

**Évaluation de la thérapie  
photodynamique pour le traitement  
de la dégénérescence maculaire  
liée à l'âge (DMLA) de type exsudatif  
avec néovascularisation  
sous-fovéale**

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES  
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ




**Évaluation de la thérapie  
photodynamique pour le  
traitement de la  
dégénérescence maculaire liée  
à l'âge (DMLA) de type exsudatif  
avec néovascularisation  
sous-fovéale**

Rapport préparé pour l'AETMIS  
par Kathy Larouche et Sophie Rochon

Octobre 2004

*Agence d'évaluation  
des technologies  
et des modes  
d'intervention en santé*

Québec 

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web de l'Agence.

**Révision scientifique**

Jean-Marie R. Lance, M. Sc. (sciences économiques), conseiller scientifique principal

**Révision linguistique**

Suzie Toutant

**Montage**

Jocelyne Guillot

Frédérique Stephan

**Correction d'épreuves**

Suzanne Archambault

**Communications et diffusion**

Richard Lavoie, M.A. (communication)

**Collaboration**

Micheline Paquin

Mathieu D'Amours

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
2021, avenue Union, bureau 1050  
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563  
Télécopieur : (514) 873-1369  
Courriel : [aetmis@aetmis.gouv.qc.ca](mailto:aetmis@aetmis.gouv.qc.ca)  
[www.aetmis.gouv.qc.ca](http://www.aetmis.gouv.qc.ca)

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Évaluation de la thérapie photodynamique pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de type exsudatif avec néovascularisation sous-fovéale. Rapport préparé par Kathy Larouche et Sophie Rochon. (AETMIS 04-05). Montréal : AETMIS, 2004, xiv-102 p.

Dépôt légal  
Bibliothèque nationale du Québec, 2004  
Bibliothèque nationale du Canada, 2004  
ISBN 2-550-43007-7

© Gouvernement du Québec, 2004.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

## LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

### LA DIRECTION

---

**D<sup>r</sup> Luc Deschênes,**  
chirurgien oncologue, président-directeur  
général de l'AETMIS, Montréal, et président du  
Conseil médical du Québec, Québec

**D<sup>r</sup> Véronique Déry,**  
médecin spécialiste en santé publique,  
directrice générale et scientifique

**M. Jean-Marie R. Lance,**  
économiste, conseiller scientifique principal

**D<sup>r</sup> Alicia Framarin,**  
médecin, conseillère scientifique

### LE CONSEIL

---

**D<sup>r</sup> Jeffrey Barkun,**  
professeur agrégé, département de chirurgie,  
Faculté de médecine, Université McGill, et  
chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM,  
Montréal

**D<sup>r</sup> Marie-Dominique Beaulieu,**  
médecin en médecine familiale, titulaire de la  
Chaire Docteur Sadok Besroun en  
médecine familiale, CHUM, et chercheur,  
Unité de recherche évaluative, Pavillon  
Notre-Dame, CHUM, Montréal

**D<sup>r</sup> Suzanne Claveau,**  
médecin en microbiologie-infectiologie,  
Pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ,  
Québec

**M. Roger Jacob,**  
ingénieur biomédical, coordonnateur du Service  
des immobilisations, Agence de développement  
de réseaux locaux de services de santé et de  
services sociaux de Montréal, Montréal

**M<sup>me</sup> Denise Leclerc,**  
pharmacienne, membre du conseil  
d'administration de l'Institut universitaire de  
gériatrie de Montréal, Montréal

**M<sup>me</sup> Louise Montreuil,**  
directrice générale adjointe aux ententes de  
gestion, Direction générale de la coordination  
ministérielle des relations avec le réseau,  
ministère de la Santé et des Services sociaux,  
Québec

**D<sup>r</sup> Jean-Marie Moutquin,**  
médecin spécialiste en gynéco-obstétrique,  
directeur scientifique, Centre de recherche  
clinique, CHUS, Sherbrooke

**D<sup>r</sup> Réginald Nadeau,**  
médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du  
Sacré-Cœur, Montréal, et membre du conseil  
d'administration du Conseil du médicament du  
Québec, Québec

**M. Guy Rocher,**  
sociologue, professeur titulaire,  
département de sociologie, et chercheur,  
Centre de recherche en droit public,  
Université de Montréal, Montréal

**M. Lee Soderström,**  
économiste, professeur, département des  
sciences économiques, Université McGill,  
Montréal



## AVANT-PROPOS

### ÉVALUATION DE LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE POUR LE TRAITEMENT DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA) DE TYPE EXSUDATIF AVEC NÉOVASCULARISATION SOUS-FOVÉALE

Dans le monde occidental, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité chez les personnes de plus de 55 ans. Cette maladie se caractérise principalement par des altérations dégénératives de la région maculaire rétinienne se traduisant par une baisse progressive de la vision centrale. Au Québec, on estime qu'environ 37 200 personnes en sont atteintes, d'où la nécessité d'interventions thérapeutiques efficaces pour traiter la maladie.

C'est dans ce contexte que des ophtalmologistes de l'axe *Nouvelles technologies* du Réseau Vision du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) ont demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'évaluer l'efficacité de la thérapie photodynamique pour le traitement de la DMLA. À cet objectif s'est ajoutée la nécessité d'évaluer les coûts liés à cette intervention thérapeutique au Québec et d'examiner l'organisation des soins et services qui y sont associés.

L'évaluation de l'AETMIS s'appuie sur l'examen rigoureux des données scientifiques existantes. Selon cette évaluation, l'efficacité de la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant est bien établie pour deux formes de DMLA : 1) la DMLA exsudative sous-fovéale avec prédominance de néovaisseaux de type classique, et 2) la DMLA exsudative sous-fovéale avec néovaisseaux exclusivement occultes. L'AETMIS conclut également que, étant donné la progression potentiellement rapide de la DMLA néovasculaire, sa détection à un stade précoce pourrait contribuer à réduire les pertes de vision graves et irréversibles et, ainsi, les dépenses importantes de prise en charge de cette maladie et de ses conséquences par le système public.

Le rapport propose plusieurs pistes susceptibles de permettre une détection plus rapide de la maladie. L'implantation optimale de cette technologie nécessitera toutefois des modifications importantes sur le plan de l'organisation des soins et services dans le domaine de la santé oculaire. Enfin, l'AETMIS présente diverses recommandations qui invitent les autorités ministérielles et professionnelles à reconnaître la DMLA comme un problème de santé publique important et à encourager les initiatives de gestion populationnelle de la DMLA dans un contexte plus global de gestion de la cécité évitable.

En remettant ce rapport, l'AETMIS souhaite apporter un éclairage optimal aux décideurs du réseau québécois de la santé pour les aider à agir dans ce domaine important.

**D<sup>r</sup> Luc Deschênes**  
Président-directeur général

## REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé (AETMIS) par **Kathy Larouche**, M.Sc., et **Sophie Rochon**, M.Sc., chercheuses. L'Agence souhaite souligner l'exceptionnelle contribution de la D<sup>re</sup> **Véronique Déry** et de M. **Jean-Marie Lance** dans la préparation de ce rapport.

L'Agence tient également à remercier les lecteurs externes pour leurs précieux commentaires :

**D<sup>r</sup> Jean-Daniel Arbour**

Ophthalmologiste, Clinique ophtalmologique de l'Ouest, Montréal

**D<sup>re</sup> Marie-Carole Boucher**

Ophthalmologiste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont – Centre Michel-Mathieu, Montréal

**M. Jacques Gresset, OD, Ph. D.**

Optométriste, directeur adjoint et professeur titulaire, département d'optométrie, Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Daniel Reinharz**

Spécialiste en santé publique, directeur exécutif, département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval, Québec

**P<sup>re</sup> Gisèle Soubrane, m.d.**

Ophthalmologiste, chef de service, Clinique ophtalmologique universitaire de Créteil, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, France

## DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler.

# RÉSUMÉ

## PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS

Dans la majorité des pays industrialisés, on assiste depuis quelques décennies à un accroissement de la population âgée. Cette inversion de la pyramide des âges entraîne une augmentation de l'incidence de plusieurs maladies, dont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La DMLA se caractérise par des lésions dégénératives de la région maculaire rétinienne se traduisant par une baisse progressive de la vue pouvant aboutir à une perte de la vision centrale. En fait, cette maladie constitue la principale cause de cécité dans les pays occidentaux. Sa prévalence est d'environ 0,2 % chez les personnes âgées de 55 à 64 ans, et grimpe jusqu'à plus de 13 % dans la population de plus de 85 ans. Selon les données épidémiologiques, on peut estimer qu'au Québec, environ 37 200 personnes en sont atteintes.

La DMLA a été divisée en trois formes histopathologiques : une forme précoce, aussi appelée maculopathie liée à l'âge (MLA), ou pré-DMLA (il est à noter que la forme précoce n'est pas incluse dans les données de prévalence et d'incidence de ce rapport), et deux formes dites avancées ou évolutives, appelées formes atrophiques et néovasculaires (ou exsudatives). Jusqu'à présent, seule la forme néovasculaire peut être traitée. Elle représente environ 47 % des cas de DMLA avancée, soit près de 16 000 Québécois. Cette maladie entraîne par conséquent des coûts sociaux importants, d'où la nécessité d'interventions thérapeutiques efficaces pour la traiter.

C'est dans ce contexte que des ophtalmologistes représentant l'axe *Nouvelles Technologies* du Réseau Vision du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) ont demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'évaluer l'efficacité de la thérapie photo-

dynamique (TPD) utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant pour le traitement de la DMLA. Le présent rapport précise également les coûts liés à ce traitement et examine de façon exploratoire l'organisation des soins et services qui y sont associés.

## MÉTHODE DE RECHERCHE

La recherche documentaire a été effectuée à partir des banques de données *PubMed*, *Current Content Search* et de la *Cochrane Library*, et ce, en combinant les termes « *macular degeneration* », « *photodynamic therapy* » et « *verteporfin* (Visudyne<sup>®</sup>) »; « *Amsler grid* »; « *antioxydant* »; « *vitamin* »; « *risk factors* »; « *side effects* » et « *fluorescein angiography* » pour la période s'étendant entre 1975 et juin 2004. Nous nous sommes également appuyés sur les rapports de plusieurs agences d'évaluation des technologies de la santé qui ont étudié la TPD, sur des résumés d'exposés présentés lors de congrès scientifiques internationaux, sur plusieurs sites Internet et sur des entrevues avec des experts œuvrant en ophtalmologie et en réadaptation visuelle.

L'arbre de décision de l'analyse économique a été conçu afin de prédire les coûts et les effets de la TPD chez les personnes souffrant de DMLA. La population choisie pour cette modélisation de type Markov inclut l'ensemble des sujets québécois âgés de plus de 55 ans en 2001 (1 730 000 personnes). Les données sur l'incidence de la maladie sont appliquées à cette cohorte. Deux options sont comparées dans le modèle, soit : l'option *traitement* et l'option *aucun traitement*. Afin d'inclure toutes les possibilités de traitement, l'horizon temporel de ce modèle est de huit ans, et les états retenus sont la *perte* ou la *non-perte* de trois lignes de vision. Il est à noter que des coûts de réadaptation visuelle sont inclus dans les deux options en fonction de l'acuité visuelle du patient.

L'étude exploratoire portant sur l'organisation des soins et services dispensés aux patients atteints de DMLA, effectuée à l'été 2002, a été réalisée à l'aide d'une approche qualitative fondée sur des entrevues téléphoniques semi-structurées avec des médecins spécialistes de l'œil œuvrant dans tous les centres hospitaliers universitaires et communautaires et certaines cliniques privées du Québec qui offrent la TPD ainsi qu'avec des réceptionnistes et des infirmières qui y travaillent.

## LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

La thérapie photodynamique repose sur l'irradiation lumineuse de faible intensité d'un tissu préalablement soumis à un agent photosensibilisant. Présentement, le seul agent photosensibilisant approuvé pour le traitement de la DMLA est la vertéporfine (Visudyne®). En règle générale, les agents photosensibilisants ne provoquent des dommages cytotoxiques que lorsqu'ils sont activés par une source lumineuse appropriée, et les dommages se limitent à une zone relativement précise. La vertéporfine offre de plus l'intérêt d'une élimination rapide par voie hépatique, ce qui limite la durée de photosensibilisation visuelle ou cutanée. Cette molécule est particulièrement efficace en ophtalmologie, car elle est photoactivée par un laser diode monochromatique rouge qui pénètre aisément le sang et les tissus fibreux. Elle peut donc agir sur les néovaisseaux choroïdiens en causant ultimement leur destruction.

## EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

L'examen de l'efficacité clinique de la TPD utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant repose sur les résultats de deux études cliniques randomisées multicentriques à double insu : l'étude TAP (*Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy*) et l'étude VIP (*Visudyne in Photodynamic Therapy*). Globalement, les

protocoles cliniques de ces deux études sont très rigoureux et les résultats des principaux critères d'évaluation sont significatifs. Les études TAP et VIP établissent que la TPD permet de freiner efficacement deux types de DMLA :

- 1) la DMLA néovasculaire, sous-fovéale, présentant plus de 50 % de néovascularisation classique et,
- 2) la DMLA néovasculaire, sous-fovéale, dont les néovaisseaux sont exclusivement occultes.

L'efficacité de la TPD a été démontrée pour ces deux formes de DMLA lorsque l'acuité visuelle du patient est d'au moins 6/60 dans l'œil à traiter.

Globalement, la TPD permet de diminuer les pertes d'acuité visuelle de modérées à graves chez les personnes atteintes des formes de DMLA sus-mentionnées. Ce traitement permet également de réduire le nombre de personnes qui deviennent aveugles au sens de la loi (acuité visuelle inférieure à 6/60) après deux ans.

Pour les patients atteints d'une DMLA de type minimalement classique (entre 0 % et 50 % de néovaisseaux de type classique), les études actuelles ne nous permettent pas de conclure sur l'efficacité de la TPD.

Aucune étude ne compare la thérapie photodynamique à d'autres types d'interventions thérapeutiques utilisées pour traiter la DMLA néovasculaire sous-fovéale, les autres traitements (à l'exception de la photocoagulation au laser) étant encore en phase d'essai clinique. La photocoagulation au laser est toutefois efficace pour traiter les patients atteints de DMLA néovasculaire extrafovéale et juxtafovéale, mais cette technique ne peut être utilisée dans les cas de DMLA néovasculaire sous-fovéale, car le laser détruit la rétine avoisinant immédiatement la région visée, ce qui entraînerait une perte d'acuité visuelle centrale.

## PRÉVENTION DE LA DMLA

L'étude AREDS (*Age-Related Eye Disease Study Research Group*) a examiné l'effet de l'ajout quotidien de suppléments d'antioxydants (vitamines C, E et bêta-carotène) et de zinc au régime alimentaire de personnes atteintes de DMLA. Les résultats de cette étude multicentrique randomisée à double insu montrent que les suppléments préconisés peuvent être efficaces pour prévenir l'apparition ou la progression de la maladie chez les patients susceptibles d'être atteints d'une forme évolutive de DMLA (les patients atteints de maculopathie liée à l'âge [MLA] présentant de larges drusen ou atteints de DMLA néovasculaire dans un seul œil). Toutefois, aucune donnée probante ne cautionne la prise de ces nutriments lorsque la maladie n'est pas détectée dans au moins un œil. De plus, les patients ne doivent en aucun cas en consommer sans avoir consulté préalablement un médecin, car des effets indésirables importants peuvent se manifester chez certains types de personnes.

## RÉSULTATS DE L'ANALYSE ÉCONOMIQUE

L'analyse économique compare essentiellement l'option traitement par TPD à l'option sans traitement en calculant les coûts totaux des services de diagnostic, de traitement, de suivi et de prise en charge de la malvoyance et de la cécité ainsi que l'utilité associée à la perte ou à la non-perte de l'acuité visuelle. Les résultats de l'analyse économique sont favorables à l'utilisation de la thérapie photodynamique dans les cas de DMLA exsudative avec prédominance de néovaisseaux de type classique ou avec néovascularisation exclusivement occulte. L'estimation du ratio coût-utilité différentiel par AVAQ (année de vie ajustée par la qualité), calculé selon un horizon temporel limité à huit ans, donne les valeurs suivantes :

- pour les patients présentant des néovaisseaux de type classique : 33 880 \$;
- pour les patients présentant des néovaisseaux de type classique et ceux qui pré-

sentent des néovaisseaux exclusivement occultes : 43 253 \$.

L'impact budgétaire net annuel est d'environ 17,3 millions de dollars si l'on tient compte de tous les cas prévalents et nouveaux, mais seulement de 0,3 million si l'on ne considère que les cas nouveaux (1 261 patients admissibles au traitement sur une période de deux ans).

Étant donné la progression potentiellement rapide de la DMLA néovasculaire, sa détection définie comme étant à un stade précoce pourrait réduire considérablement les risques de pertes de vision graves et irréversibles, et éviter ainsi des dépenses importantes au système public en diminuant les coûts associés à la réadaptation et au traitement des autres problèmes liés à la perte de vision (dépression, chute, etc.). Cette amélioration se répercute sur les ratios coût-utilité. Ainsi, ils passent :

- pour les patients atteints de DMLA néovasculaire avec 50 % de néovaisseaux de type classique : de 33 880 \$ à 20 701 \$ par AVAQ;
- pour les patients présentant 50 % de néovaisseaux de type classique et ceux qui présentent une néovascularisation exclusivement occulte : de 43 253 \$ à 22 813 \$.

## ACCESSIBILITÉ AUX SERVICES OPHTALMOLOGIQUES

Différentes sources d'information, dont une étude exploratoire sur l'organisation des soins et services liés à la thérapie photodynamique (TPD), ont donné lieu à plusieurs constats sur cette dimension importante :

- Les patients atteints de DMLA ne peuvent pas toujours avoir accès à la thérapie photodynamique dans des délais raisonnables.
- Les difficultés d'accès aux médecins spécialistes de la vue (ophtalmologistes et rétiniologues) et à l'angiographie à la fluoresceïne contribuent à allonger l'attente des patients avant l'obtention d'un premier traitement de TPD.
- Le délai entre le moment où un patient est atteint de dégénérescence maculaire et le

moment où il s'en aperçoit peut également être très long et favoriser une détérioration plus importante de la vision.

- De plus, au cours de l'année 2003, pour des raisons d'ordre budgétaire, une partie de la clientèle hospitalière bénéficiant de ce traitement a été transférée au secteur privé. Les patients devant assumer une fraction importante des coûts des médicaments, l'accès à cette thérapie devient encore plus limité.

## CONCLUSION

Les données probantes colligées sur la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant nous permettent de conclure que cette technologie est efficace pour freiner la DMLA néovasculaire sous-fovéale avec prédominance de néovascularisation classique ou avec néovascularisation exclusivement occulte. De plus, l'impact budgétaire estimé pour une cohorte québécoise est acceptable si l'on tient compte de l'amélioration de la qualité de vie. Toutefois, une réorganisation importante des corridors de services et des soins de santé oculaire doit être envisagée prochainement afin de permettre une implantation optimale de cette technologie, de diminuer les délais auxquels se heurtent les patients en attente de ce traitement et de faire face à la demande qui s'accroîtra dans les prochaines années. De plus, des mesures visant à promouvoir une détection précoce de la DMLA dans la population, tant à l'échelle individuelle qu'en soins de première ligne, pourraient diminuer les risques de pertes de vision graves et irréversibles et ainsi réduire les coûts sociaux qu'engendre cette maladie.

## RECOMMANDATIONS

L'AETMIS recommande que :

- 1) la thérapie photodynamique soit considérée comme une technologie qui permet de freiner efficacement la progression de certaines formes de DMLA;
- 2) la DMLA soit reconnue par les décideurs du réseau de la santé québécois comme un problème de santé publique important;
- 3) les initiatives québécoises en matière de gestion populationnelle de la DMLA s'inscrivent dans un contexte plus global de gestion de la cécité évitable;
- 4) la planification et la mise en œuvre des prochaines étapes en vue de donner suite au présent rapport dans un contexte de gestion plus globale de la cécité évitable soient facilitées par la création d'un groupe d'experts ayant pour mandat de proposer un plan concret au ministère de la Santé et des Services sociaux;
- 5) le Réseau Vision/FRSQ envisage la possibilité de donner priorité à la réalisation d'études portant sur l'évaluation de la validité de la grille d'Amsler ou d'autres outils de détection dans le contexte du dépistage de la DMLA;
- 6) le Réseau Vision/FRSQ entreprenne des études plus exhaustives afin d'établir avec la rigueur requise les besoins liés à l'organisation des soins et services relatifs à la DMLA et à la cécité évitable au Québec.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AHQ	Association des hôpitaux du Québec
AMT	Apport maximal tolérable
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France)
ANR	Apport nutritionnel recommandé
ANREF	Apport nutritionnel de référence
AQDM	Association québécoise de la dégénérescence maculaire
AREDS	<i>Age-Related Eye Disease Study Research Group</i>
ARVO	<i>Association for Research in Vision and Ophthalmology</i>
AS	Apport suffisant
ATBC	<i>Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer</i>
AV	Acuité visuelle
AVAQ	Année de vie ajustée par la qualité
bFGF	<i>basic Fibroblast Growth Factor</i>
BME	Besoin moyen estimatif
CARET	<i>Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial</i>
CIM-9	Classification internationale des maladies (9 <sup>e</sup> révision)
DHA	Acide déhydroascorbique
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
EAR	Équivalent d'activité du rétinol
EPI	Épithélium pigmentaire iridien
EPR	Épithélium pigmentaire rétinien
ET <sub>BES</sub>	Écart type des besoins
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FC	Faible contraste
FNB	<i>Food and Nutrition Board</i>
FRSQ	Fonds de la recherche en santé du Québec
HSP	<i>Heat Shock Proteins</i> (protéines du choc thermique)
IC	Intervalle de confiance
IHCMG	<i>Illuminated High Contrast Macular Grid</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> (réseau international des agences d'évaluation des technologies de la santé)

JAT	<i>Japanese AMD Trial</i>
MAR	<i>Minimum Angle Resolution</i> (angle de résolution minimum)
MLA	Maculopathie liée à l'âge
MPS	<i>Macular Photocoagulation Study</i>
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i> (Australie)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NEI	<i>National Eye Institute</i> (États-Unis)
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i> (Royaume-Uni)
NVC	Néovascularisation choroïdienne/néovaisseaux choroïdiens
OCCETS	Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé
OMS	Organisation mondiale de la santé
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SC	Sensibilité au contraste
SLO	<i>Scanning Laser Ophthalmoscope</i>
SMM	<i>Norwegian Centre for Health Technology Assessment</i>
SST	<i>Submacular Surgery Trial</i>
TAP	<i>Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy</i>
TPD	Thérapie photodynamique
TTT	Thermothérapie transpupillaire
UI	Unité internationale
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (facteur de croissance vasculaire endothéliale)
VIO	<i>Visudyne in Occult</i>
VIP	<i>Visudyne in Photodynamic Therapy</i>
VIT	<i>Verteporfin in Italy</i>

# GLOSSAIRE

**Acuité visuelle**

Pouvoir discriminatoire de l'œil. L'acuité visuelle peut être définie comme l'angle (ou la dimension) minimum que doit avoir une lettre ou une forme projetée à une distance donnée de l'œil pour que deux points noirs, lignes ou intervalles séparés qui la composent puissent être discriminés par les photorécepteurs rétiniens.

**Agent photosensibilisant**

Molécule susceptible d'emmagasiner de l'énergie lumineuse, d'être activée par elle et de se prêter ainsi à de nombreuses combinaisons biochimiques.

**Angiographie à la fluorescéine**

Enregistrement de l'image des vaisseaux après injection intra-artérielle ou intraveineuse de fluorescéine.

**Atrophie**

Réduction de poids ou de volume d'un organe, d'un tissu ou d'une cellule; elle peut être physiologique ou pathologique (héréditaire, congénitale ou dégénérative).

**Drusen**

Petites formations de débris acellulaires, blanc jaunâtre, électivement localisées soit sur la papille (où elles paraissent enchâssées et s'accompagnent d'œdème papillaire), soit sur la lame vitrée de la membrane de Bruch (où elles sont groupées dans la région maculaire).

**Exsudat**

Liquide organique séreux ou albumineux de nature inflammatoire, formé par le passage de sérum à travers les parois vasculaires dans les tissus voisins.

**Fibroblaste**

Cellule fixe du tissu conjonctif très allongée ou étoilée, participant à la formation des fibres collagènes, réticuliniques ou élastiques.

**Fovea**

Partie de la rétine située au centre de la macula, constituée uniquement de cônes.

**Macula**

Partie postérieure de la rétine ayant l'aspect d'une tache jaunâtre ovale à grand axe horizontal (de 2 mm de large et 1,5 mm de haut). Elle présente en son centre une dépression en entonnoir et dont le centre exact représente la fovea.

**Scotome**

Lacune ou aire de non-perception dans l'aire du champ visuel due à l'existence de points insensibles sur la rétine.

**Sensibilité au contraste**

Capacité de détecter des changements de luminosité entre deux aires, ou encore de discriminer un objet de son environnement à différents degrés de luminosité.

**Vertéporfine**

Dérivé monoacide de la benzoporphyrine activé à une longueur d'onde d'environ 690 nm. Ce composé peut agir comme agent photosensibilisant.

# TABLE DES MATIÈRES

MISSION .....	i
AVANT-PROPOS .....	iii
REMERCIEMENTS .....	iv
RÉSUMÉ .....	v
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	ix
GLOSSAIRE .....	xi
1 PROBLÉMATIQUE .....	1
2 OBJECTIFS .....	2
3 MÉTHODE DE RECHERCHE .....	3
4 LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE .....	4
4.1 La rétine, la macula et la fovea .....	4
4.2 Description des formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) .....	6
4.2.1 La forme précoce .....	7
4.2.2 Les formes avancées ou évolutives .....	8
4.3 Données épidémiologiques .....	11
4.4 Causes et facteurs de risque .....	12
4.5 Symptômes et diagnostic .....	13
5 TRAITEMENTS DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE .....	15
5.1 La thérapie photodynamique .....	15
5.1.1 La vertéporfine .....	15
5.1.2 Mécanismes d'action de la thérapie photodynamique .....	16
5.1.3 Protocole de traitement .....	17
5.2 Indication du traitement .....	18
6 EFFICACITÉ .....	19
6.1 Patients présentant des néovaisseaux de type classique .....	19
6.2 Patients présentant des néovaisseaux occultes sans néovaisseaux de type classique .....	21
6.3 Patients présentant une faible proportion de néovaisseaux de type classique .....	26
6.4 Lignes directrices sur l'emploi de la TPD .....	26
7 EFFETS INDÉSIRABLES ET INNOCUITÉ .....	27
7.1 La thérapie photodynamique .....	27
7.2 L'angiographie à la fluorescéine .....	27
8 APPROCHE PRÉVENTIVE .....	28
9 TRAITEMENTS ALTERNATIFS DE LA DMLA NÉOVASCULAIRE .....	31
9.1 Traitement dont l'efficacité est prouvée : la photocoagulation au laser .....	31
9.2 Traitements en cours d'évaluation .....	31
9.2.1 La thérapie transpupillaire .....	31
9.2.2 La radiothérapie .....	32
9.2.3 Les chirurgies maculaires .....	32
9.2.4 Les thérapies antiangiogéniques .....	33
10 ANALYSE ÉCONOMIQUE .....	36

10.1	Méthode.....	36
10.2	Sources de données.....	37
10.3	Données épidémiologiques.....	37
10.4	Efficacité de la thérapie photodynamique mesurée en termes de qualité de vie.....	39
10.5	Données économiques.....	39
10.5.1	Coût de la première visite et coût des visites de suivi.....	40
10.5.2	Coût unitaire d'une angiographie.....	40
10.5.3	Coût unitaire de la thérapie photodynamique.....	40
10.5.4	Coûts de prise en charge.....	41
10.5.5	Coût unitaire de prise en charge par année.....	42
10.6	Plan d'analyse.....	42
10.7	Analyses de sensibilité.....	42
10.8	Résultats.....	43
10.8.1	Résultats d'analyses économiques réalisées dans d'autres études.....	44
10.8.2	Impact budgétaire.....	45
10.9	Analyses de sensibilité.....	46
10.9.1	Analyse univariée.....	46
10.9.2	Analyse multivariée.....	47
11	DISCUSSION.....	49
11.1	Résultats obtenus par les autres agences d'évaluation des technologies.....	49
11.2	Signification des résultats de l'analyse économique.....	49
11.3	Capacité du système de santé et accessibilité au traitement.....	50
11.4	Croissance de la maladie dans la population.....	53
11.5	Détection précoce.....	53
11.5.1	Sensibilisation des patients.....	54
11.5.2	Auto-examen à l'aide de la grille d'Amsler.....	54
11.5.3	Détection de la DMLA par les professionnels de la santé œuvrant en première ligne.....	55
12	CONCLUSION.....	56
12.1	Efficacité de la thérapie photodynamique.....	56
12.2	Analyse économique.....	56
12.3	Accessibilité aux services ophtalmologiques.....	57
13	RECOMMANDATIONS.....	58
Annexe A	La grille d'Amsler.....	61
Annexe B	Agents photosensibilisants existants.....	62
Annexe C	Pays où la Visudyne® est approuvée.....	63
Annexe D1	Critères d'inclusion dans les études TAP et VIP.....	65
Annexe D2	Critères d'exclusion pour les deux études.....	65
Annexe E1	Acuité visuelle et tests d'évaluation.....	66
Annexe E2	Échelles d'évaluation de l'acuité visuelle.....	67
Annexe F	Apports nutritionnels de référence (ANREF).....	68
Annexe G1	Notion de déficience visuelle.....	71
Annexe G2	Coûts de prise en charge liés au degré d'incapacité visuelle.....	72
Annexe H	Variables d'entrée comprises dans l'analyse de sensibilité.....	73
Annexe I	Analyse de sensibilité de Monte Carlo.....	76
Annexe J	Catégories de recommandations de Laupacis et de ses collaborateurs pour l'adoption et l'utilisation des nouvelles technologies.....	77

Annexe K	Validité de la grille d'Amsler pour déceler les maladies maculaires.....	78
RÉFÉRENCES .....		84

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Représentation schématique d'une coupe longitudinale de l'œil .....	4
Figure 2	Photographie d'un fond d'œil normal .....	5
Figure 3	Anatomie de la rétine et de la partie postérieure de l'œil.....	6
Figure 4	Classification des différentes formes de DMLA.....	7
Figure 5	La forme atrophique de DMLA .....	8
Figure 6	La forme néovasculaire de DMLA .....	9
Figure 7	Classification des différentes formes de DMLA néovasculaire .....	10
Figure 8	Test de la grille d'Amsler .....	13
Figure 9	Diagramme représentant les niveaux d'énergie d'une molécule et les différentes voies menant à l'émission de fluorescence et aux processus de photosensibilisation.....	17
Figure 10	Mécanismes de type II prépondérants dans le processus photodynamique.....	17
Figure 11	Algorithme de prise en charge des patients atteints de DMLA néovasculaire symptomatique.....	25
Figure 12	Schéma budgétaire en régime établi.....	46
Figure 13	Parcours type d'un patient atteint de DMLA (données relevées lors des entrevues réalisées en 2002) .....	52

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résultats de l'étude TAP ( <i>Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy</i> ).....	20
Tableau 2	Résultats de l'étude VIP ( <i>Visudyne in Photodynamic Therapy</i> ) .....	23
Tableau 3	Changements de sensibilité au contraste chez les patients participant aux études TAP et VIP .....	24
Tableau 4a	Critères d'évaluation des études TAP et VIP – Critère d'évaluation principal : taux de cécité légale .....	24
Tableau 4b	Critères d'évaluation des études TAP et VIP – Critère d'évaluation secondaire : différence moyenne entre l'acuité visuelle du groupe expérimental et du groupe témoin .....	24
Tableau 5	Doses quotidiennes de suppléments recommandées dans l'étude AREDS.....	28
Tableau 6	Incidence cumulée sur deux ans de la DMLA dans la population par groupe d'âge.....	38
Tableau 7	Utilité associée à la perte ou à la non-perte de trois lignes de vision selon l'acuité visuelle .....	40
Tableau 8	Modalités de traitement des patients atteints de DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique ou exclusivement occulte (1 <sup>er</sup> œil seulement) pour les quatre premières années.....	41
Tableau 9	Ratio coût-utilité de l'option traitement par TPD sur huit ans actualisé à un taux de 3 %, pour une cohorte de cas nouveaux atteints d'une DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique et exclusivement occulte.....	44
Tableau 10	Statistiques descriptives de l'analyse multivariée .....	48

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une altération rétinienne dégénérative atteignant principalement les personnes âgées de plus de 55 ans. Elle constitue la principale cause de malvoyance dans le monde occidental et se traduit par une baisse progressive de la vue pouvant aboutir à une perte de la vision centrale. En fait, les personnes qui en sont atteintes ne deviennent pas complètement aveugles, mais perdent tout le champ de vision servant à l'accomplissement de tâches nécessitant la perception de détails fins. Ainsi, ils gardent habituellement une certaine autonomie, avec possibilité de se déplacer, mais ils ne peuvent plus lire, regarder la télévision ni conduire une automobile.

On estime qu'un demi-million de nouveaux cas de la forme la plus grave de DMLA (néovasculaire) sont diagnostiqués dans le monde chaque année [Brown et Mellish, 2001]. Avec

une population de plus en plus vieillissante, ce nombre pourrait tripler d'ici 25 ans, entraînant par le fait même des coûts sociaux importants [Bressler, 2004; Sharma, 2001]. Jusqu'à très récemment, aucun traitement ne pouvait freiner efficacement la progression de la maladie. Depuis quelques années, toutefois, on expérimente plusieurs nouvelles options thérapeutiques pour contrôler la DMLA néovasculaire. La thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant est une technique employée dans le but de freiner l'évolution de la maladie et la perte de vision subséquente. Les principales études portant sur le sujet ont montré que cette technologie est particulièrement indiquée pour les patients atteints de la forme exsudative de la maladie avec prédominance de néovaisseaux de type classique ou avec néovaisseaux occultes sans néovascularisation classique [Bressler, 2001; VIP Study Group, 2001].

Les ophtalmologistes représentant l'axe *Nouvelles Technologies* du Réseau Vision du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) ont demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'examiner l'efficacité de la thérapie photodynamique pour le traitement de la DMLA. Cette demande comportait un autre volet, celui d'informer les optométristes, les omnipraticiens et les patients de l'importance de diagnostiquer le plus rapidement possible la maladie afin de procéder, si possible, au traitement, et d'éviter ainsi des pertes substantielles d'acuité visuelle.

Le présent rapport a deux objectifs principaux. Le premier est de décrire la physiopathologie, les symptômes et les traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Le second est d'évaluer l'efficacité, l'acceptabilité et l'innocuité de la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant ainsi que les coûts qui y sont associés. Le rapport traitera également de l'organisation des soins et des services liés à cette intervention, bien qu'il ne s'agisse dans ce cas que d'une première exploration, avec les limites qu'une telle approche impose.

Nous avons examiné la documentation scientifique portant sur la DMLA (*macular degeneration, ARMD*), la thérapie photodynamique (*photodynamic therapy*) et la vertéporfine (Visudyne®) (*verteporfin OR Visudyne*) publiée entre janvier 1993<sup>1</sup> et juin 2004 provenant des bases de données *PubMed*, *Current Content Search* et de la *Cochrane Library*. Nous avons également inclus dans cet examen des résumés d'exposés présentés lors de congrès internationaux : ARVO (*Association for Research in Vision and Ophthalmology*) 2000, 2001, 2002, et SOE (Société ophtalmologique européenne), 2001. Nous avons par ailleurs documenté certaines dimensions, plus spécifiquement à l'aide des mots clés suivants : grille et Amsler (*grid AND Amsler*); antioxydants (*antioxidant*); vitamines (*vitamins*); effets indésirables et angiographie à la fluorescéine (*side effects AND fluorescein*). Nous avons fait porter ces recherches plus pointues sur la période s'étendant de 1975 à 2003.

Nous avons examiné la base de données du réseau international des agences d'évaluation des technologies de la santé (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*) et considéré les rapports d'agences portant sur la thérapie photodynamique et la DMLA ainsi répertoriés : OCCETS (Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé), SMM (*Norwegian Centre for Health Technology Assessment*), ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), MSAC (*Medical Services Advisory Committee*) et NICE (*National Institute for Clinical Excellence*).

Nous avons également consulté plusieurs sites Internet : Novartis, Visudyne® (Novartis Ophthalmics, Canada), *National Eye Institute* (NEI), Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), Fondation des aveugles du Québec, Association québécoise de la dégénérescence maculaire (AQDM). Enfin, nous avons réalisé des entrevues semi-structurées avec des experts œuvrant dans le domaine de l'ophtalmologie et de la réadaptation visuelle (Institut Nazareth et Louis-Braille).

Nous avons retenu, pour l'étude exploratoire portant sur l'organisation des soins et services dispensés aux patients atteints de DMLA, une approche qualitative fondée sur des entrevues téléphoniques semi-structurées avec des rétinologues (n = 7) et des ophtalmologistes (n = 3) œuvrant dans tous les centres hospitaliers universitaires ou communautaires et les cliniques privées du Québec qui offrent la thérapie photodynamique<sup>2</sup> ainsi qu'avec des réceptionnistes et des infirmières (n = 10) y travaillant. Ces lieux de pratique sont situés dans plusieurs régions administratives du Québec. La grille d'entrevue comportait une série de questions visant à mieux connaître la pratique, les délais d'attente et le parcours médical type d'un patient pensant être atteint d'un problème oculaire. Toutes les réponses ont été notées par écrit et comptabilisées par la suite. Cette étude exploratoire s'est déroulée à l'été 2002.

1. Nous avons choisi 1993 comme année de départ parce que celle-ci correspond à l'année du début des travaux sur la thérapie photodynamique.

2. Selon les données fournies en juin 2002 par la société pharmaceutique Novartis Ophthalmics Canada, fabricant de la vertéporfine.

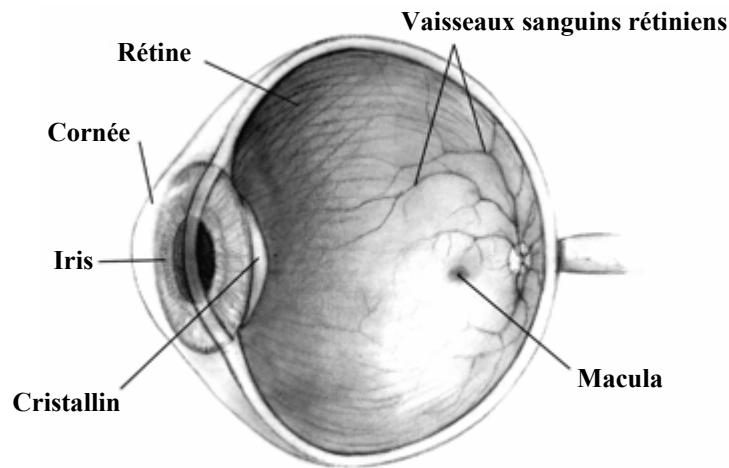
### 4.1 LA RÉTINE, LA MACULA ET LA FOVEA

La rétine est un tissu qui recouvre la paroi interne de l'œil (figure 1). En fait, il s'agit d'une structure extrêmement complexe composée d'environ neuf couches de cellules, dont une de cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets) hautement organisées à l'intérieur et autour desquelles s'insèrent plusieurs autres types cellulaires [Hogan *et al.*, 1971]. C'est au niveau de ce tissu photosensible que les signaux lumineux deviennent nerveux. Ils sont par la suite transmis au cerveau par l'entremise du nerf optique, où ils seront transformés en images visuelles [Hogan *et al.*, 1971].

