % - Laser 24 : 7 % - Laser 6 : 1 % - NonTté : 50 % AV ≥ 20/40 Absence de NVC Pas de Tt laser antérieur <u>Topographie</u> : N ≥ 10, φ ≥ 63 μm sur un cercle de 3 000 μm sur la fovea | - Aucun impact dirigé directement sur les drusen <u>Laser 20</u> : 20 impacts, φ 100 μm, sur 3 demi-cercles à une distance de la fovea ≥ 750 μm, + 20 impacts en miroir si besoin à 6 mois <u>Laser 24</u> : 24 impacts sur 2 cercles complets à une distance de la fovea ≥ 750 μm, φ 100 μm, durée 0,1 s | <u>Principal</u> : AV <u>Secondaires</u> - Incidence des NVC - Modification du seuil de contraste - Modification de l'AV de près <u>Suivi</u> - 6 mois : Tté 77 %, NonTté 77 % - 1 an : Tté 48 %, NonTté 45 % - 1,5 ans : Tté 20 %, NonTté 18 % | - 53 % des sujets Ttés par laser 20 ont été à nouveau Ttés 6 mois après. <u>AV</u> : AV à 18 mois améliorée significativement dans le groupe Tté. Chez les sujets traités dont les drusen ont régressé de plus de 50 %, l'AV est mieux conservée que chez les autres ; différence significative (p = 0,02) <u>Augmentation du risque de développer des NVC</u> : Tté 17 %, NonTté 3 %, différence significative (p = 0,02) |
| Olk, 1999 (109), laser à diodes <i>versus</i> observation | - N = 152, âge > 50 ans - Tté NVC visibles 26 % - Tté NVC « infra-visibles » 27 % - NonTté 47 % - <u>Topographie</u> : 5 drusen ou plus associés à des NVC rétrofovéolaires en partie occultes (\$) | - Laser infrarouge à diodes - Photocoagulation des NVC « visibles » ou « infravisibles » | - Réduction des drusen - Amélioration ou stabilisation de l'AV - Incidence des NVC <u>Suivi</u> : 2 ans | - Diminution de la taille des drusen ; différence significative (p < 0,0001) - AV supérieure dans le groupe Tté ; différence significative (p < 0,001) |

(\$) NVC confirmés par angiographie à la fluorescéine ; AF= angiographie à la fluorescéine ; AV= acuité visuelle ; N = nombre de sujets ; NP = données non précisées ; NVC = néovaisseaux choroïdiens ; Tt = traitement ; BDFE = *Bilateral Drusen Fellow*.

V. CONCLUSION GÉNÉRALE SUR LES LASERS

L'ensemble des 38 études qui viennent d'être décrites sont pour la plupart relativement anciennes (< 1990 : 8 % ; 1990-1994 : 47 % ; 1995-1999 : 42 % ; 2000 : 3 %) et offrent de ce fait un recul de plus de 10 ans sur la photocoagulation au laser dans les formes exsudatives de DMLA. L'analyse de ces études démontre que la photocoagulation au laser monochromatique (argon vert ou krypton rouge) de la totalité des néovaisseaux choroïdiens est plus efficace que l'abstention thérapeutique pour diminuer le risque de dégradation de la vision lorsque les néovaisseaux sont « visibles » (ou « bien délimités ») en angiographie à la fluorescéine et que l'acuité visuelle corrigée du meilleur œil est égale ou supérieure à 0,5/10. La topographie des néovaisseaux est importante à considérer :

- si les néovaisseaux sont extra ou juxtafovéolaires, les effets indésirables de la photocoagulation sont relativement peu importants ;
- si les néovaisseaux sont rétrofovéolaires, la photocoagulation directe (comme elle a été décrite dans le protocole de l'étude SMDS) provoque une diminution d'acuité visuelle initiale, due à l'apparition d'un scotome central. Une alternative possible consiste en une photocoagulation périfovéolaire, technique utilisée par certaines équipes françaises. Cette alternative thérapeutique a des effets indésirables moindres, mais son efficacité est moins bien démontrée.

Il n'existe pas de différence en ce qui concerne l'efficacité ou les effets indésirables entre les lasers argon vert et krypton rouge. L'efficacité des autres techniques de photocoagulation au laser (« grid », traitement des vaisseaux nourriciers), des autres types de lasers, et du traitement préventif des drusen n'est pas démontrée.

Le problème majeur de la photocoagulation au laser reste les néovaisseaux occultes, en particulier lorsqu'ils sont associés à un décollement de l'épithélium pigmentaire. La possibilité de visualiser les néovaisseaux occultes par angiographie au vert d'indocyanine devrait permettre d'étendre les indications de la photocoagulation au laser. Des études randomisées sont en cours de développement pour évaluer ces nouvelles indications.

En conclusion, si on se réfère aux études américaines dont les analyses angiographiques ne prennent pas en considération l'apport de l'angiographie au vert d'indocyanine, la photocoagulation au laser pourrait s'appliquer à environ 15 % des patients atteints de DMLA exsudative, à condition que les lésions observées soient bien délimitées et de faible dimension. Cependant, chez un patient sur deux, les lésions débordent sur la fovea, rendant le traitement difficile.

THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

I. INTRODUCTION

La thérapie photodynamique 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, en France comme en Europe et aux États-Unis, la vertéporfine. Le 27 juillet 2000, la Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché, valable dans toute l'Union européenne, pour la vertéporfine (126).

D'autres molécules sont en développement, comme la tin éthyl étiopurpurine (ou SnET2) (127-129), le luténium taxaphyrine, le mono-L-aspartyl chorine e-6 et l'ATX-S10 (129).

II. PARTIE TECHNIQUE

II.1. Principe

La thérapie photodynamique consiste en l'injection d'une substance dite photosensibilisante de type porphyrine, 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 (4, 72, 126, 130). L'interaction de cette lumière avec le photosensibilisant générerait la formation d'oxygène actif et de « radicaux libres » qui seraient à l'origine de lésions cellulaires (131). Les altérations des cellules de l'endothélium vasculaire seraient susceptibles d'entraîner une activation de l'agrégation plaquettaire et des phénomènes thrombotiques, résultant en une occlusion des néovaisseaux (72, 130). En l'absence de photosensibilisant, on estime que les effets biologiques de cette photo-illumination sur l'œil sont négligeables.

L'irradiation lumineuse permettant l'activation de la substance photosensibilisante est réalisée à l'aide d'un laser à diodes, de manière à obtenir un rayonnement de longueur d'onde, d'intensité et de dimensions spatiales précises. L'appareil délivre un faisceau d'une intensité lumineuse recommandée de 600 mW/cm², pendant une durée de 83 secondes. Un seul impact lumineux est utilisé, couvrant la totalité de la lésion, avec une marge de 500 µm de rayon tout autour. La taille maximale utilisée dans les études cliniques était de 6 400 µm (126, 132).

II.2. Contraintes et limites

- La photo-illumination a des effets retardés mais aucun effet immédiatement visible sur la rétine, c'est pourquoi, au cours de certaines études, un photomètre a été utilisé afin de tester le laser avant chaque traitement (132).
- Pendant les 48 heures qui suivent un traitement à la vertéporfine, les patients restent photosensibles et doivent éviter de s'exposer au rayonnement solaire ou aux éclairages de forte intensité (appareils de bronzage, lampes halogènes, scialytiques des blocs opératoires ou des cabinets dentaires). Des recommandations

doivent leur être données par le médecin traitant. Ils doivent porter des vêtements couvrants ainsi que des lunettes de soleil à haut indice de protection (les crèmes solaires anti-UV étant insuffisantes pour assurer une protection efficace).

- Les altérations transitoires de la vision (vision anormale, baisse d'acuité, altérations du champ visuel) qui peuvent faire suite à un traitement par thérapie photodynamique interdisent la conduite automobile et l'utilisation des machines tant que ces altérations perdurent (126).
- La vertéporfine est contre-indiquée chez les patients atteints de porphyrie, d'insuffisance hépatique grave ou d'hypersensibilité à la vertéporfine ou aux excipients utilisés (126). En l'absence de données, la vertéporfine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'obstruction des voies biliaires, et en cas d'insuffisance cardiaque décompensée ou d'hypertension artérielle non contrôlée.

II.3. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

- Les effets indésirables de la vertéporfine ne font pas l'objet d'une surveillance particulière en France, en dehors des obligations de déclaration auxquelles sont soumis les professionnels de santé. Au cours de l'étude TAP portant sur 609 patients, 52,6 % des patients ont présenté des effets indésirables ayant été imputés à la vertéporfine (132). 18,7 % de ces effets indésirables ont été oculaires, mais des effets systémiques ont également été observés (*tableau 17*). Au total 1,7 % des patients traités par vertéporfine (aucun dans le groupe placebo) ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable imputable au traitement. Cependant, il n'y a pas eu de comparaison statistique entre les deux groupes (traité et non traité) de l'incidence des effets indésirables.
- Il n'y a pas eu d'étude d'interaction médicamenteuse avec la vertéporfine chez l'homme (133). En raison de son mécanisme d'action et de son métabolisme, un certain nombre de médicaments pourraient avoir un effet indésirable en cas d'association. Les anticalciques, la polymyxine B et les radiations ionisantes pourraient augmenter la fixation de la vertéporfine dans l'endothélium vasculaire. Les autres médicaments photosensibilisants (cyclines, sulfonamides, phénothiazines, sulfamides hypoglycémifiants, diurétiques thiazidiques, griséofulvine) pourraient augmenter le risque de réaction cutanée. Les molécules augmentant la production d'oxygène actif ou les antiradicaux libres (bêta-carotène, alcool éthylique, mannitol) pourraient diminuer l'activité de la vertéporfine. Les vasoconstricteurs et les antiplaquettaires pourraient diminuer l'activité de la vertéporfine (133).

Tableau 17. Effets indésirables observés au cours des études TAP (132).

| Effets indésirables | Vertéporfine (%) | Placebo (%) |
|---|---------------------|----------------|
| Effets indésirables oculaires | | |
| - Sensations lumineuses anormales (brouillard, flou visuel, éclairs lumineux) | 8,0 | 2,9 |
| - Diminution transitoire de l'acuité visuelle | 4,5 | 2,4 |
| - Anomalies du champ visuel (halos sombres, scotomes, points noirs) | 3,7 | 1,4 |
| - Troubles lacrymaux | 1,0 | 0,5 |
| - Hémorragies sous-rétiniennes | 1,0 | 0,0 |
| - Hémorragies du vitré | 0,5 | 0,0 |
| Effets indésirables non oculaires | | |
| - Phototoxicité (coups de soleil) | 2,2 | 0,0 |
| - Effets indésirables au point d'injection | | |
| Douleur | 8,2 | 0,5 |
| Œdème | 4,2 | 0,5 |
| Extravasation | 2,5 | 0,0 |
| Inflammation | 2,2 | 0,0 |
| Hémorragie | 2,0 | 1,4 |
| - Effets indésirables systémiques | | |
| Nausées | 2,7 | 1,9 |
| Douleur lombaire (pendant la perfusion) | 2,2 | 0,0 |
| Asthénie | 2,0 | 0,0 |
| Prurit | 1,5 | 1,0 |
| Hypercholestérolémie | 1,2 | 0,0 |
| Augmentation de la créatinine plasmatique | 1,0 | 0,5 |
| Nombre total d'effets indésirables | 52,6 | 13,0 |

III. ÉTUDES D'EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

III.1. Études pilotes

Les données de ces deux études pilotes n'ont pas été présentées en tableau dans ce rapport.

- La vertéporfine a fait l'objet d'une étude pilote de tolérance et d'efficacité à court terme sur l'acuité visuelle et l'aspect angiographique de la rétine après injection d'une dose unique (134). Cette étude a porté sur 128 patients et a comparé cinq protocoles en faisant varier la dose de vertéporfine (6 ou 12 mg/m²), l'intensité de l'irradiation [12,5, 25, 50, 75 100 et 150 J/cm²] et la durée s'écoulant entre l'injection de vertéporfine et l'application de la lumière sur la rétine (10, 15, 20 ou 30 minutes). Une efficacité à court terme a été observée avec les intensités d'irradiation les plus faibles, et en particulier une diminution ou un arrêt des « fuites vasculaires » observées sur les angiographies. Cependant après quelques semaines, des fuites vasculaires ont à nouveau été observées chez certains patients.
- Une étude pilote complémentaire a ensuite été réalisée sur un sous-groupe de 31 patients qui ont été suivis pendant 3 mois après deux traitements itératifs à 2 ou 4 semaines d'intervalle (135). Parmi les protocoles testés, celui qui a eu le meilleur rapport bénéfice/risque comporte l'injection de 6 mg/m² de vertéporfine et une exposition à intensité d'irradiation de 50 J/cm² pendant une durée de 83 secondes.

III.2. Études à visée démonstrative

Deux études multicentriques comparatives en double insu ont été réalisées, l'étude TAP (132,136), et l'étude VIP (137). Les patients ont été traités, soit par vertéporfine plus photo-illumination, soit par placebo plus photo-illumination (*tableau 18*). 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 insu et d'analyse en intention de traiter. Les patients ont été suivis tous les 3 mois pendant une durée de 2 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 3 à 5 fois en 2 ans. Les critères principaux d'évaluation ont été une diminution d'acuité visuelle de 3 lignes (1,5/10) ou plus, et une diminution d'acuité visuelle de 6 lignes (3/10) ou plus.

- L'étude TAP, réalisée entre décembre 1996 et octobre 1997, avait inclus 609 patients atteints de DMLA. Cette étude était en fait composée de deux études multicentriques placebo *versus* vertéporfine, ayant inclus respectivement 311 et 298 sujets (126). Les patients inclus avaient une meilleure acuité visuelle corrigée comprise entre 1/10 et 5/10 (évaluée à l'aide de la table ETDRS), et des néovaisseaux décelables sur 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 5400 µm. Les résultats des deux études étant concordants, ils ont été regroupés pour analyse. Les résultats à 1 an ont montré une supériorité de la thérapie photodynamique avec la vertéporfine pour limiter la baisse d'acuité visuelle. L'analyse des résultats à 2 ans de l'étude TAP (136) a confirmé l'efficacité de la thérapie photodynamique, avec un taux de patients répondeurs nettement supérieur dans le groupe traité que dans le groupe placebo (*tableau 18*).
- L'étude VIP avait inclus 339 patients avec néovaisseaux rétrofovéolaires à prédominance occulte, ayant une acuité visuelle comprise entre 20/100 et 20/40, et présentant des signes cliniques d'hémorragie rétinienne et/ou d'aggravation de la DMLA. Les résultats ont montré que, au bout de 2 ans, l'acuité visuelle était moins diminuée dans le groupe traité par vertéporfine, par comparaison au groupe placebo (*tableau 18*).

III.3. Indications

Une analyse en sous-groupes de l'étude TAP a montré que le traitement semblait d'autant plus efficace que la lésion comportait sur plus de 50 % de sa surface des néovaisseaux visibles (perte d'acuité \geq 3 lignes : 33 % sous thérapie photodynamique *versus* 61 % sous placebo), ou ne présentait aucun néovaisseau occulte décelable (132).

Faisant suite à cette analyse, l'agence européenne du médicament (EMA) (126) a décidé de limiter les indications au «*traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible*».

Certains auteurs ont cependant estimé que les résultats de l'analyse des sous-groupes de l'étude TAP étaient sujets à discussion : d'une part, parce qu'il n'existe guère d'hypothèse physiopathologique pouvant expliquer ces résultats, et d'autre part, parce

que ce type d'analyse en sous-groupes est susceptible de donner lieu à des artefacts statistiques (perte de puissance et augmentation du risque d'erreur α) (138).

Une analyse en sous-groupes des patients de l'étude VIP qui présentaient uniquement des néovaisseaux occultes (137) a montré que la thérapie photodynamique était d'autant plus efficace que la lésion était de petite taille et/ou que l'acuité visuelle initiale était basse.

IV. CONCLUSIONS SUR LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

La thérapie photodynamique est une technique d'efficacité démontrée à 2 ans pour ralentir ou limiter la baisse d'acuité visuelle chez certains patients (DMLA exsudative avec néovaisseaux rétrofovéolaires à prédominance visible).

- En cas de lésion juxta ou extrafovéolaire, le traitement de choix en 2001 est la photocoagulation au laser, dont les effets à long terme sont mieux connus.
- En cas de lésion rétrofovéolaire, le seul traitement applicable est la thérapie photodynamique lorsque l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 2/10. En dessous de 2/10, les indications respectives du laser et de la thérapie photodynamique ne sont pas clairement démontrées. En effet, on manque actuellement de données de suivi à long terme pour la thérapie photodynamique, et aucun essai n'a comparé ces deux techniques étant donné que leurs indications en théorie ne se recouvrent pas.

Un certain nombre de questions restent en suspens (129,139) :

- Quelle est la proportion de sujets traités pour lesquels l'acuité visuelle est stabilisée ou pour lesquels les néovaisseaux ne récidivent pas à moyen et long terme ?
- Quelle est la qualité de vie et le niveau de vision fonctionnelle des patients traités ?
- Quelle est l'efficacité de la vertéporfine par comparaison à la photocoagulation au laser ?
- Peut-on réduire le nombre de traitements itératifs ?
- Quel est l'intervalle idéal entre deux cures de thérapie photodynamique ?
- Quel est le coût global de cette thérapeutique ?

Tableau 18. Études précisant les indications de la thérapie photodynamique.

| Auteur, année, réf., type d'étude | Population, critères d'inclusion, topographie des NVCy | Protocole thérapeutique | Critères d'efficacité, durée du suivi | Résultats |
|---|---|--|--|---|
| TAP Study Group, 1999, 2001 (132,136), photothérapie + vertéporfine <i>versus</i> photothérapie + placebo | N = 609 - âge ≥ 50 ans - Tté 66 % - NonTté 34 % - AV comprise entre 20/40 et 20/200 - NVC visibles confirmés par AF - Surface des NVC > 50 % de la lésion néovasculaire | - Perfusion IV de vertéporfine (6 mg/m ² de surface corporelle) ou placebo sur une durée de 10 min - 15 min après début de la perfusion, laser (689 nm, 50J/cm ² , 600 mW/cm ² , φ max 6 400 μm) couvrant toute la lésion pendant 83 secondes | <u>Principal</u> - perte d'AV < 3 lign(#) <u>Secondaires</u> - perte d'AV < 6 lign(#) - AV moyenne, - progression et taille des NVC <u>Suivi</u> - 1 an 94 % - 2 ans 87 % | <u>Perte d'AV < 3 lign</u> <u>à 1 an</u> : Tté 47 %, NonTté 62 %, différence significative <u>à 2 ans</u> : Tté 18 %, NonTté 30 %, différence significative <u>Critères secondaires</u> en faveur du groupe vertéporfine |
| VIP, 2001 (137), photothérapie + vertéporfine <i>versus</i> photothérapie + placebo | N = 339 - âge ≥ 50 ans - Tté 66 % - NonTté 34 % <u>NVC occultes</u> - AV ≤ 20/100 et signes d'aggravation de la DMLA et/ou d'hémorragie rétinienne <u>NVC visibles</u> - AV ≤ 20/400 | - Perfusion IV de vertéporfine (6 mg/m ² de surface corporelle) ou placebo sur une durée de 10 min - 15 min après début de la perfusion, laser (689 nm, 50 J/cm ² , 600 mW/cm ² , φ max 1 000 μm) couvrant toute la lésion pendant 83 secondes | <u>Principal</u> - perte d'AV < 3 lign(#) <u>Secondaires</u> - perte d'AV < 6 lign(#) <u>Suivi</u> - 1 an 92 % - 2 ans 86 % | <u>Perte d'AV < 3 lign</u> <u>à 2 ans</u> : Tté 54 %, NonTté 67 %, différence significative <u>Perte d'AV < 6 lign</u> <u>à 2 ans</u> : Tté 30 %, NonTté 47 %, différence significative |

(φ) = surface ; (#) = une perte de 3 lign représente un doublement de l'angle visuel et une perte de 6 lign un quadruplement (échelle de Bailey-Lovie) ; (ψ) = distance par rapport à la fovea ; AF = angiographie à la fluorescéine ; AV = acuité visuelle ; IV = intraveineuse ; lign = lignes ; N = nombre de sujets ; NVC = néovaisseaux choroïdiens.

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

I. INTRODUCTION

La chirurgie de la DMLA est relativement récente (une dizaine d'années). Plusieurs techniques chirurgicales ont été utilisées comme l'exérèse des membranes néovasculaires, la translocation de rétine et la greffe d'épithélium pigmentaire.

II. PARTIE TECHNIQUE

II.1. Chirurgie d'exérèse des membranes néovasculaires

II.1.1. Principe

Au cours de l'évolution de la DMLA, lorsque le développement de néovaisseaux s'étend à la fovea et que leur photocoagulation directe au laser a pour effets indésirables de provoquer une diminution de l'acuité visuelle au centre du champ visuel (scotome central), il est difficile de proposer ce traitement aux patients. Dans cette situation, certains auteurs ont tenté d'extraire chirurgicalement les néovaisseaux.

Cette chirurgie peut être complétée dans certains cas par une photocoagulation au laser comme par exemple en cas de néovaisseaux récidivants.

La technique mise au point par Thomas et coll. (140) consiste en une vitrectomie centrale (par la pars plana) suivie d'une rétinotomie punctiforme sus-maculaire pratiquée en bordure des néovaisseaux. L'injection passive à très faible pression de BSS® sous la rétine à travers l'orifice de rétinotomie permet de créer un décollement circonscrit de la rétine, et l'excision de la membrane néovasculaire est réalisée à la pince.

II.1.2. Effets indésirables

Aucune des études identifiées n'a détaillé les effets indésirables de la chirurgie. Cependant, ces séries de cas mettent en évidence les difficultés de la chirurgie d'exérèse des néovaisseaux. Dans deux études (N = 14 ou 18 patients), il a été observé que la surface de la cicatrice (mesurée par angiographie) est plus importante après intervention que la surface de la lésion initiale (141,142), et elle tend à s'élargir avec le temps (suivi de 1 an). Chez certains patients, la chirurgie a abouti à une profonde dégradation de l'acuité visuelle, voire à une perte totale de la vision d'un œil (143,144). D'autre part, les risques infectieux et anesthésiques inhérents à tout acte de chirurgie sont aussi à considérer.

II.2. Translocation maculaire rétinienne

II.2.1. Principe

Le principe de la translocation maculaire rétinienne (130) est de déplacer l'épithélium sensoriel de la rétine à distance de la zone de l'épithélium pigmentaire présentant la néovascularisation choroïdienne. La technique initiale consistait à détacher la rétine sensorielle sur 360° (c'est-à-dire en totalité) et à la déplacer de manière que la rétine centrale se trouve décalée latéralement. Cette technique longue (3 à 6 heures d'intervention) et complexe doit être complétée d'une chirurgie de strabisme.

D'autres équipes ont proposé des interventions avec un détachement partiel de la rétine sensorielle, afin de limiter la longueur des incisions et réduire les effets indésirables (diplopie). Deux techniques de translocation rétinienne sont utilisées : la rotation maculaire d'Eckardt pour les membranes néovasculaires de grande dimension (145) et la translocation maculaire limitée ou pli scléral de de Juan (146) pour les néovascularisations de faible surface (< 1 000 µm).

II.2.2. Effets indésirables

Les complications observées dans la chirurgie de translocation ont été les suivantes (130,145) : décollement de rétine (17 %), prolifération vitréo-rétinienne, œdème cystoïde, pucker maculaire, glaucome néovasculaire, cataracte, astigmatisme cornéen, cyclo-rotation avec diplopie, hémorragie, perforation sclérale. Les complications observées dans la technique du pli scléral seraient moins importantes et à type de décollement de rétine (14 %), pucker maculaire (8 %), hémorragie (8 %), perforation sclérale (13 %), prolifération vitréo-rétinienne (147).

II.3. Chirurgie des hématomas sous-rétiens

Une des complications de la DMLA consécutive à la présence de néovaisseaux est l'hématome de la région maculaire, qui entraîne une baisse d'acuité visuelle importante et définitive (148,149). Étant donné qu'une photocoagulation n'est pas indiquée dans cette situation, certains auteurs ont tenté d'évacuer chirurgicalement l'hématome. La technique employée est assez semblable à celle de l'exérèse des néovaisseaux de la région fovéolaire, et peut faire appel à des injections de t-PA, de gaz ou les deux.

II.4. Recherches thérapeutiques en cours

II.4.1. Greffe d'épithélium pigmentaire

Son objectif est de remplacer le tissu épithélial pigmentaire détruit par la DMLA. Deux types de greffes ont été décrits dans la littérature :

- *DMLA exsudative avec néovaisseaux rétrofovéolaires*. Des patches de cellules fœtales d'épithélium pigmentaire rétinien ont été transplantés chez 17 patients. Ces

greffes ont été réalisées en parallèle à l'excision des néovaisseaux, et associées ou non à un traitement immunosuppresseur (150-153).

- *DMLA avec atrophie géographique.* Les études décrivent la mise en place d'un patch ou l'injection d'une suspension de cellules fœtales d'épithélium pigmentaire sur la rétine chez 9 patients (153).

II.4.2. Autres types de greffes rétinienne

- *Greffes de photorécepteurs.* La greffe de bâtonnets pourrait permettre de protéger partiellement les cônes. Cette option semble encore se heurter à la difficulté d'obtenir des greffons.
- *Greffes de rétine entière.* Un groupe de l'université de Louisville aurait réussi à implanter des fragments de rétine dans son épaisseur entière (comprenant donc tous les types de neurones rétiniens) entre l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle de rats. La démonstration de la constitution de synapses après greffe pourrait relancer les recherches dans ce domaine.

II.4.3. Rétines artificielles

- Plusieurs équipes travaillent à la mise au point d'ensembles de diodes photoélectriques à implanter à la place des cellules photoréceptrices de la rétine, notamment en Allemagne (154,155). La miniaturisation des photodiodes permet actuellement d'en réunir 7 000 sur une plaque ovale de dimensions inférieures à 2x3 mm.
- Une autre voie de recherche consiste à implanter un dispositif récepteur dans le sac cristallinien. Grâce à un faisceau laser, ce récepteur recevrait les images d'une caméra miniature située dans la monture de lunettes, et serait relié à une plaque stimulatrice posée sur la rétine où il stimulerait directement les neurones du nerf optique, court-circuitant ainsi les neurones rétiniens.

II.4.4. Stimulation corticale directe

Il s'agit de relier directement un dispositif photoélectrique au cortex visuel. Quelques tentatives chez l'homme semblent avoir permis aux patients de lire quelques lettres de grandes dimensions, ou de distinguer une porte ouverte d'une porte fermée (155-157).

II.4.5. Implants cristalliniens

Ces implants se posent à la place du cristallin. Leur objectif est une simple correction optique. Ils sont de deux types : implants hyperpositifs et hypernégatifs.

- *Implants cristalliniens avec surcorrection.* Des implants cristalliniens avec surcorrection (hyperpositive, ayant un effet de loupe) peuvent être posés chez les personnes très âgées, à l'occasion d'une opération de la cataracte. Avec un implant de puissance optique utile augmentée de +4 dioptries, on obtient un grossissement de 1,5 x de l'image rétinienne, avec un champ de vision de près normal (5), mais une vision de loin floue, ce qui impose le port de lunettes en vision de loin.

