



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur ZAHIR FADOUA

Née le 15 Avril 1984

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : OPHTALMOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur : TAHRI HICHAM

Session Juin 2015

PLAN

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 3 |
| RAPPELS FONDAMENTAUX | 5 |
| I.RAPPEL ANATOMIQUE | 6 |
| A. Anatomie de la rétine | 6 |
| B. Anatomie de l'épithélium pigmentaire | 17 |
| C. Anatomie de la choroïde | 19 |
| II.RAPPEL PHYSIOLOGIQUE | 23 |
| A. Physiologie de l'épithélium pigmentaire | 23 |
| B. Physiologie de la choroïde | 25 |
| PHYSIOPATHOLOGIE..... | 26 |
| MATERIEL ET METHODE | 33 |
| RESULTATS | 35 |
| DISCUSSION | 52 |
| I.EPIDEMIOLOGIE : | 53 |
| II. Facteurs de risque :..... | 55 |
| III. Diagnostic clinique : | 63 |
| IV.La Maculopathie liée à l'âge: | 67 |
| V.La Dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique :..... | 72 |
| VI.La Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative : | 73 |
| VII. Traitement: | 78 |
| VIII.Diagnostic différentiel et formes frontières: | 89 |
| CONCLUSION | 92 |
| BIBLIOGRAPHIE | 94 |

INTRODUCTION

La DMLA est une cause fréquente de malvoyance et de cécité légale chez les patients âgés, et donc un problème de santé publique ; c'est une maladie multifactorielle et polygénique, associant des facteurs de risques environnementaux, des facteurs liés au mode de vie et des facteurs génétiques ; sa définition est clinique et large : ensemble des lésions de la région maculaire, dégénératives (non inflammatoires), survenant dans un œil auparavant normal, après l'âge de 50 ans, et entraînant une altération de la fonction maculaire donc de la vision centrale. Les modifications maculaires associent diversement des anomalies de l'épithélium pigmentaire et de la rétine sensorielle et/ou des drusen et des néovaisseaux choroïdiens (NVC) (1).

Il est de règle de distinguer les formes de début appelées maculopathie liée à l'âge des formes constituées appelées dégénérescence maculaire liée à l'âge qui se différencient en formes atrophiques et exsudatives.

Le développement de l'imagerie rétinienne a permis d'affiner l'approche sémiologique des affections maculaires. En confrontant les différentes informations apportées par chaque examen, il est possible d'obtenir un phénotype et une localisation précise des lésions responsables.

Le traitement et le pronostic de la maladie dépend du stade de la maladie.

L'avènement des traitements par anti VEGF a permis de traiter les formes exsudatives de la DMLA avec des résultats très encourageants, et de nouveaux traitements sont également en cours de développement dans la DMLA atrophique.

Le but de notre travail est de synthétiser l'origine de la maladie, définir les particularités épidémiologiques de la DMLA, d'énumérer les principaux facteurs de risque, de connaître les différents aspects cliniques, de décrire les principaux traitements médicaux et chirurgicaux de la DMLA.

RAPPELS FONDAMENTAUX

I. RAPPEL ANATOMIQUE :

A. Anatomie de la rétine (2):

Fine membrane tapissant la surface interne du globe, la rétine est un tissu neurosensoriel, capable de capter les rayons lumineux et de transmettre les informations visuelles au système nerveux central. Issue du neuroblaste, c'est une structure nerveuse constituée de neurones et de cellules gliales, que la microscopie optique puis électronique a permis de mieux connaître. Elle est caractérisée par la présence de cellules hautement spécialisées, les photorécepteurs.

L'aspect de la rétine varie de la zone centrale à la périphérie. Sa double vascularisation est fournie par un système artériel propre, issu de l'artère centrale de la rétine et par un apport de voisinage situé au niveau de la chorio-capillaire.

1. Anatomie macroscopique :

C'est une membrane de coloration rosée, transparente, bien vascularisée. Etendue de la papille à l'ora-serrata, elle adhère fortement à ces deux zones, entre lesquelles elle tapisse de façon harmonieuse la choroïde. Par l'intermédiaire de son feuillet externe, l'épithélium pigmentaire, elle est solidaire de la choroïde. Sur son versant interne, elle est en contact avec le vitré par l'intermédiaire de la membrane hyaloïde. Au niveau de la base du vitré, près de l'ora-serrata, rétine et vitré contractent des adhérences importantes.

On distingue dans la rétine deux grandes zones :

1.1. La rétine centrale (figure 1,2):

Située au pôle postérieur de l'oeil, dans l'écartement des artères temporales supérieure et inférieure, elle comprend la foveola, la fovéa, la région maculaire.

- La favéola, dépression centrale de la fovéa, située à deux diamètres papillaires en dehors du bord temporal de la papille, a un diamètre de 200 à 300 μ .

- La fovéa, zone elliptique de 2 mm de large pour 1 mm de hauteur, comprend la favéola au centre, et le clivus qui borde latéralement la depression foveolaire. Les capillaires rétiniens s'arrêtent à 300 μ du centre de la foveola, limitant ainsi une aire avasculaire centrale de 500 à 600 μ de diamètre.

La région maculaire est formée par la fovéa, les régions parafovéale et péri fovéale qui entourent la fovéa.

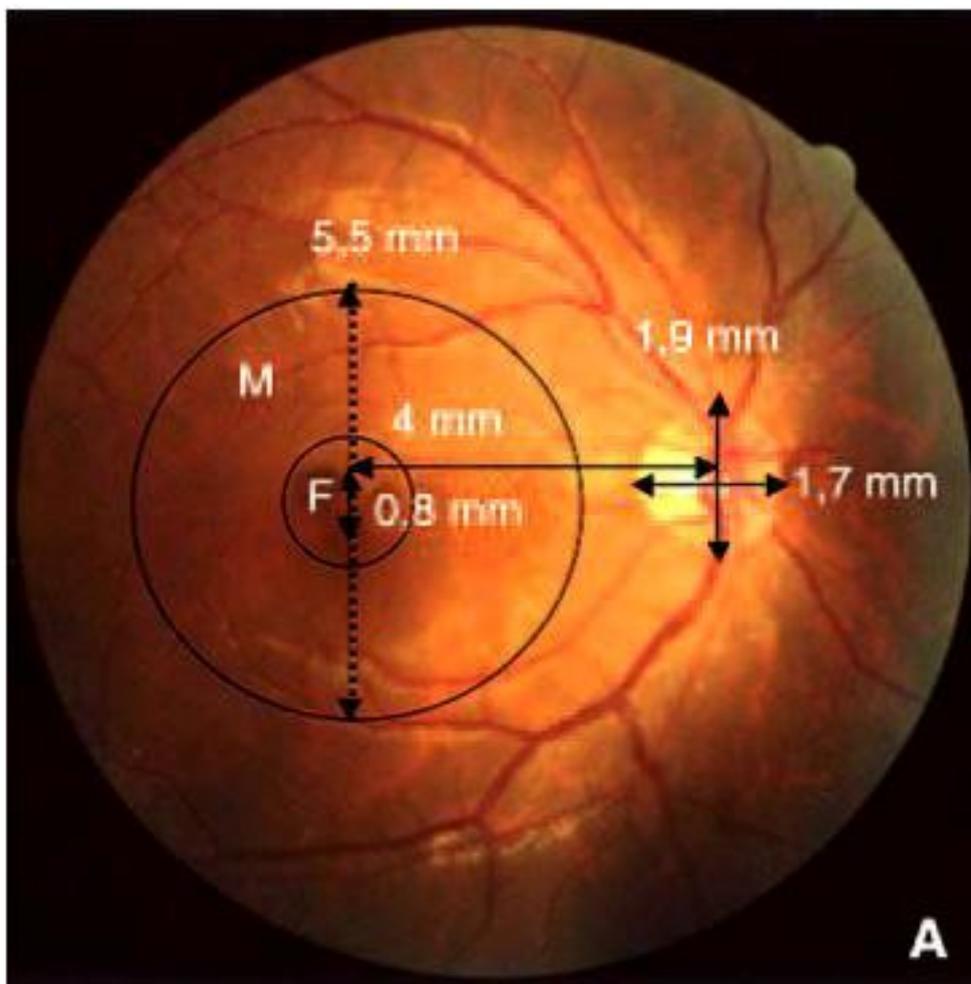


figure 1 : photographie du fond d'œil montrant la macula et la papille.(2)

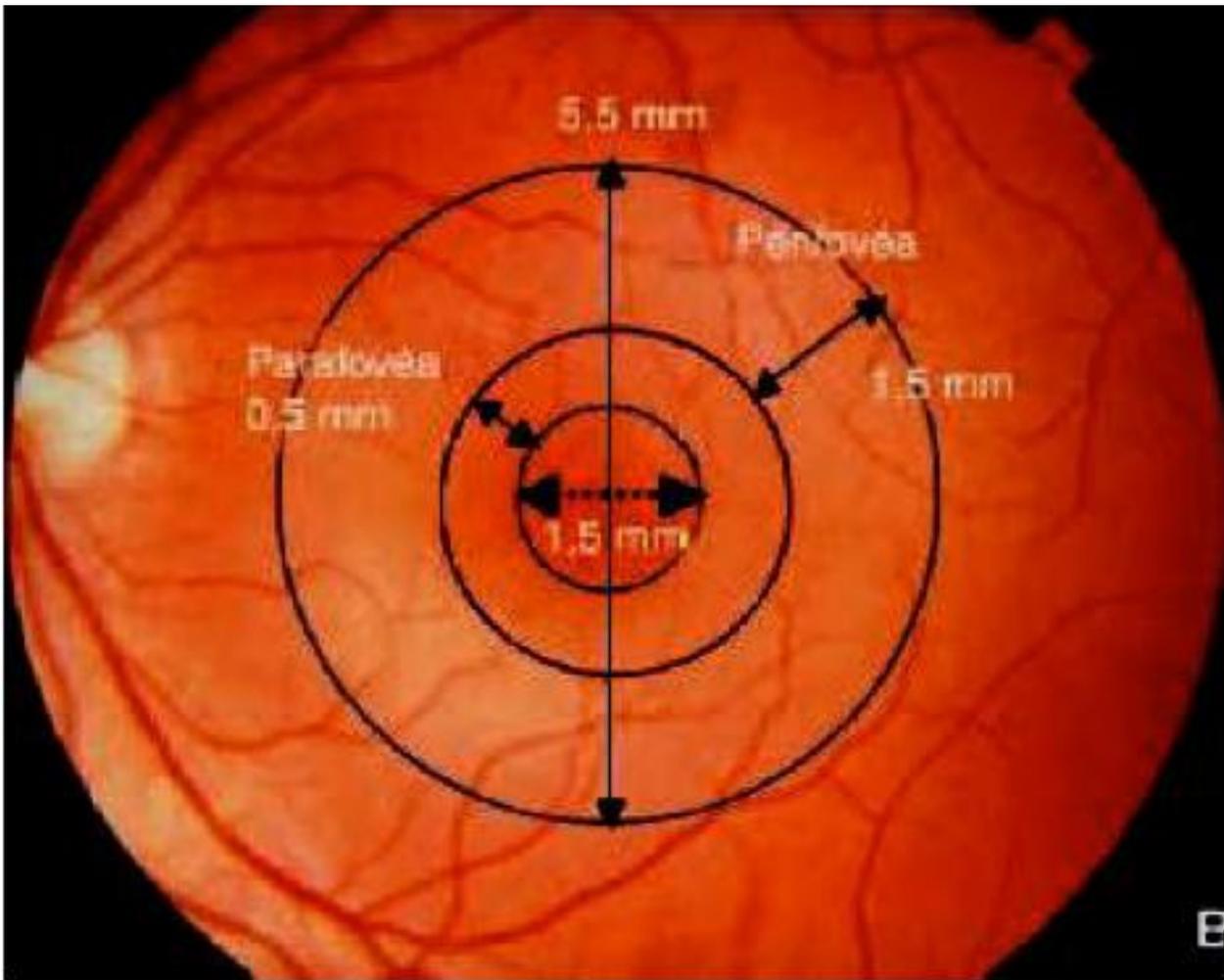


figure 2 : photographie du fond d'oeil montrant la région maculaire.(2)

1-2-La rétine périphérique :

Classiquement divisée en quatre zones :

- La périphérie proche : au contact du pôle postérieur, s'étend sur 1,5 mm.
- La périphérie moyenne: mesure 3 mm.
- La périphérie éloignée: s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal.
- L'ora serrata : ou extrême périphérie mesure 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

On peut également retenir une division topographique de la rétine plus clinique en se basant sur les éléments anatomiques visibles au fond d'oeil, on distingue alors :

- le fond d'oeil central ou postérieur.
- la périphérie du fond d'oeil, comprise entre ce cercle et une limite antérieure correspondant au bord antérieur de la base du vitré. La périphérie du fond d'oeil mesure en moyenne 11 mm (12 mm du côté temporal et 10 mm du côté nasal).

L'épaisseur de la rétine varie suivant les régions: très mince au niveau de la foveola (130 μ), elle s'épaissit au niveau du clivus atteignant 410 μ , puis elle a tendance à s'amincir progressivement en allant vers la périphérie : son épaisseur est estimée à 180 μ à l'équateur et à 100 μ à l'ora serrata.

2-ANATOMIE MICROSCOPIQUE :

2-1- HISTOLOGIE DE LA RETINE :

La rétine humaine présente dix couches; de l'extérieur vers l'intérieur (figure 3).

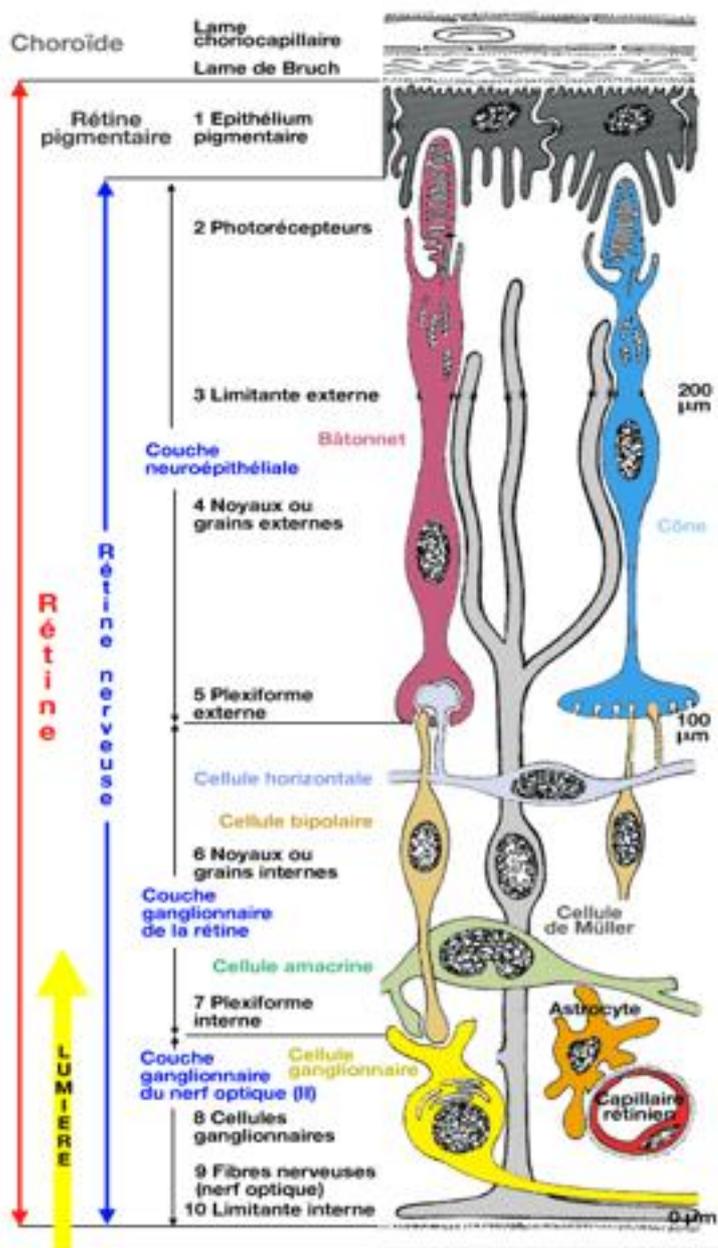


Figure (3): Schéma montrant les différentes couches de la rétine.

a-L'épithélium pigmentaire

Couche la plus externe de la rétine, elle s'étend de la papille à l'ora serrata, où elle se prolonge par l'épithélium pigmenté du corps ciliaire.

L'épithélium pigmentaire adhère fortement à la membrane de Bruch.

b-La couche des photorécepteurs

- On distingue deux types de cellules photoréceptrices : les bâtonnets, et les cônes.
- Epaisse en moyenne de 40 μ , cette couche est constituée de 110 à 130 millions de bâtonnets pour 7 millions de cônes.
- La répartition des cônes et des bâtonnets est très différente : au niveau de la foveola, seuls les cônes sont présents et nombreux : 150 000 par mm^2 , puis leur nombre diminue en allant vers la périphérie. Les premiers bâtonnets sont visibles à 500 μ de la foveola; ils atteignent leur concentration maximale à 5-6 mm du centre.

c-La membrane limitante externe

Située à la jonction des expansions externe et interne des photorécepteurs, elle se présente comme une fine lame perforée par ces cellules.

d-La couche nucléaire externe

- Ou couche granuleuse externe, elle est constituée par les expansions internes des cellules photoréceptrices et par quelques corps cellulaires des cellules de Müller.
- L'agencement des noyaux des photorécepteurs rend compte des différences d'épaisseur de cette couche: 50 μ au niveau de la fovea, alors qu'en périphérie, elle a une épaisseur moyenne de 22 μ .

e-La couche plexiforme externe

- Epaisse de 2 μ en rétine moyenne, la couche plexiforme externe s'épaissit considérablement au niveau du clivus où elle atteint 50 μ et forme alors la couche de Henle. En extrême périphérie son épaisseur diminue.
- Cette couche se situe à la jonction des deux systèmes artériels vascularisant la rétine.

f-La couche nucléaire interne

- Ou granuleuse interne, cette couche n'existe pas au niveau de la foveola, elle contient les corps cellulaires de quatre types de cellules : les cellules bipolaires, horizontales, amacrines et les cellules de Müller.

g-La couche plexiforme interne

- Absente au niveau de la foveola, son épaisseur moyenne est de 20 à 30 μ .
- Elle est également une zone de synapses entre les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires et les cellules amacrines.

h-La couche des cellules ganglionnaires

- Egalement absente au niveau de la foveola, son épaisseur est maximale au niveau du clivus où elle atteint 80 μ (8 à 10 rangées de cellules). Son épaisseur diminue ensuite en rétine moyenne où une seule couche de cellules est présente.

i-La couche des fibres optiques

- Constituée par les axones des cellules ganglionnaires, son épaisseur augmente de la périphérie vers la papille, y atteignant 30 μ . Elle est également absente au niveau de la foveola.
- Au total, 1,2 million de fibres optiques vont constituer le nerf optique. Ces fibres transportent les influx nés des bâtonnets et des cônes.

- Les corps cellulaires des astrocytes sont situés dans la couche des fibres optiques, de même que leurs expansions.
- Les cellules microgliales siègent autour des capillaires.

j-La membrane limitante interne

- Élément le plus interne de la rétine, c'est une véritable membrane, épaisse de 0,2 à 1 μ .
- Elle répond à la base du vitré en avant et à la hyaloïde postérieure en arrière.

2-2- TROIS RÉGIONS REMARQUABLES

Trois régions méritent d'être étudiées séparément.

>La région papillaire :

- La papille ou tête du nerf optique, origine du nerf optique, est constituée par la convergence des fibres optiques issues des cellules ganglionnaires.
- Ovale, à grand axe vertical, son centre se situe en dedans (4 mm) et légèrement au-dessus (0,8 mm) de la foveola.
- Dépourvue de cellules photo-réceptrices, la zone papillaire est « aveugle » et repérable sur le champ visuel par la tache aveugle de Mariotte.

> La région maculaire :

- La fovea, région centrale, située au pôle postérieur du globe oculaire, comprend deux parties : la foveola, dépression centrale et le clivus qui forme un bourrelet autour de la fovéola.
- La foveola est constituée par une rétine très mince (figure4): 130 μ d'épaisseur. Cette minceur caractéristique est due à l'absence des couches internes: nucléaire interne, plexiforme interne, couche des cellules ganglionnaires et des fibres optiques.

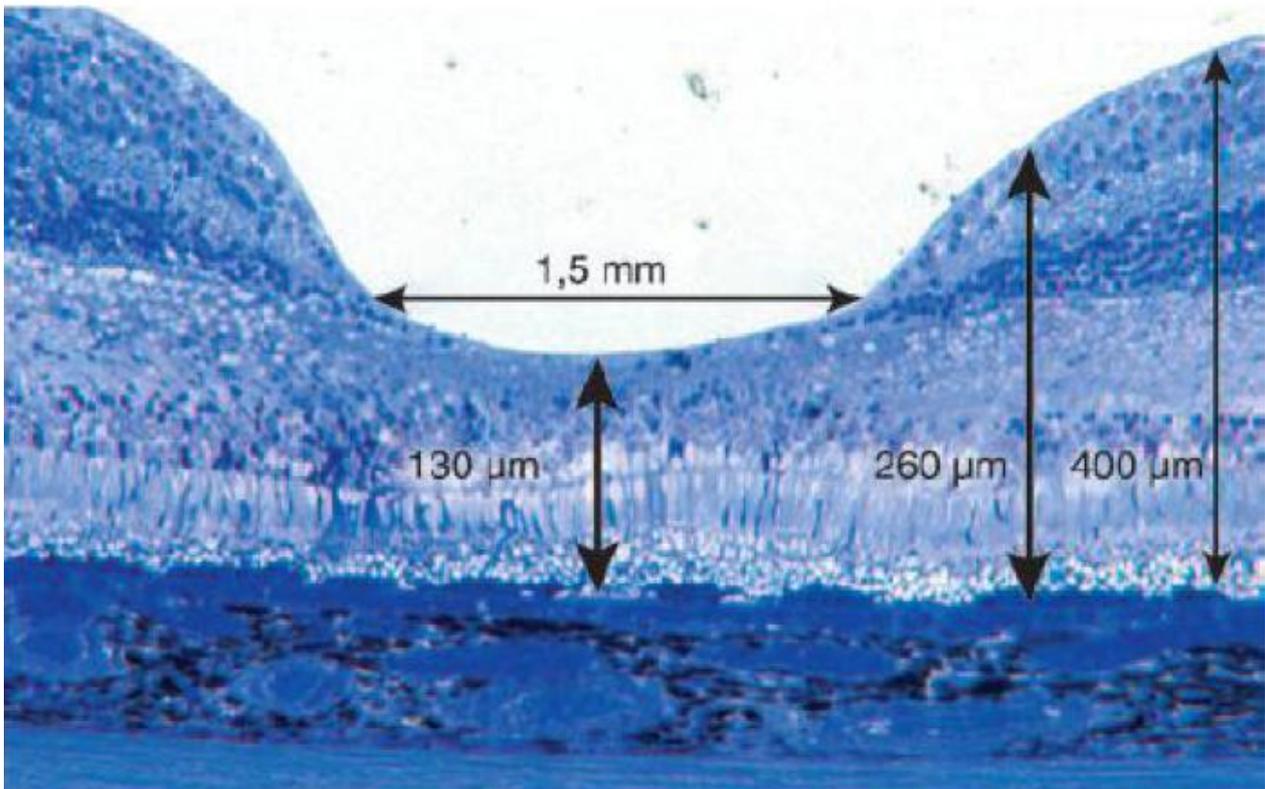


Figure 4 : coupe semi fine de la macula colorée au bleu de toluidine montrant les différentes épaisseurs de la rétine à ce niveau. (2)

-Cette zone ne contient pas de capillaires rétiniens.

- Les capillaires rétiniens réapparaissent à 300 μ du centre de la foveola, formant l'arcade périfovéolaire qui limite l'aire avasculaire centrale.
- Au pourtour de la fovea, la région maculaire se poursuit par la parafovea puis la périfovea.

>L'extrême périphérie rétinienne (la région de l'ora serrata) :

- Située à 6,5 mm du limbe sur le méridien temporal et à 5,7 mm sur le méridien nasal (en corde d'arc), elle tranche par sa couleur blanche, comparée à la couleur brune de la pars plana du corps ciliaire.
- Du point de vue histologique, elle se caractérise par une rarefaction progressive de ses différents constituants de la rétine.
- Les capillaires rétiniens s'arrêtent avant l'ora serrata.

- Elle représente une zone d'adhérence majeure entre vitré, rétine et corps ciliaire.

3- LA VASCULARISATION RÉTINIENNE

3.1. Vascularisation artérielle:

-La rétine reçoit son apport sanguin par un double système:

-La choriocapillaire vascularise les couches externes et notamment les photorécepteurs. Elle joue un rôle fondamental dans la vascularisation fovéolaire.

-Un système d'artères intrarétiniennes, branches de l'artère centrale de la rétine, prend en charge l'apport artériel aux couches internes de la rétine. A ce réseau, peuvent s'ajouter des artères surnuméraires comme les artères ciliorétiniennes.