Au centre de la rétine se trouve une région circulaire d'environ 5 à 6 mm de diamètre appelée macula (tache jaune). La macula est responsable de la vision centrale et possède une concentration élevée de cellules photoréceptrices. Ce type de vision est essentiel pour effectuer la majorité de nos activités quotidiennes telles que la lecture et la conduite automobile ainsi que pour distinguer les traits d'un visage. Toutefois, bien que la macula soit responsable de cette vision, la perception des détails subtils et fins relève d'une minuscule zone à l'intérieur de la région maculaire appelée fovea [Fine et Yanoff, 1979] (figure 2).

FIGURE 1

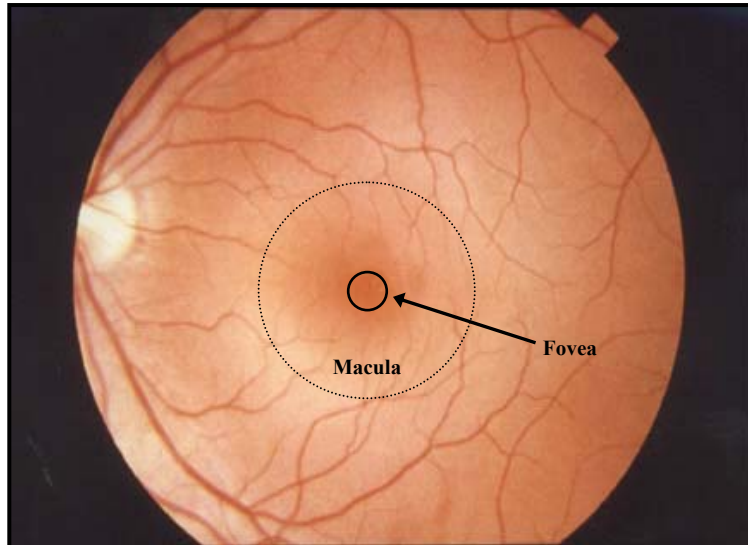
#### Représentation schématique d'une coupe longitudinale de l'œil



Reproduit avec la permission du National Eye Institute.

FIGURE 2

### Photographie d'un fond d'œil normal



Reproduit avec la permission du National Eye Institute.

Lorsque les rayons lumineux pénètrent dans l'œil, ils passent d'abord à travers les structures transparentes, dont la cornée, le cristallin et le corps vitré. Par la suite, ces rayons convergent vers la fovea. Cette petite région située à l'intérieur des arcades vasculaires est distincte du reste de la rétine, car elle est composée uniquement de cônes. Ces cellules photoréceptrices s'activent en pleine lumière et fournissent une vision très précise des détails et des couleurs [Fine et Yanoff, 1979; Hogan *et al.*, 1971]. C'est d'ailleurs pour cette raison que les images des objets que nous observons se forment à son niveau et qu'elle est la seule région rétinienne capable de donner une acuité visuelle (AV) de  $6/6^3$ .

3. Une acuité visuelle de  $6/6$  est la norme d'une bonne vision dans la population générale. À titre d'exemple, une vision de  $6/12$  représente une vision plus faible qui exige que la personne se rapproche à 6 mètres pour voir ce que quelqu'un ayant une bonne vision peut voir à 12 mètres. Cette échelle peut aussi être exprimée en pieds, comme c'est habituellement le cas dans la littérature américaine. Six mètres correspondent à 20 pieds;  $6/6$  devient donc  $20/20$ .

Le reste de la rétine, y compris la partie maculaire à l'extérieur de la fovea, possède en plus des cônes un autre type de cellules photoréceptrices nommées bâtonnets. Les bâtonnets sont à l'origine de la vision périphérique et de la vision crépusculaire. Ils sont plus sensibles à la lumière que les cônes, mais ne fournissent que des images floues et incolores. Bien que la concentration de bâtonnets demeure stable, la concentration de cônes, quant à elle, diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la macula [Hogan *et al.*, 1971].

La physiopathologie de la DMLA est complexe, et plusieurs types cellulaires situés à l'extérieur de la rétine semblent jouer un rôle important dans l'apparition de la maladie (figure 3). Les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) sont entourés des prolongements des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, qui les nourrit et les maintient en place. Sous la couche de cellules épithéliales pigmentaires rétiniennes (EPR) se trouve une membrane

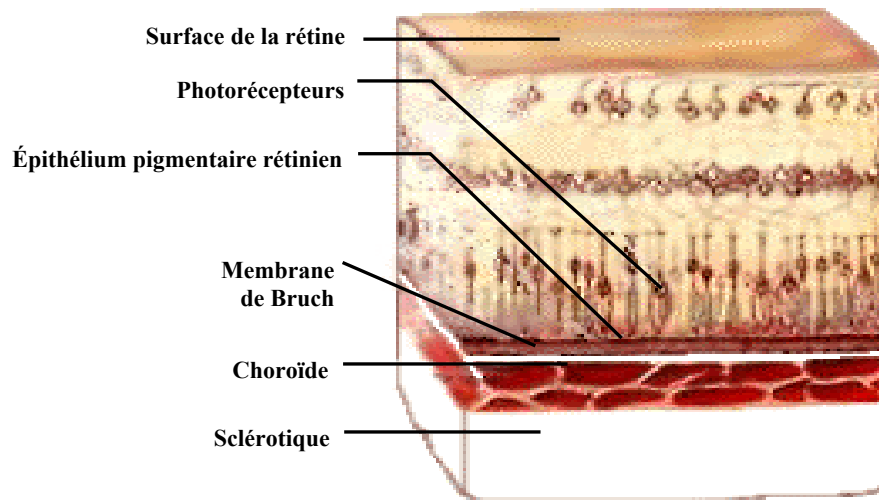
acellulaire, collagène et élastique appelée membrane de Bruch. Cette membrane sert de barrière diffusionnelle entre les cellules EPR et la choroïde, un tissu richement vascularisé. Les photorécepteurs et les cellules EPR sont continuellement alimentés en oxygène et en nutriments par la choroïde. La couche la plus interne de ce tissu (la plus proche de la membrane de Bruch), appelée choriocapillaire, est constituée de nombreux capillaires fortement entrelacés. Bien que plusieurs régions de la rétine soient alimentées par d'autres sources sanguines que la choroïde, la macula, quant à elle, ne reçoit ses nutriments que de la couche choriocapillaire. Cette organisation tissulaire constitue l'un des éléments clés de la physiopathologie de la DMLA [Bressler *et al.*, 2000].

## 4.2 DESCRIPTION DES FORMES DE DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA)

Le terme de dégénérescence maculaire liée à l'âge englobe plusieurs formes cliniques, allant de la simple présence de drusen (débris acellulaires jaunâtres) à des plages d'atrophie, jusqu'à des formes plus graves associant des membranes néovasculaires et leurs complications exsudatives et hémorragiques. La cause de la DMLA n'étant pas réellement connue et sa physiopathologie étant mal circonscrite, sa définition assimile l'ensemble des lésions dégénératives de la région maculaire. Ces lésions apparaissent sur un œil auparavant normal après l'âge de 55 ans, et entraînent une altération de la fonction maculaire et de la vision centrale [Bird *et al.*, 1995].

FIGURE 3

### Anatomie de la rétine et de la partie postérieure de l'œil



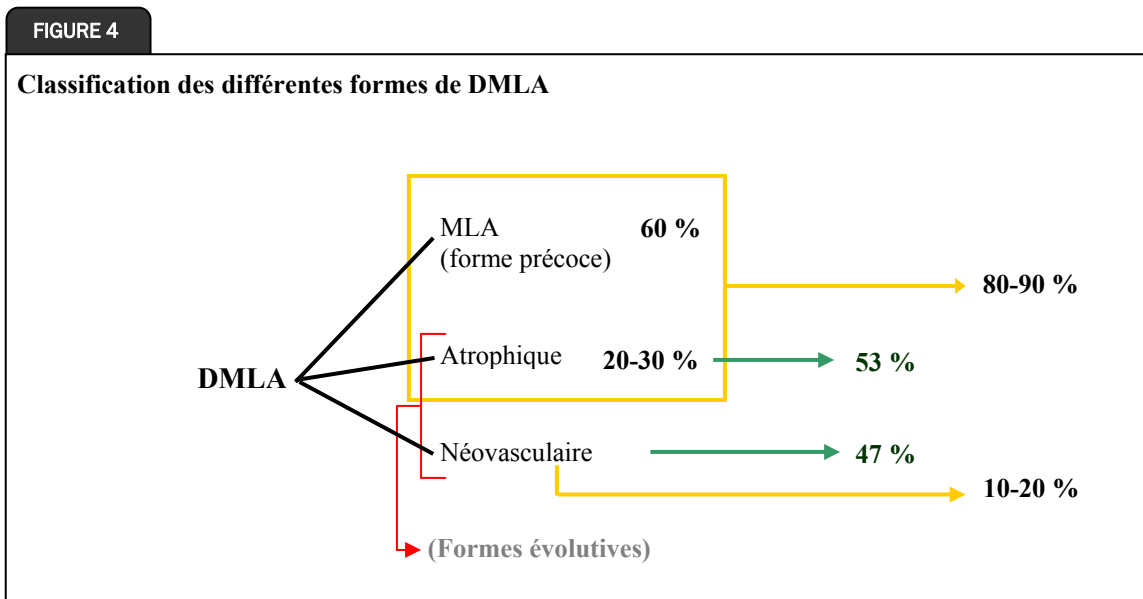
Reproduit avec la permission du National Eye Institute.

La DMLA a été divisée en trois formes histopathologiques : une forme dite précoce (également appelée maculopathie liée à l'âge [MLA] ou pré-DMLA) et deux formes dites avancées ou évolutives, appelées formes atrophique et néovasculaire [Bird *et al.*, 1995].

Dans la littérature scientifique examinée, plusieurs experts indiquent que la DMLA atrophique représente de 80 à 90 % de tous les nouveaux cas de DMLA (figure 4). Il est toutefois important de mentionner que ces auteurs incluent alors, en plus des cas de DMLA atrophique (de 20 à 30 %), les cas de MLA (60 %). La forme néovasculaire (aussi connue sous les noms de DMLA « exsudative » ou « humide ») serait quant à elle à l'origine de 10 à 20 % des cas nouveaux. Cependant, selon la classification des formes de DMLA acceptée internationalement (forme précoce et formes avancées) [Fine *et al.*, 2000; Bird *et al.*, 1995], si l'on exclut les cas de MLA, le nombre de nouveaux cas de DMLA atrophique et néovasculaire serait à peu près égal, soit 53 % et 47 % respectivement [Margherio *et al.*, 2000].

#### 4.2.1 La forme précoce

La maculopathie liée à l'âge (MLA) constitue une forme précoce de DMLA. Ce stade de la maladie est défini par la présence de drusen de taille relativement peu importante, d'anomalies pigmentaires sous la macula et de quelques plages d'atrophie focale. À cette étape de la maladie, la perte d'acuité visuelle est généralement minimale et les symptômes se limitent à une gêne visuelle ou à un besoin d'éclairage plus intense. Les examens ophtalmologiques pratiqués chez la majorité des personnes de plus de 50 ans permettent de détecter la présence d'au moins un druse ( $\leq 63 \mu\text{m}$ ) dans un œil ou dans les deux [Klein *et al.*, 1997]. Toutefois, selon plusieurs études, les formes avancées de DMLA ne pourraient se développer que chez les personnes ayant des drusen nombreux et de grande taille ( $> 63 \mu\text{m}$ ) [Mukesh *et al.*, 2004; van Leeuwen *et al.*, 2003b; Wang *et al.*, 2003; AREDS Study Group, 2001; Fine *et al.*, 2000; Klein *et al.*, 1997].



## 4.2.2 Les formes avancées ou évolutives

### 4.2.2.1 LA FORME ATROPHIQUE

Au fur et à mesure que les débris acellulaires s'amoncellent sous la macula, les couches de photorécepteurs et de cellules épithéliales pigmentaires se soulèvent et s'éloignent de la choriocapillaire. La DMLA atrophique implique la détérioration graduelle des photorécepteurs, des cellules EPR et de la couche choriocapillaire de la région maculaire (figure 5). Ces modifications pigmentaires et atrophiques forment de petites aires au niveau de la macula qui ont tendance à s'élargir, menant à une atrophie dite géographique, puis à confluer en une lésion centrale arrondie appelée atrophie aréolaire [Ambati *et al.*, 2003; Fine *et al.*, 2000].

La perte de plusieurs couches de photorécepteurs superposées se traduit par des scotomes (taches aveugles) dans le champ de vision. Les altérations visuelles dues à ce type de dégénérescence maculaire sont lentes et progressives. La perte de vision associée est généralement partielle et s'étend sur plusieurs années (il faut entre 5 et 10 ans avant d'atteindre la cécité légale). Cependant, quelques études semblent indiquer que les patients souffrant de dégénérescence atrophique peuvent conserver une vision centrale relativement bonne (6/12 ou mieux), mais qu'ils ont des limitations fonctionnelles substantielles, dont une vision instable et une vision limitée la nuit ou en condition de faible luminosité [Fine *et al.*, 2000; Steinmetz *et al.*, 1993]. Des pertes de vision plus graves peuvent survenir lorsque des complications affectent la région fovéale. Ces signes peuvent dans certains cas être précurseurs de la forme néovasculaire de DMLA [Bressler et Gills, 2000]. Il n'existe malheureusement aucun traitement de la DMLA atrophique.

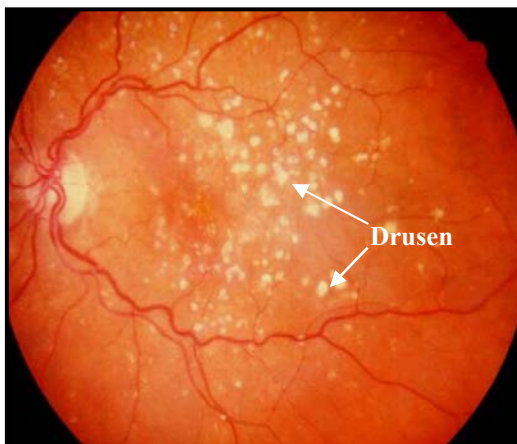
FIGURE 5

#### La forme atrophique de DMLA

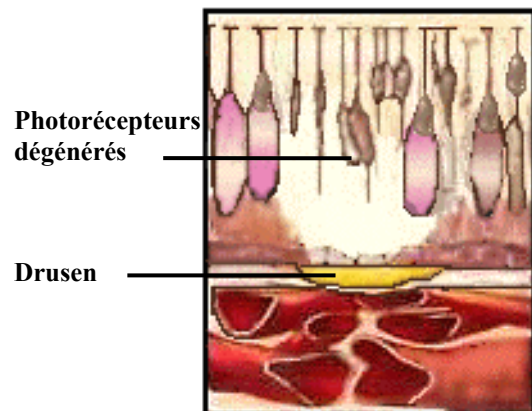
A. Photographie d'un fond d'œil atteint de DMLA atrophique.

B. Dessin représentant une coupe longitudinale d'une rétine atteinte de DMLA atrophique.

A



B



Reproduit avec la permission de : A. Oculisti Online; B. National Eye Institute.

#### 4.2.2.2 LA FORME NÉOVASCULAIRE

La forme néovasculaire de la maladie est beaucoup plus pernicieuse, et est responsable d'environ 90 % de toutes les pertes de vision importantes associées à la DMLA. La maladie apparaît subitement et peut se développer très rapidement, infligeant des dommages irréversibles à la macula, avec perte subséquente de la vision centrale en l'espace de quelques semaines. Dans plusieurs cas, cependant, la vision se détériore plus lentement et il faut quelques années ( $\leq 2$  ans) avant que la personne soit déclarée aveugle au sens de la loi (AV 6/60 ou moins). Fort heureusement, dans tous les cas, la vision périphérique est préservée, ce qui permet au patient de conserver une certaine autonomie [Lacour *et al.*, 2002; Fine *et al.*, 2000; MPS Group, 1996; MPS Group, 1991].

Dans ce type de DMLA, les altérations visuelles sont provoquées par la croissance anormale, dans l'espace sous-rétinien, de nouveaux vaisseaux sanguins d'origine choroïdienne (figure 6). Ce processus est mieux connu sous le nom de néovascularisation choroïdienne (NVC). Sa cause exacte n'a pas encore été élucidée. Toutefois, une théorie intéressante avance que l'accumulation continue de drusen importants sous la macula favoriserait le décollement d'une couche de cellules épithéliales pigmentaires et d'une section de la membrane de Bruch du tissu choroïdien sous-jacent, entravant ainsi le transport d'oxygène et de nutriments aux photorécepteurs [Bressler *et al.*, 2000].

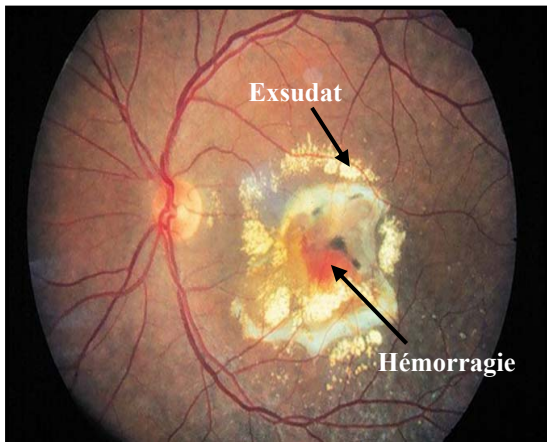
FIGURE 6

#### La forme néovasculaire de DMLA

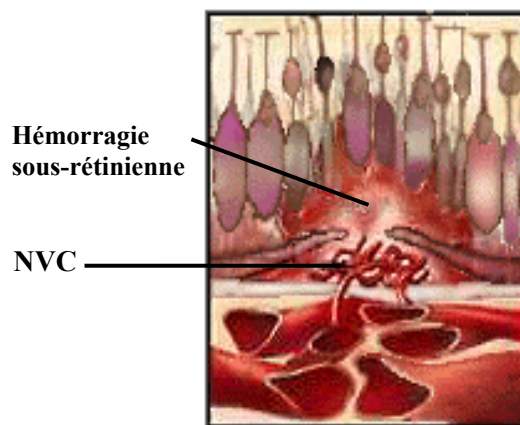
**A.** Photographie d'un fond d'œil atteint de DMLA néovasculaire.

**B.** Coupe longitudinale d'une rétine atteinte de DMLA néovasculaire. Les néovaisseaux choroïdiens (NVC) ont commencé à envahir l'espace sous-rétinien.

**A**



**B**



Reproduit avec la permission de : **A.** Oculisti Online; **B.** National Eye Institute.

Certains indices laissent croire que, contrairement au processus pathologique de la forme atrophique, la diminution du débit sanguin dans la macula activerait la synthèse de capillaires additionnels par la choriocapillaire en stimulant la sécrétion de facteurs angiogéniques. Ces néovaisseaux traverseraient par la suite la membrane de Bruch déjà affaiblie par les traumatismes précédents et s'étendraient dans l'espace sous-rétinien afin de restaurer l'apport énergétique à la rétine. La paroi endothéliale de ces néovaisseaux est poreuse et laisse facilement passer les liquides sanguins et protéiques, provoquant le soulèvement de l'épithélium pigmentaire et, finalement, l'apparition de lésions hémorragiques et d'exsudats [Arnold et Sarks, 2000; Bressler *et al.*, 2000].

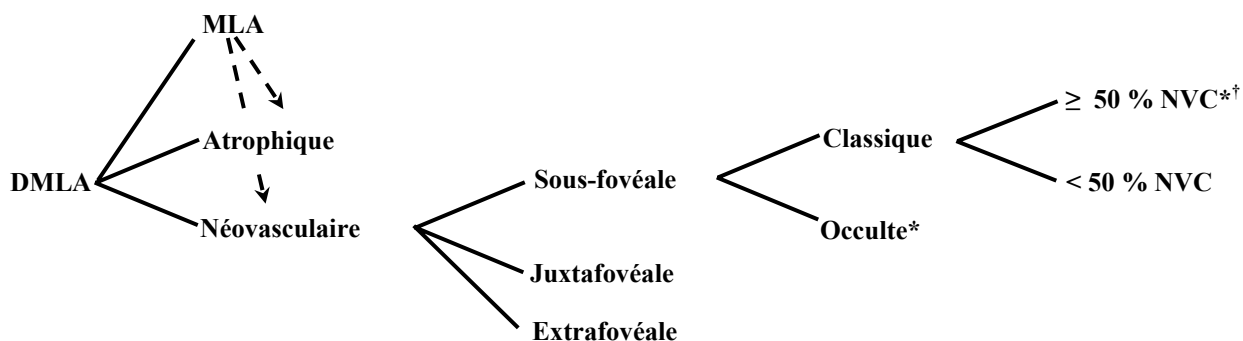
Si les lésions ne sont pas traitées, la croissance de fibroblastes sera fortement stimulée. Ces cellules remplaceront les structures anatomiques normales dans la macula, dont les photorécepteurs. L'évolution de la maladie se poursuivra avec l'addition de nouveaux capillaires et

l'apparition d'une cicatrice fibreuse avec atrophie du tissu chorioretinien ainsi qu'une perte de vision importante et irréversible [Ambati *et al.*, 2003].

Les lésions provoquées par la maladie peuvent être situées à l'extérieur de la fovea (extrafovéales), à la périphérie de la fovea (juxtafovéales) ou sous cette dernière (sous-fovéales ou rétrofovéales) (figure 7). De plus, on peut distinguer deux types de membranes néovasculaires choroïdiennes (classique et occulte), selon leur apparence sur une image d'angiographie à la fluorescéine. Les membranes de type classique (également appelées visibles) se caractérisent par une délimitation très nette et une hyperfluorescence intense avec diffusion. Les membranes occultes, quant à elles, sont mal définies et apparaissent souvent comme des régions de fluorescence d'origine indéterminée et sans forme précise. En règle générale, la vision se détériore beaucoup plus rapidement lorsque les membranes sont du type classique [Arnold et Sarks, 2000].

FIGURE 7

**Classification des différentes formes de DMLA néovasculaire**



\* Indications de la thérapie photodynamique (voir la section 5.2).

† NVC : néovaisseaux choroïdiens.

### 4.3 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Jusqu'à présent, aucune étude épidémiologique n'a encore été réalisée sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge au Québec. Les données sur son incidence et sa prévalence présentées dans ce rapport ont donc été extrapolées à partir des résultats de trois études populationnelles menées de façon rigoureuse en Europe (Rotterdam Study) [Vingerling *et al.*, 1995b], aux États-Unis (Beaver Dam Eye Study) [Klein *et al.*, 1992] et en Australie (Blue Mountains Eye Study) [Mitchell *et al.*, 1995]. Les résultats de ces trois études sont similaires après ajustement de la distribution dans les groupes d'âge étudiés. Il est donc hautement probable que la prévalence et l'incidence de la maladie au Québec ne diffèrent pas énormément de celles qui ont été enregistrées dans ces pays.

Les trois études retenues fournissent des devis estimatifs de la prévalence de la DMLA évolutive, qui semble être en étroite relation avec l'âge de la population étudiée. Elle est d'environ 0,2 % chez les personnes âgées de 55 à 64 ans, et grimpe jusqu'à plus de 13 % dans la population de plus de 85 ans [Smith *et al.*, 2001]. La prévalence de la DMLA dans la population de 55 ans et plus est de 1,6 % [Smith *et al.*, 2001]. La prévalence de la dégénérescence néovasculaire suit sensiblement le même profil, passant de 0,17 % (chez les personnes de 55 à 64 ans) à plus de 5,8 % chez les personnes de plus de 85 ans. Si l'on utilise les données de prévalence par groupe d'âge et qu'on les applique à la population québécoise de plus de 55 ans (environ 1 730 000 habitants) [Institut de la statistique du Québec, 2003], on peut estimer que 33 667 personnes sont atteintes de DMLA. De plus, selon l'étude de Margherio et ses collaborateurs [2000], un peu plus de 47 % de la population occidentale atteinte de DMLA évolutive souffrirait de la forme néovasculaire. On peut donc extrapoler que 15 958 Québécois âgés de plus de 55 ans en sont atteints.

L'incidence de la DMLA est un peu plus difficile à estimer, car les trois groupes de recherche ont utilisé des critères différents pour évaluer le stade de la maladie. Selon l'étude Rotterdam, l'incidence cumulée sur deux ans varie entre 0,15 % (de 65 à 74 ans) et 1,75 % (plus de 85 ans), et se situe en moyenne à 0,24 % pour l'ensemble des personnes âgées de plus de 55 ans [Klaver *et al.*, 2001]. Selon les auteurs de l'étude Beaver Dam, l'incidence cumulée de la maladie sur cinq ans passerait de 0,3 % chez les personnes âgées de 55 à 64 ans à 5,4 % chez les gens de plus de 75 ans. L'incidence totale de la maladie chez les personnes de plus de 55 ans serait de 0,9 %. D'après ces mêmes auteurs, l'incidence totale de la DMLA néovasculaire dans la population cible (55 ans et plus) serait de 0,4 % (sur cinq ans) [Klein *et al.*, 1997]. Selon l'étude Blue Mountains, l'incidence cumulée de la DMLA dans la population serait de 1,1 % sur cinq ans, et de 1 % pour la DMLA néovasculaire [Mitchell *et al.*, 2002a]. Il faut également mentionner que d'autres études épidémiologiques ont estimé l'incidence de la maladie en divisant les taux de prévalence par la durée moyenne supposée de la maladie. Ces estimations donnent une incidence annuelle de 1,2 % à 6 % chez les personnes de plus de 75 ans. Il est important de souligner que cette méthodologie est discutable [Lacour *et al.*, 2002; Vingerling *et al.*, 1995c].

L'incidence de la DMLA est à la hausse, et le vieillissement de la population n'est qu'un des facteurs contribuant à cet accroissement [Desmettre *et al.*, 2001; Fine *et al.*, 2000]. L'Institut de la statistique du Québec prévoit que la population âgée de 55 ans et plus passera de 1 730 000 en 2001 à plus de 3 170 000 en 2026, ce qui impliquera une demande accrue pour des traitements efficaces de la maladie. Certaines études estiment même que le nombre de patients atteints de DMLA devrait tripler d'ici 25 ans [Sharma, 2001].

Enfin, notons que la maladie n'est généralement pas bilatérale au départ. Lorsqu'un patient est atteint de DMLA à un œil, le second œil est souvent affecté dans les quatre années

suivant le premier diagnostic. La probabilité que la maladie apparaisse dans le second œil est de 15 % la première année. Cette probabilité augmente chaque année de façon cumulative pour atteindre 60 % au bout de quatre ans [Lacour *et al.*, 2002; MPS Group, 1997].

#### 4.4 CAUSES ET FACTEURS DE RISQUE

Les causes exactes de la DMLA ne sont pas encore très bien établies. Toutefois, des études cas-témoins, transversales et de cohortes prospectives ont permis de découvrir plusieurs facteurs de risque [Fine *et al.*, 2000; Klein *et al.*, 1997; Mitchell *et al.*, 1995; Vingerling *et al.*, 1995b; EDCC Study Group, 1992]. La majorité des études examinées ont établi que, outre l'âge, les principaux facteurs de risque sont des antécédents familiaux de DMLA (composante génétique) [Tuo *et al.*, 2004; Klaver *et al.*, 1998; Souied *et al.*, 1998; Seddon *et al.*, 1997; Klein *et al.*, 1994], le tabagisme [Tomany *et al.*, 2004b; Smith *et al.*, 2001; Klein *et al.*, 1998a; Seddon *et al.*, 1996; Christen *et al.*, 1996], la présence d'hypertension artérielle ou d'athérosclérose [van Leeuwen *et al.*, 2003a; Bressler et Gills, 2000; Vingerling *et al.*, 1995a] ainsi qu'une faible consommation ou un faible taux plasmatique de lutéine et de zéaxanthine, deux caroténoïdes surtout présents dans les légumes verts [Seddon *et al.*, 1994; EDCC Study Group, 1993]. Certaines études ont également montré que la DMLA néovasculaire est plus fréquente chez les Caucasiens [Friedman *et al.*, 1999; Klein *et al.*, 1995].

Plusieurs études ont révélé que la DMLA est, du moins en partie, une maladie héréditaire. Des études épidémiologiques ont d'ailleurs montré que le taux de DMLA est plus élevé chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de la maladie [Klaver *et al.*, 1998; Seddon *et al.*, 1997]. L'importance des facteurs génétiques a également été confirmée par des études réalisées sur des jumeaux monozygotes, chez qui une forte concordance des phénotypes de MLA et de DMLA a été retrouvée [Gottfredsdottir *et al.*, 1999; Meyers

*et al.*, 1995; Klein *et al.*, 1994]. Il faut toutefois garder à l'esprit que la DMLA est possiblement une maladie multifactorielle et polygénique [Souied *et al.*, 2001]<sup>4</sup>.

Le tabagisme est l'un des facteurs environnementaux les plus souvent associés à la DMLA [Tomany *et al.*, 2004b; Mitchell *et al.*, 2002b; McCarty *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2001; Delcourt *et al.*, 1998; Klein *et al.*, 1998b; Vingerling *et al.*, 1996]. Le risque relatif d'être atteint de DMLA est multiplié par cinq pour un fumeur, et ce risque persiste pendant les 20 années suivant l'arrêt de la consommation tabagique [Delcourt *et al.*, 1998]. De plus, la maladie se développerait de 5 à 10 ans plus tôt chez les fumeurs et les ex-fumeurs que chez les non-fumeurs [Mitchell *et al.*, 2002b]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par les effets du tabagisme sur le métabolisme des antioxydants et sur le débit sanguin choroïdal [Ambati *et al.*, 2003]. Le risque de DMLA atrophique serait plus élevé chez les fumeurs que chez les fumeuses [Mitchell *et al.*, 2002b]. Il semble cependant que le risque de progression vers une DMLA avancée soit plus élevé chez ces dernières (3,5 fois) [Cote *et al.*, 2002]. De plus, le tabagisme serait associé à un risque accru de formation de néovaisseaux récurrents après une photocoagulation au laser [MPS Group, 1986]. Dans ce cas, la nicotine stimulerait la néovascularisation en provoquant la prolifération des cellules endothéliales et en

---

4. Des études de liaison et des analyses moléculaires ont permis de mettre en évidence des anomalies nucléotidiques dans la séquence de gènes codant pour des protéines dont le fonctionnement déficitaire concorderait avec l'apparition du phénotype. Ces gènes candidats pourraient être responsables de la prédisposition à la DMLA [Tuo *et al.*, 2004; Ambati *et al.*, 2003]. Le polymorphisme retrouvé dans le gène codant pour l'apoprotéine E (apoE) pourrait être en cause. Ainsi, l'allèle  $\epsilon 2$  serait associé à une augmentation de 50 % du risque de DMLA néovasculaire, tandis que l'allèle  $\epsilon 4$  serait associé à une diminution de 57 % de ce risque [Souied *et al.*, 1998]. Des mutations dans le gène ABCR (*ATP-Binding Transporter Retinal*), responsable de la maladie de Stargardt, ont également été associées à l'apparition de la DMLA exsudative [Souied *et al.*, 2000; Allikmets, 2000; Allikmets *et al.*, 1997]. Dernièrement, les gènes codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et pour l'enzyme MSD (*Manganese Superoxide Dismutase*) ont aussi été mis en cause [Hamdi *et al.*, 2002; Kimura *et al.*, 2000]. Il est possible qu'un seul de ces gènes soit responsable de la prédisposition à la DMLA, et que les autres influent plutôt sur le phénotype [Ambati *et al.*, 2003; Hamdi et Kenney, 2003].

accélérant la croissance fibrovasculaire [Heeschen *et al.*, 2001].

Enfin, d'autres facteurs de risque sont avancés, mais les études sur ces sujets sont parfois contradictoires ou manquent de rigueur scientifique. Une faible consommation ou un faible taux plasmatique de vitamines antioxydantes (vitamines C, E) ou de zinc [Smith *et al.*, 1999; VandenLangenberg *et al.*, 1998; Mares-Perlman *et al.*, 1995; Seddon *et al.*, 1994; West *et al.*, 1994], la surconsommation de certains types de gras tels que les gras mono-insaturés et poly-insaturés, dont l'acide linoléique [Cho *et al.*, 2001; Seddon *et al.*, 2001], une surexposition au soleil [Tomany *et al.*, 2004a; Delcourt *et al.*, 2001; Mitchell *et al.*, 1998; Cruickshanks *et al.*, 1993] et des iris faiblement colorés (bleus, verts, etc.) [Klein *et al.*, 1998a; Holz *et al.*, 1994; EDCC Study Group, 1992] font partie de ces facteurs de risque possibles.

#### 4.5 SYMPTÔMES ET DIAGNOSTIC

Lorsqu'il y a croissance anormale de vaisseaux sanguins d'origine choroïdienne, les premiers symptômes évoqués par la majorité des patients sont des troubles de la vision des couleurs et l'apparition d'aires de distorsion dans le champ visuel, de surfaces semblant anormalement ondulées (métamorphopsies),

ou encore de taches sombres au niveau de la vision centrale. Les patients peuvent s'apercevoir de ces changements en regardant des objets dont les contours devraient être droits, comme les tuiles d'un plancher ou le bord d'un édifice. En règle générale, les personnes atteintes notent également une baisse relativement rapide de l'acuité visuelle. Comme cette maladie n'est généralement pas bilatérale au départ, les patients ne remarquent pas facilement ces changements lorsque l'œil non atteint est ouvert [Guyer, 1997].

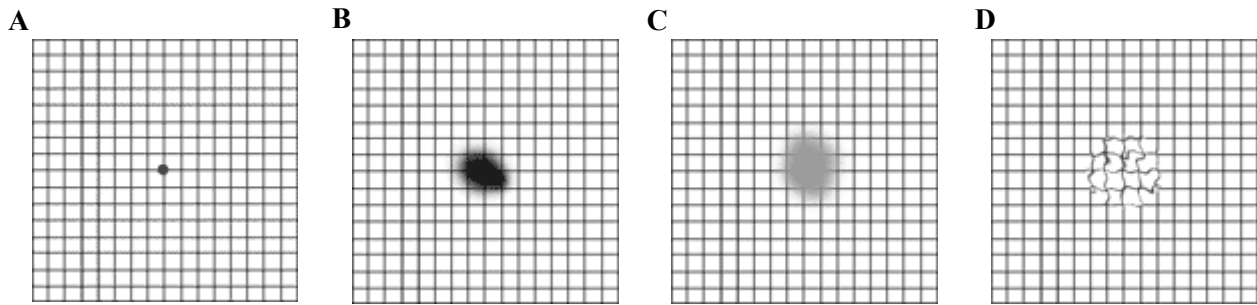
Selon plusieurs organismes et auteurs, les gens pourraient eux-mêmes détecter un problème de dégénérescence maculaire en effectuant un test relativement simple, la grille d'Amsler (annexe A). L'utilité de la grille d'Amsler pour déceler les cas de DMLA semble faire l'objet d'un consensus professionnel dans la littérature scientifique et chez les experts consultés [Bressler, 2002; Mitra et Singerman, 2002; Sickenberg, 2001; Fine *et al.*, 2000; Butler *et al.*, 1997b; Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1995]. Pour effectuer le test de la grille d'Amsler, on tient la grille à 35 cm des yeux et on fixe le point central, un œil à la fois (annexe A). Dès l'apparition de symptômes inquiétants (figure 8), le patient devrait impérativement consulter un ophtalmologiste le plus rapidement possible.

FIGURE 8

##### Test de la grille d'Amsler

A. Vision normale.

B à D. Vision d'une personne atteinte de DMLA. La figure représente des lésions centrales. Toutefois, toutes les lésions ne le sont pas, et des taches sombres ainsi que des déformations peuvent donc apparaître à d'autres endroits dans la grille d'Amsler.



Reproduit avec la permission du National Eye Institute.

Le clinicien pourrait également évaluer la perte de vision centrale en utilisant la grille d'Amsler [Guyer, 1997]. Toutefois, la maladie est diagnostiquée par différents tests, dont des examens effectués à l'aide d'une lampe à fente, d'un ophtalmoscope et de photographies du fond d'œil. Certains de ces tests peuvent permettre de détecter les saignements, les exsudats et les cicatrices sur la rétine. Dès que

des changements rétiens sont décelés, le médecin doit recommander une angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine et les photographies du fond d'œil pertinentes dans les plus brefs délais afin de confirmer ou d'infirmier la maladie et, si possible, d'instaurer des traitements pouvant en freiner l'évolution [Guyer, 1997].

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

Présentement, il n'existe aucun traitement curatif de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le but des thérapies actuelles est plutôt de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie et de préserver ainsi la vision subsistante. La thérapie photodynamique (TPD) constitue un mode de traitement de la DMLA due à des néovaisseaux choroïdiens sous-fovéaux. Elle permet de mieux conserver la rétine sensorielle et, par conséquent, l'acuité visuelle. D'autres traitements – dont la photo-coagulation au laser, la thérapie trans-pupillaire, les chirurgies telles que la translocation maculaire et la transplantation de cellules épithéliales pigmentaires, la radiothérapie ainsi que la thérapie utilisant l'interféron alfa-2a ou d'autres médicaments antiangiogéniques – sont actuellement employés ou en cours d'évaluation dans des essais cliniques et seront abordés ultérieurement.

### 5.1 LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

La thérapie photodynamique repose sur l'irradiation lumineuse de faible intensité d'un tissu préalablement soumis à un agent photosensibilisant. Cet agent ne provoque des processus cytotoxiques que lorsqu'il est irradié, et les dommages se limitent généralement à une zone relativement précise. Dans le milieu médical, cette technique est déjà expérimentée pour le traitement de divers types de cancers, dont les cancers de l'œsophage, de la vessie et du poumon [AETMIS, 2004].

Plusieurs agents photosensibilisants sont présentement à l'étude (annexe B), mais seule la vertéporfine (Visudyne®) a été approuvée pour le traitement de la forme néovasculaire de DMLA.

#### 5.1.1 La vertéporfine

La vertéporfine, distribuée sous le nom de Visudyne®, a été conçue par la compagnie QLT Phototherapeutics inc. de Colombie-Britannique. Elle est maintenant commercialisée par Novartis Ophthalmics, une sous-division de Novartis. La Visudyne a été approuvée pour le traitement de la forme exsudative de la DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique dans près de 75 pays, et pour celui de la forme exclusivement occulte (annexe C). Santé Canada a approuvé l'utilisation de ce médicament en mai 2000 pour le traitement des néovaisseaux de type classique. En avril 2004, l'indication était toujours en suspens pour celui des néovaisseaux occultes. La Visudyne est remboursée par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à titre de médicament d'exception.