- *Implants cristalliniens hypernégatifs, dits « DMLA »*. Ce sont des implants à poser à la place du cristallin qui ont pour objectif de créer un système télescopique de type Galilée. À cette fin, le cristallin artificiel à effet négatif est combiné à un verre de lunettes à effet positif. Des implants bifocaux existent également, qui permettraient une vision de loin avec la zone périphérique de l'implant, et une vision de près avec sa zone centrale.

Les implants peuvent provoquer des aberrations visuelles, une baisse du contraste et une dispersion de la lumière dans l'œil (éclairage parasite), notamment en basse luminance (vision de nuit).

III. ÉTUDES D'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

III.1. Exérèse des membranes néovasculaires

- La recherche bibliographique n'a identifié aucune étude comparant la chirurgie soit à l'abstention thérapeutique, soit à un autre traitement. Les seules études disponibles sont des séries de cas rétrospectives. La qualité méthodologique de ces études est médiocre : les effectifs sont de petite taille (au total moins de 350 sujets pour 17 études), les données publiées combinent souvent les résultats de patients atteints de pathologies différentes ; la durée de suivi est courte (1 mois à 2 ans) ; les résultats sont parfois présentés de manière parcellaire. Aucune de ces études ne peut être considérée comme démonstrative (voir *tableau 38* en annexe 9).
- L'analyse des résultats des études ayant inclus uniquement des patients atteints de DMLA montre une proportion d'amélioration et/ou de stabilisation de l'acuité visuelle dans 0 à 50 % des cas (158-165). La variabilité des résultats peut être expliquée par les différences de définition d'une amélioration de l'acuité visuelle d'une étude à l'autre. La faible durée de suivi ne permet pas de connaître les effets à long terme de cette chirurgie. Néanmoins, les résultats suggèrent que la chirurgie pourrait être bénéfique pour certains patients, dont le profil reste à définir.
- Une seule étude (160) a évalué deux techniques chirurgicales différentes. Cette étude a comparé l'utilisation d'activateurs du plasminogène (t-PA) *versus* une solution de sérum physiologique pour l'injection sous-rétinienne qui précède l'exérèse des néovaisseaux (l'injection de ces produits permet la dissection des néovaisseaux). Cette étude comparative randomisée en double insu a porté sur 80 patients (2 x 40), et n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de produit d'injection sous-rétinienne.
- Une étude comparative organisée par le *National Eye Institute* aux États-Unis est actuellement en cours de développement (166). Dans cette étude, deux groupes de patients présentant une DMLA avec et sans hémorragie sous-rétinienne (N = 960 au total) seraient randomisés en un groupe chirurgie et un groupe abstention thérapeutique. Le critère principal d'efficacité prévu est l'amélioration ou le maintien de l'acuité visuelle au bout de 2 ans. Les critères secondaires de jugement sont la qualité de vie au bout de 2 et 4 ans, les modifications de l'acuité visuelle au bout de 4 ans, la recherche d'une baisse importante de l'acuité visuelle, et les effets indésirables du traitement. Le recrutement des patients a commencé en juillet 1999 et devrait se poursuivre jusqu'en septembre 2001. Les premiers résultats devraient être publiés en 2004.

III.2. Translocation maculaire rétinienne

- Une revue de synthèse systématique réalisée par *l'American Academy of Ophthalmology* (167) a évalué l'efficacité de la chirurgie de translocation maculaire. Cette synthèse a été fondée sur une analyse de la littérature publiée de 1969 à 1999 et indexée dans la base de données MEDLINE, plus une recherche manuelle et l'interrogation d'experts du domaine. La qualité méthodologique des articles identifiés a été évaluée par un groupe de travail assisté d'un méthodologiste. Une première version du document a été critiquée par plusieurs commissions de *l'American Academy of Ophthalmology*, et la version finale a été approuvée par son comité scientifique. Les auteurs de *l'American Academy of Ophthalmology* n'ont pas identifié d'étude comparative (randomisée ou non) mais seulement onze séries de cas. Aucune des études analysées n'a utilisé de méthode standardisée de mesure de l'acuité visuelle, ni de procédure en insu. La qualité de vie des patients n'a pas été étudiée. Au cours de l'analyse des études, les points suivants ont été discutés : 1) la chirurgie de translocation maculaire est-elle efficace pour stabiliser la dégradation d'acuité visuelle ? 2) quel type d'intervention est le plus efficace ? 3) quelles sont les complications de ces interventions ? 4) existe-t-il des données rapportant le nombre de complications au volume de ces interventions ?

Les études publiées n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de cette technique et ont montré que cette chirurgie pouvait provoquer des effets indésirables allant de l'aggravation d'une cataracte au décollement de rétine et à la prolifération rétinovitréenne (le nombre de cas publiés était trop restreint pour effectuer une estimation fiable de leur fréquence).

- Quelques études non référencées par la revue de synthèse américaine (167) ont été publiées depuis. Il s'agit de séries non comparatives (146,168-173) dont la plus importante a inclus 127 patients (147) qui ont évalué la faisabilité de différentes techniques de translocation. Ces études présentaient de nombreux défauts méthodologiques : absence de comparaison, absence d'insu, absence de méthode standardisée de mesure de l'acuité visuelle, absence de questionnaire de qualité de vie. Aucune de ces études n'est donc susceptible de remettre en question les conclusions de *l'American Academy of Ophthalmology*.

III.3. Chirurgie des hématomas sous-rétiens

La recherche bibliographique n'a identifié aucune étude comparant la chirurgie à l'observation ou à un autre traitement, ou comparant deux techniques chirurgicales entre elles. Ces études comportaient de nombreux défauts méthodologiques (*tableau 39* en annexe 9) : séries de cas rétrospectives, effectifs réduits (100 patients pour un total de 9 études), données incomplètes, absence d'analyse statistique, absence de précision sur la méthode de recueil des données, et sur la méthode de mesure d'acuité visuelle ; les critères d'amélioration de l'acuité visuelle ou les signes fonctionnels n'étaient pas précisés. Les résultats des études ont montré que l'acuité visuelle des patients après traitement restait basse.

Une technique est en cours d'évaluation, l'injection d'un gaz intravitréen avec ou sans t-PA qui est un activateur du plasminogène (174).

III.4. Recherches thérapeutiques en cours

III.4.1. Greffe d'épithélium pigmentaire

Chez les patients atteints de DMLA exsudative, tous les greffons ont été rejetés dans les 6 mois qui ont suivi la greffe. Chez les patients atteints de DMLA sèche, des rejets ont aussi été observés, mais pour 5 greffons ou injections cellulaires sur 9 aucun rejet à 1 an n'a été observé. Pour limiter les rejets, certaines équipes ont utilisé des auto-greffes de cellules épithéliales pigmentaires iriennes sur la rétine de 8 patients atteints de DMLA exsudative (175). Cette technique n'a pas fait la preuve de son efficacité en 2001.

III.4.2. Autres types de greffes rétiniennes

Ces recherches en sont au stade des études de faisabilité chez l'animal. Leurs résultats ont été publiés au cours de congrès comme celui de l'ARVO (176) et n'ont aucune valeur scientifique démonstrative.

III.4.3. Rétines artificielles

Ces recherches en sont au stade des études de faisabilité chez l'animal.

III.4.4. Stimulation corticale directe

Ces recherches en sont au stade des études de faisabilité chez l'homme.

III.4.5. Implants cristalliniens

Les implants ont fait l'objet de quelques études de faisabilité en France. Leurs auteurs concluent que chez des patients très motivés, dont l'acuité visuelle permet de lire au minimum les optotypes 5 sur l'échelle de Parinaud avec des systèmes grossissants traditionnels, de bons résultats optiques peuvent être obtenus environ une fois sur deux (5). Selon le groupe de travail ce type d'implants a été mal toléré par les patients, qui étaient très gênés dans les conditions de la vie courante. En effet, ils peuvent provoquer des aberrations visuelles, une baisse du contraste et une dispersion de la lumière dans l'œil (éclairage parasite), notamment en basse luminance (vision de nuit). Ils ont été abandonnés, et ne sont plus commercialisés en 2001.

IV. CONCLUSION

- *Exérèse des membranes néovasculaires.* Il est impossible de tirer des conclusions définitives quant à l'éventuel intérêt thérapeutique de la chirurgie d'exérèse des néovaisseaux rétro ou juxtafovéolaires dans la DMLA. Cette chirurgie demeure expérimentale, sans efficacité démontrée, et n'est pas exempte de risques (dégradation de l'acuité visuelle, parfois très importante, risque infectieux, risque anesthésique).

- *Translocation maculaire rétinienne.* L'analyse de la littérature n'a pas permis de démontrer l'intérêt thérapeutique de la translocation maculaire rétinienne dans la DMLA. Cette chirurgie est encore à un stade expérimental.
- *Chirurgie des hématomas sous-rétiens.* Il est actuellement impossible de tirer des conclusions quant à l'éventuel intérêt thérapeutique de la chirurgie d'exérèse des hématomas sous-rétiens dans la DMLA. Les gros hématomas s'étendant au-delà du pôle postérieur de l'œil pourraient justifier de ce type de traitement.
- *Autres types de traitements chirurgicaux.* Ces techniques en sont encore à un stade expérimental et n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité.

RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

I. INTRODUCTION

La radiothérapie externe est réalisée selon des techniques extrêmement variables et a été appliquée à des patients porteurs de DMLA à partir des années 1990 (177). Elle utilise soit une irradiation photons gamma, ou par électrons produits par un accélérateur linéaire, soit une irradiation par protons produits par un cyclotron. Des auteurs se sont attachés à mettre en place des règles de bonne pratique de la radiothérapie faisant suite aux recommandations de la SFRO et le rapport ICRU 50 pour la spécification des doses en radiothérapie externe (178).

II. PARTIE TECHNIQUE

II.1. Principe

La proposition d'un traitement par radiothérapie de la DMLA repose sur l'hypothèse que les rayonnements ionisants pourraient avoir un effet antiprolifératif sur les cellules endothéliales vasculaires dont la croissance est à l'origine du développement des néovaisseaux choroïdiens. Selon cette théorie, la radiothérapie ralentirait la croissance des néovaisseaux, et provoquerait leur occlusion (178-182).

De nombreuses techniques sont décrites dans la littérature et en particulier : la technique du faisceau latéral et la technique de l'arc-thérapie latérale (obtenu par ajout au collimateur d'un cône additionnel) (183,184).

Dans les deux cas, la planification du traitement semble être similaire. La première étape consiste à coupler les images obtenues par scanographie avec un logiciel 3D de planification. Ensuite, le logiciel définit le volume cible à irradier tandis que le médecin protège manuellement les structures critiques (cristallin ipsilatéral et globe oculaire controlatéral) (185,186). Le traitement se déroule le plus souvent selon un fractionnement de la dose sur plusieurs jours ou semaines. L'irradiation latérale externe (184) utilise soit un accélérateur linéaire de photons, soit une irradiation par électrons ou par protons.

II.2. Effets indésirables

Des revues non systématiques de la littérature (187-189) ont décrit les effets indésirables de la radiothérapie externe dans des populations de patients traités pour une autre pathologie que la DMLA, en particulier les pathologies cancéreuses (*tableau 19*). Un effet dose (*tableau 20*) a été observé pour les rétinopathies radiques ischémiques, les télangiectasies choroïdiennes, les rétinopathies œdémateuses exsudatives majeures et les neuropathies optiques (mais n'a pas fait l'objet de calculs statistiques).

Les études d'efficacité de la radiothérapie dans la DMLA n'ont pas précisé le type d'effets indésirables observés ou leur fréquence, et aucune étude sur le devenir à long terme (> 24 mois) des patients traités n'a été identifiée.

Une étude française (190) a recensé les effets indésirables de la radiothérapie externe (*tableau 21*) sur une cohorte de 270 patients atteints de DMLA traités avec des doses variables : 5 x 3,6 Gy (35 yeux), 4 x 4 Gy (117 yeux), 5 x 4 Gy (123 yeux) ; 6 x 4 Gy (20 yeux). Le suivi médian a été de 15 mois. Les conséquences fonctionnelles de ces complications n'ont pas été détaillées par les auteurs, qui signalent cependant que dans 8 cas (2,7 %), les conséquences étaient sérieuses (dont un cas de perte fonctionnelle totale de l'œil).

Le fractionnement et l'étalement des séances diminueraient le risque d'effets indésirables. Ainsi, lorsque la dose totale délivrée au cristallin est inférieure à 5 Gy, le risque de cataracte serait minime. En cas de dose totale cumulée entre 12 et 14 Gy, délivrée par fractions de 2 Gy, le risque de cataracte serait de l'ordre de 10 % (187,188).

Tableau 19. Effets indésirables observés après irradiation des yeux (188).

| Tissus atteints | Pathologie | Dose totale cumulée (Gy) * |
|--------------------|-------------------------------|----------------------------|
| - Conjonctive | - Conjonctivite | 55-75 |
| | - Télangiectasie | 30 |
| - Cornée | - Kératite, œdème, ulcération | 30-50 |
| | - Ulcère, perforation | > 60 |
| - Cristallin | - Cataracte | 2 à 10 |
| - Rétine | - Rétinopathie | > 45 |
| - Nerf optique | - Neuropathie | > 55 |
| - Système lacrymal | - Atrophie | 50-60 |
| | - Sténose | 65-70 |
| | - Œil sec | 30-40 |

* Il s'agit des effets observables lorsque la dose totale cumulée est fractionnée en doses inférieures à 2,5 Gy par jour.

Tableau 20. Dose-dépendance des effets indésirables (190).

| Dose (Gy) | Nbre de séances | DTC* (Gy) | Nbre d'yeux traités | Nbre d'effets indésirables observés | Nbre d'yeux atteints par ces effets indésirables |
|-----------|-----------------|-----------|---------------------|-------------------------------------|--|
| 16 | 4 | 16 | 117 | 18 | } 9/152 = 5,9 % |
| 18 | 4 | 18 | 35 | 5 | |
| 20 | 5 | 20 | 123 | 38 | 15/123 = 12,2 % |
| 24 | 6 | 24 | 20 | 20 | 7/20 = 35 % |

DTC : dose totale cumulée, Gy : gray (unité de dose d'irradiation absorbée équivalente à 1 joule/kilo de tissu vivant ou 100 rads).

Tableau 21. Effets indésirables observés après irradiation des yeux dans la DMLA (190).

| Pathologies observées | Nombre de cas (%) |
|---|----------------------|
| - Rétinopathie radique œdémateuse et exsudative majeure | 31 cas (10,5) |
| - Téléangiectasies choroïdiennes | 19 cas (6,4) |
| - Rétinopathie radique ischémique | 15 cas (5,1) |
| - Hématome choroïdien massif | 8 cas (2,7) |
| - Neuropathie optique ischémique antérieure | 5 cas (1,7) |
| - Occlusion veineuse de la rétine | 2 cas (0,75) |
| - Glaucome néovasculaire | 1 cas (0,3) |
| Nombre total de complications | 81 cas (27,5) |

III. ÉTUDES D'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

III.1. Introduction

Après analyse de la littérature, six études comparatives randomisées ont été identifiées et ont été analysées (*tableau 22*): deux études radiothérapie *versus* placebo (irradiation fictive) (191,192); trois études radiothérapie *versus* attention thérapeutique (observation simple) (193-195) et une étude radiothérapie *versus* photocoagulation au laser (196).

Dix études comparatives non randomisées et seize études non comparatives ont également été identifiées. Ces études n'ont pas été retenues et leurs critères de non-sélection sont présentés en annexe 9. Globalement, la méthodologie de ces études était très critiquable : les groupes étaient constitués soit rétrospectivement, soit par refus de traitement, soit ne comportaient pas de groupe contrôle, la comparabilité des groupes n'a pas été vérifiée avant traitement, les groupes de patients étaient de petite taille, les protocoles de radiothérapie étaient très variables, il n'y avait pas de tests statistiques ou ceux-ci n'étaient pas décrits ou étaient inadéquats.

III.2. Critique méthodologique

- Dans deux études comparatives, en double insu, irradiation *versus* irradiation fictive, les auteurs ont fait un calcul préalable de puissance donnant 80 à 90 % de chances de détecter une différence moyenne de 1,5 ligne entre les deux groupes (191), ou de détecter une différence moyenne de 20 % entre les deux groupes (192). Les résultats ont été analysés en intention de traiter.
- L'étude de Bergink (193), en simple insu, irradiation *versus* observation présentait les défauts méthodologiques suivants : après avoir défini un critère de jugement principal et fait un calcul de puissance de l'étude, les auteurs ont omis de présenter les résultats sur ce critère. L'analyse statistique présentée correspondait à des critères secondaires définis *a posteriori*.
- L'étude de Char (194), sans insu, irradiation *versus* observation comportait les limites méthodologiques suivantes : un faible nombre de patients (ne garantissant pas la comparabilité des groupes), et l'absence d'insu.

- L'étude de Kobayashi (195), avec insu partiel, irradiation *versus* observation comportait les limites méthodologiques suivantes : absence d'analyse statistique du nombre de patients ayant eu une dégradation importante d'acuité visuelle.
- L'étude de Postelmans (196), consistait en une analyse rétrospective d'une étude comparative ayant inclus un petit nombre de patients. Le protocole n'était pas randomisé, le premier œil étant toujours traité par laser et le second par radiothérapie. En cas de diagnostic simultané, la radiothérapie était appliquée à l'œil ayant la meilleure acuité visuelle. Cette méthodologie discutable, et qui soulève quelques problèmes éthiques, ne garantit pas la comparabilité des groupes.

III.3. Analyse des résultats

III.3.1. Irradiation *versus* placebo (irradiation fictive)

- Dans l'étude RAD-SG (191), la diminution moyenne d'acuité visuelle était légèrement plus faible dans le groupe traité par rapport au groupe placebo et statistiquement non significative. De même, la proportion de patients ayant perdu 3 lignes ou plus sur l'échelle de Snellen était légèrement plus faible dans le groupe traité mais statistiquement non significative.
- Dans l'étude de Marcus (192), des analyses statistiques intermédiaires ont été effectuées tous les 6 mois. L'étude a été arrêtée prématurément en raison de l'absence d'efficacité de la radiothérapie. En effet, aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les deux groupes en ce qui concerne la diminution moyenne d'acuité visuelle, le nombre de patients ayant perdu 6 ou 3 lignes d'acuité visuelle, la perception des contrastes, ou l'aspect angiographique ou sur photographie du fond d'œil. Une analyse tenant compte de différents facteurs d'ajustement (âge, sexe, acuité visuelle initiale, état de l'œil controlatéral, consommation de tabac, prise d'anticoagulants, antécédents d'hypertension artérielle, consommation de vitamines) n'a pas permis de détecter un ou des sous-groupes susceptibles de tirer bénéfice du traitement.

III.3.2. Irradiation *versus* observation

- Les études de Bergink (193) et RAD-SG (191) n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, quel que soit le degré d'atteinte visuelle.
- Dans l'étude de Kobayashi (195), l'acuité visuelle moyenne était significativement meilleure dans le groupe traité. Cependant, la différence observée n'était seulement que de l'ordre de 0,5/10, ce qui est sans pertinence clinique. Les auteurs n'ont de plus pas présenté de comparaison du nombre de patients ayant une perte significative ou importante de leur acuité visuelle.
- Dans l'étude de Char (194), la perte moyenne d'acuité visuelle était nettement moins importante dans le groupe traité par rapport au groupe non traité. Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les deux groupes en ce qui concerne l'aspect de la rétine sur l'angiographie à la fluorescéine.

III.3.3. Irradiation *versus* laser

L'étude de Postelmans (196) avait comparé un œil traité par radiothérapie et l'œil controlatéral traité par photocoagulation périfovéolaire au laser chez les mêmes patients. Les résultats ont été très nettement en faveur de la photocoagulation au laser, mais ils ne peuvent être considérés comme démonstratifs étant donné les faiblesses méthodologiques de cette étude.

IV. CONCLUSIONS SUR LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

La radiothérapie externe a fait l'objet de cinq études comparatives randomisées, pour lesquelles l'efficacité n'a pu être démontrée. L'analyse des données suggère au contraire que, même si les protocoles employés avaient une efficacité, cette efficacité serait très probablement de faible ampleur.

Dans une étude (190) sur les effets indésirables de la radiothérapie, des complications oculaires sont apparues dans près d'un tiers des cas au cours d'un suivi médian de 15 mois, certaines de ces complications ayant des conséquences fonctionnelles majeures. 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 de 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 se 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 la surveillance angiographique ;
- la variabilité des pratiques a donné lieu à des résultats contrastés.

Quatre études comparatives randomisées sont actuellement en cours de développement et une cinquième étude serait en cours de publication (181, 197-199).

Tableau 22. Études comparatives randomisées de radiothérapie externe.

| Auteur, année, réf., type d'étude | Population, critères d'inclusion, topographie des NVC ψ | Protocole d'irradiation | Critères d'efficacité, durée du suivi | Résultats |
|---|--|--|---|---|
| RAD-SG, 1999 (191), irradiation <i>versus</i> irradiation fictive | - N = 187 - Tté 50 % - NonTté 50 % - Âge \geq 50 ans - NVC rétrofovéolaires, visibles ou occultes confirmés par AF - $\phi \leq$ 6 disques standard MPS - MAVC \geq 20/320 | <u>Groupe traité</u> - Photons de 4 à 6 MeV ou électrons de 15 à 16 MeV - 8 x 2 Gy sur 10 jours - DTC : 16 Gy <u>Groupe nonTté</u> - 8 x 0 Gy | - Diminution moyenne de la MAVC <u>Suivi</u> : 1 an | <u>MAVC</u> : Tté - 3,5 \pm 4,7 lign, NonTté - 3,7 \pm 3,8 lign, différence non significative <u>Perte d'AV \geq 3 lign</u> : Tté 51,1%, NonTté 52,6%, différence non significative |
| Marcus, 2001 (192), irradiation <i>versus</i> irradiation fictive | - N = 83 - Tté 51 % - NonTté 49 % - Âge \geq 48 ans - NVC rétrofovéolaires, visibles ou occultes (confirmés par AF) avec baisse d'AV - MAVC \geq 0,5/10 | <u>Groupe traité</u> - Photons de 6 MeV - 7 x 2 Gy sur 7 jours - DTC : 14 Gy <u>Groupe nonTté</u> - 1 x 0 Gy | - MAVC moyenne - Perte d'AV \geq 6 ou \geq 3 lign(#) <u>Suivi</u> : 1 an | <u>MAVC</u> : Tté -4,1 lign, Placebo -3,4 lign, différence non significative <u>Perte AV \geq 6 et \geq 3 lign</u> : différence non significative |
| Bergink, 1998 (193), irradiation <i>versus</i> observation | - N = 68 - Tté 47 % - NonTté 53 % - Âge \geq 55 ans - Baisse (degré NP) d'AV récente (< 2 mois) - NVC rétrofovéolaires confirmés par AF - MAVC > 1/10 | <u>Groupe traité</u> - Photons de 16 MeV - 4 x 6 Gy sur 3 semaines - <u>DTC</u> : 24 Gy | % de patients ayant une baisse d'AV : - \geq 1 lign (δ) ou une MAVC < 1/10 - \geq 3 lign(#) <u>Suivi</u> : 1 an | <u>MAVC < 1/10</u> : Tté 20 %, NonTté 40 %, NP 40 %, différence non significative <u>Baisse d'AV \geq 3 lignes</u> : Tté 32 %, NonTté 52 %, NP 16 %, différence non significative |
| Char, 1999 (194), irradiation <i>versus</i> observation | - N = 27 - Tté 48 % - NonTté 52 % - Âge NP - MAVC < 20/40 - NVC rétrofovéolaires confirmés par AF | <u>Groupe traité</u> - Photons de 6 MeV - 1 x 7,5 Gy - <u>DTC</u> : 7,5 Gy | - Variation d'AV - Aspect de l'AF Suivi : 1,3 an | <u>MAVC</u> : Tté -1,9 lign, NonTté -5,5 lign, différence significative (p = 0,046) - Différence non significative pour l'aspect AF |
| Kobayashi, 2000 (195), irradiation <i>versus</i> observation | - N = 101 - Tté 50 % - NonTté 50 % - Âge \geq 60 ans - AV \leq 5/10 - NVC récents (< 3 mois) | <u>Groupe traité</u> - Photons de 6 MeV - 10 x 2 Gy sur 10 jours - DTC : 20 Gy | - MAVC moy. (\ddagger) Suivi : 2 ans (84 % des sujets) | <u>MAVC à 2 ans</u> : Tté 0,12, NonTté 0,06, différence significative (p = 0,003) |

(δ) = échelle de Snellen ; (\ddagger) = échelle ETDRS ; (#) = une perte de 3 lign représente un doublement de l'angle visuel et une perte de 6 lign un quadruplement (échelle de Bailey-Lovie) ; (AF = angiographie à la fluorescéine ; AV = acuité visuelle ;

DTC = dose totale cumulée ; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée ; moy. = moyenne ; N = nombre de sujets ; NP = données non précisées ; NVC = néovaisseaux choroidiens ; lign = ligne ; Tté = traité ; MeV = mega-électronvolts ; Gy = gray.

RÉÉDUCATION ORTHOPTIQUE ET AIDES VISUELLES

I. INTRODUCTION

La rééducation orthoptique et les aides visuelles ont pour objectif de permettre aux personnes atteintes de DMLA de retrouver ou de préserver leur autonomie en dépit de leur handicap visuel. Dans certains pays, des équipes pluridisciplinaires se sont constituées, comprenant à la fois des ophtalmologistes, des optométristes, des opticiens, des rééducateurs, des instructeurs en locomotion et des psychologues et des assistantes sociales (5). Ainsi en Suède (33 centres) et au Canada (province de Québec, 7 centres) des centres de basse vision offrant des services pluridisciplinaires dans le cadre d'un programme d'aides visuelles sont répartis sur l'ensemble du territoire (12). En France, les opticiens et les orthoptistes interviennent en collaboration avec les ophtalmologistes, les uns pour déterminer les aides optiques les mieux adaptées et les modifications de l'environnement du patient à effectuer (éclairage, mobilier), les autres pour effectuer une rééducation orthoptique visant à utiliser au mieux les capacités visuelles restantes des patients ayant une basse vision (5). Quatre types de structure offrent en France une prise en charge pour les personnes malvoyantes adultes et âgées (12).

