



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE  
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



Ministère de  
l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche  
Scientifique  
Université de Constantine 3  
Faculté de Médecine

وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
جامعة قسنطينة 3  
جامعة الطب

## THÈSE

Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Ophtalmologie

# EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU RANIBIZUMAB DANS LES NÉOVAISSEaux CHOROÏDIENS SECONDAIRES AU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE DANS L'EST ALGERIEN.

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine Belgacem BENSMINE  
Le : 29septembre 2021

Par

**BENLARIBI Meriem épouse TIBAH**  
Maitre-assistante en Ophtalmologie  
CHU Constantine

Devant le Jury composé de :

<b>MERAD BOUDIA Zahida</b>	Présidente	Professeur	Faculté de Médecine de Blida
<b>TIAR Malika</b>	Directrice	Professeur	Faculté de Médecine d'Alger
<b>BOUSSOUF Nadir</b>	Membre	Professeur	Faculté de Médecine de Constantine
<b>BOULANEB Faouzia</b>	Membre	Professeur	Faculté de Médecine d'Annaba
<b>DJABOUR Mustapha</b>	Membre	Professeur	Faculté de Médecine d'Alger

Année universitaire : 2020/2021





REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE  
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



Ministère de  
l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche  
Scientifique  
Université de Constantine 3  
Faculté de Médecine

وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
جامعة قسنطينة 3  
جامعة الطب

N° d'Ordre 25/6275

THÈSE

Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Ophtalmologie

**EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU RANIBIZUMAB DANS LES  
NÉOVAISSEaux CHOROÏDIENS SECONDAIRES AU  
PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE DANS L'EST ALGERIEN.**

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine Belgacem BENSMINE  
Le : 29septembre 2021

Par

**BENLARIBI Meriem épouse TIBAH**  
Maitre-assistante en Ophtalmologie  
CHU Constantine

Devant le Jury composé de :

<b>MERAD BOUDIA Zahida</b>	Présidente	Professeur	Faculté de Médecine de Blida
<b>TIAR Malika</b>	Directrice	Professeur	Faculté de Médecine d'Alger
<b>BOUSSOUF Nadir</b>	Membre	Professeur	Faculté de Médecine de Constantine
<b>BOULANEB Faouzia</b>	Membre	Professeur	Faculté de Médecine d'Annaba
<b>DJABOUR Mustapha</b>	Membre	Professeur	Faculté de Médecine d'Alger

**Année universitaire : 2020/202**



# **REMERCIEMENTS**



*Je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la  
patience d'achever ce modeste travail.*

*A notre Présidente de jury*

***Madame le Professeur MERAD BOUDIA Zahida***

*Professeur, Chef de Service d'Ophtalmologie au CHU Frantz Fanon Blida*

*Je souhaite tout d'abord vous remercier, de me faire l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse ;*

*Je vous remercie d'avoir enrichie mes connaissances, de m'avoir accompagnée durant mes années de résidanat. C'est auprès de vous que j'ai appris la prise en charge chirurgicale des cataractes congénitales, à réaliser mes premières panphotocoagulation rétinienne et capsulotomie au laser Yag ;*

*Votre rigueur au bloc et en consultation sont un exemple à suivre ;*

*Que ce travail soit l'expression de ma gratitude et mon admiration pour ce que vous faites dans ce domaine.*

*A Ma Directrice de thèse*

***Madame Le Professeur TIAR Malika***

*Je voudrais tout d'abord vous remercier grandement, pour toute votre aide. Je suis très ravie d'avoir travaillé en votre compagnie. Outre votre appui scientifique, vous étiez toujours là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse et même dans mon travail quotidien.*

*Ce sujet passionnant a pu murir tout au long de ces cinq ans grâce à vous ; j'ai eu la chance de pouvoir travailler sur ce sujet à vos côtés ;*

*Merci d'avoir encouragé mes idées et d'être disponible malgré la conjoncture actuelle et la distance ;*

*Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts durant mes années de résidanat dans le service que vous dirigiez ; vous étiez toujours disponible et à l'écoute ;*

*J'ai tant appris auprès de vous depuis la lampe à fente jusqu'à mes premiers pas dans la chirurgie. Vous m'avez transmis votre passion pour les pathologies rétiniennes, tumorales et glaucomateuses. C'est à vos côtés que j'ai appris les premières bases d'interprétation des relevés OCT. Ces années riches en découvertes resteront longtemps gravées dans ma mémoire, tout comme les croquis et algorithmes de prise en charge que vous nous faisiez en consultation pour mieux consolider nos connaissances. Autant de trésors qui me seront, sans doute, utiles durant ma vie professionnelle.*

*Que vous trouverez ici toute la reconnaissance et la gratitude de ce que j'ai appris grâce à vous.*

*A Monsieur*

***Le Professeur BOUSSOUF Nadir***

*Professeur, Chef de Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive au CHU  
Constantine*

*Je vous suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail ;*

*Vos connaissances en méthodologie, votre ouverture d'esprit, votre gentillesse, votre  
enthousiasme et votre bonne humeur sont autant d'éléments qui contribuent au formidable  
dynamisme de Votre équipe ;*

*Merci pour votre disponibilité, et pour vos précieux conseils lors de l'exploitation des  
résultats de cette étude ;*

*Veillez agréer mon profond respect.*

*A Madame*

***Le Professeur BOULANEB Faouzia***

*Professeur, Chef de Service d'Ophtalmologie au CHU Annaba*

*Merci de m'avoir fait l'honneur d'être un membre de mon jury ;*

*Je tiens à vous exprimer ma plus profonde reconnaissance, pour votre aide, votre soutien  
permanant et encouragement incessant, vous étiez toujours à l'écoute ;*

*Votre goût du travail et de l'effort, votre sens de la persévérance et de la volonté sont  
tellement contagieux ;*

*Veillez accepter Madame ma profonde gratitude.*

*A Monsieur,*

***Le Professeur DJABOUR Mustapha***

*Professeur, Chef de Service d'Ophtalmologie au CHU Bab El Oued*

*Toute ma gratitude pour votre participation à ce jury ;*

*Votre enthousiasme, votre bonne humeur sont très agréables ;*

*Vos qualités pédagogiques sont fascinantes ;*

*La rétine étant votre cheval de bataille, votre avis m'a été très précieux ;*

*Veillez accepter mon profond respect.*

*Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance aux Docteurs : **Benchiheub. MK, Benhadid. S, Benmoussa. S, Deghbouche. M, Denia. S, Hidouci. O, Kebbabi. M et Oubira. F**, d'avoir contribués à ce travail.*

*Je tiens à remercier vivement mon maitre de stage, le Professeur **Eric Souied** Chef de service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier-intercommunal de Créteil Paris Est, pour son accueil durant mon stage, le temps passé ensemble et le partage de son expertise au quotidien. Grâce aussi à sa confiance j'ai pu m'accomplir totalement dans mes missions. Il fut d'une aide précieuse.*

*La rencontre des ophtalmologistes brillants : **Le Pr Salomon Yve Cohen, les Drs Jean-Louis Bacquet, Alexandra Mouallem-Beziere, Alexandra Miere, Ala El Amine, Hassiba Oubraham, Pierre Sustronck, David Sayag et Joel Uzzan**, m'a permis d'aiguiser mes connaissances et ma curiosité scientifique dans un domaine qui me passionne.*

*J'adresse mes remerciements à Monsieur le Doyen de la faculté de Médecine le Professeur **Bouzitouna. M** et ses collaborateurs : **Pr Fendri. HA et Pr Bensaci.S** ; ainsi que l'ensemble du personnel de la faculté de Médecine, pour leurs encouragements prodigués et les opportunités qu'ils m'ont offerts.*

*Je souhaite remercier spécialement l'ensemble de l'équipe du service d'ophtalmologie du CHU Constantine : ophtalmologistes, médecins généralistes, orthoptiste, secrétaires médicales et paramédicaux qui ont contribué de loin ou de près à ce travail.*

*Un remerciement particulier aux Responsables de la pharmacie hospitalière du CHU Constantine ; Mademoiselle **Guemired. F** et Madame **Chellali. K**, pour la disponibilité, le temps passé, les encouragements et la bonne humeur. Sans vous rien n'aurait été possible.*

*Un grand merci au Professeur **Cehad. S**, Chef de Service de Dermatologie et au Professeur **Beddar**, Chef du laboratoire d'anatomie-pathologique du CHU Constantine ainsi que leurs équipes respectives, sans vos collaborations ce travail n'a pu voir le jour.*

***A mes patients qui ont permis la concrétisation de ce travail ;***

***Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.***

*Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à terme.*

# **DEDICACES**

*A mes très chers parents,*

*Pour leur amour et soutien permanent*

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance*

*A Mon cher mari,*

*Qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles*

*A ma fille adorée Nourane Aylene et mes nièces*

*A mon frère et mes deux sœurs,*

*Qui m'ont chaleureusement supportés et encouragés tout au long de ma vie.*

*A mes belles-sœurs et mon beau-frère*

*A Mes amies Sana, Imene, Saliha et Assia*

*Qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail*

*A toute ma famille et mes amis*

*A tous ceux que j'aime*

*Merci d'être toujours là pour moi...*

# TABLES DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>V</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>XI</b>
<b>INTRODUCTION :.....</b>	<b>3</b>
<b>PARTIE THEORIQUE .....</b>	<b>8</b>
<b>1 DONNEES HISTORIQUES ET DESCRIPTION DES STRIES ANGIOÏDES SECONDAIRES AU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE.....</b>	<b>10</b>
1.1 Historique : .....	10
1.2 Épidémiologie :.....	12
1.3 Mécanisme physiopathogénique et génétique moléculaire du PXE :.....	13
1.4 Classification génétique du PXE :.....	16
1.5 Pathogénèse des NVC au cours du PXE :.....	17
1.5.1 La néovascularisation choroïdienne dans le PXE : .....	19
1.5.2 VEGF et rétine :.....	20
1.6 Histologie :.....	23
1.7 Diagnostic : .....	24
1.7.1 Manifestations oculaires :.....	24
1.7.1.1 La peau d'orange :.....	24
1.7.1.2 Les stries angioïdes (SA) : .....	25
1.7.1.3 La néovascularisation choroïdienne (NVC) :.....	27
1.7.1.4 Les « pattern » dystrophies : .....	28
1.7.1.5 L'atrophie chorioretinienne :.....	29
1.7.1.6 Drusen de la tête du nerf optique : .....	30
1.7.1.7 Les comètes périphériques et les lésions en queue de comète :.....	31
1.7.1.8 La fibrose sous-rétinienne :.....	32
1.7.1.9 Les taches blanches hyperfluorescentes :.....	33
1.7.1.10 La rétinopathie aigue dans le PXE :.....	33
1.7.1.11 Les pseudo-drusen réticulés : .....	34
1.7.2 Manifestations systémiques :.....	35
1.7.2.1 La peau et les muqueuses :.....	35
1.7.2.2 Le système cardiovasculaire : .....	36
1.7.2.3 Les Calcifications des organes : .....	38
1.7.2.4 Les Manifestations gastro-intestinales :.....	40
1.7.2.5 L'Atteinte gynécologique et obstétricale : .....	40
1.7.3 Imageries oculaires :.....	41
1.7.3.1 L'angiographie à la fluorescéine (AF) : .....	41
1.7.3.2 Le fond d'œil en autofluorescence FAF : .....	42

1.7.3.3	L'angiographie au vert d'indocyanine : ICGA.....	42
1.7.3.4	La Tomographie par cohérence optique en Spectral domaine (OCT-SD) : 43	
1.7.3.5	La Tomographie par cohérence optique Swept source (OCT- Swept source) : 48	
1.7.3.6	L'angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A) :.....	49
1.8	Critères diagnostiques.....	49
1.8.1	Des critères diagnostiques majeurs : .....	50
1.8.1.1	Dermatologique.....	50
1.8.1.2	Ophthalmologique :.....	50
1.8.1.3	Génétique : .....	51
1.8.2	Des critères diagnostiques mineurs : .....	51
1.8.2.1	Ophthalmologique.....	51
1.8.2.2	Génétique .....	51
1.8.3	Les exigences pour le diagnostic de PXE :.....	51
1.8.3.1	Diagnostic définitif est défini par :.....	51
1.8.3.2	Diagnostic probable est défini par :.....	51
1.8.3.3	Diagnostic possible est défini par : .....	51
1.9	Histoire naturelle et évolution des stries angioïdes liées au PXE.....	52
1.10	Diagnostic différentiel.....	53
1.10.1	Le diagnostic différentiel des stries angioïdes :.....	53
1.10.2	Le diagnostic différentiel de la dégénérescence maculaire : .....	54
<b>2</b>	<b>TRAITEMENT.....</b>	<b>55</b>
2.1	Traitement préventif et conseils :.....	55
2.2	La photocoagulation thermique au laser :.....	56
2.3	La thérapie transpupillaire (TTT) :.....	56
2.4	La photothérapie dynamique à la vertéporfine (PDT) :.....	57
2.5	La chirurgie du NVC : .....	58
2.6	Les injections intravitréennes d'anti-VEGF :.....	58
2.6.1	Les anti-VEGF les plus utilisés :.....	59
2.6.1.1	Anticorps monoclonal : Bevacizumab : .....	59
2.6.1.2	Fragment de liaison à l'antigène : le Ranibizumab :.....	59
2.6.1.3	Récepteur soluble : Aflibercept :.....	60
2.6.2	Les différents régimes et résultats thérapeutiques des études sur les IVT d'anti-VEGF :.....	63
2.6.2.1	Régimes thérapeutiques : .....	63
2.6.2.2	Résultats thérapeutiques des IVT d'anti-VEGF : .....	65
	<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>79</b>
<b>1</b>	<b>MATERIEL ET METHODES :.....</b>	<b>73</b>
1.1	Le type de l'étude :.....	73
1.2	La population de l'étude : .....	73
1.3	Le déroulement de l'étude :.....	74
1.3.1	La visite initiale : .....	74
1.3.2	Le protocole thérapeutique :.....	78

1.3.3	Suivi post-injection intravitréenne de Ranibizumab (IVTR) : .....	79
1.4	Les critères de jugement : .....	81
1.4.1	Un critère de jugement principal : .....	81
1.4.2	Les critères de jugement secondaires : .....	82
1.4.2.1	Anatomiques : .....	82
1.4.2.2	L'exposition au traitement : .....	82
1.5	Le recueil des données : .....	83
1.6	Le plan d'analyse : .....	84
1.6.1	L'analyse des variables : .....	84
1.6.2	L'analyse statistique : .....	85
1.7	Techniques de recherche documentaire : .....	85
<b>2</b>	<b>RESULTATS : .....</b>	<b>90</b>
2.1	Les caractéristiques épidémiologiques des patients : .....	90
2.1.1	Répartition selon l'origine géographique : .....	95
2.1.2	Répartition selon l'âge : .....	95
2.1.3	Répartition selon le sexe : .....	96
2.1.4	Latéralité de la néovascularisation choroïdienne active : .....	96
2.1.5	Le motif de consultation : .....	97
2.2	Les caractéristiques cliniques des patients en pré-injection intravitréenne de Ranibizumab : .....	98
2.2.1	L'acuité visuelle initiale : .....	98
2.2.2	Anomalies rétinienne à la biomicroscopie postérieure (analyse de la population yeux): .....	99
2.2.2.1	Lésions élémentaires : .....	99
2.2.2.2	Signes exsudatifs : .....	99
2.2.3	Les caractéristiques angiographiques (analyse de la population yeux) : .....	100
2.2.4	Les caractéristiques en tomographie par cohérence optique (analyse de la population yeux) : .....	101
2.2.4.1	Les modifications liées au PXE : .....	101
2.2.4.2	Les modifications exsudatives : .....	102
2.3	Résultats post-injection intravitréenne de Ranibizumab : .....	104
2.3.1	L'efficacité : .....	104
2.3.1.1	La bilatéralisation (analyse de la population patients) : .....	104
2.3.1.2	Les modifications fonctionnelles après les injections intravitréennes de Ranibizumab (analyse de la population yeux) : .....	105
2.3.1.3	Les modifications anatomiques après les injections intravitréennes de Ranibizumab (analyse de la population yeux) : .....	111
2.3.2	L'exposition au traitement par Ranibizumab (analyse de la population yeux) : 114	
2.3.3	La tolérance des injections intravitréenne de Ranibizumab .....	114
2.4	Etude analytique des résultats : .....	114
2.4.1	Comparaison entre les sous-groupes naïf et prétraité : .....	114
2.4.2	Biomarqueurs de récupération visuelle : .....	118
<b>3</b>	<b>DISCUSSION : .....</b>	<b>122</b>
3.1	Caractéristiques épidémiologiques des populations .....	122
3.1.1	L'âge .....	123

3.1.2	Le sexe :.....	124
3.1.3	La latéralité de la néovascularisation choroïdienne active :.....	124
3.2	Les caractéristiques cliniques des patients en pré-injection intravitréenne de Ranibizumab :.....	125
3.2.1	Acuité visuelle initiale.....	125
3.2.2	Lésions élémentaires à la biomicroscopie postérieure :.....	126
3.2.3	Les caractéristiques angiographiques :.....	126
3.2.4	Les caractéristiques en tomographie par cohérence optique :.....	127
3.2.4.1	Les modifications liées au PXE :.....	127
3.2.4.2	Les modifications exsudatives :.....	129
3.3	Résultats post-injection intravitréenne de Ranibizumab :.....	131
3.3.1	L'efficacité :.....	131
3.3.1.1	Les modifications fonctionnelles après les injections intravitréennes de Ranibizumab (analyse de la population yeux) :.....	131
3.3.1.2	Les modifications anatomiques après les injections intravitréennes de Ranibizumab (analyse de la population yeux) :.....	133
3.3.2	L'exposition au traitement par Ranibizumab (analyse de la population yeux) : 136	
3.3.3	La tolérance des injections intravitréenne de Ranibizumab (analyse de la population yeux) :.....	139
3.3.4	Les limites de notre étude :.....	142
<b>4</b>	<b>CAS CLINIQUES : .....</b>	<b>145</b>
	<b>CONCLUSION :.....</b>	<b>169</b>

**BIBLIOGRAPHIE :**

**ANNEXE A :**

**ANNEXE B :**

**Résumés:**

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ABCC6</b>	<i>ATP-binding cassette subfamily C number 6</i>	<b>ETDRS</b>	<i>Early treatment diabetic retinal study</i>
<b>AF</b>	Angiographie à la fluoresceine	<b>FAF</b>	Fond d'œil en autofluorescence Fundus autofluorescence
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché	<b>FIR</b>	Fluide intra-rétinien
<b>AMP</b>	Adénosine monophosphate	<b>FSR</b>	Fluide sous rétinien
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate	<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>AV</b>	Acuité visuelle	<b>GACI</b>	Calcifications artérielles généralisées infantile.
<b>AVC</b>	Accidents vasculaire cérébral	<b>GGCX</b>	Gamma-glutamyl carboxylase
<b>BMP</b>	Protéine de morphogénèse osseuse	<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>DEPR</b>	Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	<b>ICG</b>	Angiographie au vert d'indocyanine
<b>DMLA</b>	Dégénérescence maculaire liée à l'âge	<b>IRF</b>	<i>Intra retinal fluid</i> Fluide intra-rétinien
<b>EMC</b>	Epaisseur maculaire centrale	<b>IVT</b>	Injection intravitréenne
<b>E-NPPI</b>	Ectonucléotide pyrophosphatase phosphodiesterase	<b>IVTA</b>	Injection intravitréenne d'Aflibercept
<b>EPR</b>	Epithélium pigmentaire rétinien	<b>IVTB</b>	Injection intravitréenne de Bévacizumab