L'ingrédient actif de la Visudyne est un dérivé monoacide de la benzoporphyrine, la vertéporfine. Outre un spectre d'absorption comportant un pic à une longueur d'onde d'environ 690 nm et la disponibilité d'une source laser correspondant à ce pic, cette substance offre l'intérêt d'une élimination rapide par voie hépatique dans les 24 heures suivant son administration, ce qui limite la durée de photosensibilité visuelle ou cutanée [Desmettre *et al.*, 2001; Scott et Goa, 2000]. Cette molécule est particulièrement efficace en ophtalmologie, puisqu'elle est photoactivée par un laser diode monochromatique rouge qui pénètre aisément le sang et les tissus fibreux. Elle peut donc agir sur les néovaisseaux choroïdiens [Soubrane, 2001].

La vertéporfine est administrée après encapsulation dans des liposomes. La paroi de ces derniers est constituée d'une double couche phospholipidique qui protège l'agent photosensibilisant contre les mécanismes enzymatiques de dégradation [Hooper et Guymer, 2003; Desmettre *et al.*, 2001; Soubrane,

2001]. Ce vecteur permet également de créer des complexes avec d'autres protéines lipophiles telles que les lipoprotéines de basse densité (*Low Density Lipoprotein, LDL*) présentes dans le sérum [Scott et Goa, 2000]. Selon les données probantes recueillies dans le cadre d'études sur des animaux, les cellules en prolifération, dont les cellules endothéliales néovasculaires et les cellules tumorales, expriment de grandes quantités de récepteurs de ces lipoprotéines [Kramer *et al.*, 1996; Allison *et al.*, 1994]. Cette association LDL-liposomes favoriserait donc la pénétration et l'accumulation de la vertéporfine dans les néovaisseaux choroïdiens riches en récepteurs LDL. La fixation préférentielle aux cellules endothéliales vasculaires choroïdiennes est relativement spécifique, mais les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) expriment néanmoins une certaine quantité de ces récepteurs [Scott et Goa, 2000; Husain *et al.*, 1999; Miller *et al.*, 1995].

### 5.1.2 Mécanismes d'action de la thérapie photodynamique

Les mécanismes d'action de la TPD reposent sur l'oxydation de composants tissulaires organiques. L'activation de l'agent photosensibilisant par une source lumineuse appropriée provoque une réaction photochimique mieux connue sous le nom de processus photodynamique. Lorsque le photosensibilisant est activé par la lumière, il absorbe une certaine quantité d'énergie sous forme de photons. La molécule devient alors excitée et passe par différents niveaux excitatoires appelés *états singulets* (figure 9). Toutefois, à ce moment, le photosensibilisant possède un excès d'énergie qu'il perdra rapidement. Ainsi, les états singulets supérieurs ( $S_2$ ,  $S_3$ , etc.) se désactivent très rapidement vers l'état singulet de plus basse énergie  $S_1$ . Ce dernier, relativement plus stable que les précédents, peut quant à lui perdre son énergie en la restituant sous forme de chaleur au milieu environnant, en émettant de la fluorescence ou en passant à un état intermédiaire appelé *état triplet*. Le déclin de l'état triplet à l'état fondamental est beaucoup plus

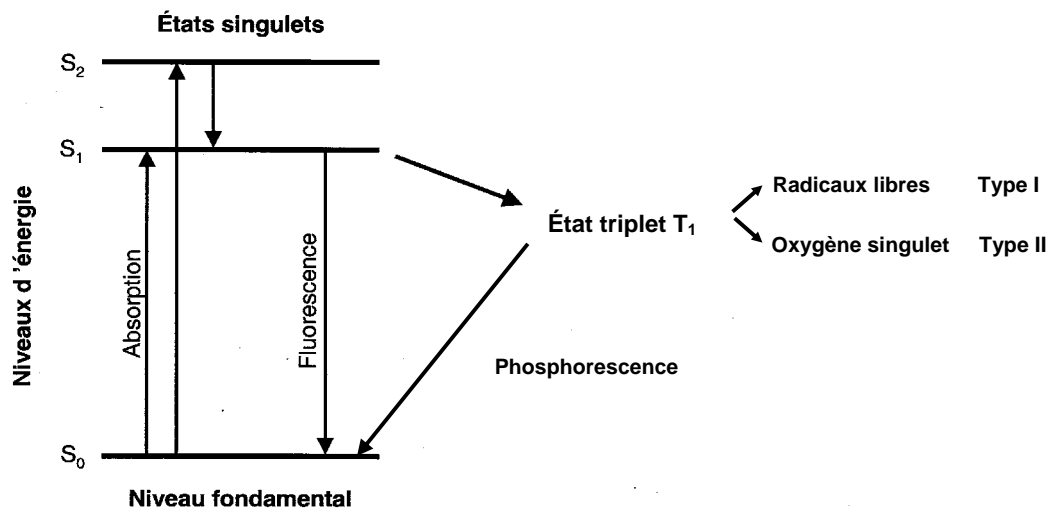
lent que celui de l'état singulet. C'est d'ailleurs à l'état triplet que le photosensibilisant aura le temps de réagir avec d'autres molécules du milieu tissulaire [Hooper et Guymer, 2003; Rivellesse et Baupal, 2000; Schmidt-Erfurth et Hasan, 2000].

Des processus chimiques peuvent être à l'état triplet par deux voies principales. Dans les mécanismes de type I, le photosensibilisant réagira chimiquement avec des molécules en interaction directe. Des réactions d'oxydoréduction conduisent à des espèces radicalaires et, par des processus complexes faisant généralement intervenir l'oxygène (sous forme d'anions superoxydes  $[O_2^-]$ ), à la dégradation des molécules avoisinantes. Les mécanismes de type II, quant à eux, font appel au transfert d'énergie à l'oxygène qui amène celui-ci à l'état singulet ( $^1O_2$ ), une espèce particulièrement oxydante. Simultanément, l'agent photosensibilisant revient à son état fondamental, prêt pour une nouvelle collecte d'énergie lumineuse [Rivellesse et Baupal, 2000].

Les mécanismes de type II sont prépondérants dans le processus photodynamique (figure 10). Les acides aminés, les enzymes, certaines bases nucléiques et, à un moindre degré, les chaînes lipidiques composant les membranes sont très sensibles à l'action de l'oxygène singulet. Puisqu'il ne diffuse pas dans le milieu environnant, ce produit hautement réactif endommage les tissus de façon localisée. Les stress oxydatifs entraînent des altérations cellulaires importantes et seraient ultimement relayés par un mécanisme d'apoptose (déclenchement de la mort cellulaire) agissant à la fois sur les membranes cellulaires et les mitochondries. Dans le cas de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, ce sont les cellules endothéliales des néovaisseaux choroïdiens qui sont particulièrement affectées; des thromboses localisées s'y développent, pouvant ultimement causer la destruction de ces vaisseaux [Hooper et Guymer, 2003; Brown et Mellish, 2001; Shuler *et al.*, 2001; Scott et Goa, 2000; Lin *et al.*, 1994].

FIGURE 9

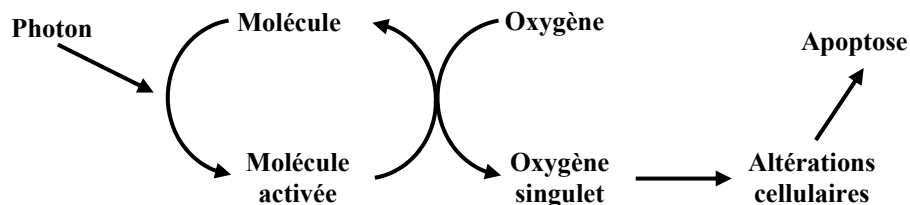
Diagramme représentant les niveaux d'énergie d'une molécule et les différentes voies menant à l'émission de fluorescence et aux processus de photosensibilisation



Source : Schmidt-Erfurth et Hasan, 2000.

FIGURE 10

Mécanismes de type II prépondérants dans le processus photodynamique



Source : Desmettre *et al.*, 2001.

### 5.1.3 Protocole de traitement

La thérapie photodynamique est réalisée en deux étapes. La première consiste à injecter l'agent photosensibilisant dans une veine du bras ou de la main. La quantité de produit injectée dépend de la surface corporelle calculée en fonction de la grandeur et du poids du patient et concentrée à raison de 6 mg/m<sup>2</sup>. On dilue préalablement la dose désirée de Visudyne dans du dextrose à 5 % afin d'atteindre

un volume total de 30 ml de liquide, qui sera administré pendant 10 minutes. La seconde étape du traitement est l'activation de l'agent photosensibilisant. Quinze minutes après le début de l'injection du produit, l'irradiation de la rétine est amorcée à l'aide d'un laser diode monochromatique réglé à une longueur d'onde de 689 nm (± 3 nm). La fluence recommandée pour traiter les néovaisseaux choroïdiens est de 50 J/cm<sup>2</sup> à une intensité de 600 mW/cm<sup>2</sup>. Un faisceau de lumière sera

donc projeté sur la rétine par l'entremise d'une fibre optique ou d'une lampe à fente avec les lentilles appropriées [Miller *et al.*, 1999]. Étant donné que ce type de laser ne dégage pas de chaleur, il n'y a généralement aucun effet visuel évident lors du traitement. Toutefois, certains patients peuvent noter une baisse d'acuité visuelle transitoire. Après le traitement, le patient doit éviter de s'exposer au soleil ou à d'autres lumières intenses pendant quelques jours (environ 48 heures) [Miller *et al.*, 1999]. Par la suite, la fréquence de suivi minimum est de trois mois, et des applications itératives de TPD peuvent alors s'avérer nécessaires et s'étendre sur plusieurs années.

Comme nous l'avons déjà précisé, la maladie ne se déclare généralement pas de façon bilatérale. L'œil atteint (s'il répond aux critères d'admissibilité au traitement) est donc traité par TPD, et l'autre œil ne reçoit aucun traitement. Après le premier traitement, le suivi médical est régulier (tous les trois mois environ) et une angiographie à la fluorescéine est effectuée à chaque consultation. Si on constate lors d'une visite de suivi que la maladie semble en progression dans l'œil atteint (présence d'une diffusion sur l'image d'angiographie à la fluorescéine), le patient recevra alors un autre traitement de TPD. Selon l'évolution de la maladie, les applications itératives de TPD peuvent se prolonger sur une période d'environ trois ans. Pendant ce

temps, la maladie peut apparaître dans l'autre œil et, si ce dernier répond aux critères d'admissibilité à la TPD, le traitement sera alors administré aux deux yeux simultanément. Bref, un patient peut être atteint de DMLA néovasculaire dans un œil seulement ou dans les deux yeux simultanément. La maladie peut également apparaître dans le second œil pendant le traitement du premier, ou encore après que le traitement est terminé. Le profil d'application de la TPD dépendra donc de chaque patient.

## 5.2 INDICATION DU TRAITEMENT

L'indication de la vertéporfine pour la TPD destinée au traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge présentement reconnue par Santé Canada est : patients atteints de DMLA néovasculaire, sous-fovéale, comportant plus de 50 % de néovaisseaux classiques. Toutefois, le fabricant a soumis une demande d'élargissement afin d'inclure les patients souffrant de DMLA néovasculaire sous-fovéale 100 % occulte. Cette indication de traitement (DMLA présentant exclusivement des néovaisseaux occultes) est déjà reconnue dans les pays membres de l'Union européenne depuis août 2002 ainsi que dans plusieurs autres pays et devrait être reconnue prochainement au Canada.

L'examen de l'efficacité clinique de la TPD utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant repose notamment sur les résultats de deux études cliniques randomisées multicentriques à double insu : l'étude TAP (*Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy*) et l'étude VIP (*Visudyne in Photodynamic Therapy*) (annexe D). Les notions d'acuité visuelle et de changements angiographiques seront abordées par étude, tandis que la notion de sensibilité au contraste sera présentée dans un tableau regroupant les deux études.

### 6.1 PATIENTS PRÉSENTANT DES NÉOVAISSEAUX DE TYPE CLASSIQUE

L'étude TAP a été menée dans 22 centres de recherche en ophtalmologie d'Europe et d'Amérique du Nord. Cette étude incluait 609 patients présentant principalement des néovaisseaux de type classique et une acuité visuelle diminuée (entre 1 et 5/10 sur une échelle logarithmique ETDRS [*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*]) (annexe E). Les patients participant à l'étude ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un recevant une perfusion de vertéporfine et l'autre un placebo, dans une proportion de 2 pour 1 (402/207). L'acuité visuelle initiale variait entre 6/12 (20/40) et 6/24 (20/80) dans la moitié des cas inclus.

Les premiers résultats publiés après 12 mois d'étude ont montré que l'acuité visuelle, la sensibilité au contraste<sup>5</sup> et l'aspect angiographique des lésions étaient significativement meilleurs dans le groupe traité que dans le groupe témoin (tableaux 1 et 3). L'acuité visuelle a toutefois progressivement diminué dans les deux groupes : 54 % des yeux traités

par placebo présentaient une baisse d'acuité visuelle d'au moins trois lignes<sup>6</sup> (15 lettres d'acuité visuelle sur une échelle ETDRS ou au test de Bailey-Lovie), comparativement à 39 % des yeux du groupe traité à la vertéporfine. Lorsqu'une baisse d'acuité visuelle plus importante<sup>7</sup> était prise en compte, soit six lignes, la différence persistait (15 % des yeux du groupe traité à la vertéporfine; 24 % des yeux du groupe témoin).

L'analyse par sous-groupes montre que la TPD est plus efficace lorsqu'il existe une prédominance de néovaisseaux visibles que lorsqu'il y a des néovaisseaux occultes. Ainsi, seuls 33 % des yeux présentant plus de 50 % de néovaisseaux de type classique visibles (n = 242) ont perdu au moins trois lignes, comparativement à 61 % des yeux du groupe témoin. Lorsque les néovaisseaux de type classique étaient isolés (sans néovaisseaux occultes), l'acuité visuelle demeurait stable ou s'améliorait dans le groupe traité (67 % vs 27 % dans le groupe témoin) [TAP Study Group, 1999].

5. La sensibilité au contraste (SC) peut être définie comme la capacité de détecter des changements de luminosité entre deux aires, ou encore de discriminer un objet de son environnement à différents degrés de luminosité [Zanlonghi, 2001; Casson et Racette, 2000].

6. Une ligne d'acuité visuelle sur une échelle ETDRS équivaut à cinq lettres.

7. Dans ce document, on entend par perte d'acuité visuelle modérée une perte de trois lignes de vision. Une perte d'acuité visuelle importante consiste en une perte de six lignes de vision.

TABLEAU 1

<b>Résultats de l'étude TAP (<i>Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy</i>)</b>				
POPULATION ET SOUS-POPULATIONS	VISITES DE CONTRÔLE (MOIS)	VERTÉPORFINE, NOMBRE D'YEUX (%)	PLACEBO, NOMBRE D'YEUX (%)	VALEUR DE P
<b>Nombre de lignes d'acuité visuelle perdues</b>				
Population totale des patients (n = 609)				
≥ 3	12	156 (39)	111 (54)	< 0,001
	24	189 (47)	129 (62)	< 0,001
≥ 6	12	59 (15)	49 (24)	0,006
	24	73 (18)	62 (30)	< 0,001
Patients avec prédominance de NVC de type classique (n = 242)				
≥ 3	12	52 (33)	50 (61)	< 0,001
	24	65 (41)	57 (69)	< 0,001
≥ 6	12	19 (12)	28 (34)	< 0,001
	24	24 (15)	30 (36)	< 0,001
▪ Patients avec prédominance de NVC de type classique sans NVC occultes (n = 135)				
≥ 3	12	21 (23)	32 (73)	< 0,001
≥ 6	24	28 (30)	35 (71)	< 0,001
	12	9 (10)	18 (41)	< 0,001
▪ Patients avec prédominance de NVC de type classique avec NVC occultes (n = 111)				
≥ 6	12	10 (14)	10 (25)	0,17
	24	12 (17)	14 (36)	0,03

Note : Les patients ayant perdu moins de trois lignes d'acuité visuelle ne sont pas inclus dans ce tableau.  
Sources : TAP and VIP Study Group, 2002; Bressler, 2001; TAP Study Group, 1999.

Les résultats des examens effectués à 24 mois (TAP Study II) confirment ceux qui avaient été obtenus après 12 mois d'étude. Tous les résultats présentés sont significatifs. Environ 85 % des patients recrutés au départ ont terminé la seconde année de l'étude : 189 (47 %) des 402 yeux du groupe traité à la vertéporfine ont perdu au moins trois lignes d'acuité visuelle, comparativement à 129 (62 %) des 207 yeux du groupe témoin. Les pertes importantes d'acuité visuelle ont également été évitées substantiellement : 18 % des yeux du groupe traité comparativement à 30 % des yeux du groupe témoin ont perdu plus de six lignes ( $\geq 30$  lettres) d'acuité visuelle. Au terme de cette deuxième année, chez les sujets présentant une prédominance de néovaisseaux de type classique, un pourcentage nettement supérieur de patients appartenant au groupe témoin que de patients traités à la vertéporfine

avaient perdu au moins trois lignes d'acuité visuelle (69 % vs 41 %). Lorsque seuls les patients ayant des lésions de type classique sans lésion occulte sont retenus, ce pourcentage grimpe à 71 % pour le groupe témoin, comparativement à 30 % pour le groupe traité à la vertéporfine.

L'évaluation de la baisse d'acuité visuelle montre que, à un an, la perte moyenne dans le groupe traité par la vertéporfine était de 11,2 lettres sur une échelle ETDRS *versus* 17,4 dans le groupe témoin, et à deux ans, de 13,4 lettres dans le groupe traité *versus* 19,6 dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ) (tableau 4b). Les résultats de cette étude indiquent également que la sensibilité au contraste est demeurée relativement stable chez les patients du groupe ayant reçu le traitement à la vertéporfine, qui n'ont accusé qu'une perte de

1,3 lettre, et que les patients du groupe témoin ont subi une perte de 4,5 lettres la première année et de 5,2 la seconde (tableau 3) [Bressler, 2001].

Les résultats d'une année d'étude de phase III supplémentaire ont été publiés. Ils montrent principalement que l'acuité visuelle demeure stable au cours de la troisième année de la thérapie, sans effets indésirables additionnels [Blumenkranz *et al.*, 2002]. Les patients du groupe traité à la vertéporfine ont reçu 1,3 traitement en moyenne pendant cette année additionnelle, ce qui représente une diminution significative du nombre de traitements. Les patients étaient traités à nouveau en moyenne 3,4 fois la première année et 2,2 fois la seconde année, pour un total de sept traitements en trois ans [Blumenkranz *et al.*, 2002; Bressler, 2001a]. Les patients du groupe témoin ont été traités en moyenne 6,5 fois au cours des deux premières années de l'étude. Les sujets étaient traités à nouveau tous les trois mois lorsqu'une diffusion de fluorescéine était visible à l'angiographie [Bressler, 2001; TAP Study Group, 1999].

Cette étude comparative randomisée montre que la TPD utilisant la vertéporfine est un traitement efficace pour freiner la DMLA, particulièrement chez les patients présentant plus de 50 % de néovaisseaux de type classique. La plus grande perte d'acuité visuelle se produit dans la première année suivant le traitement initial, et plus particulièrement pendant les trois à six premiers mois. Au cours de la deuxième année, les pertes de vision sont minimes. Ces pertes ténues d'acuité visuelle et de sensibilité au contraste indiquent que la TPD permet d'éviter sélectivement des dommages substantiels aux photorécepteurs et aux cellules EPR sous-jacentes [Bressler, 2001]. Globalement, cette étude a montré que la TPD utilisant la vertéporfine permet de réduire le nombre de patients atteints de DMLA qui deviennent aveugles au sens de la loi (moins de 6/60) après deux ans (tableau 4a). Il est toutefois important de mentionner que l'acuité visuelle des patients participant à l'étude a continué de diminuer (77 % des patients qui ont reçu le placebo comparativement à 70 % des

patients traités à la vertéporfine) après 24 mois de traitement [Bressler, 2001].

Plusieurs études examinant sensiblement les mêmes paramètres, dont les études VIT (*Verteporfin in Italy*) et JAT (*Japanese AMD Trial*) sont présentement en cours, et les résultats préliminaires semblent confirmer les données sur l'efficacité obtenues dans l'étude TAP [JAT Study Group, 2003; Tano et JAT Study Group, 2002]. D'autres études qui viennent d'être publiées, non randomisées, toutefois, et présentant plus de lacunes méthodologiques que les études TAP et VIP, semblent confirmer l'efficacité de la TPD pour traiter les néovaisseaux à prédominance visibles [Barnes *et al.*, 2004; Sharma *et al.*, 2004].

## 6.2 PATIENTS PRÉSENTANT DES NÉOVAISSEAUX OCCULTES SANS NÉOVAISSEAUX DE TYPE CLASSIQUE

L'étude VIP a été menée dans 28 centres de recherche en ophtalmologie d'Europe et d'Amérique du Nord. Cette étude comparative randomisée incluait 339 patients présentant principalement des néovaisseaux occultes sans néovaisseaux de type classique et ayant une acuité visuelle diminuée (entre 1 et 5/10 sur une échelle logarithmique ETDRS). Les patients participant à l'étude ont été répartis au hasard entre un traitement à la vertéporfine et un placebo dans une proportion de 2 pour 1. Les premiers résultats publiés après 12 mois d'étude ne montraient aucun effet bénéfique significatif pour les patients traités à la vertéporfine : 51 % des yeux du groupe traité comparativement à 54 % des yeux du groupe témoin avaient perdu au moins trois lignes d'acuité visuelle [VIP Study Group, 2001].

Toutefois, après le 12<sup>e</sup> mois, certains effets ont commencé à apparaître dans les yeux traités à la vertéporfine (tableau 2). Ainsi, les résultats des examens réalisés à 24 mois (VIP Study II) montrent que 67 % des yeux du groupe témoin (76 yeux sur 114) avaient subi une perte d'au moins trois lignes d'acuité

visuelle (15 lettres d'acuité visuelle sur une échelle ETDRS), comparativement à 54 % des yeux du groupe expérimental (121 yeux sur 225). Lorsqu'une baisse d'acuité visuelle plus importante ( $\geq 6$  lignes ou  $\geq 30$  lettres) est prise en compte, une différence substantielle persiste entre les deux groupes (30 % dans le groupe traité à la vertéporfine vs 47 % dans le groupe ayant reçu le placebo) [VIP Study Group, 2001]. Ces résultats sont statistiquement significatifs.

Les analyses réalisées par sous-groupe à deux ans révèlent que la TPD est efficace chez les patients présentant une forme de néovascularisation exclusivement occulte. Ainsi, dans le sous-groupe de patients présentant exclusivement des néovaisseaux occultes sans néovaisseaux de type classique ( $n = 258$ ), la proportion des personnes ayant perdu au moins trois lignes de vision était de 68 % dans le groupe témoin et de 55 % dans le groupe traité ( $p = 0,032$ ). Ce sous-groupe n'était composé que de 258 yeux (339 yeux au départ), car 24 % (81 yeux) des participants avaient également un certain pourcentage de néovaisseaux de type classique ( $< 50$  %). De plus, la réduction de l'acuité visuelle et de la sensibilité au contraste était moins importante dans le groupe traité à la vertéporfine que dans le groupe témoin. Ainsi, environ 26 % des patients traités (comparativement à 40 % des témoins) présentaient une acuité visuelle inférieure à 6/60 ( $p = 0,006$ ) (tableau 4a). De même, 34 % des patients du groupe témoin avaient subi une perte de sensibilité au contraste d'au moins neuf lettres, tandis qu'environ 20 % des patients du groupe traité à la vertéporfine subissaient la même perte ( $p = 0,01$ ). Au cours des deux années de l'étude, les patients ont reçu en moyenne cinq

traitements de TPD. Les patients étaient traités à nouveau tous les trois mois lorsqu'une diffusion de fluorescéine était visible à l'angiographie [VIP Study Group, 2001].

L'étude VIP montre que la TPD à la vertéporfine réduit de façon significative les pertes d'acuité visuelle de modérées à importantes chez les patients présentant des lésions néovasculaires sous-fovéales occultes sans néovaisseaux de type classique. Les analyses par sous-groupes semblent indiquer que le traitement est particulièrement efficace lorsque la maladie présente une poussée évolutive (se manifestant par l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins d'origine choroïdienne, d'hémorragies ou d'exsudats; une augmentation de la surface de la lésion [au moins 10 %]; ou encore une baisse d'acuité visuelle [environ une ligne ou cinq lettres]) dans les 12 semaines précédant l'examen médical. De plus, certains facteurs tels que la taille de la lésion et l'acuité visuelle résiduelle pourraient affecter l'efficacité du traitement. Même si elles n'avaient pas été prévues au début de l'étude, des analyses complémentaires ont été réalisées sur de petits sous-groupes de patients. Étant donné la faible puissance statistique et le caractère improvisé de ces analyses, il est important de mentionner que leurs résultats sont controversés. Elles devront donc faire l'objet d'études plus approfondies avant que l'on puisse en tirer des conclusions probantes. Toutefois, ces analyses complémentaires préliminaires laissent supposer que la TPD donnerait de meilleurs résultats dans le sous-groupe de patients présentant de petites lésions (moins de quatre aires de disque MPS [*Macular Photocoagulation Study*]) ou une acuité visuelle faible (6/15 ou moins) (tableau 2).

TABLEAU 2

<b>Résultats de l'étude VIP (<i>Visudyne in Photodynamic Therapy</i>)</b>				
POPULATION ET SOUS-POPULATIONS Nombre de lignes d'acuité visuelle perdues	VISITES DE CONTRÔLE (MOIS)	VERTÉPORFINE, NOMBRE D'YEUX (%)	PLACEBO, NOMBRE D'YEUX (%)	VALEUR DE P
Population totale de patients/yeux (n = 339)				
≥ 3	12	114 (51)	62 (54)	0,520
	24	121 (54)	76 (67)	0,023
≥ 6	24	67 (30)	54 (47)	< 0,001
Patients avec NVC 100 % occultes sans NVC de type classique (n = 258)				
≥ 3	12	85 (51)	51 (54)	0,515
	24	91 (55)	63 (68)	0,032
≥ 6	12	37 (22)	30 (33)	0,070
	24	48 (29)	43 (47)	0,004
Patients avec NVC 100 % occultes présentant de petites lésions ou une faible acuité visuelle (n = 189)				
≥ 3	24	60 (49)	48 (75)	< 0,001
≥ 6	24	26 (21)	31 (48)	< 0,001
Patients avec NVC 100 % occultes présentant de grandes lésions et une bonne acuité visuelle (n = 73)				
≥ 3	24	31 (72)	14 (52)	0,09*
≥ 6	24	22 (51)	11 (41)	0,40*

Sources : TAP and VIP Study Group, 2002; VIP Study Group, 2001.

\* Les bénéfices du traitement, bien que non significatifs, sont supérieurs chez les patients du groupe témoin.

Note : Les patients ayant perdu moins de trois lignes d'acuité visuelle ne sont pas inclus dans ce tableau.

Plusieurs études similaires, dont l'étude VIO (*Visudyne in Occult*), sont présentement en cours, et leurs résultats préliminaires semblent confirmer les résultats présentés dans le présent rapport [Schachat et VIP Study Group, 2001].

Les études TAP et VIP ont donc permis de montrer que la thérapie photodynamique diminue de 9 et 14 points respectivement le taux de cécité après deux ans chez les personnes souffrant de DMLA admissibles au traitement [Bressler, 2001] (tableau 4a). Toutefois, ces études ont évalué l'efficacité de la TPD chez des patients dont l'acuité visuelle de l'œil à traiter se situait entre 6/12 et 6/60. Elles n'ont pas noté d'effets bénéfiques chez les patients

dont l'œil à traiter avait une acuité visuelle inférieure à 6/60 (aveugles au sens de la loi). De plus, ces études n'ont pas évalué les aspects relatifs à la qualité de vie des patients ni les capacités fonctionnelles découlant de ces différences visuelles. Aucune conclusion ne peut donc être tirée quant aux avantages de la conservation de quelques lignes de vision pour la qualité de vie des patients. Il faut également ajouter que les études TAP et VIP avaient des protocoles de sélection des patients très stricts et des méthodes de traitement et de suivi pré-établies très rigoureuses. Une étude réalisée dans un centre hospitalier australien (Royal Victorian Eye and Ear Hospital) a d'ailleurs démontré que lorsque les indications de traitement et les modalités de suivi

et de surveillance des patients ne sont pas analogues à celles des études TAP et VIP, la maladie évolue normalement vers une perte d'acuité visuelle et la TPD offre peu de bénéfices visuels [Essex *et al.*, 2003]. Cette étude démontre que pour obtenir des résultats com-

parables aux essais cliniques randomisés dans la pratique médicale courante, il faudrait impérativement utiliser les mêmes protocoles de sélection des patients, de traitements et de suivi.

**TABEAU 3**

<b>Changements de sensibilité au contraste chez les patients participant aux études TAP et VIP</b>			
VISITES DE CONTRÔLE (MOIS)	SENSIBILITÉ AU CONTRASTE (Nombre de lettres perdues)		
	Vertéporfine	Placebo	Valeur de <i>P</i>
Étude TAP : population totale de l'étude (n = 609)			
12	1,3	4,5	< 0,001
24	1,3	5,2	< 0,001
Étude VIP : patients avec NVC 100 % occultes (n = 258)			
12	3,6	4,4	0,164
24	3,7	6,1	0,004

Sources : TAP and VIP Study Group, 2002; VIP Study Group, 2001; Bressler, 2001; TAP Study Group, 1999.

**TABEAU 4a**

<b>Critères d'évaluation des études TAP et VIP</b>				
Critère d'évaluation principal : taux de cécité légale				
	ÉTUDE TAP		ÉTUDE VIP	
	Traitement (% de patients)	Placebo (% de patients)	Traitement (% de patients)	Placebo (% de patients)
Taux de cécité légale (< 6/60)	41	55	26	40

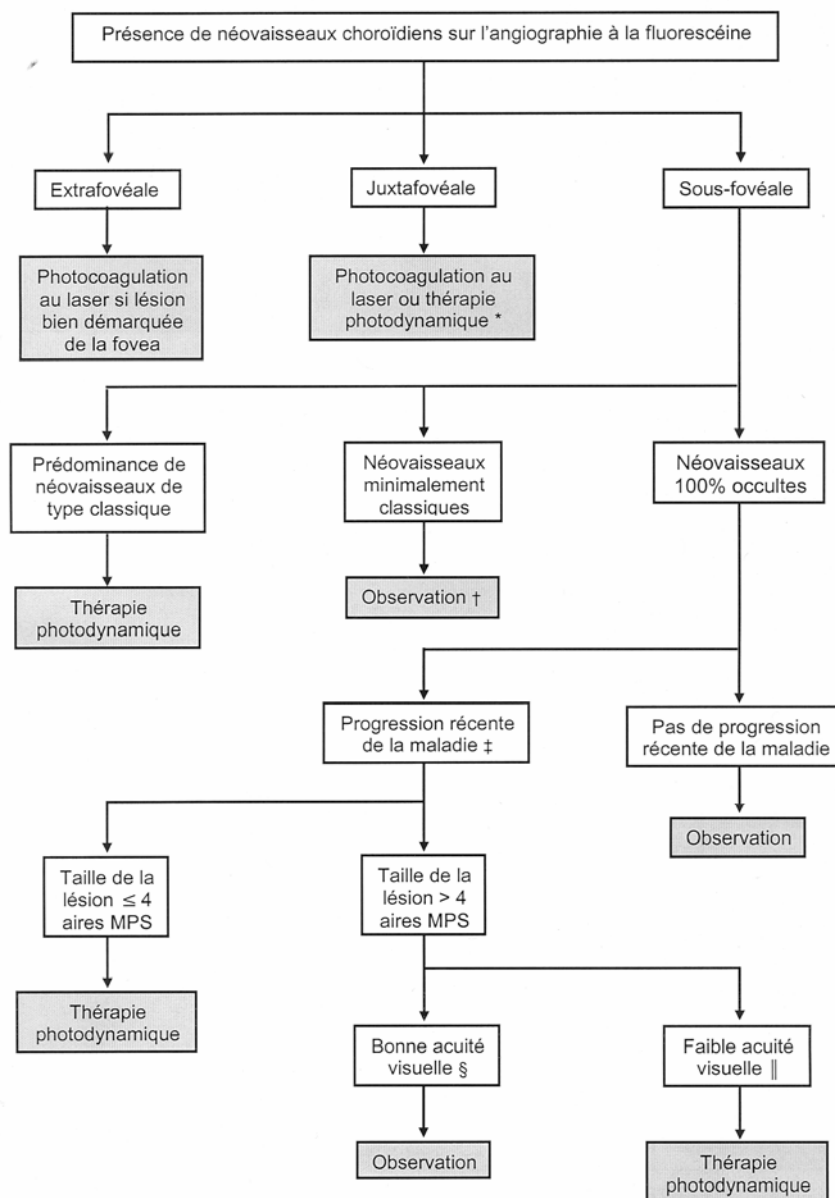
**TABEAU 4b**

<b>Critères d'évaluation des études TAP et VIP</b>				
Critère d'évaluation secondaire : différence moyenne entre l'acuité visuelle du groupe expérimental et du groupe témoin				
	Perte d'acuité visuelle (nombre de lettres)			
	ÉTUDE TAP		ÉTUDE VIP	
	Traitement	Placebo	Traitement	Placebo
		13,4	19,6	19,1
Différence moyenne entre le traitement et le placebo (nombre de lettres)	6,2		6,0	

Sources : VIP Study Group, 2001; TAP Study Group, 1999.

FIGURE 11

Algorithme de prise en charge des patients atteints de DMLA néovasculaire symptomatique



Source : TAP and VIP Study Group, 2002.

\* La thérapie à la vertéporfine doit être envisagée pour les lésions juxtafovéales situées très près de la fovea qui ne peuvent être traitées par photocoagulation.

† La thérapie à la vertéporfine pourrait être envisagée lorsque la proportion de NVC de type classique est en progression et approche 50 % ou lorsque la lésion est relativement petite, associée à une faible acuité visuelle, et que la proportion de NVC de type classique est approximativement de 50 %.

‡ Présence de sang associée aux NVC ou croissance de la lésion dans les 12 semaines précédant la consultation médicale, ou détérioration de l'acuité visuelle dans les 12 dernières semaines.

§ AV > 6/15.

|| AV ≤ 6/15.

### 6.3 PATIENTS PRÉSENTANT UNE FAIBLE PROPORTION DE NÉOVAISSEAUX DE TYPE CLASSIQUE

Un sous-groupe de patients recrutés pour participer aux études TAP et VIP présentait des lésions sous-fovéales de forme minimalement classique, c'est-à-dire dont l'aire de néovascularisation classique de la lésion entière était inférieure à 50 % mais supérieure à 0 %. Les données recueillies lors de ces études indiquent que la TPD n'aurait pas d'effets bénéfiques sur ce type de lésion.

L'analyse d'un petit sous-groupe de ces participants semble cependant indiquer que cette thérapie pourrait être efficace lorsque la maladie connaît une poussée évolutive, que la proportion de néovaisseaux de type classique s'approche de 50 %, que la taille de la lésion est inférieure à quatre aires de disque MPS et que l'acuité visuelle est faible (< 6/15). Lorsque ces conditions étaient réunies, 63 % des

patients ayant reçu le placebo et 47 % des patients traités avaient subi une perte d'au moins trois lignes. Toutefois, ces données ont été recueillies auprès d'un petit nombre de sujets. Des études complémentaires plus exhaustives devraient être entreprises afin de confirmer ou d'infirmier l'efficacité de ce traitement pour les patients souffrant de DMLA qui présentent moins de 50 % de néovaisseaux de type classique [VIP Study Group, 2001; Bressler, 2001].

### 6.4 LIGNES DIRECTRICES SUR L'EMPLOI DE LA TPD

En 2002, des chercheurs ayant collaboré aux études TAP et VIP ont établi des lignes directrices sur l'emploi de la TPD utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant pour traiter les patients atteints de DMLA. Ces lignes directrices ont été élaborées à partir de données probantes et de consensus d'experts [TAP and VIP Study Group, 2002] (figure 11).

### 7.1 LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

La thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant a un bon profil d'innocuité et est généralement bien tolérée. Plusieurs effets indésirables ont toutefois été observés. Des perturbations visuelles transitoires (vision diminuée ou altérations du champ visuel) sont notées dans 18 % des cas. De 1 à 4 % des patients peuvent subir des pertes de vision importantes (six lignes d'acuité visuelle ou plus) dans la semaine suivant le traitement, mais la majorité d'entre eux récupèrent partiellement la vue. Dans 13,4 % des cas, les patients se sont également plaints de réactions diverses au point d'injection, notamment de la douleur, de l'œdème et de l'inflammation. Des douleurs lombaires apparaissant exclusivement pendant la perfusion ont été signalées dans 2,2 % des cas. Ces douleurs ont toujours cessé dès l'arrêt de l'injection. Enfin, 3 % des patients ont dit avoir eu des réactions de photosensibilité transitoire. Moins de 2 % des patients ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables [Arnold *et al.*, 2004; Azab *et al.*, 2004; Bressler, 2001; American Academy of Ophthalmology, 2000b].

### 7.2 L'ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

Les réactions indésirables survenant après une angiographie à la fluorescéine sont habituellement mineures. Elles consistent principalement en nausées et vomissements. D'après les études examinées, l'incidence des réactions

indésirables serait d'environ 5 % (variant entre 0,6 % et 16 %) chez les patients subissant une première angiographie [The Medical Letter, 2003; Seigel, 2002; McLauchlan *et al.*, 2001; Lopez-Saez *et al.*, 1998; Jennings et Mathews, 1994; Kwiterovich *et al.*, 1991; Yannuzzi *et al.*, 1986]. La fréquence des réactions indésirables aux angiographies subséquentes est toutefois différente. Ainsi, le pourcentage de réactions est de 1,8 % lorsque les patients n'ont eu aucun effet indésirable lors de leur première angiographie, et de 48 % lorsqu'ils en ont eu [Kwiterovich *et al.*, 1991].

- **Réactions mineures** : nausées (3 %), vomissements (1,2 %), extravasation du colorant (à l'origine des complications : douleur au point d'injection, granulome sous-cutané, nécrose cutanée) (0,2 %), coloration jaune transitoire des conjonctives, de la peau et des urines.
- **Réactions modérées** (de 0,5 à 1,5 % des cas) : prurit, urticaire, éternuements excessifs, malaise vagal, hypotension, dyspnée et syncope.
- **Réactions graves** (0,05 %) : réactions allergiques (asthme, œdème de Quincke, réaction anaphylactique), cardiaques (arrêt cardiaque, infarctus du myocarde), neurologiques (convulsions, coma, accident vasculaire cérébral). Le nombre de chocs anaphylactiques mortels a été estimé à 1 cas sur 220 000 angiographies [The Medical Letter, 2003; Seigel, 2002; McLauchlan *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 1998; Lopez-Saez *et al.*, 1998; Jennings et Mathews, 1994; Kwiterovich *et al.*, 1991; Yannuzzi *et al.*, 1986; Marcus *et al.*, 1984; Pacurariu, 1982].

