

# TRAITEMENTS ACTUELS ET FUTURS DE LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

*Claire VEROUGSTRAETE\**

---

## PLAN

1. La photocoagulation au laser
  - 1.1. Photocoagulation dont l'efficacité a été prouvée par étude randomisée.
    - a. Néovaisseaux type visible extrafovéolaires
    - b. Néovaisseaux type visible juxtafovéolaires
    - c. Néovaisseaux rétrofovéolaires
  - 1.2. Photocoagulation dont l'efficacité n'a pas été prouvée par étude randomisée.
    1. Décollement de l'épithélium pigmentaire
    2. Photocoagulation partielle des néovaisseaux
      - a. néovaisseaux péripapillaires étendus
      - b. secteurs actifs de la membrane néovasculaire
      - c. vaisseaux nourriciers de la membrane néovasculaire
      - d. Néovaisseaux occultes
2. Les traitements expérimentaux alternatifs
  - 2.1. Radiothérapie
  - 2.2. Thérapie photodynamique
  - 2.3. Chirurgie maculaire
    - a. extraction de la membrane néovasculaire
    - b. extraction de la membrane et greffe d'épithélium pigmentaire
    - c. translocation rétinienne
  - 2.4. Thérapie pharmacologique
3. La prévention
  - 3.1. Tabac et problèmes cardiovasculaires
  - 3.2. Traitements diététiques
    - vitamines antioxydantes
    - lutéine, zéaxanthine
    - zinc
  - 3.3. Pentoxifylline
  - 3.4. Protection contre la lumière
  - 3.5. Chirurgie de la cataracte
  - 3.6. Photocoagulation des drusens maculaires
4. Génétique
5. Conclusion

.....

\* Centres Hospitaliers Universitaires Brugmann et Saint-Pierre, 4 Pl. A. Van Gehuchten, B-1020 Bruxelles.

received: 01.04.99  
accepted: 03.05.99

## INHOUD

1. Laserbehandeling
  - 1.1. Photocoagulatie met bewezen doeltreffendheid door dubbelblind studies
    - a. Klassieke extrafoveolaire subretinale neovascularisatie
    - b. Klassieke juxtafoveolaire subretinale neovascularisatie
    - c. Retrofoveolaire subretinale neovascularisatie
  - 1.2. Photocoagulatie met doeltreffendheid niet bewezen door dubbelblind studies
    1. Pigment epitheel loslating
    2. Gedeeltelijke photocoagulatie
      - a. verspreide peripapillaire neovascularisatie
      - b. actieve delen van het neovasculair membraan
      - c. voedingsvaten van het neovasculair membraan
    3. Occulte neovascularisatie
2. Alternatieve experimentele behandelingen
  - 2.1. Radiotherapie
  - 2.2. Photodynamische therapie
  - 2.3. Maculaire chirurgie
    - a. extractie van het neovasculair membraan
    - b. extractie van het membraan met pigment epitheel enting
    - c. retinale translocatie
  - 2.4. Pharmacologische behandeling
3. Preventie
  - 3.1. Roken en cardiovasculaire problemen
  - 3.2. Diëtische behandeling
    - antioxyderende vitamines
    - luteïne, zeaxanthine
    - zink
  - 3.3. Pentoxifylline
  - 3.4. Lichtbescherming
  - 3.5. Cataract chirurgie
  - 3.6. Photocoagulatie van maculaire drusen
4. Genetica
5. Conclusie

## MOTS CLES

Dégénérescence maculaire liée à l'âge, néovaisseaux sous-rétiniens, photocoagulation, traitement, radiothérapie, thérapie photodynamique, chirurgie maculaire.

## PLAN

1. Laser photocoagulation
  - 1.1. Photocoagulation with benefit proven by randomized trial
    - a. Classical extrafoveolar subretinal new vessels
    - b. Classical juxtafoveolar subretinal new vessels
    - c. Subfoveal subretinal new vessels
  - 1.2. Photocoagulation with benefit not proven by randomized trial
    1. Pigment epithelium detachment
    2. Sectorial photocoagulation
      - a. extensive peripapillary subretinal new vessels
      - b. active sectors of subretinal new vessels
      - c. feeding vessels of subretinal new vessels
    3. Occult subretinal new vessels
2. Experimental alternative treatments
  - 2.1. Radiotherapy
  - 2.2. Photodynamic therapy
  - 2.3. Macular surgery
    - a. neovascular membrane extraction
    - b. neovascular membrane extraction and pigment epithelium graft
    - c. retinal translocation
  - 2.4. Pharmacological therapy
3. Prevention
  - 3.1. Smoking and cardiovascular problems
  - 3.2. Dietetic treatments
    - antioxydant vitamines
    - lutein, zeaxanthin
    - zinc
  - 3.3. Pentoxifyllin
  - 3.4. Light protection
  - 3.5. Cataract surgery
  - 3.6. Photocoagulation of macular drusen
4. Genetics
5. Conclusion

## KEY WORDS

Age related macular degeneration, subretinal new vessels, photocoagulation, treatment, radiotherapy, photodynamic therapy, macular surgery.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la cause la plus fréquente de cécité après 65 ans dans les pays industrialisés, et l'incidence de la maladie augmente actuellement en Occident (42) et au Japon (155), non seulement en raison du vieillissement de la population, mais probablement aussi en relation avec les conditions de vie dans ces pays.

La perte visuelle est due soit à l'atrophie maculaire (dégénérescence sèche), soit aux conséquences destructrices de néovaisseaux sous-rétiniens (NVSR). La DMLA sèche est plus fréquente (90% des cas), mais les complications néovasculaires entraînent les déficits visuels les plus graves (45), et la bilatéralité de la maladie est fréquente (16,103).

Le coût social de la DMLA est énorme et de nombreuses pistes thérapeutiques ont été explorées.

## **1. LA PHOTOCOAGULATION AU LASER DES DMLA NEOVASCULAIRES**

### **1.1. PHOTOCOAGULATION DES NVSR DONT L'EFFICACITE A ETE PROUVEE PAR ETUDE RANDOMISEE**

#### **A. NEOVAISSEAUX SOUS-RETINIENS DE TYPE VISIBLE, EXTRAFOVEOLAIRES (SITUÉS À PLUS DE 200 $\mu$ DE LA FOVÉOLA).**

La preuve de l'efficacité de la photocoagulation à l'argon des néovaisseaux visibles extrafovéolaires a été apportée en 1982 par 3 études randomisées à Créteil (29), Londres (113) et aux Etats-Unis (97). L'effet thérapeutique favorable (Fig. 1) a été confirmé après 5 ans de suivi (101).

#### **B. NEOVAISSEAUX SOUS-RETINIENS DE TYPE VISIBLE, JUXTAFOVEOLAIRES**

La preuve de l'efficacité de la photocoagulation au krypton des NVSR situés à moins de 200  $\mu$  de la fovéola a été apportée en 1990 (99) et a été confirmée après 5 ans de suivi

(105). Cependant dans ce groupe, les patients hypertendus se retrouvent ultérieurement fréquemment dans le groupe de ceux qui ont des néovaisseaux rétrofovéolaires, à cause de la fréquence des récurrences néovasculaires.

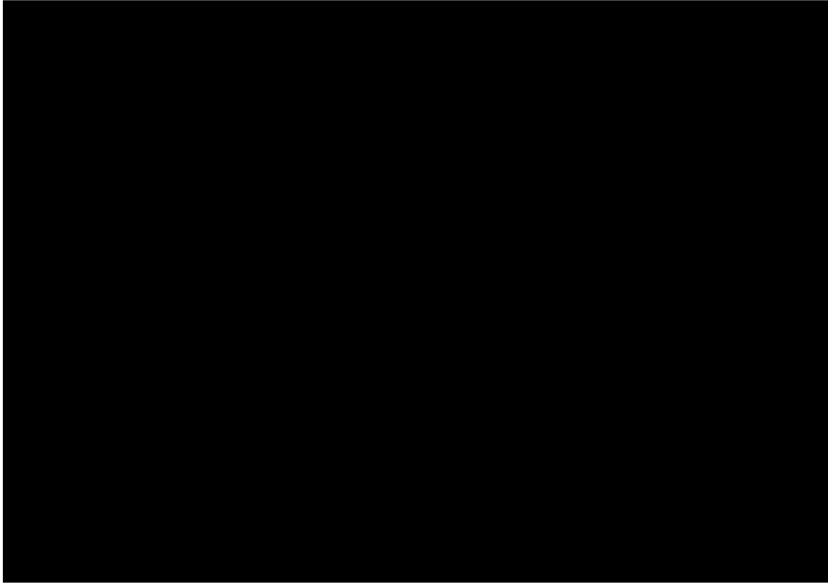
#### **C. NEOVAISSEAUX SOUS-RETINIENS RETROFOVEOLAIRES BIEN DELIMITES**

Que les néovaisseaux soient initialement centraux, ou qu'il s'agisse d'une récurrence centrale après photocoagulation préalable, le traitement au laser a démontré sa supériorité par rapport à l'abstention thérapeutique dans certaines conditions bien précises (102), avec confirmation de l'effet bénéfique après 4 ans de suivi (104). Pour la "Macular Photocoagulation Study" (102) (MPS) les critères d'inclusion étaient une acuité visuelle (AV) inférieure ou égale à 5/10 et une surface photocoagulée inférieure ou égale à 3,5 diamètres papillaires (102). Le traitement réduit drastiquement l'acuité visuelle dans l'immédiat post-laser et est donc psychologiquement difficile à appliquer, mais arrête l'extension du scotome, alors que l'évolution naturelle amène une réduction plus progressive de l'acuité visuelle, avec extension du scotome au cours du temps.

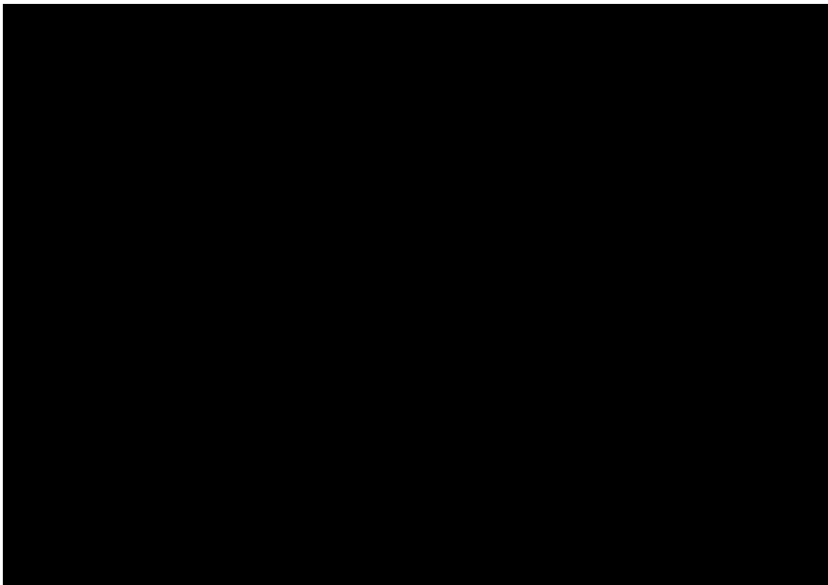
L'avantage du traitement par rapport à l'abstention thérapeutique se fait sentir d'autant plus nettement et plus rapidement que l'acuité visuelle de départ est basse et que la surface néovasculaire est petite. Les cas les plus défavorables sont ceux dont l'acuité visuelle initiale est bonne et la surface néovasculaire grande (104).