<b>IVTR</b>	Injection intravitréenne de Ranibizumab	<b>RPC</b>	Rétinophtographie couleur
<b>KD</b>	Kilodalton	<b>RUNX2</b>	<i>Runt-related transcription factor 2</i>
<b>Log</b>	Log angle minimal de résolution	<b>SA</b>	Stries angioïdes
<b>MAR</b>			
<b>LOXL</b>	La protéine Lysyl 1 de type oxydase	<b>SHE</b>	<i>Subretinal hyperreflective exudation</i>
<b>MAVC</b>	Meilleure acuité visuelle corrigée	<b>SRF</b>	<i>Sub retinal fluid</i> Fluide sous rétinien
<b>MB</b>	Membrane de Bruch	<b>TBA</b>	Taches blanches autofluorescentes
<b>MGP</b>	Protéine Gla matricielle	<b>TGF</b>	<i>Transforming growth factor</i>
<b>MMP</b>	Métalloprotéinase matricielle	<b>TTT</b>	Thermothérapie transpupillaire
<b>NVC</b>	Néovascularisation choroïdienne	<b>VEGF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<b>OCT-A</b>	L'angiographie par tomographie en cohérence optique	<b>VPF</b>	<i>Tumour Vascular Permeability Factor</i>
<b>OMIM</b>	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>		
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé		
<b>OVCR</b>	Occlusion de la veine centrale de la rétine		
<b>PDT</b>	Photothérapie dynamique		
<b>PRN</b>	<i>Pro re nata</i>		
<b>Pi</b>	Phosphate inorganique		
<b>PO</b>	Peau d'orange		
<b>PXE</b>	Pseudoxanthome élastique		

## LISTE DES FIGURES

- Fig. 1** Dessin original de la première description des stries angioïdes
- Fig. 2** Représentation schématique de l'hypothèse métabolique postulée du PXE
- Fig. 3** Synthèse systémique du pyrophosphate (PPi)
- Fig.4** Le rôle de la vitamine K dans l'activation des protéines- Gla
- Fig. 5** Modèle cellulaire préliminaire de calcification de la matrice extracellulaire dans PXE
- Fig. 6** Actions du VEGF sur l'endothélium vasculaire
- Fig. 7** Les effets du VEGF sur les différents types de cellules nerveuses
- Fig. 8** montage couleur des modifications du fond d'œil chez un patient atteint de SA sur PXE
- Fig. 9** Des stries angioïdes en toile d'araignée
- Fig. 10** Aspect d'un néovaisseau choroïdien de types 2 ou visible en OCT B-scan
- Fig. 11** Progression d'une dystrophie réticulée chez un enfant de 12 ans, évolution sur 9ans
- Fig.12** Différents aspects d'une atrophie de l'EPR dans le
- Fig.13** Drusen du nerf optique
- Fig. 14** Comètes, queues de comètes, stries angioïdes et peau d'orange chez deux patients atteints de pseudoxanthome
- Fig. 15** Fibrose sous-rétinienne
- Fig. 16** Taches blanches autofluorescentes
- Fig. 17** Phénotype rétinien d'un patient atteint de pseudoxanthome élastique et de rétinopathie aiguë
- Fig.18** Localisation des pseudo-drusen réticulés par rapport à la peau d'orange chez quatre patients d'âge différents atteints de PXE
- Fig. 19** Anomalies cutanées chez les patients atteints de PXE
- Fig. 20** Image reconstruite par résonance magnétique montrant un anévrisme sacculaire de l'artère rénale gauche
- Fig. 21** Images échographiques de foyers calcifiés dans plusieurs organes abdominaux
- Fig. 22** Caractéristiques angiographiques rétiniennes chez 6 yeux de 6 patients atteints de pseudoxanthome élastique (PXE) et un patient témoin normal

- Fig. 23** Modèle hypothétique du fond d'œil de patients atteints de PXE, avec les 3 zones suggérées centrées sur le pôle postérieur
- Fig. 24** les stries sont des interruptions avec l'épaississement et l'hyper réflectif de la membrane de Bruch (flèches)
- Fig. 25** OCT-SD : rupture de la membrane de Bruch chez un patient avec SA
- Fig. 26** Grande déhiscence de Membrane de Bruch chez une femme de 60 ans avec un pseudoxanthome élastique
- Fig. 27** OCT-SD des grandes déhiscences (4250  $\mu\text{m}$ ) dans la membrane de Bruch et des ondulations évoluant chez des patients présentant des stries angioïdes (SA)
- Fig. 28** Ondulation de la MB dans des yeux avec NVC secondaire à des stries angioïdes SA
- Fig. 29** SD-OCT des taches atrophiques chorioretiniennes périphériques chez deux patients atteints de PXE
- Fig. 30** DSR sans NVC chez une patiente atteinte de PXE
- Fig. 31** Evolution supposée des stries angioïdes
- Fig. 32** Structure du Ranibizumab et Bevacizumab
- Fig. 33** VEGF Trap-Eye : Aflibercept
- Fig. 34** schéma de l'étude
- Fig. 35** Protocole thérapeutique
- Fig. 36** (a) consommable nécessaire pour une injection intravitréenne ; (b,c) technique d'injection. CHU Constantine
- Fig. 37** Pourcentage de consanguinité
- Fig. 38** Répartition des différents statuts des patients
- Fig. 39** Pourcentage des lésions dermatologiques
- Fig. 40** Résultat de la biopsie cutanée
- Fig. 41** Répartition selon l'origine géographique
- Fig. 42** Répartition selon l'âge.
- Fig. 43** Répartition des patients selon les tranches d'âge
- Fig. 44** Répartition selon le sexe.
- Fig. 45** Latéralité de l'atteinte néovasculaire.
- Fig. 46** Proportion des différents symptômes à la visite de base
- Fig. 47** Répartition de la MAVC initiale en log MAR

- Fig. 48** Fréquences des lésions élémentaires du PXE au fond d'œil
- Fig. 49** Pourcentage des yeux avec hémorragie sous rétinienne à la visite Initiale
- Fig. 50** Pourcentage d'yeux présentant une fuite à l'angiographie à la Fluorescéine
- Fig. 51** Localisation de la néovascularisation choroïdienne
- Fig. 52** Fréquences des modifications architecturales secondaires au PXE à l'OCT
- Fig. 53** Rupture de la MB au sommet d'une ondulation.
- Fig. 54** Déhiscence de la Bruch sous un matériel hyper réfléchitif
- Fig. 55** signes exsudatifs en OCT-swept source, chez des patients suivis pour NVC lié au PXE
- Fig. 56** Pourcentage des signes exsudatifs à l'OCT
- Fig. 57** Pourcentage des signes exsudatifs dans les sous-groupes naïfs et prétraités
- Fig. 58** Variation de la MAVC initiale et finale dans les différents yeux en log MAR.
- Fig. 59** Répartition de la MAVC initiale et finale en log MAR
- Fig. 60** Variation de l'acuité visuelle en ligne durant le suivi mensuel
- Fig. 61** Stabilisation / amélioration et perte en ligne de l'AV en fin de suivi
- Fig. 62** Répartition des signes exsudatifs entre la visite initiale et finale
- Fig. 63** Répartition des modifications anatomique à l'OCT final
- Fig. 64** Variation de l'EMC moyenne durant les visites de suivi
- Fig. 65** Variation de l'EMC initiale et finale entre les différents yeux
- Fig. 66** Variation de l'acuité visuelle entre les sous-groupes naïf et prétraité durant le suivi
- Fig. 67** Variation de l'EMC durant le suivi entre les deux sous-groupes (Naïf et prétraité)
- Fig. 68** (a) Hémorragies rétiniennes (cercle blanc) chez une patiente de 48 ans suivie pour néovascularisation choroïdienne juxtafovéolaire
- Fig. 69** (a, b) ondulation de la membrane de Bruche (flèches blanches), rupture de la MB au sommet d'une ondulation (b)( flèche rouge)
- Fig. 70** Déhiscence de la membrane de Bruche
- Fig. 71** Fibrose et atrophie rétrofovéolaire.
- Fig. 72** Echelle de lecture de Rader.
- Fig. 73** Traitement de la minéralisation ectopique secondaire au PXE.

**Fig. 74** Conduite à tenir devant des stries angioïdes secondaires au pseudoxanthome élastique compliqué ou pas de néovascularisation

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tab. I</b>	Maladies systémiques associées aux stries angioides
<b>Tab. II</b>	structures et composition moléculaire de la membrane de Bruch
<b>Tab. III</b>	proposition d'un système de classification et une nouvelle mise à jour dans le pseudoxanthome élastique
<b>Tab. IV</b>	critères diagnostic du PXE -2014
<b>Tab. V</b>	Causes de néovaisseaux choroïdiens chez l'adulte jeune
<b>Tab. VI</b>	comparaison des propriétés pharmacocinétiques des trois antiVEGFs chez le lapin blanc Néo-zélandais
<b>Tab. VII</b>	caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des différents anti-VEGF utilisés en ophtalmologie
<b>Tab. VIII</b>	Répartition des yeux selon les antécédents thérapeutiques ophtalmologiques
<b>Tab. IX</b>	Caractéristiques épidémiologiques des patients
<b>Tab. X</b>	Répartition de la MAVC initiale
<b>Tab. XI</b>	les rangs et les moyennes de l'EMC selon le sous-groupe
<b>Tab. XII</b>	Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en log MAR durant le suivi.
<b>Tab. XIII</b>	Répartition de la MAVC finale
<b>Tab. XIV</b>	Répartition de la MAVC de base et finale dans les sous-groupes naïf et prétraité
<b>Tab. XV</b>	Modifications anatomiques à l'OCT final
<b>Tab. XVI</b>	Les caractéristiques de la population (yeux) en fin de suivi
<b>Tab. XVII</b>	Fréquences des signes exsudatifs dans les deux sous-groupes (naïf et prétraité)
<b>Tab. XVIII</b>	Variation de l'EMC de base et finale entre les deux sous-groupes (naïf et prétraité)
<b>Tab. XIX</b>	Répartition de la MAVC finale selon le statut des patients et l'état de la ligne ellipsoïde.
<b>Tab. XX</b>	Caractéristique épidémiologique de notre population par rapport à la littérature

- Tab. XXI** Age moyen des différentes études faites sur l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement des NVC du PXE
- Tab. XXII** Sexe prédominant dans les différentes études faites sur l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement des NVC du PXE.
- Tab. XXIII** Comparaison de la latéralité de la NVC active avec l'étude Mimoun et al (2017)
- Tab. XXIV** Comparaison de la meilleure acuité visuelle initiale de notre étude avec celle de la littérature
- Tab. XXV** Caractéristiques angiographiques de notre population par rapport à celle de l'étude Pixel
- Tab. XXVI** Comparaison des modifications fonctionnelles (MAVC de base et finale) après IVTR par rapport aux autres études de la littérature.
- Tab. XXVII** comparaison de la variation entre l'EMC initiale et finale après IVTR par rapport aux autres études
- Tab. XXVIII** comparaison de l'exposition au traitement par rapport aux autres études.
- Tab. XXIX** Nombre d'IVTR reçus chez les sous-groupes naïf et prétraité par rapport aux autres études
- Tab. XXX** caractéristique morphologiques à l'OCT ainsi que la réponse thérapeutique des sous-groupes naïf et traité
- Tab. XXXI** Comparaison de notre étude avec les différentes études faites sur les NVC du PXE.
- Tab. XXXII** comparaison entre la néovascularisation des SA secondaires au PXE dans le cadre de notre étude avec celle de la myopie forte et la DMLA
- Tab. XXXIII** Indications médicales du Biphosphonate.



# **INTRODUCTION**



## INTRODUCTION :

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène *ABCC6* (*ATP-binding cassette subfamily C number 6*) qui code pour une protéine transporteuse présente dans le foie, le rein [1] et dont le substrat est inconnu. Elle touche 2 femmes pour un homme avec une fréquence de 1/25 000 à 1/100 000 [1,2].

Cette pathologie est caractérisée par une calcification des tissus élastiques de l'organisme, touchant la peau, l'œil et le tissu cardiovasculaire.

L'atteinte oculaire porte sur la membrane de Bruch, siège de ruptures appelées stries angioïdes visibles sous la forme de lignes radiaires, sombres ou rougeâtres, partant de la papille. Habituellement asymptomatiques, ces stries peuvent se compliquer de néovascularisation choroïdienne (NVC) compliquée et entraîner un syndrome maculaire avec baisse marquée de l'acuité visuelle (AV) dans 72% à 86 % des cas et perte de la vision centrale [3–5]. Cette complication survient souvent chez des patients jeunes en pleine activité professionnelle [6].

Plusieurs approches thérapeutiques ont été proposées avec des résultats variables et parfois limités :

- **La photocoagulation au laser**, essentiellement destinée aux néovaisseaux choroïdiens (NVC) extrafovéolaires, peut arrêter leur évolution ; elle est responsable d'un grand nombre de récurrences, de perte de vision et de scotomes centraux multiples [1].
- **La photothérapie dynamique (PDT)**, dans une large série de 48 yeux menée par Menchini *et al*, était responsable de baisse de l'AV dans 32 % yeux avec NVCs rétrofovéolaires et dans 50 % yeux avec NVC juxtafovéolaires, et une augmentation du diamètre des NVCs dans 62 % des cas durant la période d'étude [7].

L'avènement des **anti-VEGF**, ces dernières années en injection intravitréenne (IVT) a complètement modifié le pronostic de certaines pathologies oculaires, notamment après les bons résultats obtenus au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative, l'œdème maculaire diabétique, l'œdème maculaire des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) et les NVCs compliquant la myopie forte.

Le Ranibizumab (Lucentis R) est un anti-VEGF composé d'un fragment Fab d'anticorps monoclonal recombinant de souris et d'humain inhibant toutes les isoformes du VEGF-A [8].

Selon l'étude Marina (2006) les injections intravitréennes de Ranibizumab chez des patients atteints de DMLA avec des NVC occultes ou peu classique étaient bénéfiques en termes d'acuité visuelle, du changement anatomique de la lésion à l'angiographie. Les malades étaient stables sur deux ans, le taux des effets secondaires oculaires était minime et comparable à celui du groupe témoin [9].

Il en est de même pour l'étude ANCHOR (2006) qui a comparé le Ranibizumab à la photothérapie dynamique à la vertéporfine des NVC classiques de la DMLA exsudative. Les résultats étaient en faveur du Ranibizumab, avec amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 15 lettres ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Ces résultats ont été atteints après un an de traitement avec peu d'effets secondaires [10].

De même, l'étude RADIANCE, étude de phase III randomisée, a démontré que le traitement individualisé par Ranibizumab chez les patients atteints de néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte offre des avantages supérieurs à ceux de la PDT à la Vertéporphine ; jusqu'à trois mois avec maintien et amélioration de l'acuité visuelle (AV). La poursuite du traitement a été efficace pour améliorer et maintenir d'avantage l'AV chez les patients atteints de NVC myopique de plus de douze mois [11].

L'étude MINERVA : étude de phase III, en double masque, a étudié l'efficacité et l'innocuité du Ranibizumab par rapport à un placebo chez les patients atteints de NVC secondaires aux étiologies rares dont les SA, la chorioretinite séreuse centrale, les NVC idiopathiques, post-inflammatoire et divers. Le Ranibizumab a entraîné une amélioration cliniquement significative sans nouveaux événements indésirables oculaires ou non oculaires, suite à ça il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication [12].

### PROBLEMATIQUE :

- Quelques cas cliniques seulement et séries internationales ont été publiés sur l'efficacité et l'innocuité du Ranibizumab dans le traitement des NVC secondaires aux PXE (8,13–19). La série de cas la plus large est celle de Mimoun *et al* (2017), l'étude PIXEL, descriptive, observationnelle, multicentrique, avec cohorte

rétrospective et prospective réalisée en France au cours de la période d'octobre 2011 à octobre 2014 dans 23 centres, dont 5509 ophtalmologistes ont été invités à y participer mais seulement 23 ont collaboré [13]. L'étude PIXEL a été menée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du Ranibizumab 0,5 mg chez les patients atteints de NVC secondaire au PXE dans la vraie vie. Les résultats sur les 72 patients inscrits (98 yeux) des 23 centres, ont montré une stabilisation de l'AV moyenne qui a été maintenue à un an de suivi avec une stabilisation jusqu'à quatre ans et un nombre limité d'injections. Les constatations de sécurité étaient cohérentes avec le profil d'innocuité établi du Ranibizumab[13].

Cependant plusieurs questions demeurent posées :

- Les IVTs de Ranibizumab préviennent-elles l'évolution vers l'atrophie et la fibrose ?
- Les IVTs de Ranibizumab permettent-elles une stabilisation prolongée de l'AV ?
- Les accidents ischémiques secondaires aux IVTs des anti-VEGFs sont-ils plus fréquents dans cette population qui a un terrain favorisant à ce type de complications ?
- Est-ce que l'évolution est identique pour les patients naïfs et les patients déjà traités ?
- Les modalités de traitement sont-elles les mêmes chez tous les patients quel que soit leur âge ?
- Quel est le protocole thérapeutique le mieux adapté à cette pathologie ?
- Quels sont les biomarqueurs qui influencent l'AV finale dans ce contexte ?

En Algérie, aucune étude ne s'est intéressée aux atteintes oculaires du PXE ni à leurs complications néovasculaires, en dehors de quelques petites séries sur les stries angioïdes toutes étiologies confondues [14], avec un suivi court, ou des cas isolés, bien qu'elles touchent une population jeune et active. Raison pour laquelle nous avons voulu réaliser cette étude dont le but global est d'élaborer une meilleure stratégie pour la prise en charge de ces patients.

OBJECTIF PRINCIPAL :

- Evaluer l'efficacité et la tolérance à moyen et à long terme du Ranibizumab 0,5 mg en injection intravitréenne chez des patients atteints de PXE et présentant une néovascularisation choroïdienne active, dans les conditions de pratique courante de vraie vie.

OBJECTIF SECONDAIRE :

- Décrire les changements fonctionnels et anatomiques chez ces patients après traitement par Ranibizumab.



# **PARTIE THEORIQUE**

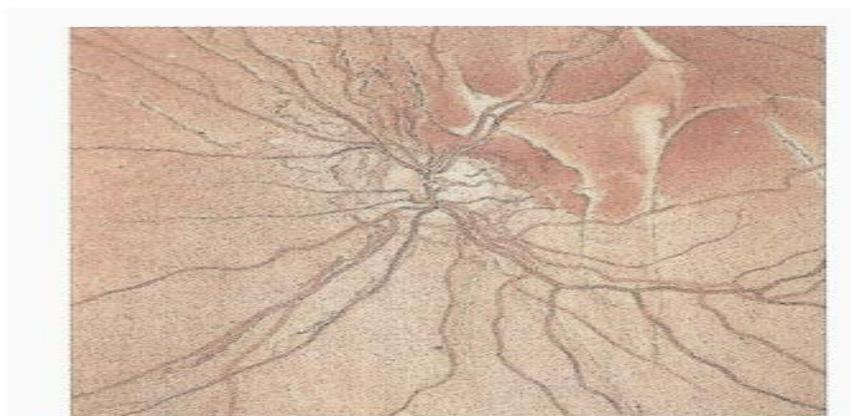


# 1 DONNEES HISTORIQUES ET DESCRIPTION DES STRIES ANGIOÏDES SECONDAIRES AU PSEUDOXANTHOME ELASTIQUE

## 1.1 Historique :

Les stries angioïdes (SA) sont des lignes de rupture de la membrane de Bruch. Elles ont été décrites pour la première fois par Doyne (1889) à la Société d'ophtalmologie du Royaume-Uni lors d'une session sur les modifications chorio-rétiniennes compliquant les traumatismes oculaires. Il a présenté le cas d'un patient atteint d'une hémorragie choroïdienne compliquant un traumatisme direct de l'œil droit avec diminution de l'acuité visuelle à 1/10.

La résorption de l'hémorragie était accompagnée d'une amélioration de l'acuité visuelle à 3/10, laissant voir au fond d'œil des lignes irrégulières, très pigmentées dont les limites étaient déchiquetées s'étendant de la région péripapillaire vers la périphérie [15] (figure 1).



**Fig. 1 :** Dessin original de la première description des stries angioïdes. Lignes irrégulières jaune-brun à point de départ péripapillaire. La lésion blanchâtre pourrait correspondre à une cicatrice fibrovasculaire de néovaisseaux sous-rétiniens (Doyne, 1889).

Julien TILLEUL. Intérêt du Ranibizumab dans la néovascularisation choroïdienne compliquant les stries angioïdes. PARIS 12 VAL-DE-MARNE ; 2010

En 1891, Plange décrit un deuxième cas comme étant une altération radiaire peu profonde au fond d'œil en rapport, selon lui, avec une réduction de l'élasticité de la paroi artérielle. Une année plus tard (1892) l'ophtalmologiste ORL germano-américain Jacob Hermann

Knapp décrit les stries comme une évolution inhabituelle d'hémorragies rétiniennes et les dénomme SA en raison de leur ressemblance avec les vaisseaux sanguin [16].

Dès leur découverte, de nombreuses hypothèses étiopathogéniques ont été émises (anomalies congénitales vasculaires, anomalies de l'épithélium pigmentaire). Très rapidement, les auteurs ont observé un lien entre les hémorragies rétiniennes et les SA [17].