L'étude AREDS (*Age-Related Eye Disease Study Research Group*), dévoilée en octobre 2001 par le NEI (*National Eye Institute*), a examiné l'effet de l'ajout quotidien de suppléments d'antioxydants (vitamines C, E et bêta-carotène) et de zinc au régime alimentaire des personnes atteintes de DMLA (tableau 5). Les résultats de cette étude multicentrique randomisée à double insu montrent que, chez des personnes susceptibles d'avoir une forme évolutive de DMLA (personnes atteintes de MLA présentant de larges drusen ou atteintes de DMLA néovasculaire dans un œil seulement), la prise de ces nutriments aux doses mentionnées dans le tableau 5 réduirait de 25 % le risque d'apparition de la maladie [AREDS Study Group, 2001].

Toutefois, après cinq années d'étude, aucun bénéfice significatif n'a pu être relevé pour les personnes présentant seulement des drusen nombreux mais de taille relativement peu importante ou quelques drusen de taille moyenne, une bonne vision ou une faible poussée évolutive de la maladie. Ces patients

exclus de l'analyse, les risques de progression de la maladie vers une forme évolutive étaient de 28 % pour les sujets du groupe témoin, de 23 % pour ceux qui ne prenaient que des antioxydants, de 22 % pour le groupe ne prenant que du zinc, et de 20 % pour ceux qui recevaient des antioxydants et du zinc. Pour ce critère d'évaluation, les effets du traitement par rapport au placebo étaient statistiquement significatifs pour le zinc seul (rapport de cotes de 0,71) et pour l'association zinc-antioxydants (rapport de cotes de 0,66). Le critère d'évaluation principal était toutefois les pertes d'acuité visuelle modérées. Dans ce cas, les risques de perte de trois lignes de vision après cinq ans étaient de 29 % pour le groupe témoin, de 26 % pour le groupe prenant des antioxydants, de 25 % pour les sujets prenant du zinc et de 23 % pour ceux qui recevaient des antioxydants et du zinc. Ainsi, seule l'association antioxydants-zinc aurait un effet protecteur (rapport de cotes de 0,73) statistiquement significatif comparativement au placebo [AREDS Study Group, 2001].

TABLEAU 5

<b>Doses quotidiennes de suppléments recommandées dans l'étude AREDS</b>	
SUPPLÉMENTS	DOSE
Antioxydants	
Vitamine C	500 mg
Vitamine E	400 UI
Bêta-carotène	15 mg
Zinc	
Oxyde de zinc	80 mg
Oxyde de cuivre	2 mg

Source : AREDS Study Group, 2001.

Plusieurs experts estiment qu'aucune donnée probante ne cautionne jusqu'à présent la prise d'un supplément vitaminiq ue et minéral recommandée dans l'étude AREDS lorsqu'aucune trace de la maladie n'est détectée dans un œil au moins [The Medical Letter, 2003; Kuzniarz *et al.*, 2002; Seigel, 2002]. La consommation de tels suppléments serait donc inutile pour ces personnes. La prise de vitamines C et E, de bêta-carotène ou de zinc isolément n'est également pas recommandée pour prévenir la DMLA, leur action prophylactique n'ayant été mise en évidence que pour l'association préconisée dans l'étude AREDS [2001]. Une étude randomisée à double insu a montré que l'ingestion journalière de 500 UI (unités internationales) de vitamine E ne prévient pas l'apparition ou la progression de la DMLA vers les stades avancés, contrairement à la prise d'une association de vitamines C et E, de bêta-carotène et de zinc [Taylor *et al.*, 2002].

De plus, de tels suppléments ne doivent en aucun cas être pris sans supervision médicale, car ils ne sont pas sans danger. Les doses de nutriments suggérées dans l'étude AREDS dépassent largement les apports nutritionnels recommandés (ANR) déterminés par le FNB (*Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences – National Research Council*) en collaboration avec Santé Canada [Food and Nutrition Board, 2000] (annexe F). Ils pourraient provoquer des problèmes de santé sérieux chez certains types de personnes [Ambati *et al.*, 2003; The Medical Letter, 2003; Food and Nutrition Board, 2002], dont celles qui souffrent d'un cancer [Watkins *et al.*, 2000], d'une maladie cardiaque [Yusuf *et al.*, 2000], de la maladie d'Alzheimer [Rulon *et al.*, 2000; Bush *et al.*, 1994] ou de diabète [Cunningham *et al.*, 1994; Raz *et al.*, 1989]. De plus, des interactions médicamenteuses pourraient également se produire. Par exemple, la concentration très élevée de zinc proposée dans l'étude AREDS peut causer une déplétion importante en cuivre et provoquer une anémie grave [Food and Nutrition Board, 2000]. Pour pallier ce problème, des supplé-

ments de cuivre ont dû être ajoutés à la formule AREDS.

De nombreuses études épidémiologiques ont révélé qu'une importante consommation de fruits et de légumes riches en caroténoïdes réduit les risques de cancer [Lee, 1999; Patterson *et al.*, 1997; Mayne, 1996]. Toutefois, de fortes doses de suppléments de bêta-carotène peuvent entraîner l'effet inverse en agissant comme pro-oxydants. Cet apport complémentaire favoriserait la transformation néoplasique des cellules normales [Palozza *et al.*, 2001; Lee, 1999; Palozza, 1998; Patterson *et al.*, 1997]. Deux importantes études randomisées à double insu (CARET et ATBC) ont montré que la prise quotidienne de fortes doses de bêta-carotène augmente les risques de cancer du poumon chez les fumeurs. L'étude CARET (*Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*) montre que l'ajout de suppléments de bêta-carotène et de vitamine A accroît de 28 % l'incidence du cancer du poumon chez les fumeurs et de 17 % le taux de mortalité. Ces antioxydants augmentent également l'incidence des maladies cardiovasculaires chez ces mêmes personnes [Omenn *et al.*, 1996a; Omenn *et al.*, 1996b]. Les résultats obtenus au terme de l'étude ATBC (*Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer*) confirment ceux de l'étude CARET. Ils révèlent notamment que l'incidence du cancer du poumon a augmenté de 16 % chez les fumeurs participant à l'étude. Cette étude fait également état d'interactions néfastes entre le bêta-carotène et l'alcool. En effet, l'incidence du cancer du poumon augmente significativement chez les personnes qui prennent plus d'une consommation par jour [Patrick, 2000; Albanes *et al.*, 1996].

L'activité antioxydante de la vitamine E a été signalée dans plusieurs études observationnelles. En effet, cette vitamine permet le captage et la dégradation des radicaux libres ainsi que de formes d'oxygène particulièrement réactives [Esterbauer *et al.*, 1991; Burton et Ingold, 1989]. Elle pourrait donc constituer un élément important dans la prévention de plusieurs maladies. Toutefois, bien que certains

chercheurs suggèrent des doses de vitamine E (alpha-tocophérol) variant entre 200 et 400 UI, l'apport nutritionnel quotidien recommandé par le FNB et Santé Canada est d'environ 15 mg (22 UI) [Food and Nutrition Board, 2000]. Plusieurs études indiquent que, contrairement à la croyance populaire, les suppléments de vitamine E n'ont pas que des effets bénéfiques sur la santé. Dans plusieurs cas, les effets notés sont même contradictoires (sur les maladies cardiovasculaires, les cancers) [Jialal *et al.*, 2001; Yusuf *et al.*, 2000; Lee, 1999; Brigelius-Flohe et Traber, 1999; Patterson *et al.*, 1997; Stephens *et al.*, 1996].

Dans certaines conditions, lorsqu'elle est consommée en grandes quantités, la vitamine E prise sous forme de supplément (alpha-tocophérol) peut agir comme un pro-oxydant et endommager les cellules ainsi que les tissus [Weinberg *et al.*, 2001; Brown *et al.*, 1997; Bowry *et al.*, 1992]. Certaines personnes consommant de fortes doses de suppléments de vitamine E souffrent de fatigue, de nausées et de diarrhée. La vitamine E peut également causer des problèmes de saignement, et ce, particulièrement chez les personnes qui prennent des anticoagulants [Food and Nutrition Board, 2000].

### 9.1 TRAITEMENT DONT L'EFFICACITÉ EST PROUVÉE : LA PHOTOCOAGULATION AU LASER

Il y a quelques années, la photocoagulation au laser classique (laser à argon vert et laser à krypton rouge) était la seule thérapie approuvée pour traiter la dégénérescence maculaire exsudative. Les lasers utilisés pour la photocoagulation émettent un rayonnement d'une énergie suffisante pour provoquer une réaction thermique intense permettant, par coagulation, l'occlusion des néovaisseaux. En raison de la dissipation de la chaleur, ces types de laser détruisent, en plus des nouveaux vaisseaux, les choriocapillaires, les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et les photorécepteurs avoisinants [Green, 1991; Smiddy *et al.*, 1984].

Les effets bénéfiques de ce traitement ont été démontrés dans plusieurs études. Une étude réalisée par le groupe de recherche MPS (*Macular Photocoagulation Study*) a révélé que ce traitement pouvait être administré à environ 15 % des patients atteints de DMLA néovasculaire (patients présentant une DMLA extrafovéale ou juxtafovéale comportant des néovaisseaux de type classique) [MPS Group, 1991]. Le laser traditionnel ne peut être utilisé dans les cas de DMLA néovasculaire sousfovéale, car il détruit la rétine avoisinant immédiatement la région visée, ce qui entraînerait aussitôt une perte d'acuité visuelle centrale [Arnold et Sarks, 2000].

Les différentes études cliniques réalisées par le groupe MPS ont montré que la photocoagulation permet de diminuer de façon significative la perte d'acuité visuelle due à une DMLA néovasculaire extrafovéale. Après cinq années de suivi, les chercheurs ont noté des pertes importantes d'acuité visuelle (> 6 lignes) dans 48 % des yeux traités, comparativement à 62 % des yeux des sujets du

groupe témoin [MPS Group, 1991]. Pour les lésions juxtafovéales, les différences entre les deux groupes étaient moins importantes : 52 % des yeux traités *versus* 61 % des yeux du groupe témoin avaient subi des pertes visuelles importantes [MPS Group, 1994]. Toutefois, le principal facteur limitant les bénéfices de cette thérapie est la récurrence de néovascularisation. Ainsi, après cinq années de suivi, seulement 26 % des yeux ayant des lésions juxtafovéales et 46 % des yeux ayant des lésions extrafovéales ne présentaient pas de signes de néovaisseaux récurrents. Ces réapparitions vasculaires étaient souvent sousfovéales et interdisaient l'administration d'un nouveau traitement, qui aurait entraîné une perte de vision permanente [MPS Group, 1991; MPS Group, 1990]. La photocoagulation au laser demeure toutefois le seul traitement efficace pour traiter les patients présentant des lésions extrafovéales et certains types de lésions juxtafovéales [Arnold et Sarks, 2000; Coscas *et al.*, 1991; MPS Group, 1991].

### 9.2 TRAITEMENTS EN COURS D'ÉVALUATION

#### 9.2.1 La thermothérapie transpupillaire

La thermothérapie transpupillaire (TTT) est une technique d'irradiation des structures oculaires par l'orifice pupillaire. Toutefois, contrairement à la photocoagulation, la thermothérapie transpupillaire fait appel à un laser diode monochromatique dont la longueur d'onde se situe près des infrarouges à 810 nm. Le but de la technique TTT est de créer et de maintenir l'hyperthermie tissulaire afin d'interrompre le processus de néovascularisation sans endommager la rétine normale. Pour ce faire, le laser infrarouge est réglé à faible intensité et irradie la rétine pendant une minute, ce qui provoque une élévation modérée de la température intraoculaire de l'ordre de 4 à

9 °C, comparativement à 40 °C pour la photo-coagulation [Hooper et Guymer, 2003].

Les études pilotes semblent indiquer que ce traitement pourrait être efficace pour détruire les néovaisseaux sous-fovéaux principalement occultes, mais aussi de type classique, avec un faible taux de réapparition vasculaire [Algvere *et al.*, 2003; Thach *et al.*, 2003; Reichel *et al.*, 1999]. Les cellules ayant un fort métabolisme, comme les cellules endothéliales néovasculaires, semblent plus sensibles à l'hyperthermie que les autres. Inversement, les cellules normales seraient capables de surexprimer des protéines de résistance au stress thermique telles que les HSP (*heat shock proteins*, ou protéines du choc thermique). À la suite du traitement, un mécanisme de coagulation serait donc déclenché au niveau de l'endothélium des vaisseaux choroïdiens [Mainster et Reichel, 2000].

Toutefois, bien qu'elle soit prometteuse, la thermothérapie transpupillaire n'en est encore qu'au stade expérimental, et on ne dispose d'aucune donnée sur les effets à long terme de ce traitement ni sur les effets secondaires que cette technique pourrait engendrer [Algvere *et al.*, 2003; Newsom *et al.*, 2001; Desmettre *et al.*, 2001; Mainster et Reichel, 2000; Ip *et al.*, 1999]. La piste clinique la plus pertinente pour l'évaluation future de la thermothérapie transpupillaire est une étude randomisée multicentrique présentement en cours aux États-Unis (ttt4CNV) réalisée par le *National Eye Institute*.

## 9.2.2 La radiothérapie

Plusieurs études cliniques, randomisées ou non, ont évalué la possibilité de freiner la perte de vision due à la dégénérescence néovasculaire à l'aide de différents traitements de radiothérapie. Certaines d'entre elles n'ont discerné aucun bénéfice réel, tandis que d'autres font état d'une certaine efficacité [Ciulla *et al.*, 2002; Hart *et al.*, 2002; Marcus *et al.*, 2002; Kobayashi et Kobayashi, 2000; Char *et al.*, 1999; RAD Study Group, 1999; Bergink *et al.*, 1998]. De plus, une étude ayant examiné les effets indésirables de la radiothé-

rapie pour le traitement de la DMLA a montré que des complications oculaires sont apparues dans près d'un tiers des cas au cours d'un suivi moyen de 15 mois. Certaines de ces complications avaient des conséquences fonctionnelles majeures [Mauget-Faysse *et al.*, 2000]. Il est important de mentionner que les effets indésirables varient en fonction des doses et des protocoles de traitement [Kirwan *et al.*, 2003; Flaxel, 2002]. Compte tenu de ces résultats contradictoires, la radiothérapie pour le traitement de la DMLA est toujours considérée comme expérimentale.

## 9.2.3 Les chirurgies maculaires

### 9.2.3.1 CHIRURGIE D'EXÉRÈSE DES MEMBRANES NÉOVASCULAIRES

Ce type de chirurgie consiste à effectuer une incision dans la rétine et à enlever les néovaisseaux sous-rétiniens ainsi que le corps vitré environnant [Thomas *et al.*, 1994]. Aucune étude n'a toutefois démontré l'efficacité réelle de cette intervention pour supprimer les néovaisseaux dus à la DMLA, et elle entraîne des risques très élevés de complications oculaires telles que la formation de cataractes, les décollements rétiniens et les hémorragies maculaires [Roodhooft, 2000; Arnold et Sarks, 2000]. La piste clinique la plus pertinente pour l'évaluation future de la chirurgie d'exérèse est la vaste étude randomisée à double insu SST (*Submacular Surgery Trial*), coordonnée par le NEI aux États-Unis. Les résultats définitifs de cette étude devraient être publiés en 2004 [National Eye Institute, 2003]. Toutefois, des analyses préliminaires indiquent que l'exérèse des néovaisseaux sous-fovéaux qui apparaissent après une photocoagulation au laser ne donne pas de meilleurs résultats que la photocoagulation seule [SST Group, 2000a; SST Group, 2000b].

### 9.2.3.2 TRANSLOCATION MACULAIRE RÉTINIENNE

La translocation maculaire consiste à provoquer artificiellement un décollement total ou partiel de la rétine par injection de liquide

sous la rétine sensorielle, l'épithélium pigmentaire demeurant en place. Par la suite, deux techniques peuvent être utilisées. La sclérotique peut être raccourcie dans son diamètre antéropostérieur par un pli suturé (rotation maculaire d'Eckard ou pli scléral limité de Juan), ou encore, une rétinotomie de 360 degrés peut être pratiquée de manière à décaler la rétine centrale latéralement [Hooper et Guymer, 2003; Bressler, 2001; de Juan, 2001; Kubota *et al.*, 2001; Toth et Freedman, 2001]. Dans les deux cas, la rétine qui tapissait auparavant toute la paroi du globe sera déplacée et deviendra redondante. Ainsi, par glissement, les néovaisseaux solidaires de l'épithélium pigmentaire resteront en place, mais la zone maculaire située dans la neurorétine sera déplacée. Il sera ensuite aisé de photocoaguler au laser ces néovaisseaux, situés alors à distance de la nouvelle macula, et de tenter de préserver la vision centrale [Soubrane *et al.*, 2001; Roodhooft, 2000].

Quoique des études semblent avoir noté que cette intervention offrait certains bénéfices à court terme aux patients atteints de DMLA exsudative [Abdel-Meguid *et al.*, 2003; Chang *et al.*, 2003], l'efficacité à long terme de cette approche n'a pas encore été démontrée, et on ne peut la comparer à d'autres thérapies, puisque les essais n'ont porté que sur un nombre très restreint de patients [American Academy of Ophthalmology, 2000a].

### 9.2.3.3 GREFFES DE CELLULES ÉPITHÉLIALES

La greffe de cellules provenant de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) ou de l'épithélium pigmentaire iridien (EPI) après excision chirurgicale des membranes néovasculaires choroïdiennes constitue une autre approche possible. Ces greffes permettent la survie des photorécepteurs chez l'animal. En raison du stade avancé de la maladie chez la majorité des patients humains opérés, les résultats obtenus lors des premières études n'étaient pas très satisfaisants du point de vue fonctionnel, les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire étant déjà détruits [Soubrane *et al.*, 2001]. Des allogreffes de cellules épithéliales

pigmentaires rétinienne ont également été tentées, mais sans succès, les cellules étant rejetées en quelques mois [Algvere *et al.*, 1999; Algvere *et al.*, 1997]. La transplantation autologue de cellules EPI est plus prometteuse [Crafoord *et al.*, 2001].

Une étude réalisée par Thumann et ses collaborateurs [2000] sur des sujets atteints de DMLA à un stade précoce montre que les cellules EPI peuvent aisément remplacer fonctionnellement les cellules EPR et que les risques de complications sont plutôt faibles comparativement aux autres chirurgies maculaires. De plus, les taux de reprise évolutive sont plus faibles chez les patients qui ont subi ce type de chirurgie que chez ceux qui ont subi les autres traitements [Thumann *et al.*, 2000]. Il faudra toutefois entreprendre des études plus importantes avant de conclure que ce type de chirurgie est efficace et sécuritaire [Holz *et al.*, 2003].

## 9.2.4 Les thérapies antiangiogéniques

Des chercheurs espèrent que les agents antiangiogéniques pourraient permettre de réduire ou d'éviter le recours aux lasers pour le traitement de la DMLA et de traiter les vaisseaux difficiles à visualiser par angiographie. Ces agents pourraient également être utilisés comme traitement prophylactique. Des études importantes sont donc présentement en cours afin de trouver un agent antiangiogénique sécuritaire et efficace.

### 9.2.4.1 L'INTERFÉRON ALFA-2A

Certaines études ont montré que l'interféron alfa-2a est capable d'inhiber la prolifération *in vitro* des cellules vasculaires endothéliales et leur migration. Chez l'humain, cet agent est efficace pour traiter les hémangiomes et le sarcome de Kaposi [Arnold et Sarks, 2000]. Toutefois, une vaste étude randomisée à double insu effectuée sur plus de 480 patients atteints de DMLA néovasculaire n'a pas permis de démontrer l'efficacité de ce traitement [PTMD Study Group, 1997]. De plus, cette thérapie est dispendieuse et peut entraîner des effets secondaires importants tels qu'une fatigue

profonde et des troubles des systèmes nerveux central et périphérique [Arnold et Sarks, 2000; Roodhooft, 2000].

#### 9.2.4.2 LA THALIDOMIDE

La thalidomide est un dérivé synthétique de l'acide glutamique. Commercialisé en Europe en 1957 comme sédatif, ce produit a dû être retiré quelques années plus tard en raison de son puissant effet tératogène. La thalidomide a causé des malformations des membres en supprimant la croissance des vaisseaux sanguins au cours du développement fœtal. Cet agent antiangiogénique inhibe la néovascularisation cornéenne provoquée par le VEGF (*vascular endothelial growth factor*, ou facteur de croissance vasculaire endothéliale) chez les rongeurs [Kaven *et al.*, 2001]. Toutefois, les études entreprises chez l'humain n'ont pas réussi à prouver son efficacité pour traiter la néovascularisation choroïdienne inhérente à la DMLA [Maguire *et al.*, 2001; Roodhooft, 2000].

#### 9.2.4.3 APPROCHES MOLÉCULAIRES

Toutes les étapes de l'angiogenèse peuvent constituer des cibles thérapeutiques potentielles [Soubrane et Bressler, 2001]. Ainsi, une action sur les facteurs de croissance, pratiquement tous exprimés dans les néovaisseaux de type classique (bFGF [*basic Fibroblast Growth Factor*], FGF1 et FGF2, VEGF), pourrait inhiber la prolifération des cellules endothéliales. La seule expérience actuelle dans cette voie est l'injection d'anticorps ou d'oligonuclotides anti-VEGF par voie intravitréenne ou sous-ténonienne. Les premiers résultats publiés semblent prometteurs [Eyeteck Study Group, 2003; Eyeteck Study Group, 2002; Heier *et al.*, 2002]. Il est à noter que le VEGF stimule la prolifération des cellules endothéliales.

Les divers constituants de la matrice extracellulaire, éléments indispensables à la migration des cellules endothéliales, pourraient également être ciblés. En effet, les membranes néovasculaires humaines expriment plusieurs métalloprotéases, dont la MMP2 au sein de la membrane, et la MMP9 à la face externe. À l'heure actuelle, on est en train de synthétiser des inhibiteurs de ces métalloprotéases, ce qui permet d'envisager une inhibition sélective de la migration des cellules endothéliales [Berglin *et al.*, 2003; Lambert *et al.*, 2002; Leu *et al.*, 2002; Kvanta *et al.*, 2000]. De même, les intégrines  $\alpha V\beta 3$  et  $\alpha V\beta 5$  sont indispensables à l'adhésion cellulaire. Ces récepteurs transmembranaires sont exprimés dans les membranes des néovaisseaux dus à la DMLA. L'utilisation d'inhibiteurs de ces intégrines pourrait prévenir la migration des cellules endothéliales [Soubrane *et al.*, 2001; Roodhooft, 2000]. Des chercheurs tentent actuellement d'élaborer des composés mieux adaptés à l'usage humain.

Les corticostéroïdes peuvent inhiber la prolifération des cellules endothéliales dans les modèles expérimentaux. Ces composés administrés par voie sous-ténonienne font l'objet d'évaluations préliminaires chez l'humain. Le triamcinolone est un glucocorticoïde synthétique qui modulerait le renouvellement de la matrice extracellulaire et diminuerait la migration ainsi que la prolifération des cellules endothéliales. Il diminuerait également la synthèse du VEGF [Liu et Regillo, 2004; Hooper et Guymmer, 2003]. Ce composé fait présentement l'objet d'études, randomisées ou non [Gillies *et al.*, 2003; Jonas *et al.*, 2003; Spaide *et al.*, 2003; Ranson *et al.*, 2002]. L'acétate d'anécortave est un stéroïde qui exerce son activité angiostatique en empêchant la dégradation de la matrice extracellulaire par inhibition directe de l'activateur du plasminogène et des métalloprotéases. Comme le triamcinolone, il

agirait à la fois sur la migration et la prolifération des cellules endothéliales [Liu et Regillo, 2004; Hooper et Guymmer, 2003; Soubrane *et al.*, 2003]. Deux études randomisées sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité des injections sous-ténoïennes d'acétate d'anécovate dans les néovaisseaux sous-fovéaux à prédominance visibles [D'Amico *et al.*, 2003a; D'Amico *et al.*, 2003b].

Enfin, l'angiostatine, un puissant inhibiteur de l'angiogenèse, pourrait se révéler extrême-

ment intéressante. Les études n'ont toutefois été effectuées que sur des modèles animaux [Soubrane *et al.*, 2001].

Quelle que soit la stratégie employée pour traiter la DMLA néovasculaire, l'efficacité thérapeutique est souvent transitoire. Les néovaisseaux choroïdiens constituent en effet une complication de la DMLA, et tous les traitements actuels sont sans effet sur les altérations initiales de la maladie. Les reprises évolutives sont donc fréquentes.

### 10.1 MÉTHODE

Nous avons élaboré un arbre décisionnel afin de prédire les coûts et les effets de la thérapie photodynamique chez les personnes souffrant de DMLA. Une modélisation de type Markov a été réalisée à partir du logiciel Excel (Microsoft Corporation, 2000). La population choisie pour ce modèle est l'ensemble des sujets québécois âgés de 55 ans et plus en 2001, soit 1 730 000 personnes [Institut de la statistique du Québec, 2003]. Pour avoir accès à la thérapie photodynamique (TPD), une personne doit souffrir d'une DMLA néovasculaire sous-fovéale avec plus de 50 % de néovaisseaux de type classique ou exclusivement occultes. L'arbre décisionnel prend en compte une cohorte de cas nouveaux de même qu'une cohorte de cas prévalents dans la population québécoise. Cette méthode nous permet de prédire les coûts et les effets du traitement par TPD dans une situation où la population est traitée de manière systématique ainsi que dans une situation où l'on effectue un programme de rattrapage, c'est-à-dire où l'on traite toutes les personnes souffrant présentement de DMLA admissibles à la TPD (cohorte de cas prévalents). Les analyses d'impact budgétaire (section 10.8.2) prennent en considération les cas nouveaux et les cas prévalents.

Le modèle est conçu de sorte qu'il applique les données sur l'incidence de la maladie à la population âgée de plus de 55 ans. Un patient souffrant de DMLA se voit attribuer une classification selon le type de DMLA dont il souffre. Si le patient est admissible au traitement par TPD, deux options sont dès lors comparées : la thérapie photodynamique ou aucun traitement. L'option *aucun traitement* a été préférée à l'option *traitement par photocoagulation*, car environ 92 % des patients admissibles à la TPD n'auraient pas été admissibles à la photocoagulation [Miller *et al.*, 1999].

Lorsque l'option *thérapie photodynamique* est retenue, le patient reçoit le traitement sur une période de trois ans et est suivi l'année faisant suite à la fin du traitement. Pendant ce temps, il est possible que la maladie apparaisse dans le deuxième œil du patient. Ainsi, un Québécois âgé de plus de 55 ans peut être atteint d'une DMLA néovasculaire unilatérale ou bilatérale. Comme nous l'avons mentionné précédemment, un patient peut donc, dès le départ, être atteint simultanément aux deux yeux (bien que ce soit rare), mais la maladie peut également apparaître dans le deuxième œil pendant que le premier est en traitement, ou encore le deuxième œil peut être atteint après que les traitements du premier sont terminés. Si cet œil est également admissible à la TPD, le patient recevra le traitement et sera suivi pendant une année supplémentaire, pour une période totale pouvant s'étendre jusqu'à quatre ans. En considérant toutes les possibilités d'application du traitement, nous avons donc élaboré un modèle dont l'horizon temporel est de huit ans. Lorsque l'option *aucun traitement* est retenue, le patient admissible à la TPD ne reçoit aucun traitement pour l'un ou l'autre œil.

Nous avons choisi de suivre les patients souffrant de DMLA unilatérale pendant quatre ans pour vérifier si la maladie apparaît dans le deuxième œil. La littérature scientifique sur le sujet nous donne le nombre de cas nouveaux pour le deuxième œil pour les quatre années suivant l'apparition de la maladie dans le premier, nombre d'années où la probabilité d'apparition de la DMLA dans l'autre œil est la plus élevée [Lacour *et al.*, 2002; MPS Group, 1997]. Nous posons également comme hypothèse que l'état du premier œil atteint de la maladie se stabilise après quatre ans. En d'autres termes, l'œil atteint de DMLA ne subira aucun changement d'acuité visuelle après les quatre années de traitement.

Dans cette modélisation, le nombre de traitements est basé sur la pratique au Québec et sur les résultats d'études randomisées. Ainsi, un patient ayant accès à la TPD reçoit en moyenne 3,4 traitements la première année, 2,1 traitements la deuxième année, et un seul traitement la troisième année. Il ne reçoit aucun traitement la quatrième année. Le suivi médical se fait tous les trois mois pendant les deux premières années, tous les six mois la troisième année, et une fois par an pour les années subséquentes.

Comme nous l'avons mentionné précédemment dans cette section, le modèle a été conçu pour prédire les coûts et les effets de la TPD chez les patients souffrant de deux types de DMLA : 1) la DMLA sous-fovéale avec prédominance de néovaisseaux de type classique et, 2) la DMLA néovasculaire sous-fovéale exclusivement occulte. Les effets et les coûts associés au traitement de ces deux groupes de patients ont d'abord été calculés ensemble, puis séparément. Étant donné que l'efficacité du traitement diffère entre les deux populations et que l'indication de traitement chez les patients atteints d'une DMLA exclusivement occulte est récente, nous voulions être en mesure de prédire les ratios coût-utilité pour l'ensemble des cas souffrant uniquement d'une DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique et pour les cas de DMLA traitables par TPD (c'est-à-dire avec prédominance de néovaisseaux de type classique et exclusivement occultes).

La modélisation de type Markov est tout indiquée pour ce genre d'évaluation. Ce type de modélisation est utile lorsque le risque d'apparition de la maladie est continu dans le temps et lorsque les issues cliniques peuvent se produire à plusieurs reprises [Sonnenberg et Beck, 1993]. Le modèle de Markov pose comme hypothèse qu'un patient se situe toujours dans un état de santé bien défini. Les issues cliniques représentent le passage d'un état à l'autre.

Les états retenus pour ce modèle sont la *perte* de trois lignes de vision ou la *non-perte* de trois lignes de vision. Un patient peut passer d'un état à un autre. Toutefois, même si les études randomisées ont montré que l'acuité visuelle s'améliorait à la suite du traitement chez environ 5 % des patients [Bressler, 2001], cet état n'a pas été retenu comme hypothèse, car une telle amélioration de l'acuité visuelle ne devrait pas entraîner de changements quant aux coûts de prise en charge.

## 10.2 SOURCES DE DONNÉES

Une recension des écrits scientifiques a permis de repérer les principales données sur l'incidence et la prévalence de la DMLA se rapportant au traitement par TPD. Les données économiques proviennent principalement de l'Institut Nazareth et Louis-Braille. Les données sur le matériel nécessaire au traitement par TPD (laser et appareil photo pour l'angiographie) ont été obtenues auprès des différentes compagnies qui vendent ces produits (Opal Photoactivator<sup>TM</sup>, Visudyne<sup>®</sup>) et des appareils photo numériques. Les données sur la population et les tendances démographiques au Québec proviennent de Statistique Canada et de l'Institut de la statistique du Québec. Enfin, deux rétiniologues ont été consultés afin de valider les données utilisées.

## 10.3 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les données épidémiologiques nécessaires au modèle sont les données d'incidence pour les patients atteints d'une DMLA sous-fovéale comportant plus de 50 % de néovaisseaux de type classique ou 100 % de néovaisseaux occultes. Les données d'incidence sont utilisées pour déterminer le nombre de Québécois qui ont la maladie dans le premier œil, mais également pour déterminer le nombre de patients chez qui elle apparaît dans le second.

TABLEAU 6

Incidence cumulée sur deux ans de la DMLA dans la population par groupe d'âge		
GROUPE D'ÂGE	INCIDENCE CUMULÉE SUR DEUX ANS DE LA DMLA DANS LA POPULATION (%)	INCIDENCE ANNUELLE DE LA DMLA DANS LA POPULATION (%)*
55-64 ans	0,10†	0,050
65-74 ans	0,15	0,075
75-84 ans	0,61	0,305
85 ans et plus	1,75	0,875
Total (55 ans et plus)	0,24	0,120

Sources : Klaver *et al.*, 2001; Mitchell *et al.*, 2002; Klein *et al.*, 1997.

\* Aux fins de la présente analyse, l'incidence annuelle représente l'incidence cumulée sur deux ans divisée par 2.

† Dans l'étude de Klaver et ses collaborateurs [2001], l'incidence cumulée sur deux ans pour le groupe d'âge des 55-64 ans était de 0,00 % (cette étude n'incluait aucun sujet pour cette tranche d'âge). Pour notre analyse, nous avons donc estimé une incidence sur deux ans pour ce groupe à partir des données recueillies dans les études Beaver Dam et Blue Mountains, dont l'incidence cumulée était calculée sur cinq ans.

Les données d'incidence cumulée sur deux ans de la DMLA pour chaque groupe d'âge sont utilisées comme point de départ (tableau 6).

Si nous appliquons les données d'incidence de la maladie à l'ensemble des sujets québécois de plus de 55 ans, nous trouvons 4 152 nouveaux cas pour une seule cohorte sur une période de deux ans. Ces personnes peuvent souffrir de DMLA atrophique ou néovasculaire. Cependant, seuls les patients présentant une DMLA néovasculaire peuvent être traités par TPD, soit environ 47 % [Margherio *et al.*, 2000] des personnes susmentionnées (1 951 patients sur les 4 152).

La DMLA néovasculaire peut être extrafovéale, juxtafovéale ou sous-fovéale. Dans la présente étude, nous nous intéressons au sous-groupe de patients présentant des lésions sous-fovéales. Environ 83 % des patients atteints de DMLA néovasculaire font partie de ce sous-groupe [Margherio *et al.*, 2000], ce qui correspond à 1 619 patients sur 1 951.

Les membranes des néovaisseaux sous-fovéaux peuvent être de type classique ou occultes. Dans un premier temps, le traitement par TPD s'adresse aux patients dont les lésions comportent plus de 50 % de néovaisseaux de type

classique. Il faut noter que 65 % des patients souffrant de DMLA néovasculaire sous-fovéale présentent des néovaisseaux de type classique, soit 1 053 patients sur 1 619. Enfin, 66 % de ces lésions présentent plus de 50 % de membranes de type classique, soit 695 patients sur 1 053. Dans un second temps, le traitement peut également être appliqué aux patients présentant des néovaisseaux exclusivement occultes. Ce sous-groupe représente 35 % [Margherio *et al.*, 2000] des cas de DMLA néovasculaire sous-fovéale, soit 567 patients. Selon ces calculs, on retrouverait donc une indication de traitement pour 1 261 patients atteints de DMLA à au moins un œil pour une seule cohorte au Québec sur une période de deux ans.

De plus, la probabilité que la maladie apparaisse dans le second œil (peu importe la forme de DMLA) est d'environ 15 % par année pour l'ensemble de la population atteinte. Cette probabilité est cumulative à chaque année. En d'autres mots, un groupe de patients souffrant de DMLA à un œil courent un risque de 15 % d'être atteints de DMLA au deuxième œil la première année suivant l'apparition de la maladie. S'ils ne sont pas atteints la première année, ce même groupe de patients présentent un risque de 30 % d'avoir la maladie dans l'œil sain la deuxième année

suivant l'apparition de la DMLA. Ainsi, en quatre ans, un groupe de personnes souffrant de DMLA unilatérale auront donc un risque de 60 % de subir une telle atteinte dans le second œil [Lacour *et al.*, 2002; MPS Group, 1997].

## 10.4 EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE MESURÉE EN TERMES DE QUALITÉ DE VIE

L'efficacité de la TPD est d'abord calculée en termes de *perte* ou de *non-perte* de trois lignes de vision sur une échelle ETDRS. La perte de lignes de vision a des répercussions différentes selon l'acuité visuelle de départ. On peut penser que pour une personne ayant une faible acuité visuelle, perdre trois lignes de vision est plus problématique que si l'acuité visuelle de départ était bonne. L'utilité de la TPD dépend donc fortement de l'acuité visuelle dans l'œil qui voit le mieux.

Le choix de mesurer l'efficacité de la TPD en termes d'années de vie ajustées par la qualité (AVAQ) est lié au fait que l'issue clinique dépend de l'acuité visuelle de départ, et pas seulement de la perte ou de la non-perte de trois lignes de vision. Rappelons que, dans notre modèle, le patient peut seulement perdre des lignes de vision ou conserver la même acuité visuelle.

L'utilité de la TPD associée à une perte de vision due à la dégénérescence maculaire liée à l'âge peut être calculée à partir de différentes méthodes. Brown et ses collaborateurs [2000a; 2000b] ont évalué cette utilité en employant deux techniques différentes : le marchandage-temps (*time trade-off*) et la méthode des loteries (*standard gamble*). Quoiqu'il ne semble pas y avoir consensus sur le choix de la technique à utiliser, la méthode du *marchandage-temps* produirait les résultats les plus comparables à ceux que l'on obtient par évaluation directe [Bleichrodt et Johannesson, 1997].

Pour dériver l'utilité de la TPD dans notre modèle, nous avons fait appel à la méthode du *marchandage-temps*. À l'aide d'entrevues, Sharma et ses collaborateurs [2001; 2000] ont

extrait des données sociodémographiques sur la population souffrant de DMLA. Ils ont ensuite demandé à cette même population combien d'années ils pensaient encore vivre et combien d'années de vie ils seraient prêts à sacrifier pour avoir en retour une vision parfaite.

Pour un patient, l'utilité qu'il retire du traitement est égale à  $[1 - (\text{la proportion de temps qu'il est prêt à échanger pour avoir une vision parfaite sur le temps qu'il lui reste à vivre})]$ . Par exemple, pour un patient qui pense vivre encore 20 ans et est prêt à sacrifier deux ans de sa vie en retour d'une vision parfaite, l'utilité est de 0,9<sup>8</sup>. Il est donc prêt à sacrifier 10 % de son espérance de vie en retour d'une vision parfaite.

Comme notre analyse se fonde sur une issue dichotomique (*perte* ou *non-perte* de trois lignes de vision), le tableau 7 présente l'utilité associée à la TPD selon l'acuité visuelle pour chacune de ces issues.

## 10.5 DONNÉES ÉCONOMIQUES

Les données économiques regroupent différents types de coûts, soit les coûts directement liés au traitement et les coûts liés à la prise en charge d'un patient atteint de DMLA.

Les coûts liés au traitement comprennent les coûts associés à une visite chez l'ophtalmologiste et chez le rétinologue, les coûts associés à l'angiographie, les coûts de la thérapie photodynamique elle-même, ainsi que les coûts de prise en charge des malvoyants. Les coûts liés à l'option *aucun traitement* incluent le coût de la première visite chez l'ophtalmologiste et chez le rétinologue, le coût d'une angiographie et les coûts de prise en charge des malvoyants. Les scénarios de gestion clinique ayant servi à calculer le coût total sont présentés au tableau 8.

---

8. Le calcul pour cette utilité est de  $1 - (2/20)$ , soit le nombre d'années de vie que le patient est prêt à sacrifier en retour d'une vision parfaite divisé par le nombre d'années qu'il lui reste encore à vivre. L'utilité est de  $0,9 = 1 - (2/20)$ .

TABLEAU 7

Utilité associée à la perte ou à la non-perte de trois lignes de vision selon l'acuité visuelle		
ACUITÉ VISUELLE DE L'ŒIL QUI VOIT LE MIEUX	UTILITÉ ASSOCIÉE À LA PERTE DE TROIS LIGNES DE VISION	UTILITÉ ASSOCIÉE À LA NON-PERTE DE 3 LIGNES DE VISION
6/12	0,57	0,81
6/60	0,40	0,52

Source : Sharma *et al.*, 2001.