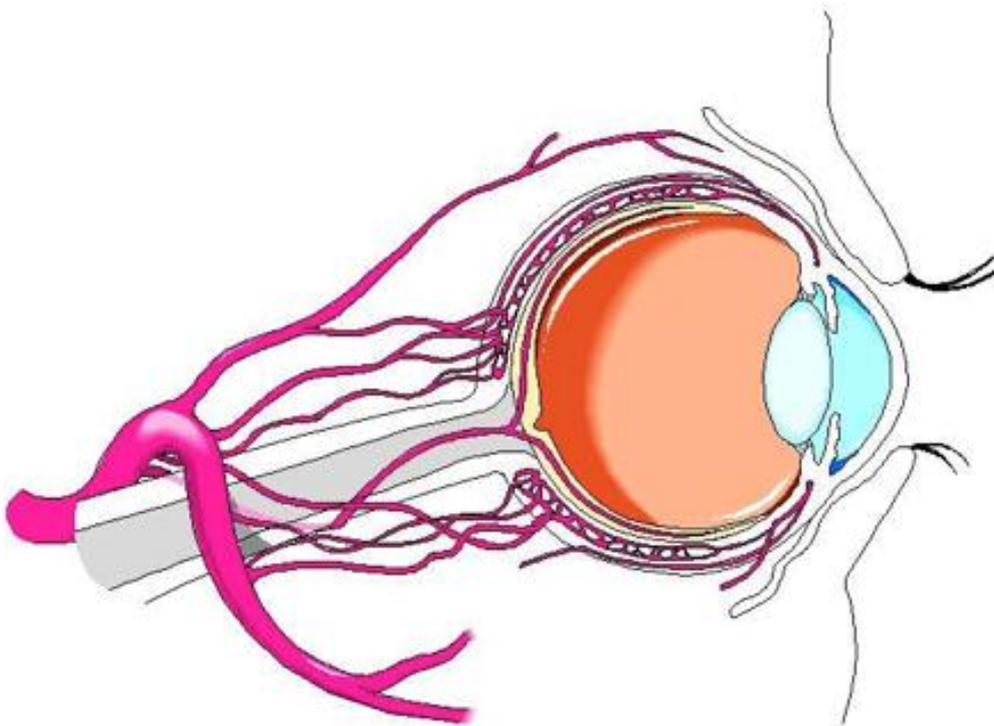


Figure 5 : coupe sagittale schématisant la vascularisation artérielle rétinienne.(2)

Schéma montrant la vascularisation de l'oeil :

- 1- Grand cercle artériel de l'iris
- 2- Artère ciliaire antérieure
- 3- Artère et veine musculaire
- 4- Veine vortiqueuse
- 5- Artère ciliaire longue postérieure
- 6- Artère ciliaire courte postérieure
- 7- Vaisseaux centraux de la rétine

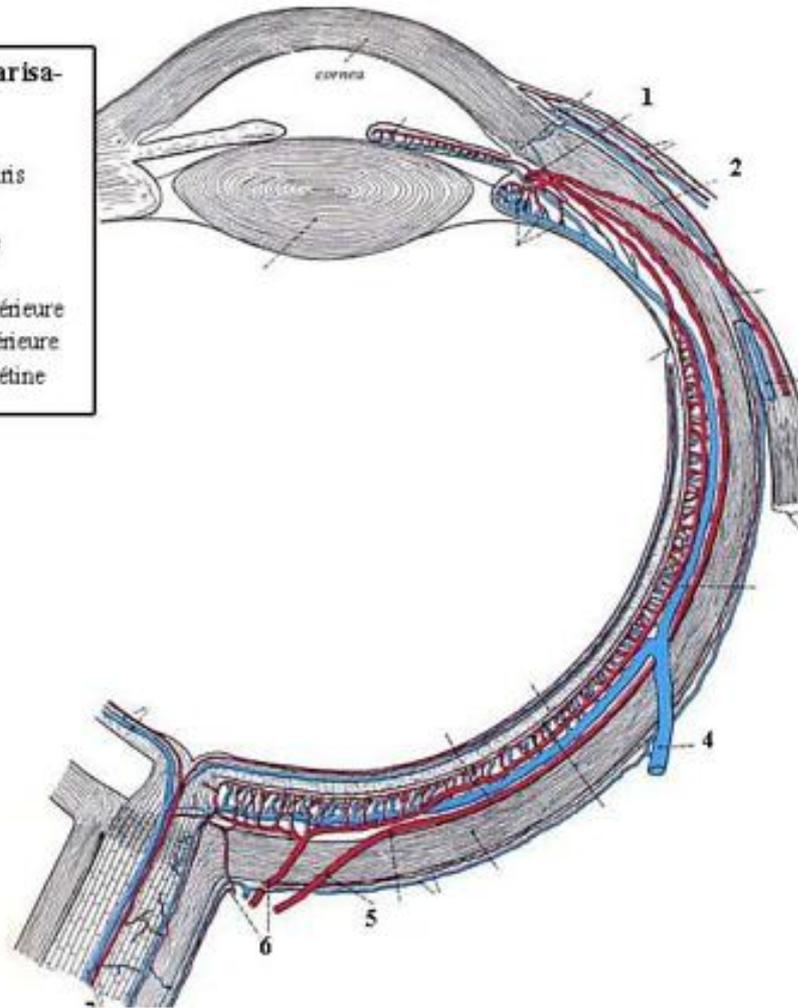


Figure 6 : Coupe schématisant la vascularisation des couches externes.(2)

3.2. Vascularisation veineuse:

Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine.

B. Anatomie de l'épithélium pigmentaire (2):

1. Anatomie macroscopique (figure 3):

L'épithélium pigmentaire constitue la couche la plus externe de la rétine, elle s'étend de la papille à l'ora serrata, où elle se prolonge par l'épithélium pigmentaire du corps ciliaire. Il forme une couche unistratifiée, pigmentée, de 10 à 20 μm d'épaisseur, constituée de cellules hexagonales disposées en mosaïque régulière et reposant sur une membrane basale. Il adhère fortement à la membrane de Bruch qui est une membrane perméable, dont l'épaisseur augmente avec l'âge [de 1,6 à 6 μm].

2. Anatomie microscopique (figure 7)

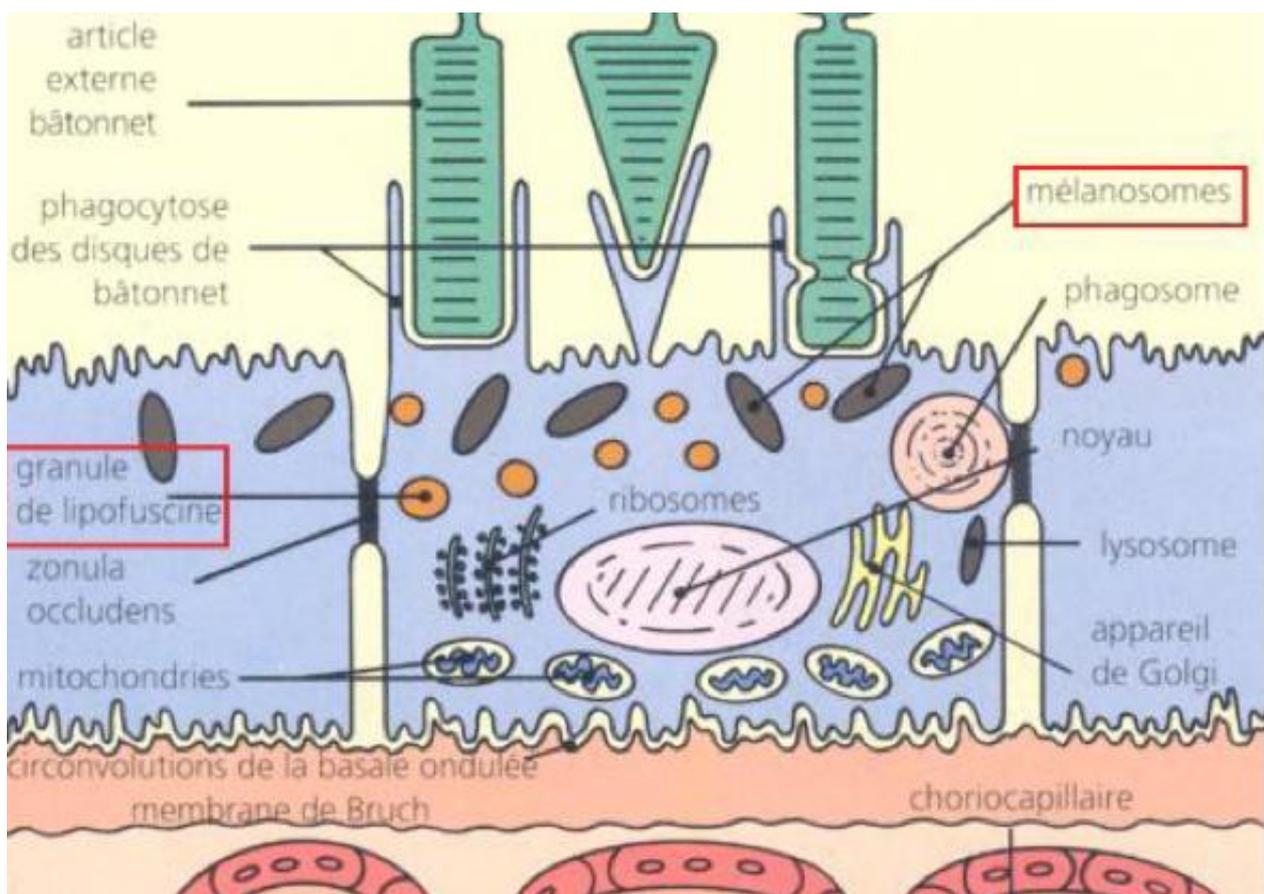


Figure 7: anatomie microscopique de l'épithélium pigmentaire (3).

L'épithélium pigmentaire est constitué de :

Cellules épithéliales : Peuvent également être appelées cellules mélanocytaires, elles sont au nombre de 4 à 6 millions pour l'ensemble de la rétine, elles présentent à la coupe un aspect rectangulaire. Leur hauteur augmente de la périphérie [8 μm] vers le centre [14 μm], alors que leur largeur diminue de la périphérie vers le centre. De ce fait, au niveau de la région maculaire, les cellules sont plus hautes et moins larges, prenant un aspect cubique, alors qu'en périphérie, elles ont un aspect pavimenteux. Leur nombre semble proportionnel à celui des photorécepteurs. Limitées par une membrane plasmique, on y distingue :

- Un pôle basal externe, en regard de la membrane de Bruch, et qui présente de très nombreux replis, de 1 à 2 μm de hauteur qui augmentent les surfaces d'échanges avec la choriocapillaire.
- Un pôle apical, qui présente de très nombreuses franges qui s'insinuent entre les articles externes des photorécepteurs, notamment des bâtonnets.
- La face latérale de la membrane plasmique, rectiligne, présente un ensemble de systèmes jonctionnels :
 - > « gap junction » discontinue et perméable.
 - > Zonulae occludente : véritable zone de fusion des deux membranes plasmiques, imperméable, s'opposant à tout transport intercellulaire de la choriocapillaire vers les photorécepteurs, véritable siège de la barrière, hématorétinienne externe.
 - > Zonulae adhérente : perméable.

Cet ensemble donne une grande cohérence à l'épithélium pigmentaire, et surtout impose un transfert transcellulaire.

On distingue également au niveau de la cellule épithéliale :

- Des grains de mélanine qui donnent à cet épithélium son caractère pigmenté, leur concentration varie en fonction des zones rétiniennes [plus importante au centre] et avec les ethnies.
- Des phagosomes

Membrane basale : Les cellules épithéliales reposent sur une membrane basale mince (0,3 μm) qui fait partie de la membrane de Bruch.

C. Anatomie de la choroïde (4):

1. Anatomie macroscopique :

La choroïde fait partie de l'uvée postérieure. Elle est richement vascularisée et innervée, elle occupe les 2/3 postérieurs du globe située entre la sclère et la rétine. Son épaisseur varie d'environ 0,1 mm à 0,2 mm au niveau de l'ora serrata, et ses limites sont en avant le corps ciliaire et en arrière la papille, elle adhère à la rétine par l'intermédiaire de la membrane de Bruch. La supra choroïde est un espace virtuel situé entre la choroïde et la sclère.

2. Anatomie microscopique (figure 8,9) :

La supra-choroïde est faite des fibres élastiques, des rares fibres de collagènes et essentiellement des mélanocytes. Le stroma choroïdien est constitué d'une trame conjonctive lâche avec de nombreux éléments cellulaires: fibrocytes, mélanocytes, mastocytes, macrophages, lymphocytes... c'est une structure richement vascularisée. La membrane de Bruch limite la choroïde en dehors, et adhère étroitement à l'épithélium pigmenté, elle est formée de 5 couches :

- La membrane basale de la paroi interne du papillaire choroïdien.
- Puis 3 couches formant la membrane de Bruch proprement dite :

- > Une couche centrale épaisse constituée de fibres élastiques.
- > Deux couches collagèneuses externe et interne de part et d'autre de la couche élastique.
- La basale de l'épithélium pigmenté de la rétine.

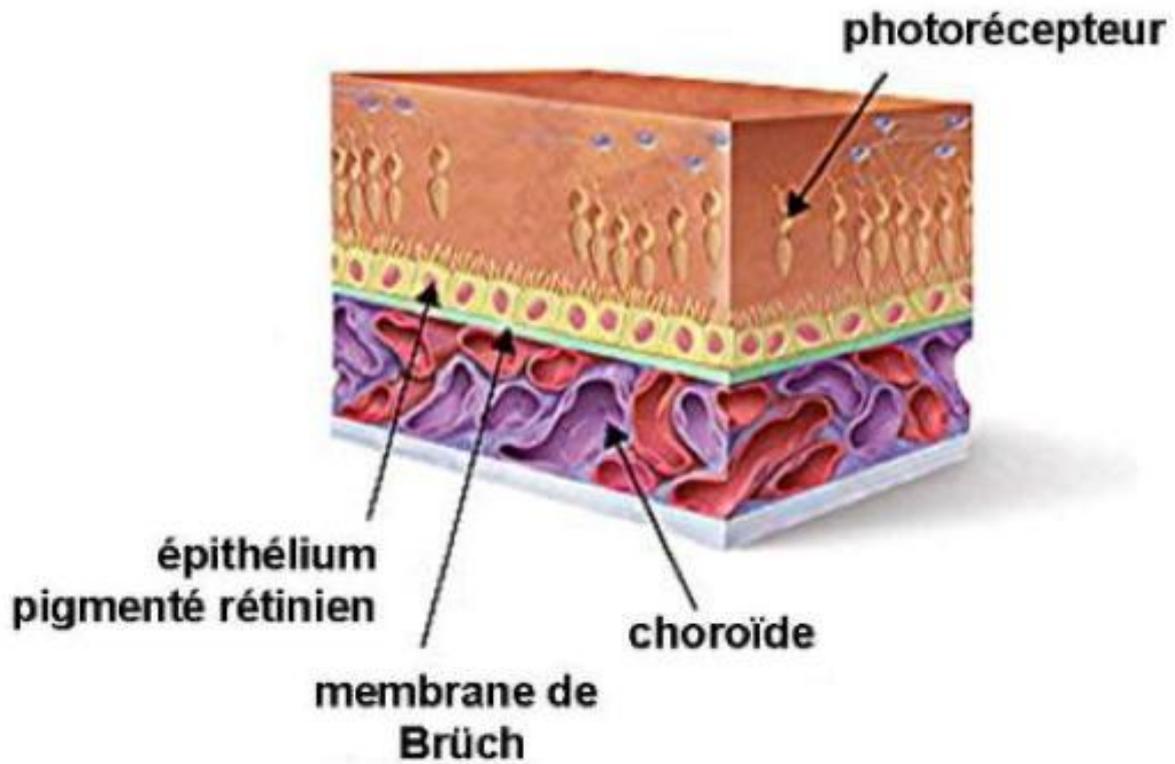


Figure 8 : rapport de la choroïde avec la rétine (4).

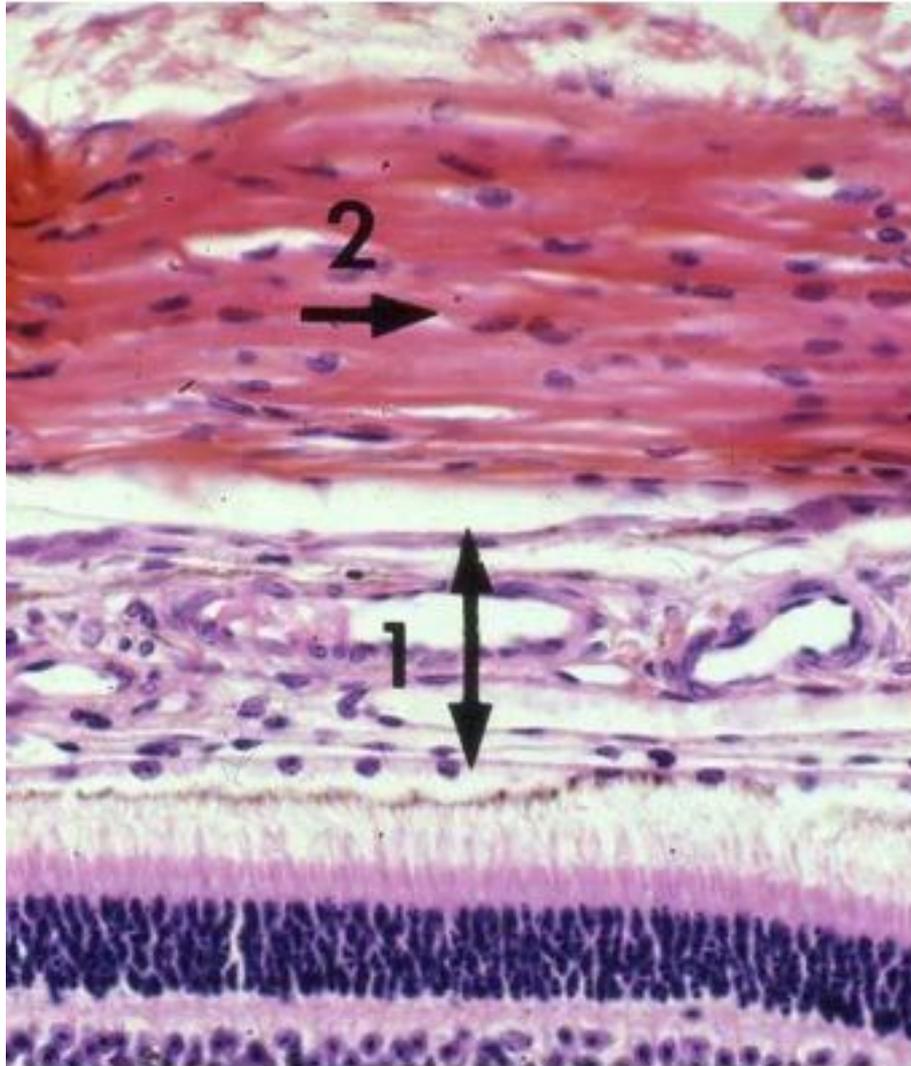


Figure 9 : Coupe histologique de la choroïde (5)

3. La vascularisation

Le système vasculaire choroïdien apporte les nutriments et l'oxygène à la rétine externe et en particulier aux photorécepteurs de façon indirecte puisque la rétine externe ne comporte pas de réseau capillaire nourricier.

La vascularisation choroïdienne provient de branches de l'artère ophtalmique, elle même branche de l'artère carotide interne. Les artères irriguant la choroïde sont les artères ciliaires postérieures, lesquelles se divisent en artères ciliaires longues et courtes qui donnent les artères choroïdiennes. Les artères ciliaires postérieures

courtes pénètrent dans le globe oculaire plus postérieurement que les artères ciliaires longues. La pénétration sclérale des artères est située en arrière des veines vortiqueuses. La choroïde comporte trois types de vaisseaux : les capillaires (choriocapillaires), les vaisseaux moyens et les gros vaisseaux.

La choriocapillaire est directement en contact avec la membrane de Bruch puisque la membrane basale de ses capillaires constitue la couche externe de la membrane de Bruch. Les capillaires choroïdiens mesurent entre 15 et 30 μm de diamètre, soit 3 à 4 fois plus que le diamètre des capillaires rétinien, ils sont formés d'une couche de cellules endothéliales comportant de larges fenestrations (60 à 90 nm), dont on sait aujourd'hui qu'elles sont dépendantes du vascular endothelial growth factor (VEGF). Les cellules endothéliales de la choriocapillaire, contrairement aux cellules endothéliales des capillaires rétinien, ne comportent pas de jonctions serrées. Ainsi la barrière hémato rétinienne externe n'est-elle pas une barrière endothéliale.

La choriocapillaire est organisée en lobules fonctionnels irrigués par des artérioles indépendantes, sans anastomoses évidentes. Ces unités fonctionnelles ont une taille de 300 μm à 1 mm, les lobules les plus grands étant localisés en rétine périphérique, les plus petits au niveau du pôle postérieur. Les vaisseaux moyens comprennent les artérioles (10-20 μm) et les veinules (15- 30 μm).

Les gros vaisseaux sont les artères et les veines choroïdiennes. Les artères ont un calibre de 50 à 100 μm . Elles sont formées d'un endothélium non fenêtré, d'une membrane basale, d'une lame élastique et de cellules musculaires lisses. Chaque artère ciliaire courte postérieure irrigue un territoire triangulaire à base externe, expliquant certaines formes d'ischémie triangulaire. La macula est irriguée par 8 à 16 branches de l'artère ciliaire courte postérieure temporale.

Les veines choroïdiennes convergent vers les golfes vortiqueux à l'équateur du globe oculaire. Les veines vortiqueuses font environ un demi-millimètre de diamètre et sont visibles à leur sortie transsclérale du globe oculaire, 3 à 4 mm en arrière de l'équateur.

II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

A. Physiologie de l'épithélium pigmentaire (6)

L'épithélium pigmentaire a schématiquement quatre grands rôles :

> Rôle d'écran, plus ou moins opaque, en fonction du degré de pigmentation.

> Siège d'échanges : hydro-électrolytiques, d'oxygène, par des phénomènes de transport passif ou actif ; son rôle est capital vu que la rétine externe et notamment les photorécepteurs sont sous la dépendance de la choriocapillaire.

> Rôle dans le métabolisme de la vitamine A, en la stockant et en régénérant la rhodopsine après photoréception.

> Rôle immunitaire phagocytose des articles externes des photorécepteurs, permettant leur régénération. On estime que chaque cellule de l'épithélium pigmentaire phagocyte 3 000 disques de photorécepteurs par jour.

1. Absorption du liquide sous rétinien :

L'adhérence entre photorécepteurs et épithélium pigmentaire est un phénomène actif, entretenu par une absorption constante de liquide sous-rétinien, sous la dépendance d'un transport actif (qui consomme de l'énergie) de chlore hors de l'espace sous-rétinien. L'adhérence étroite entre l'épithélium pigmentaire et le photorécepteur permet le renouvellement de l'article externe du photorécepteur.

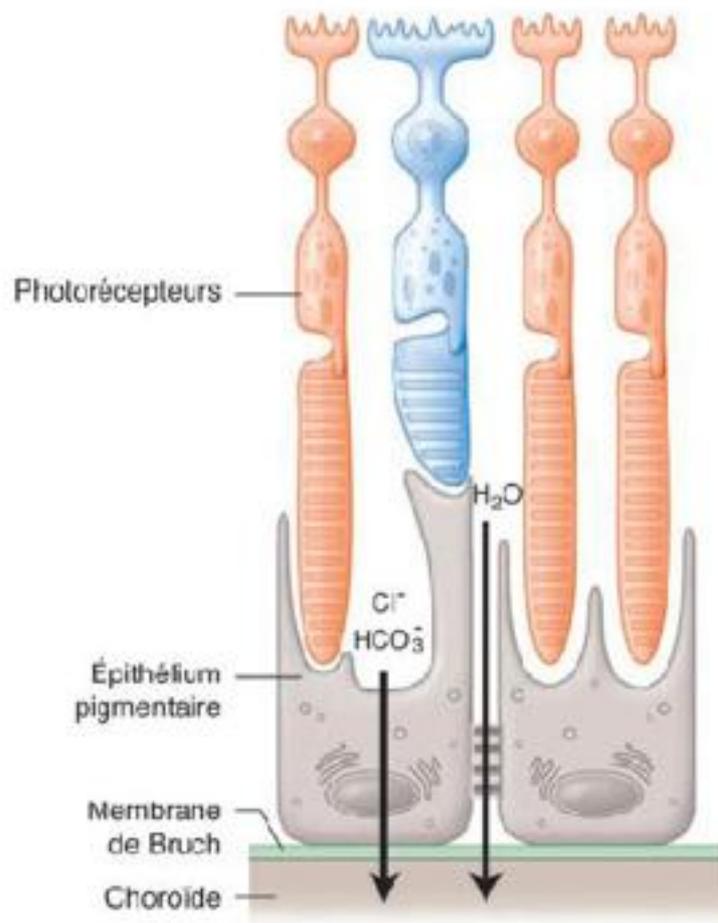


Fig. 10: L'adhérence entre photorécepteurs et épithélium pigmentaire est un phénomène actif. (6)

2. Renouvellement de l'article externe du photorécepteur

2.1. Régénération du contenant : LA PHAGOCYTOSE

Le photopigment (association de la protéine opsine et du 11-cis-rétina) est contenu dans des disques cytoplasmiques qui sont empilés au niveau de l'article externe du photorécepteur. Ils sont produits au niveau de la partie interne de l'article externe, À l'autre extrémité, l'épithélium pigmentaire assure le catabolisme de ces disques par phagocytose.