- 1) Des établissements de rééducation basse vision permettent une prise en charge complète pluridisciplinaire de la déficience visuelle. Deux structures existent en France : l'APAM (association pour les personnes aveugles ou malvoyantes) qui gère 2 centres en Ile-de-France et l'ARAMAV à Nîmes. Ces structures accueillent les patients soit en hospitalisation de moyen séjour soit en hôpital de jour. Elles proposent aux patients différents programmes de réadaptation fonctionnelle et de rééducation orthoptique des basses visions.
- 2) Des consultations de basse vision sont constituées d'une équipe de spécialistes plus restreinte (ophtalmologiste, orthoptiste, opticien) et permettent la réadaptation de patients moins gravement atteints. Ces structures sont réparties sur l'ensemble du territoire national et peuvent être installées dans des établissements de santé publics ou privés. Les consultations ont une activité de bilan-diagnostic, d'orientation et de rééducation orthoptique.
- 3) Des orthoptistes effectuent en exercice libéral des rééducations de basse vision. Ils effectuent sur prescription médicale des bilans et des séances de rééducation. Une formation à la rééducation orthoptique des basses visions dans le cadre d'études complémentaires permet aux orthoptistes d'acquérir depuis 1992 les compétences nécessaires à ce type de rééducation. La rééducation peut avoir lieu tant au cabinet de l'orthoptiste qu'au domicile du patient.
- 4) Des centres d'optique basse vision ont été créés par des opticiens qui ont une activité orientée vers l'adaptation des aides visuelles. Ces centres réalisent, à partir de la prescription des ophtalmologistes, l'adaptation des aides visuelles, mais n'assurent pas la prise en charge rééducative. Ils peuvent prêter du matériel d'aide visuelle aux patients qui en font la demande.

Après interrogation du groupe de travail, il apparaît que le déroulement et le contenu de la rééducation orthoptique varient d'une école, d'un centre ou d'un praticien à l'autre. La description de la prise en charge orthoptique décrite dans le paragraphe

suivant est une synthèse de plusieurs descriptions publiées dans des documents qui sont des avis d'auteur ou de groupes d'experts (200-204). *Il ne s'agit pas à proprement parler d'une analyse de la littérature selon les méthodes de l'ANAES et ces informations sont données à titre indicatif.*

II. LA RÉÉDUCATION ORTHOPTIQUE

La rééducation orthoptique a pour objectifs, d'une part, de favoriser l'utilisation d'une autre zone de la rétine que la fovea lorsque celle-ci est atteinte, et d'autre part, de tirer le meilleur parti des aides visuelles ou des autres aides pratiques destinées à pallier les difficultés de la vie quotidienne (5).

II.1. Le bilan orthoptique initial

Les tests utilisés lors d'un bilan orthoptique sont adaptés à chacun en fonction de l'âge, des capacités visuelles résiduelles et de la demande du patient. Au terme de ce bilan, un projet de rééducation est construit avec le patient (17). L'amélioration et/ou la guérison de l'œil et de la vision ne sont pas recherchées puisque la situation lésionnelle est définitive. Ce bilan comporte différentes étapes.

- 1) Les difficultés rencontrées par le patient sont estimées en ce qui concerne la lecture, l'écriture, les déplacements, les actes de la vie quotidienne (hygiène, toilette, habillage, prise des repas) (17).
- 2) Une évaluation de l'acuité visuelle de loin avec correction optique portée, en vision monoculaire et binoculaire, et en lettres isolées est effectuée, pour laquelle il convient de toujours utiliser la même échelle d'un examen à l'autre pour une meilleure comparabilité.
- 3) Une évaluation de l'acuité visuelle de près avec correction optique en vision monoculaire et binoculaire.
- 4) Les capacités de lecture peuvent être évaluées en proposant des textes dont la taille, l'espacement et l'épaisseur des caractères varient (17).
- 5) Un essai de différents systèmes optiques grossissants est effectué de façon à trouver celui qui permettra d'accéder à la lecture des caractères désirés (17).
- 6) La recherche d'une position d'excentration du regard est importante, lorsque le patient n'a pas déjà conscience spontanément de cette possibilité. En effet, à cause du phénomène de complétion, le scotome n'est pas ressenti par le patient qui dit « voir flou globalement » (17).
- 7) Une étude de la coordination oculo-manuelle est réalisée. Les exercices utilisés doivent être de difficulté croissante afin de mieux cerner les erreurs de localisation et voir si elles sont systématiques (17).

II.2. La séance de rééducation orthoptique

La rééducation orthoptique peut être réalisée à domicile, au cabinet ou en centre hospitalier. Les techniques de rééducation s'appuient sur les compensations sensorielles et la représentation mentale, mais aussi sur des adaptations ergonomiques. Il s'agit de rendre l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et dans les déplacements en s'appuyant sur des techniques et des moyens compensateurs de la

déficience visuelle. Une séance de rééducation se décompose en trois étapes successives (17,200).

- 1) Le travail de la motricité oculaire débute par la recherche puis la mise en place de la zone de suppléance. L'utilisation de ce point de fixation excentré sera développée par des mouvements de poursuite et de saccade.
- 2) Le travail de la discrimination sollicite à la fois l'excentration pour la finesse de la perception, et la motricité oculaire de captage.
- 3) Le travail de coordination oculo-manuelle implique une maîtrise des deux points précédents. Il met en œuvre le geste sous contrôle visuel.

L'entraînement permet d'améliorer les stratégies cognitives qui rendent le patient plus performant. L'application de ce qui a été vu avec l'orthoptiste est à poursuivre à la maison. À cette fin, des exercices sont proposés au patient, après avoir vérifié que l'ergonomie et l'environnement étaient adéquats (posture de travail, éclairage, etc.).

II.3. Évaluation de la rééducation orthoptique

Les résultats de la rééducation sont difficiles à apprécier. En effet, la rééducation permet une amélioration subjective de la qualité de vie, mais les données quantitatives sont rares (17).

II.3.1. Efficacité de la rééducation orthoptique

- La recherche bibliographique n'a identifié qu'une seule étude comparative randomisée sur la rééducation orthoptique. Cette étude (205) a porté sur 40 patients d'un centre de rééducation basse vision, atteints de DMLA et ayant une acuité visuelle $\leq 1/10$. Ces patients ont été randomisés en deux groupes égaux : l'un recevant à la fois des aides optiques et des instructions d'utilisation et l'autre bénéficiant en complément d'une rééducation orthoptique. Au bout d'1 mois, les pourcentages de patients capables de lire les titres à la télévision, de lire le journal et d'écrire étaient respectivement de 70 %, de 100 % et de 85 % dans le groupe rééducation, *versus* 0 %, 25 % et 20 % dans le groupe aide optique seule. Lorsque le groupe aide optique seule a également reçu une rééducation ses performances ont alors rejoint celles du groupe rééducation initial. Les différences intra-groupes (avant *versus* après rééducation) ont été statistiquement significatives. Bien que ces résultats soient encourageants, aucune conclusion définitive ne peut être tirée, étant donné qu'il n'y a pas eu de comparaison statistique entre les groupes, que le nombre de patients était faible et que la durée de suivi était brève.
- Une revue non systématique de la littérature (206) rapporte des séries de cas ayant généralement utilisé un seul critère de jugement, comme par exemple l'acuité visuelle ou la performance visuelle, pour évaluer l'efficacité des aides prescrites. De telles séries de cas ne permettent pas de démontrer l'efficacité réelle de la rééducation orthoptique.
- Enfin, les études qui montrent que des aides visuelles peuvent améliorer l'acuité visuelle ou la capacité de lecture (207,208) ne démontrent pas pour autant l'intérêt d'une rééducation orthoptique.

- Une étude randomisée anglaise est en cours (209) qui compare la prise en charge avec rééducation orthoptique à une prise en charge optométrique. Les premiers résultats devraient être publiés au cours de l'année 2002.

II.3.2. Satisfaction des patients

La rééducation a aussi été évaluée par des questionnaires spécifiques de qualité de vie. Deux études ont montré l'impact positif des séances de rééducation dans la DMLA (210,211).

- Scott (211) rapporte les résultats de 3 questionnaires administrés à 156 patients (âge moyen : 72,5 ans): VF-14, SF-36 et NEI-VQF (annexe 5) avant et après leur visite à la clinique basse vision en Floride. En moyenne, le nombre d'appareils ou de consultations au cours des 3 derniers mois était de 3,4. 98,7 % des patients interrogés trouvaient que ce type de services avait amélioré leur statut fonctionnel. L'amélioration des scores du VF-14 et du NEI-VQF est significative. En revanche, le questionnaire SF-36 n'enregistrait pas de différence significative au niveau des résultats.
- Wolffsohn (210) montre que la rééducation a eu un impact positif sur les scores de qualité de vie mesurés selon un questionnaire spécifique basse vision le LVQOL (*Low Vision Quality Of Life*). Ce questionnaire avait été réalisé sur la base d'une revue de la littérature. Modifié par des professionnels et testé sur 150 patients afin d'en assurer la cohérence et la fiabilité, il a été administré à 515 patients avant leur visite à la clinique basse vision en Australie. 65 % ont répondu aux 25 questions. Ces patients ont été interrogés à nouveau 1 mois après leur consultation. Il est apparu que la rééducation avait entraîné une amélioration significative du score LVQOL de $6,8 \pm 15,6$. L'amélioration des scores n'était corrélée ni aux mesures d'acuité visuelle, ni à la sensibilité au contraste mais à l'âge du patient. Les scores LVQOL et leur amélioration n'étaient corrélés ni au sexe, ni à la pathologie, ni à son évolution, ni à l'utilisation antérieure d'aides visuelles.

II.3.3. Limites de la rééducation orthoptique

Une étude rétrospective a évalué les principales causes d'échec et a répertorié quatre principales causes (17).

- Les causes médicales : aggravation de l'état général du patient, aggravation de la DMLA. Cette dernière est doublement mal vécue, car non seulement l'acuité visuelle diminue, mais les efforts de rééducation ne sont pas récompensés. Il est important de rassurer le patient sur le fait que la rééducation n'a pas été la cause de la récurrence de la maladie.
- Les difficultés de déplacement : le patient interrompt sa rééducation car il se sent incapable d'effectuer des déplacements répétés vers la consultation de rééducation. Certaines solutions peuvent être proposées comme une hospitalisation de court séjour dans un centre de rééducation spécialisée, une rééducation faite à domicile, une prise en charge financière pour le transport avec un accompagnement dans un véhicule sanitaire léger.
- L'état psychologique du patient : soit le patient n'arrive pas à surmonter psychologiquement son handicap, soit il n'adhère pas à cette rééducation, soit il a peur de décevoir son rééducateur. Les sujets les plus âgés peuvent présenter des

troubles cognitifs tels que des troubles de l'attention, des troubles psychiatriques, qui peuvent gêner le bon déroulement de la rééducation. Une prise en charge par un psychologue spécialisé pourrait permettre de limiter ce type d'échec. Paradoxalement, les patients à haut niveau intellectuel peuvent être mis en situation d'échec du fait : 1) de leur méthode de lecture rapide (lecture en diagonale faite de saccades très espacées les unes des autres) qui n'est pas adaptée au type de rééducation des patients présentant un scotome central ; 2) ce type de patients n'a pas toujours la patience suffisante pour accepter les progrès jugés trop lents de cette rééducation ; 3) le déchiffrement lettre à lettre est vécu comme une source de déplaisir pour ces grands lecteurs pour qui la lecture était avant tout une activité de loisirs.

- Le rôle de l'entourage : bien que très souvent bénéfique et dynamisant pour le patient, l'entourage est parfois néfaste de manière indirecte. Soit le patient en perdant son autonomie a créé un lien de dépendance vis-à-vis de sa famille ou d'un tiers et ne souhaite pas s'en dégager ; soit l'entourage a poussé le patient vers une rééducation dans laquelle il ne désirait pas s'engager ; soit le gain d'autonomie risque de faire perdre au patient le statut de malvoyant qu'il a parfois été difficile de faire accepter par l'entourage.

III. LES AIDES VISUELLES

Pour pouvoir conseiller un patient, la connaissance de son environnement et de son type d'activité est nécessaire. En effet, les tâches visuelles peuvent être extrêmement variées, situées à l'intérieur du lieu de vie (télévision, lecture d'un livre ou du courrier, etc.), ou à l'extérieur (conduite, reconnaissance des visages ou des noms de rue, etc.).

Une fois la demande du patient précisée, une stratégie optique et non optique peut être mise en place.

III.1. Principe

Les aides visuelles mises à disposition des patients atteints de DMLA peuvent être optiques et non optiques. Un descriptif de ces aides visuelles est donné en annexe 9.

- Les aides optiques utilisent le principe de l'agrandissement de l'image rétinienne, et sont initialement destinées aux travaux en vision rapprochée et plus spécialement la lecture. L'amélioration technologique a permis une diversification de ces aides optiques qui peuvent aussi être utilisées pour la vision intermédiaire et la vision de loin (5). Ces systèmes, classés par niveau d'agrandissement croissant, sont les suivants : les filtres optiques monochromatiques, les lunettes à vision excentrique, les loupes, les combinaisons de plusieurs optiques, les systèmes microscopiques, les systèmes télescopiques, les agrandisseurs électroniques (un descriptif de ces aides est présenté en annexe 10).
- Les aides visuelles non optiques sont très diverses : guide-main pour écrire, guide d'écriture pour remplir les chèques, pupitres de lecture, dispositifs d'éclairage halogène, téléphones à mémoire, enfile-aiguille, jeux de cartes spéciaux, lunettes avec visières ou filtres teintés. Il existe aussi des machines à écrire en gros caractères, des ordinateurs avec traitement de texte en gros caractères (5).

III.2. Évaluation des aides visuelles

Il n'existe pas à ce jour de tests objectifs permettant, selon le stade de la DMLA, de déterminer avec précision le type d'aide optique adapté. C'est une méthode subjective basée sur la réussite ou l'erreur qui est employée, et qui conduit à déterminer pour une activité visuelle donnée l'équipement nécessaire. Idéalement cet équipement devrait être testé par le patient en situation de vie, à son domicile ou sur son lieu de travail, ou dans ses loisirs à partir d'un système de prêt (17).

III.2.1. Satisfaction des patients

Trois études (212-214) présentent les degrés de satisfaction des patients porteurs d'aides visuelles (*tableaux 23 et 24*).

- L'étude de Ducrey (212) portait sur 44 patients atteints de DMLA à qui différents types d'aides avait été proposés : changement d'éclairage, lutrins, loupes, systèmes optiques pour la vision de près et la vision intermédiaire, systèmes électroniques et télescopes. Seuls les 42 patients utilisant des moyens grossissants ont été interrogés (2 patients étaient aidés par d'autres systèmes). Après 6 mois d'utilisation, l'enquête (par entretien téléphonique) a montré que, globalement, le niveau d'utilisation et le degré de satisfaction étaient moyens à bons (*tableau 24*). Les systèmes électroniques étaient les plus appréciés. Les avantages des moyens grossissants pour les patients étaient l'indépendance et l'amélioration de la communication.
- L'étude de Sellier (214) a inclus 57 patients divisés en 2 groupes en fonction du type de pathologie : groupe I, DMLA atrophique, groupe II, DMLA exsudative. Les aides visuelles prescrites comprenaient des additions de lentilles positives et des loupes manuelles. Six patients avaient été exclus de l'étude : 2 étaient décédés et 4 n'avaient pas pu être contactés. Les résultats de cette étude sont présentés dans le *tableau 24*. L'analyse de la satisfaction des patients en fonction de l'acuité visuelle à 5 mètres montrait que, quelle que soit l'acuité visuelle, un fort pourcentage de patients était satisfait de leurs aides visuelles. 63% des patients du groupe I étaient toujours satisfaits de leur appareillage après 1 an, *versus* 35 % dans le groupe II. Les raisons de l'insatisfaction étaient multiples et liées, entre autres, à des causes psychologiques et à l'âge des patients : utilisation de l'appareil considérée comme trop compliquée, inconfortable et demandant un effort trop important ; résignation à ne plus se prendre en charge, ne plus réapprendre à lire ; dépression ; lésion rétinienne trop avancée.
- L'étude française de Malthieu (213) portait sur 93 patients atteints de DMLA équipés en aides visuelles. Les résultats des questionnaires différaient selon que les patients étaient rééduqués (21 patients) ou non rééduqués. 84 % des patients étaient équipés en aide visuelle monoculaire et 16 % en binoculaire. En fonction du grossissement préalablement déterminé, le patient essayait différents systèmes disponibles : loupes, systèmes microscopiques, systèmes télescopiques, télé-loupes, agrandisseurs électroniques (vidéo poche). Sur l'ensemble des patients, 45 % étaient satisfaits (*tableau 24*). Le degré de satisfaction variait en fonction du type d'aide visuelle et de sa facilité d'utilisation. Les demi-lunes offrent plus rapidement un confort de lecture puisqu'il s'agit d'une vision binoculaire alors que les tubes n'offrent qu'une vision monoculaire à une distance de lecture très courte. Les systèmes télescopiques, bien que monoculaires, étaient beaucoup mieux

utilisés car ils offrent la possibilité d'améliorer la vision de près mais aussi celle de loin. L'agrandisseur électronique était incontestablement le système jugé le plus confortable, il offre en effet une distance de lecture proche de la normale avec une vision binoculaire, de plus son utilisation est simple. La majorité des patients utilisaient leur appareillage 5 fois par jour pendant un quart d'heure en moyenne. Il est à noter que grâce à la rééducation orthoptique, la durée d'utilisation était augmentée. L'étude de Malthieu faisait par ailleurs ressortir que les déficits extrêmes n'étaient pas adaptables : nécessité d'avoir une acuité visuelle restante de loin comprise entre 1/20^e et 3/10^e.

Tableau 23. Études de satisfaction des patients.

| Étude | Population étudiée | Mesures de satisfaction utilisées |
|----------------------------|--|---|
| Ducrey, 2000 (212) | N = 44 81 ans (65–98 ans) <u>Acuité visuelle</u> : AV de loin : entre moins de 0,1 et 0,8 AV de près : entre moins de 0,1 et 0,6 | Enquête par entretien téléphonique 3 niveaux d'utilisation des aides visuelles : - faible : utilisation rare* et de courte durée (< 15 min) - moyenne : utilisation rare mais de longue durée (> 15 min) ou utilisation fréquente** mais de courte durée - bonne : utilisation fréquente et de longue durée 3 degrés de satisfaction : bon, moyen, mauvais |
| Malthieu, 1997 (213) | N = 93 79 ans (61–93 ans) DMLA atrophique : N = 29 DMLA exsudative : N = 64 21 patients rééduqués (22,6 %) <u>AV de loin</u> : > 1/20, N = 9 de 1/20 à 1/10, N = 36 < 1/10 à 3/10, N = 35 > 3/10, N = 13 | Questionnaire soumis par téléphone - 3 niveaux de satisfaction : satisfaits, moyennement satisfaits ou non satisfaits. - Fréquence et durée d'utilisation des aides visuelles |
| Sellier, 1999 (214) | N = 57 79 ans (60–93 ans) 6 patients exclus de l'étude DMLA atrophique : N = 26 DMLA exsudative : N = 25 <u>AV de loin</u> : entre 1/50 et 9/10, après correction de l'amétropie | - Évaluation de la possibilité de lecture des caractères de journal avec les aides visuelles prescrites - Mesure de la satisfaction de l'utilisation à domicile des aides visuelles prescrites (satisfaits/non satisfaits) - Fréquence d'utilisation des aides visuelles |

N = nombre de sujets, AV = acuité visuelle, * une fois par mois au plus, ** au moins hebdomadaire

III.2.2. Critique méthodologique des études de satisfaction

Les résultats des études ont montré que les patients étaient satisfaits de leurs aides visuelles. Ces aides leur permettraient de garder une certaine autonomie face aux tâches de la vie quotidienne. Le degré de satisfaction des patients était accru dès lors qu'une rééducation orthoptique était associée à la prescription de ces aides. Ces conclusions sont à considérer avec prudence dans la mesure où plusieurs limites peuvent être mises en évidence (*tableau 24*). Aucune de ces études n'a réalisé d'analyse statistique prenant en compte les facteurs de confusion tels que les variables démographiques, les comorbidités, les critères d'éducation. La sélection de la

population interrogée était souvent imprécise et ne permettait pas de généraliser les résultats décrits. Au-delà de ces limites méthodologiques propres à chaque étude, de nombreux biais possibles remettent en cause la fiabilité des résultats de ce type d'étude. Le principal problème est lié au fait que le degré de satisfaction des patients dépend de leurs attentes et de leurs objectifs de départ vis-à-vis de la rééducation ou des aides visuelles. Or, ces objectifs varient fortement avec les habitudes des patients avant la détérioration de leur vision. Ceci peut induire un décalage entre la perception des patients et celle des professionnels par rapport à l'efficacité de l'aide.

Par ailleurs, les enquêtes de satisfaction reposent souvent sur des questionnaires soumis directement aux patients. Ce mode de recueil de données comporte des biais :

- la population répondante n'est pas représentative de la population étudiée ;
- les réponses sont inexactes à cause de l'effet induit par l'enquêteur sur les réponses des interviewés ;
- la rédaction du questionnaire n'est pas satisfaisante et entraîne des confusions, des non-réponses ou des réponses incohérentes ;
- les réponses ne se font pas sur des critères objectifs et peuvent être influencées, par exemple, par un désir de valorisation ;
- il existe des erreurs de saisie et d'analyse statistique des résultats.

III.2.3. Limites des équipements optiques

Différentes causes peuvent être impliquées dans l'échec éventuel des équipements optiques proposés aux patients porteurs de DMLA (17).

- *Inadaptation du système à la demande*

La non-prise en compte de la demande du patient, qui ne concerne pas obligatoirement l'amélioration des capacités de lecture, est à l'origine de l'inefficacité des aides optiques qui sont proposées au patient.

- *Refus des aides optiques*

Ce refus peut être motivé par l'aspect inesthétique de ces aides visuelles, le poids élevé du matériel, la réduction du champ visuel qui peut être importante selon le type de système optique, le prix de ces aides optiques.

- *Prématurité*

Lorsqu'une aide visuelle est proposée à un patient en absence de rééducation orthoptique (en particulier pour les patients présentant un scotome bilatéral), celle-ci va être abandonnée par le patient qui n'arrivera pas à optimiser son utilisation.

Tableau 24. Résultats et limites des études de satisfaction des patients.

| Étude | Résultats | | | | Limites |
|-----------------------------|---|--------------|----------------------|----------------|--|
| Ducrey, 2000 (212) | Utilisation des aides visuelles | <i>Bonne</i> | <i>Moyenne</i> | <i>Faible</i> | Pas de distinction entre les 2 formes de DMLA (atrophique et exsudative) Questionnaire soumis par téléphone Pas d'analyse statistique |
| | Loupes (n = 26) | 34,6 % | 61,6 % | 3,8 % | |
| | Lunettes-loupes (n = 10) | 30 % | 40 % | 30 % | |
| | Systèmes électroniques (n = 14) | 78,6 % | 21,4 % | 0 % | |
| | Vision intermédiaire (n = 11) | 36,4 % | 18,2 % | 45,4 % | |
| | Degré de satisfaction des patients | <i>Bon</i> | <i>Moyen</i> | <i>Mauvais</i> | |
| | Loupes (n = 26) | 15,4 % | 46,1 % | 38,5 % | |
| | Lunettes-loupes (n = 10) | 10 % | 30 % | 60 % | |
| Malthieu, 1997 (213) | Degré de satisfaction des patients rééduqués | <i>Bon</i> | <i>Moyen</i> | <i>Mauvais</i> | Étude mono-centrique Pas de critères de sélection déterminés à l'avance. Pas d'analyse statistique Questionnaire soumis par téléphone |
| | non rééduqués | 65 % | 15 % | 20 % | |
| | Fréquence d'utilisation en vision de près | | <i>% de patients</i> | | |
| | 1 fois/semaine (n = 8) | | 8,6 | | |
| | 1 fois/jour (n = 16) | | 17,2 | | |
| | 2 fois/jour (n = 5) | | 5,4 | | |
| | 5 fois/jour (n = 35) | | 37,6 | | |
| | 10 fois/jour (n = 18) | | 19,4 | | |
| Aucune utilisation (n = 11) | | 11,8 | | | |
| Sellier, 1999 (214) | 97 % des patients lisent les caractères de journal avec leurs aides | | | | Étude rétrospective, monocentrique Pas de précision sur la méthode utilisée pour le questionnaire Pas d'analyse statistique |
| | <u>Degré de satisfaction de l'utilisation des aides visuelles</u> | <i>Bon</i> | <i>Mauvais</i> | | |
| | Macula atrophique | 73 % | 27 % | | |
| | Macula exsudative | 80 % | 20 % | | |
| | <u>Fréquence d'utilisation des aides visuelles</u> | | <i>% de patients</i> | | |
| Quotidienne | | 71 | | | |
| Épisodique | | 5 | | | |

IV. CONCLUSION

De façon générale, les patients porteurs d'aides visuelles rapportent de bons taux d'utilisation et semblent apprécier leurs aides. Certains facteurs sont déterminants pour la satisfaction des patients comme la facilité et le temps d'utilisation de l'aide (l'aide visuelle la plus simple sera la plus utilisée) et le degré de sévérité de la maladie. Il apparaît que l'association d'une rééducation à la prescription de ces aides est essentielle. Les aides optiques ne constitueraient qu'une étape dans la rééducation fonctionnelle du patient. La motivation des patients intervient alors comme principale source de réussite de la rééducation et le problème majeur est le renoncement des personnes âgées. Il apparaît fondamental de considérer les attentes des patients concernant leurs aides et la rééducation. Les facteurs psychologiques ne doivent pas être négligés dans la réussite de la prise en charge.

Les limites et échecs de la rééducation et des aides visuelles mettent en évidence la nécessité d'une approche pluridisciplinaire de la prise en charge des patients atteints de DMLA. Il s'agit de s'assurer : 1) que l'aide optique convient non seulement au degré d'évolution de la maladie, mais répond aussi aux attentes du patient ; 2) que le patient ne présente pas de déficits cognitifs ou moteurs associés pouvant le gêner dans l'utilisation de ces aides visuelles ; 3) que le patient pourra utiliser correctement ces aides visuelles dans son environnement quotidien, c'est-à-dire que cet environnement est susceptible d'être optimisé en fonction des besoins du patient.

Le suivi après équipement optique semble également indispensable. Il s'agit de s'assurer que la personne a bien pu transférer les acquis de la rééducation orthoptique dans sa vie quotidienne pour la réalisation de ses activités propres.

Idéalement la rééducation des patients atteints de DMLA devrait se faire en équipe pluridisciplinaire, faisant intervenir, en complément de l'orthoptiste et de l'opticien :

- *un ergothérapeute*. La collaboration de l'orthoptiste et de l'ergothérapeute permet d'améliorer la coordination œil/main chaque fois que celle-ci est perturbée. L'ergothérapeute s'attache au contrôle du geste à partir des stratégies oculomotrices mises en place en orthoptie (17) ;

- *un « avjiste »*. Le chargé des activités de la vie journalière permet de transposer les techniques visuelles enseignées par l'orthoptiste dans les tâches quotidiennes du patient. Il met en place des aménagements et des techniques compensatoires lorsque la vision est déficiente (17) ;

- *un instructeur en locomotion*. Spécialisé en orientation et en mobilité, il intervient au moment de l'application pratique des stratégies acquises avec l'orthoptiste, et de l'utilisation concrète des aides visuelles dans les déplacements (17). Il favorise la réappropriation du corps (souvent perturbée dans la DMLA) et la prise de conscience des conséquences du déficit visuel ;

- *une assistante sociale*. Elle intervient dès qu'il existe un projet de réinsertion professionnelle ou d'aménagement du poste de travail, mais aussi dans la prise de contact avec les familles et les employeurs (17). Elle aide aussi à la mise en place de documents administratifs pour la prise en charge des frais de rééducation et l'obtention éventuelle de prestations compensatrices.