### 10.5.1 Coût de la première visite et coût des visites de suivi

- Première visite chez l'ophtalmologiste : 33 \$;
- Première visite chez le rétinologue : 31 \$;
- Visite de suivi chez le rétinologue (plus la lecture d'une angiographie) : 60 \$.

### 10.5.2 Coût unitaire d'une angiographie

Le coût unitaire de l'angiographie est basé sur un coût moyen qui regroupe les frais déboursés pour un technicien (photographe médical accrédité ou non), une infirmière, un appareil photo numérique, une ampoule de fluorescéine, un papillon pour injecter la fluorescéine et les frais de développement de la pellicule photographique. De plus, il faut ajouter l'achat de matériel d'urgence (défibrillateur, matériel à intubation, oxygène, médicaments pour réanimation) au cas où il y aurait des réactions graves lors du test. Le coût unitaire comprend l'amortissement de l'appareil photo numérique qui, à lui seul, peut coûter entre 60 000 et 180 000 \$. Toutefois, pour un volume donné d'angiographies réalisées, l'écart entre les différents coûts de l'appareil photo numérique ne fera varier que très peu le coût unitaire d'une seule angiographie. Une variation dans le volume d'angiographies réalisées influera donc davantage sur la valeur du coût unitaire. Enfin, on doit ajouter le coût de

location de l'espace où se fait la thérapie photodynamique (environ 14 m<sup>2</sup>) en plus des frais d'administration du dossier. En somme, les variations du coût par test dépendront surtout du débit d'examen. Notons que l'estimation du coût unitaire moyen pour une angiographie est basée sur le coût unitaire moyen dans une clinique privée et dans un centre hospitalier.

- Coût unitaire moyen pour une angiographie : 429 \$.

### 10.5.3 Coût unitaire de la thérapie photodynamique

Le coût de la thérapie photodynamique elle-même comprend le coût du laser et le coût de la vertéporfine (Visudyne®). Le coût unitaire de la thérapie photodynamique comprend aussi le coût de l'amortissement du laser, mais ce dernier est faible, étant donné le grand volume de traitements prévisible. L'amortissement se fait sur une période de 10 ans et ne représente qu'un centième du coût unitaire de la thérapie photodynamique. Ces coûts s'appliquent à chaque traitement de TPD effectué.

- Coût d'un flacon de vertéporfine (Visudyne) : 1 750 \$;
- Coût unitaire de l'amortissement du laser, de la location de l'espace, de la rémunération du personnel infirmier ou de techniciens : 79 \$;
- Honoraires du rétinologue : 150 \$.

TABLEAU 8

<b>Modalités de traitement des patients atteints de DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique ou exclusivement occulte (1<sup>er</sup> œil seulement) pour les quatre premières années</b>		
	<i>OPTION TRAITEMENT</i>	<i>OPTION AUCUN TRAITEMENT</i>
Diagnostic	1 visite chez l'ophtalmologiste 1 visite chez le rétinologue 1 angiographie	1 visite chez l'ophtalmologiste 1 visite chez le rétinologue 1 angiographie
Traitement	3,4 traitements* la 1 <sup>re</sup> année 2,1 traitements la 2 <sup>e</sup> année 1 traitement la 3 <sup>e</sup> année	3,4 visites chez le rétinologue, incluant une angiographie la 1 <sup>re</sup> année 2,1 visites chez le rétinologue, incluant une angiographie la 2 <sup>e</sup> année 1 visite chez le rétinologue, incluant une angiographie la 3 <sup>e</sup> année
Suivi	4 visites de suivi <sup>†</sup> la 1 <sup>re</sup> année 4 visites de suivi la 2 <sup>e</sup> année 2 visites de suivi la 3 <sup>e</sup> année 1 visite de suivi la 4 <sup>e</sup> année	4 visites de suivi la 1 <sup>re</sup> année 4 visites de suivi la 2 <sup>e</sup> année 2 visites de suivi la 3 <sup>e</sup> année 1 visite de suivi la 4 <sup>e</sup> année

\* Chaque traitement inclut une visite chez le rétinologue, une angiographie et la thérapie photodynamique.

† La visite de suivi peut se faire en même temps que la visite de traitement.

### 10.5.4 Coûts de prise en charge

Les coûts de prise en charge des malvoyants dépendent fortement du degré d'incapacité visuelle. Un patient atteint de DMLA à un œil n'aura probablement pas besoin de réadaptation tant qu'il pourra compenser par son deuxième œil. Un patient atteint aux deux yeux dont la vision se détériore peut être placé dans un centre pour personnes semi-autonomes ou non autonomes, être hospitalisé, ou encore recevoir des soins à domicile. L'annexe G résume les niveaux d'acuité visuelle considérés dans ce rapport et leurs liens avec le degré d'incapacité des patients.

Les services reçus par les patients atteints d'une DMLA néovasculaire sont généralement dispensés par des agents de réadaptation en déficience visuelle. Ces agents peuvent intervenir pour le soutien à des activités de la vie quotidienne, l'enseignement du braille, ou encore la réadaptation en informatique. D'autres services sont également offerts comme ceux de psychologie, d'orientation et

d'aide à la mobilité. Les coûts de prise en charge sont présentés selon trois stades d'acuité visuelle et traduisent un changement d'autonomie par rapport à la situation visuelle initiale des patients. De plus, il est important de noter que, quelle que soit l'acuité visuelle du patient, ces coûts sont très variables.

Les données utilisées dans l'analyse proviennent de l'Institut Nazareth et Louis-Braille. Les données moyennes présentées dans ce rapport suivent donc une distribution uniforme dans le modèle. Elles représentent les coûts pour une année. Étant donné qu'il s'agit de moyennes, le coût moyen de la première année est le même que le coût de la quatrième année de prise en charge. Toutefois, un patient peut passer d'une prise en charge faible à une prise en charge moyenne ou même élevée. Il faut également noter qu'au Québec, il n'existe pas de programmes de prise en charge systématique de tous les patients souffrant de DMLA. Comme nous ne connaissons pas la proportion des personnes souffrant de DMLA qui ne sont pas prises en charge par le système,

le scénario retenu est plutôt pessimiste au chapitre des coûts, car il inclut la prise en charge systématique de toutes les personnes aveugles au sens de la loi qui souffrent de DMLA (annexe G). Il est à noter que l'intervalle est établi seulement pour les fins des analyses de sensibilité.

### 10.5.5 Coût unitaire de prise en charge par année

- Faible : 2 500 \$ (avec un intervalle de 1 250 à 3 750 \$);
- Modéré : 3 500 \$ (avec un intervalle de 1 750 à 5 250 \$);
- Élevé : 40 000 \$ (avec un intervalle de 20 000 à 60 000 \$).

## 10.6 PLAN D'ANALYSE

L'estimation des coûts et des effets escomptés de chaque stratégie a été obtenue par la sommation des produits des probabilités et des valeurs respectives de coûts et d'effets. Les ratios coût-utilité moyens ont été utilisés pour apprécier l'option *aucun traitement* par rapport à l'option *traitement*. Le ratio coût-utilité différentiel [(coût de l'option *traitement* moins coût de l'option *aucun traitement*) / (effets dans l'option *traitement* moins effets dans l'option *aucun traitement*)] a été utilisé pour l'analyse différentielle de l'efficacité de la thérapie photodynamique. Ces ratios ont d'abord été calculés en tenant compte du groupe de patients souffrant d'une DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique, puis ils ont été recalculés en prenant en compte l'ensemble des patients pouvant être traités par thérapie photodynamique (c'est-à-dire souffrant d'une DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique et exclusivement occulte).

Les résultats ont été présentés selon la perspective de la société; les valeurs d'utilité ont été dérivées à partir d'une perspective de la famille (c'est-à-dire la perspective de chaque individu atteint de DMLA) et les coûts ont été dérivés selon la perspective du système de

soins. Nous n'avons pas tenu compte du coût en valeur monétaire des déplacements et des temps d'attente pour les examens, traitements et autres soins selon une perspective familiale, ces coûts se reflétant en partie dans l'utilité retirée du traitement pour chaque individu, mais nous avons pris en considération l'espérance de vie des personnes atteintes.

Étant donné l'horizon temporel de notre analyse (huit ans), nous avons effectué une actualisation des coûts et des effets en utilisant un taux d'actualisation de base de 3 %.

## 10.7 ANALYSES DE SENSIBILITÉ

À des fins de comparaison avec d'autres études, nous avons d'abord effectué une analyse univariée pour examiner l'effet de différents taux d'actualisation sur les résultats. En effet, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) suggère de présenter les résultats sans actualisation (0 %), et avec actualisation (3 % [modèle de référence] et 5 %). Par la suite, nous avons simulé les effets sur le ratio coût-utilité différentiel de diagnostics plus précoces chez les patients atteints de DMLA.

Les valeurs extrêmes de 58 variables d'entrée sont présentées à l'annexe H. Pour calculer ces valeurs extrêmes, nous avons divisé ou multiplié par 1,5 les taux des paramètres épidémiologiques, tout comme le nombre de traitements et de suivis dans le modèle de référence ainsi que les coûts de prise en charge.

Afin de prendre en considération l'importance relative des divers paramètres d'entrée sur les résultats, une analyse de sensibilité dynamique de type Monte Carlo a été effectuée à l'aide du logiciel Crystal Ball 2000 (produit par la firme Decisioneering inc.). Cette analyse permet d'obtenir un intervalle de confiance de 95 % pour les coûts, l'efficacité et le ratio coût-utilité. Ce type de simulation exécute le modèle à plusieurs reprises (1 000 fois dans notre analyse) en modifiant simultanément les valeurs des 58 variables à partir d'une distribution de probabilités prédéfinie.

Cette approche permet de produire une distribution d'échantillons et, par conséquent, des valeurs descriptives (moyenne, médiane, maximum, minimum et distribution des probabilités) servant à l'analyse des résultats. Les variables, leurs intervalles et leurs distributions prédéfinies sont présentées à l'annexe H.

## 10.8 RÉSULTATS

Le modèle indique que l'efficacité du traitement en termes de *non-perte* de vision se situe principalement (85 %) dans les deux premières années suivant le début du traitement. Le modèle montre également que le traitement par thérapie photodynamique de la DMLA sous-fovéale avec prédominance de néovaisseaux de type classique donne de meilleurs résultats lorsque l'acuité visuelle du patient est relativement bonne au départ. Étant donné que notre modèle prend en considération le traitement des deux yeux, il donne donc des résultats plus optimistes en termes de *non-perte* de vision qu'un modèle n'évaluant que le traitement du deuxième œil.

Le modèle montre que les effets sur la qualité de vie prennent de l'importance dans le temps. Soulignons que les études randomisées sur la thérapie photodynamique ont démontré que ce traitement a une efficacité soutenue dans le temps [VIP Study Group, 2001; TAP Study Group, 1999]. D'emblée, une fois la perte de vision freinée, les effets en termes de qualité de vie se prolongent dans le temps.

Le traitement lui-même s'avère assez dispendieux, la vertéporfine comptant pour la majeure partie de ces coûts. Toutefois, les coûts de prise en charge à la suite d'une perte de vision sont plus élevés que le coût du traitement lui-même. Ainsi, une augmentation croissante du nombre de patients aveugles au sens de la loi ayant besoin d'une prise en charge plus grande entraînerait un fardeau plus lourd pour la société. Cette réalité est plus spécialement mise en évidence par l'examen de l'option *aucun traitement*, qui révèle des coûts plus élevés de prise en charge associés à de plus grandes pertes de vision. Un avantage majeur du

traitement provient donc des coûts de prise en charge évités.

En somme, le ratio coût-utilité différentiel par AVAQ pour un patient atteint de DMLA sous-fovéale avec prédominance de néovaisseaux de type classique ayant été traité par TPD est de 33 880 \$ par AVAQ (actualisation de 3 %) dans un horizon temporel de huit ans (tableau 9). Si l'on considère un horizon temporel de deux ans, le même ratio coût-utilité différentiel donne 102 332 \$ pour chaque AVAQ associée à la thérapie photodynamique comparativement au non-traitement. Cette différence tient principalement à deux facteurs : le traitement des deux yeux n'est pas terminé, ce qui amène par conséquent des avantages moins grands en termes d'efficacité, et une prise en charge quasi nulle des patients, ce qui diminue les avantages de la thérapie photodynamique en termes financiers.

Si l'on ajoute les patients atteints d'une DMLA exclusivement occulte à ce contingent, le ratio coût-utilité passe à 43 253 \$ par AVAQ (actualisation de 3 %) dans un horizon temporel de huit ans (tableau 9). Si l'on considère un horizon temporel de deux ans, le ratio coût-utilité augmente à 95 625 \$ par AVAQ. La différence entre les ratios coût-utilité (lorsque l'on tient compte seulement des patients atteints d'une DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique ou lorsque l'on ajoute à ce groupe les patients atteints d'une DMLA exclusivement occulte) tient principalement au fait que les avantages de la TPD pour les patients présentant des néovaisseaux exclusivement occultes sont moins importants la première année [VIP Study Group, 2001]. En d'autres mots, les bienfaits de la TPD en termes de *non-perte* de vision apparaissent plus rapidement dans le sous-groupe atteint d'une DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique.

Il est important de se rappeler que l'horizon temporel du modèle n'est que de huit ans (durée maximale du traitement des deux yeux), alors que les frais de prise en charge des patients continuent bien au-delà de cette période.

TABLEAU 9

<b>Ratio coût-utilité de l'option traitement par TPD sur huit ans actualisé à un taux de 3 %, pour une cohorte de cas nouveaux atteints de DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique ou visibles et exclusivement occulte</b>			
	COÛT	EFFICACITÉ / AVAQ*	RATIO COÛT-UTILITÉ DIFFÉRENTIEL†
Sans traitement – 8 ans Prédominance visible	494 112 \$	44	33 880 \$
Traitement TPD – 8 ans Prédominance visible	664 085 \$	49	
Sans traitement – 8 ans Prédominance visible et 100 % occulte	826 138 \$	85	43 253 \$
Traitement TPD – 8 ans Prédominance visible et 100 % occulte	1 136 654 \$	92	

\* AVAQ : année de vie ajustée par la qualité.

† Le ratio coût-utilité différentiel est égal à : (coût option traitement - coût option sans traitement) - (AVAQ option traitement - AVAQ option sans traitement).

### 10.8.1 Résultats d'analyses économiques réalisées dans d'autres études

Plusieurs autres études ont effectué des analyses économiques de la thérapie photodynamique pour le traitement de la DMLA. Elles ont toutefois utilisé des méthodes différentes de celle que nous avons employée dans notre étude, ce qui rend les comparaisons très difficiles. Cet exercice très délicat ne sert qu'à donner une idée générale des résultats obtenus. Mais ces analyses ne peuvent en aucun cas servir à faire des rapprochements précis avec les résultats présentés dans ce rapport.

L'étude réalisée par le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) [2003], basée principalement sur les données présentées dans l'étude de Meads et ses collaborateurs [1997], donne un ratio coût-utilité de 365 945 \$, actualisé à un taux de 3 %, sur une période de deux ans, comparativement à 102 332 \$ dans notre étude sur la même période. L'étude réalisée par Sharma et ses collaborateurs [2001] donne un ratio coût-utilité de 67 109 \$ et de 134 177 \$ respectivement pour les patients dont l'acuité visuelle est de 6/12 et de 6/60 dans l'œil qui voit le mieux au

début du traitement. Les résultats de l'étude de Sharma portent sur une période de 11 ans et sont actualisés à un taux de 3 %.

La différence majeure entre l'étude de Sharma et la nôtre vient principalement du fait que Sharma n'inclut pas les coûts importants de la prise en charge évitée des patients. Pour ce qui est de l'étude de NICE, l'analyse effectuée est basée sur un arbre décisionnel qui pose comme hypothèse que les patients reçoivent de un à huit traitements en deux ans. Les coûts associés aux traitements sont donc très élevés, alors que les bénéfiques se manifestent peu dans les deux premières années. De plus, ces deux études ne tiennent compte que du traitement d'un œil, et non des deux yeux.

L'étude réalisée par Smith et ses collaborateurs en 2002 ne porte que sur le traitement d'un œil et s'étend sur une période de cinq ans. Le ratio coût-utilité par AVAQ est de 53 374 à 104 336 \$ selon l'acuité visuelle de départ de l'œil qui voit le mieux. L'étude ne prend pas en compte les coûts de prise en charge des patients atteints de DMLA, ce qui explique en partie le ratio coût-utilité plus élevé. L'étude conclut toutefois qu'une intervention précoce peut produire des ratios coût-

utilité acceptables [Smith *et al.*, 2002]. L'importance d'un dépistage précoce, qui améliore les ratios coût-utilité, est donc mise en évidence.

Enfin, l'étude menée par Lees et ses collaborateurs en 2002 donne un ratio coût-utilité différentiel de 20 360 à 30 593 \$ par année de vision gagnée, un indicateur différent de celui que nous avons utilisé dans notre analyse. Quoique ces auteurs n'emploient pas le même indicateur, les ratios qu'ils obtiennent sont du même ordre que ceux que nous avons obtenus lors de notre analyse. La raison majeure en est que cette étude prend en compte les coûts de prise en charge évités. L'étude conclut que la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant représente une solution d'un bon rapport coût-efficacité pour le traitement de la DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique [Lees *et al.*, 2002]. Il est toutefois important de noter que les résultats des études de Smith [2002] et de Lees [2002] n'ont été présentés que dans un congrès et n'ont pas encore fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique.

### 10.8.2 Impact budgétaire

On peut déduire l'impact budgétaire direct de la thérapie photodynamique si celle-ci était offerte à tous ceux qui sont susceptibles d'en bénéficier dans la société québécoise. Nous avons choisi de calculer cet impact budgétaire selon deux scénarios différents.

Dans le premier scénario envisagé, les analyses de l'impact budgétaire estiment le coût pour la cohorte de cas prévalents au Québec. Il s'agit donc d'un impact budgétaire correspondant au coût de rattrapage des patients souffrant de DMLA. Cet impact comprend les cas qui sont déjà pris en charge. Dans le deuxième scénario, l'analyse de l'impact budgétaire estime le coût d'une année donnée en régime établi. En d'autres termes, elle prend en considération plusieurs cohortes, mais ne calcule que le coût d'une année moyenne. Il s'agit donc du coût d'une année précise, d'une

coupe transversale dans le temps, pour les cohortes de cas nouveaux des années à venir.

Ce premier impact budgétaire représente la somme déboursée pour les Québécois qui souffriraient présentement d'une DMLA sous-fovéale avec prédominance de néovaisseaux de type classique ou exclusivement occulte. Il représente le scénario où l'ensemble de la population atteinte de DMLA est présentement traitée, mais où les cas nouveaux ne sont pas pris en compte. Selon les données établies à la section 4.3, la cohorte regroupe 15 958 personnes atteintes. La cohorte de cas prévalents reçoit le premier traitement à l'an 1. L'horizon temporel de cet impact budgétaire est de huit ans, soit le moment où toute la cohorte des cas prévalents dans la société aurait terminé le traitement. Ce scénario est celui qui représente l'impact budgétaire le plus élevé, puisqu'il tient compte de tous les cas prévalents, plus nombreux que les cas nouveaux.

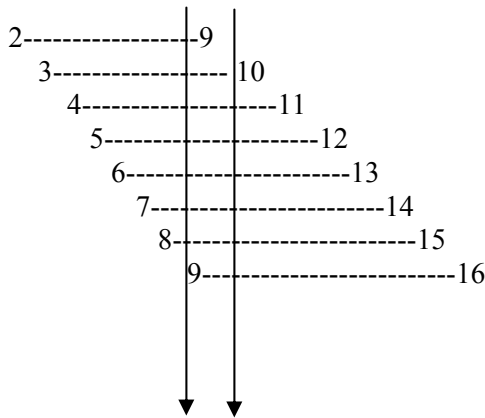
L'impact budgétaire est donné avec un intervalle de confiance (IC) de 95 %. Nous avons simulé le modèle 100 fois en faisant varier les paramètres de coûts de prise en charge, d'incidence de la maladie, du nombre de traitements et de suivis, ainsi que ceux de l'efficacité en termes de perte ou de non-perte de trois lignes de vision. Selon ce scénario, actualisé à un taux de 3 %, il en coûterait en moyenne 60,9 millions de dollars par année, ou 487 millions pour l'ensemble de la cohorte pour les huit prochaines années (IC 95 % : entre 314 millions et 710 millions) pour traiter tous les patients souffrant présentement de DMLA admissibles à la thérapie photodynamique. Toutefois, les coûts de prise en charge évités provenant de l'option *aucun traitement* seraient de 43,6 millions de dollars par année, ou 348,6 millions pour l'ensemble de la cohorte de cas prévalents sur une durée de huit ans (IC 95 % : entre 150 millions et 685 millions). Le coût net moyen de la thérapie photodynamique pour les huit prochaines années serait de 17,3 millions de dollars, ou 148 millions pour l'ensemble de la cohorte.

La deuxième analyse d'impact budgétaire estime le coût pour une seule année lorsque l'on

prend en compte plusieurs cohortes de cas nouveaux. Le schéma de la figure 12 illustre bien cette situation :

FIGURE 12

**Impact budgétaire en régime établi**



L'impact budgétaire d'une année moyenne de traitement est de 1,14 million de dollars (IC 95 % : entre 0,6 million et 2,5 millions). Cette même année moyenne avec l'option *aucun traitement* coûte 0,8 million de dollars (IC 95 % : entre 0,3 million et 2 millions). L'impact budgétaire net est de 0,3 million.

Le plus grand avantage de la TPD est qu'elle permet de freiner la maladie et, par le fait même, de stabiliser l'acuité visuelle du patient. Sans ce traitement, le patient perd la vision centrale et a de fortes chances de ne plus pouvoir effectuer plusieurs activités de la vie quotidienne. Dans la majorité des cas, ces patients devront être pris en charge par la société. Cette prise en charge va de simples aides à la lecture jusqu'à la prise en charge complète dans une résidence pour personnes non autonomes.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il est extrêmement important de noter que les coûts de prise en charge sont fortement liés au degré d'incapacité visuelle. En ce moment, 45 % des patients souffrant d'une DMLA unilatérale ont une acuité visuelle

moyenne de moins de 6/60 lorsqu'ils consultent le rétinologue, c'est-à-dire qu'ils sont aveugles d'un œil au sens de la loi [Margherio *et al.*, 2000]. Étant donné que ces patients sont suivis pour cet œil, les chances d'une détection précoce de la maladie dans l'autre œil sont meilleures, ce qui permet de préserver une bonne acuité visuelle dans au moins un œil. Lorsque le patient voit bien d'au moins un œil, la prise en charge est légère et peut se traduire par le simple usage d'une loupe, d'une canne, ou par quelques heures de réadaptation. Toutefois, les patients qui ne sont pas suivis pour le deuxième œil seront probablement aveugles au sens de la loi lorsqu'ils arriveront à leur première consultation chez le rétinologue. Dans ces cas, la prise en charge est lourde et les coûts sont élevés.

Étant donné que la thérapie photodynamique diminue la probabilité de prise en charge grâce à un suivi étroit du deuxième œil, elle contribue à diminuer les coûts qui y sont associés. De plus, un dépistage plus précoce de la DMLA éviterait des pertes de vision bilatérales graves et, par conséquent, les coûts importants liés à la prise en charge des patients aveugles au sens de la loi ou ayant de graves pertes de vision.

## 10.9 ANALYSES DE SENSIBILITÉ

### 10.9.1 Analyse univariée

D'abord, l'analyse univariée porte sur la sensibilité des résultats à la variation du taux d'actualisation. Le ratio coût-utilité différentiel par AVAQ pour un patient atteint d'une DMLA néovasculaire sous-fovéale avec prédominance de néovaisseaux de type classique ayant été traité par TPD est de 30 054 \$ si l'on n'applique aucune actualisation, de 33 880 \$ avec un taux d'actualisation de 3 %, et de 36 344 \$ avec un taux d'actualisation de 5 %. Si l'on inclut le groupe des patients atteints d'une DMLA exclusivement occulte, on obtient un ratio coût-utilité différentiel par AVAQ de 32 331 \$ si l'on n'applique aucune actualisation, de 43 253 \$ avec un taux d'actualisation de 3 %, et de 54 879 \$ avec un

taux d'actualisation de 5 %. Nos résultats sont donc peu sensibles à une variation du taux d'actualisation.

Nous voulions également analyser l'effet d'un diagnostic plus précoce sur le ratio coût-utilité différentiel en termes d'AVAQ. En effet, comme la majeure partie des avantages s'exprime en termes de qualité de vie, nous voulions simuler les répercussions d'un diagnostic plus précoce se traduisant par une meilleure acuité visuelle lors de la première consultation du patient chez le rétinologue. Si l'on pose comme hypothèse que 10 % de la population atteinte de DMLA aurait une meilleure acuité visuelle de départ dans une situation de dépistage précoce, le ratio coût-utilité différentiel passe de 33 880 \$ par AVAQ à 20 701 \$ par AVAQ. En incluant les patients présentant des néovaisseaux exclusivement occultes, le ratio coût-utilité différentiel par AVAQ passe de 43 253 à 22 813 \$. Pour simuler une augmentation de l'acuité visuelle de départ chez 10 % des patients, il faut accroître la proportion de la population ayant une meilleure acuité visuelle et diminuer la proportion de la population ayant une plus faible acuité visuelle au départ.

Cette amélioration des ratios provient de deux sources. Tout d'abord, la TPD se révèle plus efficace lorsque l'acuité visuelle de départ est meilleure. Deuxièmement, avec une meilleure acuité visuelle de départ, la probabilité de cas lourds (cécité légale) est fortement diminuée, ce qui se traduit par des coûts de prise en charge réduits, plus particulièrement chez les patients atteints d'une DMLA exclusivement

occulte, chez qui les bénéfiques en termes de non-perte de vision apparaissent plus tardivement. La probabilité de prise en charge de cas légers est augmentée, mais ces coûts seraient beaucoup plus faibles.

### 10.9.2 Analyse multivariée

L'annexe I illustre le résultat de la simulation multidimensionnelle des 58 paramètres (présentés à l'annexe H) du ratio coût-utilité différentiel avec un intervalle de confiance de 95 %. Chaque point du graphique représente le résultat d'une simulation. L'axe vertical représente le coût différentiel, et l'axe horizontal, l'efficacité en termes d'année de vie gagnée ajustée par la qualité.

La majeure partie des résultats se situe dans le quadrant supérieur droit, quadrant où la thérapie photodynamique améliore la qualité de vie mais est plus coûteuse que l'option *aucun traitement*. Toutefois, il faut rappeler que les coûts de prise en charge sont sous-estimés dans notre analyse, car son horizon temporel n'est que de huit ans, alors que les coûts de prise en charge se poursuivent bien au-delà des années nécessaires au traitement. Les quartiles du ratio coût-utilité se trouvent au tableau 10.

Le résultat du scénario de référence en termes de ratio coût-utilité différentiel est analogue à la médiane obtenue lors de l'analyse dynamique de Monte Carlo. En d'autres mots, notre analyse semble très robuste quant à la probabilité d'apparition des événements.

TABLEAU 10

<b>Statistiques descriptives de l'analyse multivariée</b>	
QUARTILES	RATIO COÛT-UTILITÉ DIFFÉRENTIEL (PRÉDOMINANCE DE NÉOVAISSEAUX DE TYPE CLASSIQUE SEULEMENT)
25 %	14 153 \$ / AVAQ
50 %	32 631 \$ / AVAQ
75 %	57 034 \$ / AVAQ
95 %	60 857 \$ / AVAQ
QUARTILES	RATIO COÛT-UTILITÉ DIFFÉRENTIEL (NÉOVAISSEAUX DE TYPE CLASSIQUE ET OCCULTES)
25 %	15 421 \$ / AVAQ
50 %	44 085 \$ / AVAQ
75 %	57 793 \$ / AVAQ
95 %	79 578 \$ / AVAQ

L'efficacité de la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant pour les patients atteints d'une DMLA sous-fovéale avec prédominance de néovaisseaux de type classique a été démontrée dans les deux études randomisées rigoureuses (les études TAP et VIP) qui sont à la base de notre analyse. Dans la présente section, nous discuterons des résultats obtenus par les autres agences d'évaluation ainsi que des aspects économiques et organisationnels de cette intervention au Québec.

### 11.1 RÉSULTATS OBTENUS PAR LES AUTRES AGENCES D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES

En septembre 2000, l'agence d'évaluation norvégienne SMM (*Norwegian Centre for Health Technology Assessment*) publiait un rapport d'évaluation sur l'efficacité de la TPD pour le traitement de la DMLA qui concluait que ce type de technologie était le plus efficace pour traiter les patients atteints d'une DMLA néovasculaire sous-fovéale [SMM, 2000]. Il faut mentionner qu'au moment de la publication de ce rapport, les données probantes de la première année de l'étude TAP venaient d'être publiées. En août 2001, l'agence d'évaluation australienne MSAC (*Medical Services Advisory Committee*) recommandait dans son rapport d'évaluation que les fonds publics australiens ne remboursent que le traitement des patients atteints d'une DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique [MSAC, 2001]. En septembre 2001, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé de France (ANAES) arrivait aux mêmes conclusions [ANAES, 2001]. Il faut toutefois noter que lors de la réalisation de ces rapports d'évaluation, les conclusions de l'étude VIP n'étaient pas encore disponibles. De plus, ces rapports ne contiennent aucune analyse économique.

En septembre 2003, l'agence britannique NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) publiait un rapport d'évaluation sur la TPD comme traitement de la DMLA. Ce rapport n'a toutefois pas évalué l'efficacité de la TPD pour les patients présentant des néovaisseaux exclusivement occultes. Il comportait deux volets : une évaluation de l'efficacité de cette intervention thérapeutique ainsi qu'une analyse économique. Au chapitre de l'efficacité, NICE conclut que la TPD est efficace pour freiner l'évolution de la DMLA chez deux catégories de patients : patients dont les lésions comportent 100 % de néovaisseaux de type classique sans néovaisseaux occultes<sup>9</sup>, et patients présentant plus de 50 % de néovaisseaux de type classique. Toutefois, leur analyse économique indique que ce traitement n'offre un bon rapport coût-efficacité que pour les lésions composées de néovaisseaux de type classique sans néovaisseaux occultes. Pour ces raisons, NICE recommande que la TPD ne soit utilisée que pour ce type de DMLA [NICE, 2003]. Toutefois, son étude économique n'a pas considéré les coûts de prise en charge des patients malvoyants.

### 11.2 SIGNIFICATION DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE ÉCONOMIQUE

L'analyse économique donne un résultat favorable. Selon la grille de Laupacis et de ses collaborateurs [1992], ce traitement se situe à la limite de la catégorie de recommandation B : forts éléments de preuve en faveur de l'adoption de cette nouvelle technologie (annexe J).

Cette analyse a des faiblesses, notamment l'obligation pour le patient qui commence un traitement de le poursuivre jusqu'au bout, sauf

9. Les auteurs du rapport de l'agence NICE utilisent le vocable *DMLA comportant 100 % de néovaisseaux de type classique sans néovaisseaux occultes*, alors que ceux des études TAP et VIP utilisent plutôt : *DMLA avec prédominance de néovaisseaux de type classique sans néovaisseaux occultes* [Bressler, 2001; VIP Study Group, 2001].

en cas de décès. Un patient ne peut donc pas abandonner volontairement le traitement une fois qu'il a reçu le diagnostic. Cette faiblesse est atténuée par le fait que les études montrent que seulement 1,7 % des patients abandonnent en raison des effets indésirables [TAP Study Group, 1999].

De plus, comme le patient est suivi de près dès l'apparition de la DMLA dans le premier œil, si la maladie apparaît dans le second, le pronostic d'acuité visuelle devrait être meilleur qu'au moment où la maladie a été détectée dans le premier. Toutefois, lorsque les patients qui consultent pour la première fois ont une atteinte bilatérale, cela ne garantit pas une meilleure acuité visuelle pour le deuxième œil. Le modèle ne tient pas compte des patients qui consultent alors qu'ils ont une atteinte bilatérale dès la première année.

Autre lacune de l'étude, la décision de traiter à nouveau est déterminée par l'interprétation de l'angiographie, plus précisément par la capacité de préciser exactement le type de DMLA. Jusqu'à présent, aucune étude n'a déterminé la fiabilité et la reproductibilité de cette interprétation entre différents médecins spécialistes de la rétine. De plus, la pertinence d'inclure ou d'exclure du modèle des traitements additionnels en présence d'une acuité visuelle stabilisée ou en baisse en dépit de la TPD n'a pu être établie, faute de données probantes.

Enfin, les données sur la prise en charge varient également selon la période de temps écoulée depuis le premier diagnostic de DMLA. Les nouveaux patients demandent beaucoup plus de services dans la première année suivant le diagnostic que les patients atteints depuis plusieurs années. L'écart peut donc être considérable si l'on tient compte de l'ensemble des dossiers. De plus, un grand pourcentage de patients atteints de DMLA souffrent d'une dépression associée à leur perte de vision. Ces coûts ne peuvent être estimés directement dans l'analyse économique, mais devraient être considérés. Le calcul de la dépression est toutefois pris en compte en termes de perte d'utilité, puisque la dépression

est incluse dans la méthode « marchandage-temps ».

### 11.3 CAPACITÉ DU SYSTÈME DE SANTÉ ET ACCESSIBILITÉ AU TRAITEMENT

En 2002 au Québec, environ 33 rétiniologues pouvaient administrer la thérapie photodynamique aux patients atteints de DMLA. Toutefois, seulement une quinzaine d'entre eux le faisaient. Les grands centres du Québec (Montréal, Québec et Sherbrooke) regroupent la majorité de ces rétiniologues et des installations nécessaires. Il faut également mentionner que, selon des informations fournies par un représentant du fabricant de la vertéporfine, quelques ophtalmologistes administrent également la TPD. Ils seraient moins de cinq et pratiqueraient tous en région.

Chaque rétiniologue effectuait approximativement de 40 à 50 traitements de TPD par mois, ce qui représente environ 7 400 traitements par année pour l'ensemble des rétiniologues concernés. Ce nombre de traitements ne correspond toutefois pas au nombre de patients traités, car il ne faut pas oublier qu'un patient reçoit en moyenne trois traitements la première année suivant le diagnostic et plusieurs autres au cours des années subséquentes. Le nombre de traitements donnés au Québec était bien en deçà du nombre de patients atteints de DMLA admissibles à la TPD (voir la section 10.3).

Selon les informations recueillies auprès de la compagnie Coherent-AMT en 2002, 15 lasers (Opal Photoactivator™) étaient répartis dans la province de Québec. Techniquement, la durée d'utilisation de l'appareil pour un traitement est d'une vingtaine de minutes. Même si l'appareil peut être employé de manière quasi continue pour une durée quasi illimitée, il est évident que le rétiniologue peut difficilement consacrer tout son temps aux seuls patients atteints de DMLA. Toutefois, moyennant un certain calibrage, l'appareil pourrait potentiellement se déplacer d'un lieu physique à un autre. Il serait donc possible que plusieurs autres spécialistes se partagent un appareil, ce qui

pourrait augmenter le nombre de traitements effectués.

Au cours de l'année 2003, un centre hospitalier universitaire a réduit d'environ 60 % son budget consacré à la Visudyne<sup>10</sup>. Seuls les cas complexes y sont traités, tandis que les cas plus simples sont dirigés vers des cliniques privées. Il est très important de mentionner que malgré l'économie réalisée par les hôpitaux concernés, ces mesures entraînent des frais supplémentaires pour les patients, car les médecins qui pratiquent cette intervention en clinique privée leur facturent habituellement les coûts des médicaments et des substances anesthésiantes. Les patients doivent en plus déboursier la contribution exigible pour obtenir le médicament en pharmacie, ce qui peut totaliser annuellement entre 200 et 839 \$ selon la catégorie d'assurés. Il ne faut pas oublier que ce traitement peut être dispensé tous les trois mois, et ce, pendant plusieurs années. Il pourrait donc entraîner une surcharge économique pour certains patients. D'un autre côté, pour répondre aux besoins des patients atteints de DMLA, certains rétiniologues ont décidé de pratiquer dans le secteur privé afin d'être en mesure de les traiter le plus rapidement possible.

Pour illustrer quels pourraient être les problèmes d'organisation des soins qui empêcheraient les patients d'être traités dans des délais raisonnables, nous avons mené à l'été 2002 une étude exploratoire à l'aide d'entrevues semi-structurées auprès de sept rétiniologues de différents milieux : centres hospitaliers universitaires, centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés et cliniques privées. De plus, nous avons pris contact avec des ophtalmologistes (ou des réceptionnistes selon la disponibilité des médecins au moment de l'entrevue) œuvrant dans des cliniques d'ophtalmologie des secteurs public et privé. Ces cliniques sont situées dans plusieurs régions administratives du Québec. Les informations colligées au cours de ces entrevues sont résumées ci-après.

Selon les personnes interrogées, le patient qui note des symptômes susceptibles d'évoquer une maladie oculaire dégénérative consulte, généralement en premier lieu, un ophtalmologiste. Comme ce dernier n'a pas nécessairement toute l'expertise requise pour diagnostiquer la forme exacte de DMLA, il oriente souvent le patient vers un médecin spécialiste de la rétine. Dans la plupart des cas, seuls les rétiniologues sont en mesure d'effectuer le traitement. Par la suite, le rétiniologue devra diagnostiquer la forme précise de DMLA à l'aide d'une angiographie à la fluorescéine. Si cette dernière révèle que le patient peut être traité par TPD, le rétiniologue doit procéder au traitement dans la semaine suivante. Un délai d'une semaine entre l'angiographie et la TPD assure l'efficacité optimale du traitement [Bressler, 2001; TAP Study Group, 1999]. Lors de nos entrevues, plusieurs personnes ont signalé un problème d'accessibilité à l'angiographie. Ce problème viendrait principalement d'un manque de personnel en imagerie médicale, d'infirmières et de techniciens qualifiés pour la réaliser. De plus, les patients atteints de DMLA ne sont pas les seuls à avoir besoin d'une angiographie.

Ce portrait laisse présager une inadéquation entre le moment où le patient s'aperçoit du problème et le moment où il sera traité. Cette situation pourrait donc se solder par une baisse d'efficacité du traitement et une perte de vision du patient, et entraîner par le fait même des coûts importants. Toujours selon les données recueillies lors des entrevues semi-structurées, nous avons reconstitué le parcours type d'un patient atteint de DMLA (figure 13).