2.2. Régénération du contenu : LE CYCLE VISUEL

Le cycle visuel est à l'origine du renouvellement du photopigment : la lumière transforme le 11-cis-rétinal en tout-trans-rétinal et la régénération permet de

reproduire du 11-cis-rétinal. Pour la régénération du photopigment, les bâtonnets dépendent de l'épithélium pigmentaire, les cônes dépendent des cellules gliales intra réiniennes (cellules de Müller)

B. Physiologie de la choroïde

Grâce à sa richesse vasculaire, la choroïde joue un rôle important dans la régulation thermique en transformant l'énergie lumineuse en chaleur notamment dans la région maculaire, elle évacue hors du globe, la chaleur oculaire secondaire à la transformation de l'énergie lumineuse par l'épithélium pigmentaire et les pigments de la rétine, elle permet ainsi de maintenir l'homéothermie de la rétine maculaire et des structures environnantes.

La choroïde assure la vascularisation externe de la rétine, et permet un maintien de l'adhérence de la rétine à la choroïde par l'existence d'une pression oncotique plus élevée dans la choroïde que dans la rétine ce qui crée un gradient osmotique qui entraîne un flux liquidien de la rétine vers la choroïde. La choroïde joue également un rôle immunitaire, elle contient relativement peu de cellules immunologiquement compétentes, ses vaisseaux représentent une source importante de cellules effectrices [lymphocytes] et de substances humorales immunologiquement actives qui permettent une réaction immunitaire locale intraoculaire.

PHYSIOPATHOLOGIE

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

Le vieillissement du complexe épithélium pigmentaire rétinien-membrane de Bruch-choriocapillaire est caractérisé par différentes anomalies, dont les principales sont les suivantes : accumulation de lipofuscine au niveau de l'épithélium pigmentaire qui compromet ses différentes fonctions dont la phagocytose (7).

La première étude de Verhoeff et Grossmann (8) constitue le travail initial des études histopathologiques.

Des recherches plus récentes ont suggéré que les altérations de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire, les drusen et les décollements séreux de l'épithélium pigmentaire constituaient les précurseurs de la DMLA (9).

Membrane de Bruch

Les modifications de la membrane de Bruch liées à l'âge sont constituées essentiellement par une dégénérescence du collagène et des fibres élastiques avec formation d'un dépôt PAS-positif (PAS: acide périodique Schiff) entraînant épaissement et calcification. La fréquence et le rôle des ruptures de la membrane de Bruch sont de plus en plus controversés.

Un dépôt laminaire basal, mis en évidence par Sarks (10), vient séparer l'épithélium pigmentaire de la portion interne de la membrane de Bruch de même qu'entre la basale de l'épithélium pigmentaire et la membrane plasmique des

cellules épithéliales (11). L'accumulation progressive de lipides neutres et hydrophobes au sein de la membrane de Bruch (12) pourrait constituer le premier signe de DMLA. La microscopie électronique à transmission a montré que ces dépôts sont constitués de collagène et de membranes basales anormales, entraînant des perturbations du passage des substances nutritives vers la rétine aussi bien que de l'élimination des produits de déchet (particulièrement les débris des segments externes) vers la choriocapillaire.

Photorécepteurs

Les photorécepteurs sont en permanence exposés à la lumière. Cette lumière peut directement provoquer soit des modifications des lipoprotéines constituant les membranes des segments externes des photorécepteurs, soit des altérations directes de leurs gènes. La diminution du nombre de ces cellules au cours de la vie peut être le témoin de ces modifications aussi bien que le résultat de l'apoptose ou mort cellulaire programmée. La mise en évidence de l'expression de deux des gènes de l'apoptose dans les bâtonnets permet d'étayer cette hypothèse.

Il ne semble donc pas impossible que le mécanisme initial de la DMLA se situe au niveau des photorécepteurs et que les altérations de l'épithélium pigmentaire ne soient que secondaires. Il ne semble pas non plus impossible que le mécanisme initial de la DMLA soit initié par les bâtonnets dont le nombre diminue nettement avec l'âge par apoptose, à l'inverse des cônes. De plus, l'identification récente d'un gène responsable de la forme atrophique de la DMLA exprimé par les bâtonnets, entraînant secondairement la disparition des cônes, suggère la possibilité de signaux intercellulaires par l'intermédiaire de la matrice extracellulaire.

Choroïde

L'influence de la choroïde dans la DMLA a été envisagée par des travaux anciens (13) mais bénéficie actuellement d'un regain d'intérêt. L'augmentation avec

l'âge des espaces entre les capillaires choroïdiens, observée en microscopie électronique, diminue la possibilité des échanges métaboliques avec la rétine sensorielle. La mise en évidence d'un retard de perfusion de la choroïde maculaire par l'angiographie à la fluorescéine et, encore plus nettement, au vert d'indocyanine, dans les yeux atteints de DMLA, conforte cette hypothèse.

Épithélium pigmentaire

Les modifications de l'épithélium pigmentaire liées à l'âge font partie intégrante du vieillissement oculaire mais interviennent probablement dans la pathogénie de la DMLA. L'une des fonctions clés de l'épithélium pigmentaire est la phagocytose et la digestion des segments externes altérés des photorécepteurs.

Une partie du matériel membranaire serait résistante à la digestion enzymatique et s'accumulerait dans la partie basale du cytoplasme, en partie sous forme de granules de lipofuchsine. Il se produit, au cours de la vie, une accumulation progressive de ces pigments à l'intérieur des cellules de l'épithélium pigmentaire. Parallèlement, la charge mélanique des cellules diminue. De plus, l'épithélium pigmentaire vieilli produit de grandes quantités de matériel extracellulaire.

La réalisation de greffe d'épithélium pigmentaire chez le rat a démontré l'effet trophique de ces cellules sur la survie des photorécepteurs (14). Néanmoins, le modèle animal utilisé est proche de la rétinite pigmentaire et n'a aucun point commun avec la DMLA, phénomène dégénératif lié au vieillissement.

Angiogenèse

Le processus de néovascularisation nécessite la coordination de nombreux phénomènes cellulaires et extracellulaires qui sont sous l'influence de divers facteurs chimiques.

Facteurs prolifératifs

La formation des néovaisseaux est secondaire à une modification de l'équilibre entre les facteurs modulateurs de l'angiogenèse, qui sont secrétés par les cellules de la rétine, et des tissus de voisinage. De nombreux facteurs ont ainsi été identifiés, comme le basic fibroblast growth factor (bFGF), le vascular endothelial cell growth factor (VEGF), le platelet derived growth factor (PDGF), l'interleukine 8 (IL8) et le tumour necrosis factor alpha (TNF).

La présence de ces protéines et de leurs messages correspondants a été identifiée à l'état normal, respectivement par immunohistochimie et par hybridation in situ. Les membranes basales et la matrice extracellulaire constituent un réservoir pour certains d'entre eux, en particulier pour bFGF.

Par ailleurs, les récepteurs de ces facteurs modulateurs ont été identifiés au niveau des cellules endothéliales des capillaires. Ces facteurs ont, à l'état normal, une fonction intracellulaire, mais après toute altération de la cellule, ils sont synthétisés et libérés dans l'environnement extracellulaire. Ainsi, ils sont surexprimés dans les membranes néovasculaires choroïdiennes excisées chirurgicalement. Il est néanmoins peu vraisemblable que les facteurs précédents soient les seuls impliqués dans la prolifération néovasculaire. Ainsi, dans l'angiogenèse tumorale, les facteurs angiogéniques concernés sont infiniment plus nombreux. Une interaction et un retentissement directs d'un facteur sur l'autre rendent l'analyse du phénomène encore plus complexe. Par exemple, ils peuvent intervenir à des phases différentes de l'angiogenèse : migration, prolifération ou différenciation. De plus, leur intervention peut être séquentielle. Ainsi, au stade d'involution des NVC induits expérimentalement, le niveau de bFGF ne diminue qu'après la normalisation du taux de VEGF.

Matrice extracellulaire

C'est un élément indispensable de la migration des cellules endothéliales car elle doit être dégradée pour permettre la constitution de néovaisseaux. Cette dégradation est contrôlée par les métalloprotéinases, dont un grand nombre peut être sécrété par les cellules endothéliales vasculaires.

Toute altération du cytosquelette des cellules endothéliales vasculaires modifie, par ailleurs, l'effet des cytokines angiogéniques. Ainsi, un certain nombre des molécules vasoprolifératives comme le monoxyde d'azote peuvent modifier la cytoarchitecture des cellules endothéliales. Un facteur angiogénique isolé peut donc influencer la structure tridimensionnelle des cellules endothéliales et modifier les capacités de migration de ces cellules.

La migration des cellules endothéliales est, de plus, sous l'influence des molécules d'adhésion entre cellules : les intégrines. Dans l'angiogenèse expérimentale cornéenne, deux intégrines ont été identifiées . Chaque intégrine est de plus capable d'interagir avec un ou plusieurs composants de la matrice extracellulaire.

Inhibiteurs de l'angiogenèse

Des inhibiteurs de la néovascularisation contrebalancent l'effet stimulant des facteurs angiogéniques. De nombreuses molécules ont été identifiées dans la rétine, comme le transforming growth factor β (TGF β). Ce facteur est en fait un facteur ambivalent dont l'effet dépend des milieux extracellulaires. Il est sécrété sous sa forme latente par les péricytes, cellules impliquées dans le contrôle de l'angiogenèse. Les macrophages, qui certes stimulent l'angiogenèse en libérant des facteurs angiogéniques comme bFGF et VEGF, synthétisent aussi un facteur inhibiteur : l'angiostatine. Cette substance, tout comme l'endostatine, a un effet inhibiteur entraînant une dépression des cellules tumorales, en libérant les facteurs de survie

élaborés par les cellules endothéliales vasculaires et en augmentant le taux d'apoptose des cellules tumorales.

De nombreuses substances antiangiogéniques ou inhibitrices sont actuellement à l'étude. Des anticorps antifacteurs de croissance ou des oligonucléotides antisens constituent des approches futures pour une inhibition directe de certains facteurs de croissance précis.

Le processus d'angiogenèse implique de nombreux éléments cellulaires et extracellulaires dont l'orchestration est indispensable pour obtenir une réponse néovasculaire. Chaque facteur par lui-même est considéré comme probablement sans signification, alors que plusieurs facteurs associés se combinant dans un ordre adapté à un moment précis sont efficaces. De l'équilibre entre ces facteurs et de leur combinaison résultante découle l'état pathologique ou normal. Enfin, si des mécanismes cellulaires normaux sont perturbés, ils peuvent soit être directement responsables du déclenchement de la maladie, soit entraîner des réactions secondaires qui l'initient. Notre compréhension des mécanismes d'action de ces modulateurs de l'angiogenèse est en perpétuel remodelage, directement lié à l'amélioration des connaissances sur les modifications métaboliques cellulaires qui pourront éventuellement guider notre approche thérapeutique (1).

MATERIEL ET METHODE

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une année, Janvier 2014 à Decembre 2014, au sein du service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de Fès.

Méthode :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentant une maculopathie liée à l'âge ou une dégénérescence maculaire liée à l'âge soit dans sa forme atrophique ou exsudative.

Nous avons exclus les malades perdus de vue lors des contrôles.

Après une anamnèse minutieuse, tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet et bilatéral avec mesure de l'acuité visuelle, analyse du segment antérieur, mesure du tonus oculaire , et examen du fond d'œil.

Tous nos patients ont bénéficié d'une angiographie rétinienne et un OCT maculaire à l'aide d'une OCT TOPCON 3D 2000.

Le traitement instauré dépend du stade de la maladie et les pathologies associées.

Le recueil des données est effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation.

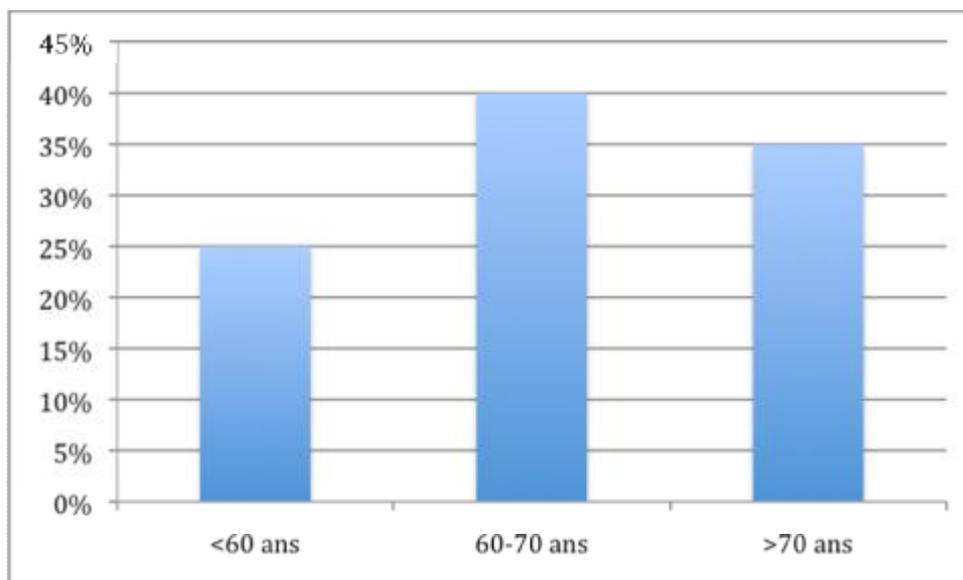
RESULTATS

I. FACTEURS DE RISQUE :

A.L'âge :

Sur les 45 patients suivis, l'âge moyen des malades est de 68 ans avec des extrêmes d'âge de 55 à 85 ans.

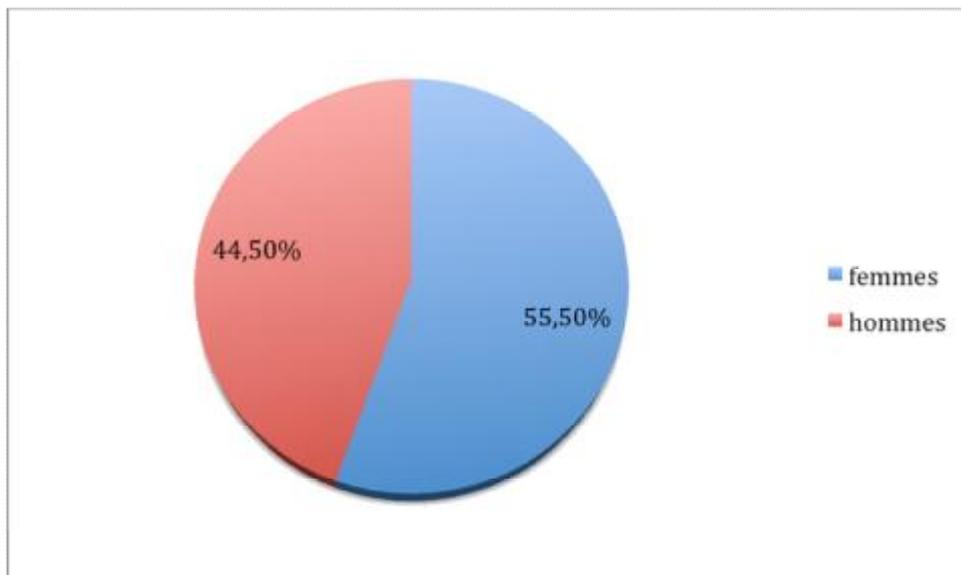
Les patients âgés de plus de soixante ans représentent la tranche d'âge la plus touchée (75 %).



Graphique 1 : Pourcentage des malades en fonction de la tranche d'âge.

B.Le sexe :

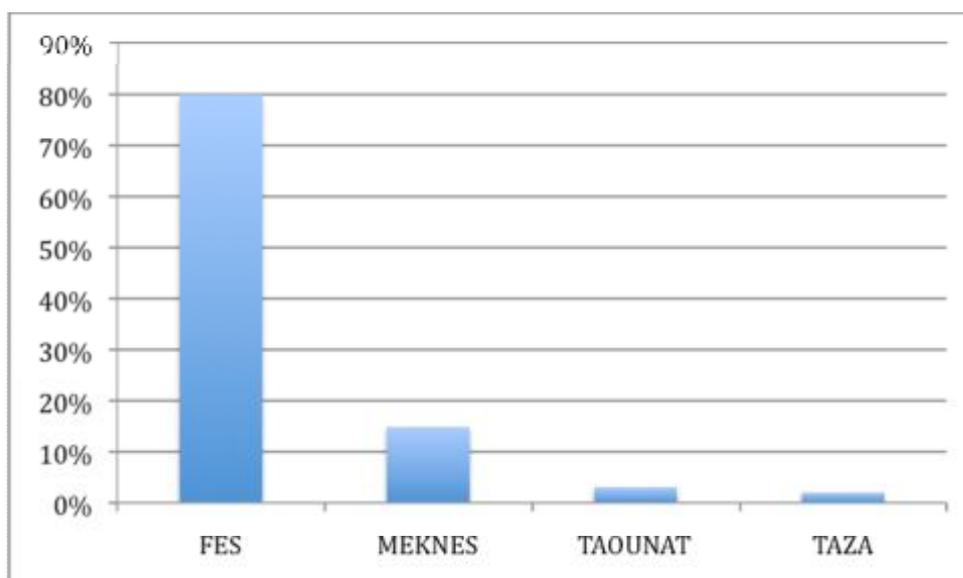
La répartition des patients selon le sexe montre une prédominance féminine avec 55,5% des femmes et 44,5% des hommes .



Graphique 2 : La répartition des patients selon le sexe

C.L'origine :

La plupart de nos malades (80%) sont originaires de Fès.



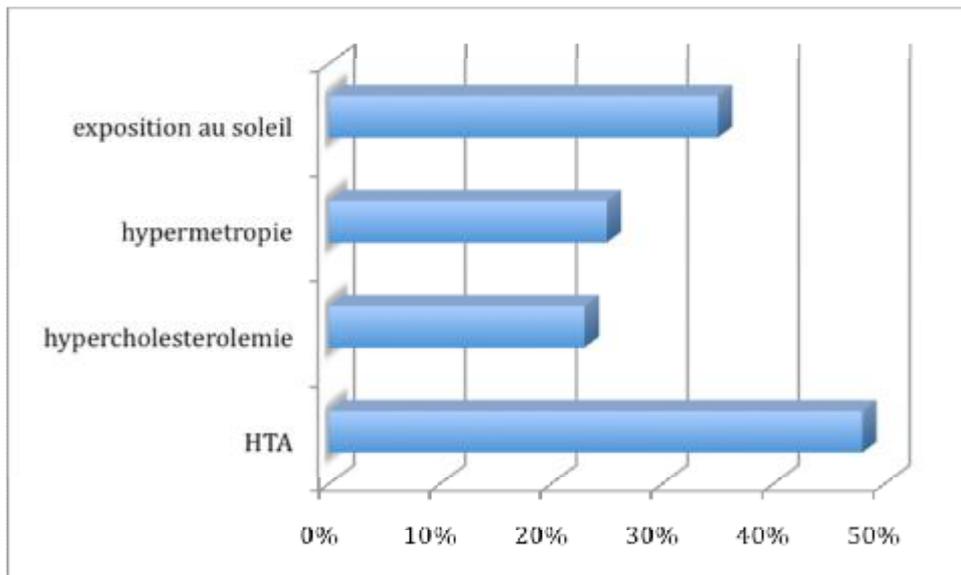
Graphique 3 : Répartition des patients selon l'origine

D.Les habitudes alcoolotabagique :

Les habitudes alcoolotabagiques sont retrouvées dans 25 % des cas.

E.Les autres facteurs de risque :

- 48 % des malades sont suivis pour HTA .
- L'hypercholestérolémie est retrouvée dans 23% des cas .
- L'hypermetropie est retrouvée dans 25 % des cas.
- L'exposition excessive au soleil est retrouvée dans 35% des cas.

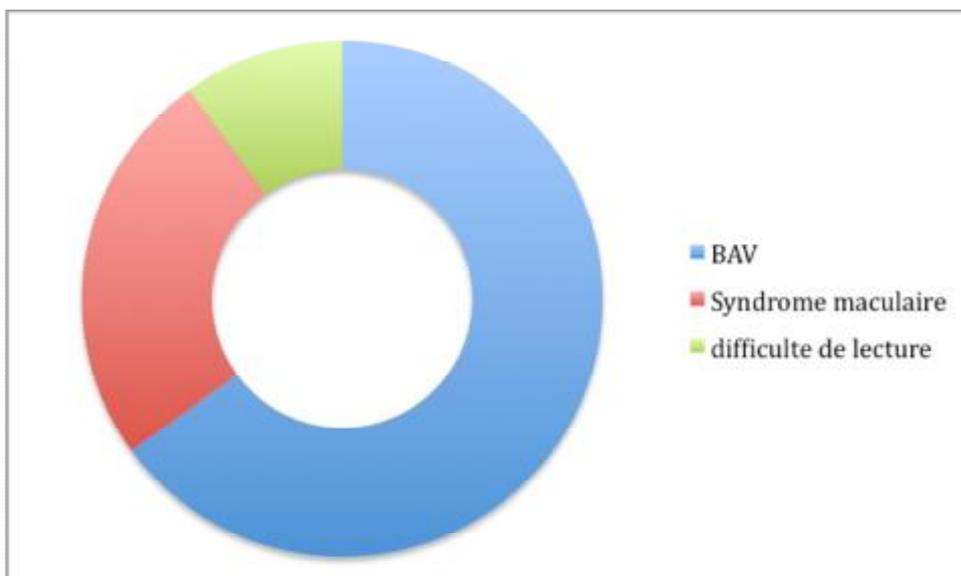


Graphique 4 : Les facteurs de risques de la DMLA

II. ETUDE CLINIQUE :

A. Circonstances de découverte :

- 65 % des patients consultent pour une BAV.
- 25% des cas présentent un syndrome maculaire.
- 10% des patients consultent pour une difficulté de lecture

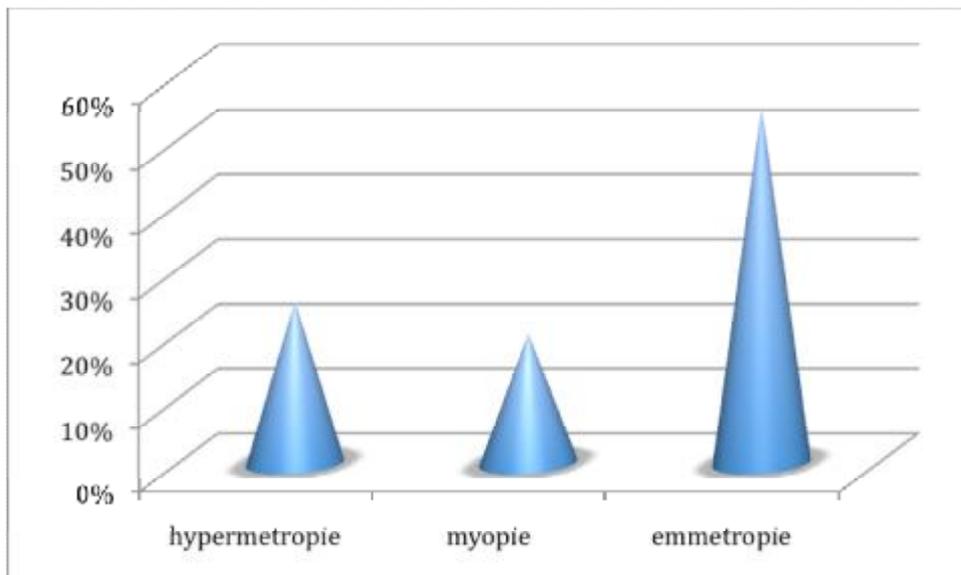


Graphique 5 : Circonstances de découverte

B. Acuité visuelle et réfraction :

>la réfraction :

- 20 % de nos patients ont une myopie .
- 25% de nos patients ont une hypermétropie .
- 55 % de nos patients sont emmétropes.



Graphique 6 : La réfraction de nos patients

>l'acuité visuelle:

- 60 % de nos malades ont une acuité visuelle corrigée inférieure a 1/10.
- 40 % de nos patients ont une acuité visuelle supérieure a 1/10.