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX ET AUTRES TYPES DE TRAITEMENTS

I. MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE GÉNÉRALE

De nombreux médicaments par voie générale ont été proposés dans le traitement de la DMLA : médicaments à visée vasculaire (vasodilatateurs et anti-ischémiques, « vasculoprotecteurs », dérivés de l'ergot, antiagrégants plaquettaires) ou à visée métabolique (vitamines, oligo-éléments) (5). En France, aucun de ces traitements n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement spécifique de la DMLA. La recherche documentaire a identifié 7 études cliniques comparatives randomisées.

I.1. Médicaments à visée vasculaire

- *Ginkgo biloba*. Une étude comparative randomisée *versus* placebo sur 20 patients de plus de 55 ans atteints de DMLA (215) a montré, après 6 mois de suivi, une différence significative en faveur du groupe traité pour l'acuité visuelle de loin, mais pas pour l'acuité visuelle de près. Cette étude préliminaire ne permet pas de conclure sur l'efficacité du Ginkgo biloba dans la DMLA, étant donné ses faiblesses méthodologiques (petit nombre de sujets, type de DMLA non précisé, suivi de courte durée).
- *Pentoxifylline*. Une étude comparative randomisée *versus* placebo a inclus 40 patients atteints de DMLA atrophique (216). Le critère principal de jugement était le flux circulatoire choroïdien, étudié par laser Doppler. Ce critère, sans caractère clinique fonctionnel, ne permet pas de juger de l'éventuel intérêt du traitement pour les patients.

I.2. Modificateurs de la réponse immunitaire

L'interféron alpha 2a a fait l'objet de 8 études préliminaires, à la suite desquelles une étude comparative randomisée *versus* placebo (217) a été réalisée. 481 patients ont été randomisés en 4 groupes de traitement 1) placebo ; 2) interféron α 2a administré selon le groupe à la posologie de 1, 5, 3 ou 6 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 1 an après avoir été subdivisés en 4 groupes cliniques (néovaisseaux rétrofovéolaires : 1) visibles et n'ayant jamais été traités par photocoagulation au laser ; 2) occultes n'ayant jamais été traités par laser ; 3) visibles ou occultes, récurrents après traitement laser ; 4) associés à une hémorragie rétrofovéolaire). Le critère d'efficacité était une perte d'acuité visuelle de 3 lignes ou plus sur l'échelle de Snellen. Après 1 an de suivi, aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les groupes.

I.3. Vitamines

- Deux méta-analyses, dont la méthodologie a été bien décrite, ont été réalisées en collaboration avec la *Cochrane Library* (218,219). Elles ont conclu que l'efficacité de suppléments vitaminiques ou de minéraux antioxydants utilisés en traitement préventif dans la DMLA n'était pas démontrée.
- Une étude comparative randomisée (220) sur 29 133 fumeurs âgés de 50 à 69 ans n'a pas montré d'effet protecteur des vitamines A ou E sur la survenue d'une DMLA.
- Une étude randomisée a comparé un traitement par multivitamines, minéraux et micronutriments à un placebo chez 71 patients atteints de DMLA atrophique (221,222). Bien que l'acuité visuelle semble stabilisée à 18 mois dans le groupe traité, ces résultats n'ont aucune valeur démonstrative étant donné l'absence de comparaison statistique des acuités visuelles de chacun des deux groupes.
- De nouvelles études comparatives randomisées sont en cours de développement en 2001 (218,219,223,224).

I.4. Zinc

Les données épidémiologiques rapportées dans l'étude dite *Beaver Dam* suggéraient une possible activité préventive du zinc pour les formes précoces de DMLA (225). La recherche bibliographique a identifié deux études comparatives randomisées en double insu zinc *versus* placebo.

- La première étude (226) avait comparé l'effet de 100 mg de sulfate de zinc à un placebo chez 151 personnes âgées de 42 à 89 ans et atteintes de signes précoces de DMLA avec une acuité visuelle supérieure à 20/80. Après 12 à 24 mois de suivi, la baisse d'acuité visuelle était significativement moins importante dans le groupe zinc que dans le groupe placebo. Ces résultats n'ont aucune valeur démonstrative étant donné que les patients inclus présentaient des formes très hétérogènes de DMLA, et qu'il était impossible de savoir si les deux groupes avaient au départ un pronostic comparable.
- La seconde étude (227) a comparé l'effet de 200 mg de sulfate de zinc à un placebo sur l'atteinte de l'œil controlatéral de 112 patients présentant une DMLA exsudative unilatérale. Après 2 ans de suivi, aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans le groupe traité.

II. AUTRES TYPES DE TRAITEMENTS

- En France, aucun collyre n'a d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement par voie locale de la DMLA.
- La recherche bibliographique a identifié une étude non comparative sur un nombre restreint de sujets traités par triamcinolone (228) qui n'a pas démontré l'efficacité de ce type de traitement.
- L'aphérèse consiste après filtration spécifique à réinjecter au patient son propre plasma. Cette méthode de traitement a fait l'objet d'une revue de synthèse systématique de l'*American Academy of Ophthalmology*, après recherche bibliographique dans les bases de données MEDLINE (1966-1999) et EMBASE

(1974-1999) (229). Une seule étude comparative, aphérese *versus* observation, sur un nombre restreint de patients a été identifiée. Un suivi à long terme n'a pas montré l'efficacité de ce type de traitement. D'autres études sont en cours de réalisation.

III. CONCLUSIONS SUR LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

En 2001, aucun traitement médicamenteux par voie générale ou locale n'a démontré son efficacité dans la DMLA, quel qu'en soit le stade.

Il semblerait cependant, après avis du groupe de travail, qu'un certain nombre des médicaments décrits dans ce chapitre (en particulier la pentoxyphilline et les extraits de Ginkgo biloba) soient prescrits de manière courante par les médecins ophtalmologues. Il serait intéressant de pouvoir chiffrer le taux de prescription de ces médicaments chez les patients atteints d'une DMLA.

De nouvelles molécules sont en cours d'évaluation : l'injection intravitréenne d'un anti-VEGF, l'injection d'anecortave, et l'administration d'anti-intégrines alpha-2-bêta-5, de DHEA.

ASPECTS ÉCONOMIQUES

I. INTRODUCTION

La déficience visuelle a des répercussions socio-économiques évidentes et importantes. Au-delà des coûts de la réadaptation et des soins liés directement à la prise en charge des patients, les coûts indirects résultant de la perte de productivité des patients actifs et de la dépendance des personnes âgées sont élevés. Par ailleurs, certains coûts peuvent être engendrés par un risque accru lié à la perte de vision tel que les chutes et leurs conséquences. Cependant, on ne dispose pas de données précises sur le coût économique et social total de la déficience visuelle en général et plus particulièrement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les conséquences psychosociales de la déficience visuelle sont difficiles à mesurer en termes monétaires d'autant qu'elles peuvent aussi bien toucher les patients que leur entourage. Le temps passé par l'entourage à aider le patient atteint de DMLA représente un coût élevé qui conduit l'aidant parfois à travailler moins, parfois à réduire ses loisirs.

Nous n'avons identifié dans la littérature aucune évaluation du coût total de la DMLA en France. Pourtant, la population susceptible de développer cette pathologie est en constante augmentation, il est donc primordial de mesurer le poids financier que peut représenter la prise en charge globale de la maladie. En 2000, la part de la population des plus de 60 ans atteint 20,5 % de la population française totale et celle des plus de 75 ans dépasse 7 %. Selon une projection de l'INSEE, en 2030 la part des plus de 60 ans s'élèvera à environ 30 % (projection centrale : 19 615 000 personnes pour une population totale de 64 790 000) et celle des plus de 75 ans atteindra près de 13 % (8 231 000 personnes) (source : www.ined.fr).

Le premier obstacle à l'évaluation du coût total des traitements de la DMLA en France est le manque de données concernant les pratiques professionnelles dans ce domaine.

II. ÉTAT DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES FRANÇAISES

Par le biais du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), seuls les actes effectués au cours d'une hospitalisation en établissement public ou privé peuvent être recensés. Il est possible de connaître le nombre d'actes diagnostiques et thérapeutiques réalisés pour la prise en charge des patients atteints de DMLA. Cependant, il ne s'agit que d'une information portant sur des actes effectués lors d'une hospitalisation. Les actes effectués lors d'une séance ou un séjour de moins de 24 heures ne sont pas comptabilisés.

La consultation des bases de données du PMSI a permis de mettre en évidence les GHM relatifs à une dégénérescence de la macula et du pôle postérieur. Pour 1999, 3 935 personnes prises en charge dans le secteur hospitalier public et privé présentaient une dégénérescence de la macula et du pôle postérieur comme diagnostic principal (correspondant au code H353). Parmi elles, 63,74 % appartenaient au GHM 48 correspondant aux interventions sur la rétine (*tableau 25*). Ces données ne

comprennent pas les patients présentant une DMLA et examinés ou traités au cours d'une séance de moins de 24 heures, sans hospitalisation.

Dans le GHM 48, les actes en rapport avec la prise en charge de la DMLA ont été repérés et sont présentés dans le *tableau 26*. Dès lors, en croisant ces actes avec le diagnostic principal H353, on peut arriver à retrouver le nombre d'actes réalisés pour le traitement et le diagnostic de la DMLA en hospitalisation (*tableau 27*). Au total, 680 actes ont été réalisés dont 46 % correspondent à la photocoagulation au laser monochromatique ou à colorant ou Yag doublé. Ensuite, 17,6 % correspondent à la photocoagulation de lésion chorioretinienne, maculaire en grille, focale pour œdème maculaire ou néovaisseaux sous-rétiniens ou autre lésion. Seuls 13,8 % des actes sont des actes de destruction de lésion chorioretinienne par procédé chirurgical, quelle qu'en soit la méthode. Aucun acte de radiothérapie n'a été effectué en 1999 pour le traitement d'une DMLA.

Concernant le traitement par thérapie photodynamique, le nombre d'ATU délivrées pour la vertéporfine s'élève, pour l'année 2000 (de janvier à août), à 676. Au mois de mars 2001, l'assurance maladie des travailleurs salariés a remboursé 414 prescriptions de vertéporfine concernant 175 hommes et 239 femmes. L'âge moyen des patients était de 76 ans (65 % des patients étaient âgés de plus de 75 ans).

Le faible nombre d'actes effectués en hospitalisation pour le traitement de la DMLA suggère que l'activité ambulatoire est importante ou que les actes effectués en hospitalisation de jour sont nombreux. Cependant, aucune information n'est disponible sur ce point.

Un document du CREDES publié en 1992 (230) reprend les résultats d'une enquête menée auprès d'un échantillon de 2 318 médecins (extrapolé aux 91 904 médecins exerçant en pratique libérale en France métropolitaine réalisant une prescription allopathique issus du fichier IMS Health, soit 57 659 généralistes et 34 245 spécialistes). Le nombre de séances analysées dans cette enquête était de 153 688, ce qui, extrapolé aux médecins dans le champ, représentait 304 millions de séances. En 1992, près de 22 millions de maladies ophtalmologiques étaient à l'origine de recours aux médecins, 87 % de ces affections étant observées par des spécialistes. Les affections de la rétine ne comptaient que pour 0,3 séance. Le détail de ces données, fourni dans le document du CREDES (230), permet d'isoler les dégénérescences de la macula et du pôle postérieur. En 1992, cette affection représentait 3000 motifs de recours en médecine libérale, c'est-à-dire 2 % des affections de la rétine.

Tableau 25. Diagnostic H353 – Dégénérescence de la macula et du pôle postérieur.

| GHM | | Effectif | % |
|-----|---|--------------|--------------|
| 48 | Interventions sur la rétine | 2 508 | 63,74 |
| 702 | Affections de l'œil : ambulatoire, avec autre acte opératoire | 517 | 13,14 |
| 802 | Affections de l'œil : ambulatoire, sans acte opératoire | 352 | 8,945 |
| 54 | Autres interventions intra-oculaires | 337 | 8,564 |
| | Autres affections oculaires, âge supérieur à 17 ans sans CMA | 128 | 3,253 |
| | Autres GHMs | 93 | 2,358 |
| | TOTAL | 3 935 | 100,0 |

*CMA : complications et morbidités associées. Source : www.le-pmsi.fr Base publique et privée.
PMSI – Année 1999

Tableau 26. Actes de diagnostic et de traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

| Code CdAM* | |
|------------|--|
| H545 | Destruction de lésion chorioretinienne par radiothérapie |
| H547 | Autres destructions de lésion chorioretinienne |
| H558 | Traitement de déchirure de la rétine par photocoagulation au laser |
| H893 | Destruction de lésion chorioretinienne par procédé chirurgical, quelle qu'en soit la méthode |
| H894 | Destruction de lésion chorioretinienne par photocoagulation, quel qu'en soit le type |
| H897 | Photocoagulation de lésion chorioretinienne, maculaire en grille, focale pour œdème maculaire ou néovaisseaux sous-rétiniens ou autre lésion |
| H898 | Photocoagulation de lésion maculaire avec laser monochromatique ou à colorant ou Yag doublé |
| H899 | Traitement de déchirure de la rétine par procédé chirurgical |
| H900 | Traitement de déchirure de la rétine par photocoagulation, quelle qu'en soit la méthode |

(*) les codes actes H541, H543 et H544 n'existent plus dans le Catalogue des actes médicaux (CdAM) actuellement en vigueur (BO 96/10 bis). Base PMSI 1999 - Soins de courte durée MCO (médecine générale et spécialités médicales, chirurgie générale et spécialités chirurgicales, gynécologie-obstétrique). Source : ministère de l'Emploi et de la Solidarité - DREES, BESP.

Tableau 27. Actes de diagnostic et de traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge*. Nombre d'actes réalisés dans les établissements hospitaliers publics et privés de France métropolitaine**.

| Code CdAM (Ψ) | Secteur public (ξ) | Secteur privé (¥) | Total |
|-------------------|--------------------|-------------------|-------|
| H545 | 0 | 0 | 0 |
| H547 | 4 | 0 | 4 |
| H558 | 11 | 2 | 13 |
| H893 | 41 | 53 | 94 |
| H894 | 14 | 0 | 14 |
| H897 | 117 | 3 | 120 |
| H898 | 306 | 7 | 313 |
| H899 | 6 | 107 | 113 |
| H900 | 5 | 4 | 9 |
| Nombre d'actes | 504 | 176 | 680 |
| Nombre de RSA (#) | 500 | 176 | 676 |

(*) code CIM10 H35.3 ; (**) il n'y a aucun séjour de ce type enregistré dans les établissements hospitaliers des DOM ; (Ψ) les codes actes H541, H543 et H544 n'existent plus dans le Catalogue des actes médicaux (CdAM) actuellement en vigueur (BO 96/10 bis) ; (ξ) hôpitaux publics et établissements privés non lucratifs PSPH, non compris le MCO des établissements dont l'activité principale n'est pas le MCO (hôpitaux locaux, hôpitaux psychiatriques, établissements de soins de suite et de réadaptation) ; (¥) établissements privés participant à l'objectif quantifié national, non compris le MCO des établissements dont l'activité principale n'est pas le MCO (maisons de santé mentale, établissements de soins de suite et de réadaptation) ; (#) pour 4 séjours, il y a deux actes de la liste : deux séjours associent les actes H894 et H558, un séjour associe les actes H897 et H898 et un séjour associe les actes H897 et H558. Source : ministère de l'Emploi et de la Solidarité - DREES, BESP.

III. ÉLÉMENTS DE COÛTS DES TRAITEMENTS ET DU SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE DMLA

Il est possible d'estimer une partie du coût de la DMLA en s'intéressant au suivi nécessaire des patients atteints et aux dépenses entraînées par l'évolution spontanée de cette pathologie. Les données de la nomenclature fournissent une approximation de la dépense engagée par l'assurance maladie étant entendu que celle-ci peut différer selon l'état clinique de chaque patient. Pour chaque traitement et pour le suivi, les données de la nomenclature sont présentées dans le *tableau 28*. Ces données sont à considérer

avec précaution dans la mesure où la nomenclature actuelle va être totalement revue et que de nouvelles cotations devraient entrer en vigueur en janvier 2002 (ENSM n° 907/97 du 20.05.1997).

IV. DONNÉES DE LA NOMENCLATURE

Le *suivi* annuel d'un patient est difficile à valoriser. Le nombre de consultations et d'examen réalisés varie beaucoup en fonction de l'état clinique du patient. Par ailleurs, les patients suivent souvent des séances de rééducation dont le nombre et le prix varient très largement selon le type d'établissement où elles sont pratiquées.

Tableau 28. Données de la nomenclature relatives au suivi des patients atteints de DMLA.

| | Cotation des actes Coefficient/lettre clé | Coût des actes (€) |
|---|--|-----------------------|
| Consultation spécialiste | CS | 22,87 |
| Actes d'exploration clinique | | |
| Fluoroscopie | K 9 | 17,28 |
| Échographie oculaire et orbitaire | K 19 | 36,50 |
| Angiographie en fluorescence avec clichés en lumière monochromatique verte, rouge et bleue (avec ou sans paires stéréoscopiques)* | K 32 | 61,47 |
| Angiographie en fluorescence au vert d'indocyanine et en lumière infrarouge | K 37 | 71,18 |
| Actes de rééducation | | |
| Bilan fonctionnel de la basse vision d'une durée de 60 minutes (un bilan par an) | AMY 16 | 37,12 |
| Rééducation de la basse vision de l'adulte, par séances d'une durée d'au moins 60 minutes, avec un maximum de dix séances par an ** | AMY 15 E | 34,76 |
| Photocoagulation du segment postérieur | | |
| Photocoagulation de la région maculaire : | | |
| - avec laser argon conventionnel | 60 KC | 125,40 |
| - avec laser monochromatique ou laser à colorants | 70 KC | 146,20 |
| Actes de radiothérapie | | |
| Traitement de la DMLA par radiothérapie (par œil) | Z 300 | 500,80 |
| Chirurgie du segment postérieur du globe | | |
| Vitrectomie associée à un tamponnement interne et/ou à une dissection épitréiniennne et/ou à une endocoagulation | 130 KCC 50 ^(#) | 375,94 |

K (autres actes de spécialité) = 12,60 F ; CS (consultation au cabinet par le médecin spécialiste qualifié ou le chirurgien-dentiste spécialisé qualifié) = 150 F ; AMY (actes pratiqués par l'aide orthoptiste) = 15,20 F ; E = soumis à entente préalable. (*) Cela correspond à l'angiographie à la fluorescéine. (* *) Cette rééducation est destinée à des personnes dont l'acuité visuelle avec la meilleure correction optique est comprise entre 0,02 et 0,3 et/ou dont le champ visuel est supérieur à 5° mais inférieur à 10°. KC (actes de chirurgie et de spécialité) = 13,70 F ; Z (actes utilisant des radiations ionisantes) = 10,95 F ; KCC (actes de chirurgie et de spécialités pratiqués par le médecin spécialiste) = 13,70 F ; (#) acte chirurgical + acte d'anesthésie.

Source : Nomenclature générale des actes professionnels.

La plupart des postes de dépenses relatifs au traitement des patients atteints de DMLA sont inscrits à la nomenclature.

Au coût du traitement par *photocoagulation au laser* doivent s'ajouter notamment les coûts des consultations, des séances de rééducation, des aides visuelles, les coûts des médicaments.

La *radiothérapie* de la DMLA obéit aux mêmes principes que le traitement d'une tumeur maligne : établissement d'un protocole de traitement, préparation du traitement, définition du faisceau, utilisation d'un système d'immobilisation particulièrement rigoureux, dosimétrie. Une cotation forfaitaire pour ce type de traitement a été fixée à Z 300, c'est à dire 3 285 F (500,8 €). Cette cotation ne s'applique que si les conditions de traitement sont réunies. Cette disposition est transitoire en attendant la refonte de la nomenclature. À ce traitement doivent éventuellement être ajoutés le coût d'un système d'aide visuelle et celui de séances de rééducation.

L'acte de *chirurgie* comprend un acte d'anesthésie-réanimation. À ce tarif, il faut ajouter le coût des consultations, des aides visuelles, de la rééducation et du traitement médicamenteux.

Le prix de remboursement de la *vertéporfine* (Visudyne®) distribuée par Ciba Vision Ophthalmics, filiale de Novartis, a été fixé à 9360,20 F TTC soit 1426,99 € la boîte d'un flacon de 15 mg de vertéporfine en poudre pour solution de perfusion nécessaire pour un traitement (231). La vertéporfine fait l'objet d'une prise en charge à 100 % lorsque les éléments suivants sont réunis (232) : 1) le diagnostic de DMLA est établi ; 2) il s'agit d'une forme exsudative avec néovaisseaux rétrofovéolaires visibles s'étendant sur au moins 50 % de la surface de la fovea, et mis en évidence par l'angiographie à la fluorescéine (complétée si besoin par angiographie au vert d'indocyanine) ; 3) un intervalle de 90 jours entre deux séances de traitement est respecté ; 4) l'atteinte est uni ou bilatérale ; 5) l'acuité visuelle de l'œil concerné (ou des deux yeux) est connue.

Le produit possède le statut de médicament d'exception ce qui oblige le médecin à faire sa prescription sur une ordonnance spécifique. L'indication remboursable est celle du libellé d'AMM (autorisation de mise sur le marché). Le nombre de patients susceptibles d'être traités par vertéporfine est donc évalué entre 20 000 et 40 000 patients, soit environ 5 000 à 6 000 nouveaux patients par an (233). Dans la mesure où le traitement est généralement administré entre 3 et 4 fois par an, le coût du traitement par thérapie photodynamique pour un an serait le suivant :

$$(3,5 \times 9\,360,20) + (3,5 \times 70 \times 13,70) = 36\,117,2 \text{ francs (soit } 5\,506,03 \text{ €)}$$

À cela, comme pour les autres traitements, doivent s'ajouter les coûts des consultations, les coûts des séances de rééducation, des médicaments, etc.

À titre indicatif, l'échelle nationale des coûts 2000 concernant le GHM 48 (interventions sur la rétine) indique un coût total de 23 153 F. La base nationale de coûts par séjour permet de calculer des coûts de référence par GHM. Celle-ci est constituée à partir d'un échantillon d'établissements hospitaliers publics et PSPH volontaires. Le coût du séjour hospitalier est obtenu en additionnant l'ensemble des coûts rapportables au séjour : les dépenses directes affectées au malade, les dépenses d'actes médico-techniques, les dépenses de séjour dans les différentes unités cliniques fréquentées, les dépenses de restauration, de blanchisserie, de logistique et d'administration, les dépenses de structure.

L'échelle de coûts par GHM est construite à partir du coût moyen observé dans la base de données pour chaque GHM. Pour construire l'ENC (Échelle nationale des coûts), un redressement de l'échantillon est effectué en pondérant chacun des séjours en fonction de la sur ou sous-représentation de la catégorie d'établissement dont il provient. Le

coût de référence par GHM est la moyenne arithmétique redressée après suppression des séjours extrêmes (5 % à droite, 5 % à gauche). Les données issues de l'échelle nationale des coûts concernant le GHM 48 sont à relativiser dans la mesure où ce GHM inclut des pathologies et des actes qui ne sont pas directement liés à la DMLA.

— *Commentaires*

Les tarifs de la nomenclature ne reflètent pas les coûts réels des traitements et du suivi des patients atteints de DMLA. Il s'agit de prix fixés de façon administrative et servant de base au remboursement. En outre, pour obtenir un coût total de la prise en charge, d'autres coûts devraient impérativement être considérés, comme les coûts en personnel, les coûts des médicaments, des soins d'urgence, les coûts du matériel, de son amortissement, le coût des consommables et les coûts liés au transport. La perspective à partir de laquelle l'évaluation est faite ne représente en aucun cas celle du patient ou du prestataire de soins. Les dépenses supportées par les prestataires de soins devraient être estimées en termes de coûts réels, c'est-à-dire par le biais d'une observation directe du processus de production. La perspective du patient, elle, prendrait en considération la somme déboursée par le patient lui-même selon le mode de prise en charge (le « débours » final) y compris pour l'achat d'aides optiques et pour l'aménagement du lieu de vie, et le financement éventuel de l'aide à domicile, mais aussi les aides financières perçues.

La DMLA ne fait pas partie de la liste des 30 affections exonérantes du ticket modérateur (ALD 30) ce qui ne permet pas de réaliser des enquêtes ou de suivre en routine les patients. Cependant, il est possible de retrouver le nombre de demandes d'exonération du ticket modérateur au titre du dispositif des affections hors liste (forme évolutive ou invalidante d'une affection grave caractérisée). Ainsi, pour l'année 1999, selon la CNAMTS, 617 nouveaux patients ont obtenu une exonération du ticket modérateur pour une dégénérescence de la macula (code CIM : H353). L'âge moyen de ces patients était de 76 ans avec 70,2 % de femmes.

V. PRIX ET PRISE EN CHARGE DES AIDES VISUELLES

Le prix des aides techniques disponibles varie selon le type de matériel et les fabricants. Une présentation des aides techniques distribuées en France a été réalisée en 1999 (annexe 11). Cette analyse reprend la majorité des aides techniques selon leur type et en indique les tarifs. La comparaison entre leur prix et les tarifs de leur prise en charge fixés par le TIPS (tarif interministériel des prestations sanitaires) montre un décalage qui laisse supposer qu'un montant important doit être déboursé par le patient. Cependant, aucune information ne permet de montrer que le mode de prise en charge actuel constitue un frein à l'acquisition de ces aides. Les sommes réellement avancées par les patients n'ont pas été estimées.

Le TIPS précise les tarifs de prise en charge pour les aides visuelles optiques ou électroniques seulement pour les moins de 20 ans (annexe 11). Selon les professionnels, les demandes d'entente préalable formulées par les patients âgés auprès des caisses primaires d'assurance maladie reçoivent pratiquement toujours un accord pour la prise en charge. Les montants des remboursements se font alors sur la base du TIPS. À ces remboursements peuvent s'ajouter une prise en charge complémentaire par les mutuelles et des aides de certaines associations. Par exemple, le tarif de prise

en charge d'un système d'agrandissement électronique est de 5000 F à l'achat alors que selon l'enquête de l'AGEFIPH (234), le premier prix d'un vidéo agrandisseur en poste fixe s'élève à 12 800 F. Le prix hors taxe d'un tel appareil peut même atteindre 48 900 F.

VI. COMMENTAIRES ET CONCLUSION

L'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients et sur leur niveau de dépendance pose la question de la prise en charge globale de la pathologie. Il ne s'agit pas seulement de la prise en charge médicale mais également des aides financières susceptibles de permettre au patient de garder une certaine autonomie. Les coûts engendrés par la pathologie ne se limitent pas aux coûts des traitements et du suivi. Les coûts de transports, d'aide à domicile, d'aménagement de l'environnement sont également importants. Ainsi, au-delà des coûts directs, il est nécessaire d'évaluer les coûts indirects supportés par les patients ou par l'entourage. La perspective des *Care givers* (littéralement, donneurs de soins, *i.e.* l'entourage du patient) doit donc être considérée dans toute analyse économique de la DMLA. Cependant, aucune étude n'est disponible sur ce point.