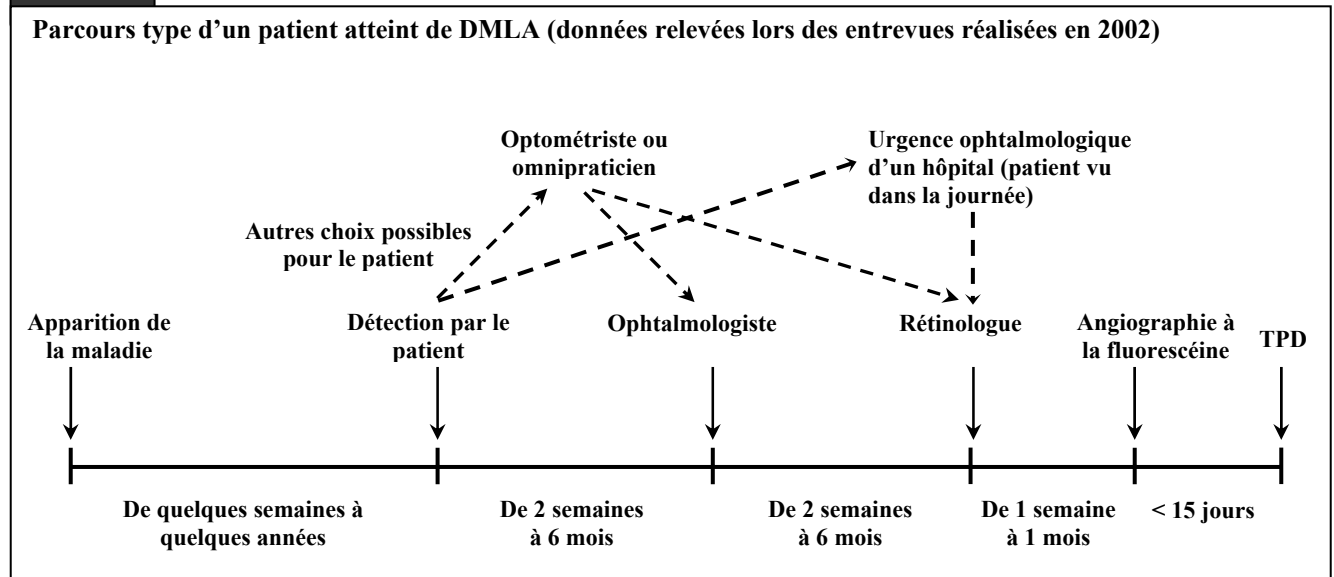
Le premier délai se produirait entre l'apparition de la maladie et sa détection par le patient. D'après les praticiens interrogés, ce délai serait le plus variable. Étant donné que la maladie est généralement unilatérale au départ, le patient peut compenser par l'autre œil et ne s'aperçoit pas nécessairement des symptômes jusqu'à ce que l'atteinte devienne bilatérale. La vitesse de progression de la maladie est également très variable.

---

10. Selon des informations communiquées par le MSSS (communication personnelle, 8 juin 2004).

FIGURE 13

Parcours type d'un patient atteint de DMLA (données relevées lors des entretiens réalisés en 2002)



Le deuxième délai se situerait entre le moment où le patient détecte les symptômes et le premier rendez-vous chez l'ophtalmologiste. La variabilité du temps d'attente pourrait s'expliquer en grande partie par la gravité des symptômes ressentis ou décrits par le patient et la région où l'ophtalmologiste pratique. Il est évident que lorsqu'un patient présente des symptômes tels qu'une douleur aiguë, des saignements ou des écoulements, l'ophtalmologiste le reçoit très rapidement. Toutefois, il est rare qu'un patient souffrant de DMLA ait de tels symptômes. Quelques patients peuvent également passer par un autre intermédiaire, soit l'optométriste ou l'omnipraticien, ce qui présentement allongerait leur parcours.

Le délai entre le rendez-vous chez l'ophtalmologiste et celui chez le rétinologue serait également variable et dépendrait de plusieurs facteurs. La perception qu'a le rétinologue de la gravité des symptômes serait le principal facteur de variabilité. Ainsi, le délai moyen pour obtenir une première consultation chez le rétinologue serait d'une semaine à deux mois environ lorsque l'ophtalmologiste précise qu'il s'agit probablement d'un cas de DMLA néovasculaire. Dans certains hôpitaux, toutefois, lorsque aucune angiographie à la fluorescéine

n'a été préalablement réalisée par l'ophtalmologiste, le patient peut attendre jusqu'à six mois pour avoir un rendez-vous. Il est important de mentionner que les ophtalmologistes ne prescrivent pas systématiquement l'angiographie. De plus, certains rétinologues essaient de faire concorder l'angiographie et le rendez-vous du patient à cause d'un manque d'accessibilité à l'angiographie ou pour les patients des régions éloignées. Cet arrimage peut augmenter les délais d'attente. Plusieurs rétinologues nous ont également mentionné que si un patient se présente à l'urgence d'un hôpital ayant un département d'ophtalmologie bien structuré, il sera vu dans la journée et traité, s'il est admissible, très rapidement. Enfin, les délais peuvent aussi varier selon la région où pratique le rétinologue.

Le dernier délai pour lequel une amélioration serait souhaitable se situe entre la visite chez le rétinologue et l'angiographie à la fluorescéine. En règle générale, un patient peut passer une angiographie dans un délai de deux semaines après sa visite chez le spécialiste. Toutefois, en raison du manque de personnel préalablement mentionné, l'attente pour ce type de test peut être augmentée jusqu'à un mois. Enfin, la thérapie photodynamique est

habituellement effectuée dans les 15 jours suivant l'angiographie.

Ainsi, selon les données recueillies, la période séparant l'observation d'une anomalie visuelle par les patients et l'obtention d'un premier traitement de TPD peut être importante. Malgré les limites inhérentes à la méthode que nous avons utilisée, il est intéressant de constater qu'un sondage réalisé en 2002 par l'Institut Fraser auprès de médecins omnipraticiens et spécialistes tend à confirmer les délais recensés lors de nos entrevues. Ce sondage révélait qu'au Québec, l'attente moyenne pour l'obtention d'une consultation avec un médecin spécialiste de la vue était de 11 semaines, et que le délai moyen pour avoir accès à un traitement ophtalmologique était de 27 semaines (six mois et demi) [Esmail et Walker, 2002]. Il faut toutefois préciser que ce sondage ne portait pas spécifiquement sur la DMLA. Il faut également considérer que les patients atteints de DMLA doivent généralement consulter deux médecins spécialistes de la vue (ophtalmologiste et rétinologue) avant d'obtenir un traitement.

L'implantation optimale de cette technologie nécessitera donc des modifications majeures sur le plan de l'organisation des services de santé. Les services en ophtalmologie, en rétinologie et en optométrie devront être mieux coordonnés entre eux et avec le milieu hospitalier.

## 11.4 CROISSANCE DE LA MALADIE DANS LA POPULATION

Les besoins en services de santé des patients souffrant de DMLA s'accroîtront considérablement dans les prochaines années, car le nombre de personnes atteintes est en constante progression. Plusieurs facteurs sont à l'origine de l'accroissement de la maladie dans la population : l'augmentation du nombre de personnes âgées de plus de 55 ans, l'augmentation de l'incidence de la maladie non liée à l'âge et l'augmentation de l'espérance de vie.

On estime que la population âgée de plus de 55 ans passera de 1 730 000 en 2002 à 3 170 000 en 2026 [Institut de la statistique du

Québec, 2003]. De plus, l'espérance de vie à la naissance des Québécois en 2002 était de 76,33 ans pour les hommes et de 81,90 ans pour les femmes. L'espérance de vie à 65 ans est de 16,45 ans chez les hommes et de 20,35 ans chez les femmes [Institut de la statistique du Québec, 2002]. Cette espérance de vie croît de façon régulière. Un patient atteint de DMLA pourra donc en souffrir pendant de nombreuses années. Il faut aussi mentionner que l'incidence de la maladie augmente même après que l'effet de la répartition par âge est contrôlé. Plusieurs éléments dont la pollution, l'exposition au soleil et le tabagisme pourraient expliquer ce phénomène. Si l'on combine tous ces facteurs, on estime qu'il y aura trois fois plus de patients atteints de DMLA dans 25 ans.

Les coûts de prise en charge des personnes atteintes de DMLA qui ont perdu leur vision centrale sont très importants. De plus, comme il n'existe pas de processus de prise en charge systématique, il est difficile d'avoir une appréciation juste du nombre de patients concernés et des coûts.

## 11.5 DÉTECTION PRÉCOCE

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le délai le plus important se situe généralement entre l'apparition de la maladie et sa détection par le patient, en particulier lorsque l'atteinte est unilatérale. Toutefois, la progression de la DMLA étant potentiellement rapide, sa détection à un stade précoce pourrait réduire considérablement les risques de pertes de vision graves et irréversibles ainsi que les coûts associés à la réadaptation visuelle. Certaines études tendent d'ailleurs à le démontrer [Bonastre *et al.*, 2003].

D'après notre analyse économique, un dépistage précoce pourrait faire chuter le ratio coût-utilité différentiel de 33 880 \$ par AVAQ à 20 701 \$ par AVAQ (patients atteints de DMLA de type classique) et de 43 253 \$ à 22 813 \$ (DMLA de type classique et occulte), ce qui constitue une baisse notable. La principale raison de cette chute de ratio est qu'une détection précoce de la maladie amène

les patients à recevoir un premier traitement alors qu'ils ont une meilleure acuité visuelle de départ, et qu'il a été démontré que la thérapie photodynamique est plus efficace lorsque l'acuité visuelle est bonne [Bressler, 2001].

Il est important d'ajouter que notre analyse ne tient compte que des coûts liés à la réadaptation et à la prise en charge des patients dans des centres pour personnes semi-autonomes ou non autonomes, mais n'inclut pas les coûts associés aux autres symptômes qu'entraîne la perte de vision. Ainsi, une vision altérée peut fortement réduire la mobilité et, par le fait même, accroître les risques de blessures dues à une chute. Ivers et ses collaborateurs [1998] ont d'ailleurs montré que la probabilité de tomber au moins deux fois en 12 mois est augmentée de 70 % chez les personnes atteintes d'une DMLA néovasculaire. Les déficiences visuelles diminuent également de façon significative la capacité de vaquer à ses occupations quotidiennes, ce qui entraîne anxiété, détresse émotionnelle et dépression [Casten *et al.*, 2004; Williams *et al.*, 1998].

Plusieurs facteurs pourraient contribuer à favoriser une détection plus précoce de la DMLA dans la population. La sensibilisation des patients aux premiers symptômes de la maladie, la promotion d'un auto-examen régulier à l'aide d'un test valide et une meilleure détection des cas de DMLA par les professionnels de la santé œuvrant en première ligne pourraient faire partie des éléments de base d'une meilleure détection.

### 11.5.1 Sensibilisation des patients

Bien qu'aucune étude n'ait porté spécifiquement sur le sujet, la plupart des chercheurs qui étudient la DMLA et tous les commentaires recueillis lors des entrevues semi-structurées convergent dans le même sens : la majorité des adultes auraient peu de connaissances sur la dégénérescence maculaire et ne sauraient pas qu'il existe des traitements efficaces. D'ailleurs, un sondage réalisé par Wang et ses collaborateurs [1998] a montré qu'un tiers des Américains de plus de 50 ans qui consultent pour un examen ophtalmologique périodique

et présentent une atteinte ophtalmologique n'étaient pas conscients qu'ils étaient atteints d'une maladie oculaire.

Les personnes âgées oublient fréquemment de faire part de leurs symptômes de perte de vision aux professionnels de la santé, les attribuant généralement au vieillissement normal ou à l'apparition d'une cataracte [Butler *et al.*, 1997a]. Selon plusieurs auteurs et experts rencontrés, il serait donc important de sensibiliser les patients aux premiers signes et symptômes de la dégénérescence maculaire afin qu'ils puissent signaler tout trouble visuel le plus précocement possible et à un stade où la maladie pourrait encore être traitée efficacement.

Les professionnels de la santé (optométristes, omnipraticiens et ophtalmologistes) pourraient donc jouer un rôle plus important dans la diffusion d'informations sur la DMLA. Ils devraient s'assurer que les patients signalent toute perte subite de vision.

### 11.5.2 Auto-examen à l'aide de la grille d'Amsler

Si de nombreuses atteintes visuelles présentent des symptômes pouvant inquiéter les patients et les inciter à consulter, la DMLA néovasculaire, quant à elle, est souvent asymptomatique dans les premiers stades. Selon plusieurs auteurs et organisations professionnelles, les gens pourraient eux-mêmes détecter un problème maculaire en effectuant un auto-examen quotidien à l'aide de la grille d'Amsler, ce test étant simple, peu coûteux et rapide [Bressler, 2002; Mittra et Singerman, 2002; Sickenberg, 2001; Butler *et al.*, 1997b].

Une recension exhaustive de la littérature scientifique a donc été effectuée à l'aide des mots clés : grille (*grid*) et Amsler. Elle a permis de recenser 110 articles scientifiques, dont huit portaient sur la validité de la grille pour le dépistage de certaines maladies maculaires (annexe K). Aucun de ces articles n'a toutefois démontré la validité de ce test dans un contexte de détection précoce de la DMLA.

Par conséquent, on ne peut, pour l'instant, recommander son utilisation pour le dépistage de la DMLA dans la population.

### **11.5.3 Détection de la DMLA par les professionnels de la santé œuvrant en première ligne**

Étant donné que les premiers symptômes de perte de vision sont le plus souvent signalés aux médecins omnipraticiens et aux optométristes<sup>11</sup> [Mittra et Singerman, 2002], ces derniers devraient être en mesure de détecter correctement les patients présentant un problème maculaire et les patients exposés à un risque élevé de DMLA. Ce ne serait pas le cas présentement. En effet, une étude américaine indique que les médecins omnipraticiens éprouvent des difficultés à poser des diagnostics appropriés pour les patients présentant une atteinte maculaire [Mittra et Singerman, 2002]. Afin d'assurer un meilleur cheminement des patients, des mesures visant à accroître la formation en ophtalmologie des médecins omnipraticiens devront être prises. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré que lorsque des médecins de première ligne étaient formés à reconnaître les symptômes de la rétinopathie diabétique, le taux de détection et d'orientation vers les ophtalmologistes des patients présentant des risques élevés de perte de vision due à cette maladie était meilleur [Awh *et al.*, 1991]. On pourrait obtenir des résultats positifs si le même exercice était repris pour les signes et symptômes associés à la dégénérescence maculaire liée à l'âge [Bressler, 2002].

Pour ce qui est des optométristes, il semble que la majorité posséderait la formation et les instruments nécessaires pour détecter les problèmes maculaires [Ordre des optométristes du Québec, 2002]. En octobre 2003, l'Assemblée nationale du Québec accordait aux optométristes une plus grande capacité d'intervention thérapeutique<sup>12</sup>. Ces mesures

devraient permettre d'accroître l'accessibilité aux services de santé oculovisuels pour l'ensemble de la population québécoise en laissant aux spécialistes et aux surspécialistes de la vue la possibilité de se concentrer sur des activités qui relèvent davantage de leur capacité d'intervention [Ordre des optométristes du Québec, 2002]. Toutefois, le potentiel d'une détection plus précoce des maladies maculaires par les optométristes laisse entrevoir la possibilité d'un traitement plus rapide des patients. Mais pour ce faire, il faudrait établir de meilleurs corridors entre les services optométriques et ophtalmologiques, par exemple en instaurant des voies d'orientation structurées entre les optométristes et les médecins spécialistes de la vue.

De plus, l'expérience de certaines provinces canadiennes dans le domaine de l'organisation des soins et des services en santé oculaire pourrait être examinée attentivement. Le cas de la Nouvelle-Écosse fournit un exemple intéressant. Dans cette province, l'optométriste travaille en étroite collaboration avec le médecin de famille. En effet, l'optométriste envoie tous les résultats de ses examens oculovisuels au médecin traitant. Ce dernier peut donc gérer de façon plus efficiente les dossiers, car il est au courant de toute évolution d'une maladie visuelle. De plus, lorsqu'un médecin de famille soupçonne un trouble oculaire chez un patient, il l'oriente en premier lieu vers un optométriste. L'optométriste pourra éventuellement adresser le patient, si son état l'exige, au médecin spécialiste de la vue approprié, ou encore le traiter directement lorsque la situation le permet [Ordre des optométristes du Québec, 2002; Ordre des optométristes du Québec, 2001].

---

11. Information également recueillie lors des entrevues semi-structurées.

12. Prescription et administration de médicaments et de soins aux fins du traitement de certains états pathologiques : conjonctivite, inflammation des paupières, atteintes de la cornée et enlèvement des corps étrangers présents en surface du milieu oculaire.

Le présent rapport visait principalement à évaluer l'efficacité de la thérapie photodynamique comme traitement de la DMLA néovasculaire et à brosser un tableau de la pratique de ce traitement au Québec, en particulier en ce qui concerne les coûts, l'accessibilité et l'organisation des soins liés à cette intervention.

L'analyse approfondie des études portant sur l'efficacité et l'innocuité de diverses interventions thérapeutiques pour les patients atteints de DMLA ainsi que l'analyse du modèle québécois d'organisation des soins liés à cette maladie nous permettent de tirer certaines conclusions.

### 12.1 EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

- Les données probantes recueillies sur la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant (études TAP et VIP) indiquent que cette technologie permet de freiner efficacement la DMLA néovasculaire, sous-fovéale, avec prédominance de néovascularisation classique ou avec néovascularisation exclusivement occulte chez les patients dont l'acuité visuelle est d'au moins 6/60.
- Pour les patients atteints d'une DMLA néovasculaire de type minimalement classique (entre 0 % et 50 % de néovaisseaux de type classique), les études actuelles ne nous permettent pas de conclure sur l'efficacité de la TPD.
- La thérapie photodynamique ne devrait être effectuée que par des rétiniologues ou des ophtalmologistes qui possèdent une connaissance approfondie de cette technologie.
- Quoique d'autres types d'interventions soient présentement évalués, seule la thérapie photodynamique a été approuvée pour le traitement de la DMLA néovasculaire, **sous-fovéale**, avec prédominance de néovaisseaux de type classique et exclusivement occulte. De plus, il faudra plusieurs autres

années d'études avant que l'on puisse conclure sur l'efficacité des autres types d'interventions.

- Les suppléments de nutriments préconisés par l'étude AREDS peuvent être efficaces pour prévenir l'apparition ou la progression de la maladie chez les patients susceptibles d'être atteints d'une forme évolutive de DMLA (les patients atteints de MLA présentant de larges drusen ou d'une DMLA néovasculaire dans un seul œil). Toutefois, le patient ne doit en aucun cas en prendre sans avoir consulté préalablement un médecin, car des effets indésirables importants peuvent se manifester chez certains types de personnes.

### 12.2 ANALYSE ÉCONOMIQUE

- Les résultats de l'analyse économique sont favorables à l'utilisation de la thérapie photodynamique dans les cas de DMLA exsudative avec prédominance de néovascularisation classique ou avec néovascularisation exclusivement occulte. Le ratio coût-utilité différentiel par AVAQ pour les patients présentant des néovaisseaux de type classique est de 33 880 \$. Si l'on tient également compte des patients présentant des néovaisseaux exclusivement occultes, le ratio coût-utilité différentiel par AVAQ passe à 43 253 \$. L'impact budgétaire net annuel est d'environ 17,3 millions de dollars selon le scénario où l'on tient compte de tous les cas prévalents et nouveaux. Si l'on ne prend en compte que les cas nouveaux, l'impact budgétaire net d'une année moyenne est de 0,3 million de dollars.
- Étant donné la progression potentiellement rapide de la DMLA néovasculaire, sa détection à un stade précoce pourrait réduire considérablement les risques de pertes de vision graves et irréversibles, et éviter ainsi des dépenses importantes au système public en diminuant les coûts associés à la réadaptation (de 33 880 \$ par AVAQ à 20 701 \$ par

AVAQ pour les patients atteints d'une DMLA néovasculaire avec prédominance de néovaisseaux de type classique) et au traitement des autres problèmes (dépression, chutes, etc.) liés à la perte de vision. Si l'on considère également dans notre analyse les patients présentant des néovaisseaux exclusivement occultes, la détection précoce réduit de façon plus importante le ratio coût-utilité par AVAQ, le faisant passer de 43 253 \$ à 22 813 \$.

### 12.3 ACCESSIBILITÉ AUX SERVICES OPHTALMOLOGIQUES

- Plusieurs facteurs pourraient contribuer à favoriser une détection plus précoce de la DMLA dans la population. La sensibilisation des patients aux premiers symptômes de la maladie, la promotion d'un auto-examen régulier à l'aide d'un test valide et une meilleure détection des cas de DMLA par les professionnels de la santé œuvrant en première ligne pourraient faire partie des éléments de base d'un meilleur dépistage. De plus, des modifications sur le plan de l'organisation des services de santé oculaire visant à permettre une meilleure coordination entre les services d'optométrie, d'ophtalmologie et de rétinologie seraient souhaitables. Il est à noter que même si l'utilité de la grille d'Amsler pour détecter les premiers symptômes de dégénérescence

maculaire liée à l'âge fait l'objet d'un consensus professionnel, l'Agence ne peut recommander l'utilisation de ce test, car sa validité n'a pas été démontrée dans un contexte de détection précoce de la DMLA par les patients.

- Présentement au Québec, les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge ne peuvent pas toujours avoir accès à la thérapie photodynamique dans des délais raisonnables. Les difficultés d'accès aux médecins spécialistes de la vue (ophtalmologistes et rétiniologues) et à l'angiographie à la fluorescéine contribuent à accroître l'attente des patients avant l'obtention d'un premier traitement de thérapie photodynamique.
- De plus, au cours de l'année 2003, pour des raisons d'ordre budgétaire, une partie de la clientèle hospitalière qui bénéficiait de ce traitement a été transférée au secteur privé. La conséquence principale en est que les patients doivent assumer une fraction importante des coûts des médicaments, ce qui peut limiter davantage l'accès à cette thérapie.

En somme, l'efficacité du traitement est démontrée et son impact budgétaire estimé pour une cohorte québécoise est acceptable si l'on tient compte de l'amélioration de la qualité de vie. Il faudra toutefois résoudre les problèmes d'accès à cette technologie.

Notre analyse de la situation actuelle nous amène donc à faire certaines recommandations.

### **La thérapie photodynamique, une technologie efficace**

1. *La thérapie photodynamique doit être considérée comme une technologie permettant de freiner efficacement la progression de certaines formes de dégénérescence maculaire.*

La thérapie photodynamique est une technologie pouvant freiner la progression de la DMLA néovasculaire, sous-fovéale, avec prédominance de néovascularisation classique ou avec néovascularisation exclusivement occulte chez les patients dont l'acuité visuelle est d'au moins 6/60. Toutefois, nous nous devons de mentionner que pour obtenir ce type de résultat dans la pratique médicale courante, il faudrait impérativement utiliser les mêmes indications de traitement et des modalités de suivi et de surveillance des patients analogues à celles qui ont été utilisées dans les études TAP et VIP et, par conséquent, améliorer l'accessibilité au traitement.

L'implantation optimale de cette technologie nécessitera donc des modifications majeures sur le plan de l'organisation des services de santé. Les services en ophtalmologie, en rétinologie et en optométrie devront être mieux coordonnés entre eux et avec le milieu hospitalier.

### **Un problème de santé publique**

2. *La DMLA doit être reconnue par les décideurs du réseau de la santé québécois comme un problème de santé publique important.*

La prévalence, l'incidence et la gravité de la DMLA en termes de cécité et d'incapacité,

l'efficacité des interventions visant à en freiner la progression et les résultats de la présente analyse économique militent en faveur de cette recommandation.

### **Un concept de cécité évitable**

3. *Les initiatives québécoises de gestion populationnelle de la DMLA devraient s'inscrire dans un contexte plus global de gestion de la cécité évitable.*

Au-delà de la DMLA et de ce rapport, il est utile de mentionner que divers groupes demandent déjà ou demanderont bientôt aux décideurs du réseau de la santé québécois d'instaurer des mesures pour améliorer les soins aux patients atteints de diverses maladies oculaires chroniques. Des initiatives visant à améliorer le dépistage de la rétinopathie diabétique sont présentement amorcées au Québec [Boucher, 2001], et des évaluations visant à établir les meilleures modalités de dépistage du glaucome se poursuivent [Harasymowycz et Kamdeu Fansi, 2003]. L'AETMIS a collaboré dans les deux cas à l'avancement de ces travaux. Le concept de gestion de la cécité évitable nous apparaît comme une solution intéressante pour éviter le fonctionnement en silo et, par conséquent, le fractionnement des efforts. Ce concept s'inspire notamment de la vision de l'Organisation mondiale de la santé [2000; 1997] (*Vision 2020 – Right to Sight Initiative*), qui vise l'allègement du fardeau social que constitue la cécité évitable dans les pays en voie de développement et industrialisés. Dans les pays industrialisés, les maladies oculaires liées à l'âge comme la DMLA, le glaucome et la rétinopathie diabétique sont considérées comme des causes importantes de cécité évitable, bien que les vices de réfraction et les traumatismes puissent aussi être pris en considération [Congdon *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2003].

## Une mobilisation multipartite

4. *La planification et la mise en œuvre des prochaines étapes en vue de donner suite au présent rapport dans un contexte de gestion plus globale de la cécité évitable pourraient être facilitées par la création d'un groupe d'experts ayant pour mandat de proposer un plan concret au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).*

Ce groupe d'experts pourrait réunir des représentants de l'Association des ophtalmologistes du Québec, de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, du Collège des médecins du Québec, de l'Ordre des optométristes du Québec, de la Régie de l'assurance maladie du Québec, de l'Association des hôpitaux du Québec, du MSSS et de l'AETMIS, ainsi que les deux chercheurs principaux qui travaillent aux projets de dépistage de la rétinopathie diabétique et du glaucome précités. On devrait envisager la possibilité d'inclure un ou plusieurs représentants des patients.

Dans le contexte spécifique de la DMLA, le comité d'experts devrait accorder une attention toute particulière à la demande grandissante pour des soins liés à cette maladie. Notamment, il faudra trouver des solutions pour accroître l'accès aux rétino-logues et à l'angiographie afin d'assurer une prise en charge adéquate des cas plus nombreux qui consulteront. Il faudrait également se pencher particulièrement sur les besoins en formation des professionnels de la santé de première ligne (omnipraticiens et optométristes) pour qu'ils puissent mieux reconnaître les premiers signes et symptômes de la DMLA. Étant donné l'élargissement récent du champ d'activité des optométristes, il serait sans doute opportun de faciliter le processus d'orientation aux médecins spécialistes de la rétine lorsqu'ils découvrent une maladie maculaire chez leurs patients. Le comité devrait en outre envisager de sensibiliser le public à la DMLA, mais ce, une fois les services réorganisés pour prendre en charge la demande.

## Des pistes de recherche

5. *L'Agence recommande au Réseau Vision/FRSQ d'envisager la possibilité de donner priorité à la réalisation prochaine d'études portant sur l'évaluation de la validité de la grille d'Amsler dans le contexte du dépistage de la DMLA.*

L'examen à l'aide de la grille d'Amsler pourrait se révéler très utile pour détecter précocement la DMLA et permettre d'abaisser les coûts de prise en charge des patients atteints d'une déficience visuelle. Toutefois, la validité de ce test n'a pas été démontrée dans le contexte spécifique de la DMLA, dont celui de sa détection par un auto-examen réalisé par les patients, comme le suggèrent plusieurs auteurs.

6. *L'Agence recommande également au Réseau Vision/FRSQ d'entreprendre des études plus exhaustives afin d'établir avec la rigueur requise les besoins liés à l'organisation des services se rapportant à la DMLA et à la cécité évitable au Québec.*

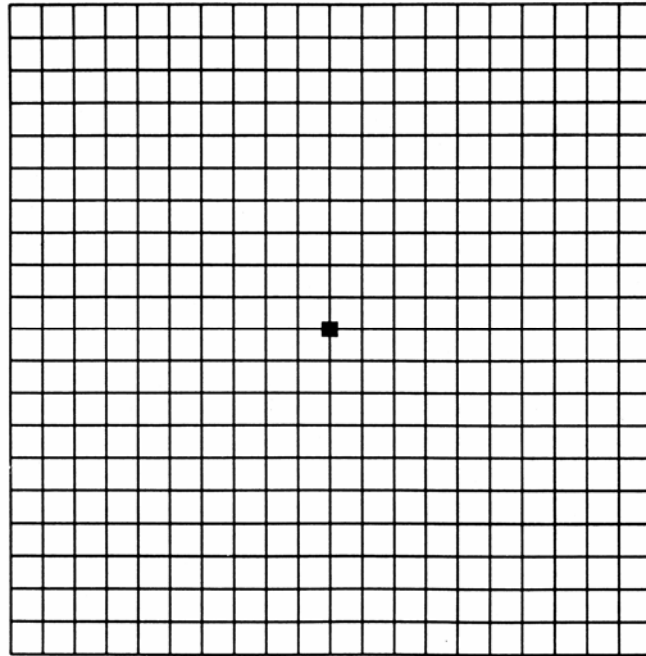
Aux fins de la présente évaluation, seule une étude exploratoire a été effectuée. Des données plus précises sur l'accessibilité aux services et sur l'organisation des corridors de services entre la première ligne (omnipraticiens et optométristes) et les services spécialisés seraient nécessaires. Il faudra également tenir compte des tendances à la privatisation d'une partie des coûts de la vertéporfine, qui ne manqueront pas d'avoir des répercussions sur la gestion et l'organisation des soins liés à la thérapie photodynamique.



## ANNEXE A

### LA GRILLE D'AMSLER

La grille d'Amsler permet de détecter les anomalies rétiniennes situées au niveau du champ visuel central (20 degrés). Ce test est composé de lignes quadrillées et contient un point de fixation central. Chaque carré mesure 5 mm et occupe un angle de 1 degré du champ visuel pour une distance d'observation de 30 cm.



#### Instructions :

1. Tenez la grille à une distance habituelle pour la lecture (soit environ 30 à 40 cm). Si vous utilisez des lunettes pour lire, mettez-les.
2. Recouvrez votre œil droit à l'aide d'un cache.
3. Fixez de l'œil gauche le point situé au milieu de la grille.
4. Posez-vous les questions suivantes : Les lignes sont-elles droites ? Tous les carrés ont-ils la même taille ? Voyez-vous les quatre coins ? Des emplacements vides, distordus et flous ou des lignes ondulées sont-ils visibles ?
5. Répétez le test avec l'autre œil.

Lorsque l'œil examiné fixe le point central, l'image de la grille est limitée à la macula. Donc, si un patient répond oui à l'une des questions ci-dessus, cela indique une perturbation de la région maculaire. Il devrait alors consulter un spécialiste de la vue sans tarder.

## ANNEXE B

### AGENTS PHOTOSENSIBILISANTS EXISTANTS

AGENT	NOM COMMERCIAL	DONNÉES SUR L'IRRADIATION	STATUT CLINIQUE	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<b>Vertéporfine</b>	<b>Visudyne®</b> Novartis Ophthalmics	690 nm, 150 J/cm <sup>2</sup>	3 ans de données d'études cliniques de phase III connues  Approuvée pour le traitement de la DMLA néovasculaire de type classique dans 71 pays	Efficacité démontrée pour les néovaisseaux choroïdiens (NVC) de type classique ou 100 % occultes  Élimination rapide par l'organisme (24 heures)	Abandons nombreux
<b>SnET2</b>	<b>Purlytin™</b> Miravant-Pharmacia & Upjohn	664 nm, 36-126 J/cm <sup>2</sup>	2 ans de données d'une étude clinique de phase III connues  Étude multicentrique randomisée à double insu d'une durée de 2 ans  Résultats prometteurs	Moins de traitements nécessaires qu'avec la vertéporfine	Clairance très longue : 4 semaines
<b>Texaphyrine lutetium</b>	<b>Lutex/ Optrin®</b> Pharmacyclics-Alcon	732 nm, 75-125 J/cm <sup>2</sup>	Présentement en essai clinique de phase Ib/II	<b>Peut être utilisé comme outil diagnostique à cause de son spectre de fluorescence</b>  Soluble, donc temps de perfusion plus rapide  Temps de clairance rapide	Aucune étude ne prouve réellement son efficacité
<b>ATX-S10</b>	Allergan/ Hamamatsu Photonics	670 nm, 7,4 J/cm <sup>2</sup>	Présentement en essai préclinique	Longueur d'onde optimale comme le SnET2  Élimination rapide comme la vertéporfine  Amphiphile (à la fois hydrophile et lipophile ou hydrophobe), donc temps de perfusion rapide  Chez le singe, les effets d'occlusion durent longtemps	Les essais cliniques sur les humains n'ont pas été amorcés
<b>Mono-L-aspartyl chlorine e6</b>	<b>Npe6</b> Meiji Seika Kaisha	664 nm, 2,3-7,5 J/cm <sup>2</sup>	Présentement en essai préclinique	Peut être utilisé comme outil diagnostique  Soluble, donc temps de perfusion rapide	Les essais cliniques sur les humains n'ont pas été amorcés

Sources : Hunt et Margaron, 2003; Shuler *et al.*, 2001.

## ANNEXE C

### PAYS OÙ LA VISUDYNE® EST APPROUVÉE

En 2004, la Visudyne® était approuvée comme traitement dans 71 pays. Ces pays sont mentionnés ci-dessous selon les conditions d'homologation [QLT inc., 2004].

#### 1. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec prédominance de néovaisseaux sous-fovéaux de type classique

Costa Rica	Honduras	Roumanie	Afrique du Sud
Chypre	Hongrie	Arabie Saoudite	Taiwan
El Salvador	Indonésie	Singapour	Tunisie
Estonie	Malaisie		

#### 2. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec prédominance de néovaisseaux sous-fovéaux de type classique ou myopie pathologique (avec présence de néovaisseaux sous-fovéaux)

Lettonie	République tchèque	Slovénie	Ukraine
Lituanie	Russie	Trinidad	Vietnam
Malte	Slovaquie	Turquie	

#### 3. DMLA et myopie pathologique avec prédominance de néovaisseaux sous-fovéaux de type classique ou histoplasmose oculaire présumée

Canada  
États-Unis

#### 4. DMLA et myopie pathologique avec prédominance de néovaisseaux sous-fovéaux de type classique ou présence de néovaisseaux choroïdiens résultant d'autres maladies maculaires

Brésil  
Inde

Panama  
Philippines

**5. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec prédominance de néovaisseaux sous-fovéaux de type classique ou exclusivement occultes ou de myopie pathologique avec présence de néovaisseaux sous-fovéaux**

Allemagne*	Danemark*	Islande	Pays-Bas*
Argentine	Espagne*	Irlande*	Pologne*
Autriche*	Finlande*	Italie*	Royaume-Uni*
Belgique*	France*	Luxembourg*	Suède*
Bulgarie	Grèce*	Norvège	Suisse
Chili			

\* Les noms des pays suivis d'un astérisque font partie de l'Union européenne.

**6. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec prédominance de néovaisseaux sous-fovéaux de type classique ou exclusivement occulte, myopie pathologique avec présence de néovaisseaux sous-fovéaux ou histoplasmose oculaire présumée**

Corée

**7. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec prédominance de néovaisseaux sous-fovéaux de type classique ou exclusivement occulte ou présence de néovaisseaux choroïdiens résultant d'autres maladies maculaires**

Australie	Guatemala	Nouvelle-Zélande	Syrie
Bolivie	Hong-Kong	Paraguay	Thaïlande
Colombie	Israël	Pérou	Uruguay
Équateur	Liban	Sri Lanka	Venezuela

**8. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec néovaisseaux choroïdiens sous-fovéaux**

Japon

**9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec néovaisseaux choroïdiens sous-fovéaux ou présence de néovaisseaux choroïdiens résultant d'autres maladies maculaires**

Mexique

## ANNEXE D

### D.1 CRITÈRES D'INCLUSION DANS LES ÉTUDES TAP ET VIP

	TAP	VIP
<b>Localisation et taille de la lésion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signes angiographiques de néovascularisation sous-fovéale causée par la DMLA</li> <li>▪ &lt; 5400 µm de diamètre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signes angiographiques de néovascularisation sous-fovéale causée par la DMLA</li> <li>▪ &lt; 5400 µm de diamètre</li> </ul>
<b>États pathologiques acceptés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hémorragies, hypofluorescence angiographique ou déchirure de l'épithélium pigmentaire occupant moins de 50 % de la lésion totale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'aire de néovascularisation choroïdienne doit occuper au moins 50 % de la lésion totale</li> </ul>
<b>Type de lésion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Classique ou classique et occulte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 100 % occulte ou signes de néovascularisation de type classique si l'acuité visuelle (AV) est supérieure à 70 lettres</li> </ul>
<b>Acuité visuelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De 73 à 34 lettres (de 20/40 à 20/200)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 100 % occulte : 50 lettres (20/100 ou mieux)</li> <li>▪ De type classique : 70 lettres</li> </ul>
<b>Progression récente de la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non spécifié</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si la lésion est 100 % occulte, progression récente de la maladie (visuelle ou anatomique) dans les 3 mois précédents ou hémorragie</li> </ul>
<b>Âge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 ans et plus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non spécifié</li> </ul>

### D.2 CRITÈRES D'EXCLUSION POUR LES DEUX ÉTUDES

- Déchirure de l'épithélium pigmentaire maculaire lors de la visite de prérecrutement.
- Maladie oculaire qui affecte ou pourrait affecter la vision et compromettre la validité des données recueillies lors des études : dystrophie pseudovitelliforme, chorioïdite séreuse centrale, décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde isolé.
- Maladies hépatiques, rénales ou neurologiques invalidantes.
- Maladies cardiovasculaires de classe III ou IV (selon les critères de la *New York Heart Association*).
- Porphyrurie, allergie aux dérivés de la porphyrine, hypersensibilité au soleil ou à la lumière artificielle intense.
- Traitement d'un cancer.
- Incapacité d'obtenir une angiographie à la fluorescéine, notamment à cause d'un mauvais accès veineux.
- Participation à un autre essai clinique ophtalmologique ou prise de médicaments à l'étude dans les 12 mois précédant le début de l'essai en cours.
- Chirurgie oculaire dans les trois mois précédant le traitement prévu dans l'étude.
- Tout problème autre que la DMLA (myopie pathologique) constitue un critère d'exclusion additionnel de l'étude VIP.

# ANNEXE E

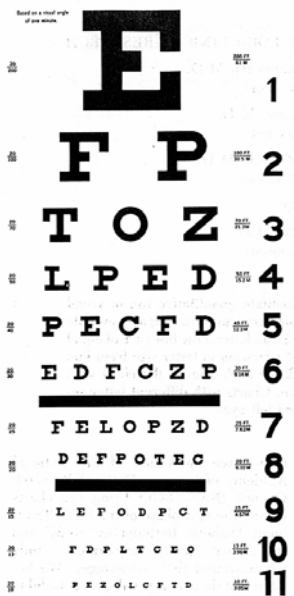
## E.1 ACUITÉ VISUELLE ET TESTS D'ÉVALUATION

L'**acuité visuelle (AV)** peut être définie comme l'angle (ou la dimension) minimum que doit avoir une lettre ou une forme projetée à une distance donnée de l'œil pour que deux points noirs, lignes ou intervalles séparés qui la composent puissent être discriminés par les photorécepteurs rétiniens.

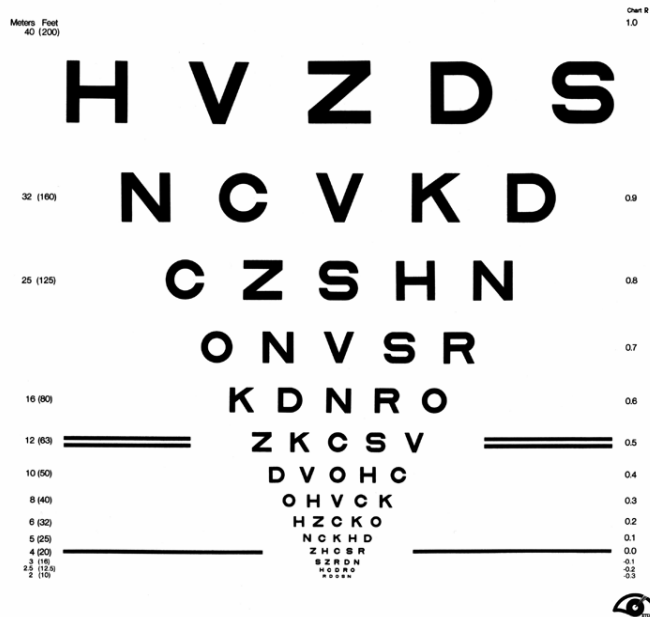
### Optotypes utilisés pour évaluer l'acuité visuelle

- A. Échelle de Snellen
- B. Échelle EDTRS (carte R)

A



B



Reproduit avec la permission du National Eye Institute.