C. Analyse du segment antérieur :

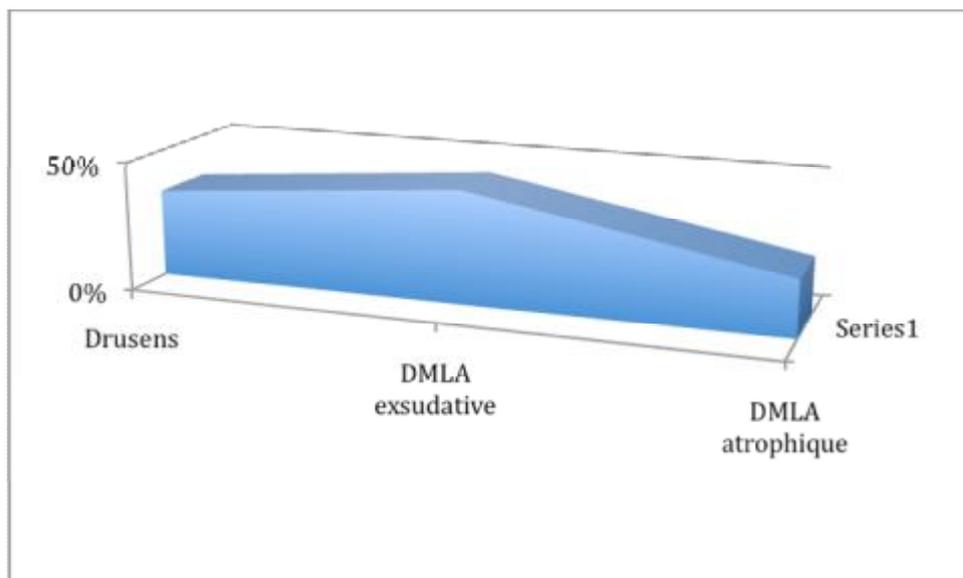
35% de nos patients ont une cataracte associée.

D. Mesure clinique de la PIO:

30% de nos patients ont un GPAO associé.

E. Examen du Fond d'oeil:

- 34 % de nos patients présentent des drusens .
- 44% des malades ont une DMLA exsudative .
- La DMLA atrophique est retrouvée dans 22% .
- 25% de nos patients présentent une excavation papillaire



Graphique 7 : Les différentes formes cliniques vues au fond d'oeil

III. EXPLORATIONS PARACLINIQUES:

A. Angiographie à la fluoresceine:

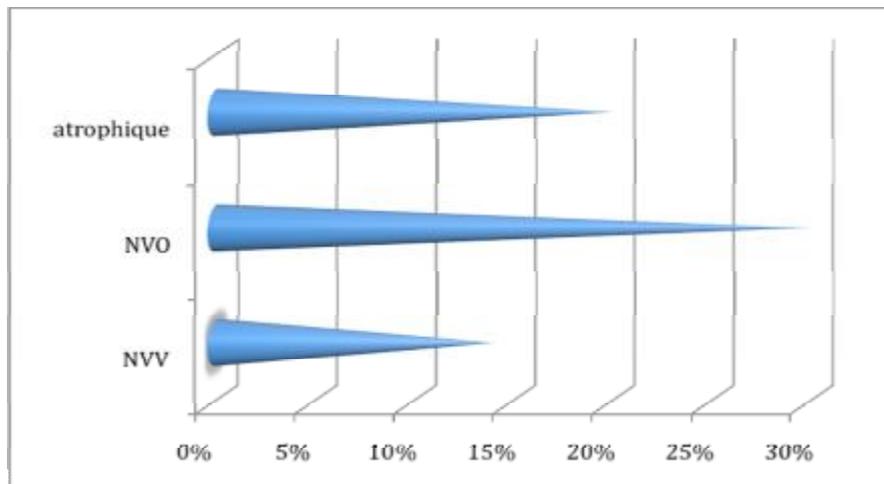
L'angiographie à la fluoresceine a été réalisée chez tous les patients présentant une DMLA exsudative ou atrophique lors de la première consultation.

Dans 14 % des cas l'angiographie montre un neovaisseau visible avec un bouquet de NVV bien défini et avec diffusion.

Dans 30 % des cas elle montre des neovaisseaux occultes NVO reconnus sur des signes indirects

- lésion soulevant l'EP, hyper fluo irrégulière,
- Diffusion modérée tardive d'origine mal définie

Dans 20% des cas on a des lésions atrophiques avec aux stades précoces une hyperfluorescence et aux stades tardifs une hyperfluorescence sans diffusion.



Graphique 8 : Les différentes formes cliniques montrées par l'angiographie

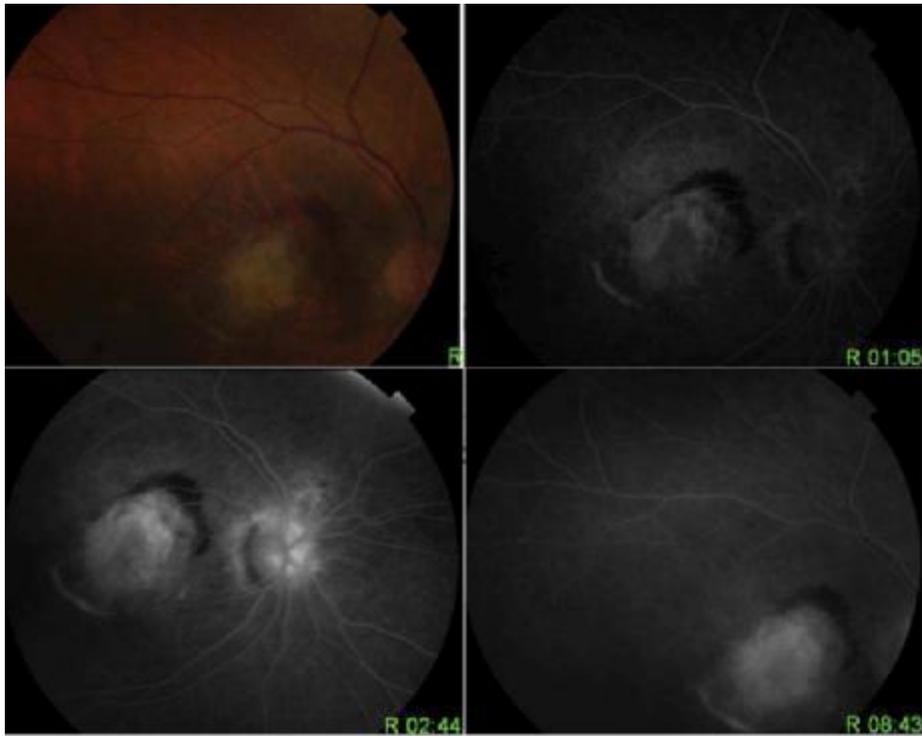


Figure 11 : angiographie à la fluorescéine montrant une DMLA fibrosée

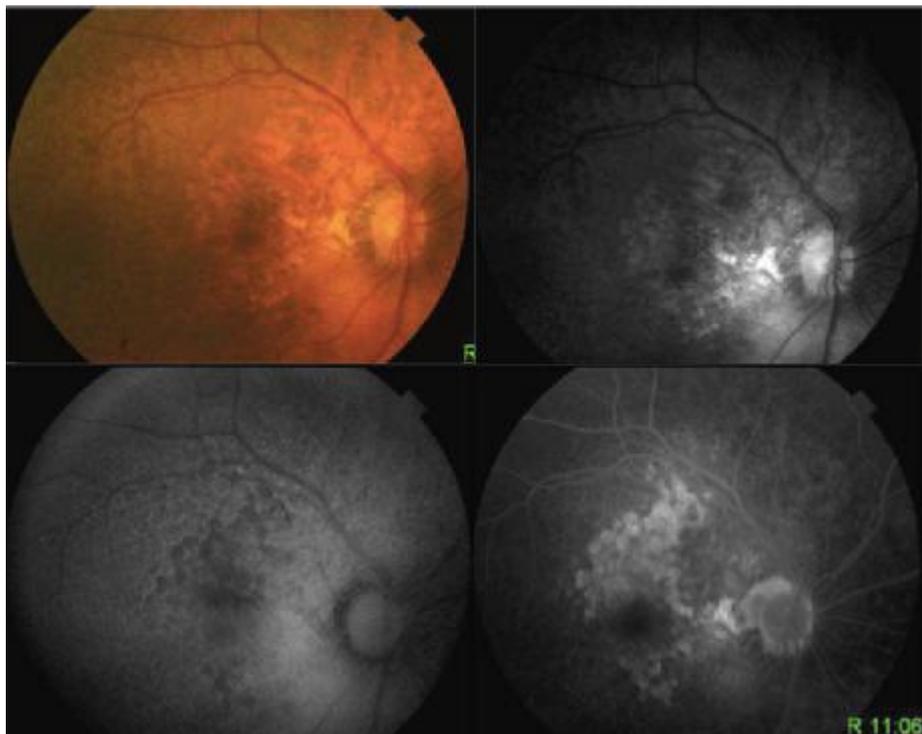


Figure 12: angiographie à la fluorescéine montrant une DMLA atrophique

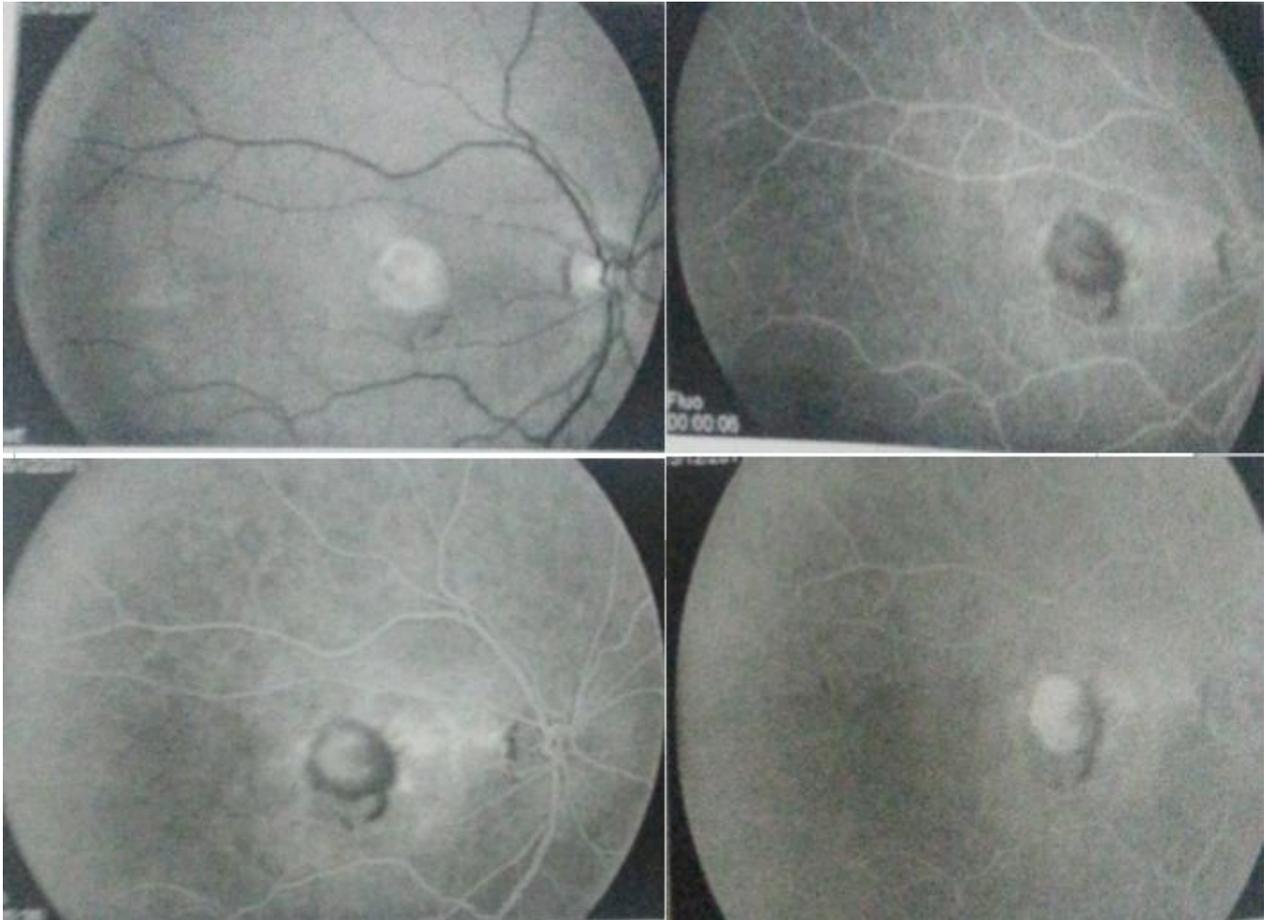


Figure 13: angiographie à la fluorescéine montrant un DEP vascularisé

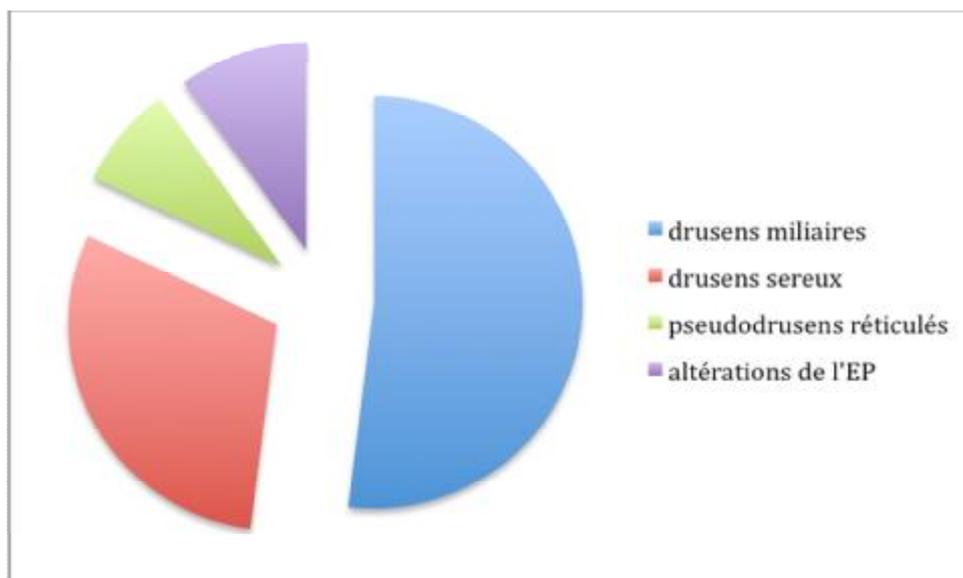
B. La tomographie en cohérence optique (OCT):

Un OCT a été réalisé chez tous nos patients avant traitement.

Tous les mois en cas de DMLA exsudative.

Après six mois en cas de drusens et de DMLA atrophique .

Les mêmes coupes étaient étudiées d'un examen à l'autre et comparées entre elles pour chaque examen.



Graphique 8 : Les différents types de drusens montrés par l'OCT

Dans 34 % l'OCT montre des drusens .

Dans 14 % des cas l'OCT montre un neovaisseau visible avec des signes exsudatifs en regard.

Dans 30 % des cas elle montre des neovaisseaux occultes NVO avec des DEP vascularisés.

Dans 20% des cas on a des lésions atrophiques.

On a diagnostiqué un cas d'anastomose chorioretinienne et un cas de déchirure de l'EP.