Actuellement, il n'existe pas d'aide financière spécifique pour ce type de patients. Les critères d'attribution de la PSD (prestation spécifique dépendance) (235) fondés sur une évaluation de l'autonomie des personnes âgées par la grille AGGIR (autonomie gérontologie groupe iso-ressources) (236) excluent les déficients visuels sans autre handicap, ceux-ci étant considérés comme autonomes pour les actions de la vie courante. Ils relèvent alors de l'aide ménagère et peuvent par ailleurs éventuellement bénéficier du statut d'invalidité qui offre certains avantages (exemple : gratuité des transports, dégrèvements fiscaux). La mise en place de l'allocation personnalisée à l'autonomie (APA) qui devrait être effective au 1^{er} janvier 2002 (237) pourrait modifier cette situation en prenant en charge les « moyennement dépendants » dont feraient partie les déficients visuels. La DMLA ne fait pas partie de la liste des affections de longue durée permettant de bénéficier d'une prise en charge à 100 % des frais médicaux. Cependant, il semblerait que les demandes faites auprès des caisses d'assurance maladie de prise en charge intégrale soient en général acceptées.

Concernant les aides visuelles, un certain décalage existe entre les frais que doivent supporter les patients et les taux de prise en charge fixés par le TIPS. Cependant, aucune étude ne permet de confirmer cette hypothèse, et les situations diffèrent au niveau individuel, selon les modes de prise en charge et du type d'appareillage prescrit. Une évaluation précise du coût total de la DMLA ne peut s'appuyer que sur des données fiables concernant les soins apportés aux patients. En premier lieu, il s'agit de connaître la fréquence des consultations, des examens, des différents traitements pour les patients atteints de DMLA selon le degré de sévérité de leur pathologie.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La fréquence élevée de la DMLA (1 à 2 % entre 50 et 60 ans, 50 % après 80 ans) et la sévérité du déficit associé (acuité visuelle < 1/10) en font donc un problème important de santé publique. Les traitements disponibles en 2001 ne concernent que les formes dites exsudatives de la maladie (il n'y a pas de traitement des formes dites atrophiques).

Le rapport « Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge » a été réalisé à la demande de la CANAM et a eu pour objectif d'évaluer les différents traitements de cette maladie, leur efficacité et leur sécurité. La Direction générale de la santé a également souhaité que soit fait le point sur les thérapeutiques émergentes dans le domaine de la DMLA.

Les traitements suivants ont donc été évalués : la photocoagulation au laser, la thérapie photodynamique, la thérapie transpupillaire, la chirurgie, la radiothérapie externe, les traitements médicamenteux, la rééducation orthoptique et les aides visuelles.

La photocoagulation au laser est proposée dans la forme exsudative afin de stopper le développement des néovaisseaux et dans le traitement des stades précoces de la DMLA (drusen). Après le laser à argon conventionnel bleu-vert utilisé dans les années 70, les lasers monochromatiques argon vert et krypton rouge ont été utilisés pour photocoaguler les néovaisseaux choroïdiens. De nouveaux types de lasers sont actuellement utilisés, comme le laser à colorant et le laser YAG à fréquence doublée. L'analyse de la littérature montre que la photocoagulation au laser monochromatique (argon vert ou krypton rouge) de la totalité des néovaisseaux choroïdiens est plus efficace que l'abstention thérapeutique pour diminuer le risque de dégradation de la vision lorsque les néovaisseaux sont visibles et que l'acuité visuelle corrigée du meilleur œil est égale ou supérieure à 0,5/10. La topographie des néovaisseaux est importante à considérer : si les néovaisseaux sont extra ou juxtafovéolaires, les études cliniques ont montré l'efficacité à long terme de la photocoagulation au laser sur l'absence de traitement, en terme de prévention de la dégradation de l'acuité visuelle. Si les néovaisseaux sont rétrofovéolaires, la photocoagulation directe provoque une diminution d'acuité visuelle initiale, due à l'apparition d'un scotome central. Une alternative possible consiste en une photocoagulation périfovéolaire, technique utilisée par certaines équipes françaises. Cette alternative thérapeutique a des effets indésirables moindres, mais son efficacité est moins bien démontrée. Il existe un certain décalage chronologique entre les études analysées dans ce rapport et les avancées technologiques dans la prise en charge de la DMLA. En effet, la possibilité de visualiser les néovaisseaux occultes grâce à l'angiographie au vert d'indocyanine devrait étendre les indications de la photocoagulation au laser.

Il n'existe pas de différence en ce qui concerne l'efficacité ou les effets indésirables entre les lasers monochromatiques argon vert et krypton rouge. L'efficacité des autres techniques de photocoagulation au laser (« grid », traitement des vaisseaux nourriciers), des autres types de lasers, et du traitement préventif des drusen n'est pas démontrée.

La thérapie photodynamique a pour objectif de traiter les néovaisseaux sans endommager les tissus adjacents. La thérapie photodynamique consiste en l'injection d'une substance dite photosensibilisante, qui se fixe préférentiellement dans les néovaisseaux, dont les néovaisseaux choroïdiens. La rétine est irradiée par une lumière de faible intensité, dont la longueur d'onde correspond au pic d'absorption de ce colorant. Une substance de la famille chimique des porphyrines, la vertéporfine, est actuellement commercialisée dans cette indication, en France.

L'analyse de la littérature permet de dire que la thérapie photodynamique est une technique d'efficacité démontrée pour ralentir ou limiter la baisse d'acuité visuelle chez certains patients. Cependant, on manque de données de suivi à long terme, et aucun essai n'a comparé la thérapie photodynamique à la photocoagulation au laser étant donné que leurs indications ne se recoupent pas (les indications de l'AMM étant le «*traitement de la DMLA chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible* »).

En cas de lésions juxtafovéolaires, le traitement de première intention est la photocoagulation au laser, dont les effets à long terme sont mieux connus. En cas de lésion rétrofovéolaire, le traitement le plus indiqué est la thérapie photodynamique lorsque l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 2/10. En dessous de 2/10, les indications respectives du laser et de la thérapie photodynamique ne sont pas clairement démontrées.

La thermothérapie transpupillaire a pour objectif de provoquer une fibrose au niveau des membranes néovasculaires, et de diminuer ainsi les phénomènes exsudatifs.

Deux études préliminaires non comparatives et une étude rétrospective ont montré la faible efficacité de cette technique. Une étude comparative randomisée thermothérapie transpupillaire *versus* observation est en cours de développement et devrait prendre fin en 2002. Des études comparant la thermothérapie transpupillaire à la photocoagulation au laser et à la thérapie photodynamique sont nécessaires pour préciser la place de cette nouvelle technologie.

La chirurgie d'exérèse des néovaisseaux choroïdiens et la translocation maculaire rétinienne sont sans réelle efficacité démontrée. Comme toute technique chirurgicale ophtalmologique, ces techniques chirurgicales ne sont pas exemptes de risques.

La chirurgie d'exérèse des hématomas sous-rétiens demeure elle aussi strictement expérimentale, sans efficacité démontrée. L'injection intravitréenne de gaz pourrait être une alternative et est en cours d'évaluation.

La radiothérapie externe a fait l'objet de cinq études comparatives randomisées, deux *versus* placebo (irradiation fictive) et trois *versus* observation simple. Malgré une méthodologie de bonne qualité et un nombre suffisant de patients inclus dans trois de ces quatre études, l'efficacité de la radiothérapie externe pour prévenir la baisse d'acuité visuelle consécutive à la présence de néovaisseaux rétrofovéolaires non accessibles à un traitement par laser n'a pu être démontrée. L'analyse des données suggère au contraire que, même si les protocoles employés avaient une efficacité, cette efficacité serait très probablement de faible ampleur.

La rééducation orthoptique et les aides visuelles ont pour objectif de permettre aux personnes atteintes de DMLA de poursuivre au mieux leurs activités, en dépit de leur handicap visuel. Dans certains pays, des équipes pluridisciplinaires se sont constituées, comprenant à la fois des ophtalmologistes, des optométristes et des opticiens, des ergothérapeutes, des instructeurs en locomotion, des avjistes, des assistantes sociales.

En France, les opticiens et les orthoptistes interviennent en collaboration avec les ophtalmologistes, les uns pour proposer des aides optiques adaptées, les autres pour effectuer une rééducation orthoptique visant à utiliser au mieux les capacités visuelles disponibles des patients ayant une basse vision.

La recherche bibliographique a identifié une seule étude comparative randomisée de qualité méthodologique médiocre sur l'efficacité de la rééducation orthoptique et aucune sur la

pertinence d'utilisation des aides visuelles dans la DMLA. En particulier il n'a pas été identifié d'étude comparative des différentes aides visuelles, ni d'analyse de leur fréquence d'utilisation.

De façon générale, les patients porteurs d'aides visuelles semblent satisfaits de celles-ci. Certains facteurs sont déterminants pour la satisfaction des patients comme la facilité d'utilisation de l'aide (l'aide visuelle la plus simple sera la plus efficace) et le degré de sévérité de la maladie, mais surtout, il apparaît que l'association d'une rééducation à la prescription de ces aides est essentielle. La motivation des patients intervient alors comme un facteur primordial de réussite de la rééducation et le problème majeur est le renoncement des personnes âgées. Il apparaît fondamental de considérer les attentes des patients concernant leurs aides et la rééducation. La définition exacte des besoins des patients est essentielle dans la réussite de la prise en charge et les facteurs psychologiques ne sont pas à négliger.

Les études de satisfaction comportent une limite importante liée au fait que le degré de satisfaction des patients dépend de leurs attentes et de leurs objectifs de départ vis-à-vis de la rééducation ou des aides visuelles. Or, ces objectifs varient fortement avec les habitudes des patients avant la détérioration de leur vision. Ceci peut induire un décalage entre la perception des patients et celle des professionnels par rapport à l'efficacité de l'aide.

De nombreux médicaments par voie générale ou locale ont été proposés dans le traitement de la DMLA : médicaments à visée vasculaire (vasodilatateurs et anti-ischémiques, « vasculoprotecteurs », dérivés de l'ergot, antiagrégants plaquettaires) ou à visée métabolique (vitamines, oligo-éléments) et autres.

En France, aucun de ces traitements n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement spécifique de la DMLA. En 2001, aucun traitement médicamenteux par voie générale ou locale n'a démontré son efficacité dans la DMLA, quel qu'en soit le stade.

L'intérêt pour l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de DMLA est récent. Le peu d'études disponibles se fondent sur des méthodologies différentes et utilisent des outils de mesures hétérogènes. Cependant, de façon générale, leurs conclusions sont convergentes et montrent que la DMLA entraîne une dégradation importante de la perception des patients par rapport à leur niveau de qualité de vie, et un retentissement sur leur comportement psychologique et leur autonomie face aux activités de la vie quotidienne.

Il apparaît alors primordial que les professionnels de santé puissent évaluer de façon précise la gêne occasionnée par la perte de vision des patients. Selon la littérature, les mesures cliniques utilisées le plus fréquemment, telles que l'acuité visuelle de loin, ne permettent pas toujours de rendre compte des difficultés réelles des patients. L'évaluation du lien entre mesures objectives de la vision et perception des patients par rapport à la qualité de cette vision montre que la sensibilité au contraste, la sensibilité à l'éblouissement, la vitesse de lecture et la stéréoacuité sont des éléments utiles à prendre en compte.

La déficience visuelle a d'importantes répercussions socio-économiques. Au-delà des coûts des soins liés directement à la prise en charge des patients atteints de déficiences visuelles et des coûts de la réadaptation, les coûts indirects liés à la dépendance des personnes âgées sont élevés pour les patients et la collectivité. Cependant, on ne dispose pas de données précises sur le coût total de la déficience visuelle en général et plus particulièrement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Aucune donnée ne permettant d'estimer avec précision l'état des pratiques professionnelles en France, l'évaluation des dépenses engagées pour le traitement de la DMLA est d'autant plus

difficile. Par ailleurs, il n'est pas possible d'estimer dans quelle mesure l'apparition de traitements innovants pourrait faire évoluer la prise en charge globale des patients atteints de DMLA en France.

Perspectives

- ? La DMLA étant la première cause de déficit visuel chez le sujet âgé dans les pays industrialisés, le raisonnement probabiliste conduit à proposer une exploration à visée diagnostique à toute personne âgée de plus de 50 ans qui présenterait une altération rapide de son acuité visuelle.
- ? La DMLA est une maladie chronique qui continue d'évoluer tout au long de la vie. Il est primordial d'assurer un suivi ophtalmologique des patients atteints de DMLA. Pour ce faire, des structures en «réseau» devraient être mises en place sur l'ensemble du territoire national. Ces structures pourraient être composées de centres de soins ophtalmologiques, d'ophtalmologistes libéraux assurant le relais, de centres de rééducation orthoptique et d'orthoptistes libéraux spécialisés en basse vision, ainsi que d'ergothérapeutes et de psychomotriciens.
- ? De même, il est primordial d'assurer un suivi orthoptique des patients. En effet l'évolution des scotomes ou les altérations de l'état général et psychique des patients font que l'équipement optique doit être vérifié régulièrement et les séances de rééducation renouvelées.
- ? La souffrance morale faisant suite à l'annonce de la maladie engendre une angoisse qui peut rester sous-jacente tout au long de l'évolution de la maladie. Il est important de déceler quels patients nécessitent une prise en charge psychologique spécifique. À cette fin, il est nécessaire de mettre en place des équipes médicales disponibles pour assurer l'accueil et l'écoute des patients atteints de DMLA.
- ? Il est nécessaire de conduire une évaluation économique rigoureuse afin de connaître le coût de la DMLA pour la collectivité et pour les patients. La mise en relation de ces coûts avec les aides financières existantes permettrait de savoir s'il existe un décalage limitant l'accès des patients à l'acquisition d'aides visuelles. De même, l'évaluation des coûts des différents traitements doit être mise en regard avec les conséquences en termes de qualité de vie.
- ? Une évaluation nationale des pratiques médicales auprès de l'ensemble des ophtalmologistes de France (privé et public) devrait être mise en place. Elle pourrait être du type «la DMLA : un jour donné » et pourrait comporter un questionnaire du type : 1) Combien de patients atteints de DMLA ? 2) Âge et sexe de chacun de ces patients ? 3) Combien de patients porteurs d'une forme atrophique ? 4) Combien de patients porteurs d'une forme exsudative ? 5) Combien de patients atteints de manière unilatérale ? 6) Combien de patients atteints de manière bilatérale ? 7) Combien de patients pouvant bénéficier d'un traitement ?

ANNEXE 1. GLOSSAIRE

Choroïde : tissu vasculaire conjonctif et nerveux, situé entre la rétine et la sclère, qui a une fonction de nutrition de la rétine.

Drusen : petites formations, visibles au fond d'œil dans la région maculaire sous forme de taches blanc-jaunâtre. Les drusen sont composés de dépôts amorphes et sont localisés près de la membrane basale de l'épithélium rétinien (membrane de Bruch). Ils sont considérés comme une manifestation sénile ou comme un élément dégénératif. La présence de drusen est un élément fondamental du diagnostic de DMLA.

Épithélium pigmentaire : il constitue la couche la plus externe de la rétine. Des grains de mélanine donnent à cet épithélium son caractère pigmenté.

Fovea : petite dépression située au centre de la macula, d'un diamètre de 1,5 mm, constituée principalement de cônes. Elle comprend une aire avasculaire centrale de 500 à 600 µm de diamètre.

Macula : tache jaune située à 4 mm en dehors de la papille, légèrement en bourrelet. Elle a une forme elliptique d'environ 3 mm sur 1,5 mm.

Meilleure acuité visuelle corrigée : c'est la meilleure acuité de loin possible avec correction optique.

Membrane de Bruch : mince lame de tissu élastique et de fibres collagènes interposées entre l'épithélium pigmentaire de la rétine et la choroïde.

Métamorphopsies : perturbations de la perception des images à type de distorsion des lignes horizontales ou verticales.

Micropsies : il s'agit d'une anomalie de perception spatiale qui fait croire au patient que l'objet vu est plus petit qu'il ne l'est en réalité. Cette anomalie est consécutive au déplacement des photorécepteurs de la rétine.

Néovaisseaux choroïdiens : vaisseaux anormaux se développant sous la rétine.

Optotype : type de test utilisé pour mesurer l'acuité visuelle. On fait reconnaître au sujet des figures mettant en jeu le pouvoir séparateur de l'œil, ces figures sont normalisées, ce sont des optotypes, dont la hauteur est cinq fois la hauteur des détails à séparer.

Papille : appelée aussi tache aveugle c'est la zone d'émergence du nerf optique. Située environ à 4 mm en dedans du pôle postérieur de la rétine. Elle forme un petit disque blanchâtre de 1,5 mm de diamètre dans lequel passent l'artère centrale et la veine centrale de la rétine.

Phosphènes : sensations lumineuses, non provoquées par la lumière, survenant isolément ou par salves dans une partie du champ visuel.

Rétine sensorielle : membrane qui tapisse l'intérieur de la coque oculaire. Sa structure est fine et transparente. Elle est constituée de 10 couches différenciées, qui transmettent, sous forme d'influx nerveux, la réaction chimique des photorécepteurs sensibilisés par l'impact pénétrant de la lumière. Les cellules photoréceptrices sont les cônes (6 millions) et les bâtonnets (130 millions). Les bâtonnets ont leur maximum de densité à environ 6 mm de la macula, qui diminue lentement lorsque l'on va en périphérie.

Scotome : zone de perception anormale dans le champ visuel. Il peut être central, paracentral, ou périphérique ; il peut être relatif ou absolu.

ANNEXE 2. LA RÉTINE

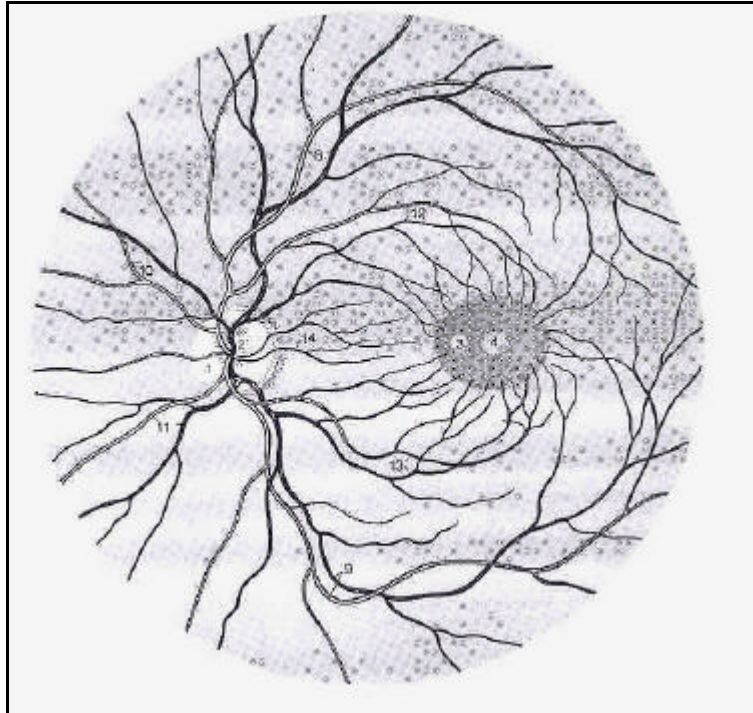


Figure 1. Image du fond d'œil : 1 + 2 = papille et nerf optique ; 3 = macula ; 4 = fovea ; 8 à 14 = vaisseaux sanguins (d'après le répertoire illustré d'anatomie. Paris: Prodim; 1986).

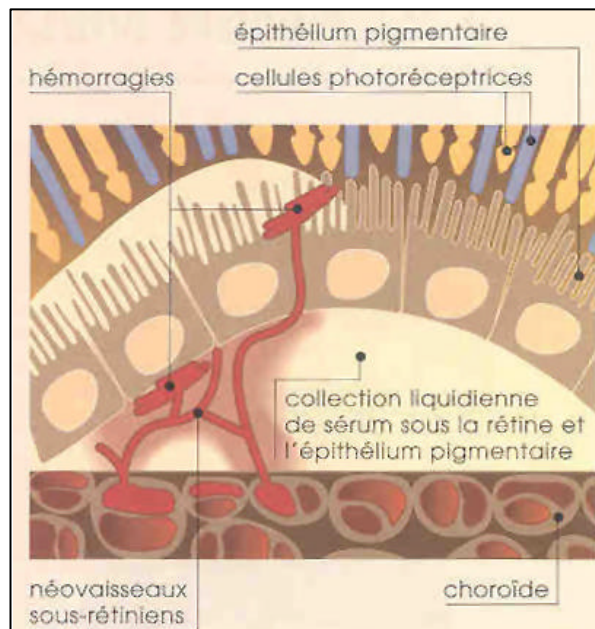


Figure 2. Coupe transversale de la rétine (d'après Algan M. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Paris : Beaufour-IPSEN; 1995).

ANNEXE 3. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DMLA

Tableau 29. Prévalence de la DMLA dans différentes populations d'origine caucasienne (9).

| Pays | Période, nbre de sujets | Tranches d'âge (ans) | Prévalence de la DMLA (%) | | |
|------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| | | | Forme précoce | Forme évolutive | Les deux formes |
| Angleterre | 1982-1984 N = 484 | 76-84 | - | - | 38,8 |
| | | > 85 | - | - | 53,3 |
| Australie | 1992-1993 N = 3 654 | 49-54 | 1,3 | 0,0 | 1,3 |
| | | 55-64 | 2,6 | 0,2 | 2,8 |
| | | 65-74 | 8,5 | 0,7 | 9,2 |
| | | 75-84 | 15,5 | 5,4 | 20,9 |
| | | > 85 | 28,0 | 18,5 | 46,5 |
| Danemark | 1986 N = 924 | 60-69 | - | - | 4,1 |
| | | 70-79 | - | - | 20,0 |
| Finlande | 1991-1992 N = 478 | 70-74 | 22 | 3 | 25 |
| | | 75-79 | 32 | 6 | 38 |
| | | 80-84 | 50 | 4 | 55 |
| | | 85-89 | 48 | 36 | 83 |
| | | > 90 | 57 | 42 | 100 |
| Islande | 1980-1984 N = 751 | 43-52 | - | - | 0,0 |
| | | 53-62 | - | - | 1,1 |
| | | 63-72 | - | - | 5,1 |
| | | 73-82 | - | - | 22,2 |
| | | > 83 | - | - | 48,8 |
| Italie | 1991 N = 368 | 65-74 | - | 0 | - |
| | | > 75 | - | 4,2 | - |
| Nouvelle-Zélande | 1975-1980 N = 481 | 65-74 | - | - | 2,1 |
| | | 75-84 | - | - | 11,4 |
| | | > 85 | - | - | 22,8 |
| Pays-Bas | 1990-1993 N = 6 781 | 55-64 | 2,4 | 0,2 | 2,6 |
| | | 65-74 | 9,2 | 0,8 | 10,0 |
| | | 74-84 | 13,5 | 3,7 | 7,2 |
| | | >85 | 18,2 | 11,0 | 29,2 |
| USA | 1985 N = 838 | 60-69 | 16 | 0 | 16 |
| | | 70-79 | 29 | 4 | 33 |
| | | 80+ | 45 | 14 | 59 |
| USA | 1988-1990 N = 4 926 | 43-54 | 9,4 | 0,1 | 9,5 |
| | | 55-64 | 16,3 | 0,5 | 16,7 |
| | | 65-74 | 24,0 | 1,4 | 25,3 |
| | | 75-84 | 36,3 | 6,9 | 41,7 |
| | | 85-86 | 40,6 | 13,5 | 48,7 |
| USA (Framingham) | 1973-1975 N = 2 675 | 52-64 | - | - | 1,6 |
| | | 65-74 | - | - | 11,0 |
| | | 75-85 | - | - | 27,9 |

Tableau 30. Prévalence (en %) de la DMLA en fonction de l'origine ethnique (9).

| Caucasiens | | Africains | | Asiatiques | | Inuits | |
|------------|-------------------------------|-----------|---------------------|------------|-----------------------|--------|---------------|
| - | Londres 36,3 | - | La Barbade 24,3 | - | Chine (Yunan) 16,8 | - | Canada 14,0 |
| - | USA 35,0 et 27,9 (Framingham) | - | Afrique du Sud 17,4 | - | Chine (Urunki) 11,3 | - | Labrador 12,0 |
| - | Finlande 25,0 | - | Mashonaland 1,1 | - | Chine (Guangzhou) 6,4 | - | Groenland 3,5 |
| - | Australie 16,8 | | | - | Tibet 15,6 | | |
| - | Islande 14,9 | | | - | Inde 4,7 | | |
| - | Nouvelle-Zélande 6,4 | | | - | Japon 0,03 | | |
| - | Italie du Sud 1,1 | | | | | | |

ANNEXE 4. FACTEURS DE RISQUE

Tableau 31. Facteurs de risque de la DMLA (9).

| Facteurs de risques potentiels | Étude | DMLA précoce Odds ratio (IC) | DMLA exsudative Odds ratio (IC) |
|---|----------------------|--|--|
| Tabagisme actuel | BDES | 0,97 (0,78 - 1,22) | 2,52 (1,11 - 5,72)# |
| | BMES | 1,87 (1,26 - 2,79)# | 3,07 (1,39 - 6,76)# |
| | Rott | 1,30 (0,90 - 1,70) | 5,60 (2,50 - 12,60)# |
| HDL-cholestérol | BDES | 1,22 (1,02 - 1,45)# | 0,99 (0,53 - 1,85) |
| | BMES | 1,29 (0,93 - 1,78) | 1,33 (0,61 - 2,92) |
| | Rott | 1,41 (1,09 - 1,83)# | 1,85 (0,92 - 3,73) |
| Déficit pondéral | BDES | 1,32 (0,77 - 2,26) | 2,58 (0,70 - 9,60) |
| | BMES | 1,92 (1,16 - 3,18)# | 0,85 (0,31 - 2,36) |
| | Rott | 0,90 (0,50 - 1,70) | 1,10 (0,30 - 3,80) |
| Surpoids | BDES | 1,27 (1,03 - 1,57)# | 1,01 (0,49 - 2,06) |
| | BMES | 1,44 (1,03 - 1,99)# | 0,94 (0,38 - 2,36) |
| | Rott | 0,90 (0,80 - 1,20) | 1,10 (0,60 - 2,00) |
| Obésité | BDES | 1,23 (1,00 - 1,53)# | 1,14 (0,54 - 2,40) |
| | BMES | 1,78 (1,19 - 2,68)# | 2,07 (0,71 - 6,10) |
| | Rott | 1,00 (0,70 - 1,40) | 0,60 (0,20 - 1,60) |
| Index de masse corporelle | BDES | 1,02 (1,01 - 1,03)# | 1,02 (0,97 - 1,08) |
| | BMES | 1,02 (0,98 - 1,06) | 1,02 (0,94 - 1,12) |
| | Rott | 1,00 (0,97 - 1,02) | 0,97 (0,91 - 1,04) |
| Hypertension artérielle | BDES | 1,02 (0,87 - 1,20) | 0,70 (0,40 - 1,23) |
| | BMES | 0,88 (0,67 - 1,16) | 1,23 (0,59 - 2,57) |
| | Rott | 1,40 (1,10 - 1,70)# | 0,80 (0,30 - 1,50) |
| Chirurgie de la cataracte | BDES | 1,47 (1,02 - 2,12)# | 1,00 (0,34 - 2,97) |
| | BMES | 0,65 (0,31 - 1,37) | 0,75 (0,27 - 2,08) |
| | Rott | 1,00 (0,70 - 1,40) | 1,70 (0,90 - 3,30) |
| Fibrinogène plasmatique | BMES | 0,99 (0,88 - 1,11) | 1,25 (1,07 - 1,45) |
| | Rott | 1,21 (0,99 - 1,49) | 1,02 (0,58 - 1,80) |
| Antécédents de tabagisme, cholestérol total, PAS, PAD, diabète sucré, AVC, IDM, couleur des yeux, myopie, hyperopie | BDES BMES Rott | Aucune différence statistiquement significative dans aucune des trois études | Aucune différence statistiquement significative dans aucune des trois études |

BDES = *Beaver Dam Eye Study* ; BMES = *Blue Mountains Eye Study* ; Rott = *Rotterdam study* ; OR = *odds ratio* ; IC = intervalle de confiance à 95 % ; # = différence statistiquement significative à 5 % ; PA = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique ; AVC = accident vasculaire cérébral ; ATCD = antécédents ; IDM = infarctus du myocarde.