En cas de récurrence néovasculaire rétrofovéolaire, la MPS a limité son étude aux cas dont la surface totale de traitement était inférieure à 6 diamètres papillaires, tout en laissant une zone saine à moins de 1.500  $\mu$  de la fovéola (102). Elle a démontré l'utilité de la photocoagulation au laser dans ces cas.

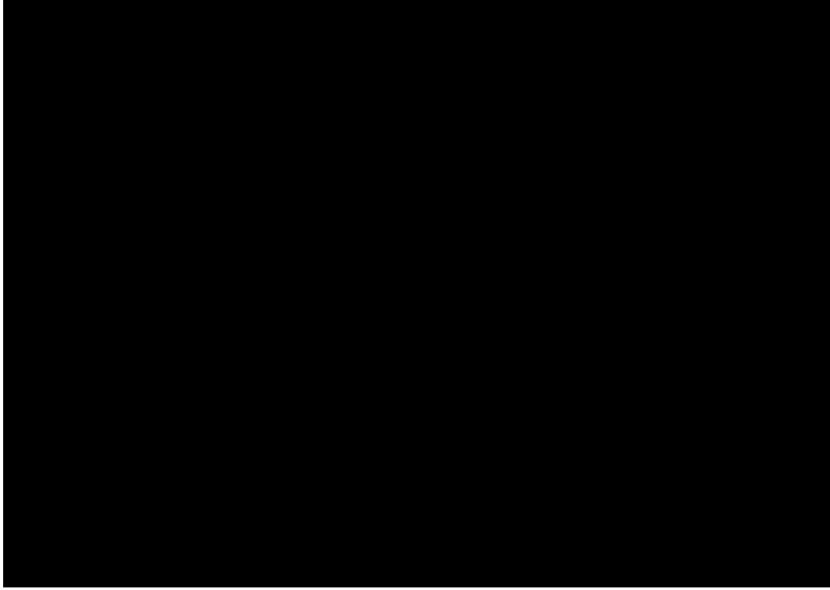
Par ailleurs, Coscas et coll (30), appliquant une technique de photocoagulation périfovéolaire au lieu de la technique américaine coagulant toute la surface néovasculaire y compris la fovéola, a montré qu'épargner la fovéola permettait, dans de rares cas, de ne pas provoquer d'effondrement brutal iatrogène de l'acuité visuelle, et de conserver une AV centrale utile



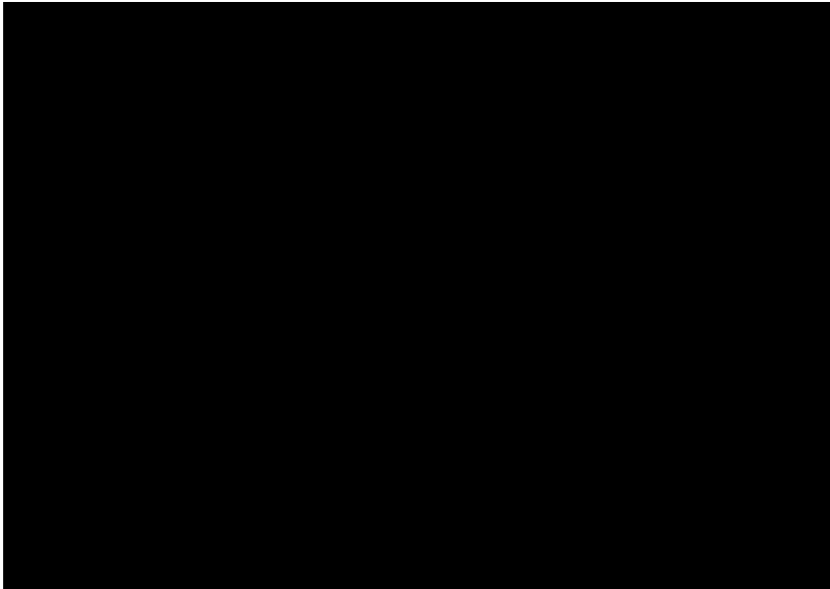
*Fig 1a.* Néovaisseaux sous-rétiniens de type visible dans le cadre d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge.



*Fig 1b.* Occlusion des néovaisseaux après photocoagulation au laser.



*Fig 2a.* Décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) et néovaisseaux sous-rétiniens sous forme de têtes d'épingles hyperfluorescentes.



*Fig 2b.* Affaissement du DEP et occlusion des néovaisseaux après photocoagulation au laser.

dans 5% des cas. Ce type de traitement permet donc, comme dans l'étude MPS, d'obtenir un bénéfice thérapeutique dans le traitement des NVSR rétrofovéolaires.

Un grand pourcentage de cas tombant en dehors des critères d'inclusion MPS (néovaisseaux occultes ou mixtes, décollements de l'épithélium pigmentaire néovasculaire, néovaisseaux étendus) (51), il était logique d'investiguer de nouvelles techniques de photocoagulation.

## 1.2. PHOTOCOAGULATION DES NVSR DONT L'EFFICACITE N'A PAS ETE PROUVEE PAR ETUDE RANDOMISEE

### 1. DECOLLEMENT NEOVASCULAIRE DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE (DEP)

Les têtes d'épingles hyperfluorescentes (pin points) visibles à la fluorographie en bordure du DEP correspondent à la présence de NVSR (56), comme le confirme l'angiographie en vert d'indocyanine (ICG) (172). Les nodules hyperfluorescents dans le DEP (hot spots) correspondent également à des NVSR, souvent accompagnés d'anastomose rétinio-choroïdienne (89). Plusieurs études non randomisées ont suggéré que le traitement des néovaisseaux du DEP, guidé ou non par l'image en ICG, pouvait amener un affaissement de celui-ci, un assèchement maculaire, et une stabilisation de l'acuité visuelle (107,130,142,161) (Fig. 2).

Ce type de traitement reste cependant controversé (11,92).

### 2. PHOTOCOAGULATION PARTIELLE DES NVSR

La technique classique requise pour traiter les néovaisseaux sous-rétiniens au laser consiste à photocoaguler l'entièreté de la membrane néovasculaire par des impacts intenses et confluent, de manière à obtenir une plage blanche uniforme couvrant tout le néovaisseau, faute de quoi le risque d'envahissement fovéolaire ultérieur est augmenté de 2 à 5 fois (100). En cas de néovaisseaux très étendus, ou de néovaisseaux rétrofovéolaires, des traitements partiels ont été proposés, et certaines études font part de résultats encourageants.

#### a. Néovaisseaux sous-rétiniens péripapillaires étendus.

En vue de réduire le scotome iatrogène, Flaxel et al. (49) ont limité la photocoagulation à la partie des néovaisseaux menaçant directement la fovéola. Ils ont obtenu certains résultats favorables, mais tous les cas suivis pendant plus de 3 ans ont abouti à une très mauvaise acuité visuelle.

Dans notre expérience, les grands scotomes péripapillaires gênent à peine le patient, et le traitement qui ne couvre pas l'entièreté de la membrane augmente le risque ultérieur de perte visuelle importante par envahissement fovéolaire.

Nous n'appliquons dès lors jamais de traitement partiel lorsque la fovéola n'est pas entreprise.

#### b. Photocoagulation partielle limitée aux secteurs actifs des NVSR en périphérie d'une cicatrice centrale peu active ou dans le cadre de néovaisseaux mixtes dont la partie occulte est centrale.

Certains NVSR poursuivent leur extension périphérique pendant des années, au point de détruire progressivement une très grande partie de la rétine. Le traitement focal des secteurs actifs peut éviter cette extension, et même dans certains cas, conduire à un assèchement maculaire et une amélioration visuelle (116,121). Il a été démontré que la macula pouvait s'être asséchée cliniquement, après photocoagulation, alors qu'il persistait des NVSR à l'examen histologique (63).

D'autre part, l'utilisation de l'ICG a permis de montrer que des néovaisseaux étendus pouvaient receler des zones localisées de dilata-tions polypoïdales, responsables d'hémorragies et d'exsudations importantes (171). La photocoagulation focale de ces zones polypoïdales peut amener un assèchement spectaculaire de la rétine, sans stimuler l'activité du reste de la membrane néovasculaire (58,114).

Enfin, au bord d'une plaque néovasculaire centrale décelée à l'ICG, il peut exister des néovaisseaux actifs, dont la coagulation focale peut amener un assèchement maculaire sans exacerbation de l'activité de la plaque (68).

Néanmoins, une étude non randomisée de la MPS n'a pas mis en évidence de bénéfice à trai-

ter la composante "visible" des néovaisseaux mixtes (106).

*c. Photocoagulation limitée au vaisseau nourricier d'une membrane néovasculaire rétrofovéolaire.* Dès avant l'apparition de l'ICG, de rares cas ont été traités avec succès (38).

Récemment, s'aidant de l'ICG, Shiraga et coll. ont rapporté une stabilisation ou une amélioration visuelle dans 25 des 37 (68%) patients traités (15,139).

Néanmoins, la détection des vaisseaux nourriciers est difficile.

Ils sont parfois multiples et leur occlusion nécessite souvent plusieurs séances de photocoagulation (152).

### 3. PHOTOCOAGULATION DES NEOVAISSEAUX OCCULTES

Une étude, non randomisée, comparant 82 yeux non traités à 81 yeux traités a montré que la photocoagulation précoce des néovaisseaux occultes n'avait pas amené d'amélioration visuelle, voire avait détérioré la situation par rapport au groupe non traité (148). En effet, après 33 mois de suivi moyen, l'AV était supérieure ou égale à 4/10 dans 29% des yeux traités et dans 38% des yeux non traités.

Les néovaisseaux occultes à bords bien définis figurent néanmoins parmi les critères d'inclusion du MPS pour le traitement des néovaisseaux rétrofovéolaires, avec un effet favorable du traitement dans les conditions bien précises du MPS (102).

Enfin, l'ICG, permettant dans 23% des cas de détecter les limites de néovaisseaux, occultes à la fluorographie, semble améliorer le pronostic de la photocoagulation, grâce à une meilleure localisation des NVSR (143,166).

La photocoagulation en damier des néovaisseaux occultes (158) est inefficace (9,125) et même potentiellement nocive, selon une étude randomisée récente (20). Cette technique doit donc être rejetée.