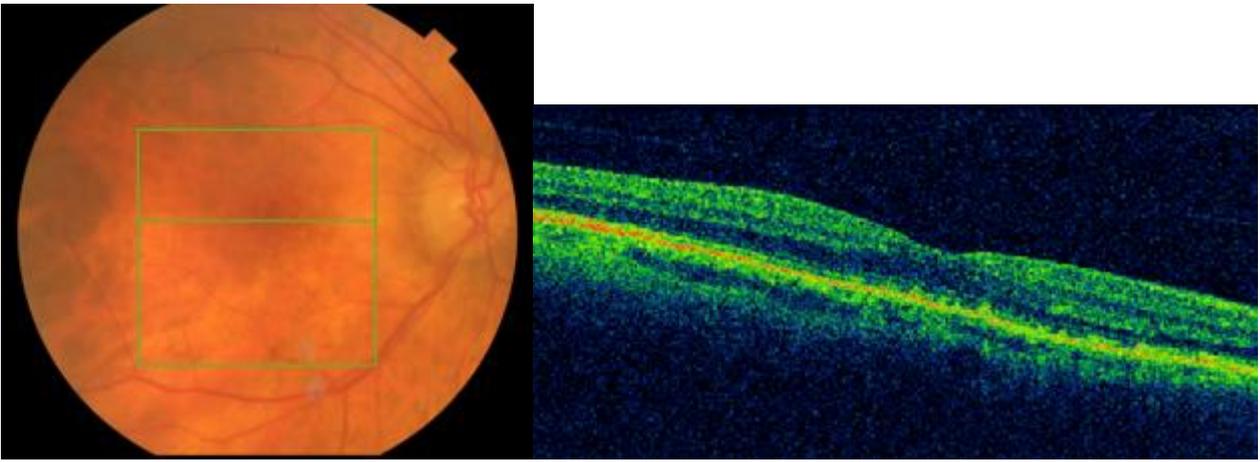


Figure 14: Rétinographie et coupe OCT montrant des pseudodrusens réticulés

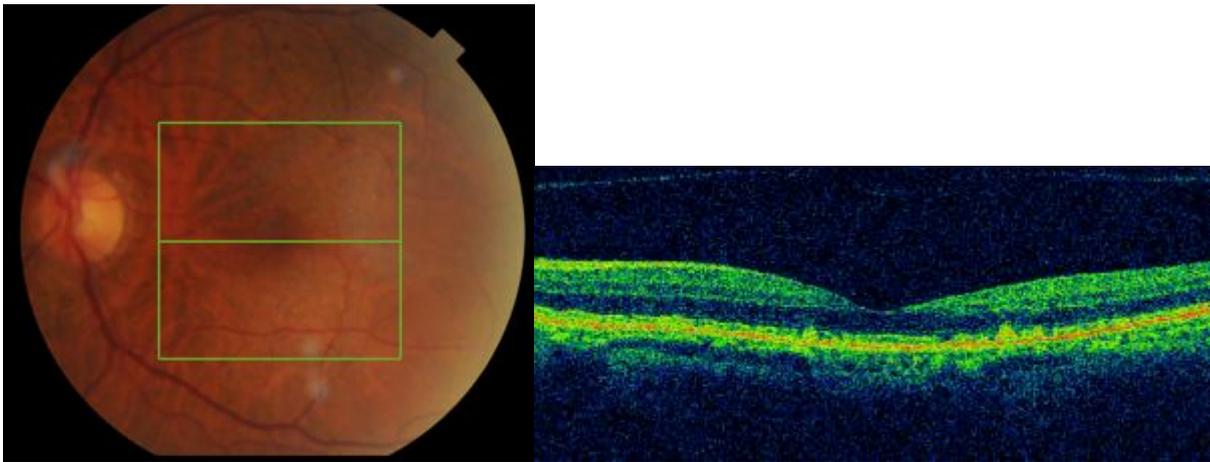


Figure 15: Rétinographie et coupe OCT montrant des drusens miliaires

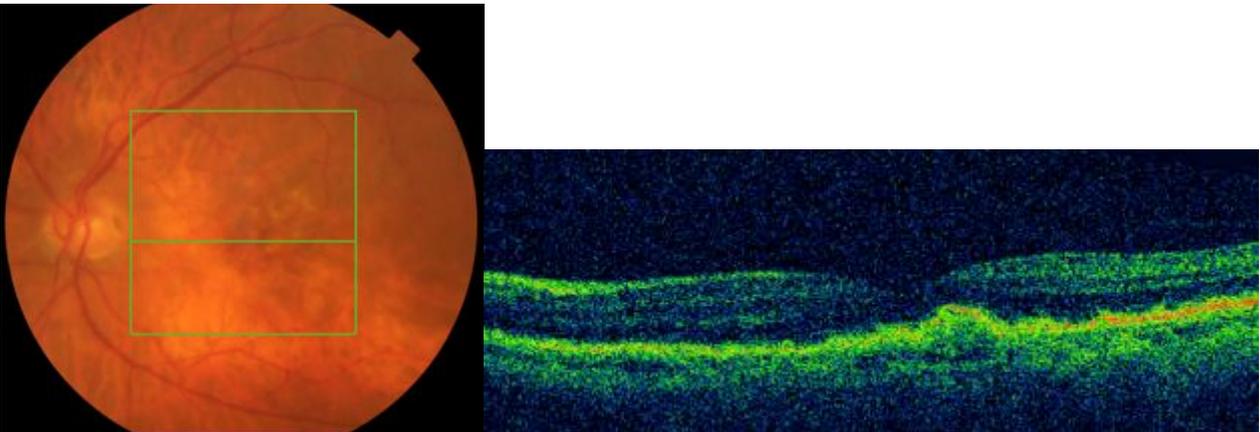


Figure 16 : Rétinographie et coupe OCT montrant des drusens séreux

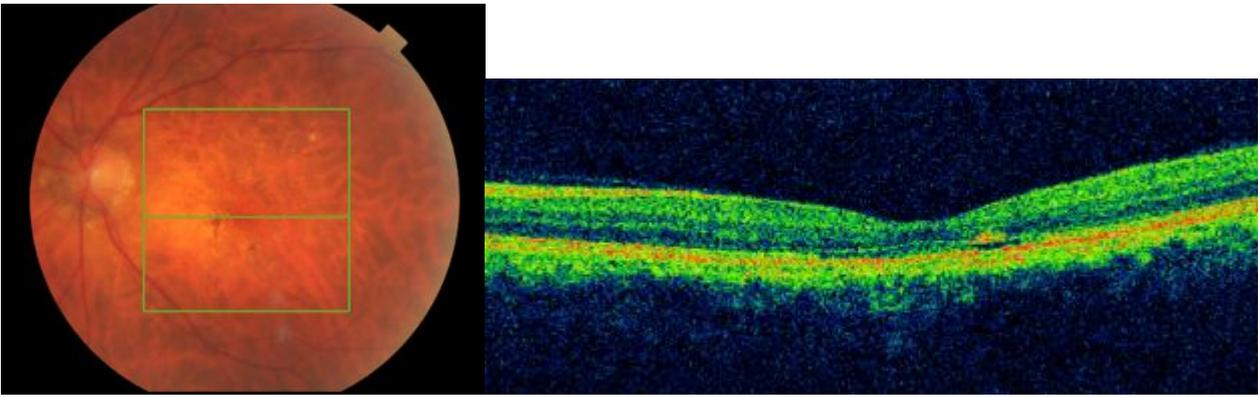


Figure 17 : Rétinographie et coupe OCT montrant des altérations de l'EP

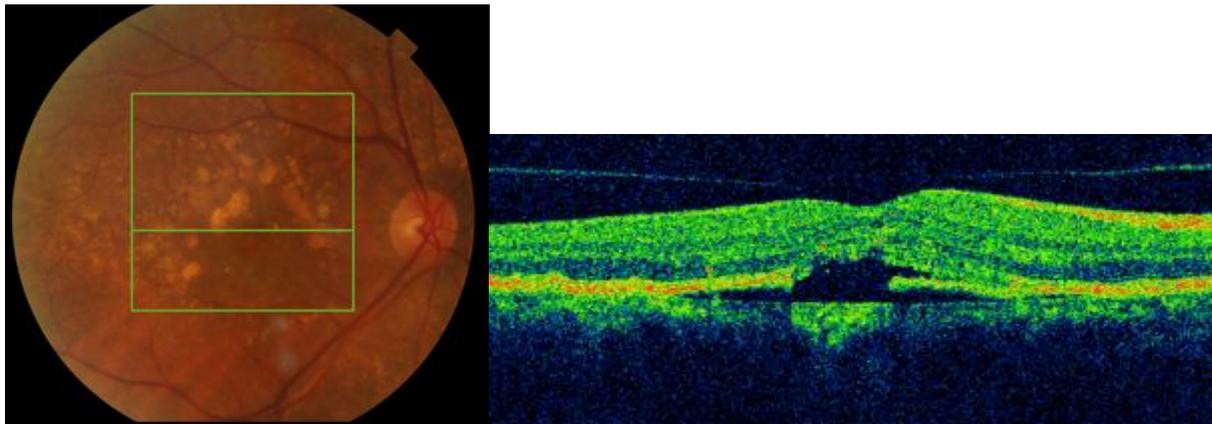


Figure 18 : Rétinographie et coupe OCT montrant une rupture de l'EP

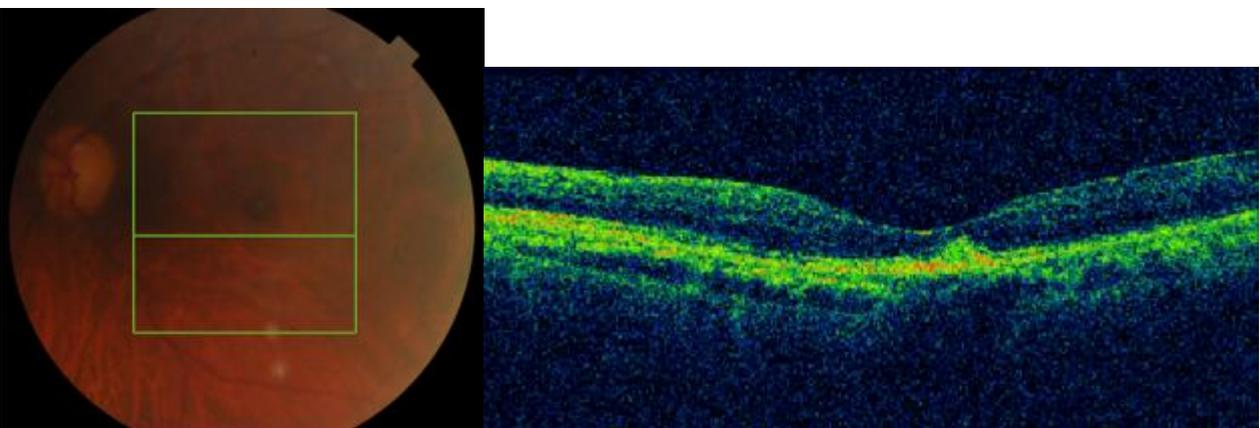


Figure 19 : Rétinographie et coupe OCT montrant une anastomose
choriorétinienne

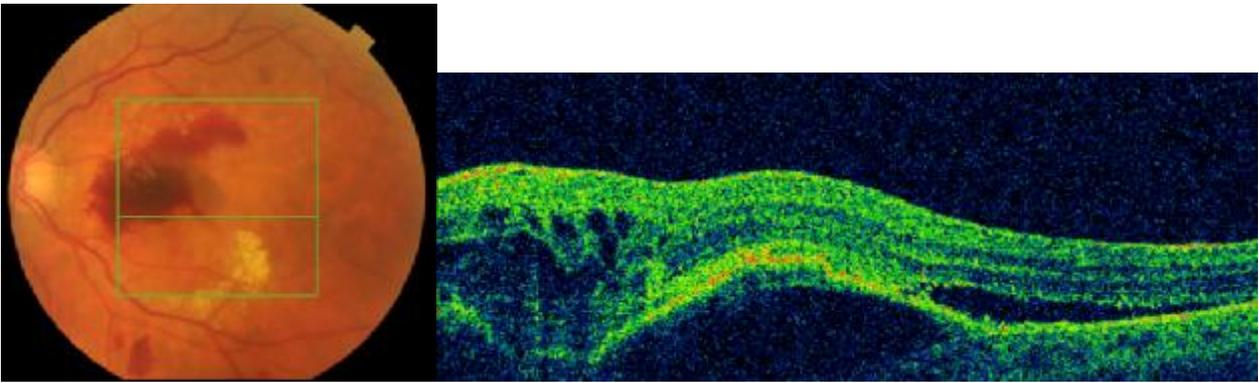


Figure 20 : Rétinographie et coupe OCT montrant un DEP vascularisé

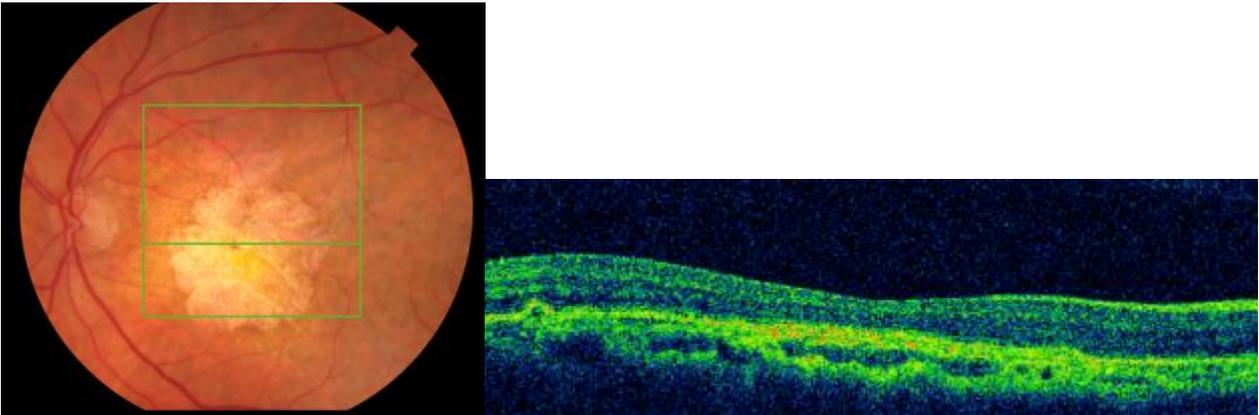
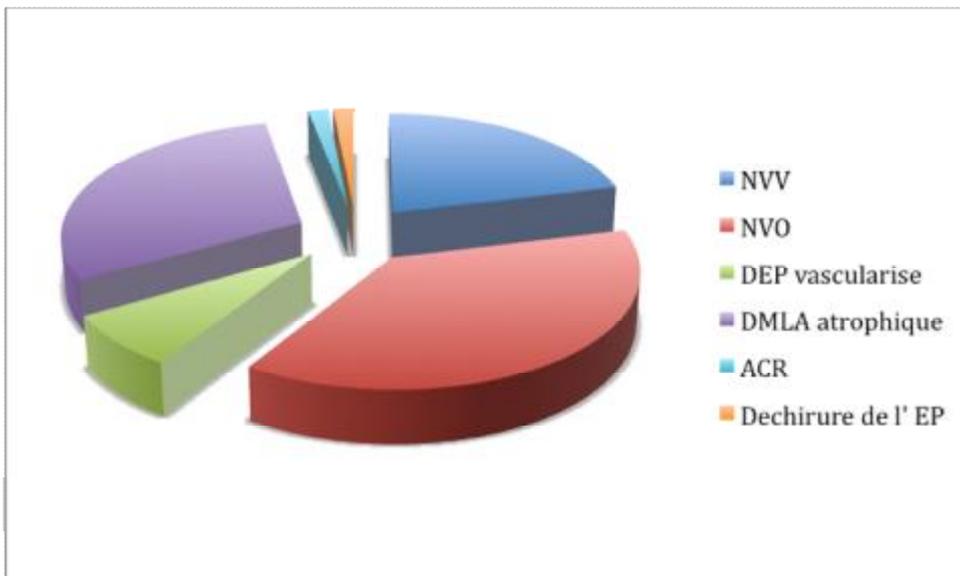


Figure 21 : Rétinographie et coupe OCT montrant une DMLA atrophique



Graphique 9 : Les différentes formes cliniques montrées par l'OCT

IV. TRAITEMENT:

A. Traitements médicaux de la DMLA :

75% de nos patients ont bénéficié d'une supplémentation en vitamines et en oligo éléments.

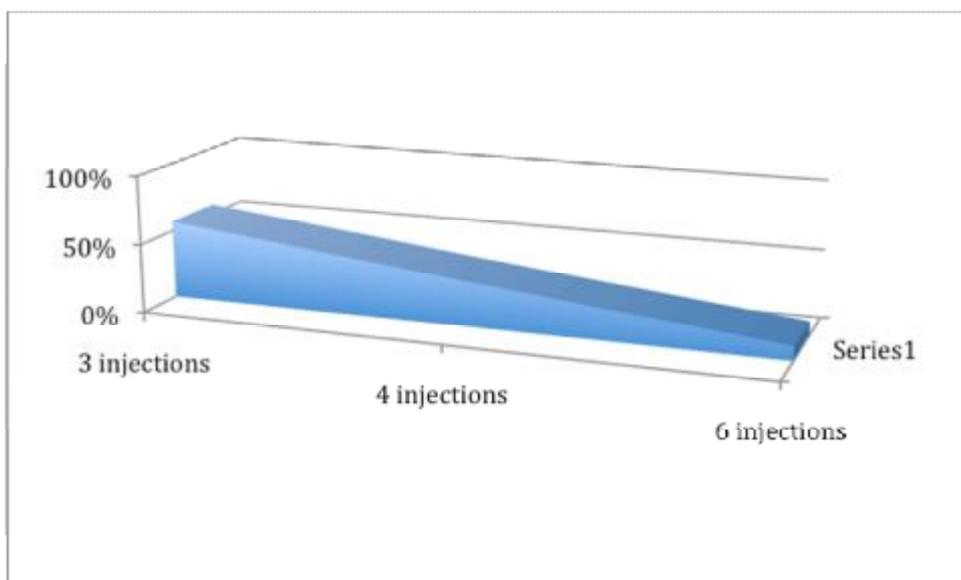
B. Les anti VEGF:

Pour la DMLA exsudative ; le traitement a consisté en une série de 3 injections intravitréennes de 1,25 mg de bevacizumab , réalisées à 1 mois d'intervalle, et évaluation par OCT après 1 mois.

Le suivi est selon le protocole PRN (Pro renata) avec controle OCT chaque mois et injection si présence de signes d'exsudation à l'OCT.

Le recul variait de 8 à 12mois.

Le nombre moyen d'injection est de 4,6.



Graphique 10 : le nombre d'injection d'anti VEGF dans la DMLA exsudative

C. L'évolution :

Un gain en acuité visuelle de 3 lignes a été noté chez 25% des cas .

L'acuité visuelle est restée stationnaire chez 50% des malades.

L'OCT a mis en évidence la normalisation de la structure fovéolaire avec fibrose du neovaisseau dans 25% des cas après la 3e injection.

Cette amélioration est progressive dans le temps et a atteint son maximum au 6e mois. Une récurrence a été observée dans 50 % des cas. Elle est survenue entre le 2eme et le 3 eme mois après la 3e injection.

Aucune complication néovasculaire n'a été notée sur les cas de DMLA atrophique.

Aucun cas d'endophtalmie n'a été observé.

Un cas de déchirure de l'EP après injection de bevacizumab a été noté dans 1 cas.

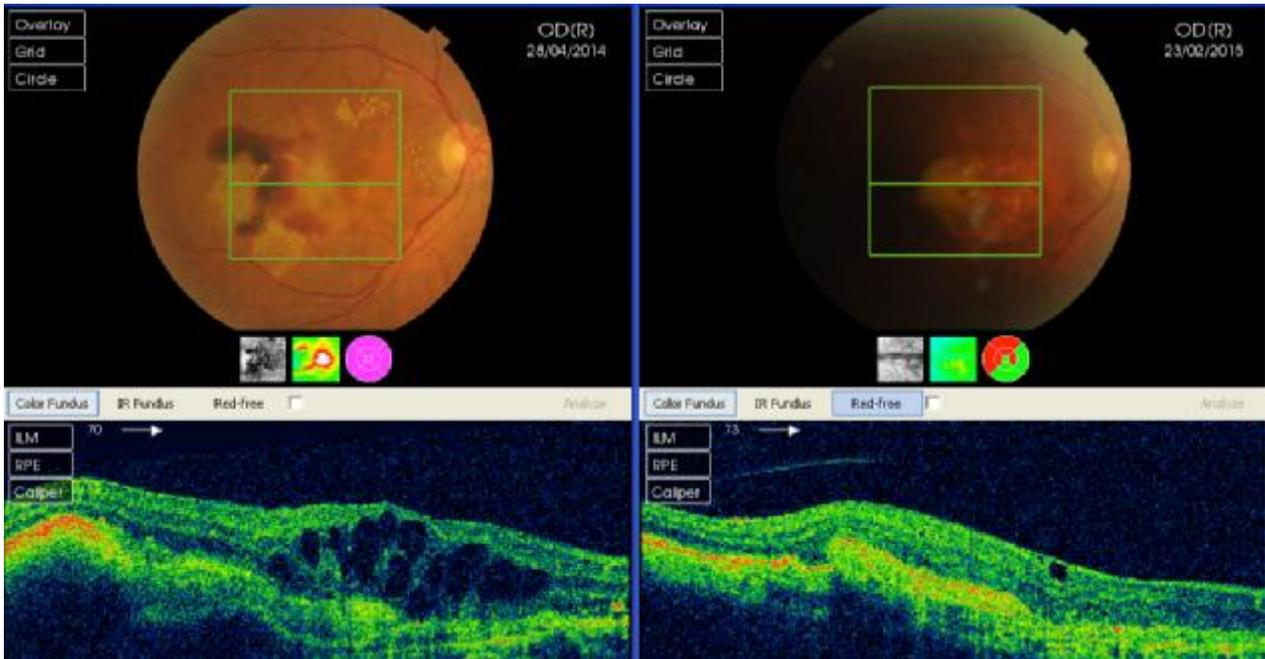


Figure 22 : Rétinographie et coupe OCT montrant une évolution d'un néovaisseau sécrétant vers une fibrose après injection d'anti VEGF

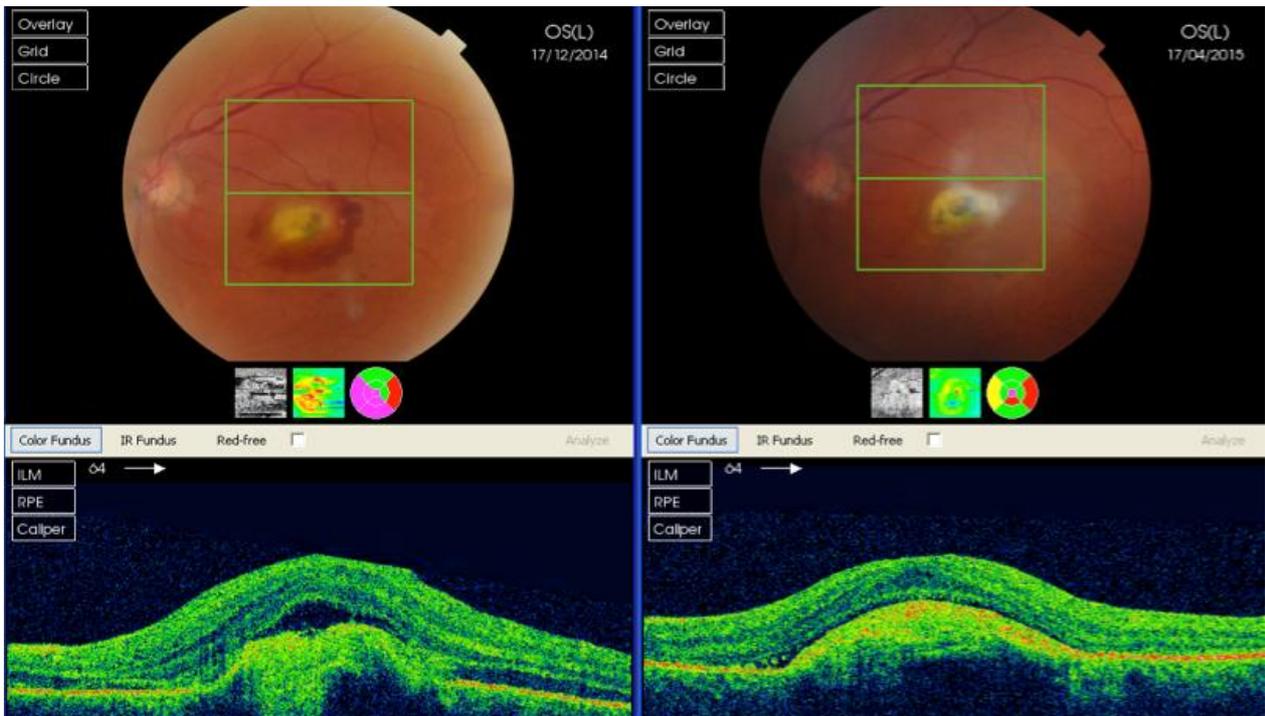


Figure 23 : Rétinographie et coupe OCT montrant une évolution d'un néovaisseau sécrétant vers une fibrose après injection d'anti VEGF

DISCUSSION

I.EPIDEMIOLOGIE :

A.Prévalence :

Les études de population menées aux États-Unis sont le National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (15), la Framingham Eye Study (FES) (16), la Chesapeake Bay Watermen Study (17), la Beaver Dam Eye Study (BDES) (18), la Baltimore Eye Survey (19), en dehors des États-Unis, ce sont la Rotterdam Study (20), en Hollande, la Blue Mountains Eye Study (BMES) (21), en Australie, la Barbados Eye Study (22), et une étude en Italie (23).

Comme cela a été mentionné plus haut, les prévalences sont variables pour tous les types de DMLA, en raison des différentes définitions. Elles sont plus cohérentes pour les stades évolués de DMLA. Pour le BDES, la prévalence de stade évolué de DMLA est de 1,6 % de la population générale, une maculopathie exsudative est présente dans au moins un œil dans 2 % de cette population, et les formes atrophiques dans 0,6 %. La prévalence des stades tardifs de DMLA est de 7,1 % chez le sujet de plus de 75 ans (18) . La troisième étude de NHANES portant sur environ 40 000 personnes âgées de plus de 40 ans met en évidence une prévalence de 9,2 %, toute forme de DMLA confondue, soit 8,5 millions de personnes aux États-Unis, parmi elles, 417 000 ont une forme sévère de DMLA (15) . Dans la Rotterdam Study, la prévalence de la DMLA est légèrement inférieure à celle retrouvée dans la Beaver Dam Eye Study (20).

B.Incidence :

La Beaver Dam Eye Study étudie l'incidence cumulative sur 5 ans de développer les stades précoces et tardifs de DMLA dans une population de plus de 3 500 adultes, âgés entre 43 à 86 ans (24). L'incidence des stades précoces croît de 3,9 % chez les sujets de 43 à 54 ans à 22,8 % chez les sujets de plus de 75 ans.

L'incidence globale des formes tardives sur 5 ans est de 0,9 %. Les sujets de plus de 75 ans ont une incidence de 5,4 % de survenue de forme tardive. La BDES a étudié sur 5 ans, puis sur 10 ans l'incidence de survenue de formes sévères chez des sujets initialement atteints de formes précoces (petits drusen et/ou anomalies de l'épithélium pigmentaire) (25).

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

Incidence de la progression de la DMLA

À partir d'une population initiale de 5 924 personnes, 4 926 ont pu être incluses dans la première étude (baseline), 3 684 dans l'étude à 5 ans et 2 764 dans l'étude à 10 ans. Les perdus de vue sont les sujets les plus âgés et ceux dont l'état général est le plus précaire (25) . Plusieurs types d'informations peuvent être extraits de cette étude :

- la progression des lésions : l'incidence des lésions d'atrophie géographique pure sur 10 ans est de 0,6 % (0,8 % pour le plus mauvais œil), une progression des lésions est présente dans 55,6 % des yeux. L'atrophie géographique n'existe pas avant 55 ans, les patients âgés de plus de 75 ans ont 9,8 fois plus de risque de développer une atrophie géographique que les sujets plus jeunes ;
- l'incidence des lésions exsudatives sur 10 ans est de 0,9 % (1,4 % pour le plus mauvais œil), allant de 0,1 % chez les sujets de moins de 55 ans à 6,8 % chez les sujets de 75 ans ou plus ;

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

Le risque de bilatéralisation

Les sujets atteints d'atrophie géographique unilatérale au moment de l'entrée dans l'étude ont un risque multiplié par 6,3 de développer une forme sévère atrophique du second œil par rapport aux sujets atteints uniquement d'une forme initiale précoce. Le risque est également accru pour les formes exsudatives unilatérales initialement. Les résultats à 5 ans de la BMES (26) et de la Rotterdam Study (27) sont comparables à ceux de la BDES, ces deux études mettent en évidence une plus grande prévalence chez les femmes par rapport aux hommes pour des formes exsudatives.

II. FACTEURS DE RISQUE :

Les facteurs de risque peuvent être séparés en facteurs inévitables comprenant l'âge et certains facteurs d'origine génétique et les facteurs évitables comprenant les facteurs environnementaux.

A. Facteurs génétiques :

Les études de jumeaux et de parent au premier degré de sujets atteints mettent en évidence un risque accru certain de développer la maladie, suggérant une prédisposition génétique (28). Ce n'est cependant qu'au cours des cinq dernières années que des progrès importants ont été réalisés pour identifier des gènes éventuellement impliqués dans le processus pathologique. De très nombreux

gènes candidats se sont révélés jouer un rôle dans le risque de transmission ou de survenue d'une DMLA. Le gène ABCR (adenosine triphosphate binding transporter protein) fut l'un des premiers identifiés. Une modification allélique de l'apolipoprotéine E, qui transporte les lipides et le cholestérol dans le système nerveux, est associée à la survenue d'accident cardio-vasculaire et à certaines rétinopathies héréditaires. Certaines études mettent en évidence un effet protecteur de l'allèle $\epsilon 4$ et un effet délétère du gène E2 (29).

Quatre publications en 2005 identifient un gène sur le chromosome 1 responsable de la production d'une protéine appelée « complement factor H » (CFH) dont la séquence d'acide aminé serait modifiée chez les sujets atteints. La CFH joue un rôle dans le contrôle du processus inflammatoire (30).

D'autres travaux sont nécessaires pour clarifier le rôle de l'inflammation et de la CFH dans la survenue d'une DMLA. Néanmoins, les données actuelles suggèrent que les sujets ayant hérité d'un parent du gène CFH modifié auraient 2 à 4 fois plus de risque de développer la pathologie, si les deux parents transmettent le gène modifié, le risque est accru de 5 à 7 fois. Les modifications du gène CFH pourraient être responsables de 20 à 50 % du risque global de développer une DMLA. Une identification des personnes à risque pourrait être proposée dans les familles de sujets atteints. Les études portant sur les aspects génétiques de la DMLA soulignent l'intérêt de définir avec précision les différents phénotypes de la maladie, le rôle des mutations de certains gènes et le rôle des facteurs environnementaux.

Plusieurs études ont fait part d'une liaison entre DMLA et la région 10q26.

Cette région comprend trois gènes très proches les uns des autres : PLEKHA1, LOC387715/ARMS2 et HTRA1. Jakobsdottir et al. (31), et Rivera et al. (32) ont été les premiers, à quelques mois d'intervalle, à rapporter l'implication d'un polymorphisme de type SNP localisé entre les gènes PLEKHA1 et HTRA1 en 10q26.

Ce SNP (rs10490924) correspond à un polymorphisme d'un gène situé sur un locus hypothétique (LOC387715) et entraîne la substitution d'une sérine en position 69 par une alanine au sein de la protéine codée par le gène. Le variant Ala69Ser constituerait donc le deuxième gène majeur de susceptibilité associé à la survenue d'une DMLA et a été ensuite identifié sous le nom de ARMS2. Il convient de rappeler que les premières études identifiant le rôle joué par le LOC387715 soulignaient la difficulté de préciser quels gènes entre les gènes PLEKHA1, LOC387715 et HTRA-1 étaient associés à la survenue d'une DMLA en raison de la proximité de ces loci.

En juillet 2005, paraît la première publication sur le LOC387715, suivie de plusieurs autres. Le variant Ala69Ser est dans ces premières études associé à un risque de DMLA multiplié par 5.

B. Facteurs non génétiques :

1. L'âge:

Comme son nom l'indique, la DMLA est liée au processus de vieillissement. . La prévalence est de 12,2 % chez les sujets de 55-64 ans, de 18,3 % chez les sujets de 65-74 ans et de 29,7 % chez les sujets de plus de 74 ans (33). Ces pourcentages incluent des sujets atteints de stades précoces sans atteinte visuelle. La prévalence de sujets souffrants d'une forme sévère (exsudative ou atrophique) de DMLA responsable d'une diminution de l'acuité visuelle est de 7,8 % après 75 ans. Toutes les études montrent que la prévalence, l'incidence et la progression de toutes les formes DMLA augmentent rapidement avec le vieillissement. Dans la Watermen Study, la prévalence des formes modérées à avancées double à chaque décennie après 60 ans (34) .

2. Le sexe:

Il n'y a pas d'évidence que les femmes soient plus atteintes que les hommes, en revanche, leur longévité accrue explique le plus grand nombre de femmes vues en consultation souffrant de DMLA. Il n'y a donc pas de risque accru chez les femmes. Cependant, la BDES et l'AREDS constatent une prévalence accrue chez les femmes pour les stades précoces de DMLA (33).

L'origine ethnique:

Il existe des variations importantes en termes de prévalence, d'incidence et de formes cliniques selon les populations (35). Entre 45 et 85 ans, selon l'étude Mesa, la prévalence de la DMLA varie selon l'origine ethnique : 2,4 % chez les sujets mélanodermes, 4,2 % chez les Hispaniques, 4,6 % chez les Asiatiques et 5,4 % chez les sujets blancs. La plus faible prévalence de la DMLA chez les mélanodermes a été confirmée dans d'autres études (36). Dans les populations caucasiennes, les prévalences de la forme exsudative et de la forme atrophique varient également selon les études. Ainsi, si la forme exsudative semble environ deux fois plus fréquente que la forme atrophique dans la population d'origine caucasienne, on observe néanmoins une majorité de formes atrophiques dans la population norvégienne (37) et islandaise (38) , ainsi que dans la population inuite du Groenland (39).

3. Le tabac :

Le tabagisme est actuellement le facteur de risque le plus consensuellement admis, avec un effet dose souvent retrouvé dans les études (40) . Il est le plus souvent associé aux formes avancées (DMLA avec néo-vaisseaux choroïdiens ou forme atrophique), et son association avec les formes débutantes n'est pas toujours établie (41) . Dans l'étude EUREYE, les fumeurs ont un risque de développer une

DMLA exsudative de 2.6 et de 4.8 pour la forme atrophique. Dans cette même étude, le risque relatif est de 1.7 pour les anciens fumeurs (41).