L'acuité visuelle peut être évaluée à l'aide d'optotypes dont les modes de notation diffèrent selon le test utilisé. La notation angulaire (en minimum d'arc), ou angle de résolution minimum (MAR en anglais), représente l'angle sous lequel est vue et localisée spatialement la séparation entre deux points. La notation de Snellen utilise une conversion mathématique de la notation angulaire en fonction de la distance de présentation du test. L'échelle de Bailey-Lovie et l'échelle ETDRS utilisent la notation logarithmique, dans laquelle le logarithme de l'angle de résolution minimum (*log MAR*) est calculé.

Remarque : Un gain ou une perte de lignes signifie une amélioration ou une détérioration de l'acuité visuelle représentées par le nombre de lignes pouvant être discerné correctement. Par exemple, une personne ayant une acuité visuelle de 6/15 (échelle de Snellen) peut lire la ligne 6. Si elle perd trois lignes de vision, elle ne peut désormais discerner que les lettres de la ligne 3 correctement. Elle a donc maintenant une acuité visuelle corrigée de 6/21. Le même exercice peut être fait avec l'échelle ETDRS, mais la perte ou le gain de vision se fera en lettres. Généralement, trois lignes d'AV correspondent à 15 lettres.

## E.2 ÉCHELLES D'ÉVALUATION DE L'ACUITÉ VISUELLE

TYPE D'ÉCHELLE	PRINCIPE	REMARQUES
Échelle de Snellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utilise des lettres majuscules de taille décroissante.</li> <li>▪ L'acuité angulaire est donnée par la valeur de l'angle permettant de distinguer les détails de l'optotype.</li> <li>▪ Cette échelle comprend des lignes s'échelonnant de 6/3, 6/4, 6/5, 6/6... jusqu'à 6/60 et 6/120.</li> <li>▪ Cette échelle n'étant pas linéaire, la perte ou le gain d'une ligne à la suite d'une intervention ne représente pas nécessairement le même écart à tous les points de l'échelle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utilise comme méthode de calcul l'équation suivante : <math>V = d/D</math>, où « d » est la distance de test et « D » la distance à laquelle un sujet sain ayant une notation angulaire de 1 peut lire un optotype donné. Elle dépend de la distance d'examen (4, 5 ou 6 m), mais le rapport d/D est constant.</li> </ul>
Échelle logarithmique de Bailey-Lovie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La taille des optotypes varie d'une rangée à l'autre selon une progression logarithmique.</li> <li>▪ Le facteur de progression géométrique est égal à 1,2589, ou 0,1 unité log.</li> <li>▪ Les lettres sont disposées en 14 rangées de 5 lettres et la taille des lettres va en croissant du haut vers le bas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sur une telle échelle figurent d'un côté la notation Snellen, et de l'autre l'acuité visuelle donnée par le logarithme de MAR rapporté au logarithme de base 10 de l'angle visuel sous-tendu par l'optotype équivalent à l'anneau de Landolt.</li> </ul>
Échelle logarithmique ETDRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Composée de trois échelles : R, I et II.</li> <li>▪ « R » sert à mesurer la réfraction, « I » à tester l'œil droit, et « II » l'œil gauche.</li> <li>▪ Chaque échelle est lue à une distance de 4 m (1 m pour les patients ayant une basse vision).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une progression de 15 lettres (3 lignes) dans les tables ETDRS correspond à un doublage de l'angle visuel.</li> </ul>

## ANNEXE F

### APPORTS NUTRITIONNELS DE RÉFÉRENCE (ANREF)

#### F.1 SIGNIFICATION DU TERME « APPORT NUTRITIONNEL DE RÉFÉRENCE »

Les ANREF sont un ensemble de valeurs nutritionnelles de référence fondées sur des données scientifiques, qui s'appliquent à des populations en bonne santé et que des gouvernements et des organismes non gouvernementaux utiliseront pour élaborer des politiques et des programmes [Food and Nutrition Board, 2002, Food and Nutrition Board, 2000]. Ils servent d'assise scientifique à de nombreuses décisions qui ont une incidence sur la santé et la sécurité des Canadiens. Les ANREF comprennent quatre valeurs de référence :

##### **Besoin moyen estimatif (BME)**

Valeur médiane de l'apport habituel estimée pour répondre aux besoins de la moitié des sujets en bonne santé appartenant à un groupe donné établi en fonction de l'étape de la vie et du sexe. Un tel apport ne permet pas de répondre aux besoins nutritionnels de l'autre moitié du groupe déterminé. Le BME sert à calculer l'ANR.

##### **Apport nutritionnel recommandé (ANR)**

Apport nutritionnel quotidien moyen permettant de répondre aux besoins nutritionnels de la quasi-totalité des sujets en bonne santé appartenant à un groupe donné établi en fonction de l'étape de la vie et du sexe. Si l'on suppose que la distribution des besoins du groupe est normale, l'ANR est la valeur qui dépasse les besoins de 97 % à 98 % des membres du groupe. Il sert donc à fixer un objectif de consommation habituelle pour les particuliers. En tenant la normalité pour acquise, on peut calculer l'ANR à partir du BME et de l'écart type des besoins ( $ET_{BES}$ ) de la façon suivante :

$$ANR = BME + 2 ET_{BES}$$

##### **Apport suffisant (AS)**

On établit un AS si on ne dispose pas de données scientifiques suffisantes pour établir un besoin estimatif et fixer un apport nutritionnel recommandé. L'apport suffisant est un apport quotidien moyen recommandé qui repose sur des approximations observées ou déterminées expérimentalement ou sur des estimations de l'apport nutritionnel d'un ou de plusieurs groupes de personnes apparemment en bonne santé qui maintiennent vraisemblablement un état nutritionnel adéquat.

Dans le cas des nourrissons, par exemple, l'AS repose habituellement sur l'apport nutritionnel quotidien moyen fourni par le lait maternel à des nourrissons à terme et bien portants exclusivement nourris au sein. Dans le cas des adultes, l'AS peut reposer sur les données d'une seule expérience, sur l'apport nutritionnel estimatif chez des groupes de population apparemment en bonne santé, ou encore sur un examen de données obtenues au moyen de diverses approches. L'AS est censé répondre aux besoins de la majorité des membres d'un groupe ou les dépasser. L'AS peut être considéré comme un apport individuel cible lorsqu'il n'y a pas d'ANR pour un nutriment.

##### **Apport maximal tolérable (AMT)**

Apport nutritionnel quotidien et continu le plus élevé qui n'entraîne vraisemblablement pas de risques d'effets indésirables chez la plupart des membres d'un groupe donné établi en fonction de l'étape de la vie. Le risque d'effets indésirables augmente à mesure que l'apport s'élève au-dessus de l'AMT. On a retenu le terme *apport tolérable* afin d'éviter toute allusion à un effet bénéfique possi-

ble. Le terme désigne plutôt un apport dont il y a tout lieu de croire qu'il peut être toléré sur le plan biologique. L'AMT ne doit pas être considéré comme un apport recommandé. Il n'y a actuellement aucun avantage établi, pour une personne en bonne santé, à consommer des nutriments en quantités supérieures à l'apport nutritionnel recommandé ou à l'apport suffisant, sauf dans les cas où des rapports sur la nutrition l'ont expressément établi (par exemple pour le folate afin de prévenir les anomalies du tube neural).

## F.2 TABLEAU PRÉSENTANT LES APPORTS NUTRITIONNELS DE RÉFÉRENCE POUR LES VITAMINES A (BÊTA-CAROTÈNE) C, E, ET LE ZINC

NUTRIMENT	FONCTION	GROUPES D'ÂGE (ANNÉES)	ANR/AS*	AMT	SOURCES ALIMENTAIRES	EFFETS SECONDAIRES D'UNE CONSOMMATION EXCESSIVE	CONSIDÉRATIONS SPÉCIALES
<b>Vitamine A</b> Inclut les caroténoïdes provitamine A, qui sont des précurseurs du rétinol (bêta-carotène). Note : Les valeurs sont données en équivalent d'activité du rétinol (EAR) : 1 EAR = 1 µg de rétinol, 12 µg de β-carotène, 24 µg d'α-carotène, 24 µg de β-cryptoxanthine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Requête pour la vision normale</li> <li>▪ Expression génique</li> <li>▪ Reproduction</li> <li>▪ Développement embryonnaire</li> <li>▪ Système immunitaire</li> </ul>	Enfants 0-6 mois 7-12 mois 1-3 4-8 Hommes 9-13 14-18 19- > 70 Femmes 9-13 14-18 19- > 70	<b>(µg/jour)</b> 400* 500* <b>300</b> <b>400</b> 600 <b>900</b> <b>900</b> 600 <b>700</b> <b>700</b>	<b>(µg/jour)</b> 600 600 600 600 1 700 2 800 3 000 1 700 2 800 3 000	Foie Produits laitiers Poisson	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Effets tératogènes</li> <li>▪ Toxicité hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les personnes ayant une forte consommation d'alcool, des maladies de foie pré-existantes, de l'hyperlipidémie ou une malnutrition protéique grave sont susceptibles d'avoir des effets indésirables en consommant un excès de vitamine A.</li> <li>▪ Les suppléments de bêta-carotène sont recommandés comme source de vitamine A pour les personnes qui présentent des risques de carence en vitamine A.</li> </ul>
<b>Vitamine C</b> Aussi connue sous les noms de : acide ascorbique, acide déhydroascorbique (DHA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cofacteur pour des réactions exigeant du cuivre réduit ou des métallo-enzymes ferriques</li> <li>▪ Antioxydant</li> </ul>	Enfants 0-6 mois 7-12 mois 1-3 4-8 Hommes 9-13 14-18 19- > 70 Femmes 9-13 14-18 19- > 70	<b>(mg/jour)</b> 40* 50* <b>15</b> <b>25</b> 45 <b>75</b> <b>90</b> 45 <b>65</b> <b>75</b>	<b>(mg/jour)</b> ND ND 400 650 1 200 1 800 2 000 1 200 1 800 2 000	Citron Fraises Tomates Jus de tomate Pommes de terre Chou Choux de Bruxelles Chou-fleur Brocoli Épinards	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Troubles gastro-intestinaux</li> <li>▪ Pierres aux reins</li> <li>▪ Absorption excessive de fer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les fumeurs ont besoin de 35 mg de vitamine C par jour de plus que les non-fumeurs.</li> <li>▪ Les non-fumeurs exposés à la fumée de cigarette devraient veiller à respecter les ANR en vitamine C.</li> </ul>

Note : Ce tableau est adapté des rapports sur les ANREF. Les apports nutritionnels recommandés (ANR) sont en caractères gras, et les apports suffisants (AS) sont suivis d'un astérisque.  
 ND : non déterminé.

## F.2 (suite)

NUTRIMENT	FONCTION	GROUPES D'ÂGE (ANNÉES)	ANR/AS*	AMT	SOURCES ALIMENTAIRES	EFFETS SECONDAIRES D'UNE CONSOMMATION EXCESSIVE	CONSIDÉRATIONS SPÉCIALES
<p><b>Vitamine E</b></p> <p><i>Aussi connue sous le nom de : <math>\alpha</math>-tocophérol</i></p> <p>Note: <math>\alpha</math>-tocophérol inclut le RRR-<math>\alpha</math>-tocophérol, la seule forme rencontrée naturellement dans la nourriture; les formes stéréoisomériques 2R (RRR-RSR-RRS et RSS) se trouvent dans les aliments enrichis et les suppléments.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La vitamine E est un antioxydant non spécifique ayant un effet inhibiteur.</li> <li>▪ La fonction métabolique n'a pas encore été établie.</li> </ul>	<p>Enfants</p> <p>0-6 mois 7-12 mois 1-3 4-8</p> <p>Hommes</p> <p>9-13 14-18 19- &gt; 70</p> <p>Femmes</p> <p>9-13 14-18 19- &gt; 70</p>	<p><b>(mg/jour)</b></p> <p>4* 5* <b>6</b> <b>7</b></p> <p><b>11</b> <b>15</b> <b>15</b></p> <p><b>11</b> <b>15</b> <b>15</b></p>	<p><b>(mg/jour)</b></p> <p>ND ND 200 300</p> <p>600 800 1 000</p> <p>600 800 1 000</p>	<p>Huile végétale</p> <p>Grains de céréale non traités</p> <p>Noix</p> <p>Fruits</p> <p>Légumes</p> <p>Viande (petites quantités)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il n'y a aucune preuve que la consommation de vitamines provenant de la nourriture produise des effets indésirables.</li> <li>▪ Les effets indésirables de la vitamine E provenant des suppléments peuvent comprendre une toxicité hémorragique.</li> <li>▪ L'apport maximal tolérable de vitamine E s'applique pour toutes les formes d'<math>\alpha</math>-tocophérol obtenues des suppléments, des aliments enrichis ou d'une association des deux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les patients sous anticoagulothérapie devraient consulter un médecin avant de prendre des suppléments de vitamine E.</li> </ul>
<p><b>Zinc</b></p>	<p>Composants de multiples enzymes et protéines impliqués dans la régulation des gènes</p>	<p>Enfants</p> <p>0-6 mois 7-12 mois 1-3 4-8</p> <p>Hommes</p> <p>9-13 14-18 19- &gt; 70</p> <p>Femmes</p> <p>9-13 14-18 19- &gt; 70</p>	<p><b>(mg/jour)</b></p> <p>2* <b>3</b> <b>3</b> <b>5</b></p> <p><b>8</b> <b>11</b> <b>11</b></p> <p><b>8</b> <b>9</b> <b>8</b></p>	<p><b>(mg/jour)</b></p> <p>4 5 7 12</p> <p>23 34 40</p> <p>23 34 34</p>	<p>Céréales enrichies</p> <p>Viandes rouges</p> <p>Certains fruits de mer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réduit l'absorption du fer.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'absorption du zinc est plus faible chez les personnes ayant un régime végétarien que chez les non-végétariens.</li> <li>▪ On suggère donc aux végétariens de consommer deux fois plus de zinc que l'ANR.</li> </ul>

Sources : Food and Nutrition Board, 2002; Food and Nutrition Board, 2000.

Note : Ce tableau est adapté des rapports sur les ANREF. Les apports nutritionnels recommandés (ANR) sont en caractères gras, et les apports suffisants (AS) sont suivis d'un astérisque.  
ND : non déterminé.

## ANNEXE G

### G.1 NOTION DE DÉFICIENCE VISUELLE

D'après la neuvième Classification internationale des maladies (CIM-9) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1977], les niveaux de déficience visuelle liée à l'acuité visuelle (AV) se définissent comme suit :

- L'absence de déficience visuelle liée à l'acuité visuelle correspond à une AV du meilleur œil comprise entre 6/3 et 6/7,5 ( $AV > 6/9$ );
- La déficience visuelle légère correspond à une acuité visuelle du meilleur œil comprise entre 6/9 et 6/18 ( $6/9 > AV > 6/18$ );
- La déficience visuelle modérée correspond à une acuité visuelle du meilleur œil comprise entre 6/18 et 6/60 ( $6/18 > AV > 6/60$ );
- La déficience visuelle sévère (grave) correspond à une acuité visuelle du meilleur œil comprise entre 6/60 et 6/120 ( $6/60 \geq AV > 6/120$ );
- La déficience visuelle profonde correspond à une acuité visuelle du meilleur œil comprise entre 6/120 et 1/60 ( $6/120 \geq AV > 1/60$ );
- La quasi-cécité correspond à une acuité visuelle du meilleur œil comprise entre 1/60 et aucune perception lumineuse ( $1/60 \geq AV > \text{aucune perception lumineuse}$ );
- La cécité totale correspond à l'absence totale de perception lumineuse.

Note : La Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) s'est inspirée de cette classification pour définir les conditions d'admissibilité aux programmes de réadaptation en déficience visuelle. La condition portant spécifiquement sur l'acuité visuelle stipule que celle-ci doit rester inférieure à 6/21 dans le meilleur œil après réfraction. Selon ces définitions (OMS ou RAMQ), les personnes qui ont une acuité visuelle inférieure à 6/21 à un œil mais dont l'autre œil présente une acuité visuelle supérieure ou égale à 6/18 n'ont pas une basse vision et ne peuvent être prises en charge.

## G.2 COÛTS DE PRISE EN CHARGE LIÉS AU DEGRÉ D'INCAPACITÉ VISUELLE

AV 1 <sup>ER</sup> ŒIL	RÉSULTAT DU TRAITEMENT, 1 <sup>ER</sup> ŒIL	AV 2 <sup>E</sup> ŒIL	RÉSULTAT DU TRAITEMENT, 2 <sup>E</sup> ŒIL	COÛTS DE PRISE EN CHARGE DE L'ADAPTATION-RÉADAPTATION
6/12	Pas de changement 6/12	Indifférent	Indifférent	Aucun coût quels que soient les résultats du traitement du 2 <sup>e</sup> œil
6/12	Détérioration 6/24 (perte de 3 lignes)	6/12	Pas de changement 6/12	Aucun coût quels que soient les résultats du traitement du 1 <sup>er</sup> œil
6/12	Détérioration 6/24	6/12	Détérioration 6/24	Prise en charge pour déficience visuelle modérée (faible coût)
6/12	Détérioration 6/24	6/60	Indifférent	Prise en charge pour déficience visuelle modérée (faible coût)
6/60	Indifférent	Non atteint	Indifférent	Aucun coût
6/60	Indifférent	6/12	Pas de changement 6/12	Aucun coût
6/60	Indifférent	6/12	Détérioration 6/24	Prise en charge pour déficience visuelle modérée (faible coût)
6/60	Pas de changement 6/60	6/60	Indifférent	Prise en charge pour déficience visuelle grave (coût modéré)
6/60	Détérioration 6/120 (perte de 3 lignes)	6/60	Pas de changement 6/60	Prise en charge pour déficience visuelle grave (coût modéré)
6/60	Détérioration 6/120	6/60	Détérioration 6/120	Prise en charge pour déficience visuelle profonde (coût élevé)

### Coûts de prise en charge par année :

- Faible : 2 500 \$ (avec un intervalle de 1 250 à 3 750 \$)
- Modérée : 3 500 \$ (avec un intervalle de 1 750 à 5 250 \$)
- Élevée : 40 000 \$ (avec un intervalle de 20 000 à 60 000 \$)

Source : données fournies par l'Institut Nazareth et Louis-Braille.

## ANNEXE H

### VARIABLES D'ENTRÉE COMPRISES DANS L'ANALYSE DE SENSIBILITÉ

VARIABLES D'ENTRÉE	SCÉNARIO VALEUR ÉLEVÉE	VALEUR DE BASE	SCÉNARIO VALEUR FAIBLE	DISTRIBUTION DES PROBABILITÉS
<b>Prévalence et incidence de la DMLA</b> Prévalence de la DMLA chez les 55 à 64 ans Prévalence de la DMLA chez les 65 à 74 ans Prévalence de la DMLA chez les 75 à 84 ans Prévalence de la DMLA chez les 85 ans et plus <sup>13</sup> Incidence de la DMLA chez les 55 à 64 ans <sup>14</sup> Incidence de la DMLA chez les 65 à 74 ans Incidence de la DMLA chez les 75 à 84 ans Incidence de la DMLA chez les 85 ans et plus <sup>15</sup>	<b>1,5 x valeur de base</b>	0,0021 0,0085 0,0459 0,1305 0,001 0,0015 0,0061 0,0175	<b>0,75 x valeur de base</b>	<b>Triangulaire</b>
<b>Nombre de traitements et de suivis pour quatre années<sup>16</sup></b> Nombre de traitements : 1 <sup>re</sup> année Nombre de traitements : 2 <sup>e</sup> année Nombre de traitements : 3 <sup>e</sup> année Nombre de traitements : 4 <sup>e</sup> année Nombre de suivis : 1 <sup>re</sup> année Nombre de suivis : 2 <sup>e</sup> année Nombre de suivis : 3 <sup>e</sup> année Nombre de suivis : 4 <sup>e</sup> année	<b>1,5 x valeur de base</b>	3,4 2,1 1 0 4 4 2 1	<b>0,75 x valeur de base</b>	<b>Triangulaire</b>
<b>Coût de prise en charge pour un patient ayant une acuité visuelle de 20/80, de 20/200 et de plus de 20/400<sup>17</sup></b> Prise en charge faible Prise en charge modérée Prise en charge élevée	<b>2 x valeur de base</b>	2 500 \$ 3 500 \$ 40 000 \$	<b>0,5 x valeur de base</b>	<b>Triangulaire</b>
<b>Coût unitaire pour le système de soins d'une angiographie et d'une thérapie photodynamique à la vertéporfine</b> Coût d'une angiographie <sup>18</sup> Coût d'un traitement de TPD <sup>19</sup>	<b>1,5 x valeur de base</b>	429 \$ 1 979 \$	<b>0,75 x valeur de base</b>	<b>Log normal</b>

13. Smith *et al.*, 2001.

14. Klein *et al.*, 1997.

15. Klaver *et al.*, 2001.

16. Pratique courante au Québec (communication personnelle avec les D<sup>r</sup> Chen, Turcotte et Boucher, ophtalmologistes).

17. Communication personnelle – Institut Nazareth et Louis Braille.

18. Basé sur le coût fourni par une clinique privée et une clinique de centre hospitalier.

19. Coût du laser et de la vertéporfine fourni par le fabricant.

## ANNEXE H (suite)

VARIABLES D'ENTRÉE	SCÉNARIO VALEUR ÉLEVÉE	VALEUR DE BASE	SCÉNARIO VALEUR FAIBLE	DISTRIBUTION DES PROBABILITÉS
<p><b>Probabilité de perdre ou de ne pas perdre trois lignes de vision selon l'acuité visuelle (6/12 ou 6/60) pour les deux premières années et selon l'option <i>traitement</i> ou <i>aucun traitement</i><sup>20</sup></b></p> <p><b>Néovascularisation classique : option <i>traitement</i></b></p> <p>AV 6/12 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p><b>Néovascularisation occulte : option <i>traitement</i></b></p> <p>AV 6/12 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p><b>Option <i>aucun traitement</i></b></p> <p>AV 6/12 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p>	<p><b>1,25 x valeur de base (jusqu'à un maximum de 100 %)</b></p>		<p><b>0,75 x valeur de base</b></p>	<p><b>Normale</b></p>
		0,453		
		0,322		
		0,547		
		0,678		
		0,562		
		0,377		
		0,438		
		0,623		
		0,510		
		0,510		
		0,490		
		0,490		
		0,670		
		0,420		
		0,330		
		0,580		
		0,574		

20. VIP Study Group, 2001a; TAP Study Group, 1999.

## ANNEXE H (suite)

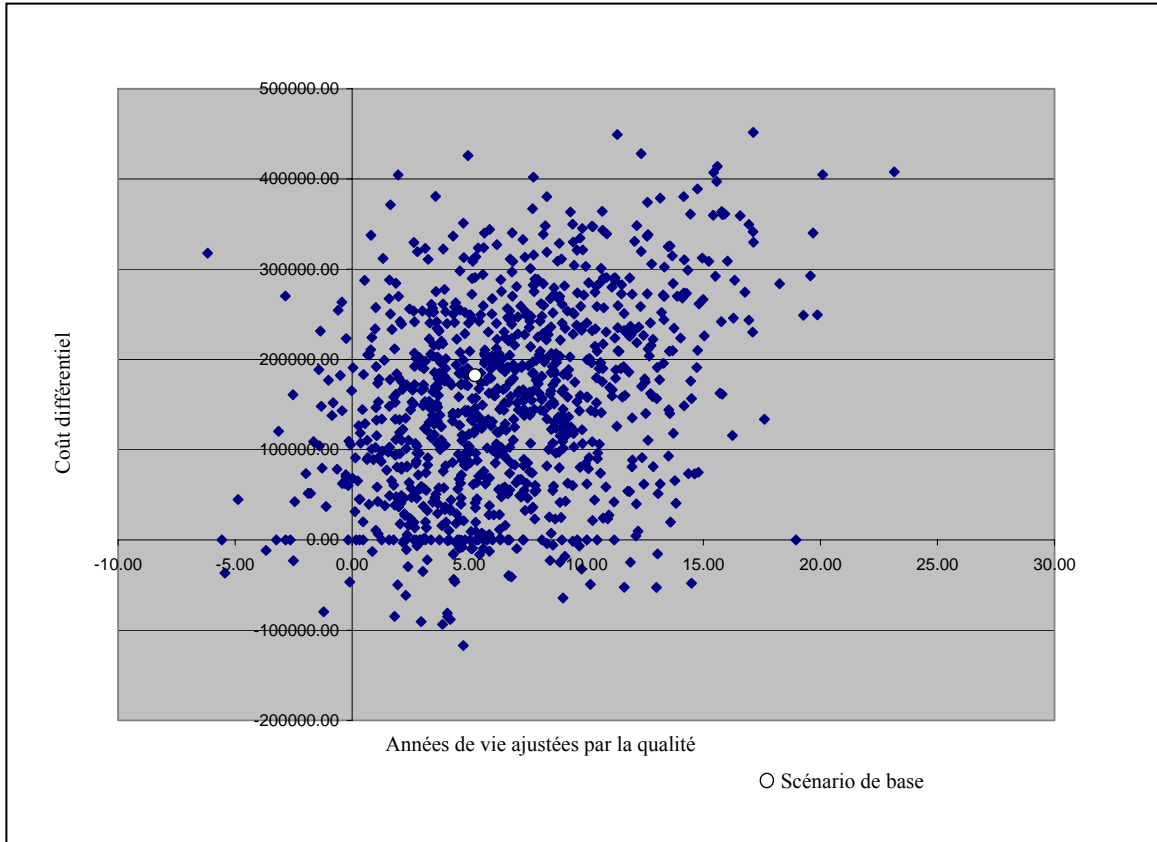
VARIABLES D'ENTRÉE	SCÉNARIO VALEUR ÉLEVÉE	VALEUR DE BASE	SCÉNARIO VALEUR FAIBLE	DISTRIBUTION DES PROBABILITÉS
<p><b>Option aucun traitement (suite)</b></p> <p>AV 6/60 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 1<sup>re</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/12 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p> <p>AV 6/60 : probabilité de ne pas perdre 3 lignes de vision la 2<sup>e</sup> année</p>		0,500 0,426 0,500 0,653 0,594 0,347 0,406		
<p><b>Probabilité d'avoir une AV de 6/12 ou de 6/60 au 1<sup>er</sup> œil et au 2<sup>e</sup> œil <sup>21</sup></b></p> <p>Probabilité d'avoir une AV de 6/12 pour le 1<sup>er</sup> œil, avec ou sans traitement</p> <p>Probabilité d'avoir une AV de 6/60 pour le 1<sup>er</sup> œil, avec ou sans traitement</p> <p>Probabilité d'avoir une AV de 6/12 pour le 2<sup>e</sup> œil, avec traitement</p> <p>Probabilité d'avoir une AV de 6/60 pour le 2<sup>e</sup> œil, avec traitement</p> <p>Probabilité d'avoir une AV de 6/12 pour le 2<sup>e</sup> œil, sans traitement</p> <p>Probabilité d'avoir une AV de 6/60 pour le 2<sup>e</sup> œil, sans traitement</p>	<b>1,25 x valeur de base</b>	0,55 0,45 0,70 0,30 0,55 0,45	<b>0,75 x valeur de base</b>	<b>Triangulaire</b>
<p><b>Changement de l'utilité dû à une perte ou à une non-perte de 3 lignes de vision selon l'acuité visuelle de 6/12 ou de 6/60<sup>22</sup></b></p> <p>Utilité associée à l'issue perte de 3 lignes de vision lorsque l'acuité visuelle au départ est de 6/12-6/24</p> <p>Utilité associée à l'issue non-perte de 3 lignes de vision lorsque l'acuité visuelle au départ est de 6/12-6/24</p> <p>Utilité associée à l'issue perte de 3 lignes de vision lorsque l'acuité visuelle au départ est de 6/48-6/60</p> <p>Utilité associée à l'issue non-perte de 3 lignes de vision lorsque l'acuité visuelle au départ est de 6/48-6/60</p>	<b>1,25 x valeur de base</b>	0,57 0,81 0,40 0,52	<b>0,75 x valeur de base</b>	<b>Uniforme (plateau)</b>

21. Margherio *et al.*, 2000.

22. Sharma *et al.*, 2000.

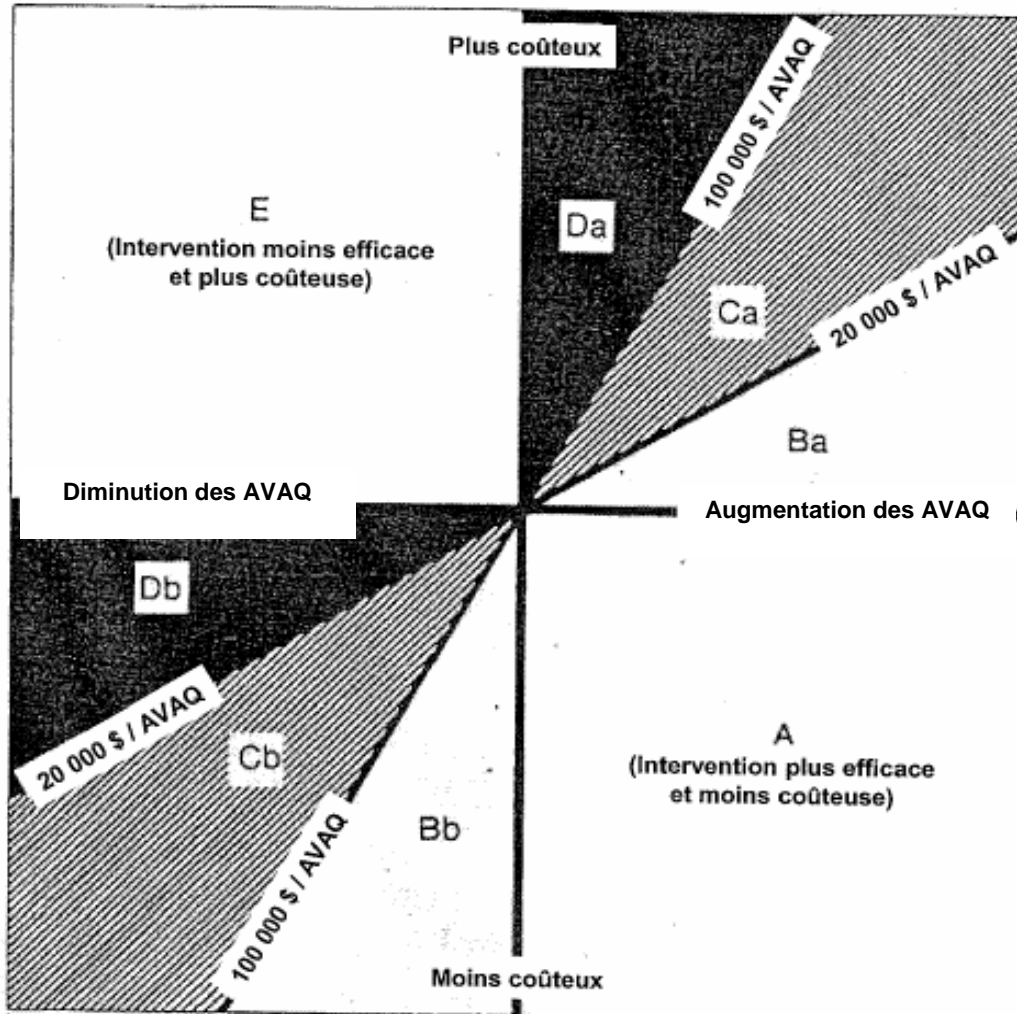
# ANNEXE I

## ANALYSE DE SENSIBILITÉ DE MONTE CARLO



## ANNEXE J

### CATÉGORIES DE RECOMMANDATIONS DE LAUPACIS ET DE SES COLLABORATEURS POUR L'ADOPTION ET L'UTILISATION DES NOUVELLES TECHNOLOGIES



## VALIDITÉ DE LA GRILLE D'AMSLER POUR DÉCELER LES MALADIES MACULAIRES

AUTEURS (ANNÉE)	NOMBRE D'YEUX*	TYPES DE GRILLES D'AMSLER ÉTUDIÉES	TESTS ÉTALONS	VALIDITÉ	COMMENTAIRES
Achard OA <i>et al.</i> (1995)	<b>Total des yeux</b> 16 ▪ Maladies maculaires DMLA 8 Choriorétinopathie centrale séreuse idiopatique 3 Histoplasiose oculaire présumée 2 Trou maculaire 2 Thrombose veineuse 1 ▪ Vision normale 0	Grille d'Amsler noir/fond blanc Grille d'Amsler blanche/fond noir (standard) Grille d'Amsler rouge/fond noir Grille d'Amsler seuil	Examen campimétrique à 1 mètre (écran en drap noir)	La <b>sensibilité</b> n'est pas précisée dans l'étude, mais selon l'auteur, elle serait mauvaise.  <b>Sensibilité estimée</b> <sup>†</sup> : ▪ Grille blanche : <b>80 %</b> Anomalies : 12 yeux sur 15 ▪ Grille noire : <b>80 %</b> Anomalies : 12 yeux sur 15 ▪ Grille rouge : <b>80 %</b> Anomalies : 12 yeux sur 15 ▪ Grille seuil : <b>93 %</b> Anomalies : 14 yeux sur 15  La <b>spécificité</b> n'a pas été évaluée dans cette étude et ne peut être estimée (aucun patient n'ayant une vision normale)	<b>Objet :</b> Évaluer les limites de la grille d'Amsler, particulièrement celles liées au phénomène de complétement ( <i>completion</i> ), chez des patients ayant des scotomes centraux causés par des troubles maculaires. Comparer l'amplitude et la localisation des anomalies détectées avec la grille d'Amsler et celles détectées à l'aide d'un test étalon.  <b>Analyse :</b> Aucune donnée de validité (sensibilité et spécificité) n'est précisée dans cette étude.  Les auteurs concluent que la sensibilité de la grille d'Amsler est mauvaise en raison de la différence de taille et de position des scotomes par rapport au test étalon.  Aux fins de notre rapport, cette différence ne revêt pas la même importance, car nous voulons connaître la validité de la grille pour détecter des anomalies maculaires, peu importe la taille et la position de ces anomalies.  Les auteurs concluent également que le phénomène de <i>complètement</i> pourrait être en partie responsable du fait que certains patients ne voient pas d'anomalies sur la grille d'Amsler en dépit d'un problème maculaire. Huit patients seraient atteints de DMLA, mais les auteurs ne précisent pas le type.  La meilleure sensibilité de la grille seuil pourrait s'expliquer par le fait que la grille standard est un test supraseuil.

\* Certains auteurs n'expliquent pas adéquatement s'il s'agit du nombre d'yeux ou du nombre de patients qu'ils incluent dans l'étude. Une indication est donnée lorsque le nombre d'yeux est explicitement mentionné. Lorsqu'aucune précision n'est donnée, les valeurs indiquées dans le tableau représentent l'unité quantitative qui était présentée dans l'étude concernée.

<sup>†</sup> Dans certaines études, aucune valeur de sensibilité n'a été calculée après l'examen réalisé chez les patients à l'aide des différentes grilles d'Amsler. La sensibilité estimée a donc été déduite à partir du nombre de patients percevant des anomalies sur la grille d'Amsler sur le nombre de patients atteints de maladies oculaires.



AUTEURS (ANNÉE)	NOMBRE D'YEUX*	TYPES DE GRILLES D'AMSLER ÉTUDIÉES	TESTS ÉTALONS	VALIDITÉ	COMMENTAIRES
Ariyasu RG (1996)	<b>Total :</b> 460 ▪ Erreurs de réfraction 134 ▪ Maladies cornéennes 28 ▪ Cataractes 49 ▪ Uvéites 5 ▪ DMLA ou maculopathie liée à l'âge (MLA) 13 ▪ Rétinopathies 53 ▪ Glaucome 23 ▪ Neuropathies optiques 5 ▪ Strabisme 12 ▪ Amblyopie 5 ▪ Autres 77 ▪ Vision normale 56	Grille d'Amsler standard	Examen oculaire complet Examen du fond d'œil par ophtalmoscopie indirecte	<p>La <b>sensibilité</b> de la grille, toutes maladies oculaires confondues, incluant ou non les erreurs de réfraction, est de <b>19 %</b> et de <b>20 %</b> respectivement.</p> <p>La <b>sensibilité</b> de la grille, toutes maladies oculaires confondues, incluant ou non les vices de réfraction, est de <b>88 %</b> et de <b>92 %</b> respectivement.</p>	<p><b>Objet :</b> Évaluer 4 tests ophtalmologiques (grille d'Amsler, test de sensibilité au contraste, acuité visuelle de près et de loin) permettant de détecter des perturbations visuelles ou des problèmes oculaires menaçant la vision chez les nouveaux patients d'une clinique d'ophtalmologie générale, et ce, dans le but de déterminer si ces tests pourraient être utilisés par les médecins comme outils diagnostiques.</p> <p><b>Analyse :</b> Le test de la grille d'Amsler est appliqué à tous les patients sans égard à la maladie en cause, alors qu'il a été conçu pour détecter les problèmes oculaires affectant les 20 degrés centraux de la rétine. Il ne s'appliquerait donc pas aux autres types d'affections oculaires. Il n'y a que 20 yeux sur 600 atteints de DMLA. De plus, l'auteur ne précise pas le type de DMLA en cause. <b>Le taux de sensibilité présenté dans cette étude est peu utile, car il englobe tous les problèmes oculaires.</b></p>

\* Certains auteurs n'expliquent pas adéquatement s'il s'agit du nombre d'yeux ou du nombre de patients qu'ils incluent dans l'étude. Une indication est donnée lorsque le nombre d'yeux est explicitement mentionné. Lorsqu'aucune précision n'est donnée, les valeurs indiquées dans le tableau représentent l'unité quantitative qui était présentée dans l'étude concernée.