Malgré l'efficacité incontestable de la photocoagulation si l'on suit les directives des études randomisées, le rendement du traitement est très faible en terme de conservation de l'acuité visuelle et il ne fait souvent que postposer la cécité légale.

Les causes en sont la maladie généralisée de l'épithélium pigmentaire, la mauvaise visualisation des néovaisseaux, les présentations d'embryon rétrofovéolaires, les récurrences néovasculaires et le grand pourcentage de cas tombant en dehors des critères MPS (10,17,25,29,51,98,148).

De nombreux autres types de thérapeutiques ont dès lors été investigués.

## 2. LES TRAITEMENTS EXPERIMENTAUX DE LA DMLA

### 2.1. LA RADIOTHERAPIE

L'effet des radiations ionisantes sur l'oeil a été largement étudié et résumé dernièrement dans quelques articles de synthèse (8,59). Ils ont montré que parmi les cellules de la choroïdite les cellules endothéliales des capillaires sont les plus sensibles aux radiations ionisantes, qui altèrent leur DNA. Mais comme elles se divisent peu, ce n'est que plusieurs mois à années après l'irradiation que l'on voit apparaître des signes cliniques d'occlusion, de microanévrismes, et d'incompétence capillaire conduisant à l'ischémie et à l'oedème rétinien. Deux études récentes en ICG (7,111) ont analysé l'effet des radiations ionisantes aux doses antitumorales sur la choroïde. Elles ont noté une atrophie de la choriocapillaire et de l'épithélium pigmentaire suivie d'imprégnation pariétale par le vert d'indocyanine puis l'apparition d'occlusions des gros troncs choroïdiens, ainsi que d'ectasies vasculaires et de néovaisseaux choroïdiens s'accompagnant d'importantes fuites du colorant.

Le raisonnement ayant amené à tenter le traitement des NVSR par radiothérapie à faible dose est le suivant: les néovaisseaux prolifèrent par multiplication des cellules endothéliales.

Le nombre de mitoses y est donc élevé, ce qui permet d'espérer que de faibles doses de radiations ionisantes altèreront le DNA de ces cellules endothéliales, amenant leur mort mitotique sans altérer les autres cellules choroïdiennes (24). Une première étude pilote a présenté en 1993 des résultats très favorables après irradiation (10 et 15 Grays en 5 frac-

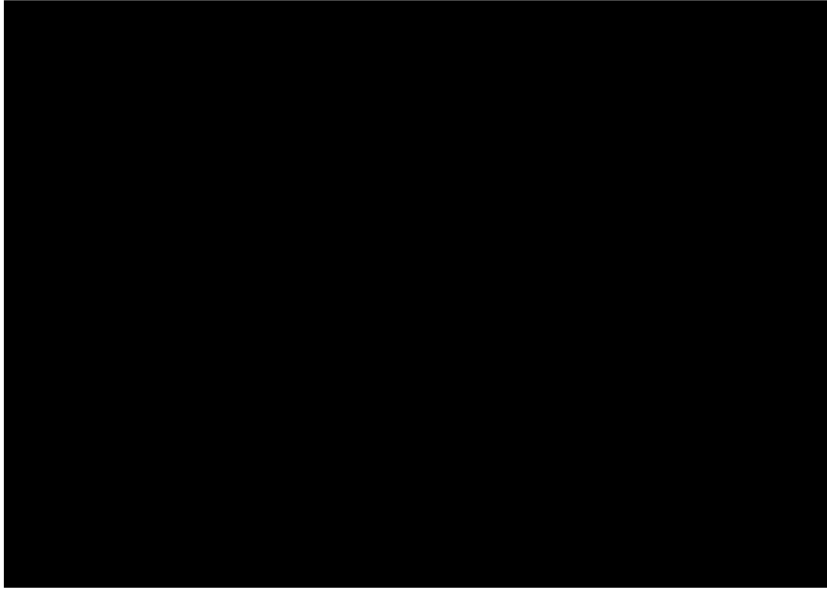


Fig 3. Oedème maculaire majeur après radiothérapie.

tions) de NVSR centraux (24). Depuis, de nombreuses études, non randomisées, ont donné des résultats contradictoires. Les unes (12,13, 48,72,73,75) rapportent des effets favorables alors que d'autres, avec suivi à plus long terme, n'obtiennent pas d'effet bénéfique manifeste (39,146,149,151) ou n'observent qu'un gain de quelques mois par rapport à l'évolution naturelle. Ce répit a été suivi d'exacerbations néovasculaires chez certains patients, parfois tellement importantes qu'elles ont nécessité l'application de photocoagulations de limitation au laser, pour éviter la destruction totale de la rétine (129).

Récemment, des complications oedémateuses majeures (39,129,131) (Fig. 3), semblant liées à la formation d'ectasies vasculaires en masses post-radiothérapeutiques, ont été décrites, ainsi que la survenue d'hémorragies massives (129,131).

Plusieurs études randomisées prospectives sont en cours, et les résultats devraient nous préciser l'utilité éventuelle du traitement par radiothérapie (153).

## 2.2. THERAPIE PHOTODYNAMIQUE

Le principe du traitement consiste à injecter un colorant retenu préférentiellement dans les NVSR, puis à les irradier par une lumière de faible intensité dont la longueur d'ondes correspond au pic d'absorption du colorant (87).

Cette photosensibilisation de la membrane néovasculaire se fait par l'injection intraveineuse de benzoporphyrine monoacide-A sous forme de liposomes (verteporphyrine-visudyne) qui se lient aux lipoprotéines plasmatiques de basse densité (LDL). Celles-ci se fixent ensuite aux récepteurs de LDL qui se trouvent en grand nombre sur les cellules endothéliales de la membrane néovasculaire. Les NVSR sont ensuite irradiés par la lumière d'un laser diode dont la longueur d'onde est de 689 nm et la puissance de  $600\text{mW/cm}^2$ , et qui n'est pas arrêtée par l'épithélium pigmentaire. Après l'absorption lumineuse par le colorant, il se forme des atomes d'oxygène et des radicaux libres qui altèrent les acides nucléiques, les lipides et les protéines des membranes mitochondriales, lysosomiales et cellulaires de l'endothélium vasculaire (76). L'altération de cet endothélium entraîne une activation plaquettaire et des



phénomènes thrombotiques dans les NVSR, et ce avec peu d'atteinte des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire, et donc sans scotome iatrogène (21).

Il en résulte une occlusion choriocapillaire et néovasculaire transitoire pendant 1 à 4 semaines, mais une réouverture des néovaisseaux à 4 à 12 semaines (62,133);

Ces néovaisseaux ont été traités jusqu'à plus de 2 fois à quelques mois d'intervalle, avec réouvertures néovasculaires répétées mais diminution des fuites (62), et diminution de la surface néovasculaire à 18 mois, permettant une certaine stabilisation de la vision. La répétition des injections n'a pas entraîné de complications iatrogènes en dehors d'un certain degré d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (134). Malheureusement, le prix du produit, pour une seule injection, est de l'ordre de 25.000 FB, et le coût est doublé si l'on veut tenir compte de l'amortissement de la machine.

Plusieurs études randomisées en cours évaluent ce traitement. Le résultat à 1 an de la phase III d'une étude multicentrique (134) montre que 45,9% des patients sous placebo et 61,4% des patients traités en moyenne un peu plus de 3 fois ont eu une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle.

Ces résultats sont significatifs, mais à plus long terme il faudra encore confirmer la validité de ce traitement prometteur. Un autre colorant photosensibilisateur (Sn ET2-Purlytin) est également en cours d'évaluation.

### 2.3. CHIRURGIE MACULAIRE

Diverses techniques chirurgicales ont été proposées pour le traitement de la DMLA (18).

#### A. EXTRACTION DE LA MEMBRANE NEOVASCULAIRE

L'extraction chirurgicale des NVSR a permis d'obtenir des résultats favorables lorsque la membrane néovasculaire s'était développé sur un terrain de choréïdite multifocale ou de myopie, mais pas chez les patients atteints de dégénérescence maculaire (91,120,156).

Gass (57) a montré que ces résultats favorables provenaient de ce que les néovaisseaux de la myopie ou de la choréïdite multifocale traversent la membrane de Bruch et l'épithélium

pigmentaire, et s'étendent dans le plan situé entre l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle (néovaisseaux de type 2) (66). Leur excision laisse donc en place l'épithélium pigmentaire. Par contre, dans la dégénérescence maculaire, les néovaisseaux s'étendent le plus souvent entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire (néovaisseaux de type 1 - néovaisseaux occultes) (66,91), même si, dans certains cas, une partie des néovaisseaux traverse également l'épithélium pigmentaire pour former un deuxième étage néovasculaire entre l'épithélium pigmentaire et la rétine (néovaisseaux mixtes) ou s'étendent uniquement sous la rétine sensorielle (néovaisseaux de type visible) (91). Lorsque l'on tente d'extraire les néovaisseaux dans la DMLA, ceux-ci adhèrent à l'épithélium pigmentaire, et la manoeuvre d'extraction néovasculaire arrache en même temps l'épithélium pigmentaire, ce qui entraîne l'atrophie de la choriocapillaire et des photorécepteurs (22), créant ainsi un scotome central. Des lésions mécaniques touchant directement la rétine sensorielle et la choriocapillaire ont également été décrites (159).

Les indications chirurgicales éventuelles, en cas d'hémorragie sous-rétinienne massive, y compris le déplacement de l'hémorragie maculaire par injection intravitréenne de gaz, bien que semblant logiques, doivent encore faire leurs preuves (10,77).

#### B. CHIRURGIE MACULAIRE AVEC TRANSPLANTATION DE CELLULES D'EPITHELIUM PIGMENTAIRE

Le problème majeur de l'extraction néovasculaire chirurgicale étant l'arrachement de l'épithélium pigmentaire avec atrophie consécutive des photorécepteurs et de la choriocapillaire (22), plusieurs auteurs ont tenté de greffer des cellules d'épithélium pigmentaire (4,5, 61,91,150) humain ou foetal, dans la zone opérée. Cependant, une étude d'Algvere (4) a montré que la greffe d'épithélium pigmentaire foetal, même lorsqu'elle prenait bien, ne permettait pas de préserver la fonction visuelle à long terme, à cause de l'apparition d'un oedème maculaire cystoïde chronique probablement dû à l'incompétence des cellules de l'épithélium pigmentaire (4). Il est possible que la greffe

fe cellulaire ait besoin d'une membrane de Bruch saine pour que les cellules de l'épithélium pigmentaire fonctionnent de manière adéquate (25). Cette incompétence peut également être la conséquence d'une forme de rejet chronique (5,61). C'est la raison pour laquelle on a tenté des greffes d'épithélium pigmentaire irien autologue (91). Une étude préalable avait en effet montré que ces cellules pouvaient phagocyter les articles externes des photorécepteurs (135). Malheureusement, ces greffes n'ont pas donné de meilleurs résultats que celles de l'épithélium pigmentaire rétinien hétérologue. La greffe de cellules d'épithélium pigmentaire dans la DMLA néovasculaire, bien que techniquement possible, ne permet donc pas encore à ce jour, d'obtenir un épithélium pigmentaire permettant la survie de photorécepteurs sains.