En 1917, Kofler suggère que les stries angioïdes pourraient être dues à des fissures dans la membrane de Bruch. C'est l'opinion acceptée et confirmée histologiquement par Bock, Hagedoorn, Klien et Verhoeff.

Verhoeff, en 1948, note également que la présence d'une maculopathie disciforme est secondaire à une hémorragie sous-choroïdienne organisée et remplacée par un tissu glial alors que les vaisseaux choroïdiens semblent normaux. Selon Terry, Hagedoorn et Goodman, les stries angioïdes sont considérées comme une atteinte directe, résultat de lignes de force dans l'œil, ce qui est expliqué par leur forte incidence après un traumatisme oculaire (16).

Par ailleurs, la première description des lésions cutanées a été faite en 1881 par Rigal qui les a rattachées à un xanthome (papule jaune) atypique [18]. C'est toutefois Ferdinand-Jean Darier, un dermatologue français, qui individualisa le pseudoxanthome élastique (PXE) à Paris en 1896, après les premières descriptions de lésions cutanées d'élastorrhexie faites par Balzer en 1884 et Chauffard en 1889.

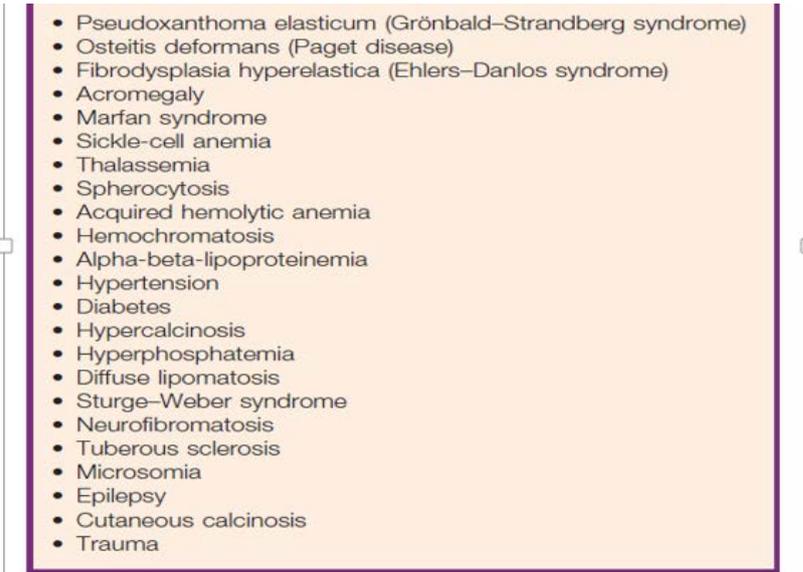
Hallopeau et Laffite ont décrit le premier fond d'œil au cours de cette maladie comme « une chorioretinite centrale intéressant la macula avec atrophie secondaire de la papille ». Mais ce n'est qu'en 1929 que le lien entre SA et PXE a été établi par deux médecins suédois, l'ophtalmologiste Groenblad et le dermatologue James Strandberg, qui ont retrouvé un PXE chez deux patients sur trois porteurs de SA, d'où le nom de syndrome de Groenblad-Strandberg. Depuis, le syndrome de Groenblad-Strandberg, élastose dystrophique ou dysplasie élastique calcifiante et PXE sont utilisés comme synonymes [19].

Par ailleurs, d'autres pathologies systémiques décrites sont aussi associées aux SA : la maladie de Paget, drépanocytose, etc. (tableau I). Le premier patient étudié par Paget, et dont la description a permis, en 1876, l'individualisation de la maladie qui porte son nom, perdit la vision d'un œil puis de l'autre en raison des hémorragies maculaires développées.

Cependant, l'association aux SA ne fut établie qu'en 1933 par Rowland (16). L'association des stries angioïdes à la drépanocytose, décrite par Lieb (1959) est encore plus récente (16).

**Tab. I :** *Maladies systémiques associées aux stries angioïdes.*

Lam LA. Chapter 69 - Angioid Streaks. In: Ryan SJ, Saddy SR, Hinton DR, Schachat AP, Saddy SR, Wilkinson CP, et al., éditeurs. *Retina (Fifth Edition)* [Internet]. London: W.B. Saunders; 2013 [cité 12 juin 2020]. p. 1267-73.

- 
- Pseudoxanthoma elasticum (Grönwald–Strandberg syndrome)
  - Osteitis deformans (Paget disease)
  - Fibrodysplasia hyperelastica (Ehlers–Danlos syndrome)
  - Acromegaly
  - Marfan syndrome
  - Sickle-cell anemia
  - Thalassemia
  - Spherocytosis
  - Acquired hemolytic anemia
  - Hemochromatosis
  - Alpha-beta-lipoproteinemia
  - Hypertension
  - Diabetes
  - Hypercalcinosis
  - Hyperphosphatemia
  - Diffuse lipomatosis
  - Sturge–Weber syndrome
  - Neurofibromatosis
  - Tuberous sclerosis
  - Microsomia
  - Epilepsy
  - Cutaneous calcinosis
  - Trauma

## 1.2 Épidémiologie :

Il existe peu de données épidémiologiques sur les stries angioïdes. En effet, c'est une affection rare et longtemps asymptomatique. Ces stries évoluent tout au long de la vie et leur prévalence augmente considérablement après 40 ans [20].

Jusqu'à ce jour, aucun signe de stries angioïdes n'a été retrouvé chez les nouveau-nés ou les nourrissons et elles apparaissent rarement chez les patients de moins de 10 ans. En général, l'apparition de stries angioïdes se fait entre les deuxième et cinquième décennies, selon le terrain et la maladie systémique sous-jacente.

Pratiquement, tous les patients avec un PXE développent des stries angioïdes 20 ans après le premier diagnostic [21]. Dans la maladie de Paget, l'incidence varie de 8 % à 15 %, alors qu'elle varie entre 0,9 % et 6 % chez les patients atteints d'hémoglobinopathies drépanocytaires [22].

Par ailleurs, les auteurs n'ont pas signalé de différence significative dans la prévalence des stries angioïdes entre les deux sexes [23].

Le PXE (OMIM # 264800) (*Online Mendelian Inheritance in Man* : Héritage mendélien chez l'humain est une base de données originellement compilée par Victor A. McKusick et qui dresse un catalogue de toutes les maladies connues qui relèvent de l'un ou l'autre composant génétique et si possible les relie aux gènes adéquats au sein du génome humain) ; est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 1/25 000 et 1/100 000 sans indication géographique ou prédilection raciale [23]. Bien que, dans certaines populations cette prévalence puisse être plus élevée en raison d'un effet fondateur et/ou une consanguinité, surtout dans les populations des Afrikaners, l'incidence varie entre 59% et 87%, selon si le pseudoxanthome a été diagnostiqué cliniquement ou avec une biopsie cutanée [24].

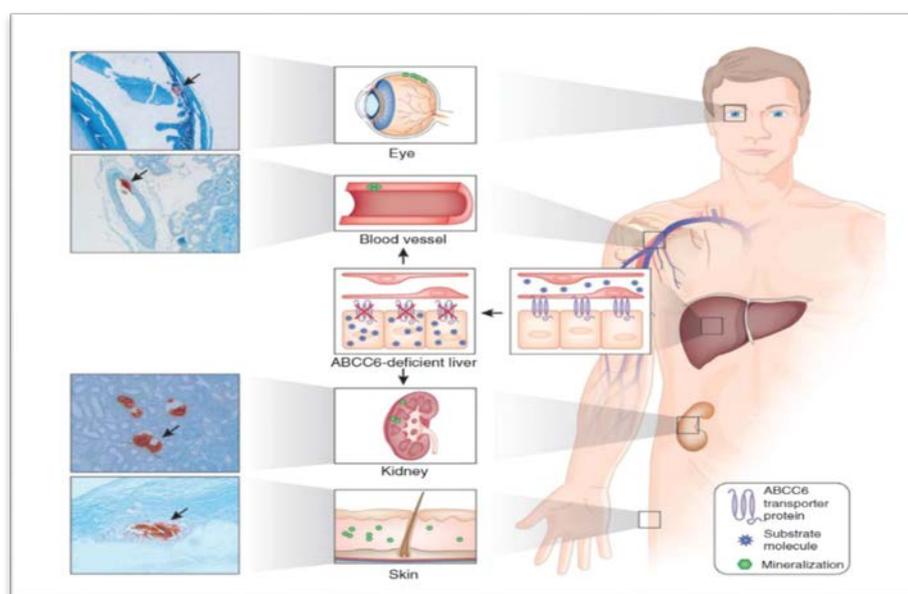
D'après certaines études rétrospectives, ces stries angioïdes sont responsables de 5 % des néovascularisations choroïdiennes (NVC) parmi les patients de moins de 50 ans, après la myopie (62 %), les causes idiopathiques (17 %) et les choroïdites multifocales (12 %) [3,25].

Ce risque de néovascularisation choroïdienne au cours de la maladie est estimé entre 72 et 86 % selon les études [3–5]. Le pronostic est très réservé du fait du risque d'une atteinte bilatérale, avec, fréquemment, une cécité légale et un impact socio-économique majeur pour cette population active dont l'âge est souvent de moins de 60 ans.

### **1.3 Mécanisme physiopathogénique et génétique moléculaire du PXE :**

Pendant des décennies, le mécanisme responsable des calcifications ectopiques chez les patients atteints de PXE est resté un mystère. En 2000, la première mutation du gène ABCC6 situé sur le chromosome 16 a été identifiée par Le Saux et al, [21,26,27], puis plus de 300 autres mutations ont été découvertes par la suite [28]. Ce gène ABCC6 code pour la protéine ABCC6 (encore appelé *Multidrug resistance protein-6* (MRP6)) un nouvel acteur, dont le déficit est responsable de cette maladie intrigante et dont le phénotype est caractérisé par des calcifications ectopiques dans les tissus riches en élastine comme la peau, la membrane de Bruch et la paroi artérielle.

Cette protéine transporteuse est principalement exprimée dans le foie et dans les cellules tubulaires proximales du rein [29,30]. Cette expression spécifique a soulevé l'hypothèse que le PXE serait une maladie métabolique responsable de calcifications ectopiques du tissu conjonctif (figure 2)[31].

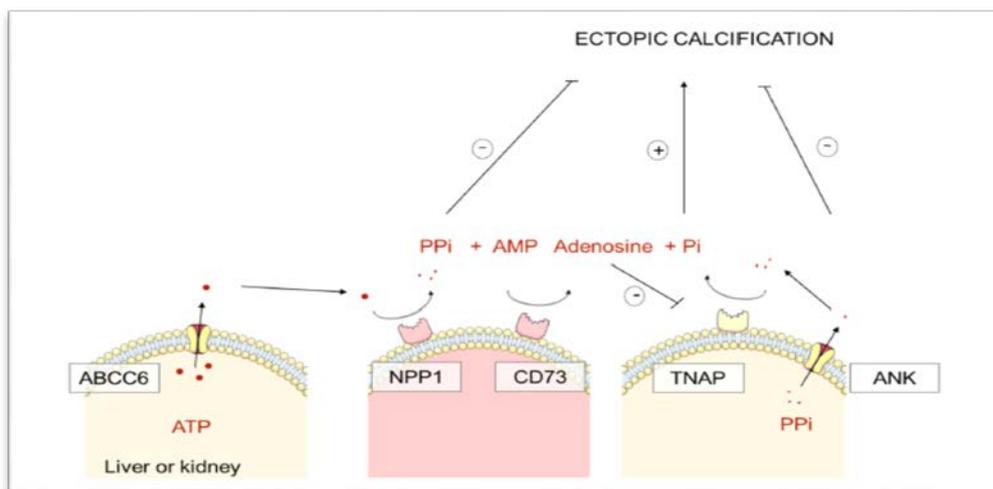


**Fig. 2 :** Représentation schématique de l'hypothèse métabolique postulée du PXE.

*J. Uitto et al. Pseudoxanthoma elasticum: diagnostic features, classification and treatment options. Expert Opinion on Orphan Drugs (2014) 2(6):567-577.*

A ce jour, le rôle physiologique de la protéine ABCC6 et de ses substrats préférentiels est énigmatique. De par sa structure, proche des autres transporteurs de type ABC, ABCC6 pourrait promouvoir l'efflux des inhibiteurs de calcification des hépatocytes et des cellules tubulaires vers la circulation systémique [29].

La protéine ABCC6 favorise la libération de l'Adénosine-Triphosphate (ATP), qui sert de substrat à l'ecto nucléotide pyrophosphatase phosphodiesterase (E-NPP1) dans le système vasculaire pour générer de l'adénosine monophosphate (AMP) et pyrophosphate inorganique (PPi) qui est une puissante molécule anti calcifiante jouant un rôle clé dans la prévention de la minéralisation des tissus mous (figure 3)[32]. A l'état physiologique, ce processus de minéralisation est restreint à la matrice extracellulaire des os et des dents, dont la régulation repose sur un équilibre entre les inhibiteurs et les stimulateurs de calcifications.



**Fig.3** : Synthèse systémique du pyrophosphate inorganique (PPi).

AMP : adénosine monophosphate, NPP1 : Ectonucléotidypyrophosphatase phosphodiesterase TNAP : phosphatases alcalines nonspécifiques des tissus. Emmanuel Letavernier et al. *Pseudoxanthoma Elasticum, Kidney Stones and Pyrophosphate*:

*From a Rare Disease to Urolithiasis and Vascular Calcifications. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 6353.*

Selon Dóra Dedinszki *et al* (2017), l'administration orale de PPi peut représenter une voie simple pour atteindre les niveaux thérapeutiques du métabolite physiologique non toxique dans la circulation sanguine. Leurs données indiquent que le PPi oral a le potentiel de traiter deux maladies actuellement incurables, le PXE et la maladie des calcifications artérielles généralisées infantile (GACI).

Le risque de toxicité chez les patients prenant le PPi par voie orale est probablement négligeable car l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère que le PPi est un métabolite physiologique non toxique avec une valeur quotidienne maximale tolérable (MTDI) élevée. De plus, il est largement utilisé comme additif alimentaire. Selon le code de la régulation fédéral de la *Food and Drug Administration* (FDA) « Cette substance est généralement reconnue comme sûre lorsqu'elle est utilisée conformément aux bonnes pratiques de fabrication » [33].

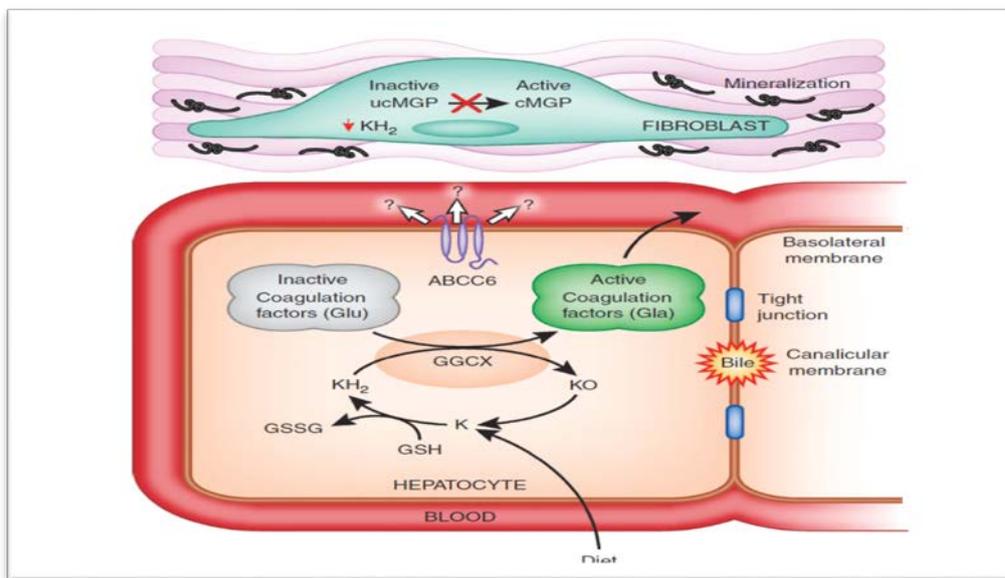
Le rôle de la vitamine K , a été suggéré par plusieurs auteurs.

- Le traitement par les antivitamines K est associé à des calcifications vasculaires et parfois à une calciphylaxie chez les patients hémodialysés.
- les mutations du gène de la gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) provoquent un phénotype de calcification de type PXE et sont associées à une carence en facteurs

de coagulation (facteurs II, VII, IX et X), vitamine K qui est un cofacteur essentiel [34] et en des protéines telles que La protéine *Gla* de la matrice (MGP) (protéine anti-calcifiante dépendante de la vitamine K, qui doit être  $\gamma$ -carboxylée pour être active) (figure 4)[28].

- les patients PXE ont des taux sériques de vitamine K inférieurs à ceux de la population contrôle [34].

Néanmoins, l'administration de vitamine K n'a pas été efficace pour réduire les manifestations cliniques chez ces patients ou modifier les calcifications ectopiques produites chez le modèle murin de la Souris *ABCC6*<sup>-/-</sup>.



**Fig. 4 :** Le rôle de la vitamine K dans l'activation des protéines-Gla.

Uitto, J.; Li, Q.; Jiang, Q. *Pseudoxanthoma elasticum: Molecular genetics and putative pathomechanisms.* *J. Investig. Dermatol.* 2010, 130, 661–67.

## 1.4 Classification génétique du PXE :

Classification génétique :

La grande hétérogénéité du PXE, n'est que le reflet de sa complexité génétique ; dont la transmission est autosomique récessive, néanmoins, des cas à transmission autosomique dominante et sporadiques au sein de certaines familles ; ont été rapportés dans la littérature [23]. Quartes principales classes génétiques ont été déterminées [23] :

- Le premier type dominant : caractérisé par des lésions cutanées avec une peau très amincie. Une atteinte cardiaque faite d'une athérosclérose accélérée de la valve mitrale et des stries angioïdes compliquées de NVC.
- Le deuxième type dominant : caractérisé par une peau atypique, avec des papules jaunâtres, plus plates, associée à une élastorrhexie, quelques stries angioïdes et des sclérotiques bleues.
- Le premier type récessif : la forme la plus commune, de gravité intermédiaire ; avec des modifications cutanées similaires au premier type dominant, une atteinte cardiovasculaire minime et quelques stries angioïdes. Ce type est caractérisé surtout par la fréquence des saignements gastro-intestinaux.
- Le deuxième type récessif : est très rare avec une atteinte cutanée sévères et généralisés, une hyperlaxité avec stries angioïdes ; sans atteinte cardiovasculaire.

### **1.5 Pathogénèse des NVC au cours du PXE :**

La membrane de Bruch joue un rôle de barrière mécanique de part de sa richesse en fibres élastiques et collagène (tableau II). Elle est fixée à l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), intervient dans les échanges des éléments nutritifs et métabolites entre l'EPR et la couche choriocapillaire [35] .