4. L'alcool :

Une méta-analyse publiée récemment, analysant les résultats de 5 études prospectives de cohortes et ayant inclus 136 946 sujets, montre que la consommation d'alcool (plus de 3 verres par jour) est associée à un risque relatif de 1.47 de développer une maculopathie liée à l'âge (42) . Les résultats de cette méta-analyse sur le risque de développer une DMLA associé à la consommation d'alcool ne permettent néanmoins pas de conclure. Ainsi, nous ne disposons pas de certitude sur le rôle de l'alcool dans la DMLA, probablement en raison de la difficulté de mener de telles études et de la présence de nombreux facteurs confondants tels le tabagisme ou le niveau d'éducation. Il serait logique de penser que l'alcool puisse avoir un rôle protecteur à faible dose et un effet toxique à forte dose, mais des études seront nécessaires pour préciser l'impact de l'alcool sur la maladie.

5. Les lipides sanguins:

L'hypothèse d'une probable implication du métabolisme des lipides dans la DMLA est étayée par plusieurs arguments : d'une part, le rôle de l'apolipoprotéine E comme facteur de susceptibilité génétique et le rôle majeur des lipides dans une autre pathologie liée au vieillissement, l'athérosclérose ; d'autre part, la présence d'une accumulation de lipoprotéines au cours du vieillissement dans la membrane de Bruch et la présence de lipides dans les drusen. Dans l'étude de la Blue Mountains, une augmentation des taux plasmatiques de cholestérol total est associée à un risque relatif de 1.16 de souffrir de DMLA atrophique. Le risque n'est pas significatif pour la DMLA exsudative. À l'inverse, dans l'étude de la Beaver Dam,

des niveaux élevés de cholestérol total sont associés à une diminution du risque relatif de 0.83 d'être atteint de DMLA exsudative. Le risque n'est pas significatif pour la DMLA atrophique.

6. L'hypertension artérielle:

L'hypertension artérielle est significativement associée au risque de DMLA dans différentes études (43). D'autres études ayant pris en compte ce critère ne retrouvent au contraire pas d'association significative (Beaver Dam Study, Blue Mountains Eye Study). Dans l'étude AREDS, une association significative est établie entre une HTA et la DMLA.

7. Accidents cardiovasculaires et vasculaires cérébraux:

Dans l'étude Atherosclerosis Risk in Communities, une cohorte de 15 792 hommes et femmes âgés de 45 à 64 ans ont été recrutés entre 1987 et 1989 dans 4 régions des États-Unis (Caroline du Nord, Mississippi, Minnesota et Maryland) (44) .

Parmi les patients ayant une DMLA, l'incidence cumulée à 10 ans de maladie coronarienne était de 30,9 % (4 cas/15) contre 10 % (918 cas/11 399) pour ceux ne souffrant pas de DMLA ($p=0.049$). Après ajustement pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique, la DMLA apparaît significativement associée au risque de maladie coronarienne, avec un risque relatif de 3.05.

8. L'obésité :

Le rapport N°3 de l'étude AREDS (45) , après analyse multivariée, établit une association significative entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la prévalence de la DMLA exsudative, avec un odds ratio de 1.43. La même analyse multivariée ne

démontre pas d'association significative avec la DMLA atrophique, même s'il existe une tendance allant dans le même sens.

9. Les troubles de la refraction :

Plusieurs études ont retrouvé une association significative entre hypermétropie et DMLA. Dans l'étude AREDS, une association significative apparaît entre hypermétropie et DMLA exsudative, avec un odds ratio de 2.31. Dans l'étude EDCCS (Eye Disease Case-Control Study), une association entre hypermétropie et DMLA exsudative est également établie, avec un odds ratio de 1.5 (46). Les études NHANES I, Beaver Dam, Framingham et Rotterdam, établissent également une association entre hypermétropie et MLA ou DMLA.

10. Exposition aux ultraviolets :

La lumière peut entraîner des lésions rétiniennes par des mécanismes photochimiques, photothermiques ou photomécaniques. De nombreux facteurs confondants font qu'il a été jusqu'à présent difficile de conclure à un rôle de la lumière ou des UV dans la DMLA. Ainsi, dans l'étude AREDS, l'ensoleillement apparaît initialement comme facteur de risque de DMLA, mais les résultats ne sont plus significatifs en utilisant un modèle d'analyse multivariée. De même, dans l'étude POLA, la relation entre exposition aux UV et DMLA n'a pu être établie (47).

11. Les facteurs de risques nutritionnels:

La lutéine et la zéaxanthine :

La lutéine et la zéaxanthine sont les seuls caroténoïdes retrouvés dans l'ensemble des tissus oculaires, à l'exception de la cornée, du vitré et de la sclère et

se concentrant principalement dans l'aire maculaire, dans la couche des fibres de Henlé et la plexiforme interne.

La première étude épidémiologique dans ce domaine fut la Dietary Ancillary Study of the Eye Disease Case-Control Study (EDCCS). Cette étude cas-témoin compare 356 patients ayant une DMLA à 520 témoins, les patients avec DMLA et les témoins étant issus de la même région géographique et étant âgés de 55 à 80 ans. Patients et témoins ont été répartis selon la prise alimentaire de caroténoïdes évaluée par questionnaires. Le groupe de patients situés dans le quintile le plus élevé avait 43 % de moins de risque de développer une DMLA comparativement au groupe de patients situés dans le quintile le plus bas (odds ratio 0.57; IC95 %, 0.35-0.92, P=0 .02). Cette étude précise aussi que parmi ces caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine étaient celles qui étaient le plus fortement associées à une diminution du risque (p=0.001) (48). L'étude, qui porte aussi sur les apports en vitamine C et E, ne retrouve pas d'association significative avec la DMLA.

Dans l'étude AREDS, le risque de développer une DMLA ou une MLA était inversement associé aux apports alimentaires en lutéine et zéaxanthine (49) .

Vitamine A :

La vitamine A est une vitamine liposoluble présente dans l'organisme sous forme de rétinol, rétinol, d'acide rétinoïque ou de rétinyl phosphate. Les aliments d'origine animale contiennent du rétinol, tandis que les aliments d'origine végétale contiennent des caroténoïdes.

les différentes études menées dans la DMLA semblent exclure la vitamine A comme facteur de susceptibilité ou facteur protecteur. Dans l'étude de la Blue Mountains, la comparaison de 159 cas à 1 884 témoins ne permet pas de conclure à une association significative (50).

Antioxydants et zinc :

Au niveau observationnel, des études montrent un effet protecteur de la vitamine E et du zinc dans la DMLA ou un effet dissocié pouvant être protecteur pour le zinc et à risque pour la vitamine E (51). Dans une étude française, un effet protecteur a également été mis en évidence concernant la vitamine E (52).

Acides gras polyinsaturés oméga-3 :

Une méta-analyse de Chong publiée récemment reprend les résultats des principales études publiées sur ce sujet, dont 3 études prospectives, 3 études cas-témoins et 3 études transversales (53). Dans 4 études, la consommation d'oméga-3 est associée à une diminution du risque de DMLA sévère, avec un odds ratio de 0.62 (0.48-0.82) ; dans 6 études, la consommation de poisson est associée à une diminution du risque de MLA et de DMLA sévère, avec des odds ratio respectifs de 0.76 (0.64-0.90) et 0.67 (0.53-0.85).

Il faut souligner le caractère extrêmement concordant des résultats de ces nombreuses études, mettant en évidence un effet protecteur de la consommation de poisson gras ou d'oméga-3.

III.Diagnostic clinique (54):

Syndrome fonctionnel :

Au stade de MLA, la fonction visuelle est le plus souvent conservée. Une gêne visuelle aspécifique telle qu'une sensation de brouillard peut parfois être difficile à distinguer de la gêne liée au vieillissement normal du cristallin

Au stade de DMLA exsudative, le principal élément est la baisse de la vision centrale de loin et surtout de près. La difficulté à la lecture constitue en effet un marqueur évolutif important. Le syndrome maculaire associé à la baisse d'acuité visuelle les métamorphopsies, ou des déformations telles que micropsies ou

macropsies est observé lors de la survenue de certaines complications (hémorragie intravitréenne, décollement de rétine).

Lors d'une DMLA de forme atrophique, la perte d'acuité visuelle centrale est lente, progressive, avec une gêne fonctionnelle le plus souvent indéterminée au début. La fonction visuelle peut même être conservée jusqu'à un stade avancé en cas d'épargne fovéolaire. La progression des zones d'atrophie périfovéales est responsable de petits scotomes paracentraux gênant la vision de près. Quand l'atrophie devient fovéale centrale, la baisse d'acuité visuelle est manifeste, entraînant un scotome absolu à la périmétrie. L'apparition de métamorphopsies évoque alors l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne associée, pouvant survenir dans 20 % des cas à 5 ans.

Biomicroscopie :

L'examen du fond d'oeil en biomicroscopie, après dilatation pupillaire et à l'aide d'une lentille de contact, est le premier temps de l'examen maculaire . Cette technique offre la meilleure vision stéréoscopique et constitue l'examen de référence.

Techniques d'imagerie rétinienne:

Le développement de l'imagerie rétinienne a permis d'affiner l'approche sémiologique des affections maculaires. En confrontant les différentes informations apportées par chaque examen, il est possible d'obtenir

un phénotype et une localisation précise des lésions responsables.

Clichés avant injection

Ce temps essentiel sert de base de comparaison. Les clichés couleur stéréoscopiques sont considérés comme incontournables dans toutes les études internationales. Le cliché en lumière verte (ou cliché anérythre) met

surtout en évidence les structures contenant de l'hémoglobine (vaisseaux, hémorragies). Le cliché en lumière rouge estompe au contraire les structures vasculaires et met en exergue les anomalies de l'épithélium pigmentaire (hypo- ou hyperpigmentation) et de la choroïde sous-jacente. Le cliché en lumière bleue souligne la morphologie du pigment xanthophylle, indispensable pour poser les indications thérapeutiques. Le cliché en autofluorescence permet d'apprécier les modifications de répartition de la lipofuscine et de ses produits de dégradation au sein de l'épithélium pigmentaire, dont l'accumulation semble jouer un rôle dans la pathogénie de la DMLA.

Angiographies

Deux types de colorants sont actuellement utilisés par voie intraveineuse. La fluorescéine (ou fluorescéinate de sodium) ne diffuse pas à travers la paroi des vaisseaux et capillaires rétinien normaux.

Dans la DMLA, l'hypofluorescence est surtout due à un masquage par du matériel additionnel (hémorragie, pigment, exsudats, lipofuscine,

matériel) ou plus rarement à une anomalie de perfusion vasculaire. L'hyperfluorescence peut être liée soit à un « effet fenêtre » par transmission anormale de la fluorescence, soit à une « diffusion » du colorant à

travers une paroi vasculaire anormale (par exemple celles des néovaisseaux choroïdiens), soit encore à une « accumulation » de colorant dans un espace décollé ou à une « coloration » de certaines lésions ou de certains tissus (drusen séreux,

matériel pseudovitelliforme, fibrose). L'écran normal de l'épithélium pigmentaire masque la vascularisation choroïdienne normale et anormale.

À l'inverse, l'angiographie en lumière infrarouge avec le vert d'indo- ou d'infracyanine (ICG), particulièrement avec un ophtalmoscope à balayage laser (scanning laser ophthalmoscope ou SLO), permet la visualisation de structures situées en arrière de l'épithélium pigmentaire, car celui-ci absorbe très peu la lumière infrarouge (environ 21 à 38 % contre 60 à 75 % pour la lumière fluorescente). D'autre part, l'ICG est un colorant dont la forte liaison aux protéines plasmatiques favorise la visibilité des vaisseaux choroïdiens et limite l'exsudation à travers la paroi des vaisseaux sanguins. Dans la DMLA, l'angiographie en ICG est le compagnon indispensable de l'angiographie à la fluorescéine. C'est sur l'angiographie en ICG que l'étendue, la topographie et le type du réseau néovasculaire choroïdien sont au mieux individualisés.

Tomographie en cohérence optique

L'OCT montre l'état des composants de la rétine, notamment des couches externes et en particulier les photorécepteurs. L'accumulation de fluides peut s'effectuer soit dans les espaces décollables, soit au sein du tissu rétinien. L'OCT objective aussi une déchirure de l'épithélium pigmentaire, le développement de tissu fibrovasculaire (sous la forme d'une hyperréflexivité fusiforme) ou d'une atrophie (hyperréflexivité anormale de la choroïde par atrophie de la rétine sus-jacente). D'autres signes plus discrets sont parfois mis en évidence tels que les néovaisseaux choroïdiens préépithéliaux.

IV. La Maculopathie liée à l'âge:

La MLA, stade précoce de la maladie, est caractérisée par des altérations de l'épithélium pigmentaire cliniquement décelables siégeant dans l'aire maculaire, associées ou non à des drusen. Dans la majorité des cas, l'acuité visuelle est conservée et les lésions restent stables pendant plusieurs années. Néanmoins, le risque évolutif vers les stades avancés de DMLA, que ce soit la forme néovasculaire ou atrophique, peut aller jusqu'à 50 % à 5 ans si les lésions sont bilatérales (55).

Altérations de l'épithélium pigmentaire :

Hyperpigmentations

Traduisant une métaplasie des cellules pigmentaires, les hyperpigmentations ou migrations pigmentaires révèlent des aspects variables au fond d'oeil, taches foncées (noires ou brunes), aux contours irréguliers (punctiformes ou linéaires), de tailles diverses, souvent au voisinage de zones de dépigmentations. Elles sont bien mises en évidence sur le cliché monochromatique rouge. En angiographie à la fluorescéine, les migrations pigmentaires restent sombres et hypofluorescentes, réalisant un effet masque. Les zones dépigmentées adjacentes les entourent parfois d'une hyperfluorescence par effet fenêtre. En angiographie au vert d'indocyanine, le masquage de la fluorescence sous-jacente est relatif et modéré. En OCT, elles entraînent une hyperréflexivité hétérogène et irrégulière de la couche de l'épithélium pigmentaire.

Hypopigmentations

Les plages d'hypopigmentations sont associées à une diminution du nombre de grains de mélanine dans les cellules épithéliales avec une augmentation parallèle de la lipofuscine. En biomicroscopie, on observe des

zones plus claires et pâles, mais la rétine interne est normale. En angiographie à la fluorescéine, leur hyperfluorescence sans diffusion aux temps tardifs, par effet fenêtre, permet de distinguer la fluorescence de la choriocapillaire sous-jacente. Puis, à un stade plus avancé, la choriocapillaire peut disparaître, et on observe alors de véritables plages atrophiques avec visibilité des troncs choroïdiens (56). Les clichés en autofluorescence montrent une diminution de l'autofluorescence normale en regard des plages hypopigmentées qui pourrait représenter un signe précoce et pronostique (57).

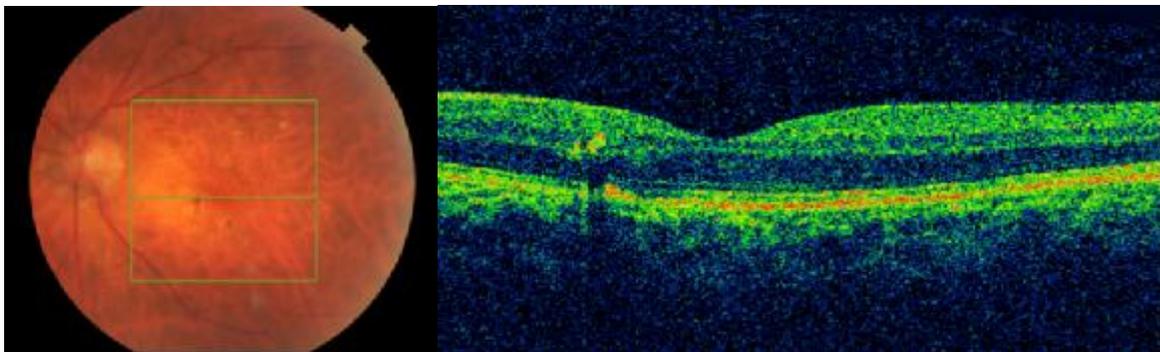


Figure 24 : Rétinographie et coupe OCT montrant des altérations de l'épithélium pigmentaire

Drusens :

Les drusen sont des dépôts de matériel extracellulaire localisés entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne de la membrane de Bruch.

Drusen miliaires

Les drusen miliaires seraient présents chez 25 à 50 % des personnes de plus de 50 ans. Selon la classification internationale, il ne font pas véritablement partie de la MLA et pourraient être considérés comme un marqueur de vieillissement

maculaire. Néanmoins, les limites entre vieillissement pathologique et MLA sont encore indistinctes.

En biomicroscopie, les drusen miliaires sont de petite taille (de diamètre inférieur à 63 μm) mais visibles cliniquement, à bords nets, souvent nombreux et de localisation temporofovéolaire. Les clichés monochromatiques en lumière verte les rendent évidents, contrairement aux clichés en lumière rouge et en autofluorescence. En angiographie à la fluorescéine, ils apparaissent plus nombreux qu'au fond d'oeil car même les drusen de taille inférieure à 25 μm se colorent. Leur hyperfluorescence précoce, par effet fenêtre, diminue ensuite parallèlement avec la fluorescence du fond choroidien. En angiographie au vert d'indocyanine, seuls les drusen de plus de 40 μm sont décelables. Leur coloration retardée augmente intensément aux temps tardifs (58).

Les drusen miliaires peuvent confluer, pouvant atteindre 250 μm . Les clichés en lumière verte mettent alors en évidence les drusen constitutifs comme des petits points brillants. L'angiographie à la fluorescéine révèle les drusen hyperfluorescents séparés les uns des autres au sein d'une plage plus étendue moins hyperfluorescente.

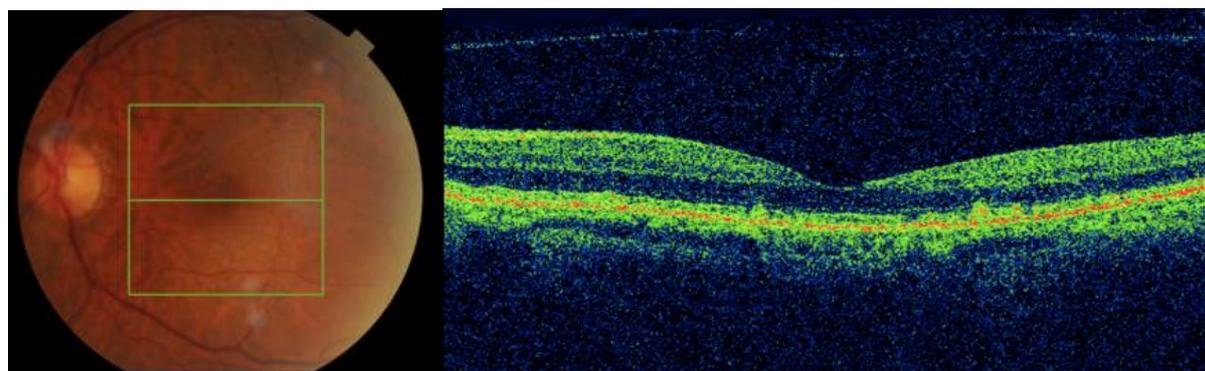


Figure 25 : Rétinographie et coupe OCT montrant des drusens miliaires

Drusen séreux

Marqueurs les plus caractéristiques de la DMLA, ils peuvent résulter de l'évolution des deux formes précédentes. En biomicroscopie, les drusen séreux sont volumineux (plus de 125 μm), saillant, de couleur jaune pâle, à contours flous, de forme irrégulière, visibles sur les clichés en lumière verte. En angiographie à la fluorescéine, les drusen séreux sont d'abord hypofluorescents puis se colorent progressivement avec une intensité variable. En angiographie au vert d'indocyanine, ils restent hypofluorescents, même aux temps tardifs, le contraste étant plus marqué avec un angiographe SLO. Ces drusen séreux sont les premiers drusen identifiables en OCT sous l'aspect de petits soulèvements de l'épithélium pigmentaire, multiples, réfléchifs, avec conservation des couches de la rétine interne en regard.

La coalescence puis la confluence de drusen séreux volumineux peuvent mener à la formation d'un soulèvement cliniquement non vascularisé appelé décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde. L'évolution des décollements de l'épithélium pigmentaire drusénoïdes peut se faire vers l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne dans 13 % des cas sur 5 ans

ou, plus fréquemment, ils laissent place à une plage atrophique dans 40 à 65 % des cas (59).

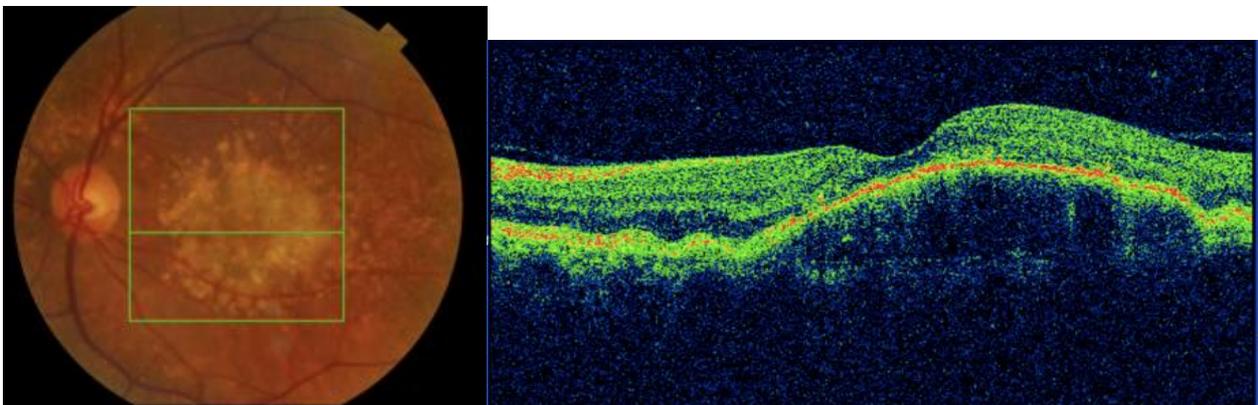


Figure 26 : Rétinographie et coupe OCT montrant des drusens séreux

Pseudodrusen ou drusen réticulés

Connus également sous le nom de drusen bleus (60), ils apparaissent sous la forme d'un réseau plan « cérébroïde » jaunâtre, principalement le long de l'arcade vasculaire temporale supérieure. Les clichés couleur les visualisent mais le contraste des clichés en lumière bleue les authentifie. Parmi les autres méthodes d'examen où ils sont indétectables, seuls les clichés tardifs en ICG permettent d'objectiver leur réseau. Ils sont associés à un risque important de néovascularisation choroïdienne.

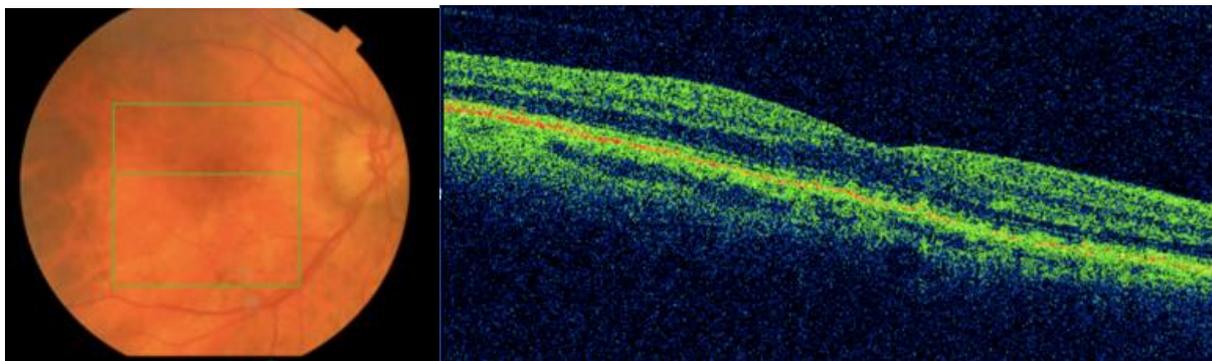


Figure 27 : Rétinographie et coupe OCT montrant des drusens bleus

V.La Dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique :

La dégénérescence maculaire atrophique constitue une des modalités évolutives majeures de la DMLA, individualisée soit sous le terme d'atrophie géographique (61), faisant référence à l'élargissement et à la coalescence progressive de petites aires périfovéolaires d'atrophie, soit sous le terme d'atrophie aréolaire (62) , faisant référence à la forme arrondie de la lésion centrale au terme de son évolution.

Des néovaisseaux, dans un tiers et parfois la moitié des cas, peuvent proliférer vers la zone avasculaire centrale lorsqu'elle est encore épargnée, à partir des bords d'une atrophie chorioretinienne centrale ou péricentrale. Cette complication néovasculaire avait été reconnue préalablement sur les examens histopathologiques.