#### C. TRANSLOCATION RETINIENNE (118)

Le principe de la translocation rétinienne, imaginée par Machemer (96) est de déplacer la rétine sensorielle maculaire loin du site des néovaisseaux, de manière à lui fournir un lit d'épithélium pigmentaire sain. Il s'agit en un premier temps, de pratiquer une vitrectomie, puis de créer un décollement de rétine; ensuite, on pratique une rétinotomie sur 360°, suivie d'une rotation de 45 à 60° de toute la rétine autour du nerf optique (96), ou une rétinotomie temporale sur 180° suivie d'une rotation de la rétine temporale vers le haut ou le bas, formant ainsi un pli supérieur ou inférieur que l'on réséquera ou non (117). Une autre technique remplace la rétinotomie par une résection ou une imbrication sclérale raccourcissant celle-ci, ce qui, lors de la suture de la plaie sclérale, déplace la sclère, la choroïde, l'EP et les NVSR vers l'extérieur par rapport à la fovéola restée en place mais avec un déplacement réduit à 14° (34,53,78). La rétine est ensuite réappliquée. Dans ce cas, le déplacement étant faible, la technique ne peut s'appliquer qu'à des NVSR de petite taille. Il s'agit d'une intervention lourde, (bien que probablement moins lourde par la technique d'imbrication sclérale (35)), pouvant se compliquer de décollement de rétine, de prolifération vitréorétinienne, d'œdème cystoïde, de pucker maculaire, de glaucome néovasculaire, de cataracte, d'astigmatisme cornéen et éventuellement de récurrence néovas-

culaire (96,117,118). Bien qu'un cas de translocation maculaire post-traumatique bien supportée ait été décrit (157), une cyclo-rotation avec diplopie est observée régulièrement chez les patients opérés. Certains d'entre eux ont été corrigés par des prismes ou une intervention pour strabisme (41).

Quelques patients ont récupéré une bonne vision de lecture (35,53,91,96,117). Cette technique séduisante qui néanmoins comporte encore actuellement des risques très importants, pourrait avoir de l'avenir si des modifications techniques parvenaient à en diminuer les complications (118).

#### 2.4. THÉRAPIE PHARMACOLOGIQUE

Le processus intime par lequel les néovaisseaux se développent dans l'oeil est le résultat de l'action de multiples facteurs stimulateurs et inhibiteurs de l'angiogénèse. Leurs rapports déterminent la stimulation ou l'inhibition néovasculaire. Un des facteurs les plus étudiés fut le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (80), dont l'expression est augmentée dans les cellules rétinienne en cas d'hypoxie et dont le taux est élevé dans le vitré d'yeux présentant une rétinopathie proliférante (2,3,112) ou des NVSR (167).

Le VEGF stimule la division des cellules endothéliales des vaisseaux rétinien (122) et une augmentation de son expression a été démontrée dans l'épithélium pigmentaire d'yeux atteints de DMLA (86) ainsi que dans les membranes néovasculaires rétrofovéolaires (90).

Des anticorps anti-VEGF ont permis, chez le singe (1), d'inhiber le développement des néovaisseaux après ischémie induite ce qui peut être considéré comme prometteur. Mais étant donné le grand nombre de facteurs de croissance en jeu (diverses intégrines, par exemple) (95), une application thérapeutique reste éloignée (71). Par ailleurs, une série d'autres agents angiomodulateurs, comme les métalloprotéinases, antagonistes des intégrines, et les inhibiteurs de métalloprotéinases sont également à l'étude.

#### INTERFERON ALPHA 2A

L'Interféron inhibe la prolifération des cellules endothéliales, et son utilisation a été tentée

dans le traitement des NVSR. Cependant, une étude randomisée prospective (124) a démontré son inefficacité alors qu'il provoque d'importants effets secondaires.

#### THALIDOMIDE

La thalidomide (Softenon) a été responsable dans les années 60 d'effets tératogènes graves caractérisés par l'hypoplasie des membres, attribuée à son action inhibant l'angiogénèse. Cet effet puissant est à l'origine d'une étude randomisée, en cours, analysant l'effet du médicament sur les NVSR; mais un cas de récurrence néovasculaire rapporté chez une patiente sous thalidomide présentant une choroïdite ponctuée interne peut faire craindre l'inefficacité du produit (79) dans le traitement qui nous occupe.

### 3. PREVENTION

Les mécanismes physiopathologiques fondamentaux et les facteurs de risque de la DMLA sont encore mal connus, hormis le tabac, rendant la prévention difficile.

#### 3.1. TABAC ET PROBLEMES CARDIO-VASCULAIRES

De nombreuses études (36,81,144,145,155,164) ont démontré un risque nettement accru de complications néovasculaires chez le fumeur, tant en ce qui concerne l'apparition de NVSR que les récurrences après traitement au laser.

Les autres facteurs augmentant le risque de problèmes cardiovasculaires (hypertension artérielle, masse corporelle élevée, fibrinogène, cholestérol, graisses saturées, artériosclérose, ménopause non traitée par oestrogènes de substitution) augmentent également le risque de DMLA (23,43,84,108,144,145,162,163). Il est donc prudent de conseiller de ne pas fumer aux patients ayant fait des néovaisseaux unilatéraux, à ceux ayant été traités au laser avec succès, à ceux ayant des lésions rétinienne prédisposantes, ou aux enfants, frères et soeurs de ces patients. Les patients prédisposés seront également pris en charge sur le plan du risque cardio-vasculaire.

### 3.2. TRAITEMENTS DIETETIQUES

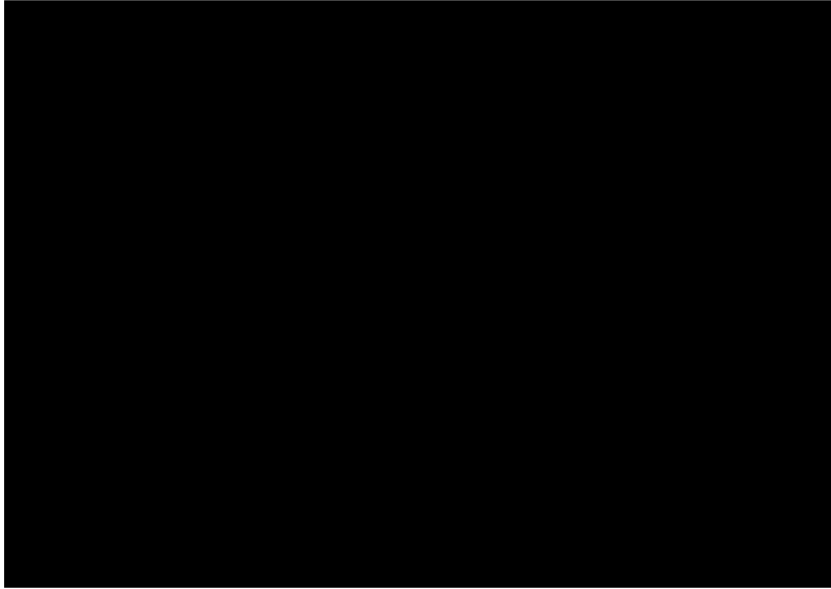
#### LES VITAMINES ANTIOXYDANTES

Lorsque la lumière est absorbée par les photorécepteurs de l'épithélium pigmentaire, il se forme de l'oxygène libre et des radicaux libres qui oxydent les lipides des membranes des photorécepteurs. Chez le primate déficient en vitamines A et E on observe une fragmentation des photorécepteurs (74), et chez le rat exposé à la lumière, la vitamine C protège contre la perte de photorécepteurs (119).

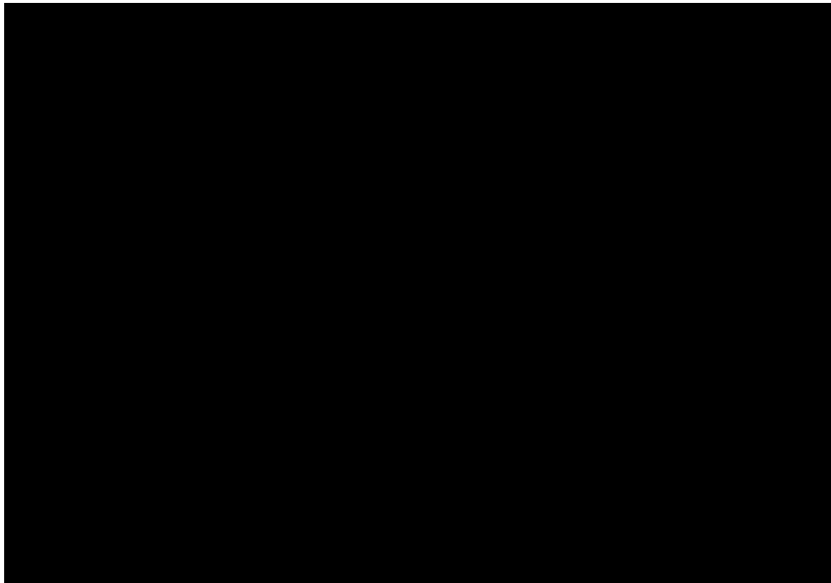
Chez l'homme, l'effet d'un niveau élevé d'antioxydants dans le sérum est controversé: quatre études (37,44,136,169) suggèrent qu'il est protecteur contre la DMLA, alors qu'une étude australienne récente (145) n'a pas confirmé cet effet protecteur. L'acide ascorbique, l'alphatocophérol et le bêta-carotène ont été les plus étudiés alors qu'il est possible que **la lutéine et la zéaxanthine**, qui entrent dans la composition du pigment xanthophylle et se retrouvent dans le maïs, le persil et le jaune d'oeuf (1457), jouent un rôle plus important. Le pigment xanthophylle deviendrait plus dense après ingestion de lutéine et de zéaxanthine et protégerait mieux les photorécepteurs contre la toxicité de la lumière bleue et contre les radicaux libres (70). Il n'y a néanmoins aucune preuve de l'utilité de ces traitements (147).

Enfin, une étude récente (165) montre que la prise de vitamines antioxydantes n'est pas inoffensive, puisque l'ingestion de bêta-carotène à la dose de 25 mg/j a augmenté de 28% le risque de cancer pulmonaire chez le fumeur. Une étude américaine (123), une étude finlandaise (64) et une étude sur l'animal (109) confirment ces résultats.

On a suggéré que l'ingestion de légumes verts et en particulier d'épinards pourrait augmenter le taux d'antioxydants, mais une analyse plus approfondie a montré qu'un régime varié de fruits, légumes et oeufs conduit à une hausse d'un plus large spectre d'antioxydants, y compris la lutéine et la zéaxanthine. Une vaste étude (The Age Related Eye Disease Study) est en cours pour déterminer l'utilité de certains suppléments nutritifs, mais rien n'est encore prouvé.