**Tab. II** structures et composition moléculaire de la membrane de Bruch.

Curcio CA, Johnson M. Structure, Function, and Pathology of Bruch's Membrane. In: Retina [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 12 juin 2020]. p. 465-81

Layer (Common Abbreviation)	Component; Age Change	References
Basal laminar deposit (BlamD)	+ <b>Fibronectin, laminin, IV <math>\alpha</math>4-5, VI, endostatin, EFEMP1</b>	220, 223, 277-280
RPE-Basal lamina (RPE-BL)	IV $\alpha$ 1-5, V, laminins 1, 5, 10, and 11, nidogen-1, heparan sulfate, chondroitin sulfate	19, 22, 23, 78, 281, 282
Lipid Wall/ Basal linear deposit (BlinD)	+ <b>Lipoproteins</b>	52, 53, 283
Inner collagenous layer (ICL)	I, III, V, fibronectin, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, <b>lipoproteins</b> $\uparrow$ , apoE, heme, clusterin, vitronectin	44, 47, 52, 53, 78, 189, 197, 281, 284-287
Elastic layer (EL)	<b>Elastin</b> $\uparrow$ , <b>calcium phosphate</b> $\uparrow$	78-81, 281, 288
Outer collagenous layer (OCL)	I, III, V, fibulin-5, fibronectin, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, <b>lipoproteins</b> $\uparrow$ , apoE, clusterin	19, 53, 189, 281, 285, 289
ChC-Basal lamina	IV $\alpha$ 1,2, V, VI, laminin, heparan sulfate, chondroitin sulfate, endostatin	22, 279, 281, 292, 290
Bruch's, throughout or layer not specified	<b>I</b> $\uparrow$ , <b>collagen solubility</b> $\downarrow$ , perlecan, <b>MMP-2</b> $\uparrow$ , <b>MMP-9</b> $\uparrow$ , <b>TIMP-2</b> , <b>TIMP-3</b> $\uparrow$ , <b>pentosidine</b> $\uparrow$ , <b>CML</b> $\uparrow$ , <b>GA-AGE</b> $\uparrow$ , RGR-d, apoB, oxidized apoB-100, 7-KCh, MDA, LHP, <b>HHE</b> $\uparrow$ , <b>DHP-lys</b> $\uparrow$ , <b>FHL-1</b> , <b>C3d</b> $\uparrow$ , <b>C5b-9</b> $\uparrow$ , <b>pentraxin-3</b> $\uparrow$ , thrombospondin-1, zinc	74, 78, 85, 174, 183, 198, 290-302

Table shows definitely localized components. Most determinations were made in macula. Studies showing histochemical/ immunohistochemical verification of biochemistry and ultrastructural validation of structures identified by light microscopy techniques were given greater weight. Localizations were assigned to specific layers if immunogold-electron microscopy or high magnification confocal microscopy images were available. Roman numerals denote collagens. Components are ordered within each layer: structural components, lipoproteins, extracellular matrix and its regulation, modified lipids and proteins, complement/immunity, cellular response/activity, metals. Known changes with advancing age are **bold** with an arrow indicating direction of change. New additions with age are shown with a plus (+). Plain text means no change or not tested. Abbreviations: 7-KCh, 7 keto-cholesterol;<sup>301</sup> CML, carboxymethyl-lysine;<sup>298</sup> DHP-Lys, dihydropyridine lysine;<sup>79</sup> GA-AGE, glycolaldehyde derived AGE;<sup>293</sup> HHE, 4-hydroxyhexenal;<sup>78</sup> MDA, malondialdehyde.<sup>78,290</sup>

Sa minéralisation est due à des mutations du gène ABCC6 qui est responsable de la pathogénèse des stries angioïdes, en particulier chez les patients atteints de PXE [36].

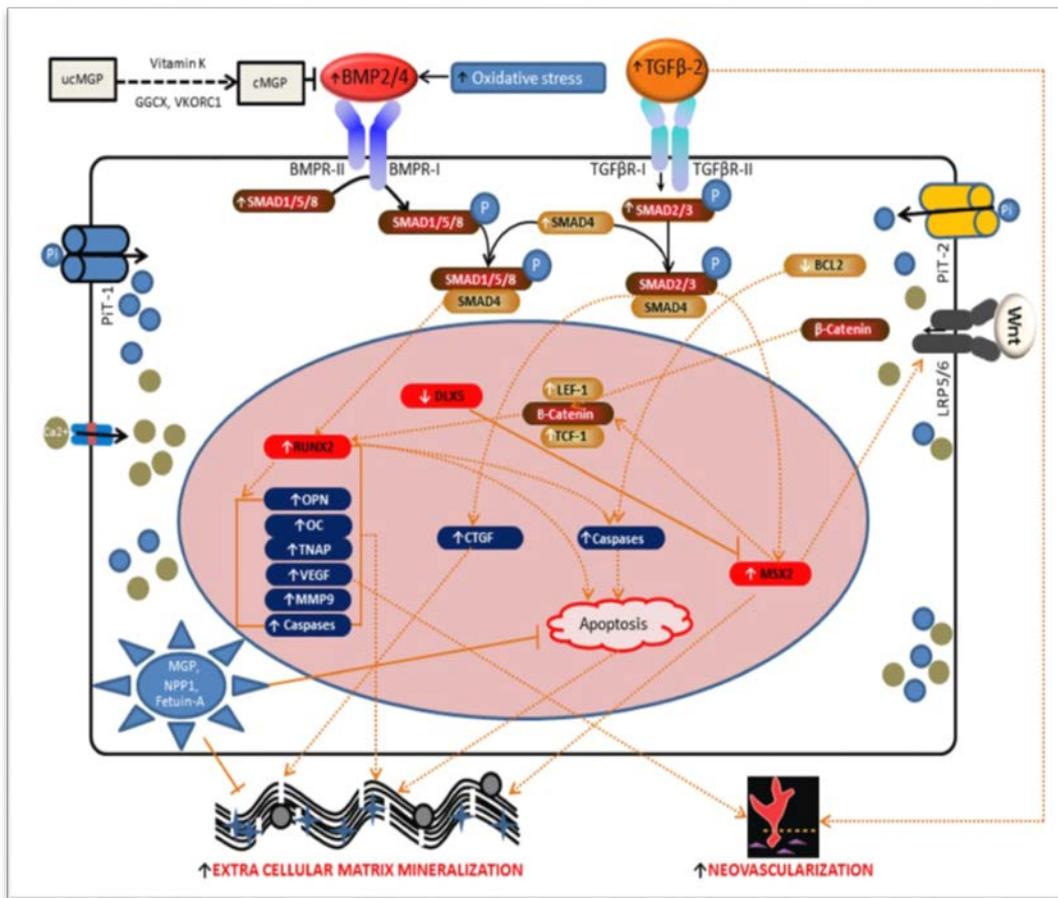
La physiopathologie de ce processus est toujours floue, même si plusieurs mécanismes ont été suggérés : le stress oxydatif chronique, l'induction de l'ostéogénèse et la déficience en inhibiteurs de minéralisation systémiques (PPi, vitamine K) [37]

La néovascularisation choroïdienne (NVC) désigne la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins provenant de la choriocapillaire dans l'épithélium pigmentaire sous-rétinien (sous-EPR) ou dans l'espace sous-rétinien. Une condition majeure au développement de cette NVC est la perturbation de la membrane de Bruch (MB), qui peut être due à : une inflammation prolongée (DMLA exsudative, rétinochoroïdopathies, étiologies infectieuses), un traumatisme (rupture de la MB, myopie, iatrogène), sans aucune cause identifiable (idiopathique) ou une MB défectueuse secondaire à une maladie systémique (stries angioïdes compliquant le PXE).

### 1.5.1 La néovascularisation choroïdienne dans le PXE :

La néovascularisation choroïdienne dans le PXE est due à un déséquilibre de la balance angiogénique qui devrait être maintenue grâce à l'équilibre entre facteurs anti-angiogénique et pro-angiogéniques dont l'acteur principal est le *vascular endothelial growth factor* (VEGF). En effet, la surexpression du RUNX2 (facteur ostéogénique) joue un rôle central dans les processus de minéralisation et de calcification via la régulation directe de l'Ostéopontine (protéine d'adhérence du tissu osseux reliant l'hydroxyapatite aux cellules osseuses inhibant fortement la minéralisation) [38]. Aussi le rôle de la protéine de la morphogénèse osseuse (BMP) ; surtout la BMP2 (propagateurs importants de la minéralisation ectopique dans les vaisseaux) favorise la minéralisation des fibroblastes et la différenciation ostéogénique des cellules vasculaires chez les patients PXE. Selon Hosen et al (2014) la BMP2 est surexprimée dans les moustaches et la membrane de Bruch de la souris Abcc6 Knock-out ainsi que dans le derme et les fibroblastes des patients PXE [37].

Cette surexpression du RUNX2, BMP2 et du TGF $\beta$ -2 (Le facteur de croissance transformant (TGF de l'anglais *transforming growth factor*: cytokine impliquée dans la calcification vasculaire) retrouvée chez les patients présentant une NVC sur PXE ; favorise la surexpression du VEGF. D'autre part, Jampol et al (1987), ont noté la forte concentration en métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) tissulaire sur une coupe de MB chez un patient atteint de SA compliquée de NVC, alors que la MMP-9 est connu pour induire la destruction de l'élastine de la membrane basale et la stimulation de l'angiogénèse [39]. Les MMP sécrétées par les cellules de l'EPR jouent également un rôle important dans la dégradation de la matrice extracellulaire au bord de la NVC, ainsi que la protéine Lysyl 1 de type oxydase (LOXL) qui joue un rôle important en guidant le dépôt d'élastine dans l'espace défini et qui est essentiel pour le maintien des fibres élastiques. Les macrophages sont aussi une source alternative d'enzymes (telles que les MMP) pouvant provoquer une perturbation focale de la MB. Des études histopathologiques, révèlent que les macrophages s'accumulent près des segments amincis de la MB et qu'il y a une expression accrue du MCP-1 des cellules d'EPR, facteur indispensable au recrutement macrophagique. Ces macrophages sont source supplémentaire de facteur de croissance angiogénique susceptible de favoriser le développement de la NVC par le biais des cytokines inflammatoires telles que TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$  et vont même dégrader la MB formant ainsi un passage aux cellules endothéliales (Figure 5) [37].



**Fig. 5 :** Modèle cellulaire préliminaire de calcification de la matrice extracellulaire dans PXE et implication des RUNX2 et TGFβ-2 dans la néovascularisation.

Mohammad J Hosen, Paul J Coucke, Olivier Le Saux, Anne De Paepe and Olivier M Vanakker. Perturbation of specific pro-mineralizing signalling pathways in human and murine pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:66.

### 1.5.2 VEGF et rétine :

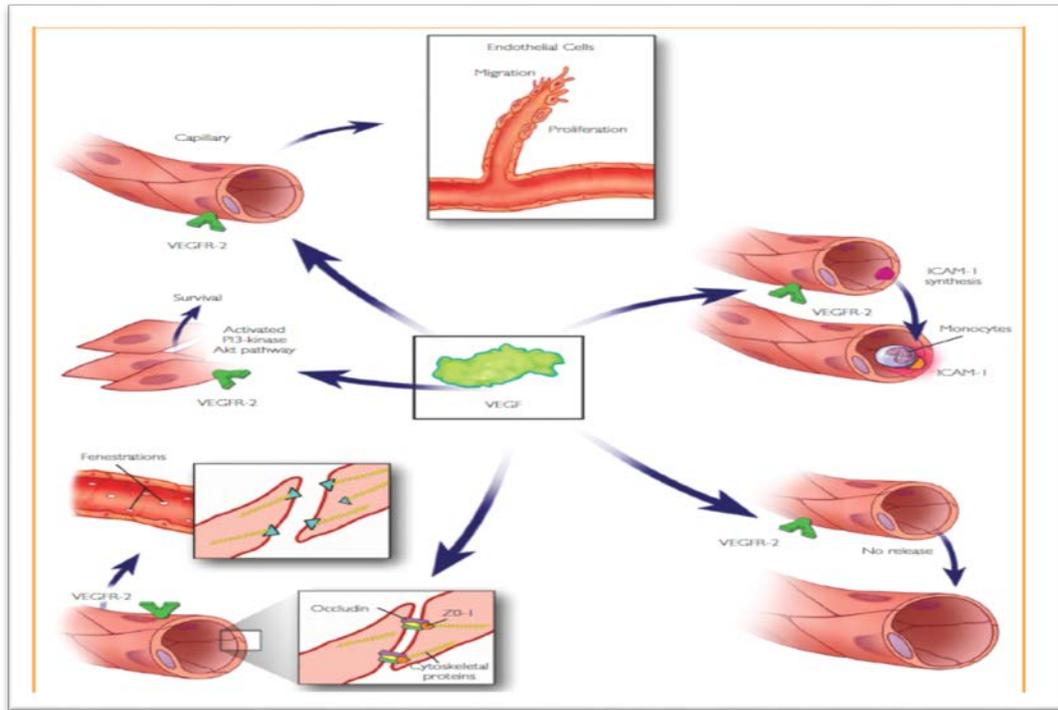
Le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) a été identifié en 1989 par Ferrara *et al*, ils ont mis en évidence une molécule protéique aux propriétés pro-mitotiques sur les cellules endothéliales du bovin. Ils l'ont dénommé *Vascular Endothelial Growth Factor* [40]. Cette molécule a été initialement identifiée à partir d'une lignée de cellules tumorales de cochon d'Inde par Donald Senger et un groupe du *Beth Israel Hospital* à Boston, mené par Harold Dvorak, sans qu'ils ne puissent déterminer la séquence protéique de cette molécule et qu'ils ont dénommé *Tumour Vascular Permeability Factor*, ou VPF [41].

Depuis, l'implication du VEGF dans de nombreuses pathologies oculaires est bien établie avec pour conséquences, une augmentation de la perméabilité vasculaire et/ou une néovascularisation qu'elle soit prérétinienne ou sous-rétinienne [42].

Le VEGF est un puissant médiateur de l'angiogenèse, est supposé jouer un rôle dans néoangiogenèse du PXE vu que les injections d'anti-VEGF chez ces patients se sont avérées très efficaces [37].

Au niveau rétinien, le VEGF peut être synthétisé par de nombreuses cellules : cellules endothéliales, péricytes, épithélium pigmentaire, cellules gliales de Müller (CGM), astrocytes et cellules ganglionnaires. La principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse oculaire implique le VEGF-A qui est le plus étudié de la famille des VEGF qui comporte différents membres. le VEGF-A est une protéine glycosylée homo-dimérique de 36–46 kDa, très conservée à travers les espèces, possédant quatre à six isoformes dont l'isoforme VEGF 165 est celui intervenant dans la néoangiogenèse oculaire [43]. Il possède deux récepteurs : VEGF-R1 dont le rôle est débattu et le VEGF-R2 responsable de : l'induction de la prolifération cellulaire, stimule la survie, la migration des cellules endothéliales et augmente la perméabilité vasculaire par un double mécanisme associant vasodilatation et relâchement des jonctions serrées (Figure 6) [43,44].

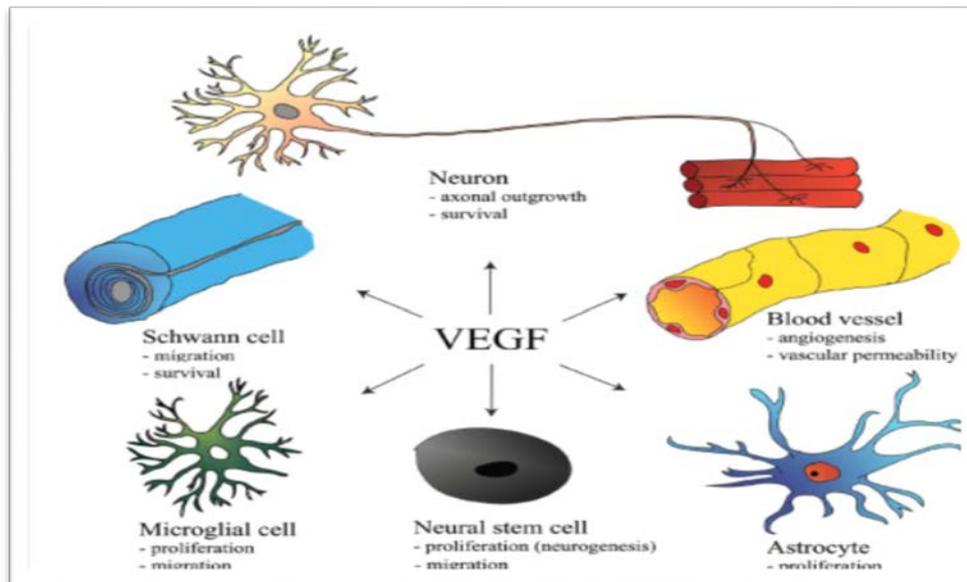
A l'état normal, l'activation de cette voie de signalisation est essentielle pendant l'embryogenèse oculaire et la vascularisation. À l'âge adulte, le VEGF participe au maintien d'un flux sanguin suffisant. Son rôle trophique intervient dans l'homéostasie vasculaire, en particulier celle de la choriocapillaire en maintenant ses fenestrations [45,46]. Selon Storkebaum et *al* (2004), dans les conditions physiologiques, le VEGF a aussi un effet neuroprotecteur (Figure 7) [47], ce qui peut expliquer en partie le phénomène d'atrophie chorioretinienne qui s'installe après les injections intravitréennes répétées d'anti-VEGF.



**Fig. 6 :** Actions du VEGF sur l'endothélium vasculaire.

ICAM-1 : Molécule d'adhésion intercellulaire; NO : oxyde nitrique ; PI : phosphatidyl-inositol ; ZO : zonula occludens.

Michael W. Stewart, MD. *The Expanding Role of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Ophthalmology.* Mayo Clin Proc. \_ January 2012;87(1):77-88.



**Fig. 7 :** Les effets du VEGF sur les différents types de cellules nerveuses.

Les cellules de Schwann, les astrocytes, les cellules souches neurales et les cellules microgliales.

Storkrbaum E et al. *VEGF: onceregarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection.* Biossays 2004 : 26: 943-954.

## 1.6 Histologie :

Les premières hypothèses de Kofler en 1917, suggèrent que l'apparition des stries angioïdes est due à des fissurations de la *lamina vitrea* (membrane de Bruch) et semblent avoir un rôle potentiel dans la pathogenèse des hémorragies ou des exsudats, mais elles ont été rejetées par la suite [48,49].

Ce n'est qu'en 1938, que Bock confirme l'origine histopathologiques des stries angioïdes chez deux patients atteints de PXE. Ces SA ne sont pas d'origine vasculaire, mais elles sont dues à des anomalies de la MB. Le chercheur a utilisé les colorants d'hématoxyline et d'éosine, ainsi que les fragments de tissus élastiques pour démontrer l'épaississement et la coloration profonde de la *lamina vitrea*. Sur ces échantillons, la MB est le siège de multiples petites modifications et fragmentations de certaines zones. Les lésions prédominent surtout dans la région péripapillaire, laissant indemne l'*ora serrata*. En outre, d'autres anomalies suggérant le PXE ont été retrouvées, comme l'épaississement et la désorganisation de l'aorte ainsi que la dégénérescence de la tunique élastique du réseau artériel ciliaire et choriocapillaire.

En 1939, Hagedoorn a utilisé le colorant d'orcéine pour mettre en évidence le changement dégénératif de la MB dans un cas de SA. En utilisant le réactif bleu de Turnbull, la *lamina vitrea* s'est colorée, signant la positivité du test avec la présence de Fer [49].

Par ailleurs, plusieurs auteurs suggèrent que, la voie histopathogénique du développement des stries angioïdes pourraient commencer par un épaississement de la MB et /ou une diminution des granulations pigmentaires de l'EPR, avec un marbrage ou la formation de grumeaux dans l'EPR. Ces constatations peuvent se produire avec ou sans perturbation des couches rétinienne et choriocapillaire adjacentes [50].

Récemment en 2015, Spaide a suggéré que dans les SA, on trouve une zone d'opacité confluyente dont le substratum histopathologique est l'infiltration diffuse de la Bruch en calcium et qu'il a préféré nommée « la coquille d'œuf ». Les SA se terminent juste à l'extrémité externe de cette zone, alors que la zone d'opacité non confluyente qui siège dans la région temporomaculaire correspond à la peau d'orange[51].

Cette MB fragilisée par l'infiltration calcique est plus vulnérable aux forces mécaniques en raison de son élasticité réduite. Elle est susceptible de développer des ruptures même avec

des tensions physiologiques (par exemple, contraction des muscles extra-oculaires, traumatisme minime, pic de pression intraoculaire). Conformément à cette théorie mécanique, les SA se produisent généralement dans les *loci minoris resistentiae*, comme la zone péricapillaire, en raison de plusieurs facteurs ; notamment la tête du nerf optique qui constitue le centre des mouvements du globe et la MB qui est physiologiquement interrompue dans cette région[52].

Par ailleurs, la maladie peut évoluer vers le développement de néovaisseaux choroïdiens (NVC), suite à la croissance de tissu fibrovasculaire à travers les défauts localisés. Plus précisément, si l'intégrité mécanique de la MB est interrompue, il peut en résulter une modification du facteur de croissance, agent interagissant avec une communication potentielle entre la rétine et la choroïde, conduisant à la formation de NVC. Ce rôle mécanique de barrière anti-angiogénique est assuré par la couche élastique de la MB ; qui s'étend du nerf optique jusqu'au corps ciliaire, mais elle est discontinue au niveau de la macula ce qui explique la survenue de NVC à ce niveau.

Au stade final de la maladie, la néovascularisation peut évoluer vers une cicatrice disciforme avec retentissement néfaste sur la fonction visuelle. Une relation potentielle a été remarquée entre les stries angioïdes, l'atrophie chorioretinienne péricapillaire ou la sclérose choroïdienne péricapillaire, dans la mesure où ces entités peuvent être des précurseurs du développement ultérieur de stries angioïdes [53].