AUTEURS (ANNÉE)	NOMBRE D'YEUX*	TYPES DE GRILLES D'AMSLER ÉTUDIÉES	TESTS ÉTALONS	VALIDITÉ	COMMENTAIRES
Cheng AS et Vingrys AJ (1993)	<b>Total :</b> ▪ Pré-MLA 11 ▪ MLA 11 ▪ Vision normale 8	Grilles d'Amsler blanche/fond noir à 2 contrastes : ▪ 90 % (standard) ▪ 18 % (faible contraste [FC])	Examen périmétrique automatisé ( <i>Humphrey Field Analyser</i> )	<p>La <b>sensibilité</b> n'est pas précisée dans l'étude.</p> <p>La <b>sensibilité</b> estimée est de <b>66 %</b> pour la grille FC chez les patients ayant une MLA (7 patients sur 11 ont détecté des anomalies), et de <b>33 %</b> chez les patients présentant une pré-MLA.</p> <p>La <b>spécificité</b> n'a pas été évaluée.</p> <p>La <b>spécificité</b> estimée est de <b>100 %</b> (aucun des 8 patients ayant une vision normale n'a détecté d'anomalies).</p>	<p><b>Objet :</b> Déterminer les meilleurs tests visuels à employer pour détecter les symptômes précoces de la MLA.</p> <p><b>Analyse :</b> Aucune donnée de validité n'a réellement été mesurée dans cette étude. Les auteurs ne précisent pas le type de MLA dont souffrent les patients. La grille FC préviendrait l'effet superseuil de la grille standard (90 %) et aurait la même sensibilité que la grille seuil, mais la grille FC serait moins compliquée à utiliser à la maison. Selon les auteurs, la grille FC serait le plus sensible des 3 tests (grilles à fort et à faible contraste, périmétrie).</p>
Fine AM <i>et al.</i> (1986)	<b>Total :</b> ▪ Maladies maculaires 130 DMLA 68 Histoplasiose oculaire 23 Myopie pathologique 5 Néovascularisation pathologique 3 Stries angioïdes de la rétine 3 ▪ Autres 1 ▪ Vision normale 0	Grille d'Amsler standard	Examen du fond d'œil Angiographie à la fluorescéine	<p>La <b>sensibilité</b> n'est pas précisée dans l'étude.</p> <p>La <b>sensibilité</b> estimée est de <b>97,8 %</b> pour la grille standard (48 patients sur 49 ont détecté des anomalies) (voir la section « commentaire »).</p> <p>La <b>spécificité</b> n'a pas été évaluée et ne peut être estimée (aucun patient normal).</p>	<p><b>Objet :</b> Déterminer la validité de la grille d'Amsler en aidant les patients à reconnaître la présence de liquide sous-maculaire. Déterminer la validité de la grille d'Amsler lorsqu'elle est utilisée à la maison.</p> <p><b>Analyse :</b> Seulement 49 des 103 participants à l'étude ont subi le test de la grille d'Amsler. Aucune donnée de validité (sensibilité et spécificité) n'est précisée dans cette étude. Il n'y a aucune indication précise quant aux maladies dont souffraient les patients ayant passé le test de la grille d'Amsler. Toutefois, ils présentaient tous des néovaisseaux au niveau de la macula.</p>

\* Certains auteurs n'expliquent pas adéquatement s'il s'agit du nombre d'yeux ou du nombre de patients qu'ils incluent dans l'étude. Une indication est donnée lorsque le nombre d'yeux est explicitement mentionné. Lorsqu'aucune précision n'est donnée, les valeurs indiquées dans le tableau représentent l'unité quantitative qui était présentée dans l'étude concernée.

AUTEURS (ANNÉE)	NOMBRE D'YEUX*	TYPES DE GRILLES D'AMSLER ÉTUDIÉES	TESTS ÉTALONS	VALIDITÉ	COMMENTAIRES
Schuchard RA (1993)	<b>Total des yeux : 120</b> ▪ Maladies maculaires MLA 41 Autres maculopathies 8 Œdème maculaire 8 ▪ Rétinopathies 27 ▪ Neuropathies optiques 11 ▪ Autres 15 ▪ Vision normale 10	Grille d'Amsler standard Grille d'Amsler seuil  Les deux grilles sont présentées avec un SLO ( <i>Scanning Laser Ophthalmoscope</i> ) et avec le système TA300.	Examen périmétrique hybride (éléments statiques et cinétiques combinés) avec SLO	<p>La <b>sensibilité</b> varie entre <b>79</b> et <b>82 %</b> lorsque tous les types d'anomalies pouvant être détectées avec la grille sont considérés.</p> <p>La <b>sensibilité</b> varie entre <b>60</b> et <b>65 %</b> lorsque seuls les espaces vides et les espaces flous sur la grille sont considérés, à l'exception des distorsions.</p> <p>La <b>spécificité</b> est de <b>100 %</b>.</p> <p>La grille d'Amsler seuil est plus sensible que la grille d'Amsler standard.</p>	<p><b>Objet :</b> Évaluer la validité de la grille d'Amsler et comment la perception à travers un scotome et les caractéristiques de fixation peuvent contribuer à une fausse interprétation des résultats de la grille d'Amsler.</p> <p>Déterminer si la grille d'Amsler peut permettre un diagnostic précis. Comparer l'amplitude et la localisation des anomalies détectées avec la grille d'Amsler et celles détectées à l'aide d'un test étalon.</p> <p><b>Analyse :</b> Bien que tous les patients souffrent d'une atteinte rétinienne, aucune mesure de validité n'est donnée pour chacun des 4 groupes de maladies. L'auteur ne donne aucune précision sur le type de maculopathie dont souffrent les patients. Le but de cette étude diffère de celui de l'AETMIS. L'auteur voulait démontrer qu'un clinicien ne peut se servir de la grille d'Amsler pour diagnostiquer de façon précise une maladie oculaire et que les scotomes perçus par le patient et la grosseur réelle ainsi que la localisation de ces scotomes diffèrent énormément entre le test de la grille d'Amsler et des tests étalons.</p>

\* Certains auteurs n'expliquent pas adéquatement s'il s'agit du nombre d'yeux ou du nombre de patients qu'ils incluent dans l'étude. Une indication est donnée lorsque le nombre d'yeux est explicitement mentionné. Lorsqu'aucune précision n'est donnée, les valeurs indiquées dans le tableau représentent l'unité quantitative qui était présentée dans l'étude concernée.

AUTEURS (ANNÉE)	NOMBRE D'YEUX*	TYPES DE GRILLES D'AMSLER ÉTUDIÉES	TESTS ÉTALONS	VALIDITÉ	COMMENTAIRES
Wall M et May DR (1987)	<b>Total :</b> 15 ▪ Maladies maculaires DM atrophique 4 Cicatrice chorioretinienne traumatique 2 Histoplasmose oculaire 2 Membrane néovasculaire idiopathique 1 ▪ Rétinopathie solaire 2 ▪ Rétinopathie diabétique 2 ▪ Rétinopathie due au sulindac 1 ▪ Sarcoidose 1 ▪ Vision normale 0	Grille d'Amsler standard Grille d'Amsler rouge intense (nouvelle série publiée par Hamlin) Grille d'Amsler rouge (lignes rouges fines et moins intenses) Grille d'Amsler seuil	Examen campimétrique statique et cinétique à 2 mètres Photographie du fond d'œil Angiographie à la fluorescéine (8/10 patients)	La <b>sensibilité</b> n'est pas précisée dans l'étude.  La <b>sensibilité</b> estimée est de <b>80 %</b> pour la grille seuil (12 patients sur 15 ont détecté des anomalies).  La <b>spécificité</b> n'a pas été évaluée et ne peut être estimée (aucun patient ayant une vision normale).	<b>Objet :</b> Démontrer que la grille d'Amsler seuil est plus efficace.  <b>Analyse :</b> Aucune donnée de validité (sensibilité et spécificité) n'est précisée. Cette étude est purement <b>qualitative</b> . Seulement deux patients souffriraient de DMLA, mais les auteurs ne précisent pas le type.  Selon les auteurs, la grille d'Amsler la plus sensible est la grille seuil, suivie de la grille avec les lignes rouges fines et finalement, des grilles avec lignes rouges intenses et standard, qui ont presque la même sensibilité.

Note : Seuls les articles scientifiques prenant en compte les maladies maculaires ont été retenus pour analyse approfondie.

\* Certains auteurs n'expliquent pas adéquatement s'il s'agit du nombre d'yeux ou du nombre de patients qu'ils incluent dans l'étude. Une indication est donnée lorsque le nombre d'yeux est explicitement mentionné. Lorsqu'aucune précision n'est donnée, les valeurs indiquées dans le tableau représentent l'unité quantitative qui était présentée dans l'étude concernée.

† Dans certaines études, aucune valeur de sensibilité n'a été calculée après l'examen réalisé chez les patients à l'aide des différentes grilles d'Amsler. La sensibilité estimée a donc été déduite à partir du nombre de patients percevant des anomalies sur la grille d'Amsler sur le nombre de patients atteints de maladies oculaires.

$$\text{Sensibilité estimée} = \text{VP/VP} + \text{FN.}$$

Il est important de noter que la sensibilité estimée ne correspond pas nécessairement à la sensibilité indiquée par les auteurs des études concernées, car ces derniers n'utilisent pas nécessairement le terme sensibilité dans la même optique que nous.

## CONCLUSIONS

La **sensibilité** varie entre 19 et 100 % (60-100 %)

### **Facteurs à considérer :**

- le type de maladie oculaire dont il est question;
- le type d'anomalies détectées avec la grille d'Amsler;
- le type de grille d'Amsler utilisé;
- le but de l'étude (comparaison entre la localisation et la taille des anomalies visuelles détectées à l'aide de la grille d'Amsler ou d'un test étalon);
- le faible nombre d'yeux par étude.

La **sensibilité estimée** varie entre 66 % (MLA) et 97,8 %

La **spécificité** varie entre 88 et 100 %

### **Facteurs à considérer :**

- le type de maladie oculaire considéré;
- peu d'études ont évalué la spécificité;
- faible nombre de sujets ayant une vision normale par étude;
- faible nombre d'yeux par étude.

**N.B.** Plusieurs des études sélectionnées évaluait la validité de la grille pour la détection de plusieurs autres maladies oculaires (maladies de la cornée, autres maladies de la rétine, glaucome, etc.) en plus de la DMLA. Selon ces études, la sensibilité de la grille varierait donc entre 60 et 100 %, et la spécificité entre 88 et 100 % [Ariyasu *et al.*, 1996; Achard *et al.*, 1995; Achiron *et al.*, 1995; Schuchard, 1993; Cheng et Vingrys, 1993; Wall et May, 1987; Fine *et al.*, 1986; Chen et Frenkel, 1975]. Il est cependant important de considérer les facteurs pouvant limiter la portée des résultats de ces études, tels que le type de maladie oculaire considéré, le faible nombre d'yeux et le faible nombre de sujets normaux par étude, le type de grille d'Amsler utilisé ainsi que le type d'anomalies détectées avec le test, car ils pourraient contribuer à fausser les valeurs de sensibilité indiquées. De plus, le but de ces études consistait souvent à comparer la localisation et la taille des anomalies visuelles observées à l'aide de la grille d'Amsler avec celles d'un test étalon. Dans plusieurs études également, les auteurs n'ont pas calculé la sensibilité de la grille, c'est-à-dire que les données étaient disponibles, mais que celle-ci n'a pas été calculée. Ces observations nous ont donc amenés à estimer la sensibilité de la grille dans plusieurs études. Cette sensibilité varierait entre 80 % (DMLA) et 97,8 %. Il faut toutefois mentionner que, pour les cas de maculopathie liée à l'âge, la sensibilité estimée est d'environ 66 %.

## RÉFÉRENCES

- Abdel-Meguid A, Lappas A, Hartmann K, Auer F, Schrage N, Thumann G, Kirchhof B. One year follow-up of macular translocation with 360 degree retinotomy in patients with age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87(5):615-21.
- Achard OA, Safran AB, Duret FC, Ragama E. Role of the completion phenomenon in the evaluation of Amsler grid results. *Am J Ophthalmol* 1995;120(3):322-9.
- Achiron LR, Witkin NS, McCarey B, Primo S. The illuminated high contrast macular grid: a pilot study. *J Am Optom Assoc* 1995;66(11):693-7.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Évaluation de la thérapie photodynamique au porfimer sodique des cancers de l'œsophage, de la vessie et du poumon. Montréal : AETMIS; 2004.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Paris : ANAES; 2001.
- Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1560-70.
- Algvere PV, Libert C, Lindgarde G, Seregard S. Transpupillary thermotherapy of predominantly occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with 12 months follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(2):110-7.
- Algvere PV, Gouras P, Dafgard Kopp E. Long-term outcome of RPE allografts in non-immunosuppressed patients with AMD. *Eur J Ophthalmol* 1999;9(3):217-30.
- Algvere PV, Berglin L, Gouras P, Sheng Y, Kopp ED. Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(3):149-58.
- Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet* 2000; 67(2):487-91.
- Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; 277(5333):1805-7.
- Allison BA, Pritchard PH, Levy JG. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer* 1994;69(5):833-9.
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48(3):257-93.

- American Academy of Ophthalmology. Ophthalmic procedure preliminary assessment: macular translocation. *Ophthalmology* 2000a;107(5):1015-8.
- American Academy of Ophthalmology. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000b;107(12):2314-7.
- AREDS Study Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-36.
- Ariyasu RG, Lee PP, Linton KP, LaBree LD, Azen SP, Siu AL. Sensitivity, specificity, and predictive values of screening tests for eye conditions in a clinic-based population. *Ophthalmology* 1996;103(11):1751-60.
- Arnold JJ, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Burdan A, Haynes L, et al. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials-TAP and VIP report no. 3. *Am J Ophthalmol* 2004;137(4):683-96.
- Arnold JJ, Sarks SH. Extracts from "clinical evidence": age-related macular degeneration. *BMJ* 2000;321(7263):741-4.
- Awh CC, Cupples HP, Javitt JC. Improved detection and referral of patients with diabetic retinopathy by primary care physicians. Effectiveness of education. *Arch Intern Med* 1991;151(7):1405-8.
- Azab M, Benchaboune M, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials: Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy and verteporfin in photodynamic therapy study report no. 4. *Retina* 2004;24(1):1-12.
- Barnes RM, Gee L, Taylor S, Briggs MC, Harding SP. Outcomes in verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularisation—'beyond the TAP study'. *Eye* 2004 [publication électronique].
- Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maazen RW, Vingerling JR, van Daal WA, Deutman AF. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236(5):321-5.
- Berglin L, Sarman S, van der Pløeg I, Steen B, Ming Y, Itohara S, et al. Reduced choroidal neovascular membrane formation in matrix metalloproteinase-2-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(1):403-8.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39(5):367-74.
- Bleichrodt H, Johannesson M. Standard gamble, time trade-off and rating scale: experimental results on the ranking properties of QALYs. *J Health Econ* 1997;16(2):155-75.

- Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Fish GE, Haynes LA, et al. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials—TAP Report no. 5. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1307-14.
- Bonastre J, Le Pen C, Soubrane G, Quentel G. The burden of age-related macular degeneration: results of a cohort study in two French referral centres. *Pharmacoeconomics* 2003;21(3):181-90.
- Boucher MC. Rapport d'évaluation de la technologie de caméra non mydriatique et de son application dans un contexte de télésanté pour le dépistage de masse de la rétinopathie diabétique. Université de Montréal : 2001;123 p.
- Bowry VW, Ingold KU, Stocker R. Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how this antioxidant becomes a pro-oxidant. *Biochem J* 1992;288(Ptie 2):341-4.
- Bressler N. Visual acuity stable during third year of Visudyne (verteporfin) therapy for macular degeneration. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. Fort Lauderdale, USA: mai 2001a.
- Bressler N, Brown G, Flynn H, Marmor M, Anderson L, Grand M. Retina and vitreous. Dans : American Academy of Ophthalmology's basic skills course section 12. Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2000 : 49-70.
- Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291(15):1900-1.
- Bressler NM. Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Am Board Fam Pract* 2002;15(2):142-52.
- Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report no. 2. *Arch Ophthalmol* 2001b;119(2):198-207.
- Bressler NM, Gills JP. Age-related macular degeneration. New hope for a common problem comes from photodynamic therapy. *BMJ* 2000;321(7274):1425-7.
- Brigelius-Flohe R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 1999;13(10):1145-55.
- Brown GC, Brown MM, Sharma S. Difference between ophthalmologists' and patients' perceptions of quality of life associated with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2000a;35(3):127-33.
- Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J. Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000b;118(1):47-51.
- Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation. *Am J Clin Nutr* 1997;65(2):496-502.

- Brown SB, Mellish KJ. Verteporfin: a milestone in ophthalmology and photodynamic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(2):351-61.
- Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann N Y Acad Sci* 1989;570:7-22.
- Bush AI, Pettingell WH, Multhaup G, Paradis M, Vonsattel JP, Gusella JF, et al. Rapid induction of Alzheimer A beta amyloid formation by zinc. *Science* 1994;265(5177):1464-7.
- Butler RN, Faye EE, Guazzo E, Kupfer C. Keeping an eye on vision: primary care of age-related ocular disease. Part 1. *Geriatrics* 1997a;52(8):30-41.
- Butler RN, Faye EE, Guazzo E, Kupfer C. Keeping an eye on vision: new tools to preserve sight and quality of life. A roundtable discussion, Part 2. *Geriatrics* 1997b;52(9):48-56.
- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1995 update: 3. Screening for visual problems among elderly patients. *CMAJ* 1995;152(8):1211-22.
- Casson EJ, Racette L. Vision standards for driving in Canada and the United States. A review for the Canadian Ophthalmological Society. *Can J Ophthalmol* 2000;35(4):192-203.
- Casten RJ, Rovner BW, Tasman W. Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(3):181-3.
- Chang AA, Tan W, Beaumont PE, Zeldovich A. Limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31(2):103-9.
- Char DH, Irvine AI, Posner MD, Quivey J, Phillips TL, Kröll S. Randomized trial of radiation for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;127(5):574-8.
- Chen KF, Frenkel M. Dynamic visual field testing using the Amsler grid patterns. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79(6):OP761-71.
- Cheng AS, Vingrys AJ. Visual losses in early age-related maculopathy. *Optom Vis Sci* 1993;70(2):89-96.
- Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):209-18.
- Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996;276(14):1147-51.
- Ciulla TA, Danis RP, Klein SB, Malinovsky VE, Soni PS, Pratt LM, et al. Proton therapy for exudative age-related macular degeneration: a randomized, sham-controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2002;134(6):905-6.

- Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* 2003;290(15):2057-60.
- Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109(9):1258-65.
- Cote J, Rosner B, Seddon JM. Smoking and AMD: results from a prospective study of men and women. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Fort Lauderdale, USA, mai 2002. Abstract 4391.
- Crafoord S, Geng L, Seregard S, Algvere PV. Experimental transplantation of autologous iris pigment epithelial cells to the subretinal space. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(5):509-14.
- Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111(4):514-8.
- Cunningham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism* 1994;43(12):1558-62.
- D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, et al. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003a;110(12):2372-5.
- D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger S, Luna S, et al. Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy. *Retina* 2003b;23(1):14-23.
- de Juan E. Retinal translocation: rationale and results. *Ophthalmologica* 2001;215(Suppl 1):10-9.
- Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A, Fourrey S, Lacroux A, Papoz L. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liées à l'Âge (POLA) study. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1463-8.
- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The Pathologies Oculaires Liées à l'Âge (POLA) study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(8):1031-5.
- Desmettre T, Cohen SY, Mordon S. Thérapie photodynamique et DMLA en 2000. *J Fr Ophtalmol* 2001;24(1):82-93.
- EDCC Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111(1):104-9.
- EDCC Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1992;110(12):1701-8.

- Esmail N, Walker M. *Waiting your turn: hospital waiting lists in Canada* (12<sup>e</sup> édition), 2002. The Fraser Institute. Vancouver, Canada. Disponible : <http://www.fraserinstitute.ca/shared/readmore.asp?sNav=pb&id=413> (consulté le 2 août 2004).
- Essex RW, Qureshi SH, Cain MS, Harper CA, Guymer RH. Photodynamic therapy in practice: a review of the results of the first 12 months experience with verteporfin at the Royal Victorian Eye and Ear Hospital. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31(6):476-81.
- Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991;53(Suppl 1):314S-21S.
- Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology* 2003;110(5):979-86.
- Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22(2):143-52.
- Fine AM, Elman MJ, Ebert JE, Prestia PA, Starr JS, Fine SL. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986;104(4):513-4.
- Fine BS, Yanoff M. *Ocular Histology. A Text and Atlas*. 2<sup>e</sup> éd. Hagerstown, MD : Harper and Row; 1979.
- Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2000;342(7):483-92.
- Flaxel CJ. Use of radiation in the treatment of age-related macular degeneration. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15(4):437-44.
- Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, DC : National Academy Press; 2002.
- Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*. Washington, DC : National Academy Press; 2000.
- Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999; 106(6):1049-55.
- Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(5):667-73.
- Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Age-related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(4):422-5.

- Green WR. Clinicopathologic studies of treated choroidal neovascular membranes. A review and report of two cases. *Retina* 1991;11(3):328-56.
- Guyer DR. Age-related macular degeneration, 1997. Disponible : <http://www.vrmny.com/AMD.htm> (consulté le 2 août 2004).
- Hamdi HK, Kenney C. Age-related macular degeneration: a new viewpoint. *Front Biosci* 2003; 8:e305-14.
- Hamdi HK, Reznik J, Castellon R, Atilano SR, Ong JM, Udar N, et al. Alu DNA polymorphism in ACE gene is protective for age-related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295(3):668-72.
- Harasymowycz P, Kamdeu Fansi AA. Le dépistage du glaucome primitif à angle ouvert : mise à jour. Rapport préliminaire remis à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Montréal : AETMIS; 2003.
- Hart PM, Chakravarthy U, Mackenzie G, Chisholm IH, Bird AC, Stevenson MR, et al. Visual outcomes in the subfoveal radiotherapy study: a randomized controlled trial of teletherapy for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120(8):1029-38.
- Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7(7):833-9.
- Heier JS, Greene WL, rhuFab Study Group. RhuFabV2 (an anti-VEGF antibody fragment) in neovascular AMD: safety and tolerability of multiple intravitreal injections. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. Fort Lauderdale, USA, mai, 2002. Abstract 2520.
- Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the human eye. An atlas and textbook.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 1971.
- Holz FG, Bindewald A, Schutt F, Specht H. Intraocular microablation of choroidal tissue by a 308 nm AIDA excimer laser for RPE-transplantation in patients with age-related macular degeneration. *Biomed Tech (Berl)* 2003;48(4):82-5.
- Holz FG, Piguet B, Minassian DC, Bird AC, Weale RA. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1994;117(1):19-23.
- Hooper CY, Guymer RH. New treatments in age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31(5):376-91.
- Hunt DW, Margaron P. Status of therapies in development for the treatment of age-related macular degeneration. *IDrugs* 2003;6(5):464-9.
- Husain D, Kramer M, Kenny AG, Michaud N, Flotte TJ, Gragoudas ES, Miller J. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2322-31.

- Institut de la statistique du Québec. Perspectives démographiques Québec et régions, 2001-2051, édition 2003. Québec : ISQ; 2003. Disponible : [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/persp\\_poplt/pers2001-2051/index.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/persp_poplt/pers2001-2051/index.htm) (consulté le 2 août 2004).
- Institut de la statistique du Québec. Espérance de vie à la naissance et à 65 ans selon le sexe, Québec, 1970-1972 à 2000-2002. Québec : ISQ; 2002. Disponible : [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn\\_deces/4p1.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn_deces/4p1.htm) (consulté le 2 août 2004).
- Ip M, Kroll A, Reichel E. Transpupillary thermotherapy. *Semin Ophthalmol* 1999;14(1):11-8.
- Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Attebo K. Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountains Eye Study. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(1):58-64.
- JAT Study Group. Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003;136(6):1049-61.
- Jennings BJ, Mathews DE. Adverse reactions during retinal fluorescein angiography. *J Am Optom Assoc* 1994;65(7):465-71.
- Jialal I, Traber M, Devaraj S. Is there a vitamin E paradox? *Curr Opin Lipidol* 2001;12(1):49-53.
- Johnson RN, McDonald HR, Schatz H. Rash, fever, and chills after intravenous fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 1998;126(6):837-8.
- Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87(4):462-8.
- Kaven C, Spraul CW, Zavazava N, Lang GK, Lang GE. Thalidomide and prednisolone inhibit growth factor-induced human retinal pigment epithelium cell proliferation in vitro. *Ophthalmologica* 2001;215(4):284-9.
- Kimura K, Isashiki Y, Sonoda S, Kakiuchi-Matsumoto T, Ohba N. Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(6):769-73.
- Kirwan JF, Constable PH, Murdoch IE, Khaw PT. Beta irradiation: new uses for an old treatment: a review. *Eye* 2003;17(2):207-15.
- Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2237-41.
- Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(12):1646-51.
- Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1994;112(7):932-7.

- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998a; 116(4):506-13.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998b;147(2):103-10.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104(1):7-21.
- Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 1995;102(3):371-81.
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43.
- Kobayashi H, Kobayashi K. Age-related macular degeneration: long-term results of radiotherapy for subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 2000;130(5):617-35.
- Kramer M, Miller JW, Michaud N, Moulton RS, Hasan T, Flotte TJ, Gragoudas ES. Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology* 1996;103(3):427-38.
- Kubota A, Ohji M, Kusaka S, Hayashi A, Hosohata J, Fujikado T, Tano Y. Evaluation of the peripheral visual field after foveal translocation. *Am J Ophthalmol* 2001;132(4):581-4.
- Kuzniarz M, Mitchell P, Flood VM, Wang JJ. Use of vitamin and zinc supplements and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9(4):283-95.
- Kvanta A, Shen WY, Sarman S, Seregard S, Steen B, Rakoczy E. Matrix metalloproteinase (MMP) expression in experimental choroidal neovascularization. *Curr Eye Res* 2000; 21(3):684-90.
- Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 1991;98(7):1139-42.
- Lacour M, Kiilgaard JF, Nissen MH. Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging* 2002;19(2):101-33.
- Lambert V, Munaut C, Jost M, Noël A, Werb Z, Foidart JM, Rakic JM. Matrix metalloproteinase-9 contributes to choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2002;161(4):1247-53.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146(4):473-81.
- Lee IM. Antioxidant vitamins in the prevention of cancer. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111(1):10-5.

- Lee PP, Feldman ZW, Ostermann J, Brown DS, Sloan FA. Longitudinal prevalence of major eye diseases. *Arch Ophthalmol* 2003;121(9):1303-10.
- Lees M, Davey P, Aldridge G, Schulz M, Aristides M. Economic evaluation of photodynamic therapy with verteporfin for predominantly classic, subfoveal CNV secondary to age-related macular degeneration. ISPOR Seventh Annual International Meeting, 19-22 mai, 2002, Arlington, VA : 248.
- Leu ST, Batni S, Radeke MJ, Johnson LV, Anderson DH, Clegg DO. Drusen are cold spots for proteolysis: expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor proteins in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2002;74(1):141-54.
- Lin SC, Lin CP, Feld JR, Duker JS, Puliafito CA. The photodynamic occlusion of choroidal vessels using benzoporphyrin derivative. *Curr Eye Res* 1994;13(7):513-22.
- Liu M, Regillo CD. A review of treatments for macular degeneration: a synopsis of currently approved treatments and ongoing clinical trials. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(3):221-6.
- Lopez-Saez MP, Ordoqui E, Tornero P, Baeza A, Sainza T, Zubeldia JM, Baeza ML. Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 1):428-30.
- Maguire MG, Fine SL, Maguire SA. Results of the age-related macular degeneration and thalidomide study (AMDATS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001(42):S233.
- Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31(5):359-73.
- Marcus DF, Bovino JA, Williams D. Adverse reactions during intravenous fluorescein angiography. *Arch Ophthalmol* 1984;102(6):825.
- Marcus DM, Maguire MG, Maguire AM, Fine SL. The age-related macular degeneration radiotherapy trial: baseline characteristics. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Fort-Lauderdale, USA, mai 2002. Abstract 1207.
- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, Klein BE, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M, Palta M. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol* 1995;113(12):1518-23.
- Margherio RR, Margherio AR, DeSantis ME. Laser treatments with verteporfin therapy and its potential impact on retinal practices. *Retina* 2000;20(4):325-30.
- Mauget-Faysse M, Coquard R, Francois-Maury C, Milea D, Chiquet C, Martin P et al. Radiothérapie dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge : facteurs de risque de survenue des complications, prévention et traitement des effets secondaires. *J Fr Ophtalmol* 2000;23(2):127-36.
- Mayne ST. Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. *FASEB J* 1996;10(7):690-701.

- McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1455-62.
- McLauchlan R, Waterman H, Waterman C, Hillier V, Dodd C. Ethnic variation in fluorescein angiography induced nausea and vomiting. *Eye* 2001;15(Ptie 2):159-62.
- Meads C, Salas C, Roberts T, Moore D, Fry-Smith A, Hyde C. Clinical effectiveness and cost utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration. West Midlands Health Technology Assessment Group, Birmingham, Angleterre : University of Birmingham; 1997.
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Photodynamic therapy with verteporfin for macular degeneration. Assessment report. Canberra, Australie : MSAC; 2001.
- Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995;120(6):757-66.
- Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117(9):1161-73.
- Miller JW, Walsh AW, Kramer M, Hasan T, Michaud N, Flotte TJ, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995;113(6):810-8.
- Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002a;109(6):1092-7.
- Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002b;120(10):1357-63.
- Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105(8):1359-63.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102(10):1450-60.
- Mitra RA, Singerman LJ. Recent advances in the management of age-related macular degeneration. *Optom Vis Sci* 2002;79(4):218-24.
- MPS Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):741-7.
- MPS Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996;114(4):400-12.

- MPS Group. Evaluation of argon green vs krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study (MPS) Group. Arch Ophthalmol 1994;112(9):1176-84.
- MPS Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1991;109(8):1109-14.
- MPS Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1990;108(6):825-31.
- MPS Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1986;104(4):503-12.
- Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchell P, McCarty CA, Taylor HR. Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. Ophthalmology 2004;111(6):1176-82.
- National Eye Institute. Submacular Surgery Trials (SST). Bethesda, MD : NEI. Disponible : <http://www.nei.nih.gov/neitrials/static/study52.asp> (consulté le 2 août 2004).
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. Technical appraisal guidance. NICE : Londres, Royaume-Uni; 2003.
- Newsom RS, McAlister JC, Saeed M, McHugh JD. Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol 2001;85(2):173-8.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996a;334(18):1150-5.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst 1996b;88(21):1550-9.
- Ordre des optométristes du Québec. Une vision globale intéressante mais inadaptée au secteur oculo-visuel. Recommandations et commentaires relatifs au deuxième rapport ministériel sur les professions de la santé et des relations humaines intitulé « Une vision renouvelée du système professionnel en santé et en relations humaines ». Québec; 2002. Disponible : <http://www.ooq.org/communication/GTMrap.pdf> (consulté le 2 août 2004).
- Ordre des optométristes du Québec. Pour des services optométriques efficaces et de qualité : un nouveau cadre organisationnel à la mesure des nouvelles réalités. Québec; 2001. Disponible : <http://www.ooq.org/communication/GTMMemoire7.pdf> (consulté le 2 août 2004).

- Organisation mondiale de la santé (OMS). Cécité : Vision 2020 – Initiative mondiale pour l'élimination de la cécité évitable (1), 2000. Disponible : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs213/fr/> (consulté le 2 août 2004).
- Organisation mondiale de la santé (OMS). Cécité et la déficience visuelle, partie IV: aspects socio-économiques, 1997. Disponible : <http://www.who.int/docstore/bulletin/bu1094.pdf>.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). The International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM), 1977. Disponible : <http://www.cdc.gov/nchs/about/otheract/icd9/abticd9.htm> (consulté le 2 août 2004).
- Pacurariu RI. Low incidence of side effects following intravenous fluorescein angiography. *Ann Ophthalmol* 1982;14(1):32-6.
- Palozza P, Calviello G, Serini S, Maggiano N, Lanza P, Ranelletti FO, Bartoli GM. Beta-carotene at high concentrations induces apoptosis by enhancing oxy-radical production in human adenocarcinoma cells. *Free Radic Biol Med* 2001;30(9):1000-7.
- Palozza P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev* 1998;56(9):257-65.
- Patrick L. Beta-carotene: the controversy continues. *Altern Med Rev* 2000;5(6):530-45.
- Patterson RE, White E, Kristal AR, Neuhouser ML, Potter JD. Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 1997;8(5):786-802.
- PTMD Study Group. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Arch Ophthalmol* 1997;115(7):865-72.
- QLT Inc. Visudyne®: Approval Status. Vancouver, BC; 2004. Disponible : <http://www.qltinc.com/Qtinc/main/mainpages.cfm?InternetPageID=75> (consulté le 2 août 2004).
- RAD Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration Study Group. Ophthalmology* 1999;106(12):2239-47.
- Ranson NT, Danis RP, Ciulla TA, Pratt L. Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2002;86(5):527-9.
- Raz I, Karsai D, Katz M. The influence of zinc supplementation on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Res* 1989;11(2):73-9.
- Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106(10):1908-14.
- Rivellèse MJ, Baumal CR. Photodynamic therapy of eye diseases. *J Ophthalmic Nurs Technol* 2000;19(3):134-41.

- Roodhooft J. No efficacious treatment for age-related macular degeneration. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2000;276:83-92.
- Rulon LL, Robertson JD, Lovell MA, Deibel MA, Ehmann WD, Markesber WR. Serum zinc levels and Alzheimer's disease. *Biol Trace Elem Res* 2000;75(1-3):79-85.
- Schachat A, VIP Study Group. Visual outcomes in patients with occult but no classic choroidal neovascularisation (CNV): Rationale for the Visudyne in Occult CNV (VIO) Trial. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Fort Lauderdale, USA, mai 2001.
- Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45(3):195-214.
- Schuchard RA. Validity and interpretation of Amsler grid reports. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):776-80.
- Scott LJ, Goa KL. Verteporfin. *Drugs Aging* 2000;16(2):139-48.
- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1191-9.
- Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):199-206.
- Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;276(14):1141-6.
- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 1994;272(18):1413-20.
- Seigel D. AREDS investigators distort findings. *Arch Ophthalmol* 2002;120(1):100-1.
- Sharma S, Bakal J, Oliver-Fernandez A, Blair J. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of an effectiveness study. *Arch Ophthalmol* 2004;122(6):853-6.
- Sharma S. Update in retina: photodynamic therapy for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2001;36(1):7-10.
- Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Shah GK. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108(11):2051-9.
- Sharma S, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Snow K, Brown H, Hollands H. Converting visual acuity to utilities. *Can J Ophthalmol* 2000;35(5):267-72.
- Shuler MF, Borrillo JL, Ho AC. Photodynamic therapy update. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(3):202-6.

- Sickenberg M. Early detection, diagnosis and management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: the role of ophthalmologists. *Ophthalmologica* 2001;215(4):247-53.
- Smiddy WE, Fine SL, Quigley HA, Hohman RM, Addicks EA. Comparison of krypton and argon laser photocoagulation. Results of stimulated clinical treatment of primate retina. *Arch Ophthalmol* 1984;102(7):1086-92.
- Smith DH, Fenn P, Drummond M. Cost effectiveness of photodynamic therapy (PTD) with verteporfin in the UK. ISPOR Seventh Annual International Meeting, Arlington, VA, mai 2002: 247.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108(4):697-704.
- Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106(4):761-7.
- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13(4):322-38.
- Soubrane G, Souied E, Haddad W, Razavi S, Roquet W, Coscas G. Thérapeutiques alternatives des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol* 2003;26(8):876-8.
- Soubrane G. Thérapie photodynamique des néovaisseaux choroïdiens. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24(4):411-3.
- Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001;85(4):483-95.
- Soubrane G, Kuhn D, Oubraham H, Quaranta M, Coscas G. Recent therapies for age-related macular degeneration. *J Soc Biol* 2001;195(2):115-8.
- Souied E, Kaplan J, Coscas G, Soubrane G. DMLA et génétique. *J Fr Ophtalmol* 2001;24(8):875-85.
- Souied EH, Ducroq D, Rozet JM, Gerber S, Perrault I, Munnich A, et al. ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(1):244-7.
- Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125(3):353-9.
- Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110(8):1517-25.

- SST Group. Submacular Surgery Trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes Submacular Surgery Trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol* 2000a;130(4):387-407.
- SST Group. Submacular Surgery Trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: II. Quality of life outcomes Submacular Surgery Trials pilot study report number 2. *Am J Ophthalmol* 2000b; 130(4):408-18.
- Steinmetz RL, Haimovici R, Jubb C, Fitzke FW, Bird AC. Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with age-related Bruch's membrane change. *Br J Ophthalmol* 1993;77(9):549-54.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347(9004):781-6.
- Tano Y, JAT Study Group. The Japanese AMD Trial (JAT): preliminary results of verteporfin therapy in Japanese age-related macular degeneration patients. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Fort Lauderdale, USA, mai 2002.
- TAP and VIP Study Group. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002;22(1):6-18.
- TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-45.
- Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325(7354):11.
- Thach AB, Sipperley JO, Dugel PU, Sneed SR, Park DW, Cornelius J. Large-spot size transpupillary thermotherapy for the treatment of occult choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003;121(6):817-20.
- The Medical Letter. Antioxidant vitamins and zinc for macular degeneration. *Med Lett Drugs Ther* 2003;45(1158):45-6.
- The Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM). Photodynamic therapy for age-related macular degeneration. SMM-report n° 3/2000. Oslo, Norvège. Disponible : [http://www.oslo.sintef.no/smm/Publications/Engsmdrag/photodynamic\\_therapy\\_for\\_age.htm](http://www.oslo.sintef.no/smm/Publications/Engsmdrag/photodynamic_therapy_for_age.htm) (consulté le 2 août 2004).
- Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994; 101(8):1384-96.

- Thumann G, Aisenbrey S, Schraermeyer U, Lafaut B, Esser P, Walter P, Bartz-Schmidt KU. Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 2000;118(10):1350-5.
- Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2004a;122(5):750-7.
- Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BE, Smith W, De Jong PT. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004b;111(7):1280-7.
- Toth CA, Freedman SF. Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes. *Retina* 2001;21(4):293-303.
- Tuo J, Bojanowski CM, Chan CC. Genetic factors of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2004;23(2):229-49.
- van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003a;44(9):3771-7.
- van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2003b;121(4):519-26.
- VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;148(2):204-14.
- Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1193-6.
- Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995a;142(4):404-9.
- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Lafaut B, Esser P, Walter P, Bartz-Schmidt KU. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995b;102(2):205-10.
- Vingerling JR, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev* 1995c;17(2):347-60.
- VIP 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(5):541-60.
- Wall M, May DR. Threshold Amsler grid testing in maculopathies. *Ophthalmology* 1987;94(9):1126-33.

- Wang F, Tielsch JM, Ford DE, Quigley HA, Whelton PK. Evaluation of screening schemes for eye disease in a primary care setting. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5(2):69-82.
- Wang JJ, Foran S, Smith W, Mitchell P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5):658-63.
- Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinare J, Heath CW. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000;152(2):149-62.
- Weinberg RB, VanderWerken BS, Anderson RA, Stegner JE, Thomas MJ. Pro-oxidant effect of vitamin E in cigarette smokers consuming a high polyunsaturated fat diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(6):1029-33.
- West S, Vitale S, Hallfrisch J, Munoz B, Muller D, Bressler S, Bressler NM. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1994; 112(2):222-7.
- Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116(4):514-20.
- Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, Zang E. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93(5):611-7.
- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):154-60.
- Zanlonghi X. Conduite de véhicules et handicap visuel : aspects fonctionnels. Disponible : [http://www.ophtalmo.net/bv/GP/IndexGP/G/CONDUITE/path\\_et\\_cond.htm](http://www.ophtalmo.net/bv/GP/IndexGP/G/CONDUITE/path_et_cond.htm) (consulté le 2 août 2004).

*Agence d'évaluation  
des technologies  
et des modes  
d'intervention en santé*

Québec 