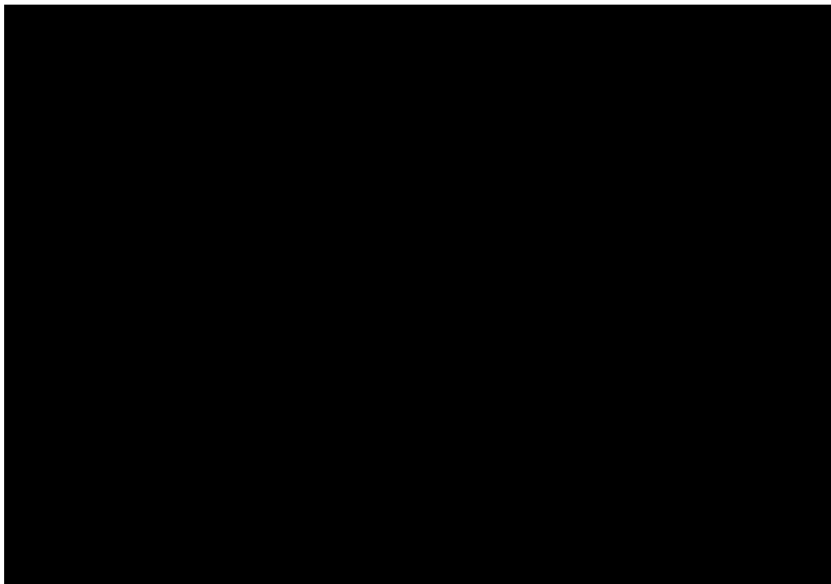
*Fig 4a OG.* OG traité 3 semaines auparavant au laser dans la région interpapillo-maculaire pour néovaisseaux sous-rétiniens. Il existe de très nombreux druses confluentes dans toute l'aire maculaire.



*Fig 4b OD.* druses confluentes.



*Fig 4c OG.* 1 an après le traitement au laser les druses se sont très nettement atténuées.



*Fig 4d OD.* aspect stationnaire des druses à l'oeil non traité, 1 an après la fig. 4b.

Par ailleurs, **le zinc**, qui dans une petite étude avait semblé ralentir le cours de la DMLA (115), est inefficace (43,154).

### 3.3. PENTOXIFYLLINE

De récentes études décrivent une restriction du flux sanguin choroïdien avec l'âge (67) et dans la DMLA, ainsi qu'un allongement du temps de remplissage choroïdien dans la DMLA (52,126). Aussi la pentoxifylline, qui augmenterait le flux choroïdien par vasodilatation et diminution de rigidité érythrocytaire et leucocytaire (88), est-elle à l'étude.

### 3.4. PROTECTION CONTRE LA LUMIERE

La lumière entraîne la formation de déchets issus du métabolisme des photorécepteurs. Ceux-ci sont éliminés par l'épithélium pigmentaire et il est rationnel de penser qu'une surcharge de déchets entraîne un dysfonctionnement des cellules de l'épithélium pigmentaire, avec surcharge de lipofuscine et accumulation de matériel anormal au niveau de la membrane de Bruch. Cette accumulation de matériel anormal (basal laminar deposits) semble être à l'origine de la DMLA (14), ce qui a permis d'émettre l'hypothèse de la toxicité de la lumière (60). Bien que le fait soit controversé (33,168), certaines études (19,31) ont effectivement suggéré un rôle délétère de la lumière à long terme, et il semble raisonnable de conseiller aux patients prédisposés à la DMLA de se protéger de la luminosité forte par des verres solaires et éventuellement une visière.

### 3.5. CHIRURGIE DE LA CATARACTE

Certaines études indiquent que la progression de la dégénérescence maculaire sèche s'accélère après extraction du cristallin, par comparaison à l'oeil non opéré (85,128,160). Dans la série de Pollack et coll., 19% des patients présentant une DMLA sèche ont fait des NVSR endéans l'année post-opératoire alors que l'oeil non opéré n'a fait de complications néovasculaires que dans 4% des cas.

Plusieurs explications ont été avancées: toxicité de la lumière pendant l'intervention, toxi-

cité par accroissement de l'irradiation lumineuse journalière après l'extraction de la cataracte, inflammation post-opératoire stimulant l'angiogénèse, ruptures de la membrane de Bruch pendant l'intervention, présence de néovaisseaux occultes non décelés avant l'intervention.

Par ailleurs, une étude récente (138,140) montre qu'un tiers des patients opérés de cataracte, et présentant des signes de DMLA sèche, sont très hésitants quant au bénéfice apporté.

On peut conclure que l'opération de cataracte peut apporter un bénéfice en cas de DMLA, mais que la prudence et la retenue s'imposent: tant que le patient estime qu'il se débrouille encore bien dans la vie et qu'il peut encore lire, il n'est pas indiqué de l'opérer de cataracte. Par ailleurs, il est prudent de suivre régulièrement ces patients après l'intervention, entre autres par fluorographie.

### 3.6. PHOTOCOAGULATION PREVENTIVE DES DRUSES MACULAIRES

Les druses étant des précurseurs de la DMLA et disparaissant parfois après une photocoagulation maculaire (55,170) (Fig. 4), on a imaginé que si par un traitement au laser ne touchant pas la fovéa, on pouvait obtenir leur résorption, on pourrait également diminuer le risque de complications néovasculaires ultérieures (54). De nombreuses études ont effectivement montré que les druses disparaissaient après le placement de 12 à 100 points, juste liminaires, placés sur les druses ou à côté des drusens, l'effet se faisant sentir à distance des impacts après plusieurs mois (46,50,132,141,170).

Quant à savoir si la disparition des druses diminue effectivement le risque de complications conduisant à la cécité, la question reste ouverte. Certaines études sont optimistes (50,65,69), d'autres ont montré un accroissement du nombre de complications néovasculaires dans les mois qui ont suivi le traitement (26,27,47). Dans l'étude américaine (27) où l'oeil adelphe du patient est atteint de NVSR, 25% des yeux traités préventivement ont développé, après 18 mois, des NVSR, qui semblaient cependant moins agressifs que les néovaisseaux habituels.

Des plages d'atrophie sont aussi apparues après la photocoagulation (50,69,94).

Il est à noter que dans aucune des études en cours, on n'a pratiqué d'ICG préalable à la photocoagulation préventive, et qu'il est donc possible qu'une plaque préexistante asymptomatique se soit transformée en néovaisseaux plus actifs suite à la photocoagulation.

Par quel mécanisme les druses se résorbent-elles? Il est possible que des macrophages soient activés (40) par le laser, et phagocytent les débris composant les druses, localement et à distance, ou que le laser altère la composition de la membrane de Bruch en améliorant sa conductivité, permettant un meilleur passage des déchets et des éléments nutritifs.

Les études en cours et de nouvelles études incluant l'ICG préalable pourront seules nous éclairer sur l'utilité de ce traitement qui reste actuellement du domaine expérimental.

## 4. GENETIQUE

Le facteur génétique joue un rôle majeur dans le développement de la DMLA. Des études sur les familles atteintes (137), sur les jumeaux (82,110), sur la comparaison d'un groupe d'époux à un groupe de frères et soeurs (127), et sur les fréquences différentes de DMLA d'une race à l'autre (32,93) confirment le rôle de l'hérédité.

Des recherches très importantes sont actuellement orientées vers la détermination des gènes responsables de la DMLA.

Ceux-ci agissent probablement en rendant le complexe choriocapillaire – épithélium pigmentaire – rétine sensorielle plus vulnérable aux facteurs environnementaux intérieurs et extérieurs, ainsi qu'à l'âge. L'absence de DMLA notée chez les Japonais il y a 30 ans ne provenait probablement pas de ce que les anomalies génétiques aient été absentes dans leur population, mais de ce que les facteurs environnementaux n'étaient pas propices au développement de la DMLA. En effet, actuellement, l'incidence des DMLA augmente rapidement au Japon, ce que l'on attribue au changement de mode de vie (155). Une étude récente a mis en évidence que dans 16% des DMLA analysées, un des gènes pouvant être altéré était le

gène ABCR, qui encode une protéine des bâtonnets, et dont une autre mutation cause la maladie de Stargardt. Ces chercheurs ont mis en évidence 13 mutations différentes du gène ABCR dans les DMLA étudiées (6). Une autre étude (83) a démontré une mutation sur le chromosome 1q, à l'origine d'une DMLA à transmission dominante caractérisée par des druses confluents et de l'atrophie.

La détermination des gènes responsables pourrait permettre de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la DMLA et donc de mieux la combattre, de détecter les patients à risque, de leur appliquer des mesures prophylactiques, et éventuellement de leur permettre de bénéficier de thérapies géniques.

## 5. CONCLUSION

La dégénérescence maculaire reste une cause majeure de cécité dans nos pays, malgré d'énormes efforts de recherche. Le défi à relever dans les années à venir sera de trouver un moyen de détruire les néovaisseaux sans léser l'épithélium pigmentaire, et de trouver les moyens de maintenir un épithélium pigmentaire sain, réduisant ainsi le risque de développement de NVSR et d'atrophie. De nombreuses voies porteuses d'espoir sont ouvertes en ce sens. Cependant, de multiples techniques qui semblaient avoir apporté un bénéfice thérapeutique à court terme, se sont ensuite avérées inutiles, ce qui démontre la nécessité d'évaluations bien structurées, avec un long suivi.

En attendant, le traitement au laser reste la seule thérapeutique qui, dans des cas bien sélectionnés, ait fait la preuve de son efficacité.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) ADAMIS, A.P., SHIMA, D.T., TOLENTINO, M.J., GRAGODAS, E.S., FERRARA, N. FOLKMAN, J., D'AMORE, P.A., MILLER, J.W. – Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. Arch Ophthalmol 1996, 114: 66-71.