## 1.7 Diagnostic :

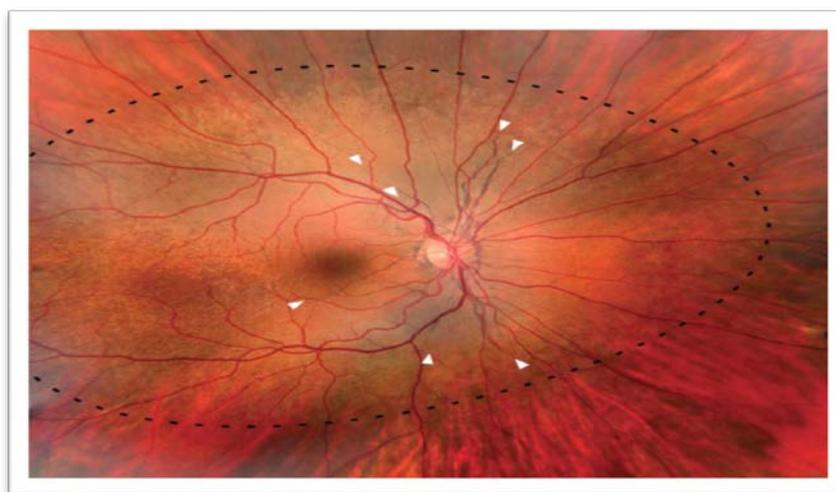
### 1.7.1 Manifestations oculaires :

#### 1.7.1.1 La peau d'orange :

La peau d'orange (PO) est une modification pigmentaire sous forme de petites taches sombres, sous forme d'irrégularités pigmentaires fines, brunes, disposées en nid d'abeille ressemblant à de petits drusen, dont la fréquence diminue avec l'âge. Ces taches ont une évolution centrifuge, au cours de l'évolution, elles peuvent devenir périphériques donnant un reflet plus sombre au fond d'œil par rapport au reflet du pôle postérieur. La PO peut précéder l'apparition des stries de plusieurs années [54,55], se situe en temporemaculaire d'une façon bilatérale et se prolonge parfois dans les zones paramaculaires supérieure et inférieure au-delà des arcades vasculaires, voire même en nasal de la papille.

La différence entre le reflet du fond d'œil central et périphérique est plus marquée chez les sujets mélanodermes, chez qui le fond d'œil est plus sombre par rapport aux sujets moins pigmentés, ce qui explique le diagnostic tardif de ces taches qui se fait généralement à des stades plus avancés de la maladie [56].

Chong et *al* (2005), ont pensé qu'il y a une atteinte sélective de la MB avec des différences entre le pôle postérieur et la périphérie et même une modification de l'épaisseur de la MB chez les patients atteints de PXE. Cette vulnérabilité centrale est expliquée par le fait de l'importance des calcifications au niveau du pôle postérieur, qui s'étend progressivement d'une façon centrifuge [57]. En se basant sur les observations cliniques, certaines hypothèses suggèrent que la PO est une zone de transition visible des calcifications de la MB qui évoluent d'une façon centrifuge et deviennent confluentes ; qu'elle sera remplacée par une zone uniformément claire au fond d'œil, repoussant ainsi la PO de plus en plus vers la périphérie avec l'âge. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse (figure 08) [56,58].



**Fig. 8:** montage couleur des modifications du fond d'œil chez un patient atteint de SA liées au PXE. La ligne pointillée entoure une région dans laquelle il y a une altération de la coloration du fond d'œil. Les stries angioïdes se produisent à l'intérieur et se terminent au niveau ou près du bord extérieur de la zone d'opacification confluyente (pointes de flèches).

Spaide RF. *Peau d'orange and angioid streaks: manifestations of Bruch membrane pathology. Retina* 2015;35:392–397.

### **1.7.1.2 Les stries angioïdes (SA) :**

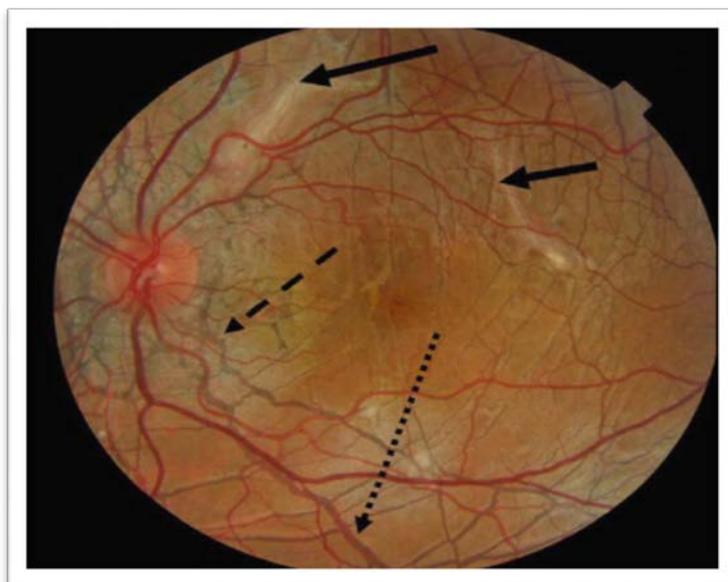
Les SA représentent la lésion élémentaire la plus fréquemment retrouvée au fond d'œil des patients atteints de PXE [58].

Ce sont des ruptures irrégulières de la MB dont la largeur est variable et peut aller de 50 à 500  $\mu\text{m}$  en sous rétinien [59]. Les SA évoluent d'une façon concentrique depuis le nerf optique vers l'équateur de l'œil. Leurs couleur et leurs visibilité au fond d'œil varient en fonction de :

-La pigmentation du fond d'œil qui tend à être rougeâtre chez les individus de couleur claire et brun chez les individus plus pigmentés [59] ;

-Le degré des altérations secondaires à savoir : la perte de la choriocapillaire sous-jacente, la dépigmentation, la perte des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien et la fibrose.

Les stries sont plus marquées au pôle postérieur et ont un aspect effilé, s'étendant à l'équateur pour s'estomper en se divisant en branches plus petites, irrégulières sur une courte distance et apparaissent comme dépigmentées (figure 09).



**Fig. 9** : Des stries angioïdes en toile d'araignée. Flèches pleines : fibrose sous rétinienne, flèche grand pointillé : Strie angioïde.

A.Trelohan et al. Lésions rétinienne dans le pseudoxanthome élastiques : 51 cas. JFO 2011. 345 456-467

Parfois, des hyperpigmentations ressemblant à des ailes peuvent être observées le long des SA[58]. Cependant, les SA n'ont jamais été décrites chez les nouveau-nés avec peu de cas rapportés chez les enfants de moins de 10 ans [1].

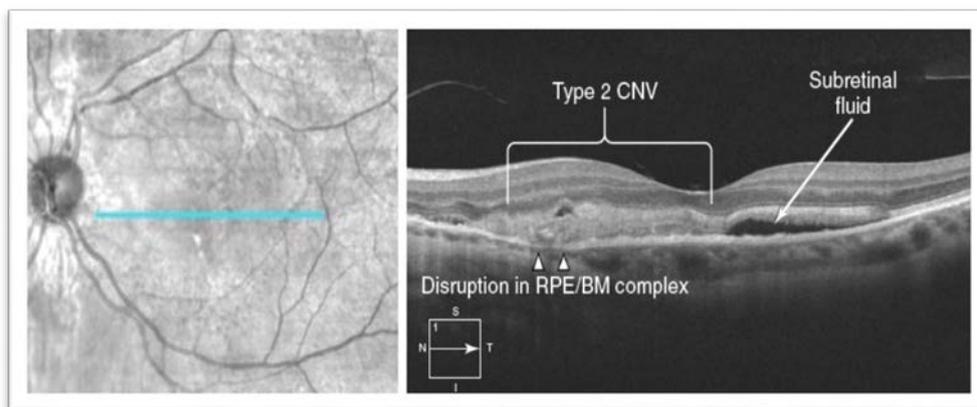
La plupart des patients présentant des SA sont asymptomatiques sauf en cas de ruptures post-traumatiques de la MB fragilisée et calcifiée, avec apparition des hémorragies rétinienes et risque de développement d'une NVC qui reste la complication la plus redoutables chez ces patients.

### **1.7.1.3 La néovascularisation choroïdienne (NVC) :**

La néovascularisation choroïdienne est la complication la plus courante, la plus redoutable des SA conduisant généralement à une perte visuelle prononcée. Elle est le plus souvent bilatérale et asymétrique, survenant chez 72 à 86 % des yeux présentant des SA avec un intervalle d'environ 18 mois entre l'apparition de la NVC du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> œil [3–5].

Les patients atteints de PXE présentent un risque plus élevé de développer des NVC par rapport aux patients atteints d'autres maladies systémiques. Cette complication dont la fréquence augmente avec l'âge, apparait autour de 40 ans et peut être un signe révélateur de la maladie quand les signes cutanés sont discrets, cependant, elle peut être provoquée par un traumatisme minime, surtout chez les sujets les plus jeunes.

La néovascularisation choroïdienne (NVC) de la région maculaire dans le PXE est le plus souvent de type 2 (classique, visible ou pré-épithélial). La prolifération provient de la choriocapillaire, s'étend en monocouche vers l'EPR et l'espace sous rétinien en passant par la membrane de Bruch. Ce type de NVC est associée à une hémorragie et des signes exsudatifs sous rétiens [60,61] (figure 10). Des cas de NVC de type 1 (occulte) ou même de vasculopathie polyploïdale choroïdienne ont été aussi décrits [62]. , Le NVC de type 1 est une prolifération néovasculaire qui s'étend depuis la choriocapillaire vers l'espace sous rétinien et qui s'accompagne d'éléments cellulaires comme : les fibroblastes, les myofibroblastes et les macrophages qui contribuent au processus inflammatoire et à la formation d'une lésion fibreuse [61]. Quant à la vasculopathie polyploïdale choroïdienne est un sous-type de NVC de type 1, fréquemment observé chez les populations asiatiques ; caractérisée par un réseau vasculaire ramifié, associé à des dilatations anévrysmales appelées polypes. Ces lésions se développent dans l'espace sous rétinien au-dessus de la MB, et elles sont mieux visibles à l'angiographie au vert d'indocyanine [61].



**Fig. 10** : Aspect d'un néovaisseau choroïdien de type 2 ou visible en OCT B-scan. Interruptions focales du complexe MB-EPR, avec présence du fluide sous rétinien et d'une hyperreflectivité sous rétinienne en rapport avec un NVC de type 2.

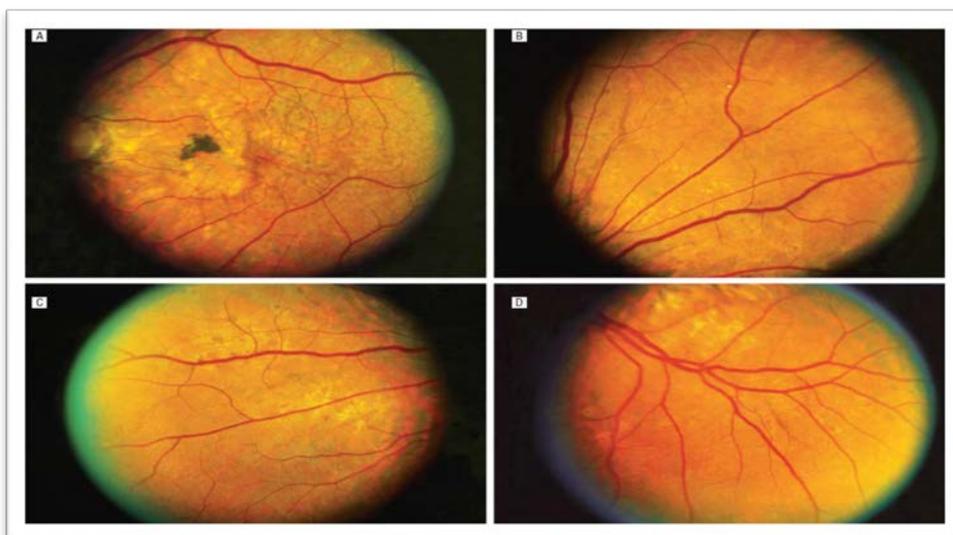
Desai S, Alibhai AY. Angioid Streaks. In: *Atlas of Retinal OCT: Optical Coherence Tomography* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 10 juin 2020]. p. 78.

La prédisposition du pôle postérieur à la NVC est due à la fréquence des SA dans cette région ce qui entraîne des hémorragies sous-réiniennes, une exsudation avec la formation de cicatrice fibrovasculaire.

Parfois, la NVC est excentrique et peut même passer inaperçue en raison de la conservation de la fonction visuelle. A l'heure actuelle, c'est la seule complication oculaire éligible par un traitement précoce basé sur les injections intra-vitréennes (IVT) d'anti-VEGF avant l'apparition de la cicatrice fibrovasculaire [58,63].

#### **1.7.1.4 Les « pattern » dystrophies :**

Les modifications dystrophiques maculaires (figure 11) sont fréquemment observées chez les patients atteints de PXE et représentent entre 10% et 70% des cas décrits [64,65].



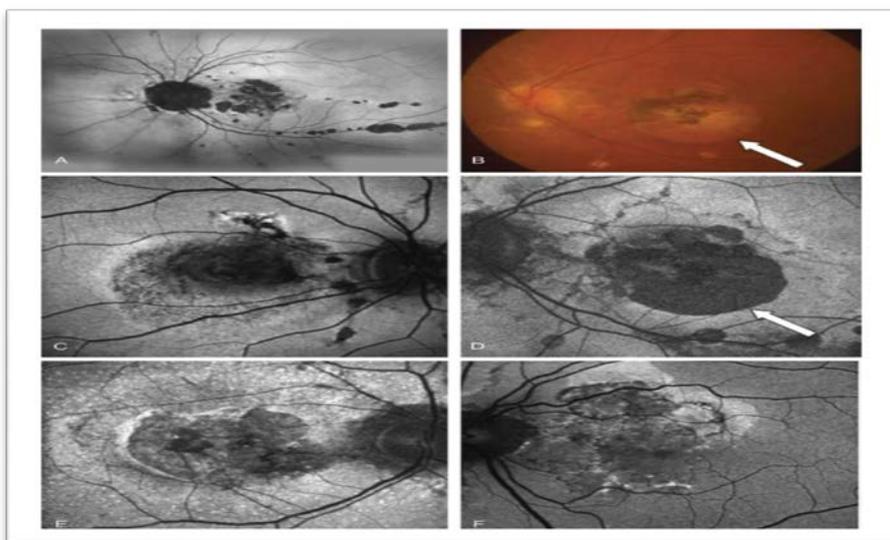
**Fig. 11 :** Progression d'une dystrophie réticulée chez un enfant de 12 ans, évolution sur 9ans.

Agarwal,A.,Patel,P.,Adkins,T.,and Gass, J.D.(2005).Spectrum of pattern dystrophy in pseudoxanthoma elasticum. Arch.Ophthalmol. 123, 923–928).

La classification suggérée pour cette dystrophie est basée sur l'analyse des lésions retrouvées au fond d'œil et qui sont les mêmes décrites dans les autres « pattern » dystrophies à savoir : lésion vitelliforme, en ailes de papillon, réticulaire et *fundus flavimaculatus* ou *pulverulentus* [64–67]. Selon Finger et al (2009), la présence d'une « pattern » dystrophie est un précurseur de NVC. Bien que, d'autres études doivent être faites afin de confirmer cette hypothèse, la « pattern » dystrophie reste un facteur pronostic déterminant [64].

#### **1.7.1.5 L'atrophie chorio-rétinienne :**

Une atrophie chorio-rétinienne peut compliquer l'évolution d'une NVC, entourant ainsi une cicatrice fibrovasculaire. Elle peut même être présente sans la présence d'une NVC, sans que le processus déterminant ne soit bien caractérisé jusqu'à ce jour. Elle peut initialement être observée sous la forme de plaques d'atrophie principalement situées entre ou le long des grandes arcades vasculaires, provenant souvent des zones de dystrophie. Au cours de l'évolution de la maladie, ces lésions peuvent se développer, devenir multifocales et confluer par la suite [58] (figure 12).



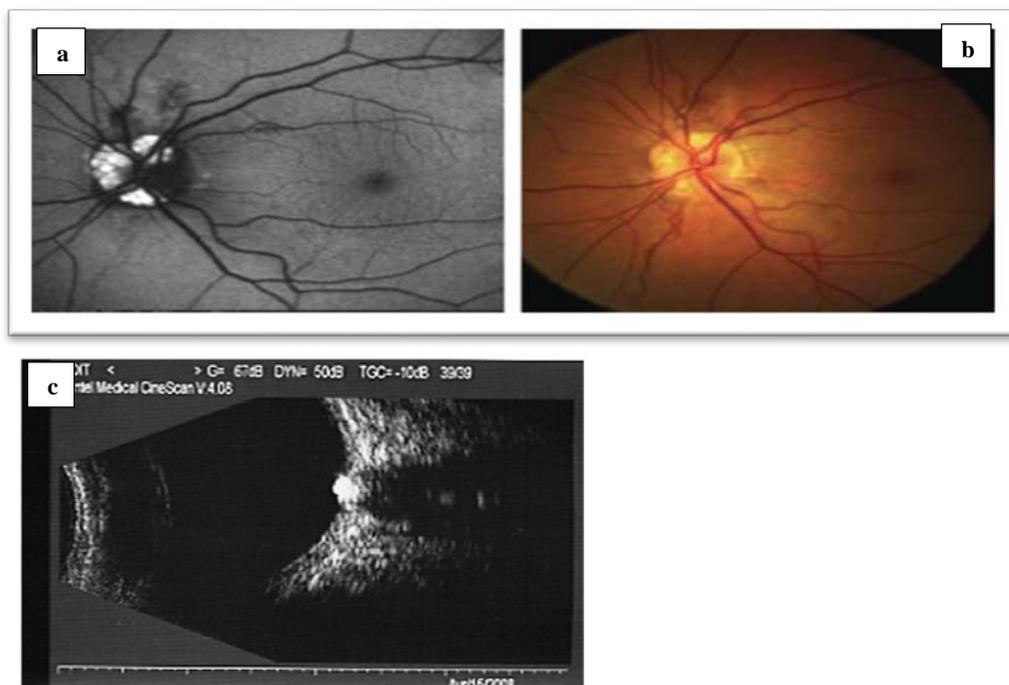
**Fig.12 :** Différents aspects d'une atrophie de l'EPR dans le PXE.

Agarwal,A.,Patel,P.,Adkins,T.,and Gass, J.D.(2005).Spectrum of pat tern dystrophy in pseudoxanthoma elasticum. Arch.Ophthalmol. 123, 923–928.

#### **1.7.1.6 Drusen de la tête du nerf optique :**

Les drusen de la tête du nerf optique (figure 13) semblent être plus fréquents chez les patients atteints de PXE que chez le reste de la population générale. Leur prévalence rapportée varie de 6 % à un peu plus de 20 % [68], contre ~0,3 % par rapport à la population générale.

À ce jour, on ne sait toujours pas pourquoi les patients avec PXE courent un risque accru de développer ces drusen du nerf optique. On peut toutefois supposer qu'un processus commun d'altération du flux axoplasmique par minéralisation anormale de la lame criblée du nerf optique riche en élastine entraîne sa rigidité. Ces drusen peuvent être mis en évidence *via* une échographie oculaire ou un cliché en autofluorescence du fond d'œil [64,69].



**Fig.13** : Drusen du nerf optique : (a) image en autofluorescence, (b) photographie couleur du fond d'œil et (c) échographie oculaire en mode B.