Le pronostic visuel est directement corrélé à l'atteinte fovéolaire et à sa bilatéralisation. L'atteinte de l'acuité visuelle devient alors importante mais permet souvent, pendant quelques années, l'utilisation de l'acuité résiduelle après équipement et rééducation.

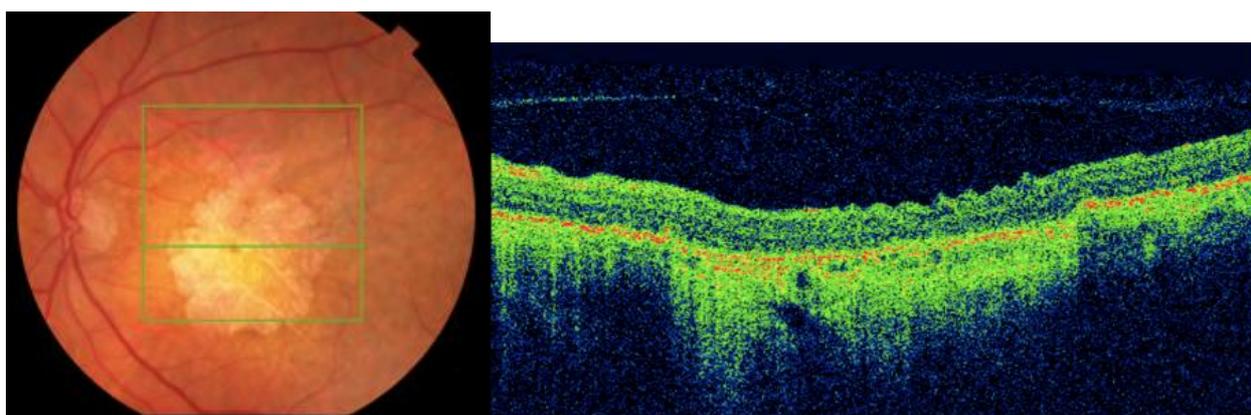


Figure 28 : Rétinographie et coupe OCT montrant une DMLA atrophique

VI.La Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative:

La forme exsudative de la DMLA est deux fois plus fréquente que la forme atrophique dans la population européenne âgée de plus de 65 ans (63). Elle est caractérisée par la prolifération de vaisseaux néoformés provenant de la choriocapillaire sous-jacente. Ces néovaisseaux suscitent une diffusion de sang et de fluide dans et sous la rétine, et ont ainsi un effet délétère sur la fonction visuelle.

Il existe deux phénotypes cliniques de la DMLA exsudative (64) : les néovaisseaux choroïdiens sous épithéliaux occultes et les néovaisseaux choroïdiens préépithéliaux visibles. L'aspect clinique, angiographique et évolutif des néovaisseaux choroïdiens est donc directement lié à leur localisation par rapport à l'épithélium pigmentaire, mais aussi à leur maturité, leur densité, et l'importance du tissu de soutien.

Néovaisseaux choroïdiens sous-épithéliaux occultes : forme majeure:

Ils représentent la forme clinique la plus fréquente et la plus typique de la DMLA exsudative (85 % des cas de diagnostic récent) (65) . Bien que pouvant être de découverte systématique, leur décompensation fonctionnelle se manifeste par l'exsudation secondaire identifiable en biomicroscopie, sur l'angiographie à la fluorescéine et en OCT, mais les néovaisseaux ne sont définis qu'en angiographie au vert d'infracyanine.

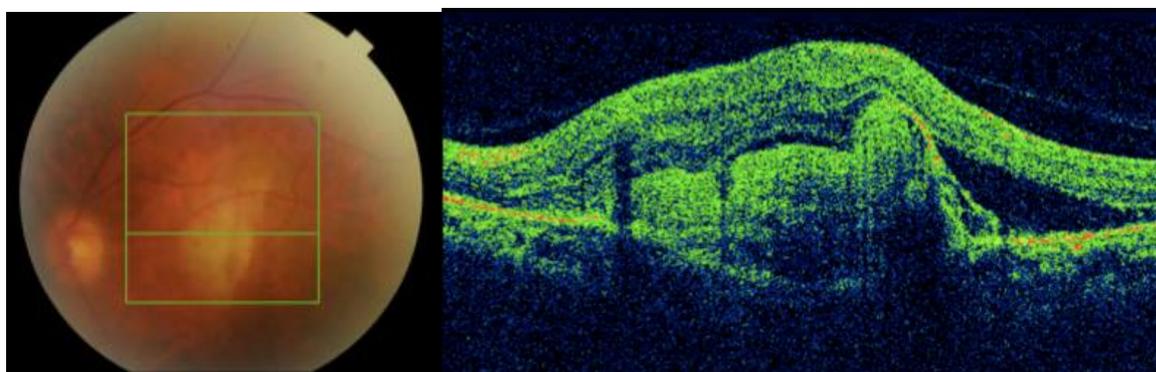


Figure 29 : Rétinographie et coupe OCT montrant un néovaisseaux choroïdiens sous-épithéliaux occultes

Néovaisseaux choroïdiens préépithéliaux visibles :

Les néovaisseaux choroïdiens sous-épithéliaux peuvent, au cours de leur évolution, franchir la membrane de Bruch puis l'épithélium pigmentaire, pour se développer dans l'espace préépithélial . Le terme de néovaisseaux « mixtes » désigne donc ces néovaisseaux à la fois visibles et occultes sur l'angiographie à la fluorescéine, et ceux-ci ont été subdivisés, sur la base des résultats du traitement par photothérapie dynamique, en néovaisseaux visibles prédominants lorsque la composante visible représente plus de 50 % de la surface de la lésion, et en néovaisseaux occultes prédominants dans le cas contraire.

Les néovaisseaux choroïdiens préépithéliaux visibles « purs » sont une forme clinique très minoritaire au sein des DMLA exsudatives, même si leur symptomatologie bruyante et leur aspect angiographique caractéristique en font la forme « vedette » de la maladie.

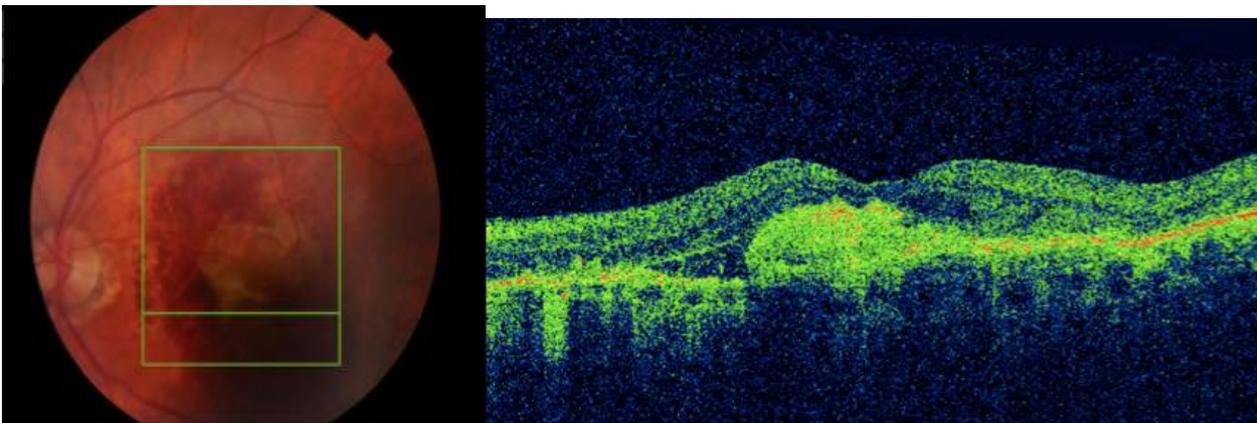


Figure 30 : Rétinographie et coupe OCT montrant un néovaisseaux choroïdiens pré épithéliaux visibles

Décollements de l'épithélium pigmentaire

Les décollements de l'épithélium pigmentaire sont intriqués avec tous les stades de l'évolution des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. Ils matérialisent d'un point de vue histologique le clivage de la membrane de Bruch, entre la

membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne de la membrane de Bruch (66) , initié par les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. Leur spectre clinique s'étend du soulèvement identifiable en OCT et en ICG au décollement fibrovasculaire ou séreux, évidents dès la biomicroscopie.

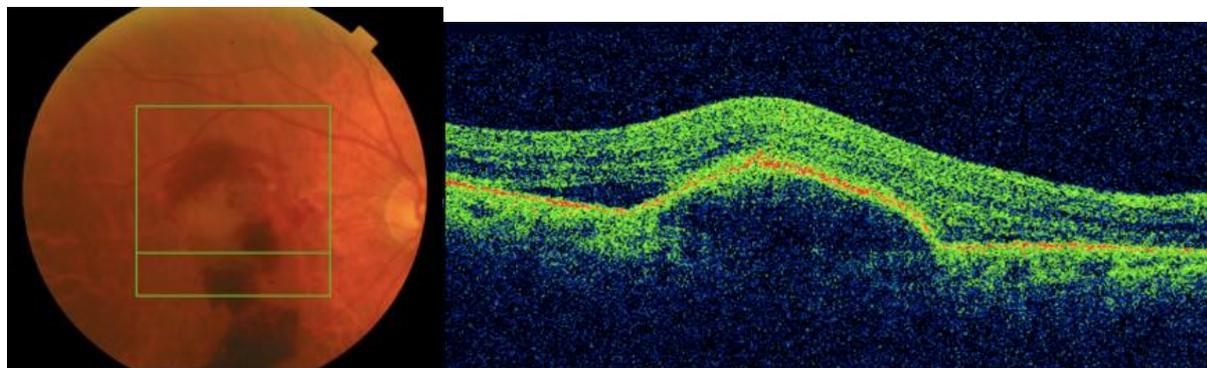


Figure 31 : Rétinographie et coupe OCT montrant un DEP vascularisé

Déchirure de l'épithélium pigmentaire :

La déchirure de l'épithélium pigmentaire est une modalité évolutive particulière, étroitement liée à l'évolution de la portion séreuse et bulleuse du décollement fibrovasculaire de l'épithélium pigmentaire. Cette complication irréversible entraîne un bouleversement majeur de l'architecture des couches rétinienne, avec un retentissement fonctionnel bruyant.

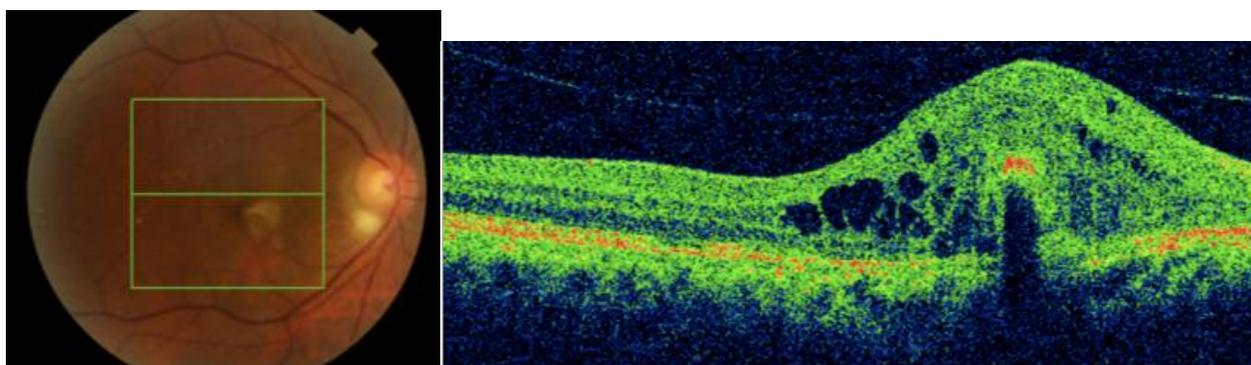


Figure 32 : Rétinographie et coupe OCT montrant une déchirure de l'EP

Anastomoses chorio-rétiniennes :

Cette forme, identifiée depuis fort longtemps dans les lésions disciformes tardives, n'a été que récemment mise en évidence dans environ 15 % des cas précoces de DMLA exsudative. Il s'agit d'une communication anormale entre la circulation rétinienne et la circulation choroïdienne, associée ou non à une néovascularisation choroïdienne. Les signes cliniques indirects faisant évoquer sa présence associent une hémorragie intrarétinienne profonde, le plus souvent extra- ou juxtafovéale, à des signes exsudatifs (exsudats profonds, oedème maculaire cystoïde, décollement séreux rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire). L'anastomose chorio-rétinienne elle-même peut être visible à l'extrémité d'un vaisseau rétinien dilaté qui change de direction à angle droit près de l'hémorragie rétinienne. Ces anastomoses apparaissent souvent dans un contexte de MLA avec drusen séreux et remaniements pigmentaires. En angiographie à la fluorescéine, l'hyperfluorescence localisée est souvent masquée aux temps précoces par l'hémorragie qui s'entoure progressivement d'une diffusion profonde du colorant (67) . La présence d'une membrane néovasculaire sousépithéliale, souvent associée, se traduit par une hyperfluorescence inhomogène tardive mal limitée. L'accumulation du colorant au sein d'un décollement de l'épithélium pigmentaire et sa diffusion au sein de logettes cystoïdes ou d'un décollement séreux rétinien sont parfois identifiables . L'angiographie au vert d'infracyanine au SLO est indispensable au diagnostic car elle révèle l'anastomose au sein de l'hémorragie. Aux temps précoces, un ou des vaisseaux rétiniens dilatés plongent et communiquent avec le réseau vasculaire choroïdien. Aux temps tardifs, l'hyperfluorescence punctiforme de l'anastomose contraste sur l'hypofluorescence du décollement de l'épithélium pigmentaire.

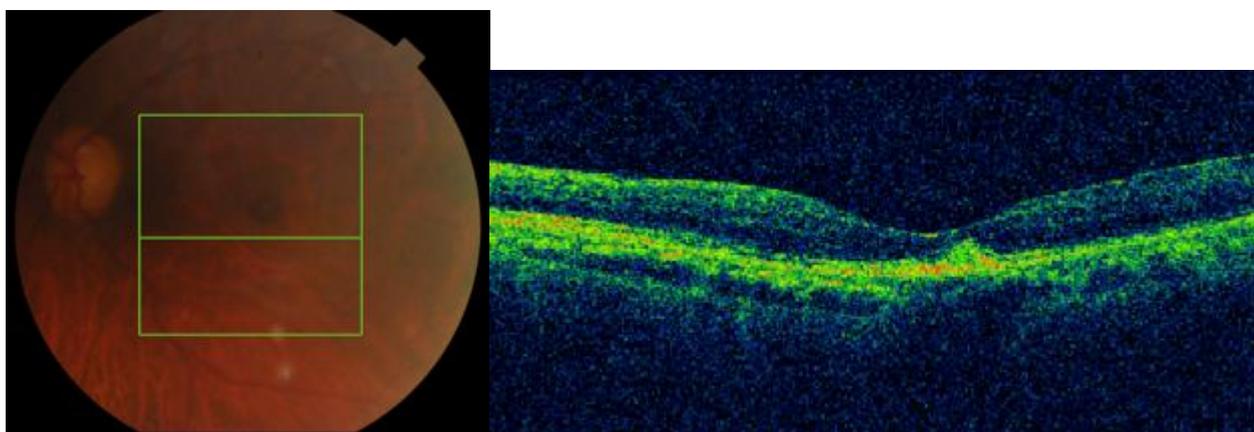


Figure 33 : Rétinographie et coupe OCT montrant une anastomose chorio-rétinienne

VII. Traitement:

A. Traitements médicaux de la DMLA :

Le rapport 8 de l'Age Related Eye Disease Study (AREDS) publié en 2001 a totalement modifié la notion de traitement médical de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), en illustrant le rôle du stress oxydatif au cours de la maladie.

Les résultats présentés dans ce rapport représentent encore actuellement le principal argument pour l'utilisation de doses importantes de micronutriments aux stades précoces de la maladie (68).

Surtout, l'étude AREDS a ouvert la voie à d'autres études validant progressivement l'intérêt des apports en lutéine et zéaxanthine pour renforcer le pigment maculaire, et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga 3 pour prévenir l'évolution de la DMLA. Une étude AREDS II est actuellement en cours pour compléter et affiner les résultats de la première étude. Le but de cette mise au point est surtout de reprendre les aspects validés concernant la micronutrition, ce qui facilite le discours au patient.

L'analyse des données relatives aux patients de l'étude AREDS dont le suivi a été poursuivi bien après la publication du rapport 8 nous apporte quelques éléments de preuve concernant les oméga 3.

Le rapport 20 de l'AREDS montre que l'apport total d'acides gras oméga 3 était associé à moins de formes néovasculaires de la DMLA de même que pour les apports en DHA (69). Une plus forte consommation de poisson était également associée à moins de formes néovasculaires de la DMLA. À l'inverse, la consommation d'acide arachidonique était associée à davantage de formes néovasculaires de la DMLA. On observe ici l'illustration d'un effet de compétition entre les oméga 3 et les oméga 6. Dans le rapport 23, les auteurs ont observé un moindre risque de progression des drusen vers une atrophie géographique chez les patients rapportant

des apports élevés en acide docosahexaénoïque (DHA) et acide eicosapentaénoïque (EPA) + DHA (70). Enfin, le rapport 30 a un intérêt particulier en raison de son caractère prospectif a montré que les sujets ayant les apports en oméga 3 les plus élevés (en moyenne 0,11 % des apports énergétiques) avaient une réduction de 30 % du risque de développer une atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens (71).

En dehors de l'AREDS, d'autres études plus récentes telles que la Blue Mountain Study (72) , l'étude Antioxydants, lipides essentiels, nutrition et maladies oculaires (ALIENOR) (73), ou l'étude Women's Health Study (74) ont aussi montré une diminution du risque de DMLA chez les hauts consommateurs d'EPA et de DHA.

En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a considéré que les études réalisées permettaient de modifier les apports nutritionnels conseillés (ANC) et de recommander un apport de DHA + EPA de 500 mg/j, tout en évitant l'excès d'acides gras oméga 6.

Depuis le début des années 2000, plusieurs études ont évalué l'intérêt de micronutriments qui n'avaient pas été inclus dans la formulation AREDS. En dehors de la lutéine et de la zéaxanthine, il s'agit principalement des vitamines du groupe B et de la vitamine D.

Les vitamines du groupe B interviennent dans le métabolisme de la méthionine. Elles modulent le métabolisme de la méthionine en homocystéine. L'étude Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS), qui comportait 5442 femmes de 40ans et plus suivies en moyenne pendant plus de sept ans, a montré une diminution de l'incidence de la MLA et de la DMLA et une diminution des taux sériques d'homocystéine chez les femmes supplémentées en vitamines du groupe B (75).

La vitamine D est classiquement associée à la minéralisation osseuse et à l'équilibre calcium/phosphore. D'autres propriétés ont été montrées, notamment un rôle antiapoptose, un rôle de défense contre les dommages oxydatifs. L'étude de Parekh publiée en 2007 avait évalué les 7752 patients de l'étude National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES III) et montré un rôle protecteur de la vitamine D vis-à-vis de la DMLA (76) . Les auteurs avaient montré que des taux plasmatiques élevés de vitamine D étaient inversement associés à la prévalence de la MLA dans cette population américaine de plus de 40ans.

Les indications actuelles introduisent un certain empirisme et font intervenir le faisceau d'arguments représenté par les études concernant la lutéine et les acides gras oméga 3. Ces aspects de prévention passent également par des règles hygiénodiététiques comportant un bon équilibre nutritionnel et l'arrêt d'un tabagisme éventuel.

Pour les stades 3 et 4 de l'AREDS, on propose habituellement une formulation AREDS demi-dose avec la lutéine substituée au β -carotène et à laquelle on ajoute des oméga 3.

Pour les stades 1 et 2, les conseils hygiénodiététiques et le traitement des facteurs de risque prennent toute leur importance. On conseille souvent une supplémentation en oméga 3 et en lutéine, même si les bases de cette supplémentation sont moins établies (77).

B. Photocoagulation des néovaisseaux :

La survenue de néovaisseaux dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative conduit, sans traitement approprié, le plus souvent à une perte rapide et majeure de la vision centrale. Jusqu'à la fin des années 1990, le seul traitement à notre disposition était la photocoagulation au laser qui aboutissait à

une destruction des néovaisseaux, mais aussi de la rétine et de la choroïde sous-jacente. La photocoagulation destructive au laser a démontré un bénéfice sur l'acuité visuelle pour les néovaisseaux choroïdiens extra- et juxtafovéolaires par rapport à l'évolution spontanée (78) . Elle demeure la première option thérapeutique dans cette rare localisation. La photocoagulation périfovéolaire reste une alternative à la photothérapie dynamique et au traitement antiangiogénique dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéaux évolués en limitant l'extension de la lésion, la taille du scotome final et en faisant disparaître les métamorphopsies. Cependant, la photocoagulation ne permet pas de traiter de façon satisfaisante les formes néovasculaires rétrofovéales.

C. Photothérapie dynamique :

La photothérapie dynamique à la vertéporfine (PDT) a ouvert une nouvelle ère thérapeutique dans la prise en charge de cette forme de DMLA exsudative dès 1999. En effet, l'injection intraveineuse d'un photosensibilisateur, la vertéporfine, activée par une lumière infrarouge de longueur d'onde adaptée, déclenche une cascade de réactions, entraînant une atteinte de l'endothélium des néovaisseaux choroïdiens suivie de leur occlusion et ainsi une destruction « plus sélective » des néovaisseaux. Son efficacité a été démontrée dans les néovaisseaux visibles prédominants avec une perte d'acuité visuelle inférieure ou égale à 15 lettres ETDRS dans 59 % des yeux traités versus 31 % dans le groupe non traité ($p < 0,001$) à 24 mois (étude TAP (79)). Une efficacité plus limitée, remise en cause actuellement, a été montrée ultérieurement pour les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes purs récemment évolutifs avec une perte d'acuité visuelle inférieure ou égale à 15 lettres ETDRS, observée dans 46 % des yeux traités versus 33 % dans le groupe non traité ($p = 0,032$) à 24 mois (étude VIP (80)). L'efficacité était plus nette lorsque la lésion était

de petite taille (≤ 4 surfaces papillaires) et le niveau d'acuité visuelle bas ($\leq 4/10$). Cependant, de nombreuses formes cliniques ne peuvent bénéficier de ces traitements et les résultats fonctionnels de la PDT sont souvent décevants à moyen terme en raison de la constitution d'une lésion gliale.

D. Les anti VEGF :

Pegaptanib de sodium

Le pegaptanib de sodium permet de réduire l'importance de la baisse d'acuité visuelle (< 15 lettres EDTRS), diminue la fréquence des baisses visuelles sévères (> 30 lettres EDTRS), limite la progression vers la cécité légale ($AV < 20/200$) et, pour une plus faible proportion de patients, permet une stabilisation, voire un gain visuel.

Ranibizumab

Le ranibizumab (Lucentis®) est un fragment d'anticorps monoclonal de souris recombinant, humanisé. Le ranibizumab est composé de deux portions : une séquence humaine destinée à diminuer l'antigénicité de la molécule et une seconde portion dérivant de la souris présentant une grande affinité pour toutes les isoformes du VEGF-A (81) .

Les études de phase I et II du ranibizumab ont permis de déterminer une dose maximale tolérée à 0,5 mg (82).

Les études MARINA (Minimally classic, occult trial of the Anti-VEGF Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD) (83) concernant les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes seuls ou prédominants (84) et ANCHOR (ANti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CHORoidal neovascularisation in AMD) pour les néovaisseaux préépithéliaux visibles prédominants (85) ont démontré qu'une injection mensuelle pendant 24 mois permettait 90 % de stabilisations de l'acuité visuelle et une amélioration dans

respectivement 33,8 % et 40,3 % des cas. L'analyse des sous-groupes a montré que les facteurs d'une bonne acuité visuelle finale étaient une bonne acuité visuelle initiale, des lésions initiales petites et le jeune âge des patients (84) . La modification du rythme des injections a été testée dans l'étude PIER (Phase III, multicenter randomized, double masked, sham Injection controlled study of the Efficacy and safety of Ranibizumab) (86) , étude prospective randomisée, contrôlée pour tous les types de néovaisseaux. Les trois premières injections de ranibizumab étaient administrées une fois par mois comme dans les études initiales, tandis que les doses suivantes l'étaient une fois tous les trois mois pendant 2 ans, comparées à des injections simulées. La stabilisation de l'acuité visuelle à 1 an était comparable aux études précédentes, mais le gain visuel obtenu lors des trois premiers mois avait totalement disparu, aboutissant même à la perte de 0,2 lettres dans le groupe traité par rapport à une perte de 16,3 lettres dans le groupe non traité (. Une seconde étude, l'étude PrONTO (Prospective Optical coherence tomography imaging of patients with Neovascular age-related macular degeneration Treated with intra-Ocular lucentis (87)) sans groupe contrôle incluant un petit nombre de patients proposait trois premières injections de ranibizumab une fois par mois puis des injections en fonction du niveau d'acuité visuelle et des aspects observés en OCT (optical coherence tomography) . À 12 mois, 5,6 injections ont été nécessaires avec une stabilisation de l'acuité visuelle dans 95 % des yeux et une amélioration dans 35 % alors qu'à 24 mois, 9,9 injections ont résulté en une augmentation de l'acuité visuelle dans 78 % des cas et une amélioration dans 43 % des cas.