- (2) AIELLO, L.P., AVERY, R.L., ARRIGG, P.G., KEYT, B.A., JAMPEL, H.D., SHAH, S.T., PASQUALE, L.R., IWAMOTO, H.T.M.A., PARK, J.E., NGUYEN, H.V., AIELLO, L.M., FERRARA, N. and KING, G.L. – Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994, 331: 1480-7.
- (3) AIELLO, L.P., NORTHROP, J.M., KEYT, B.A., TAKAGI, H., IWAMOTO, M.A. – Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995, 113: 1538-44.
- (4) ALGVERE, P.V., BERGLIN, L., GOURAS, P., SHEGN, Y. – Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994, 232: 707-16.
- (5) ALGVERE, P.V., BERGLIN, L., GOURAS, P., SHEGN, Y., KOPP, E.D. – Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997, 235: 149-58.
- (6) ALLIKMETS, R., SHROYER, N.F., SINGH, N., SEDDON, J.M., LEWIS, R.A., BERNSTEIN, P.S., PEIFER, A., ZABRISKIE, N.A., LI Y, HUTCHINSON, A., DEAN, M., LUPSKI, J.R., LEPPERT, M. – Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997, 277: 1805-7.
- (7) AMOAKU, W.M.K., LAFAUT, B., SALLET, G., DE LAEY, J.J. – Radiation choroidal vasculopathy: an indocyanine green angiography study. *Eye* 1995, 9: 738-44.
- (8) ARCHER, D.B. – Doyné lecture: Responses of retinal and choroidal vessels to ionising radiation. *Eye* 1993, 7: 1-13.
- (9) ARNOLD, J., ALGAN, M., SOUBRANE, G., COSCAS, G., BARREAU, E. – Indirect scatter laser photocoagulation to subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997, 235: 208-16.
- (10) AVERY, R.L., FEKRAT, S., HAWKINS, B.S., BRESSLER, N.M. – Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996, 16: 183-9.
- (11) BAUMAL, C.R., REICHEL, E., DUKER, J.S., WONG, J., PULIAFITO, C.A. – Indocyanine green hyperfluorescence associated with serous retinal pigment epithelial detachment in age-related degeneration. *Ophthalmology* 1997, 104: 761-9.
- (12) BERGINK, G.J., DEUTMAN, A.F., VAN DEN BROEK, J.F.C.M., VAN DAAL, W., VAN DER MAAZEN, R.W.M. – Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994, 232: 591-8.
- (13) BERGINK, G.J., HOYNG, C.B., VAN DER MAAZEN, R.W.M., VINGERLING, J.R., VAN DAAL, W.A.J., DEUTMAN, A.F. – A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Clin Exp Ophthalmol* 1998, 236: 321-5.
- (14) BIRD, A.C. – Bruch's membrane change with age. *Br J Ophthalmol* 1992, 76: 166-8.
- (15) BLOOM, S.M. – Feeder vessel photocoagulation for subfoveal CNV. *Ophthalmology* 1998, 105: 2163-4.
- (16) BRESSLER, S.B., BRESSLER, N.M., FINE, S.L., HILLIS, A., MURPHY, R.P., OLK, R.J., PATZ, A. – Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982, 93: 158-63.
- (17) BRESSLER, N.M., BRESSLER, S.B., GRAGODAS, E.S. – Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 1987, 105: 209-13.
- (18) BRESSLER, N.M. – Submacular surgery. Are randomized trials necessary? *Arch Ophthalmol* 1995, 113: 1557-60.
- (19) BRESSLER, N.M., BRESSLER, S.B. – Preventative ophthalmology. Age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1995, 102: 1206-11.
- (20) BRESSLER, N.M., MAGUIRE, M.G., MURPHY, P.L., ALEXANDER, J., MARGHERIO, R., SCHACHAT, A.P., FINE, S.L., STEVENS, T.S., BRESSLER, S.B. – Macular scatter ('Grid') laser treatment of poorly demarcated subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996, 114: 1456-64.
- (21) BUNSE, A., ELSNER, H., SOULTANOPOULOS, D., SCHMIDT-ERFURTH, U. – Photodynamic therapy of choroidal neovascularization: Effects on retinal function documented by microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996, 37: 223, Suppl.
- (22) CASTELLARIN, A.A., NASIR, M., SUGINO, I.K., SARBIN, M.A. – Progressive presumed choriocapillaris atrophy after surgery for age-related macular degeneration. *Retina* 1998, 18: 143-9.



- (23) CHAINE, G., HULLO, A., SAHEL, J., SOUBRANE, G., ESPINASSE-BERROD, M.A., SCHUTZ, D., BOURGUIGNON, C., HARPEY, C., BRAULT, Y., COSTE, M., MOCCATTI, D., BOURGEOIS, H. – for FRANCE DMLA Study Group. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998, 82: 996-1002.
- (24) CHAKRAVARTHY, U., HOUTSON, R.F., ARCHER, D.B. – Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1993, 77: 265-73.
- (25) CHONG, N.H.V., BIRD, A.C. – Alternative therapies in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998, 82: 1441-3.
- (26) CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION PREVENTION TRIAL RESEARCH GROUP – Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1998, 105: 11-23.
- (27) CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION PREVENTION TRIAL RESEARCH GROUP – Choroidal neovascularization in the choroidal neovascularization prevention trial. *Ophthalmology* 1998, 105: 136-472.
- (28) CIULLA, T.A., DANIS, R.P., HARRIS, A. – Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. *Surv Ophthalmol* 1998, 43: 134-46.
- (29) COSCAS, G., SOUBRANE, G. – Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens dans la dégénérescence maculaire sénile par laser à argon. *Bull et Mém S.F.O.* 1983, 94: 149-54.
- (30) COSCAS, G., SOUBRANE, G., RAMAHEFA-SOLO, C., FARDEAU, C. – Perifoveal Laser Treatment for Subfoveal Choroidal New Vessels in Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991, 109: 1258-65.
- (31) CRUICKSHANKS, K.J.K., KLEIN, R., KLEIN, B.E.K. – Sunlight and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993, 11: 514.
- (32) CRUICKSHANKS, K.J.K., HAMMAN, R.E., KLEIN, R., NONDAHL, D.M., SHETTERLY, S.M. – The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Arch Ophthalmol* 1997, 115: 242-50.
- (33) DARZINS, P., MITCHELL, P., HELLER, R.F. – Sun exposure and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1997, 104: 770-6.
- (34) DE JUAN, E., LOEWENSTEIN, A., BRESSLER, N.M., ALEXANDER, J. – Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II: a preliminary report in humans. *Am J Ophthalmol* 1998, 125: 635-46.
- (35) DE JUAN, E., BRESSLER, N.M., LOEWENSTEIN, A., HINZ, B.J. – Limited retinal translocation follow-up on 32 patients. Presented at the XXI meeting of the Club Jules Gonin, Edinburgh 28/08-01/09/98.
- (36) DELCOURT, C., DIAZ, J.L., PONTON-SANCHEZ, A., PAPOZ, L. – Smoking and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998, 116: 1031-35.
- (37) DELCOURT, C., CRISTOL, J.P., LEGER, C.L., DESCOMPS, B., PAPOZ, L., the POLA Study group – Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999, 106: 215-222.
- (38) DEUTMAN, A.F. – Significance of alteration of the outer blood-retinal barrier. In: Cunha-Vaz J.G., ed. *The blood-retinal barriers*. New York: Plenum Press: published in cooperation with NATO Scientific Affairs Division, c. 1980: 365-74.
- (39) D'HOLLANDER, F., STALMANS, P., VAN LIMBERGEN, E., LEYS, A. – Retrospective study on the evolution of visual acuity after external beam radiotherapy (20 GY, 2 GY fractions) for subfoveal choroidal neovascular membranes in ARMD. *Bull. Soc. belge Ophthalmol* 1998, 270: 27-34.
- (40) DUVALL, J., TSO, M.O.M. – Cellular mechanisms of resolution of drusen after laser coagulation. *Arch Ophthalmol* 1985, 103: 694-703.
- (41) ECKARDT, C., ECKARDT, U., CONRAD, H.G. – Macular rotation combined with counter rotation of the globe in exudative macular degeneration. Presented at the XXI meeting of the Club Jules Gonin, Edinburgh 28/08-01/09/98.
- (42) EVANS, J., WORMALD, R. – Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? *Br J Ophthalmol* 1996, 80: 9-14.
- (43) EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP – Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992, 110: 1701-8.
- (44) EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP – Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993, 111: 104-9.
- (45) FERRIS, F.L., FINE, S.L., HYMAN, L. – Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984, 102: 1640-2.

- (46) FIGUEROA, M.S., REGUERAS, A., BERT-RAND, J. – Laser photocoagulation to treat macular soft drusen in age-related macular degeneration. *Retina* 1994, 14: 391-6.
- (47) FIGUEROA, M.S., REGUERAS, A., BERT-RAND, J., APARICIO, M.J., MANRIQUE, M.G. – Laser photocoagulation for macular soft drusen. *Retina* 1997, 17: 378-84.
- (48) FINGER, P.T., BERSON, A., SHERR, D., RILEY, R., BALKIN, R.A., BOSWORTH, J.L. – Radiation therapy for subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 1996, 103: 878-89.
- (49) FLAXEL, C.J., BIRD, A.C., HAMILTON, A.M.P., GREGOR, Z.J. – Partial ablation of massive peripapillary subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 1996, 103: 1250-9.
- (50) FRENNESSON, C., NILSSON, S. – Prophylactic laser treatment in early age-related maculopathy reduced the incidence of exudative complication. *Br J Ophthalmol* 1998, 82: 1169-74.
- (51) FREUND, K.B., YANNYZZI, L.A., SORENSON, J.A. – Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993, 115: 786-91.
- (52) FRIEDMAN, E., KRUPSKY, S., LANE, A.M., OAK, S.S., FRIEDMAN, E.S., EGAN, K., GRAGOUDAS, E.S. – Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995, 102: 640-46.
- (53) FUJIKADO, T., OHIJ, M., HAYASHI, A., KUSAKA, S., TONO, Y. – Anatomic and functional recovery of the fovea after foveal translocation surgery without large retinotomy and simultaneous excision of a neovascular membrane. *Am J Ophthalmol* 1998, 126: 839-42.
- (54) GASS, J.D.M. – Photocoagulation of macular lesions. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971, 75: 580-608.
- (55) GASS, J.D.M. – Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973, 90: 206-17.
- (56) GASS, J.D.M. – Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. *Retina* 1984, 4: 205-20.
- (57) GASS, J.D.M. – Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excisions of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994, 118: 285-98.
- (58) GOMMEZ-ULLA, F., GONZALEZ, F., TORREIRO, M.G. – Diode laser photocoagulation in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1998, 18: 481-3.
- (59) GORDON, K.B., CHAR, D.H., SAGERMAN, R.H. – Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995, 31: 1123-39.
- (60) GOTTSCH, J.D., BYNOE, L.A., HARLAN, J.B., RENCIS, E.V., GREEN, W.R. – Light-induced deposits in Bruch's membrane of protoporphyric mice. *Arch Ophthalmol* 1993, 11: 126-9.
- (61) GOURAS, P., ALGVERE, P. – Retinal cell transplantation in the macula: new techniques. *Vision Res* 1996, 36: 4121-5.
- (62) GRAGOUDAS, E.S., SCHMIDT-ERFURTH, U., SICKENBERG, M., POURNARAS, C.J., BRESLIER, N.M., STRONG, A., HOEHNE, V., FSADNI, M., LANE, A.N., LAQUA, M., BIRNGRUBER, R., DONATI, G., ZOGRAFOS, L., VAN DEN BERGH, M., PIGUET, B., MILLER, J.W. – Results and preliminary dosimetry of photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration in a phase I/II study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38: 17, Suppl.
- (63) GREEN, W.R. – Clinicopathologic studies of treated choroidal neovascular membranes – a review and report of two cases. *Retina* 1991, 11: 328-56.
- (64) GREENBERG, E.R., BARON, J.A., TOSTESON, T.D., FREEMAN, D.H., BECK, G.J., BOND, J.H., COLACCHIO, T.A., COLLIER, J.A., FRANKL, H.D., HAILE, R.W., MANDEL, J.S., NIERENBERG, D.W., ROTHSTEIN, R., SNOVER, D.C., STEVENS, M.M., SUMMERS, R.W., VAN STOLK, R.U. – A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994, 331: 141-7.
- (65) GROSS-JENDROSKA, M., OWENS, S.L., FLAXEL, C.J., GUYMER, R.H., BIRD, A.C. – Prophylactic laser treatment of fellow eyes of unilateral retinal pigment epithelial tears. *Am J Ophthalmol* 1998, 126: 77-81.
- (66) GROSSNIKLAUS, H.E., GASS, D.M. – Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998, 126: 69-69.
- (67) GRUNWALD, J.E., HARIPRASAD, S.M., DUPONT, J. – Effect of aging on foveolar choroidal circulation. *Arch Ophthalmol* 1998, 116: 150-4.
- (68) GUYER, D.R., YANNUZZI, L.A., LADAS, J., SLAKTER, J.S., SORENSON, J.A., ORLOCK, D. – Indocyanine green-guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaques of choroidal neovascularisation. *Arch Ophthalmol* 1996, 114: 693-7.