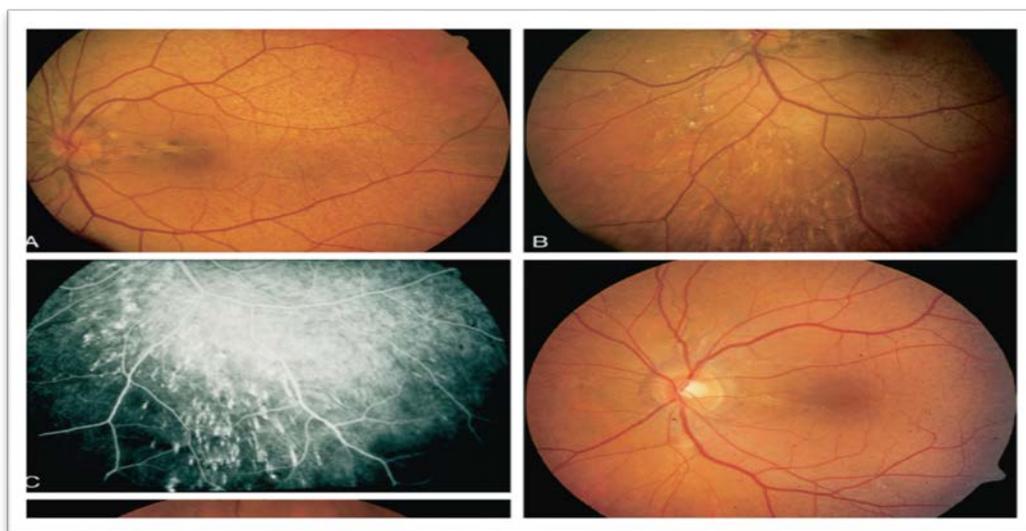
(a,b) Finger, R.P., Charbellissa, P., Holz, F.G., Ladewig, M.S., and Scholl, H.P.N. Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 29, 1496–1505 ;

(c) M.-B. Rougier. Œdème papillaire bilatéral. Conduite diagnostique. *Journal français d'ophtalmologie* (2010) 33, 424–429

### 1.7.1.7 Les comètes périphériques et les lésions en queue de comète :

Les comètes avec ou sans queue de comète (figures 14) sont décrits comme des corps blancs solitaires, sous-rétiniens, nodulaires, avec une queue blanche effilée s'étendant en arrière du corps de la comète qui peut être pigmenté à sa périphérie et pointant vers le disque optique.

Gass et al (2003), ont même décrit un aspect de pluie de comète qui est dû à l'association de spray de comètes et des queues de comètes. Ces lésions sont localisées dans la moyenne périphérie rétinienne, et constituent avec la peau d'orange les deux lésions pathognomoniques directement liées au PXE. Les comètes peuvent être observées chez l'adulte jeune avant même l'apparition de SA [70].

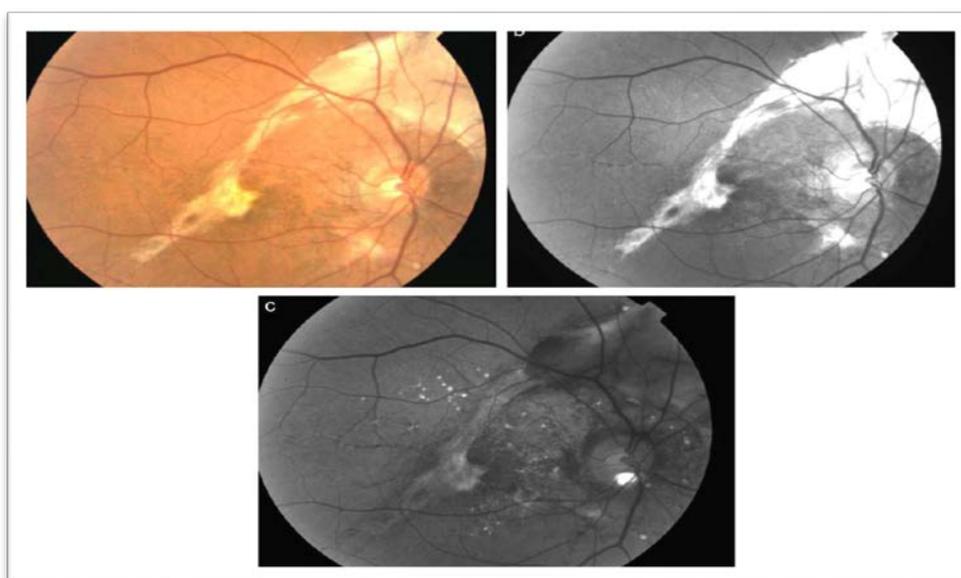


**Fig. 14** : Comètes, queues de comètes, stries angioides et peau d'orange chez deux patients atteints de pseudoxanthome.

Gass JD "Comet" lesion: an ocular sign of pseudoxanthoma elasticum. *Retina*. 2003 Oct;23(5):729-30.

### 1.7.1.8 La fibrose sous-rétinienne :

La fibrose se manifeste sous la forme de larges bandes barrant la macula (figure 15). Elle est facilement objectivée par les clichés couleur, anérythre et en autofluorescence [69].

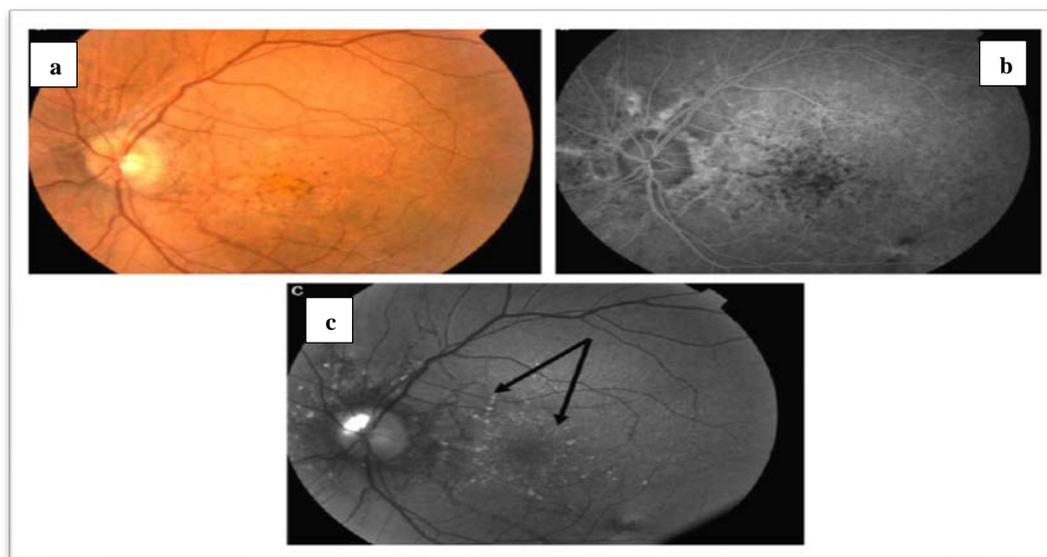


**Fig. 15** : Fibrose sous-rétinienne : photographie couleur (a), anérythre (b), en autofluorescence (c).

Trélohan et al.. Lésions rétiniennes dans le pseudoxanthome élastique : 51 cas. *Journal français d'ophtalmologie* (2011) 34, 456—467.

### 1.7.1.9 Les taches blanches hyperfluorescentes :

Il s'agit de taches blanches réfringentes, punctiformes sur les clichés pris en autofluorescence (TBA), non visibles sur les clichés couleur et en angiographie. Elles siègent au pôle postérieur en regard de la peau d'orange, au-delà des arcades vasculaires et en nasal de la papille [69] (figure 16).

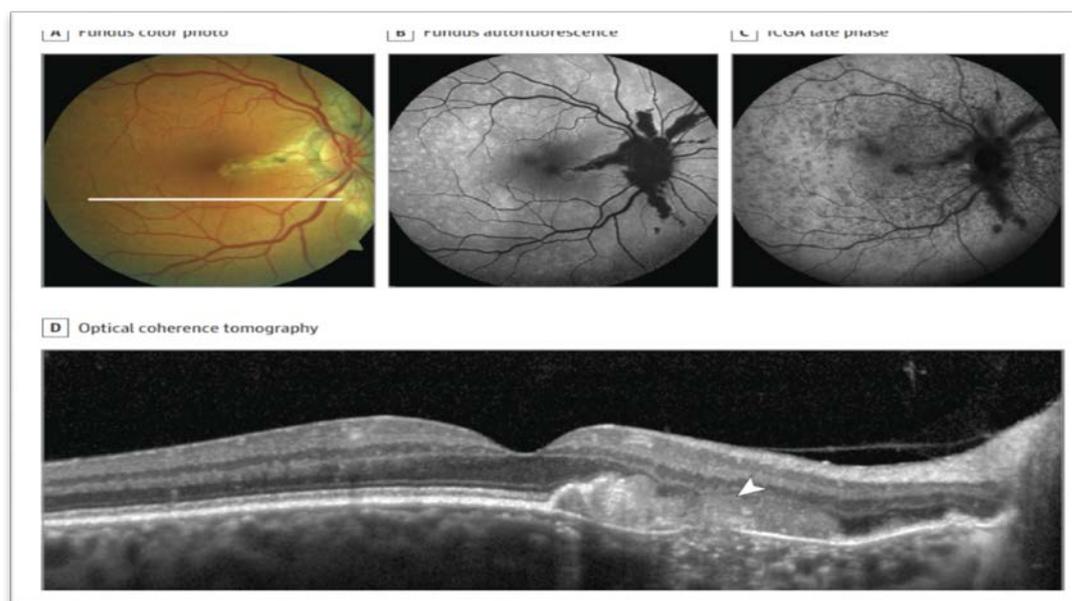


**Fig. 16** : Taches blanches autofluorescentes. Elles ne sont pas visibles au cliché couleur (a), de faible visibilité en angiographie (b), et bien visibles en autofluorescence (c).

Trélohan et al.. Lésions rétinienne dans le pseudoxanthome élastique : 51 cas. *Journal français d'ophtalmologie* (2011) 34, 456—467.

### 1.7.1.10 La rétinopathie aiguë dans le PXE :

Association nouvellement décrite, la survenue d'une rétinopathie aiguë ayant les mêmes caractéristiques que le Syndrome de taches blanches multiples évanescents (*Multiple Evanescent White Dot Syndrome* : MEWDS) chez les patients atteints de PXE. La rétinopathie aiguë peut modifier le cours naturel de la maladie. Bien que, les symptômes puissent être transitoires, certains patients peuvent développer une perte de la vision ; avec des changements partiellement réversibles au niveau de la MB, l'EPR et la rétine externe (figure 17) [71].



**Fig. 17** : Phénotype rétinien d'un patient atteint de pseudoxanthome élastique et de rétinopathie aiguë.

Gliem M, Birtel J, Müller PL, Hendig D, Faust I, Herrmann P, et al. Acute Retinopathy in Pseudoxanthoma Elasticum. *JAMA Ophthalmol.* 1 oct 2019;137(10):1165-73.

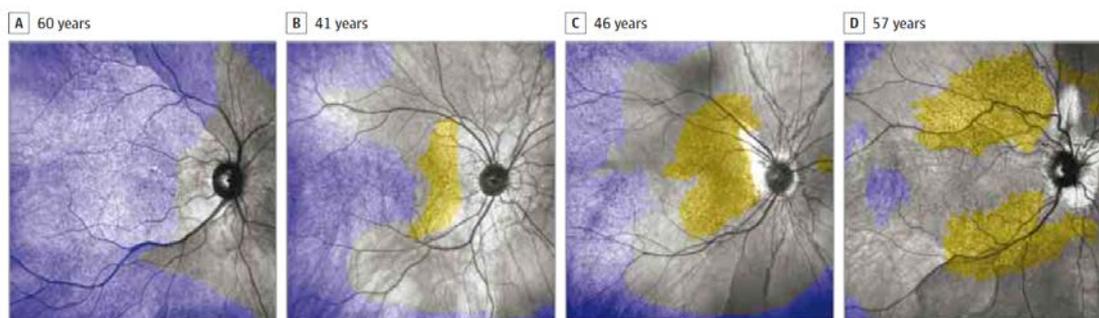
Le développement d'une telle rétinopathie chez les patients atteints de PXE, est probablement dû à un processus auto-immun au niveau de la rétine externe observé surtout le long des SA et pouvant mettre en jeu le pronostic visuel [71].

#### **1.7.1.11 Les pseudo-drusen réticulés :**

Encore appelés dépôts drusénoïdes sous-rétiniens, ont été décrits la première fois par Mimoun et al en 1990 chez des patients atteints de DMLA (72) ; sous forme de lésions plus petites que les drusen séreux, typiquement localisées dans la région maculaire supérieure et mieux visibles en filtre bleu d'où l'appellation drusen bleus [72]. Ces pseudo-drusen sont connus comme facteur de risque de progression vers les formes atrophiques ou néovasculaire de la DMLA [73]. Par ailleurs, Zweifel et al (2011) ainsi que Gliem et al (2013) ont décrits les mêmes lésions chez des patients jeunes atteints de PXE [58,74].

Selon l'étude faite par Gliem et al (2015), sur 57 patients atteints de PXE, diagnostiqués génétiquement et/ou par examen histopathologique, la prévalence des pseudo-drusen réticulés était maximale chez les patients âgés entre 40 et 50ans, avec une nette diminution voir une absence totale de ces lésions chez les sujets âgés et les plus jeunes (figure 18). Ils ont expliqués ça par le développement d'une atrophie chorio-rétinienne, ou d'une

néovascularisation maculaire qui évolue vers la fibrose ; aboutissants ainsi à la disparition des pseudo-drusen ou à leurs masquage [72].



**Fig. 18** : Localisation des pseudo-drusen réticulés (zone jaune) par rapport à la peau d'orange (zone bleue) chez quatre patients d'âge différents atteints de PXE.

Martin Gliem, MD; Doris Hendig, PhD; Robert P. Finger, MD, PhD; Frank G. Holz, MD; Peter Charbel Issa, MD, DPhil Reticular Pseudodrusen Associated With a Diseased Bruch Membrane in Pseudoxanthoma Elasticum. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(5):581-588.

## 1.7.2 Manifestations systémiques :

### 1.7.2.1 La peau et les muqueuses :

En règle générale, la peau présente des lésions similaires aux xanthomes qui sont des papules jaunâtres, d'un diamètre de 2 à 5 mm pouvant fusionner en plaques plus grandes (figure 19).

Les premières anomalies cutanées commencent à apparaître vers l'âge de 13 ans selon Neldner, mais le diagnostic se fait généralement vers l'âge moyen de 22 ans [75]. La peau est caractérisée par un aspect fripé, en « peau d'orange », « pavés » ou « cuir marocain », lié à la présence de ces papules qui peuvent parfois engendrer une exagération des plis où la peau apparaît relâchée et redondante. Ces modifications s'observent essentiellement aux zones de flexion/extension, particulièrement au niveau de la partie latérale du cou et des aisselles chez 97 % des 100 patients décrits par Neldner et *al* (1988) [75]. Par ailleurs, d'autres anomalies cutanées peuvent être observées : des papules hyperkératosiques avec élimination transépithéliale, des altérations des fibres élastiques ressemblant à *l'élastose perforans serpiginosa* (une maladie qui appartient au groupe des dermatoses perforantes, dans lesquelles l'extrusion de tissu élastique dermique se produit à travers l'épiderme) [22,76,77].



**Fig.19** : Anomalies cutanées chez les patients atteints de PXE. (a) Papules sur le côté droit du cou d'une fillette de 10 ans. (b) Plaques sur le côté droit du cou d'une femme âgée de 36 ans. (c) Plaques sur le côté gauche du cou d'un homme de 31 ans. (d) Papules, plaques et perte d'élasticité sur le côté gauche du cou d'une femme, âgée de 50 ans. (e) plis cutanés redondants à l'aisselle d'un homme de 67 ans. (f) la peau proéminente se plisse au niveau du menton d'une femme de 58 ans.

Plomp AS, Toonstra J, Bergen AAB, van Dijk MR, de Jong PTVM. 2010. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet Part A* 152A:1049–1058).

### 1.7.2.2 Le système cardiovasculaire :

L'atteinte du système cardiovasculaire est liée à une calcification, et à une dégénérescence des fibres élastiques de la média et l'intima des artères de petit et moyen calibres, responsables d'une athérosclérose accélérée et diffuse chez les patients atteints de PXE. Les signes vasculaires, à l'exception de la claudication, apparaissent habituellement quelques années après les manifestations cutanées.

L'expression clinique primaire de cette minéralisation de la paroi artérielle (artériopathie chronique diffuse et calcifiante) est une claudication intermittente au niveau des membres inférieurs et supérieurs périphériques. Cette artériopathie apparaît vers la troisième, et la quatrième décennie, souvent asymptomatique, et à évolution progressive ce qui explique le caractère exceptionnel des troubles trophiques et l'ischémie aigüe ; mais ils risquent de compromettre le succès de certaines procédures chirurgicales [78]. Les anévrismes ( figure20), les accidents vasculaires cérébraux, les crises ischémiques transitoires, la sténoses des artères de taille moyenne telles que la radiale et les artères carotides et la sténose de l'aorte ont également été décrits [ 79–82 ].



**Fig.20** : Image reconstruite par résonance magnétique montrant un anévrisme sacculaire de l'artère rénale gauche (diamètre maximum, 1,8 cm) chez un patient atteint de PXE.

Zimmo L, Rudarakanchana N, Thompson M, Hamady MS, Cheshire NJ, Bicknell CD. Renal artery aneurysm formation secondary to pseudoxanthoma elasticum. *J Vasc Surg.* 2013;57:842–4

Le PXE a été décrit comme un modèle monogénique de la maladie artérielle périphérique, dans laquelle le remodelage de la paroi artérielle est associé à un faible indice cheville-bras, (c'est-à-dire le rapport de la pression sanguine systolique au niveau de l'artère tibiale postérieure est plus élevée que la pression artérielle systolique de l'artère brachiale gauche ou droite), indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire [83,84]. En revanche, les complications cardiaques (infarctus du myocarde, angine de poitrine, etc.) sont considérées comme relativement rares mais, le cas échéant, méritent une enquête approfondie [82].

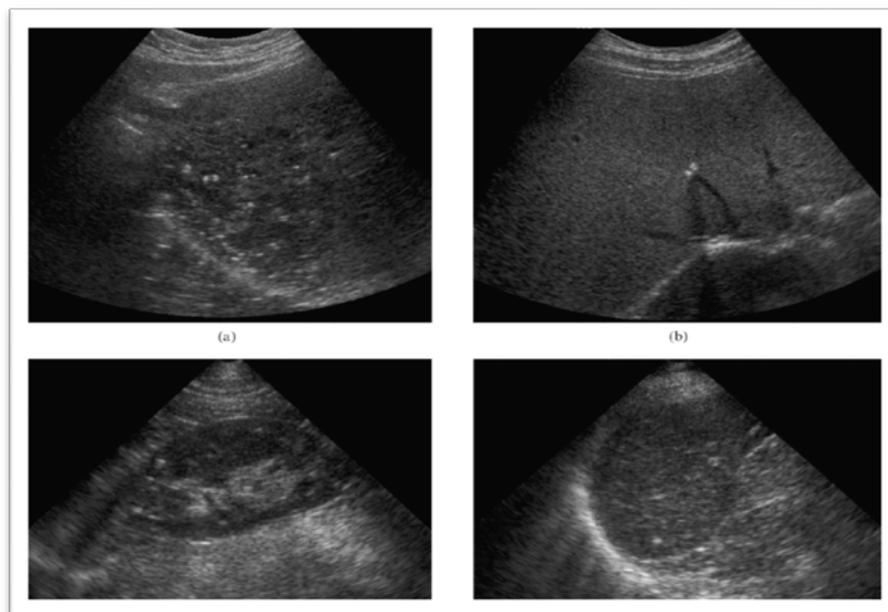
L'atteinte coronarienne semble fréquente dans le PXE, mais elle est asymptomatique dans 85 % des cas, en raison d'une riche circulation collatérale, avec une faible fréquence des infarctus myocardiques. Deux formes particulières de coronaropathie ont été décrites dans la littérature : des lésions diffuses des artéoles intra-myocardiques et une atteinte anévrismale diffuse des coronaires. L'atteinte cardiaque du PXE peut se présenter aussi sous la forme d'une cardiopathie restrictive, se manifestant par une insuffisance cardiaque. Elle est secondaire à une atteinte de l'endocarde, qui présente un aspect ridé avec des calcifications blanc-jaunâtres, correspondant histologiquement à une désorganisation, une fragmentation et à une calcification des fibres élastiques. Quant à l'hypertension artérielle (HTA), elle survient avec une prévalence de 8 à 23 %, d'origine rénovasculaire et/ou directement liée à la calcification des vaisseaux [78].

Selon l'étude néerlandaise menée par Van Den Berg et *al* (2000), 7 % de ses 94 patients ont développé des AVC ischémiques au cours d'une période moyenne de suivi de 17 ans[80]. Plomp et *al* (2010), estiment que les patients de moins de 65 ans atteints de PXE, ont un risque relatif de 3,6 de développer des AVC par rapport à la population générale [22].