ANNEXE 5. ÉCHELLES DE QUALITÉ DE VIE

Tableau 32. Les échelles génériques.

| Échelle | Domaines évalués | Scoring | Remarques |
|--|--|---|--|
| <i>Quality of Well-being Scale (QWB) ou « Index de bien-être »</i> | - 4 attributs : mobilité, activité physique, activité sociale, complexe symptômes-problèmes | - Fonction de scoring représentée sur l'échelle de préférence qui va de 0 (mort) à 1 (parfaite santé) (28,238,239) | |
| <i>Profile of Mood States (POMS)</i> | - 65 items évaluant l'humeur et les changements d'humeur des patients pendant la semaine précédant la soumission du questionnaire. - 6 sous-échelles : stress-anxiété, dépression-découragement, tonus-activité, confusion-ahurissement, fatigue-inertie et colère-hostilité | - 5 propositions pour chaque item : de 0 (« pas du tout » à 4 (« extrêmement »). - <i>Score total de 0 à 232 (240).</i> - Pour toutes les sous-échelles, les scores sont d'autant plus élevés que l'anxiété est importante | - Échelle largement validée - Fiabilité testée auprès de populations psychiatriques et non psychiatriques (241) |
| <i>Activities of daily living (ADL)</i> | - Activités de base de la vie quotidienne : hygiène corporelle, habillage, aller aux toilettes, locomotion, continence, repas | - 3 réponses possibles. - 8 niveaux peuvent être définis allant de l'indépendance pour les 6 activités, à la dépendance pour les 6 fonctions (241). | - Échelle surtout utile pour évaluer les personnes âgées faisant l'objet de soins à domicile, hospitalisées ou institutionnalisées |
| <i>Instrumental Activities of Daily Living Index (IADL)</i> | - Activités courantes : utilisation du téléphone, courses de nécessité, préparation des repas, entretien ménager, blanchisserie, moyens de transport, aptitude à manipuler l'argent - Entretien quotidien : propreté, alimentation, habillage, soins personnels, déplacements, bain | - Score composite calculé en faisant la moyenne des réponses Scores allant de 1 à 3, la valeur 1 correspond à une totale indépendance pour ces activités et la valeur 3 correspond à une incapacité à mener les tâches quotidiennes | - Échelle plus adaptée à une évaluation du niveau de dépendance de personnes âgées non institutionnalisées (241) |
| <i>Self-Rated General Health Status</i> | - Perception de l'état de santé général résume différents aspects de l'état de santé du point de vue du patient (32) | - État de santé général classé selon 5 propositions : excellent, très bon, bon, assez bon ou mauvais. | |
| <i>Short Form 36 (SF-36)</i> | - 36 questions et 8 dimensions de la qualité de vie : activités physiques, comportement dans le travail, comportement émotionnel, comportement social, douleur, santé mentale, vitalité, perception globale de l'état de santé | - 8 dimensions décomposées en 2 à 10 items - Score calculé sur une échelle de 0 à 100 (100 est le meilleur fonctionnement possible et 0 le pire) - Pas de score global mais un score calculé pour deux sous-échelles reprenant ces 8 dimensions : la santé physique et la santé mentale | - Fiabilité et validité démontrées (242) |

Tableau 33. Les échelles spécifiques.

| Échelle | Domaines évalués | Scoring | Remarques |
|---|--|---|--|
| <i>Activities of Daily Vision Scale (ADVS)</i> (243) | - 21 items - 5 sous-échelles : conduite de nuit, conduite de jour, activités de vision de loin autres que la conduite, activités de vision de près, et activités exposées à la lumière (30) | - Sous-échelles combinées pour donner un score général de la fonction visuelle - Scores de 0 à 100, où 100 signifie « aucune difficulté » et 0 signifie que l'activité ne peut plus être réalisée à cause de la dégradation visuelle | - Si le patient indique que l'activité est difficile à cause d'autres facteurs que la vision ou s'il ne pratique pas habituellement une certaine activité, cet item ne contribue pas au résultat du score de l'échelle - Fiabilité et validité de l'échelle identiques quand les items sur la conduite ne sont pas renseignés |
| <i>VF-14</i> | - 18 items - 14 activités quotidiennes | - Scores de 0 (activité impossible) à 4 (aucune difficulté) - Moyenne des scores multipliée par 25 donne un score sur 100 | - Bonne fiabilité (241) - Utilisé à l'origine pour les patients atteints de cataracte - Questionnaire traduit et validé en français (244) |
| <i>Impact of Visual Impairment (IVI)</i> | - 76 items dans la première version - Les questionnaires VQOL de base (<i>Vision related Quality of Life</i>) et VQOL réduit (VCM1) (48) ont servi largement de modèles pour la construction de l'IVI | | - 2 étapes de construction de l'IVI : 1) Consultation de <i>focus groups</i> composés de patients atteints de différentes pathologies oculaires (245) 2) Analyse de questionnaires de qualité de vie relative à la vision (VF-14, NEI-VQF et VQOL) - Validité du questionnaire à évaluer |
| <i>Visual Activities Questionnaire (VAQ)</i> | - 100 items à l'origine : 10 questions posées autour de 10 domaines de fonctionnement de la vision | - Pour chaque question, 5 réponses proposées : jamais, rarement, parfois, souvent, toujours | - Après différents tests sur des échantillons de patients, questionnaire raccourci à 33 items - Validité et fiabilité démontrées (246) |
| <i>Nationale Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)</i> (247). | - 51 items regroupés en 13 domaines : santé générale, vision générale, douleurs oculaires, possibilité de lire, vision de loin, vision périphérique, vision des couleurs, conduite automobile, vie sociale, santé psychique, changements visuels attendus, limitation des activités, dépendance en relation avec la vision | - Pour chaque question, la réponse est soit dichotomique (oui/non), soit graduée en 3,4,5 ou 6 points - Score de chaque item transformé de 0 à 100 - Une moyenne des scores par domaine est établie | - Avantages : intègre plusieurs pathologies et des dimensions psychologiques - Des versions courtes ont été développées, dont l'une en 25 items a été traduite en français. Celle-ci est utilisée par certains professionnels. Les propriétés psychométriques de ce questionnaire sont satisfaisantes |
| <i>Daily Living Tasks dependent on Vision (DLTV)</i> (39,248) | - 22 items concernant les activités dépendantes de la vision de loin et de près, la perception du contraste et la profondeur, l'adaptation à la lumière et à l'obscurité, et les champs visuels | - Pour chaque item, score de 1 à 4 : « aucune difficulté » 4, « petites difficultés » 3, « beaucoup de difficultés » 2, « empêchement lié à la vision » 1) | |

ANNEXE 6. DÉTAILS DES ÉTUDES DE QUALITÉ DE VIE

Utility values and age-related macular degeneration, Brown et al. (29)

Cette étude était menée sur 80 patients répartis en 5 groupes selon le degré d'atteinte de leur pathologie. Huit patients n'étaient pas capables de répondre aux questions posées. L'âge moyen des 72 patients du groupe restant (dont 48 femmes) était de 74,4 ans (56-85 ans).

| Groupe | Acuité visuelle | Forme atrophique bilatérale | Forme atrophique ou exsudative | Forme exsudative bilatérale |
|--------|---|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 20/20 à 20/25 | 8 | 13 | 0 |
| 2 | 20/30 à 20/50 | 5 | 15 | 3 |
| 3 | 20/60 à 20/100 | 2 | 2 | 7 |
| 4 | 20/200 à 20/400 | 1 | 1 | 10 |
| 5 | Comptage de doigts à perception de la lumière | 0 | 0 | 5 |

Les informations démographiques, dont l'âge, le sexe, la race et le niveau d'éducation étaient collectées. Une analyse statistique a été menée sur les principales données.

Les méthodes d'arbitrage temporel et de « jeu de hasard aléatoire » ont été utilisées pour évaluer les utilités. Les patients atteints de DMLA mais ayant une acuité visuelle normale à chaque œil avaient été exclus de l'étude puisque aucun de ces patients n'était prêt à se positionner sur un éventuel échange en termes de durée de vie ou de risque de décès dans la mesure où aucune amélioration concernant leur état de santé présent n'était envisagée. En moyenne, les patients considéraient leur état de santé comme bon, et 67 % des patients plaçaient la DMLA comme leur problème médical majeur mais 18 % considéraient qu'un autre problème médical dont ils souffraient était pire que la DMLA.

Sur 72 patients, 48 étaient prêts à échanger du temps contre une parfaite vision aux deux yeux et 37 étaient prêts à risquer de mourir en retour d'une parfaite vision aux deux yeux. Cette différence était significative.

Vision and quality-of-life, Brown (31)

Cette étude portait sur 325 sujets (120 hommes et 205 femmes) dont l'âge moyen était de 67,5 ans. 33 % (n = 107) de ces patients présentaient une DMLA et 33 % une rétinopathie diabétique. Parmi les 2 000 patients sélectionnés au départ, seuls les patients présentant une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/40 à au moins un œil ont été inclus dans l'étude. Les informations démographiques dont l'âge, le sexe, la race et le niveau d'éducation ont été recueillies. Le questionnaire soumis à tous les patients dans des conditions standard comprenait 3 parties.

- Un questionnaire sur l'état de santé en général. Les différentes questions posées permettaient d'établir un index relatif au nombre de pathologies associées.
- Un questionnaire VF-14 modifié : des questions relatives au degré d'incapacité causé par la pathologie oculaire et par la dépression ou la frustration ont été ajoutées. Une évaluation subjective globale du degré de détérioration de la qualité de vie liée à la perte de vision a également été ajoutée.
- Une évaluation des valeurs d'utilité à travers les méthodes du « jeu de hasard aléatoire » (« standard gamble ») et de l'arbitrage temporel.

The psychosocial impact of macular degeneration, Williams (32)

Sur les 133 patients amenés à participer à l'étude, seuls 100 patients remplissaient les critères de sélection et 33 ont refusé de participer. Au final, l'étude a porté sur 86 volontaires (42 hommes et 44 femmes). Les patients inclus dans l'étude avaient un âge moyen de 79 ans (63 - 91 ans).

Dix-huit patients avaient une vision corrigée maximale de 20/200 à un œil (groupe 1) et 68 patients avaient une acuité visuelle corrigée maximale de 20/200 aux deux yeux (groupe 2). La durée moyenne depuis que la baisse d'acuité visuelle était perçue comme un problème était de 70 mois (environ 5 ans).

et demi), allant de 2 mois à plus de 30 ans parmi les patients pour lesquels cette information était disponible (n = 82).

Les mesures génériques de qualité de vie utilisées par Williams étaient les échelles QWB, POMS, IADL et l'échelle de perception de l'état de santé général. Une analyse descriptive a été réalisée pour présenter les caractéristiques démographiques et cliniques de l'échantillon. Une analyse statistique a été menée sur les données pertinentes.

Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality of life, Mangione (30)

L'étude Mangione était à l'origine construite pour mesurer les multiples facteurs de risque pour la progression de la DMLA. Sur cette base, Mangione a conduit une nouvelle étude ayant pour objectif d'examiner la corrélation entre un stade clinique de DMLA, l'acuité visuelle et la qualité de vie liée à la vision.

Sur 819 patients inclus dans l'étude longitudinale de base mesurant les facteurs de risque de la progression de la DMLA, 350 présentaient au moins un des critères d'exclusion (incapacité à parler anglais, une diminution de la fonction auditive ou cognitive de telle sorte que le patient ne soit pas en mesure de comprendre le questionnaire, et une incapacité à se rendre aux visites de suivi) et seules 201 réponses au questionnaire de qualité de vie ont pu être exploitées. 63 % des patients étaient des femmes et l'âge moyen était de 71 ans. En général, les patients présentaient une acuité visuelle bien préservée, avec une acuité visuelle corrigée médiane de 20/25 au meilleur œil et de 20/40 au moins bon œil. La majorité des patients ont décrit leur vision comme étant «bonne» (41 %) et seulement 8 % considéraient leur vision comme «faible» ou «nulle». Différents niveaux de gravité de la pathologie étaient distingués : un niveau moyen pour une DMLA de la forme atrophique à un œil ou aux deux yeux, le niveau modéré pour une DMLA de la forme exsudative à au moins un œil et la forme sévère pour une DMLA de la forme exsudative aux deux yeux. De façon générale, les patients présentaient une DMLA moyenne et 5 % présentaient une forme exsudative aux deux yeux.

L'étude de Mangione utilisait l'échelle spécifique ADVS et l'échelle générique SF-36 modifiée (6 items sont proposés au lieu de 5 pour une des deux questions relatives au comportement social et, pour les questions concernant l'état de santé général, une des réponses proposées est «pas sûr», au lieu de «ne sait pas»). Une analyse statistique a été réalisée.

The impact of depression on functioning in elderly patients with low vision, Shmueli-Dulitzki (33)

Sur 70 patients inclus dans l'étude, 61,4 % présentaient une DMLA, les autres étant atteints de glaucome, de cataracte, de rétinopathie diabétique ou d'autres pathologies oculaires. Trois méthodes ont été utilisées dans cette étude pour mesurer l'état psychologique des patients : l'échelle de dépression gériatrique (GDS), l'échelle d'évaluation fonctionnelle et la DSM (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*), III^e révision. La GDS contient 30 items reprenant des symptômes psychosociaux tels que le désespoir, la morosité, les idées suicidaires. L'échelle d'évaluation fonctionnelle mesure la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne comme se laver, s'habiller, et la capacité à mener des activités instrumentales comme les courses ou le paiement des factures. La liste des diagnostics et des statistiques manuelles pour les troubles mentaux (DSM, III^e révision) a été utilisée pour déterminer la présence de troubles dépressifs majeurs.

Cinquante pour cent de ces patients étaient considérés comme fortement déprimés selon le critère de la DSM-III-R : sur les 38 patients atteints de DMLA, la répartition entre les patients présentant une dépression majeure et les non-déprimés était donc identique.

ANNEXE 7. TESTS D'ÉVALUATION DE L'ACUITÉ VISUELLE

L'**acuité visuelle angulaire** est l'acuité visuelle déterminée par les tests mettant en jeu le pouvoir séparateur rétinien. Elle est définie par l'angle minimum que doit avoir une forme située à une distance donnée de l'œil pour que les lignes et intervalles qui la composent soient discriminés par la rétine (14).

L'acuité visuelle est mesurée en utilisant une série d'optotypes isolés. Les plus courants sont l'anneau de Landolt, le E de Raskin, le E de Snellen. Ces optotypes ont en commun une brisure dont le sujet doit reconnaître la position.

L'acuité visuelle angulaire s'exprime en fonction de l'angle α selon la formule ci-dessous :

$$[\text{Acuité visuelle} : V = 1 / \alpha]$$

Plus l'angle α est petit, meilleure est l'acuité visuelle.

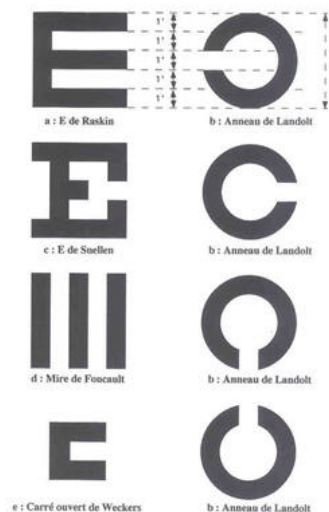


Figure 3. Optotypes (14).

Tableau 34. Échelles d'évaluation de l'acuité visuelle de loin.

| Type d'échelle | Principe | Remarques |
|--|--|--|
| <i>Échelle de Monoyer</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Optotypes lus à 5 m et représentés par des lettres majuscules de taille croissante, comprenant 10 à 12 valeurs décimales d'acuité, allant de 0,1 à 1,0 ou 1,2 - L'acuité visuelle correspond au cinquième de l'angle sous lequel est vue la lettre | <ul style="list-style-type: none"> - Utilise une échelle décimale avec une progression arithmétique de raison 1/10, indépendante de la distance d'examen - Cette échelle privilégie la mesure des bonnes acuités visuelles, au détriment des basses acuités visuelles, en raison de sa progression discontinue |
| <i>Échelle de Snellen</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Utilise des lettres E majuscules de taille décroissante présentées selon quatre orientations - L'acuité angulaire est donnée par la valeur de l'angle permettant de distinguer les détails de l'optotype - Le patient doit indiquer l'orientation des branches du E (vers le haut, le bas, la droite, la gauche) | <ul style="list-style-type: none"> - Utilise comme méthode de calcul l'équation suivante : $V = d/D$, où « d » est la distance de test et « D » la distance à laquelle un sujet sain ayant une notation angulaire de 1 peut lire un optotype donné. Elle est dépendante de la distance d'examen (4, 5 ou 6 mètres), mais le rapport d / D est constant |
| <i>Échelle logarithmique de Bailey-Lovie</i> | <ul style="list-style-type: none"> - La taille des optotypes varie d'une rangée à l'autre selon une progression logarithmique - Le facteur de progression géométrique est égal à 1,2589 ou 0,1 unité log - Les lettres sont disposées en 14 rangées de 5 lettres et la taille des lettres va croissant du haut vers le bas | <ul style="list-style-type: none"> - Sur une telle échelle, figure d'un côté la notation Snellen et de l'autre côté l'acuité visuelle donnée par le logarithme de l'AMR rapporté au logarithme de base 10 de l'angle visuel sous-tendu par l'optotype équivalent à l'anneau de Landolt |
| <i>Échelle logarithmique de l'ETDRS</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Composée de trois échelles : R, I et II - « R » sert à mesurer la réfraction du patient, "I" à tester l'œil droit, « II » l'œil gauche - Chaque échelle est lue à une distance de 4 m (1 m pour les patients ayant une basse vision) | <ul style="list-style-type: none"> - Une progression de 3 lignes dans les tables de l'ETDRS correspond à un doublement de l'angle visuel |

Extrait de Risse, 1999 (14).

Tableau 35. Tables de correspondance des échelles d'acuité visuelle.

| Équivalent Snellen (pieds) USA | Notation décimale 1/MAR (Monoyer) | Angle visuel MAR en minutes d'angle | Équivalent logMAR |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--|----------------------|
| 20/10 | 2,00 | 0,50 | -0,30 |
| 20/16 | 1,25 | 0,80 | -0,10 |
| 20/20 | 1,00 ou 10/10 | 1,00 | 0,00 |
| 20/25 | 0,80 ou 8/10 | 1,25 | +0,10 |
| 20/32 | 0,63 | 1,60 | +0,20 |
| 20/40 | 0,50 | 2,00 | +0,30 |
| 20/200 | 0,10 ou 1/10 | 10,00 | +1,00 |
| 20/2 000£ | 0,01 | 100,00 | +2,00 |
| 20/20 000§ | 0,001 | 1 000,00 | +3,00 |

(£) 20/2 000 comptent les doigts à 60 cm ; (§) 20/20 000 visualisent les mouvements de la main à 60 cm. D'après Holladay, 1997 (249).

Tableau 36. Échelles d'évaluation de l'acuité visuelle de près.

| Type d'échelle | Principe | Remarques |
|-------------------------|---|--|
| <i>Test de Parinaud</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Utilisé à la distance exacte prévue par le concepteur, en général 33 cm - La constante choisie par Parinaud est : $V_p = 4/U$ (en minute d'arc), où U est l'angle sous lequel l'optotype est lu - La valeur 1 de l'échelle correspond à une acuité visuelle de 10/10 à 25 cm - La valeur notée sur l'échelle est un multiple de la valeur correspondant à 10/10 | <ul style="list-style-type: none"> - Évalue d'avantage les capacités lexicales des patients que leur acuité visuelle. L'information donnée par cette échelle est donc plus qualitative que quantitative |
| <i>Autre test</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Échelle de Bailey-Lovie dans laquelle les lettres sont remplacées par des mots - La progression d'une ligne à l'autre est logarithmique, les caractères utilisés sont ceux de la police Time Roman, et les tailles varient de 80 à 2 points | |

Extrait de Risse, 1999 (14).

Tableau 37. Évaluation du champ visuel.

| Type d'échelle | Principe | Remarques |
|------------------------------------|---|--|
| <i>Test « compter les doigts »</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Chaque œil est testé séparément - Le patient fixe le visage (œil ou nez) du praticien et doit dire le nombre de doigts qui lui sont présentés dans son champ visuel périphérique - Chaque cadran est testé à 45° de l'axe de fixation, à 50 cm ou à 1 m du sujet - Un, deux ou quatre doigts peuvent ainsi être utilisés | <ul style="list-style-type: none"> - L'information fournie est qualitative mais sa valeur prédictive est bonne (70 %) - Sa sensibilité varie entre 33 et 65 % selon la pathologie dépistée |
| <i>Grille d'Amsler</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Grille faite d'un quadrillage de lignes blanches sur fond noir (ou l'inverse). Chaque carré de 5 mm de côté occupe 1 degré du champ visuel pour une distance d'observation de 30 cm. En pratique, le sujet fixe le centre de la grille et définit la plage où les lignes sont moins bien vues | <ul style="list-style-type: none"> - Une distorsion des lignes (métamorphopsies) suggère une lésion rétinienne, tandis qu'une disparition du quadrillage suggère une hémorragie ou un scotome central |
| <i>Campimétrie</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Écran noir de 2 m x 2 m placé face au sujet à une distance de 2 m. - Le sujet fixe le centre de l'écran tandis que l'examineur déplace un objet blanc sur la surface de l'écran. Le patient signale les zones où il voit l'objet | <ul style="list-style-type: none"> - Le campimètre est utilisé pour dépister les scotomes dans la partie centrale et moyenne du champ visuel |
| <i>Échelle de Pelli-Robson</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Permet d'évaluer la sensibilité au contraste | <ul style="list-style-type: none"> - Toute modification de la vision des contrastes correspond à une modification oculaire qui doit être contrôlée par l'ophtalmologiste |

Extrait de Risse, 1999 ; Kovarski, 2000 ; Pelli, 1988 (14,18,250).

ANNEXE 8. GÉNÉRALITÉS SUR LE LASER

Rappels de base : la lumière, dont le spectre s'étend de l'ultraviolet à l'infrarouge, est une radiation électromagnétique qui se propage dans le vide à la vitesse $c=300\,000\text{ km/s}$ comme une onde sinusoïdale de longueur d'onde spatiale λ (on parle d'aspect ondulatoire). La caractéristique fondamentale du photon ou de la radiation électromagnétique est la fréquence ν (million de GigaHertz) ou son énergie (joule) ou pour une valeur quantique en eV (électron-Volt). La relation qui lie la longueur d'onde λ , la fréquence ν et la vitesse de la lumière c dans un milieu considéré est : $\lambda = c / \nu n$, où n est l'indice de réfraction du milieu. Ainsi la raie verte du laser argon a une longueur d'onde λ dans le vide de 514 nm, mais λ devient égal à 342 nm dans le verre de lunette ($n = 1.50$) et à 386 nm dans le corps vitré. La fréquence ν est invariablement égale à $\Delta E / h$ soit $\nu = c / \lambda = 583\,000\text{ GigaHertz}$. Le hertz étant une unité peu pratique à manier, on utilise en pratique la longueur d'onde de la radiation dans le vide même si les effets biologiques et biochimiques ont lieu dans un milieu aqueux. De ce fait, la raie verte du laser argon s'exprime en invariant énergétique $h\nu = 2,4\text{ eV}$.

Principes du laser : le mot LASER est un acronyme, il veut dire « *Light Amplification of Stimulated Emission of Radiation* » ou en français : amplification de lumière par émission stimulée de radiation. L'absorption d'un photon par un système (état excité) a pour réciproque l'émission spontanée d'un photon par ce système (qui revient à son état fondamental) (80). L'émission induite ou stimulée consiste en l'absorption d'un photon d'énergie $h\nu$ suivie, non pas d'une émission spontanée, mais d'une émission « stimulée » de 2 photons de même énergie $h\nu$, prêts, par une réaction en chaîne, à induire d'autres émissions stimulées (80). Les photons stimulés sont en cohérence spatiale (le faisceau laser ne diverge pas) et temporelle (les photons ont tous la même longueur d'onde) (251). Les lasers utilisés dans la photocoagulation de la rétine fonctionnent en mode continu, voire pulsés.

Interaction laser-tissu : la nature de l'interaction laser-tissu, et par conséquent l'effet thérapeutique, dépend de plusieurs paramètres physiques et biologiques (252,253) : 1) le faisceau laser (fréquence ou longueur d'onde, irradiance, temps d'interaction) ; 2) les caractéristiques optiques du tissu (absorption, réflexion, diffusion) ; 3) les caractéristiques thermiques du tissu ; 4) la susceptibilité thermique et l'énergie d'activation du tissu. Pour arriver à photocoaguler un tissu cible il faut que la fréquence du laser choisi ne soit pas absorbée par les milieux transparents de l'œil qui le précèdent. La courbe (figure 4) montre les coefficients d'absorption de l'eau, de la mélanine, pigment constituant l'épithélium pigmentaire rétinien, de l'oxyhémoglobine et de la xanthophylle maculaire.