- (69) GUYMER, R.H., GROSS-JENDROSKA, M., OWENS, S.L., BIRD, A.C., FITZKE, F.W. – Laser treatment in subjects with high-risk clinical features of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997, 115: 595-603.
- (70) HAMMOND, B.R., JOHNSON, E.J., RUSSEL, R.M., KRINSKY, N.L., YEUM, K.J., EDWARDS, R.B., SNODDERLY, D.M. – Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38: 1795-801.
- (71) HAMMES, H.-P., BROWNLEE, M., JONCZYK, A., SUTTER, A., PREISSNER, K.T. – Subcutaneous injection of a cyclic peptide antagonist of vitronectin receptor-type integrins inhibits retinal neovascularization. *Nature Med* 1996, 2: 529-33.
- (72) HART, P.M., ARCHER, D.B., CHAKRAVARTHY, U. – Asymmetry of disciform scarring in bilateral disease when one eye is treated with radiotherapy. *Br J Ophthalmol* 1995, 79: 562-8.
- (73) HART, P.M., CHAKRAVARTHY, U., MACKENZIE, G., ARCHER, D.B., HOUSTON, R.F. – Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularisation of age-related macular degeneration: results of follow-up in a non-randomised study. *Br J Ophthalmol* 1996, 80: 1046-50.
- (74) HAYES, K.C. – Retinal degeneration in monkeys induced by deficiencies of vitamin E or A. *Invest Ophthalmol* 1974, 13: 499-510.
- (75) HOLLICK, E.J., GOBLE, R.R., KNOWLES, P.J., RAMSEY, M.C., DEUTSCH, G., CASSWELL, A.G. – Radiotherapy treatment of age-related subfoveal neovascular membranes in patients with good vision. *Eye* 1996, 10: 609-16.
- (76) HUSAIN, D., MILLER, H.W., MICHAUD, N., CONNOLLY, E., FLOTTE, T.J., GRAGOUDAS, E.S. – Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996, 114: 978-85.
- (77) IBANEZ, H.E., WILLIAMS, D.F., THOMAS, M.A., RUBY, A.J., MEREDITH, T.A., BONIUUK, I., GRAND, M.G. – Surgical management of submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1995, 113: 62-9.
- (78) IMAI, K., LOEWENSTEIN, A., DE JUAN, E. – Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization I: experimental studies in the rabbit eye. *Am J Ophthalmol* 1998, 125: 627-34.
- (79) IP, M., GORIN, B. – Recurrence of a choroidal neovascular membrane in a patient with punctate inner choroidopathy treated with daily doses of thalidomide. *Am J Ophthalmol* 1996, 122: 594-5.
- (80) KECK, P.J., HAUSER, S.D., DRIVI, G., SANZO, K., WARREN, Y., FEDER, J., CONNOLLY, D.T. – Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989, 246: 1309-12.
- (81) KLAVER, C.C.W., ASSINK, J.J.M., VINGERLING, J.R., HOFMAN, A., DE JONG, P.T.V.M. – Smoking is also associated with age-related macular degeneration in persons aged 85 years and older. The Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 1997, 115: 945.
- (82) KLEIN, M.L., MAULDIN, W.M., STOUMBOS, V.D. – Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1994, 112: 932-7.
- (83) KLEIN, M.L., SCHULTZ, D.W., EDWARDS, A., MATISE, T.C., RUST, K., BERSELLI, C.B., TRZUPEK, K., WELEBER, R.G., OTT, J., WIRTZ, M.K., ACOTT, T.S. – Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol* 1998, 116: 1082-8.
- (84) KLEIN, R., KLEIN, B.E.K., JENSEN, S.C. – The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1997, 104: 1804-12.
- (85) KLEIN, R., KLEIN, B.E.K., JENSEN, S.C., CRUICKSHANKS, K.J. – The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998, 116: 506-13.
- (86) KLIFFEN, M., SHARMA, H.S., MOOY, C.M., KERKVLIT, S., DE JONG, P.T.V.M. – Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997, 81: 154-62.
- (87) KRAMER, M., MILLER, J.W., MICHAUD, N., MOULTON, R.S., HASAN, T., FLOTTE, T.J., GRAGOUDAS, E.S. – Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology* 1996, 103: 427-38.
- (88) KRUGER, A., MATULLA, B., WOLZT, M., PIEH, S., STRENN, K., FINDL, K., EICHLER, H.G., SCHMETTERER, L. – Short-term oral pentoxifylline use increases choroidal blood flow in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998, 116: 27-30.

- (89) KUHN, D., MEUNIER, I., SOUBRANE, G., COSCAS, G. – Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol* 1995, 113: 1392-8.
- (90) KVANTA, A., BERGLIN, L., SEREGARD, S. – Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996, 37: 1929-34.
- (91) LAFAUT, B. – Présentation orale Ophthalmologia Belgica (Fonds de Recherche en Ophthalmologie). To evaluate the photoreceptor rescue by transplanted healthy pigment epithelium in a model of age-related macular degeneration. 28.11.1998. Bruxelles.
- (92) LIM, J.I., AABERG, T.M., CAPONE, A., STERNBERG P. – Indocyanine green angiography-guided photocoagulation of choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachment. *Am J Ophthalmol* 1997, 123: 524-32.
- (93) LIM, J.I., KWOK, A., WILSON, D.K. – Symptomatic age-related macular degeneration in Asian patients. *Retina* 1998, 18: 435-8.
- (94) LITTLE, H.L., SHOWMAN, J.M., BROWN, B.W. – A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen. *Ophthalmology* 1997, 104: 623-31.
- (95) LIU, X., YE, X., YANOFF, M., LI, W. – Regulatory effects of soluble growth factors on choriocapillaris endothelial growth and survival. *Ophthalmic Res*, 1998,30: 302-13.
- (96) MACHEMER, R., STEINHORST, U.H. – Retinal separation, retinotomy, and macular relocation. II. A surgical approach for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993, 231: 635-7.
- (97) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1982, 100: 912-81.
- (98) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1986, 104: 503-12.
- (99) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990, 108: 816-24.
- (100) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990, 108: 825-31.
- (101) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1991, 109: 1109-14.
- (102) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991, 109: 1242-57.
- (103) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993, 111: 1189-99.
- (104) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1994, 112: 480-8.
- (105) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994, 112: 500-9.
- (106) MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP – Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996, 114: 400-12.
- (107) MAGUIRE, J.I., BENSON, W.E., BROWN, G.C. – Treatment of foveal pigment epithelial detachments with contiguous extrafoveal choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1990, 109: 523-9.
- (108) MARES-PERLMAN, J.A., BRADY, W.E., KLEIN, R., VANDENLANGENBERG, G.M., KLEIN, B.E.K., PLATA, M. – Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995, 113: 743-8.
- (109) McCARTHY, M. –  $\beta$ -carotène supplements linked to cancer. *Lancet* 1998, 353: 215.
- (110) MEYERS, S.M., GREENE, T., GUTMAN, F.A. – A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995, 120: 757-60.
- (111) MIDENA, E., SEGATO, T., VALENTI, M., ANGELI, C.D., BERTOJA, E., PIERMAROCCHI, S. – The effect of external eye irradiation on choroidal circulation. *Ophthalmology* 1996, 103: 1651-60.

- (112) MILLER, J.W., SHIMA, D.T., TOLENTINO, M., GRAGOUDAS, E.S., FERARA, N., CONNOLLY, E.J.N., FOLKMAN, J., D'AMORE, P.A., ADAMIS, A.P. – Inhibition of VEGF prevents ocular neovascularization in a monkey model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, 36: 401, Suppl.
- (113) MOORFIELDS MACULAR STUDY GROUP – Treatment of senile disciform macular degeneration: a single-blind randomised trial by argonlaser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982, 66: 745-53.
- (114) MOORTHY, R.S., LYON, A.T., RABB, M.F., SPAIDE, R.F., YANNUZZI, L.A., JAMPOL, L.M. – Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmology* 1998, 105: 1380-5.
- (115) NEWSOME, D.A., SWARTZ, M., LEONE, N.C., ELSTON, R.C., MILLER, E. – Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988, 106: 192-8.
- (116) NEWSOME, D.A., LYONS, E. – Staged photocoagulation treatment of serous macular elevations associated with macular degeneration. Presented at the Macula Society, 17th annual meeting 23-26 february 1994 Rancho Mirage - California.
- (117) NINOMIYA, Y., LEWIS, J.M., HASEGAWA, T., TANO, Y. – Retinotomy and foveal translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996, 122: 613-21.
- (118) OHJI, M., FUJIKADO, T., SAITO, Y., HOSHATA, J., HAYASHI, A., TANO, Y. – Foveal translocation: a comparison of two techniques. *Semin Ophthalmol* 1998, 13: 52-62.
- (119) ORGANISCIAK, D.T., WANG, H.M., LI ZI, TSO MOM. – The protective effect of ascorbate in retinal light damage of rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985, 26: 1580-88.
- (120) ORMEROD, L.D., PUKLIN, J.E., FRANK, R.N. – Long-term outcomes after the surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1994, 101: 1201-10.
- (121) ORTH, D.H., ROSCULET, J.P., DE BUSTROS, S. – Foveal sparing photocoagulation for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1994, 14: 153-9.
- (122) OZAKI, H., HAYASHI, H., VINOIRES, S.A., MOROMIZATO, Y., CAMPOCHIARO, P.A., OSHIMA, K. – Intravitreal sustained release of VEGF cause retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp. Eye Res.* 1997, 64: 505-17.
- (123) PETERSON, K. – “Natural” Cancer prevention trial halted. *Science* 1996, 271: 441.
- (124) PHARMACOLOGICAL THERAPY FOR MACULAR DEGENERATION STUDY GROUP – Interferon Alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997, 115: 865-72.
- (125) PICCOLINO, F.C., GHIGLIONE, D., ALLEGRI, P. – Grid laser treatment of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *International Ophthalmol* 1993, 17: 77-83.
- (126) PIGUET, B., PALMVANG, I.B., CHISHOLM, I.H., MINASSIAN, D., BIRD, A.C. – Evolution of age-related macular degeneration with choroidal perfusion abnormality. *Am J Ophthalmol* 1992, 113: 657-63.
- (127) PIGUET, B., WELLS, J.A., PALMVANG, I.B., WORMALD, R., CHISHOLM, I.H., BIRD, A.C. – Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment. *Br J Ophthalmol* 1993, 77: 400-3.
- (128) POLLACK, A., MARCOVICH, A., BUKELMAN, A., OLIVER, M. – Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1996, 103: 1546-54.
- (129) POSTELMANS, L., ALBERT, R., ROELANDTS, M., NGUYGEN, H., VEROUGSTRAETE, C. – Traitement par radiothérapie des néovaisseaux sous-rétiniens rétrofovéolaires: résultats à 2 ans. *Bull. Soc. belge Ophtalmol* 1997, 262: 69-79.
- (130) POSTELMANS, L., PAPADAKOU, M., VEROUGSTRAETE, C. – Traitement au laser des décollements de l'épithélium pigmentaire rétinien associés à des néovaisseaux sous-rétiniens dans le cadre de la dégénérescence maculaire liée à l'âge: étude rétrospective. *Bull. Soc. belge Ophtalmol* 1998, 267: 81-9.
- (131) POSTELMANS, L., BOZKURT, E., VEROUGSTRAETE, C., LEYS, A. – Late side-effects of radiotherapy for subfoveal choroidal neovascularization, *Bull. Soc. belge Ophthalmol.* 1999, 271, 61-68.
- (132) SARKS, S. – Laser treatment of soft drusen in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 1996, 80: 4.