Outre les AVC, les rares études autopsiques faites chez ces patients, ont montré une démyélinisation et un ramollissement de la substance blanche avec fragmentation de la limitante élastique interne et calcification de la média des artérioles. Dans les autres cas, il s'agit d'une macroangiopathie responsable d'infarctus territoriaux dont le mécanisme suspecté est une athérosclérose des vaisseaux intra ou extra-crâniens [78]. Des cas exceptionnels ont été signalés avec des signes cardiovasculaires développés dans l'enfance tel : l'épaississement de l'endocarde, des valves auriculo-ventriculaires, le prolapsus valvulaire mitral et la cardiomyopathie restrictive ont également été rapportées [22,85]. Cependant, il faut noter que dans une étude portant sur 107 patients atteints de PXE, menée par Dominique et *al* (2017) a été constaté, que les complications cardiovasculaires liées à cette pathologie ont eu relativement peu d'impact sur la qualité de leur vie [82].

### **1.7.2.3 Les Calcifications des organes :**

De multiples calcifications ont été décrites chez les patients atteints de PXE et mises en évidence à l'échographie. Les organes touchés sont surtout : les seins, les reins, les testicules, le foie, la rate et le pancréas (figure 21)[86,87].



**Fig. 21 :** Images échographiques de foyers calcifiés dans plusieurs organes abdominaux ; (a) coupe frontale à travers l'abdomen avec calcifications multiples dans le foie d'un patient atteint de pseudoxanthome élastique (PXE); (b) coupe transversale sous-costale du foie d'un porteur hétérozygote dans lequel on voit deux calcifications avec ombrage acoustique; (c, d) coupe frontale à travers le abdomen avec vue de plusieurs foyers hyperéchogènes dans (c) le rein droit et (d) la rate d'un patient PXE.

Vanakker OM, Voet D, Petrovic M, van Robaeys F, Leroy BP, Coucke P, De Paepe A. 2006. Visceral and testicular calcifications as part of the phenotype in pseudoxanthoma elasticum: Ultrasound findings in Belgian patients and healthy carriers. *Br J Radiol* 79:221–225.

Les calcifications ne semblent pas provoquer de symptômes cliniques. Elles ne sont pas spécifiques au PXE et, à l'heure actuelle, les auteurs pensent qu'il y en a trop de données sur leur spécificité et sensibilité exactes pour les inclure comme critère diagnostique [22].

Dans une étude incluant quatre-vingt-six patients (59 femmes), de 46,2 ans d'âge moyen (15–79) atteints de PXE, 21 % des cas présentent des calcifications intra-tendineuses. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans la population générale (2,7 à 42 %) [88]. Près de la moitié des patients PXE avaient ou avaient eu des douleurs aux épaules. Étonnamment, près de la moitié présentaient des enthésopathies calcifiantes, affections généralement liées à l'âge. La prévalence de ces douleurs scapulaires semble plus élevée que dans la population générale (4 à 5 %) et indique que de telles manifestations pourraient être ajoutées au spectre phénotypique de la maladie. Le traitement des douleurs de l'épaule repose généralement sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais la plus grande prudence s'impose en raison du risque plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales chez les patients PXE. Tous les

patients PXE présentant des douleurs des épaules doivent être orientés rapidement en rhumatologie afin de procéder à un examen de la coiffe des rotateurs [89].

#### **1.7.2.4 Les Manifestations gastro-intestinales :**

Environ 15 % des patients atteints de PXE développeront des hémorragies des voies gastro-intestinales ou urinaires (en particulier l'estomac), contre environ 0,1 % de la population générale [82]. Ces hémorragies sont dues à une atteinte des artères sous-muqueuses gastriques (décrite dans 5 % des cas). Elles sont responsables des hémorragies digestives qui peuvent être graves, et se produisent volontiers dans la troisième décennie ; rarement avant 20 ans. Ces hémorragies sont favorisées par la prise des antiagrégants plaquettaires et la grossesse. Trois cas pédiatriques entre 6 et 11 ans d'hémorragie digestive compliquant un PXE ont été également rapportés dans la littérature par Dibi et *al* (2017) [85].

#### **1.7.2.5 L'Atteinte gynécologique et obstétricale :**

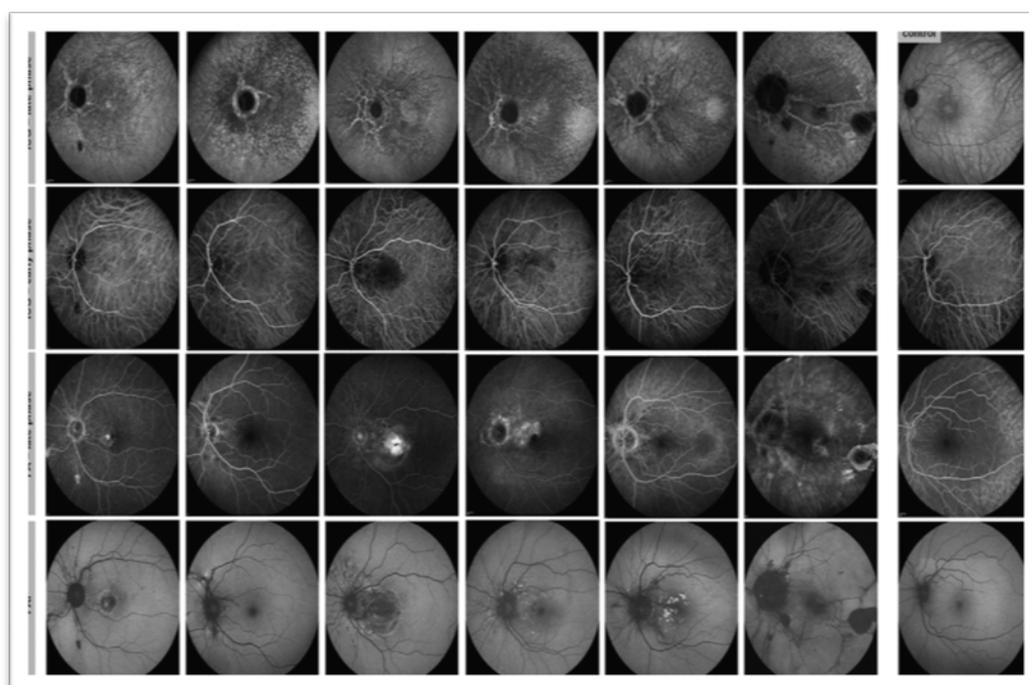
Des hémorragies utérines ont été rapportées avec des vergetures cutanées très importantes. Bien que, certains auteurs aient observé un risque accru de fausse couche plus ou moins frappant [90], d'autres considèrent que le risque est similaire à celui de la population générale (25 %) [91]. Des calcifications septales placentaires ont été décrites aussi à des stades précoces de la grossesse, dès la 31 semaines en rapport probablement avec la calcification du tissu élastique de la média et intima des grandes artères ou à la dérégulation du métabolisme calcique [92,93].

Des cas isolés présentant des complications graves, avec un mauvais pronostic pour la mère et le fœtus ont été signalés dans certaines études, mais le PXE n'est pas associé à une augmentation significative de la mortalité ou à des effets néfastes sur la reproduction. De même, l'évolution de la maladie ne diffère pas beaucoup de celle des femmes non enceintes [91]. Par conséquent, certains recommandent et conseillent les femmes atteintes de PXE d'éviter la grossesse. La plupart des grossesses dans le contexte du PXE ne connaissent aucune complication ; il n'y a pas non plus de preuve que la présence de PXE devrait être une indication absolue pour une césarienne électorale. Cela devrait être limité à des recommandations particulières. Malgré le bon pronostic global, il serait prudent de prendre en charge ces patientes de manière multidisciplinaire, en accordant une attention particulière à la fonction cardiaque, rénale, tension artérielle, modifications de la rétine et toute évidence de signes de choc hémorragique compliquant un saignement gastro-intestinal qui reste une complication redoutable et fréquente chez la femme enceinte atteinte de PXE [93].

### 1.7.3 Imageries oculaires :

#### 1.7.3.1 L'angiographie à la fluorescéine (AF) :

Habituellement, le diagnostic des stries angioïdes est fait sur un simple examen du fond d'œil, l'AF trouve son indication pour détecter la diffusion néovasculaire associée en cas de doute diagnostique. L'expression angiographique des SA est variable selon la pigmentation du FO, elles apparaissent sous forme d'une hyperfluorescence irrégulière dès les temps précoces de la séquence (figure 22). Chez les sujets avec une choroïde pigmentée, les SA sont parfois difficiles à détecter. Par ailleurs, chez les sujets moins pigmentés, l'AF peut aider au diagnostic précoce avant même l'apparition des SA au FO



**Fig. 22 :** Caractéristiques angiographiques rétiniennes chez 6 yeux de 6 patients atteints de pseudoxanthome élastique (PXE) et un patient témoin normal. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG) (première et deuxième rangée), angiographie à la fluorescéine temps tardif (AF; environ 10 minutes après injection intraveineuse de la fluorescéine; troisième rangée) et fond d'œil en autofluorescence (FAF; quatrième rangée). Chez tous les patients PXE, il y avait une zone d'hypocyanescence de taille variable à ICG en phase tardive (première rangée ; 20 à 30 minutes après injection) centrée sur le pôle postérieur. La zone de transition vers la fluorescence normale a montré un aspect moucheté. Notez que les stries angioïdes sont mieux visibles sur l'angiographie ICG de phase tardive. Ils apparaissent avec un signal relativement accru par rapport à l'arrière-plan dans la zone d'hypocyanescence à l'ICG et semblent disparaître dans les zones les plus périphériques avec une fluorescence normale du fond d'œil. La zone centrale d'hypocyanescence à l'ICG ne montre aucune corrélation sur l'angiographie ICG précoce, l'AF en phase tardive ou le FAF, sauf une augmentation minimale du signal sur l'AF en phase tardive chez le cinquième patient.

Charbel Issa P, Finger RP, Götting C, Hendig D, Holz FG, Scholl HP. Centrifugal fundus abnormalities in pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology*. 2010 Jul;117(7):1406-14).

### **1.7.3.2 Le fond d'œil en autofluorescence FAF :**

L'imagerie par autofluorescence (FAF) utilise l'émission de la lumière de la lipofuscine dans les cellules de l'EPR et est considérée comme reflétant l'activité métabolique de l'EPR. Les stries angioïdes peuvent montrer une augmentation ou une diminution de l'autofluorescence du fond d'œil (figure 23). La FAF permet de suivre l'évolution du changement des lésions élémentaires, la perte des cellules de l'EPR liées aux SA et aux NVC [94].

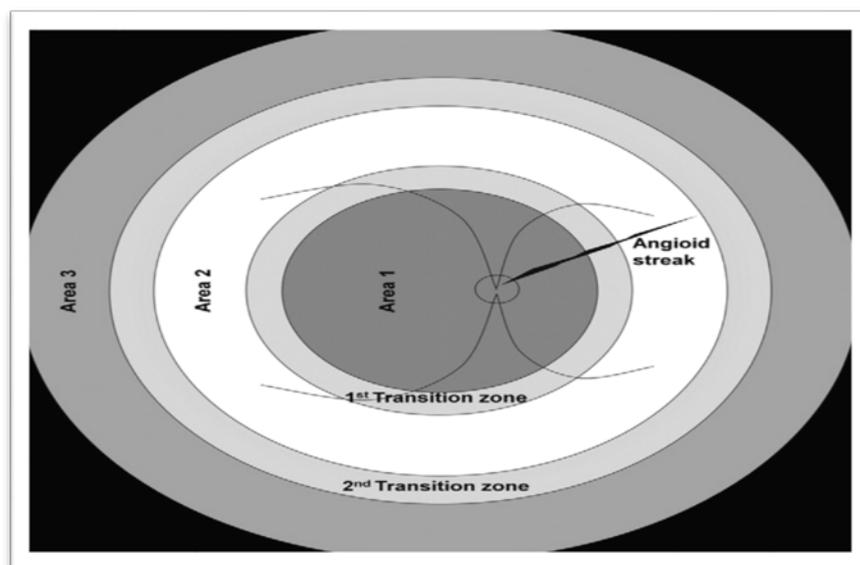
### **1.7.3.3 L'angiographie au vert d'indocyanine : ICGA**

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est supérieure à l'angiographie à la fluorescéine dans la détection des anomalies de l'EPR, et des SA qui apparaissent hyposyanescentes dans les temps précoces et hypersyanescente dans les temps tardifs. Néanmoins, dans certains cas elles peuvent apparaître hyposyanescentes en temps tardif (figure 23) [56].

Selon Charbel *et al.* (2010), dans le PXE, l'ICG en temps tardifs permet de distinguer trois zones :

- Une zone centrale de fluorescence diminuée centrée sur le pôle postérieur, constatation caractéristique chez tous les patients.
- Une deuxième zone, caractérisée par une réflectivité accrue du fond d'œil.
- Une troisième zone, la plus excentrique, ne montre ni diminution de la fluorescence ni augmentation de la réflectivité du fond d'œil.

Ces trois zones sont séparées par deux zones de transition, la seconde étant l'équivalent de la peau d'orange (figure 24). Les SA ne se sont pas étendues dans la troisième zone, ce qui suggère la progression centrifuge des anomalies rétiniennes du complexe EPR- MB chez les patients atteints de PXE. Quant à la réflectivité accrue du fond d'œil, elle est due à la calcification de la MB sous -jacente [56].



**Fig. 23 :** Modèle hypothétique du fond d'œil de patients atteints de PXE, avec les 3 zones suggérées centrées sur le pôle postérieur. Ces zones sont séparées par 2 zones de transitions consécutives. La zone 1 est caractérisée par une diminution de la fluorescence au temps tardif à l'angiographie au vert d'indocyanine. La bordure extérieure de la zone 2 délimite une zone de réflectivité accrue du fond d'œil résultant vraisemblablement des calcifications membranaires. La zone 2 comprend la rétine centrale, c'est-à-dire la zone 1 et la première zone de transition. La zone 3 marque une zone avec un reflet normal du fond d'œil. La deuxième zone de transition est l'équivalent de la peau d'orange.

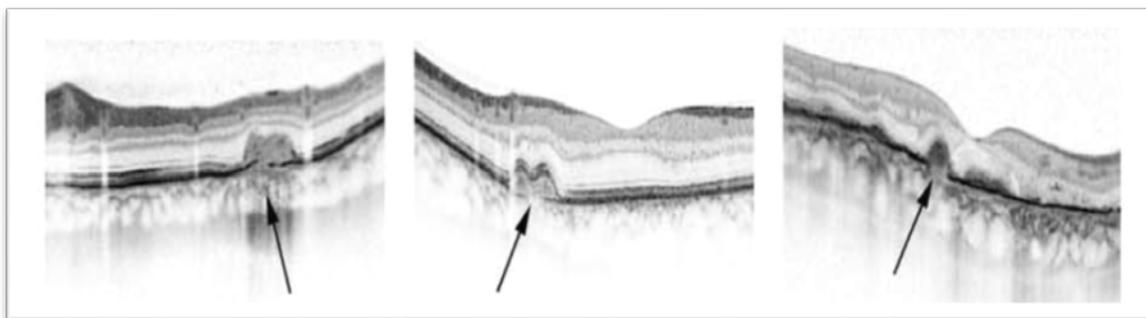
Charbel Issa P<sup>1</sup>, Finger RP, Götting C, Hendig D, Holz FG, Scholl HP. Centrifugal fundus abnormalities in pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology*. 2010 Jul;117(7):1406-14).

#### **1.7.3.4 La Tomographie par cohérence optique en Spectral domaine (OCT-SD) :**

Dans les yeux présentant une pathologie du fond d'œil avancée, comme les grandes zones d'atrophie et de fibrose, les ruptures sous-jacentes de la membrane de Bruch ne peuvent pas être détectées lors de la photographie du fond d'œil, de l'angiographie à la fluorescéine ou de l'imagerie par autofluorescence du fond car la lumière bleue utilisée est absorbée par l'EPR. L'OCT-SD permet une évaluation histologique *in vivo*, et peut détecter les anomalies dans la MB ainsi que dans la fibrose et les dépôts sous-rétiens qui peuvent être difficiles à discerner dans les zones d'atrophie sur FAF, FA ou ICG. Les résultats indiquent que l'imagerie multimodale SLO et OCT-SD de la rétine externe permet le dépistage des altérations rétiniennes liées au PXE [95].

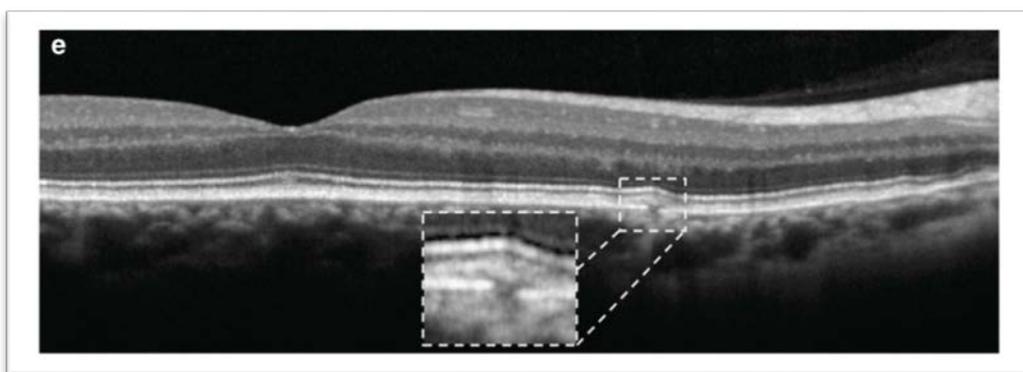
Les calcifications de la MB peuvent apparaître comme une augmentation de la réflectivité de cette couche. Alors que, les SA sont vues comme des interruptions avec épaissement

et hyper réflectivité de la MB. La largeur des SA est variable, elles peuvent être associées ou pas à des altérations de l'EPR sus-jacent (figure 24 et 25) [95].



**Fig. 24** : les stries sont des interruptions avec l'épaississement et l'hyper réflectif de la membrane de Bruch (flèches).

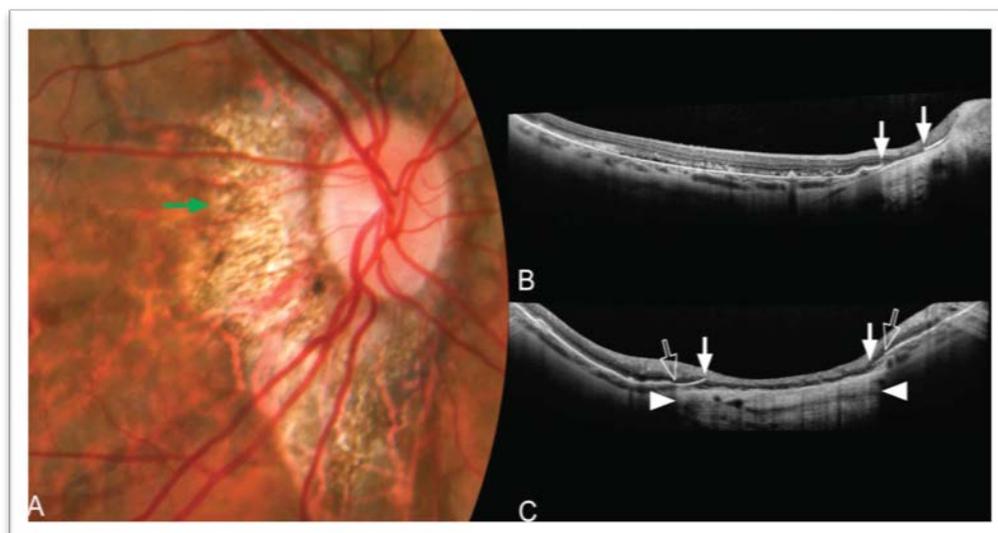
Gliem et al.. An update on the retinal phenotype in PXE. *Frontiers in genetics*. Avril 2013. Volume4 article 14



**Fig. 25** : OCT-SD : rupture de la membrane de Bruch chez un patient avec SA.

A Marchese et al. SD-OCT of Bruch's membrane in angioïd streaks. *Eye* (2017) 31, 1600–1605

Les SA doivent être distinguées des grandes déchirures de BM, qui ont été décrite initialement par Spaide et al (2015) et qui les ont définies comme des interruptions de la MB supérieur à 250  $\mu\text{m}$ , non contigu à des stries visibles, et siégeant dans les régions atrophiques péripapillaire des sujets âgés atteints de PXE (figure 26) [96].