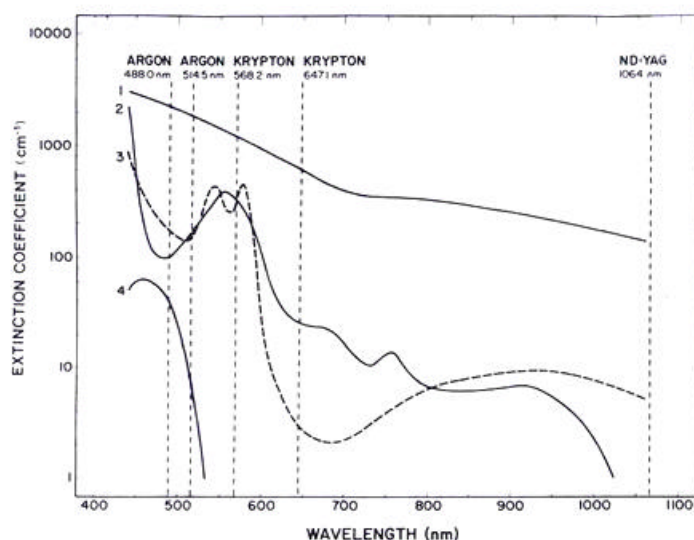


Figure 4. Absorption des différents chromophores suivant les longueurs d'ondes d'après Mainster, 1986 (254). 1) = mélanine (pigment de l'épithélium pigmentaire et des mélanocytes choroïdiens) ; 2) = hémoglobine réduite ; 3) = hémoglobine non réduite ; 4) = pigment xanthophylle (situé dans les couches plexiformes interne et externe).

ANNEXE 9. ÉTUDES NON RETENUES

Tableau 38. Études non retenues concernant l'exérèse chirurgicale des néovaisseaux.

| Référence | Type d'étude | Population bien définie | Analyse statistique | Nbre de sujets | Critère AV bien défini |
|-------------------------|--------------|-------------------------|---------------------|----------------|------------------------|
| Bottoni, 1996 (255) | R | Différentes pathologies | non | D | oui |
| Chauvaud, 2000 (165) | P | | non | | |
| Del Priore, 1997 (256) | R | Différentes pathologies | non | D | oui |
| Gonvers, 1998 (257) | NP | Différentes pathologies | non | B | oui |
| Maas, 1995 (258) | R | oui | non | B | oui |
| Merrill, 1999 (162) | R | oui | oui | D | oui |
| Nguyen-Khoa, 1997 (144) | R | Différentes pathologies | non | B | oui |
| Ormerod, 1994 (158) | R | | non | A | non |
| Pavy, 1998 (259) | R | Différentes pathologies | non | A | oui |
| Roth, 1997 (163) | R | | non | | |
| Scheider, 1999 (164) | P | | | A | |
| Strmen, 1996 (143) | R | Différentes pathologies | NP | A | oui |
| Thach 1996 (159) | R | oui | non | B | oui |
| Thomas, 1994 (140) | R | Différentes pathologies | non | D | oui |
| Tsujikawa, 1998 (161) | P | oui | oui | B | oui |
| Tsujikawa, 1999 (260) | P | oui | oui | B | oui |

R = rétrospective ; P = prospective ; NP = donnée non précisée ; nombre de sujets : A = $n \leq 10$, B = $10 < n \leq 25$, D = $50 < n \leq 100$.

Tableau 39. Études non retenues sur la chirurgie des hématomes sous-rétiniens dans la DMLA exsudative.

| Référence | Type de traitement | Nbre de sujets | Suivi moy. (ans) | Critère d'AV bien défini |
|-------------------------|---|----------------|------------------|--------------------------|
| Lim, 1995 (261) | Drainage + t-PA (\pm injection de gaz) | B | 3,6 | oui |
| Hesse, 1997 (262) | Drainage + t-PA (\pm injection de gaz) | B | 0,5 | oui |
| Ibanez, 1995 (149) | Exérèse mécanique | C | 0,8 | oui |
| Strmen, 1996 (143) | Rétinotomie punctiforme | A | 3 | non |
| Nguyen-Khoa, 1997 (144) | Rétinotomie punctiforme | B | 1,2 | oui |
| Pavy, 1998 (259) | Rétinotomie punctiforme | C | < 1 | non |
| Scheider, 1999 (164) | Rétinotomie punctiforme | D | < 1 | oui |

Nombre de sujets : A = $n \leq 10$, B = $10 < n \leq 25$, C = $25 < n \leq 50$, D = $50 < n \leq 100$; moy = moyenne ; AV = acuité visuelle.

Tableau 40. Études non retenues concernant la radiothérapie externe (études comparatives non randomisées).

| Référence | Type d'étude | Population | Nbre de sujets | NVC | DTC (Gy) | Protocole d'irradiation | Critère d'efficacité | Suivi (ans) |
|--------------------------------|---|-------------------------|----------------|---------------|----------|-------------------------|----------------------|-------------|
| Chakravarthy, 1993 (177) | Radiothérapie <i>versus</i> refus de Tt | Tté 73 % NonTté 27 % | A | Rfov. | 10-15 | F, I | Variation d'AV | 1 |
| Bergink, 1994 (263) | Comparaison de protocoles d'irradiation | Tté 100 % | A | Rfov. Occ. | 8-24 | K, J | AV | 0,5-1,7 |
| Bergink, 1995 (264) | Suivi de l'étude (263) | Tté 100 % | A | Rfov. Occ. | 8-24 | K, J | AV | 1-1,5 |
| Hart, 1996 (265) | Radiothérapie <i>versus</i> observation | Tté 80 % NonTté 20 % | B | Rfov. | 10-15 | F, G, I | AV moy. | 1-2 |
| Pöstgens, 1997 (266) | Étude rétrospective radiothérapie <i>versus</i> observation | Tté 45 % NonTté 55 % | C | NP | 2 | E | AV | 1-10 |
| Sasai, 1997 (185) | Radiothérapie <i>versus</i> observation | Tté 70 % NonTté 30 % | B | Vis. Occ. | 10-20 | F, H | AV moy. | 1-2 |
| Jaakkola, 1998, 1999 (267,268) | Strontium-90 <i>versus</i> observation | Tté 61 % NonTté 39 % | A | Rfov. | 15 | M | AV | 1-2 |
| Krott, 1998 (269) | Radiothérapie <i>versus</i> refus de Tt | Tté 80 % NonTté 20 % | B | NP | 16 | L | AV | 1,1 |
| Spaide, 1998 (270) | Radiothérapie <i>versus</i> observation | Tté 43 % NonTté 57 % | D | NP | 10 | F | AV | 1 |
| Subasi, 1999 (271) | Radiothérapie <i>versus</i> observation | Tté 30 % NonTté 70 % | C | NP | 12 | G | AV | 0,5 |

Tableau 41. Études non retenues concernant la radiothérapie externe (études non comparatives).

| Référence | Type d'étude | Population bien définie | Analyse statistique | Nbre de sujets | Critère AV bien défini |
|------------------------------|--------------|-------------------------|---------------------|----------------|------------------------|
| Akmansu, 1998 (272) | R | oui | NP | A | oui |
| Berson, 1996 (273) | P | oui | non | B | oui |
| Chakravarthy, 2000 (182) | R | oui | non | C | oui |
| Chauvaud, 1997 (274) | NP | oui | non | B | oui |
| D'Hollander, 1998 (275) | R | oui | non | B | oui |
| Donati, 1999 (276) | P | oui | NP | A | oui |
| Finger, 1996 (277) | P | oui | non | B | non |
| Freire, 1996, 1997 (278,279) | P | oui | non | A | oui |
| Gonzalvez, 1998 (280) | R | oui | non | A | oui |
| Hollick, 1996 (281) | P | oui | non | A | oui |
| Holz, 1997 (282) | P | oui | non | A | oui |
| Martin, 1997 (184) | R | oui | non | B | oui |
| Mauget-Faÿsse, 1999 (183) | P | oui | oui | C | oui |
| Moyers, 1999 (283) | P | non | non | A | NP |
| Stalmans, 1997 (284) | R | NP | non | NP | NP |
| Valmaggia, 1997 (285) | R | oui | non | A | oui |
| Yonemoto, 1996 (286) | P | non | non | A | NP |

Nombre de sujets : A < 50, 50 < B ≤ 100 ; C = 100 < C ≤ 200, 200 < D ≤ 300 ; AV moy. = acuité visuelle moyenne ; AV = acuité visuelle ; DTC = dose totale cumulée ; E = 4 x 0,5 Gy ; F = 5 x 2 Gy ; G = 6 x 2 Gy ; H = 10 x 2 Gy ; I = 5 x 3 Gy ; J = 2 x 6 Gy ; K = 1 x 8 Gy ; L = 2 x 8 Gy ; M = 1 x 15 Gy ; NonTté = % de patients non traités par irradiation ; NP = données non précisées ; NVC = néovaisseaux choroïdiens ; Occ. = NVC occultes ; Rfov. = NVC rétrofovéolaires ; Tté = % de patients traités par radiothérapie ; Vis. = NVC visibles. ; P = étude prospective ; R = étude rétrospective

ANNEXE 10. DESCRIPTIF DES AIDES VISUELLES

Tableau 42. Principes et particularités des différentes aides visuelles.

| Type | Principe | Remarques |
|--|--|--|
| - Filtres optiques monochromatiques | <ul style="list-style-type: none"> - Limitent l'éblouissement en diminuant la quantité du flux lumineux entrant dans le globe oculaire - Augmentent la perception des contrastes | <ul style="list-style-type: none"> - En matière organique, en polycarbonate ou en verre - Leur teinte peut aller du jaune clair au rouge foncé, en passant par le gris - Classés en catégories de 0 à 4 (norme CE) selon leur degré d'atténuation du flux lumineux |
| - Lunettes à vision excentrique | <ul style="list-style-type: none"> - Dévient les rayons lumineux provenant de la partie centrale du champ visuel vers une des régions périphériques de la rétine | |
| - Aides optiques grossissantes de type loupe | <ul style="list-style-type: none"> - Utilisent le principe de l'agrandissement de l'image rétinienne - Grossissement allant jusqu'à 10 x | <ul style="list-style-type: none"> - Certaines personnes âgées ne peuvent les utiliser en raison de tremblements liés au vieillissement - D'autres trouvent les loupes difficiles à utiliser étant donné qu'elles nécessitent une mise au point selon la distance d'utilisation |
| - Systèmes optiques utilisant une surcorrection positive | <ul style="list-style-type: none"> - Lunettes grossissantes demi-lunes pouvant être utilisées en vision binoculaire avec des suradditions de +6, +8 ou +10 dioptries | <ul style="list-style-type: none"> - Convient aux personnes ayant une acuité visuelle comprise entre 2/10 et 4/10 - Bien tolérées en raison de leur esthétique |
| - Systèmes microscopiques | <ul style="list-style-type: none"> - Verres convexes placés sur une monture de lunettes, très près de l'œil (12 mm) - Grossissements allant de 2 x à 15 x | <ul style="list-style-type: none"> - La distance d'observation est d'autant plus courte que le système est plus puissant (12 cm pour 2 x ; 5 cm pour 5 x ; 1,5 cm pour 15 x) - Ce défaut limite fortement l'utilité de ces systèmes, car il est à l'origine de postures inconfortables pour le patient |
| - Systèmes télescopiques de type Galilée | <ul style="list-style-type: none"> - Associent un objectif convergent à un oculaire divergent qui est séparé de l'objectif par une ou deux lentilles concaves | <ul style="list-style-type: none"> - En vision de loin, ils sont destinés à des observations statiques (télévision, théâtre) - Ne peuvent être utilisés pour la marche en raison de la réduction importante du champ visuel qu'ils entraînent - En vision de près, ils permettent un grossissement important - Ils sont assez peu esthétiques et nécessitent un entraînement important de la part du patient. En vision intermédiaire ils permettent la reconnaissance des visages |
| - Systèmes télescopiques de type Kepler | <ul style="list-style-type: none"> - Petits systèmes que l'on peut porter à la main, autour du cou ou en bandoulière | <ul style="list-style-type: none"> - Permettent de lire le nom d'une station de métro ou d'une rue par exemple - Peuvent également être utilisés pour la lecture, en modifiant la mise au point - Leurs défauts sont une très faible latitude de mise au point, un volume plus important que les systèmes de type Galilée et un coût élevé |
| - Agrandisseurs électroniques | <ul style="list-style-type: none"> - Appareillages équipés d'une caméra électronique saisissant un texte - L'image de ce texte vient s'afficher sur un écran | <ul style="list-style-type: none"> - Grossissement de 3 x à 30 x, permettant la lecture avec une acuité visuelle de 1/10 à 0,3/10 - Le réglage du grossissement se fait sur le principe du zoom - L'agrandissement important impose un travail de rééducation pour apprendre à se repérer dans le texte et manier efficacement le plateau mobile |

Extrait de Coscas, 1991 ; Cohen, 2000 ; Verezen, 1996 (5, 17, 287).

ANNEXE 11. PRIX DES AIDES VISUELLES

Tableau 43. Prix des matériels.

| Type de matériel | | Prix HT |
|---|--|---|
| Claviers gros caractères | | |
| | Téléphones à grosses touches | 405 F (61,74 €) à 670 F (86,90 €) |
| | Claviers gros caractères - Standard | 1 135 F (173,03 €) |
| | Claviers gros caractères - Vidéo inverse | 1 425 F (217,24 €) |
| | Calculatrices | 140 F (21,34 €) à 2 800 F (426,86 €) |
| Matériels de grossissement gros caractères | | |
| Aides optiques | Vidéo-agrandisseur, poste fixe | 12 800 F (1 951,35 €) à 48 900 F (7 454,59 €) |
| | Vidéo-agrandisseur, poste transportable | 3 900 F (594,55 €) à 28 800 F (4 390,53 €) |
| | Vidéo-agrandisseur, poste portable | 8 000 F (1 219,59 €) à 26 555 F (4 048,28 €) |
| Informatique | Cartes de grossissement de caractères | 19 800 F (5 152,78 €) à 33 800 F (3 018,19 €) |
| | Logiciels de grossissement de caractères | 2 200 F (335,39 €) à 7 100 F (1 082,39 €) |
| Matériels en vocal | | |
| Calcul et prise de notes | Calculatrice | 58 F (12,96 €) à 3 520 F (536,62 €) |
| | Magnétophone audio | 1 410 F (214,95 €) |
| | Bloc-notes vocal | 16 019 F (2 442,08 €) |
| Lecture ou écriture informatique | Assistant personnel (organisateur) | 1 200 F (182,94 €) |
| | Clavier de commande | 2 948 F (449,42 €) |
| | Accès au Minitel | 285 F (43,45 €) |

D'après AGEFIPH, 2000 (234)

Tableau 44. TIPS : aides visuelles optiques et aides visuelles électroniques.

| | Tarifs TTC |
|--|------------|
| Aides visuelles optiques* | |
| Loupe quel qu'en soit le type, participation à l'achat | 50,00 F |
| <i>La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution maximale tous les trois ans</i> | |
| - Système à vision microscopique, quel qu'en soit le type, participation à l'achat ** | 300,00 F |
| <i>La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution maximale par an</i> | |
| - Système à vision télescopique : | |
| - Système à vision télescopique de près, participation à l'achat** | 500,00 F |
| <i>La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution maximale tous les deux ans et n'est pas cumulable sur la même période avec la prise en charge d'un système à vision microscopique</i> | |
| - Système à vision télescopique de loin ou mixte, participation à l'achat** | 500,00 F |
| Aides visuelles électroniques* | |
| - Système d'agrandissement électronique (appelé couramment loupe électronique) | |
| <i>La prise en charge est accordée sur entente préalable (location et achat) [supprimée par l'arrêté du 19 février 1999, JO du 23 février 1999, effet le 22 mai 1999]</i> | |
| <i>Pour l'achat, la prise en charge est assurée après une période obligatoire d'adaptation de trois mois de location</i> | |
| ▪ Location hebdomadaire (limitée à trois mois) | 30,00 F |
| ▪ Participation à l'achat** | 5 000,00 F |
| <i>La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution maximale tous les cinq ans</i> | |

(*) Nomenclature et tarifs résultant de l'arrêté du 25 mars 1993 (JO des 29 et 30 mars 1993). Date d'effet : 1^{er} avril 1993.

(**) Produits soumis à un taux de TVA de 5,5 %

BIBLIOGRAPHIE

1. Arnold JJ, Sarks SH. Age related macular degeneration. *Clinical Evidence* 1999;2:247-54.
2. Turut P. Dégénérescences maculaires. *Encycl Méd Chir* 1983;21-249-A-10.
3. Soubrane G, Coscas G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Encycl Méd Chir* 1998;21-249-A-20.
4. Vertéporfine (visudyne) majore l'effet du laser dans certains cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Prescrire* 2001;21:87-91.
5. Coscas G. Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris: Masson; 1991.
6. Organisation Mondiale de la Santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. CIM-10. Volume 1. Genève: OMS; 1993.
7. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.
8. O'Shea JG. Age-related macular degeneration: a leading cause of blindness. *Med J Aust* 1996;165:561-4.
9. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Progress Retinal Eye Res* 1999;18:371-89.
10. Vingerling JR, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev* 1995;17:347-60.
11. Evans J, Wormald R. Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? *Br J Ophthalmol* 1996;80:9-14.
12. Observatoire Régional de la Santé des Pays de la Loire. Les besoins de prise en charge de la malvoyance des personnes adultes et âgées dans le grand-ouest. Nantes: ORS Pays de la Loire; 2000.
13. Soubrane G, Coscas G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Rev Prat* 1996;46:1722-9.
14. Risse JF. Exploration de la fonction visuelle. Applications au domaine sensoriel de l'œil normal et en pathologie. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris: Masson; 1999.
15. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
16. Abdelsalam A, del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999;44:1-29.
17. Cohen SY, Delhoste B, Beaunoir MP, Can F, Martin D, Pessana J. Guide pratique de rééducation des basses visions. Paris: Elsevier; 2000.
18. Kovarski C. Analyse de la vision. Cours d'optique physiologique 1^{re} année. Paris: CLM Communication; 2000.
19. Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:97-102.
20. Wang Q, Chappell RJ, Klein R, Eisner A, Klein BE, Jensen SC et al. Pattern of age-related maculopathy in the macular area. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2234-42.
21. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia.

- The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:1450-60.
22. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:246-50.
23. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.
24. Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998;82:996-1002.
25. Kaplan J, Rozet JM, Gerber S, Ducroq D, Souied E, Perrault I et al. Génétique des dégénérescences maculaires. *Méd Sci* 1998;14:1329-36.
26. Yates JR, Moore AT. Genetic susceptibility to age related macular degeneration. *J Med Genet* 2000;37:83-7.
27. Dollfus H, Bienvenot M, Stoll C, Sahel J. Génétique et œil. *Encycl Méd Chir* 1999;21-029-A-10
28. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: University Press; 1997.
29. Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J. Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:47-51.
30. Mangione CM, Gutierrez PR, Lowe G, Orav EJ, Seddon JM. Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 1999;128:45-53.
31. Brown GC. Vision and quality-of-life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999;97:473-511.
32. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:514-20.
33. Shmueli-Dulitzki Y, Rovner BW, Zisselman P. The impact of depression on functioning in elderly patients with low vision. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995;3:325-9.
34. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. *Med Decis Making* 1993;13:89-102.
35. Ricci F, Cedrone C, Cerulli L. Standardized measurement of visual acuity. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:41-53.
36. Association Française de Normalisation. *Optique ophtalmique. Mesure de l'acuité visuelle. Norme NF EN ISO 8596*. Paris: AFNOR; 1996.
37. Watson GR, Wright V, Long S, de L'Aune W. A low vision reading comprehension test. *J Vis Impair Blind* 1996;90:486-94.
38. Legge GE, Ross JA, Isenberg LM, LaMay JM. Psychophysics of reading. Clinical predictors of low-vision reading speed. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:677-87.
39. McClure ME, Hart PM, Jackson AJ, Stevenson MR, Chakravarthy U. Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *Br J Ophthalmol* 2000;84:244-50.
40. Association Française de Normalisation. *Optique et instruments d'optique. Méthode d'essai de l'acuité visuelle. Norme NF EN ISO 8597*. Paris: AFNOR; 1996.
41. McMonnies CW, Ho A. Letter legibility and chart equivalence. *Ophthalmol Physiol Opt* 2000;20:142-52.
42. Raasch TW, Bailey IL, Bullimore MA. Repeatability of visual acuity measurement. *Optom Vis Sci* 1998;75:342-8.

43. Hawkins BS. Reliability of visual acuity measurements and screening under field conditions. *Ophthalmic Epidemiol* 1995;2:99-106.
44. McMonnies CW. Chart construction and letter legibility/readability. *Ophthalmol Physiol Opt* 1999;19:498-506.
45. Siderov J, Tiu AL. Variability of measurements of visual acuity in a large eye clinic. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:673-6.
46. Sunness JS. Evaluating macular function. *Int Ophthalmol Clin* 1999;39:19-31.
47. Smeeth L. Assessing the likely effectiveness of screening older people for impaired vision in primary care. *Fam Pract* 1998;15:S24-9.
48. Hazel CA, Petre KL, Armstrong RA, Benson MT, Frost NA. Visual function and subjective quality of life compared in subjects with acquired macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1309-15.
49. Brown GC, Brown MM, Sharma S. Difference between ophthalmologists' and patients' perceptions of quality of life associated with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2000;35:127-33.
50. Rudberg MA, Furner SE, Dunn JE, Cassel CK. The relationship of visual and hearing impairments to disability: an analysis using the longitudinal study of aging. *J Gerontol* 1993;48:M261-5.
51. Carabellese C, Appolonio I, Rozzini I, Bianchetti A, Frisoni GB, Frattola L et al. Sensory impairment and quality of life in a community elderly population. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:401-7.
52. LaForge RG, Spector WD, Sternberg J. The relationship of vision and hearing impairment to one-year mortality and functional decline. *J Aging Health Care* 1992;4:126-48.
53. Ebert EM, Fine AM, Markowitz J, Maguire MG, Starr JS, Fine SL. Functional vision in patients with neovascular macular degeneration and poor visual activity. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1009-12.
54. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Huang GH, Munoz 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;42:64-72.
55. Alexander MF, Maguire MG, Lietman TM, Snyder JR, Elman MJ, Fine SL. Assessment of visual function in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1543-7.
56. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Prasad-Rao P, Fried LP. Visual impairment and disability in older adults. *Optom Vis Sci* 1994;71:750-60.
57. Lennerstrand G, Ahlstrom CO. Contrast sensitivity in macular degeneration and the relation to subjective visual impairment. *Acta Ophthalmol* 1989;67:225-33.
58. Friedman SM, Munoz B, Rubin GS, West SK, Bandeen-Roche K, Fried LP. Characteristics of discrepancies between self-reported visual function and measured reading speed. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:858-64.
59. Ball K, Owsley C. The useful field of view test. A new technique for evaluating age-related declines in visual function. *J Am Optom Assoc* 1992;63:71-9.
60. Quentel G, Cohen SY, Delahaye-Mazza C, Guiberteau B. Technique et interprétation de l'angiographie. *Encycl Méd Chir* 1998;21-045-A-10.
61. Postelmans L, Papadakou M, Verougstraete C. Traitement au laser des décollements de l'épithélium pigmentaire rétinien associés à des néovaisseaux sous-rétiniens dans le cadre de la dégénérescence maculaire liée à l'âge: étude rétrospective. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1997;267:81-89.

62. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-57.
63. Agence du Médicament. Autorisation de mise sur le marché de la fluorescéine sodique Faure 20 pour cent (1g/5ml), solution injectable en ampoule. Saint-Denis: Agence du Médicament; 1997.
64. Agence du Médicament. Autorisation de mise sur le marché de la fluorescéine sodique Faure 10 pour cent, solution injectable. Saint-Denis: Agence du Médicament; 1997.
65. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Autorisation temporaire d'utilisation de l'Infracyanine 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Saint-Denis: AFSSAPS; 2000.
66. Regillo CD. The present role of indocyanine green angiography in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:189-96.
67. Regillo CD, Blade KA, Custis PH, O'Connell SR. Evaluating persistent and recurrent choroidal neovascularization. The role of indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105:1821-6.
68. Gaudric A, Desmettre T, Mordon S. OCT. Techniques et principes de fonctionnement. *Réalités Ophtalmologiques* 2001;82.
69. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103:1260-70.
70. Benhamou N, Cohen SY, Metge F. OCT et DMLA. *Réalités Ophtalmologiques* 2001;82.
71. Laser. In: Encyclopédie Larousse Multimédia. Paris: Larousse-Bordas; 1998.
72. McCaughan JS. Photodynamic therapy. A review. *Drugs Aging* 1999;15:49-68.
73. Coscas G, Soubrane G, Sterkers M, Glacet-Bernard A. Laser à colorant : résultats expérimentaux et cliniques dans la néovascularisation sous-rétinienne rétro-fovéolaire. *J Fr Ophtalmol* 1989;12:613-21.
74. Arnaud B, Navare L, Dupeyran G, Malrieu C, Romano H. Traitement des maculopathies dégénératives par le laser argon monochromatique vert. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1984;84:977-80.
75. Meehan K, Heath LS, Williams JE, Wang TY, Beyea DM, Chin A. Fabrication processes for GaAs-based high-power diode lasers. *Proc SPIE* 1993;1851:11-22.
76. Raven AL, Mannonen I, Fernie DP. High-power diode lasers and their surgical applications. *Proc SPIE* 1993;1892:12-7.
77. Ehlers B, Herfurth HJ, Heinemann S. Hardening and welding with high-power diode lasers. *Proc SPIE* 2000;3945:63-70.
78. Dupuy CG, Hwang CJ, Benenati D, Simmonds HT, Fu RJ, Bull D. High-power red diode laser system for photodynamic therapy. *Proc SPIE* 1994;2131:333-41.
79. Frank RN. Growth factors in age-related macular degeneration: pathogenic and therapeutic implications. *Ophthalmic Res* 1997;29:341-53.
80. Chavoïn JP, Brunetaud JM, Gaillot-Mangin J, Godard B, Lecarpentier Y, Laffite F. Encyclopédie des lasers en médecine et en chirurgie : bases physiques et principes fondamentaux. Padoue : Piccin; 1995.
81. Moorfields Macular Study Group. Treatment of senile disciform macular degeneration. A single-blind randomised trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982;66:745-53.
82. Coscas G, Soubrane G. Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens dans la dégénérescence maculaire sénile par laser à argon. Résultats de l'étude randomisée de 60 cas. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1983;94:149-54.

83. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomised clinical trial. Arch Ophthalmol 1982;100:912-8.
84. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1986;104:694-701.
85. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1991;109:1109-14.
86. Macular Photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1986;104:503-12.
87. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1990;108:816-24.
88. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1990;108:825-31.
89. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1994;112:500-9.
90. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1996;114:400-12.
91. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1220-31.
92. Macular Photocoagulation Study Group. Evaluation of argon green vs krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. Arch Ophthalmol 1994;112:1176-84.
93. Canadian Ophthalmology Study Group. Argon green vs krypton red laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascular lesions. One-year results in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1993;111:181-5.
94. Willan AR, Cruess AF, Ballantyne M. Argon green vs krypton red laser photocoagulation for extrafoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 3-year results of a multicentre randomized trial. Can J Ophthalmol 1996;31:11-7.
95. 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;109:1232-41.
96. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 1993;111:1200-9.
97. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1994;112:489-99.
98. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. Arch Ophthalmol 1994;112:480-8.
99. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for neovascular lesions nasal to the fovea. Results from clinical trials for lesions secondary to ocular histoplasmosis or idiopathic causes. Arch Ophthalmol 1995;113:56-61.
100. Soubrane G, Coscas G, Français C, Koenig F. Occult subretinal new vessels in age-related

macular degeneration. Natural history and early laser treatment. *Ophthalmology* 1990;97:649-57.

101. Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1258-65.

102. Tornambe PE, Poliner LS, Hovey LJ, Taren D. Scatter macular photocoagulation for subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. A pilot study. *Retina* 1992;12:305-14.

103. Cardillo-Piccolino F, Ghiglione D, Allegri P. Grid laser treatment of occult choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1993;17:77-83.

104. Bressler NM, Maguire MG, Murphy PL, Alexander J, Margherio R, Schachat AP et al. Macular scatter ('grid') laser treatment of poorly demarcated subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Results of a randomized pilot trial. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1456-64.

105. Arnold J, Algan M, Soubrane G, Coscas G, Barreau E. Indirect scatter laser photocoagulation to subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;35:208-16.

106. Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T, Takasu I, Matsuo N. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105:662-9.

107. Staurengi G, Orzalesi N, La Capria A, Aschero M. Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes: a revisitation using dynamic indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105:2297-305.

108. Desatnik H, Treister G, Alhalel A, Krupsky S, Moisseiev J. ICGA-guided laser photocoagulation of feeder vessels of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:143-50.

109. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, Akduman L, Wong KL, Chen MC et al. Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration. Two-year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology* 1999;106:2082-90.

110. Guyer DR, Duker JS, Puliafito CA. Indocyanine green angiography and dye-enhanced diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 1992;7:172-6.

111. Obana A, Gohto Y, Nishiguchi K, Miki T, Nishi S, Asada A. A retrospective pilot study of indocyanine green enhanced diode laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Jap J Ophthalmol* 2000;44:668-76.

112. Reichel E, Puliafito CA, Duker JS, Guyer DR. Indocyanine green dye-enhanced diode laser photocoagulation of poorly defined subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmic Surg* 1994;25:195-201.

113. Mimoun G, Ouali K, Zourdani A, Cochard C, Soubrane G, Coscas G. Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens maculaires par le laser YAG à fréquence doublée Crystal focus Emerald : résultats préliminaires. *Ophthalmologie* 1995;9:562-5.

114. Ip M, Kroll A, Reichel E. Transpupillary thermotherapy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:11-8.

115. Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:359-73.

116. Newsom RS, McAlister JC, Saeed M, McHugh JD. Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2001;85:173-8.

117. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS et al. Transpupillary

thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-14.

118. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascular membranes in patients with age-related macular degeneration (The TTT4CNV clinical trial). *Manual of operations [protocol]* 2000.

119. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1998;105:11-23.

120. Frennesson IC, Nilsson SE. Laser photocoagulation of soft drusen in early age-related maculopathy (ARM). The one-year results of a prospective, randomised trial. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:307-14.

121. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J, Aparicio MJ, Manrique MG. Laser photocoagulation for macular soft drusen. Updated results. *Retina* 1997;17:378-84.

122. Little HL, Showman JM, Brown BW. A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology* 1997;104:623-31.

123. Owens SL, Guymer RH, Gross-Jendroska M, Bird AC. Fluorescein angiographic abnormalities after prophylactic macular photocoagulation for high-risk age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;127:681-7.

124. National Eye Institute. Complications of age-related macular degeneration prevention trial (CAPT). Bethesda (MA): NEI; 1999.

125. Ho AC, Maguire MG, Yoken J, Lee MS, Shin DS, Javornik NB et al. Laser-induced drusen reduction improves visual function at 1 year. *Ophthalmology* 1999;106:1367-74.

126. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European public assessment report (Epar): visudyne (revision 3/12/2001).

(<http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/visudyne/visudyne.htm>).

127. National Horizon Scanning Centre. Photodynamic therapy for age-related macular degeneration. Birmingham: University of Birmingham; 2000.

128. Scott LJ, Goa KL. Verteporfin. *Drugs Aging* 2000;16:139-46.

129. Norwegian Centre for Health Technology Assessment. Photodynamic therapy for age-related macular degeneration. SMM-report nr.3/2000. Oslo: NCHTA; 2000.

130. Verougstraete C. Traitements actuels et futurs de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1999;273:79-101.

131. Bressler NM, Bressler SB. Photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne): impact on ophthalmology and visual sciences. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:624-8.

132. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials. TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.

133. Food and Drug Administration. Visudyne™ (verteporfin for injection). FDA, CDER New and Generic Drug Approvals: 1998-2001 (<http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>).

134. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1161-73.

135. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of retreatments in a

phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 1999;117:1177-87.

136. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials. TAP Report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.

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. VIP report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-60.

138. Wormald R, Evans J, Smeeth L. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.

139. American Academy of Ophthalmology. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration. Ophthalmology 2000;107:2314-7.

140. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. Ophthalmology 1994;101:1384-96.

141. Gastaud P, Zur C, Darmon J, Fillacier K, Betis F. Évolution des cicatrices épithéliales après ablation chirurgicale des néovaisseaux rétrofovéolaires de petite taille. J Fr Ophtalmol 1999;22:203-8.

142. Hörle S, Pöstgens H, Schmidt J, Kroll P. Pigment epithelium defects after submacular surgery for choroidal neovascularization: first results. Ophthalmologica 2000;214:122-5.

143. Strmen P, Hasa J. Surgical removal of large subretinal neovascular membranes: results and complications. Int Ophthalmol 1996;20:165-9.

144. Nguyen-Khoa JL, Cohen SY, Massin P, Erginay A, Paques M, Santiago PY et al. Évaluation des résultats de la chirurgie des néovaisseaux choroïdiens. J Fr Ophtalmol 1997;20:350-9.

145. 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;237:313-25.

146. de Juan E, Loewenstein A, Bressler NM, Alexander J. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization. II. A preliminary report in humans. Am J Ophthalmol 1998;125:635-46.

147. de Juan E. Retinal translocation. Rationale and results. Ophthalmologica 2001;215:10-9.

148. Hochman MA, Weiter JJ, Tolentino FI, Fleckner MR, Buzney SM. Surgical management of subretinal hemorrhage. Int Ophthalmol Clin 1999;39:291-301.

149. Ibanez HE, Williams DF, Thomas MA, Ruby AJ, Meredith TA, Boniuk I et al. Surgical management of submacular hemorrhage. A series of 47 consecutive cases. Arch Ophthalmol 1995;113:62-9.

150. Gouras P, Algere P. Retinal cell transplantation in the macula: new techniques. Vision Res 1996;36:4121-5.

151. Algere PV, Berglin L, Gouras P, Sheng Y, Dagfard Kopp E. Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1997;235:149-58.

152. Kaplan HJ, Tezel TH, Berger AS, del Priore LV. Retinal transplantation. Chem Immunol 1999;73:207-19.

153. Algere PV, Gouras P, Dagfard Kopp E. Long-term outcome of RPE allografts in non-immunosuppressed patients with AMD. Eur J Ophthalmol 1999;9:217-30.

154. Artificial retina design restores sight to blind. *Biomed Instrument Technol* 1997;31:169-70.
155. Wilkinson M. Microsystems: applications in cochlear and retinal implants. *Medical Device Technology* 2000;11:14-7.
156. Humayun MS, de Juan E, Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, Phillips DH. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol* 1996;114:40-6.
157. La vision artificielle. (Extrait de *Science et Vie*, mars 2000) (<http://irrp.free.fr>).
158. Ormerod LD, Puklin JE, Frank RN. Long-term outcomes after the surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1994;101:1201-10.
159. Thach AB, Marx JL, Frambach DA, LaBree LD, Lopez PF. Choroidal hypoperfusion after surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1996;20:205-13.
160. Lewis H, VanderBrug Medendorp S. Tissue plasminogen activator-assisted surgical excision of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a randomized, double-masked trial. *Ophthalmology* 1997;104:1847-52.
161. Tsujikawa M, Sawa M, Lewis JM, Motokura M, Tsujikawa K, Ohji M et al. Chorioretinal damage caused by the excision of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1998;126:348-57.
162. Merrill PT, LoRusso FJ, Lomeo MD, Saxe SJ, Khan MM, Lambert HM. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:782-9.
163. Roth DB, Downie AA, Charles ST. Visual results after submacular surgery for neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:920-5.
164. Scheider A, Gundisch O, Kampik A. Surgical extraction of subfoveal choroidal new vessels and submacular haemorrhage in age-related macular degeneration: results of a prospective study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:10-5.
165. Chauvaud D, Le Rouic Jf, Behar-Cohen F. Évaluation des modifications anatomiques et fonctionnelles de la macula après chirurgie des membranes néovasculaires rétrofovéolaires dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:27-36.
166. National Eye Institute. Submacular surgery trials (SST). Bethesda (MA): NEI; 1999.
167. American Academy of Ophthalmology. Ophthalmic procedure preliminary assessment: macular translocation. *Ophthalmology* 2000;107:1015-8.
168. Akduman L, Karavellas MP, MacDonald JC, Olk RJ, Freeman WR. Macular translocation with retinotomy and retinal rotation for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1999;19:418-23.
169. Freedman SF, Seaber JH, Buckley EG, Enyedi LB, Toth CA. Combined superior oblique muscle recession and inferior oblique muscle advancement and transposition for cyclotorsion associated with macular translocation surgery. *J AAPOS* 2000;4:75-83.
170. Potter MJ, Chang TS, Lee AS, Rai S. Improvement in macular function after retinal translocation surgery in a patient with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;129:547-9.
171. Wong D, Harding S, Grierson I. Foveal translocation with secondary confluent laser for subfoveal CNV in AMD: 12 month follow up [letter]. *Br J Ophtalmol* 2000;84:670-1.

172. Wong D, Lois N. Foveal relocation by redistribution of the neurosensory retina. *Br J Ophthalmol* 2000;84:352-7.
173. Glacet-Bernard A, Simon P, Hamelin N, Coscas G, Soubrane G. Translocation of the macula for management of subfoveal choroidal neovascularization. Comparison of results in age-related macular degeneration and degenerative myopia. *Am J Ophthalmol* 2001;131:78-89.
174. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999;106:1900-6.
175. Abe T, Yoshida M, Tomita H, Kano T, Nakagawa Y, Sato M et al. Functional analysis after auto iris pigment epithelial cell transplantation in patients with age-related macular degeneration. *Tohoku J Exp Med* 1999;189:295-305.
176. Hamel C. Avancées et perspectives. Congrès de l'ARVO 2000. (<http://irrp.free.fr>).
177. Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1993;77:265-73.
178. Gérard JP. Radiothérapie et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Rev Méd Ass Mal* 1998;4:28-31.
179. Gelissen O, Yazici B. Radiation therapy in exudative age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 1999;14:27-34.
180. Schwartz LH, Schmitt T, Benchaboun M, Caputo G, Chauvaud D, Balosso J et al. Radiothérapie et dégénérescence maculaire liée à l'âge : revue de la littérature. *Cancer Radiothér* 1997;1:208-12.
181. Berson AM, Finger PT, Chakravarthy U. Radiation therapy for age-related macular degeneration. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:155-62.
182. Chakravarthy U, MacKenzie G. External beam radiotherapy in exudative age-related macular degeneration: a pooled analysis of phase I data. *Br J Radio* 2000;73:305-13.
183. Mauget-Faÿsse M, Chiquet C, Milea D, Romestaing P, Gérard JP, Martin P et al. Long term results of radiotherapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1999;83:923-8.
184. Martin P, Mauget M, Gérard JP, Chiquet C, Milea D, Koenig F et al. Radiothérapie des dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) : résultats préliminaires d'une étude lyonnaise. *Cancer Radiothér* 1997;1:227-33.
185. Sasai K, Murata R, Mandai M, Takahashi M, Ogura Y, Ngata Y et al. Radiation therapy for ocular choroidal neovascularization (Phase I/II study): preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1997;39:173-8.
186. Roos DE, Francis JW, Newnham WJ. A simple technique for treating age-related macular degeneration with external beam radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1999;43:1071-4.
187. Romestaing P, Hullo A. Effets tardifs de l'irradiation sur les yeux et les annexes. *Cancer Radiothér* 1997;1:683-91.
188. Gordon KB, Char DH, Sagerman RH. Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1123-39.
189. Macfaul PA, Bedford MA. Ocular complications after therapeutic irradiation. *Br J Ophthalmol* 1970;54:237-47.
190. Mauget-Faÿsse M, Coquard R, François-Maury C, Milea D, Chiquet C, Martin P et al. Radiothérapie dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge : facteurs de risque de survenue des complications, prévention et traitement des effets secondaires. À propos d'une étude de 295 yeux traités. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:127-36.

191. Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Ophthalmology* 1999;106:2239-47.
192. Marcus DM, Sheils WC, Johnson MH, McIntosh SB, Leibach BA, Maguire A et al. External beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularization complicating age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:171-80.
193. Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maazen RW, Vingerling JR, van Daal WA, Deutman AF. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:321-5.
194. Char DH, Irvine AI, Posner MD, Quivey J, Phillips TL, Kroll S. Randomized trial of radiation for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;127:574-8.
195. Kobayashi H, Kobayashi K. Age-related macular degeneration: long-term results of radiotherapy for subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 2000;130:617-35.
196. Postelmans L, Bozkurt E, Verougstraete C. Subfoveal choroidal neovascularization: radiotherapy or perifoveal photocoagulation? A fellow eye study. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1999;271:73-80.
197. Hart PM, Archer DB, Chakravarthy U. Teletherapy in the management of patients with age-related macular degeneration complicated by subfoveal neovascularisation: an overview. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;30:229-37.
198. Radiothérapie de la DMLA : analyse et quantification de l'évolution des néovaisseaux choroïdiens occultes rétrofovéolaires [protocole] 1999.
199. Fine SL, Maguire MG. It is not time to abandon radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:275-6.
200. Even R, Boukhalfa L. La technique de rééducation orthoptique des sujets atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). *J Fr Orthoptique* 1994;26:213-7.
201. American Academy of Ophthalmology. Rehabilitation: the management of adult patients with low vision. San Francisco (CA): AAO; 1994.
202. Park W. Vision rehabilitation for age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 1999;39:143-62.
203. van der Wildt GJ, den Brinker BP, Wertheim AH. When is vision asked too much ? *Doc Ophthalmol* 1995;90:99-105.
204. Michel JP, Gold G, Brennenstuhl P, Huber P. L'impact du déficit visuel dans la vie du sujet âgé. In: *Le déficit visuel*. Paris: Masson; 2001. p. 118-25.
205. Nilsson UL. Visual rehabilitation with and without educational training in the use of optical aids and residual vision. A prospective study of patients with advanced age-related macular degeneration. *Clin Vis Sci* 1990;6:3-10.
206. Harper R, Doorduyn K, Reeves B, Slater L. Evaluating the outcomes of low vision rehabilitation. *Ophthalmol Physiol Optics* 1999;19:3-11.
207. Nilsson UL, Nilsson SE. Rehabilitation of the visually handicapped with advanced macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 1986;62:345-67.
208. Virtanen P, Laatikainen L. Primary success with low vision aids in age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica* 1991;69:484-90.
209. Russell W, Harper R, Reeves B, Waterman H, Henson D, McLeod D. Randomised controlled trial of an integrated versus an optometric low vision rehabilitation service for patients with age-related macular degeneration: study design and

methodology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:36-44.

210. Wolffsohn JS, Cochrane AL. Design of the low vision quality-of-life questionnaire (LVQOL) and measuring the outcome of low-vision rehabilitation. *Am J Ophthalmol* 2000;130:793-802.

211. Scott IU, Smiddy WE, Schiffman J, Feuer WJ, Pappas CJ. Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services. *Am J Ophthalmol* 1999;128:54-62.

212. Ducrey N, Goldschmidt M, Moroszlay S, Moreau D, Schlittler A, Simon F. Suivi des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge équipés d'aides visuelles. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000;216:278-82.

213. Malthieu D, Milazzo S, Gomez A, Racle A, Louage P. Étude de satisfaction à propos de 93 patients porteurs d'une DMLA équipés en aides visuelles. *Ophthalmologie* 1997;11:144-7.

214. Sellier J, Albert R, Deconinck H, Verougstraete C. Évaluation de l'utilisation à domicile des aides visuelles prescrites et de la satisfaction du patient, en cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1999;273:33-9.

215. Lebuissou DA, Leroy L, Rigal G. Traitement des dégénérescences "maculaires séniles" par l'extrait de Ginkgo biloba. Étude préliminaire à double insu face au placebo. *Presse Méd* 1986;15:1556-8.

216. Kruger A, Matulla B, Wolzt M, Pieh S, Strenn K, Findl O et al. Short-term oral pentoxifylline use increases choroidal blood flow in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:27-30.

217. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115:865-72.

218. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.

219. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.

220. Teikari JM, Laatikainen L, Virtamo J, Haukka J, Rautalahti M, Liesto K et al. Six-year supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:224-9.

221. Age Related Macular Degeneration Study Group. Multicenter ophthalmic and nutritional age-related macular degeneration study. Part 2: antioxidant intervention and conclusions. *J Am Optometric Assoc* 1996;67:30-49.

222. Age Related Macular Degeneration Study Group. Multicenter ophthalmic and nutritional age-related macular degeneration study. Part 1: design, subjects and procedures. *J Am Optometric Assoc* 1996;67:12-29.

223. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II: a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10:125-134.

224. Garrett SK, McNeil JJ, Silagy C, Sinclair M, Thomas AP, Robman LP et al. Methodology of the VECAT study: vitamin E intervention in cataract and age-related maculopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:195-208.

225. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M et al. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:991-7.

226. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;106:192-8.

227. Stur M, Tittl M, Reitner A, Meisinger V. Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1225-35.
228. Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust NZ J Ophthalmol* 1995;23:293-8.
229. American Academy of Ophthalmology. Complementary therapy assessment apheresis for age-related macular degeneration. San Francisco (CA): AAO; 2000.
230. Aguzzoli F, Le Fur P, Sermet C. Clientèle et motifs de recours en médecine libérale. Paris: CREDES; 1992.
231. Avis relatif aux prix d'une spécialité pharmaceutique. *Journal Officiel*;22 février2001:2929.
232. Arrêté du 13 février 2001 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Journal Officiel*;22 février 2001:2898.
233. Agence de Presse Médicale. DMLA exsudative : visudyne disponible en France dans les officines, sans remboursement. *APM*;3 octobre 2000.
234. AGir Efficacement pour l'Insertion Professionnelle des personnes Handicapées. Déficience visuelle et emploi. *Point de Repères* 2000;2:3-70.
235. Association Représentative des Initiatives BAsses visions. Dépendance, PSD : relations avec la malvoyance et la cécité. Ariba; 2000. (www.ophthalmo.net/ariba)
236. Zalonghi X, Sander MS, Nouveau V, Prigent N, Avital L. Les patients malvoyants et leurs droits. *J Fr Orthoptique* 1998;30:183-98.
237. Allocation Personnalisée à l'Autonomie. *TSA Hebdo* 2001;819:15-6.
238. Kaplan RM, Anderson JP. A general health policy model. Update and applications. *Health Serv Res* 1988;23:203-35.
239. Kaplan RM, Anderson JP. The general health policy model: an integrated approach. In: Spilker B ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 309-22.
240. Kaye JM, Lawton MP, Gitlin LN, Kleban MH, Windsor LA, Kaye D. Older people's performance on the Profile of Mood States (POMS). *Clin Gerontol* 1988;7:35-56.
241. Spilker B. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1996.
242. Kaplan RM, Ganiats TG, Sieber WJ, Anderson JP. The quality of well-being scale: critical similarities and differences with SF-36. *Int J Qual Health Care* 1998;10:509-20.
243. Mangione CM, Philips RS, Seddon JM, Lawrence MG, Cook EF, Dailey R et al. Development of the "Activities of Daily Vision Scale": a measure of visual functional status. *Med Care* 1992;30:1111-26.
244. Gresset J, Boisjoly H, Nguyen TQ, Boutin J, Charest M. Validation of French-language versions of the Visual Functioning Index (VF-14) and the Cataract Symptom Score. *Can J Ophthalmol* 1997;32:31-7.
245. Keefe JE, McCarty CA, Hassell JB, Gilbert AG. Description and measurement of handicap caused by vision impairment. *Aust NZ J Ophthalmol* 1999;27:184-6.
246. Sloane ME, Ball K, Owsley C, Bruni JR, Roenkar DL. The visual activities questionnaire: developing an instrument for assessing problems in everyday visual tasks. *Tech Dig Noninvas Vis Syst* 1992;1:26-9.
247. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, Janz NK, Klein R, Owsley C et al. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Results from focus groups

- with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol* 1998;116:227-33.
248. Hart PM. Validity of a quality of life instrument. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:5676.
249. Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997;13:388-91.
250. Pelli DG, Robson JG, Wilkins AJ. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci* 1988;2:187-99.
251. Francis AJ, Harvey EW. *Fundamentals of optics*. McGraw-Hill International Editions; 1981.
252. Boulnois JL. Sur les processus photophysiques dans les applications médicales des lasers (1^{re} partie). *RBM* 2001;9:26-30.
253. Fauchoux M. *Les applications des lasers en ophtalmologie*. Orsay: École Supérieure d'Optique; 2000.
254. Mainster MA. Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems. *Ophthalmology* 1986;93:952-8.
255. Bottoni F, Airaghi P, Perego E, Ortolina S, Carlevaro G, De Molfetta V. Surgical removal of idiopathic, myopic and age-related subfoveal neovascularization. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234 Suppl 1:S42-50.
256. Del Priore LV, Kaplan HJ, Berger AS. Retinal pigment epithelial transplantation in the management of subfoveal choroidal neovascularization. *Semin Ophthalmol* 1997;12:45-55.
257. Gonvers M, Uffer S, Bovey E. Chirurgie des membranes néovasculaires sous-fovéolaires. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;212:334-8.
258. Maas S, Deutman AF, Bandhoe F, Aandekerker AL. Surgical removal of subretinal neovascular membranes. *Eur J Ophthalmol* 1995;5:48-55.
259. Pavy C, Berrod JP, Paysant-Gaudin C, Raspiller A, Becker P. La chirurgie rétromaculaire. Premier bilan. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1998;98:307-10.
260. Tsujikawa M, Tsujikawa K, Lewis JM, Tano Y. Change in retinal sensitivity due to excision of choroidal neovascularization and its influence on visual acuity outcome. *Retina* 1999;19:135-40.
261. Lim JJ, Drews-Botsch C, Sternberg P, Capone A, Aaberg TM. Submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology* 1995;102:1393-9.
262. Hesse L, Kroll P. Successful treatment of acute subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration by combined intravitreal injection of recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Adv Ther* 1997;14:275-80.
263. Bergink GJ, Deutman AF, van den Broek JF, van Daal WA, van der Maazen RW. Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. A pilot study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:591-8.
264. Bergink GJ, Deutman AF, van den Broek JE, van Daal WA, van der Maazen RM. Radiation therapy for age-related subfoveal choroidal neovascular membranes. A pilot study. *Doc Ophthalmol* 1995;90:67-74.
265. Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, Archer DB, Houston RF. Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularisation of age-related macular degeneration: results of follow-up in a non-randomised study. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1046-50.
266. Pöostgens H, Bodanowitz S, Kroll P. Low-dose radiation therapy for age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;35:656-61.

267. Jaakkola A, Heikkonen J, Tommila P, Laatikainen L, Immonen I. Strontium plaque irradiation of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:24-30.
268. Jaakkola A, Heikkonen J, Tarkkanen A, Immonen I. Visual function after strontium-90 plaque irradiation in patients with age-related subfoveal choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:57-61.
269. Krott R, Staar S, Muller RP, Bartz-Schmidt KU, Esser P, Heimann K. External beam radiation in patients suffering from exudative age-related macular degeneration. A matched-pairs study and 1-year clinical follow-up. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:916-21.
270. Spaide RF, Guyer DR, McCormick B, Yannuzzi LA, Burke K, Mendelsohn M et al. External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1998;105:24-30.
271. Subasi M, Akmansu M, Or M. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: results of a non-randomized study. *Radiation Med* 1999;17:169-73.
272. Akmansu M, Dirican B, Ozturk B, Egehan I, Subasi M, Or M. External radiotherapy in macular degeneration: our technique, dosimetric calculation, and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:923-7.
273. Berson AM, Finger PT, Sherr DL, Emery R, Alfieri AA, Bosworth JL. Radiotherapy for age-related macular degeneration: preliminary results of a potentially new treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:861-5.
274. Chauvaud D, Caputo G, Schwartz L. Membranes néovasculaires de la DMLA, rétrofovéolaires, non éligibles à la photocoagulation au laser : option thérapeutique par radiothérapie. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1997;97:403-5.
275. D'Hollander F, Stalmans P, van Limbergen E, Leys A. Retrospective study on the evolution of visual acuity after external beam radiotherapy (20 Gy, 2 Gy fractions) for subfoveal choroidal neovascular membranes in ARMD. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1998;270:27-34.
276. Donati G, Soubrane D, Quaranta M, Coscas G, Soubrane G. Radiotherapy for isolated occult subfoveal neovascularisation in age related macular degeneration: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:646-51.
277. Finger PT, Berson A, Sherr D, Riley R, Balkin RA, Bosworth JL. Radiation therapy for subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103:878-89.
278. Freire J, Longton WA, Miyamoto CT, Brady LW, Augsburger J, Brown G et al. External radiotherapy in macular degeneration: technique and preliminary subjective response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:857-60.
279. Freire J, Longton WA, Miyamoto CT, Brady LW, Augsburger J, Brown G et al. External radiotherapy in macular degeneration: technique and preliminary subjective response. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;30:247-52.
280. Gonzalez B, Vareilles M, Thiot P, Mouillon M, Giraud JY, Bolla M et al. Radiothérapie externe dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Ophthalmologie* 1998;12:9-14.
281. Hollick EJ, Goble RR, Knowles PJ, Ramsey MC, Deutsch G, Casswell AG. Radiotherapy treatment of age-related subfoveal neovascular membranes in patients with good vision. *Eye* 1996;10:609-16.
282. Holz FG, Engenhart R, Bellmann C, Debus J, Volcker HE. Stereotactic radiation therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;30:238-46.
283. Moyers MF, Galindo RA, Yonemoto LT, Lored L, Friedrichsen EJ, Kirby MA et al. Treatment of macular degeneration with proton beams. *Med Phys* 1999;26:777-82.

284. Stalmans P, Leys A, van Limbergen E. External beam radiotherapy (20 Gy, 2 Gy fractions) fails to control the growth of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a review of 111 cases. *Retina* 1997;17:481-92.

285. Valmaggia C, Bischoff P, Ries G, Seelentag W, Niederberger H, Speiser P. Low dose radiation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A pilot study: radiotherapy for age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 1997;93:317-26.

286. Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen EJ, Loredon LN, Ing J, Archambeau JO et al. Phase I/II study of proton beam irradiation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: treatment techniques and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:867-71.

287. Verezen CA, Volker-Dieben HJ, Hoyng CB. Eccentric viewing spectacles in everyday life, for the optimum use of residual functional retinal areas, in patients with age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 1996;73:413-7.