L'excellente tolérance du traitement a été soulignée dans l'ensemble des études.

Les principaux effets secondaires mineurs liés au traitement par ranibizumab étaient des douleurs oculaires, des flocons vitréens, une élévation transitoire de la

pression intraoculaire. D'un point de vue systémique, il n'a pas été trouvé de différence entre les patients traités et les patients témoins, notamment au niveau de l'hypertension artérielle, de la protéinurie et des accidents thromboemboliques. Les effets secondaires indésirables graves liés à la procédure d'injection intravitréenne (endophtalmie, réaction inflammatoire uvéale, décollement de rétine, déchirures rétiniennes, hémorragies intravitréennes, blessure du cristallin, cataracte traumatique) restaient rares (moins de 1 %).

Bevacizumab (Avastin®)

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal de souris humanisé, de 148 kD, dirigé contre le VEGF dont il neutralise toutes les isoformes. Le bevacizumab est un anticorps complet possédant un fragment Fc, antigénique, et deux fragments Fab se liant au VEGF. Le poids moléculaire du bevacizumab est environ trois fois supérieur au ranibizumab et son affinité pour le VEGF est moindre.

Dans la DMLA exsudative, l'efficacité du traitement par voie intraveineuse était encourageante ,mais, en raison des effets secondaires potentiels du traitement par voie systémique, cette voie a été abandonnée au profit de la voie intravitréenne (84) .L'efficacité en injections intravitréennes a été évaluée dans de nombreuses séries limitées non randomisées avec un suivi court rapportant une amélioration de l'acuité visuelle associée à une diminution de l'épaisseur rétinienne centrale en OCT et une diminution de la diffusion sur l'angiographie à la fluorescéine .

Malgré l'aspect rassurant de tous ces résultats, il est important de souligner qu'il s'agit d'un produit qui n'a pas été développé pour l'usage intravitréen et que le traitement actuel est effectué hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Les complications liées au traitement par voie intraveineuse sont principalement des problèmes cardiovasculaires à type d'hypertension artérielle et

de troubles thromboemboliques qui ont conduit à abandonner ces voies au profit de l'injection intravitréenne.

E. Les traitements combinés :

Les anti-VEGF associés à la PDT font l'objet de plusieurs publications. L'étude FOCUS (82) randomisée de phase I/II associant PDT et ranibizumab versus PDT a montré, à 2 ans, des résultats comparables aux études MARINA et ANCHOR en termes d'amélioration ou de stabilisation d'acuité visuelle, mais n'apporte pas d'information sur la possibilité de diminuer la fréquence des injections de ranibizumab et sur la supériorité d'une monothérapie par ranibizumab.

Les études de phase III, VERITAS, associant PDT et pegaptanib de sodium ainsi que les études SUMMIT dont le bras européen s'appelle MONT BLANC associant PDT et ranibizumab sont en cours de recrutement et devraient donner des renseignements quand à l'intérêt d'associer PDT et anti-VEGF par rapport à une monothérapie seule.

F. Les nouveaux traitements de la DMLA :

VEGF-trap : L'aflibercept : Eylea

Le VEGF-trap est une protéine soluble qui agit comme un leurre de récepteur du VEGF. Cette protéine de fusion combine les domaines extracellulaires des récepteurs VEGF-R1 et VEGF-R2 associés à la partie constante Fc d'une immunoglobuline. Le VEGF-trap se lie avec une haute affinité à toutes les isoformes du VEGF-A, ce qui permet théoriquement d'utiliser la molécule à des concentrations plus basses que celle d'un anticorps. Sa durée d'action plus longue diminuerait la nécessité de fréquentes réinjections. La portion Fc permet de conférer à la protéine

des propriétés proches de celle d'un anticorps tout en réduisant son élimination et en augmentant sa demi-vie (88).

Les patients atteints de la forme humide de la DMLA seront traités par une injection par mois pendant les trois premiers mois, puis une injection tous les deux mois.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé.

Anti PDGF: FOVISTA

Les neovaisseaux augmentent l'expression du PDGF (platelet derived growth factor), le PDGF régule le fonctionnement des pericytes en augmentant leur couverture à la surface du néovaisseau.

Un anti VEGF seul ne peut pas induire la régression des néovaisseaux.

Action du FOVISTA sur les pericytes: les nouveaux vaisseaux sont plus sensibles aux anti VEGF.

Inhibition de la cascade du complément

La cascade du complément a été incriminée dans la pathogénie de la DMLA. Le C3a et C5a du complément ont été impliqués dans la croissance néovasculaire et sont un des composants des drusen séreux (89). Leur présence ainsi que celle du complexe d'attaque membranaire C5b-9 au niveau de l'épithélium pigmentaire à proximité des drusen ont conduit à l'idée de l'implication du complément dans un processus inflammatoire chronique aboutissant à un dysfonctionnement de l'homéostasie de l'épithélium pigmentaire. Certains polymorphismes du facteur H du complément prédisposent à la survenue d'une DMLA exsudative (90).

Plusieurs molécules sont en cours de développement pour inhiber la cascade du complément.

DMLA atrophique: perspectives

Fenrétinide: per os ralentirait la progression

ACU4429 (Acucela) phase 2/3

Fluocinolone (Iluvén) Phase 2

Glatiramère acétate

(Copaxone): Immunomodulateurs Phase 2/3

Sirolimus (Rapamycine) Anti infl, antiangio anti fibrose , Phase n1/2

LFG316 anti C5 phase 2

POT 4 (anti complément) Phase 1

Lampalizumab anti Facteur D (MAHALO Study) Phase 2

G. Les stratégies thérapeutiques et suivi de la DMLA :

Les Hésitations Stratégiques 2015

- Régime fixe mensuel
- 1 + PRN
- 3 + PRN
- Si PRN: simple, capé ou renforcé (3 IVT)
- Inject and extend
- Traitements d'entretien
- Traitements combinés
- Régime fixe mensuel (études MARINA et ANCHOR), dont l'efficacité est prouvée mais qui induit une inflation d'injections qui ne sont pas toutes utiles, avec un nombre proportionnel d'endophtalmies.
- Traitement à la demande ou Pro renata (PRN ; étude PrONTO) qui est actuellement de la méthode de référence dans la plupart des pays avec

des contrôles mensuels. L'efficacité est un peu moindre que le régime fixe.

- Dans les stratégies PRN, l'imagerie est au premier plan, et permet de prendre des décisions thérapeutiques, même en l'absence de symptômes
- Inject and Extend, qui est un traitement préventif des récurrences, facile d'organisation. En présence de signes cliniques et OCT exsudatifs, le patient est traité et revu à 4 semaines ; en l'absence de signes cliniques et OCT exsudatifs, le patient est quand même injecté et revu à 8 semaines.

La DMLA exsudative est une maladie chronique, l'interruption du suivi est une perte de chance.

Les alternatives existent aussi:

PRN capé (1 IVT systématique tous les 3 mois)

PRN renforcé: 2 ou 3 IVT en cas de récurrence

Stratégie différente: Inject and extend

Les anti-VEGF peuvent avoir un effet magique chez certains patients, Il existe une part d'inconnu dans la réponse thérapeutique aux anti-VEGF

Pas de facteur initial prédictif (sauf âge, vision initiale, atrophie initiale) et pas de réponse stéréotypée.

Dans notre série on a opté pour le protocole PRN chez tous nos patients.

VIII. Diagnostic différentiel et formes frontières:

Vasculopathie polypoïdale choroiidienne

Il s'agit d'une forme particulière de DMLA exsudative. Plus fréquente dans certaines ethnies (asiatique), elle représente moins de 15 % des cas de DMLA exsudative dans la population caucasienne, et certains auteurs n'hésitent plus à exclure cette pathologie du cadre nosologique de la DMLA.

À l'examen biomicroscopique, les lésions polypoïdales sont de dimensions variables, rouge orangé, sphériques, sous le plan de l'épithélium pigmentaire. Les polypes se manifestent par des complications souvent bruyantes, associant hémorragies sous-rétiniennes, décollements sérohémostatiques de l'épithélium pigmentaire et exsudats profonds. Leur localisation autour de la papille est évocatrice même si la localisation maculaire est fréquente.

En angiographie à la fluorescéine, les polypes sont souvent dissimulés par les signes exsudatifs importants qu'ils entraînent. Des dilatations anévrismales peuvent s'imprégner progressivement au cours de la séquence angiographique ou au contraire perdre leur coloration. Les néovaisseaux occultes sont soit leur complication, soit leur origine. L'angiographie au vert d'infracyanine est l'examen de choix pour visualiser ces structures vasculaires dilatées (91). Les polypes apparaissent souvent de manière retardée, uniques ou multiples, arrondis, atteignant parfois une taille de un diamètre papillaire. L'aspect tardif varie d'une hyperfluorescence avec peu de diffusion à un phénomène de wash out . En OCT, le décollement de l'épithélium pigmentaire est abrupt, saillant, en « ogive », lorsque les coupes passent par les ectasies. L'OCT objective aussi les signes exsudatifs des lésions néovasculaires éventuellement associées. La prise en charge de ces lésions est difficile et non consensuelle.

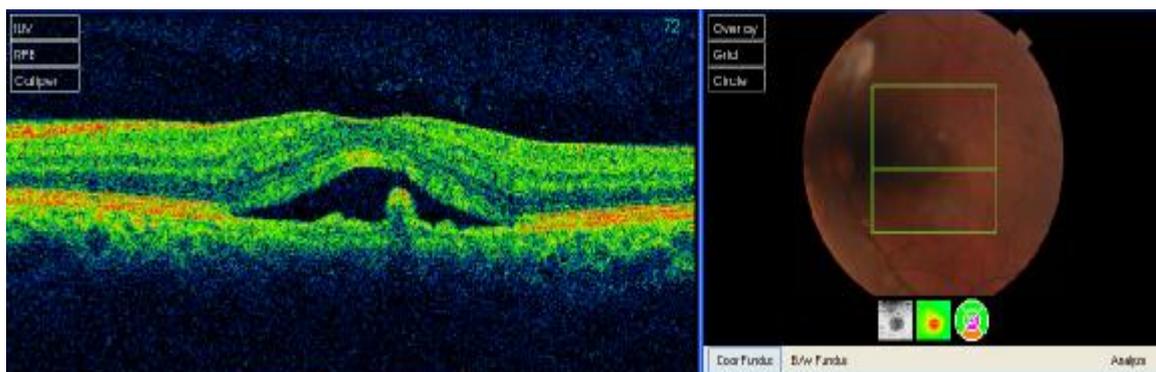


Figure 34: Rétinographie et coupe OCT montrant une vasculopathie polypoidale

Dystrophie pseudo vitelliforme De l'adulte

La dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte est une affection maculaire pouvant être héréditaire (autosomique dominante) débutant aux alentours de la quarantaine. Elle est caractérisée par le dépôt d'un matériel sous rétinien central éosinophile entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire.

L'affection est habituellement asymptomatique avant l'âge de 50 ans, sa découverte est le plus souvent fortuite lors d'un fond d'œil systématique. L'acuité visuelle moyenne de loin est généralement bien préservée au moment du diagnostic, entre 6 et 7/10. L'affection peut se compliquer de l'apparition d'une néo-vascularisation choroïdienne dont le risque est estimé de 5 à 15 %, selon les études. Il n'existe pas de traitement spécifique, la photocoagulation au laser est indiquée pour les complications néovasculaires.

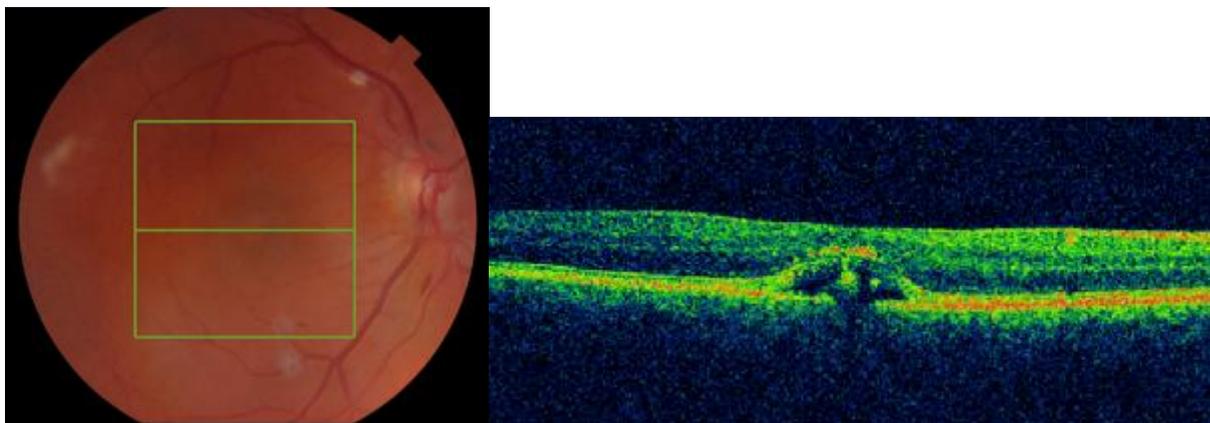


Figure 35 : Rétinographie et coupe OCT montrant une dystrophie pseudovitelliforme

CONCLUSION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une atteinte maculaire tardive multifactorielle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédisposé, et dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnementaux. Sa fréquence, croissante avec l'allongement de la durée de vie, en fait la première cause de cécité dans les pays développés chez les personnes de plus de 50 ans. La sémiologie de la DMLA a largement bénéficié des progrès de l'imagerie de la rétine et de la choroïde, et de la recherche fondamentale, qu'il s'agisse de génétique, de biochimie ou de biologie moléculaire. Il faut ainsi distinguer le stade initial de la maculopathie liée à l'âge (MLA) du stade de dégénérescence proprement dit (ou DMLA) avec ses deux formes atrophique et exsudative.

La survenue de néovaisseaux dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative conduit spontanément à une perte rapide et majeure de la vision centrale. Les seuls traitements disponibles étaient la photocoagulation au laser et la photothérapie dynamique avec vertéporfine (PDT).

L'avènement des traitements anti-VEGF a permis de traiter plus de patients avec des résultats très encourageants.

REFERENCES

1. Soubrane G et Coscas G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-249-A-20, 1998, 29 p.
2. F. Behar-Cohen, L. Kowalczyk, N. Keller et al. Anatomie de la rétine. Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Ophtalmol. 2009, 21-003-C-40.
3. Dorra Sellami, anatomie et physiologie de l'oeil. Cours de DCEM3. Université de Sfax, Faculté de Médecine de Sfax. 2008.
4. Serge Nataf. Histologie d'oeil. cours de PCEM2 université de Lyon. 135
5. Rose Thibaut, Grégoire Vincke, Eric Depiereux, Martine Raes, Atlas d'Histologie humaine. 15.
6. Arnot C., Physiologie rétinienne. Les décollements de rétine. Rapport annuel de la société française d'ophtalmologie, 2011, P12-25
7. Salmon Yves Cohen, Eric Souied. Dégénérescence maculaire liée a l'âge. Rétine. Médecine Lavoisier. 2012.
8. Verhoeff FH, Grossman HP. Pathogenesis of disciform degeneration of the macula. Arch Ophthalmol 1937 ; 18 : 561-585
9. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. III : senile disciform macular degeneration. Am J Ophthalmol 1967 ; 63 : 617-644
10. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region : a clinico-pathological study. Br J Ophthalmol 1976 ; 60 : 324-341.
11. Green WR. Age-related macular degeneration. Histopathologic studies. Ophthalmology 1993 ; 100 : 1519-1535.
12. Bird AC. Bruch's membrane changes with age. Br J Ophthalmol 1992 ; 76 : 166-168.
13. Friedman E, Smith TR. Macular diseases. Senile changes of the choriocapillaris of the posterior pole. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1965 ; 69 : 652-66.
14. Li L, Sheedlo HJ, Turner JE. Long-term rescue of photoreceptor cells in the retinas of RSC dystrophic rats by RPE cell transplant. Prog Brain Res 1990 ; 82 : 179-185.
15. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy: third national health and nutrition examination survey. Ophthalmology, 1995;102:371-81.
16. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph. Surv Ophthalmol, 1980;24:335-61.

17. Bressler NM, Bressler SB, West SK, *et al.* The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*, 1989;107:847-52.
18. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1992;99:933.
19. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, *et al.* Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*, 1999;106:1049-55.
20. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, *et al.* The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 1995;102:205-10
21. Mitchell P, Smith W, Attebo K, *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1995;102:1450-60.
22. Schachat AP, Hyman L, Leske C, *et al.* features of age-related macular degeneration in a black population. *Arch. Ophthalmol*, 1995;113:728-35.
23. Pagliarim S, Moramarco A, Wormald RPL, *et al.* Age-related macular disease in rural Southern Italy. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115:616-22.
24. Klein R, Klein BE, Jensen SC, *et al.* The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1997;104:7-21.
25. Klein R, Klein BE, Tomany SC, *et al.* Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2002;10:1767-79
26. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, *et al.* Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2002;190:1092-7.
27. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, *et al.* The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:519-26.
28. Piguet B, Wells JA, Palmvan IB, *et al.* Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment. *Br J Ophthalmol*, 1993;77:400-3.
29. Zaperi S, Branham KE, Li M, *et al.* Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*, 2005; 77:149-53.

30. Hains JL, Hauser MA, Schmidt S, *et al.* Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 2005;308:419-21.
31. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:389-407.
32. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, *et al.* Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005; 14:3227-36.
33. Eye Diseases prevalence research group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:564-72.
34. Bressler NM, Bressler SB, West SK, *et al.* The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*,1989;107:847-52.
35. Klein R., Peto T., Bird A., Vannewkirk M.R. The epidemiology of age-related macular degeneration *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 486-495.
36. Schachat A.P., Hyman L., Leske M.C., Connell A.M., Wu S.Y. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 728-735.
37. Bjornsson O.M., Syrdalen P., Bird A.C., Peto T., Kinge B. The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population: the Oslo Macular study *Acta Ophthalmol Scand* 2006 ; 84 : 636-641.
38. Jonasson F., Arnarsson A., Peto T., Sasaki H., Sasaki K., Bird A.C. 5-year incidence of age-related maculopathy-Reykjavik Eye study *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 132-138.
39. Rosenberg T. Prevalence and causes of blindness in Greenland *Arctic Med Res* 1987 ; 46 : 13-17.
40. Mitchell P., Wang J.J., Smith W., Leeder S.R. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120 : 1357-1363.
41. Chakravarthy U., Augood C., Bentham G.C., de Jong P.T., Rahu M., Seland J., *et al.* Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1157-1163.

42. Chong E.W., Kreis A.J., Wong T.Y., Simpson J.A., Guymer R.H. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 707-715.
43. Fraser-Bell S., Wu J., Klein R., Azen S.P., Hooper C., Foong A.W., et al. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 308-316.
44. Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD; AREDS Research Group. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 13. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:716-26.
45. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107:2224-32.
46. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1992;110:1701-8.
47. Delcourt C., Carrière I., Ponton-Sanchez A., Fourrey S., Lacroux A., Papoz L., et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) study *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 1463-1468.
48. Seddon J.M., Ajani U.A., Sperduto R.D., Hiller R., Blair N., Burton T.C., et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group *JAMA* 1994 ; 272 : 1413-1420.
49. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:1225-32.
50. Flood V., Smith W., Wang J.J., Manzi F., Webb K., Mitchell P. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 2272-2278.

51. Tan J.S., Wang J.J., Flood V., Rochtchina E., Smith W., Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 334-341.
52. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1417-36.
53. Chong E.W., Kreis A.J., Wong T.Y., Simpson J.A., Guymer R.H. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 826-833.
54. Algvere P, Berglin R, Gouras P, Sheng Y. Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 ; 232 : 707-716
55. Schatz H., McDonald H.R. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss *Ophthalmology* 1989 ; 96 : 1541-1551.
56. Klein R., Davis M.D., Magli Y.L., Segal P., Klein B.E., Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 1128-1134.
57. Schmitz-Valckenberg S., Bindewald-Wittich A., Dolar-Szczasny J., Dreyhaupt J., Wolf S., Scholl H.P., et al. Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration Study Group Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006 ; 47 : 2648-2654.
58. Arnold J.J., Quaranta M., Soubrane G., Sarks S.H., Coscas G. Indocyanine green angiography of drusen *Am. J. Ophthalmol.* 1997 ; 124 : 344-356.
59. Roquet W., Roudot-Thoraval F., Coscas G., Soubrane G. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration *Br. J. Ophthalmol.* 2004 ; 88 : 638-642.

60. Cohen S.Y., Creuzot-Garcher C., Darmon J., Desmettre T., Korobelnik J.F., Levrat F., et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration *Br. J. Ophthalmol.* 2007 ; 91 : 1173-1176.
61. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973 ; 90 : 206-217
62. Green WR. Age-related macular degeneration. Histopathologic studies. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1519-1535.
63. Augood C.A., Vingerling J.R., de Jong P.T., Chakravarthy U., Seland J., Soubrane G., et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE) *Arch. Ophthalmol.* 2006 ; 124 : 529-535
64. Soubrane G. Les DMLAs. Rapport de la Société française d'ophtalmologie Paris: Masson (1987).
65. Haddad W.M., Coscas G., Soubrane G. Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age related macular degeneration *Br. J. Ophthalmol.* 2002 ; 86 : 663-669.
66. Green W.R., McDonnell P.J., Yeo J.H. Pathologic features of senile macular degeneration *Ophthalmology* 1985 ; 92 : 615-627.
67. Kuhn D., Meunier I., Soubrane G., Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments *Arch. Ophthalmol.* 1995 ; 113 : 1392-1398.
68. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
69. SanGiovanni J.P., Chew E.Y., Clemons T.E., Davis M.D., Ferris F.L., Gensler G.R., et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No.20 *Arch Ophthalmol* 2007 ; 125 : 671-679.
70. SanGiovanni J.P., Chew E.Y., Agron E., Clemons T.E., Ferris F.L., Gensler G., et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report No. 23 *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 1274-1279.

71. Sangiovanni J.P., Agron E., Meleth A.D., Reed G.F., Sperduto R.D., Clemons T.E., et al. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study *Am J Clin Nutr* 2009 ; 90 : 1601-1607.
72. Tan J.S., Wang J.J., Flood V., Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 656-665.
73. Merle B., Delyfer M.N., Korobelnik J.F., Rougier M.B., Colin J., Malet F., et al. Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 6004-6011.
74. Christen W.G., Schaumberg D.A., Glynn R.J., Buring J.E. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women *Arch Ophthalmol* 2011 ; 129 : 921-929.
75. Lawrenson J.G., Evans J.R. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
76. Parekh N., Chappell R.J., Millen A.E., Albert D.M., Mares J.A. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994 *Arch Ophthalmol* 2007 ; 125 : 661-669.
77. T. Desmettre, J.-M. Lecerf. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. EMC - Ophtalmologie 2013;10(2):1-11 [Article 21-249-A-25].
78. Group M.P.S. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials *Arch. Ophthalmol.* 1994 ; 112 : 500-509.
79. Bressler N.M. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2 *Arch. Ophthalmol.* 2001 ; 119 : 198-207.

80. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2 *Am. J. Ophthalmol.* 2001 ; 131 : 541-560.
81. Muller Y.A., Chen Y., Christinger H.W., Li B., Cunningham B.C., Lowman H.B., et al. VEGF and the Fab fragment of a humanized neutralizing antibody: crystal structure of the complex at 2.4 Å resolution and mutational analysis of the interface *Structure* 1998 ; 6 : 1153-1167.
82. Heier J.S., Antoszyk A.N., Pavan P.R., Leff S.R., Rosenfeld P.J., Ciulla T.A., et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006.
83. Kaiser P.K., Brown D.M., Zhang K., Hudson H.L., Holz F.G., Shapiro H., et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results *Am. J. Ophthalmol.* 2007 ; 144 : 850-857.
84. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration *N. Engl. J. Med.* 2006 ; 355 : 1419-1431.
85. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., Soubrane G., Heier J.S., Kim R.Y. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration *N. Engl. J. Med.* 2006 ; 355 : 1432- 1444.
86. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., Yue H., Ianchulev T., Schneider S., et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 239-248.
87. Fung A.E., Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Dubovy S.R., Michels S., Feuer W.J. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration *Am. J. Ophthalmol.* 2007.
88. Economides A.N., Carpenter L.R., Rudge J.S., Wong V., Koehler-Stec E.M., Hartnett C., et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action *Nat. Med.* 2003 ; 9 : 47-52.

89. Johnson L.V., Leitner W.P., Staples M.K., Anderson D.H. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration *Exp. Eye Res.* 2001 ; 73 : 887-896.
90. Nozaki M., Raisler B.J., Sakurai E., Sarma J.V., Barnum S.R., Lambris J.D., et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006 ; 103 : 2328-2333.
91. Spaide R.F., Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Sorenson J., Orlich D.A. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy *Retina* 1995 ; 15 : 100-110.