- (133) SCHMIDT-ERFURTH, U., MILLER, J.W., SICKENBERG, M., BRESSLER, N.M., LAQUA, H., GRAGOUDAS, E.S., ZOGRAFOS, L., HAGER, A., BIRNGRUBER, R., VAN DEN BERGH, H., STRONG, A., FSADNI, M. – Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in a phase I/II study preliminary results of multiple treatments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38: 17, Suppl.
- (134) SCHMIDT-ERFURTH, U.M., MICHELS, S., BARBAZETTO, I., LAQUA, H., ICG – Angiographic characteristics of choroidal neovascularization following photodynamic therapy. Presented at the 21st meeting of the Club Gonin 28/8-1/9/1999 - Edinburgh Scotland.
- (135) SCHRAERMEYER, U., ENZMANN, V., KOHEN, L., ADDICKS, K., WIEDEMANN, P., HEIMANN, K. – Porcine iris pigment epithelial cells can take up retinal outer segments. *Exp Eye Res* 1997, 65: 277-87.
- (136) SEDDON, J.M., AJANI, U.A., SPERDUTO, R.D., BLAIR, N., BURTON, T.C., FARBER, M.D., GRAGOUDAS, E.S., HALLER, J., MILLET, D.T. et al. – Dietary carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye disease case-control study group. JAMA* 1994, 272: 1413-20.
- (137) SEDDON, J.M., AJANI, U.A., MITCHELL, B.D. – Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997, 123: 199-206.
- (138) SEWARD, H.C. – Do patients with age related maculopathy and cataract benefit from cataract surgery? *Br J Ophthalmol* 1998, 82: 611-16.
- (139) SHIRAGA, F., OJIMA, Y., MATSUO, T., TKASU, I., MATSUO, N. – Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998, 105: 662-9.
- (140) SHUTTLEWORTH, G.N., LUHISHI, E.A., HARRAD, R.A. – Do patients with age related maculopathy and cataract benefit from cataract surgery? *Br J Ophthalmol* 1998, 82: 611-16.
- (141) SIGELMAN, J. – Foveal drusen resorption one year after perifoveal laser photocoagulation. *Ophthalmology* 1991, 98: 1379-83.
- (142) SINGERMAN, L.J. – Laser photocoagulation for choroidal new vessel membrane complicating age-related macular degeneration associated with pigment epithelial detachment. *Retina* 1988, 8: 115-21.
- (143) SLAKTER, J.S., YANNUZZI, L.A., SORENSON, J.A., GUYER, D.R., HO, A.C., ORLOCK, D.A. – A pilot study of Indocyanine green video angiography-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994, 112: 465-72.
- (144) SMITH, W., MITCHELL, P., LEEDER, S.R. – Smoking and age-related maculopathy. The blue mountains eye study. *Arch Ophthalmol* 1996, 114: 1518-23.
- (145) SMITH, W., MITCHELL, P., ROCHESTER, C. – Serum beta carotene, Alpha tocopherol, and age-related maculopathy: the blue mountains eye study. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124: 838-40.
- (146) SNYERS, B., RENARD, L., KIRKOVE, C., WERY, V. – Traitement par radiothérapie des néovaisseaux sous-rétiniens rétrofovéolaires liés à l'âge. *Bull. Soc. belge Ophtalmol* 1997, 262: 63-8.
- (147) SOMMERBURG, O., KEUNEN, J.E.E., BIRD, A.C., VAN KUIJK, F.J.G.M. – Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. *Br J Ophthalmol* 1998, 82: 907-10.
- (148) SOUBRANE, G., COSCAS, G., FRANÇAIS, C., KOENIG, F. – Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1990, 97: 649-57.
- (149) SPAIDE, R.F., GUYER, D.R., McCORMICK, B., YANNUZI, L.A., BURKE, K., MENDELSON, M., HAAS, A., SLAKTER, J.S., SORENSON, J.A., FISHER, Y.L., ABRAMSON, D. – External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1998, 105: 24-30.
- (150) STALMANS, P. – Présentation orale Ophthalmologia Belgica (Fonds de recherche en Ophthalmologie) Transplantation of in vitro cultures RPE cells in age-related macular degeneration. 28.11.1998, Bruxelles.
- (151) STALMANS, P., LEYS, A., VAN LIMBERGEN, E. – External beam radiotherapy (20 Gy, 2 Gy fractions) fails to control the growth of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a review of 111 cases. *Retina* 1997, 17: 481-92.
- (152) STAURENGHI, G., ORZALESI, N., LA CAPRIA, A., ASCHERO, M. – Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1998, 105: 2297-305.

- (153) STUDY PROTOCOL – Radiotherapy in the management of subfoveal choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. Southampton and London, Belfast: 1995.
- (154) STUR, M., TITTL, M., REITNER, A., MEISINGER, V. – Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996, 37: 1225-35.
- (155) TAMAKOSHI, A., YUZAWA, M., MATSUI, M., UYAMA, M., FUJIWARA, N.K., OHNO, Y. – Smoking and neovascular form of age-related macular degeneration in late middle aged males: findings from a case-control study in Japan. *Br J Ophthalmol* 1997, 81: 901-4.
- (156) THOMAS, M.A., DICKINSON, J.D., MELBERG, N.S., IBANEZ, H.E., DHALIWAL, R.S. – Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994, 101: 1384-96.
- (157) TOLLER, K.K., HAINSWORTH, D.P. – Traumatic foveal relocation with good visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1998, 116: 1536-7.
- (158) TORNAMBE, P.E., POLINER, L.S., HOVEY, L.J., TAREN, D. – Scatter macular photocoagulation for subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Retina* 1992, 12: 305-14.
- (159) TSUJIKAWA, M., SAWA, M., LEWIS, J.M., MOTOKURA, M., TSUJIKAWA, K., OHJI, M., SAITO, Y., TANO, Y. – Chorioretinal damage caused by the excision of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1998, 126: 348-57.
- (160) VANDERSCHAFT, T.L., MOOY, C.M., DE BRUIJN, W.C., MULDER, P.G.H., PAMEYER, J.H., DE JONG, P.T.V.M. – Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. *Br J Ophthalmol* 1994, 78: 441-5.
- (161) VINE, A.K. – Laser therapy for retinal pigment epithelial detachments with occult choroidal neovascularization. Presentation at the International Meeting on Retinal Pigment Epithelium. S Marguerita ligure - Italy 1989.
- (162) VINGERLING, J.R., DIELEMANS, I., BOTS, M.L., HOFMAN, A., GROBBEE, D.E., DE JONG, P.T.V.M. – Age-related macular degeneration is associated with arteriosclerosis. The Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1995, 142: 404-9.
- (163) VINGERLING, J.R., DIELEMANS, I., WITTEMAN, J.C.M., HOFMAN, A., GROBBEE, D.E., DE JONG, P.T.V.M. – Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *BMJ* 1995, 310: 1570-1.
- (164) VINGERLING, J.R., HOFMAN, A., GROBBEE, D.E., DE JONG, P.T.V.M. – Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 1996, 114: 1193-6.
- (165) WASAN, H.S., GOODLAD, R.A. – Fibre-supplemented foods may damage your health. *Lancet* 1996, 348: 319-20.
- (166) WEINBERGER, A.W.A., KNABBEN, H., SOLBACH, U., WOLF, S. – Indocyanine green guided laser photocoagulation in patients with occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1999, 83: 168-72.
- (167) WELLS, J.A., MURTHY, R., CHIBBER, R., NUNN, A., MOLINATTI, P.A., KOHNER, E.M., GREGOR, Z.J. – Levels of vascular endothelial growth factor are in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996, 80: 363-6.
- (168) WEST, S.K., ROSENTHAL, F.S., BRESSLER, N.M., BRESSLER, S.B., MUNOZ, B., FINE, S.L., TAYLOR, H.R. – Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989, 107: 875-9.
- (169) WEST, W., VITALE, S., HALLFRICHS, J., MUNOZ, B., MULLER, D., BRESSLER, S., BRESSLER, N.M. – Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1994, 112: 222-7.
- (170) WETZIG, P.C. – Photocoagulation of drusen-related macular degeneration: a long-term outcome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994, 92: 289-306.
- (171) YANNUZZI, L.A., SORENSON, J., SPAIDE, R., LIPSON, B. – Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990, 10: 1-8.
- (172) YANNUZZI, L.A., HOPE ROSS, M., SLAKTER, J.S., GUYER, D.R., SORENSON, J.A., HO, A.C., SPERBER, D.E., FREUND, K.B., ORLOCK, D.A. – Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography. *Retina* 1994, 14: 99-113.
- .....
- Adresse pour la correspondance:*  
*Centre Hospitalier Universitaire Brugmann*  
*4 Pl. A. Van Gehuchten*  
*B-1020 BRUXELLES*