**Fig. 26 :** Grande déchissance de Membrane de Bruch chez une femme de 60 ans avec un PXE. Une photographie couleur du fond d'œil montrant une région atrophique péripapillaire. La zone est délimitée par le nerf optique, avec des contours irréguliers en temporal. La flèche verte indique le niveau de la section horizontale de l'OCT illustré en (B). La section en C montre un scan fait perpendiculairement à travers (B). (C), hyper reflectivité des couches profondes avec transmission accrue de la lumière (délimitées par les pointes des flèches). La transition vers la région est indiquée par les flèches ouvertes au niveau du complexe membranaire EPR / Bruch.

Spaide RF, Jonas JB. Peripapillary atrophy with large dehiscences in bruch membrane in pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2015; 35(8): 1507–1510.

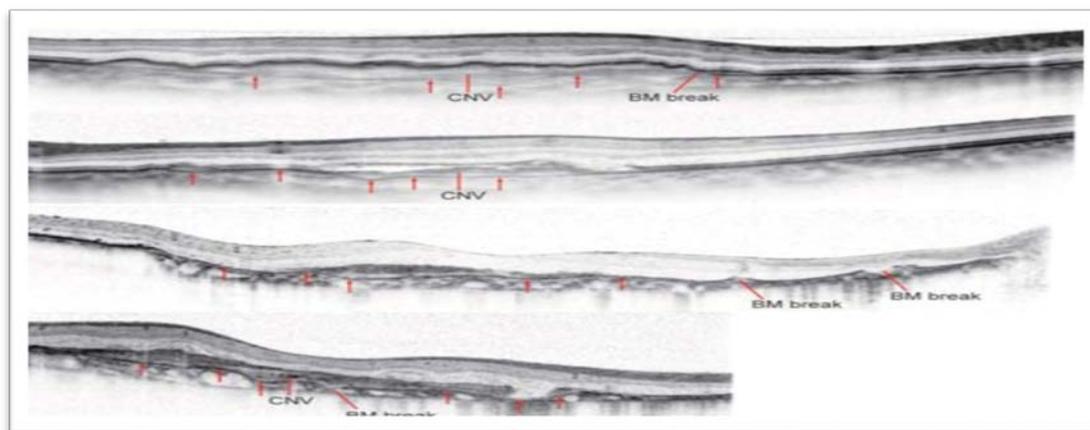
Dans l'étude, menée par Marchese et al (2017), en plus des grandes déchissances de la MB siégeant au niveau des zones atrophiques autour du nerf optique, ils ont trouvé le même aspect au niveau de la région maculaire (figure 27), ce qui a probablement favorisé le développement des NVC chez un tiers de leurs patients [52].



**Fig. 27 :** OCT-SD des grandes déchissances ( $4250\ \mu\text{m}$ ) dans la membrane de Bruch et des ondulations évoluant chez des patients présentant des stries angioïdes (SA). Grandes déchissances ( $4250\ \mu\text{m}$ ) de la MB, non contiguës aux SA, observées dans la zone d'atrophie péripapillaire (a) ou sous NVC actif ou quiescent ou matériel fibrovasculaire (b).

A Marchese et al. SD-OCT of Bruch's membrane in angioid streaks. *Eye* (2017) 31,

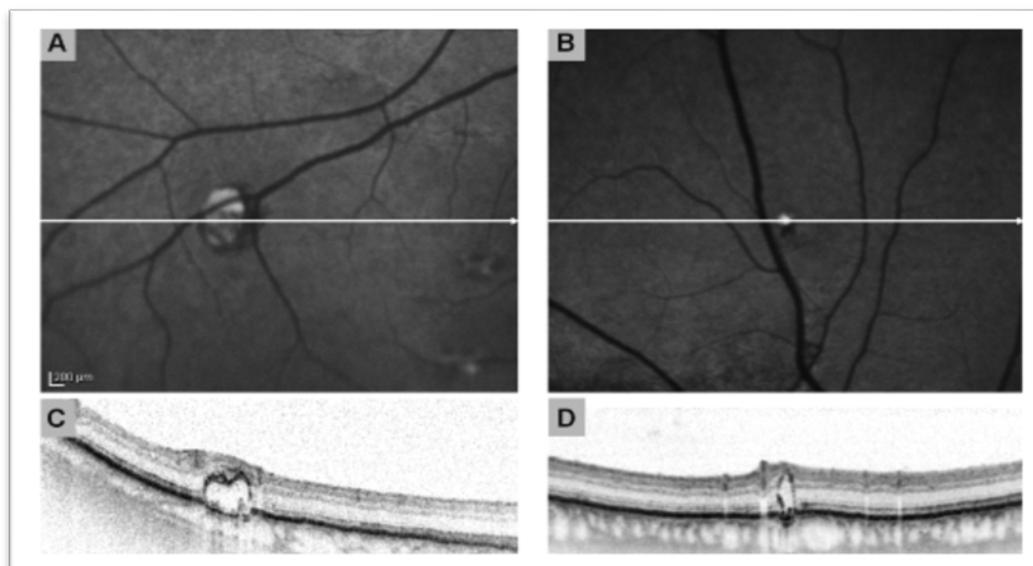
Les ondulations de la membrane de Bruch : sont définies comme des déformations vers l'extérieur et / ou vers l'intérieur au niveau du MB (figure 28). Ces ondulations sont beaucoup plus fréquentes chez les patients âgés atteints de PXE, que dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), facilitant quelque peu le diagnostic en cas de NVC sur une lésion chorio-rétinienne atrophique [97].



**Fig. 28** : Ondulation de la MB dans des yeux avec NVC secondaire à des stries angioïdes SA. Les flèches rouges indiquent la membrane de Bruch qui est le siège d'ondulations et des interruptions.

Ellabban, A. A., Hangai, M., Yamashiro, K., Nakagawa, S., Tsujikawa, A., and Yoshimura, N. (2012). Tomographic fundus features in pseudoxanthoma elasticum: comparison with neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Eye* 26, 1086–1094.

Par ailleurs, les lésions en queue de comète et les taches atrophiques chorio-rétinienne périphériques, sont difficile à mettre en évidence en OCT vu leurs localisations souvent périphériques. Les quelques scans fournis par Charbel Issa et *al.* (2009), ont montré une hypo réflectivité de la rétine externe avec un léger dédoublement intérieur hyper réflectif, et des dépôts focaux semblables à des pseudo-débris au-dessus de EPR (figure 29) [95].

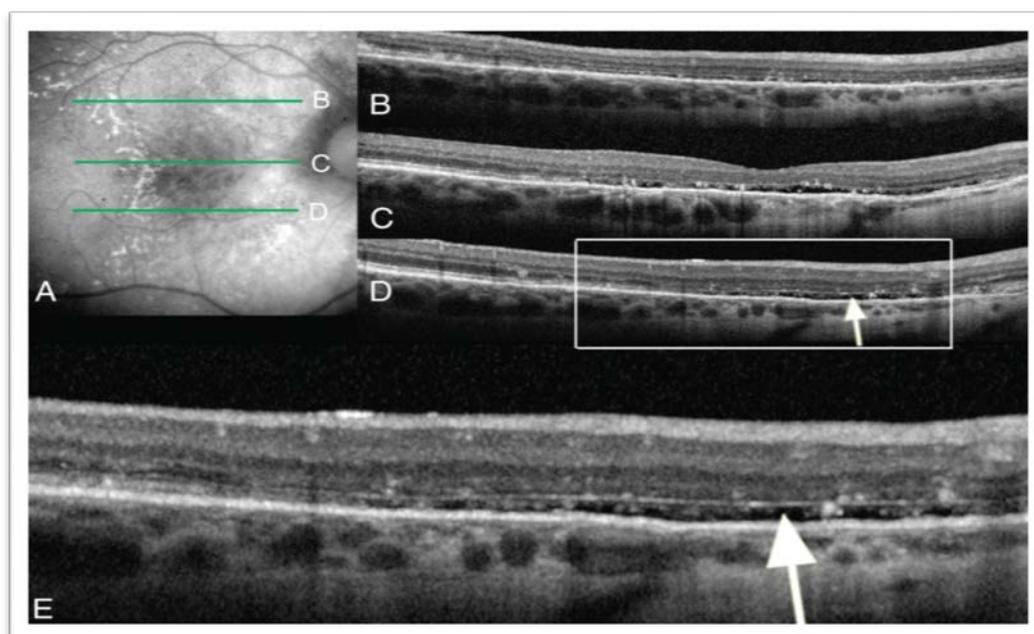


**Fig. 29 :** SD-OCT des taches atrophiques choriorétiniennes périphériques chez deux patients atteints de PXE. (A, B) FAF montre une augmentation du signal dans la zone de l'atrophie, vraisemblablement originaire de la sclère. OCT scans (C, D) des espaces hyporéflectifs de la rétine neurosensorielle externe avec un dédoublement intérieur légèrement hyperréfléctif et des débris- focaux comme des pseudo-dépôts au-dessus de l'EPR.

Charbellissa, P., Finger, R. P., Holz, F. G., and Scholl, H. P. N. (2009). Multimodal imaging including spectral domain OCT and confocal near infrared reflectance for characterisation of outer retinal pathology in pseudoxanthoma elasticum. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 5913–5918.

Pour les modifications du fond d'œil de type dystrophique sont associées à des dépôts de matériel sous la neurorétine, et sont situés soit dans l'EPR ou en dessous [95].

Zweifel et al. (2011), ont décrit chez certains de leurs patients atteints de PXE la présence d'un liquide sous rétinien en absence de toute NVC (figure 30), sans qu'il soit détectable à l'ophtalmoscopie du fond d'œil. Une telle accumulation de liquide peut sembler similaire à celle observée dans la chorioretinite séreuse chronique. Cette accumulation du liquide est probablement due soit à des anomalies fonctionnelles de la pompe de l'EPR, l'hydrophobie accrue de la MB, ou les deux. Ce liquide ne se résorbe pas malgré les injections intravitréennes des anti-VEGF. Certains cas peuvent même développer des lésions vitelliforme au fil des années [74].



**Fig. 30 :** DSR sans NVC chez une patiente atteinte de PXE. (A) image en autofluorescence chez une femme de 66 ans atteinte de PXE. les lignes vertes indiquent l'emplacement des scans OCT-SD. (B – D), Scans OCT-SD objectivant une lame fine de liquide sous rétinien, répartie sur une grande surface, sans aucun autre signe de NVC. Lésions hyperréfléctives s'entendant à la couche plexiforme. La patiente était traitée avec de multiples injections d'anti-VEGF et d'acétylcholine par voie orale, mais le liquide sous-rétinien n'a pas diminué. E, un agrandissement de 275% de la zone dans la boîte en (C) qui montre le liquide sous-rétinien et les lésions hyperréfléctives.

Zweifel, S.A., Imamura, Y., Freund, K. B., and Spaide, R.F. (2011). Multimodal fundus imaging of pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 31, 482–491.

L'OCT-SD est un moyen très efficace pour identifier les lésions néovasculaires actives et surveiller l'efficacité des injections intravitréennes des anti-VEGF, ce qui est particulièrement important car la différenciation entre les fuites angiographiques liées à une NVC active et les plages atrophiques s'avèrent très difficile chez ces patients.

### 1.7.3.5 La Tomographie par cohérence optique Swept source (OCT- Swept source) :

Une série de cas prospectifs décrite par Ellabban et *al.* (2012), a montré une épaisseur choroïdienne moyenne similaire dans les yeux avec des stries angioïdes sans NVC par rapport aux témoins normaux de même âge.

Cependant, dans les yeux présentant des stries angioïdes compliquées de NVC, la choroïde était beaucoup plus mince [97].

Aucune différence n'a été trouvée dans l'épaisseur de la choroïde dans les yeux naïfs de traitement avec NVC par rapport à ceux précédemment traités avec anti-VEGF ou PDT ; la petite taille de l'échantillon de l'étude peut être insuffisante pour détecter une différence [97].

### **1.7.3.6 L'angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A) :**

L'angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A) est une nouvelle technique qui permet l'étude de la micro-vascularisation chorio-rétinienne. Son principe est basé sur la différenciation des cellules en mouvement dans le système vasculaire et les tissus environnants qui sont statiques. En calculant la décorrélation de l'amplitude du signal à partir du B scans conjonctifs répétés dans la même section, un contraste est généré entre les tissus statiques et non statiques, résultant en un signal de décorrélation vasculaire qui permet la visualisation du système vasculaire rétinien et choroïdien [98].

Selon Alejwala *et al* (2015), des cas de NVC non exsudative ont été détectés avec l'OCT-A chez 32 patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) avec un NVC de type I [99]. Konstantinos D *et al* (2017), ont rapporté le cas d'une NVC non exsudative secondaire à des stries angioides détectées et suivie *via* l'OCT-A sur une période de 8 mois, l'identification de ce type de NVC étant difficile même en se basant sur les symptômes, l'examen clinique, l'AF ou l'OCT structurel [100].

## **1.8 Critères diagnostiques**

Le diagnostic du PXE requière un certain nombre de critères (tableau III) :

**Tab. III** : proposition d'un système de classification et une nouvelle mise à jour dans le pseudoxanthome élastique.

Plomp AS, Toonstra J, Bergen AAB, van Dijk MR, de Jong PTVM. 2010. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet Part A* 152A:1049–1058

**TABLE III. Revised Diagnostic Criteria for Pseudoxanthoma Elasticum (PXE)**

**Major diagnostic criteria**

1. Skin
  - a. Yellowish papules and/or plaques on the lateral side of the neck and/or flexural areas of the body; *or*
  - b. Increase of morphologically altered elastin with fragmentation, clumping and calcification of elastic fibers in a skin biopsy taken from clinically affected skin
2. Eye
  - a. Peau d'orange of the retina; *or*
  - b. One or more angioid streaks, each at least as long as one disk diameter. When in doubt, fluorescein or indocyanine green angiography of the fundus is needed for confirmation.
3. Genetics
  - a. A pathogenic mutation of both alleles of the *ABCC6* gene; *or*
  - b. A first-degree relative (parent, sib, child) who meets independently the diagnostic criteria for definitive PXE

**Minor diagnostic criteria**

1. Eye
  - a. One AS shorter than one disk diameter; *or*
  - b. One or more 'comets' in the retina; *or*
  - c. One or more 'wing signs' in the retina
2. Genetics
  - a. A pathogenic mutation of one allele of the *ABCC6* gene

**Requirements for the diagnosis of PXE**

- a. Definitive diagnosis  
The presence of two (or more) major criteria not belonging to the same (skin, eye, genetic) category
- b. Probable diagnosis  
The presence of two major eye or two major skin criteria, *or*  
The presence of one major criterion and one or more minor criteria not belonging to the same category as the major criterion
- c. Possible diagnosis  
The presence of a single major criterion, *or*  
The presence of one or more minor criteria

Sickle cell anemia, beta-thalassemia, and PXE-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency should be excluded, if mutational analysis of *ABCC6* is negative or not available.  
Signs and symptoms in PXE may arise with increasing age. If a patient is <30 years a probable or possible diagnosis of PXE should be considered provisional and dermatologic and ophthalmologic examinations should be repeated after 5 years.

## 1.8.1 Des critères diagnostiques majeurs :

### 1.8.1.1 Dermatologique

Les critères dermatologiques majeurs nécessaires pour le diagnostic du PXE sont :

- a. les plaques et /ou les papules jaunâtres sur le côté latéral du cou et /ou les plis de flexion du corps ; ou
- b. l'augmentation des altérations morphologiques de l'élastine avec fragmentation, agglutination et calcification des fibres élastiques lors d'une biopsie cutanée d'une peau cliniquement affectée.

### 1.8.1.2 Ophtalmologique :

- a. Un aspect de peau d'orange au niveau de la rétine ; ou

b. Une ou plusieurs stries angioïdes, chacune au moins aussi longue qu'un diamètre papillaire. En cas de doute, l'angiographie à la fluorescéine ou au vert indocyanine est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

### **1.8.1.3 Génétique :**

- a. Une mutation pathogène des deux allèles du gène ABCC6 ; ou
- b. Un parent de premier degré (parent, frère, enfant) qui répond de façon indépendante aux critères diagnostiques de PXE définitif.

## **1.8.2 Des critères diagnostiques mineurs :**

### **1.8.2.1 Ophtalmologique**

- a. Une SA plus courte qu'un diamètre papillaire ; ou
- b. Une ou plusieurs « comètes » dans la rétine ; ou
- c. Un ou plusieurs signes alaires : hyperpigmentations en aile aux bords des SA.

### **1.8.2.2 Génétique**

- Une mutation pathogène d'un allèle du gène ABCC6.

## **1.8.3 Les exigences pour le diagnostic de PXE :**

Les différents degrés de diagnostic seront présentés selon le respect de ces critères :

### **1.8.3.1 Diagnostic définitif est défini par :**

La présence de deux (ou plus) critères majeurs n'appartenant pas à la même catégorie (dermatologique, ophtalmologique, génétique).

### **1.8.3.2 Diagnostic probable est défini par :**

La présence de deux critères majeurs oculaires ou deux critères majeurs cutanés, ou la présence d'un critère majeur et d'un ou plusieurs critères mineurs n'appartenant pas à la même catégorie que le critère majeur.

### **1.8.3.3 Diagnostic possible est défini par :**

La présence d'un seul critère majeur, ou la présence d'un ou plusieurs critères mineurs.

L'anémie falciforme, la bêta-thalassémie et le phénotype de type PXE avec *cutis laxa* et déficit en facteur de coagulation doivent être exclus, si l'analyse mutationnelle de l'ABCC6 est négative ou n'est pas disponible.

Les signes de PXE peuvent survenir avec l'âge. Si un patient a moins de 30 ans, un diagnostic probable ou possible de PXE doit être considéré comme provisoire, les examens ophtalmologiques et dermatologique doivent être répétés après cinq ans [22].

Plusieurs développements relatifs au PXE se sont succédés, y compris l'élargissement du spectre clinique du PXE et l'identification de nouvelles mutations dans le gène ENPP1 chez des patients présentant des signes dermatologiques de type PXE, autre que le gène ABCC6, ce qui a permis d'affiner la classification du PXE ( tableau IV) [101].

**Tab. IV :** Critères diagnostic du PXE -2014

J. Uitto et al. *Pseudoxanthoma elasticum: diagnostic features, classification and treatment options. Expert Opinion on Orphan Drugs* (2014) 2(6):567-577

<p><b>Definitive PXE*</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Two pathogenic mutations in the <i>ABCC6</i></li></ul> <p><b>OR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ocular findings – angioid streaks &gt; 1 DD or peau d'orange in an individual &lt;20 years of age</li></ul> <p><b>TOGETHER WITH</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Skin findings<ul style="list-style-type: none"><li>– Characteristic pseudoxanthomatous papules and plaques on the neck or flexural creases,</li><li>– Diagnostic histopathological changes in lesional skin: Calcified elastic fibers in the mid and lower dermis, confirmed by positive calcium stain</li></ul></li></ul> <p>Note that if definitive findings are present only in the skin or eyes, the presence of two pathogenic <i>ABCC6</i> mutations revealed by subsequent genetic testing would confirm the diagnosis of PXE even in the absence of a complete phenotype.</p> <p><b>Possible PXE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Without having met the above criteria, a patient could be considered to have "possible PXE", the degree of probability depending on the presence of other factors, including: family history and particularly affected siblings; microcalcifications in arterial blood vessels and other organs; histopathological changes in apparently unaffected skin; presence of a single PXE-associated mutation in either <i>ABCC6</i> or <i>ENPP1</i>, especially if only one mutation (the same) has been found in an affected sibling</li></ul>
--

\* Note that the diagnosis of definitive PXE requires the exclusion of  $\beta$ -thalassemia, sickle cell disorder and the atypical PXE-cutis laxa phenotype due to  $\gamma$ -glutamyl carboxylase deficiency as a result of mutations in the *GGCX* gene.

## 1.9 Histoire naturelle et évolution des stries angioïdes liées au PXE

Le suivi à long terme des stries angioïdes a montré que les premiers stades sont marqués par l'épaississement de la membrane de Bruch et / ou une diminution de la pigmentation de l'EPR, puis survient un décapage avec formation de marbrures, ou d'amas de pigments dans l'EPR. Ces modifications peuvent se produire avec ou sans perturbations simultanées des couches rétinienne et choriocapillaire adjacente [50,102].

Par la suite, un défaut de pleine épaisseur de la MB peut se produire, suivi d'une atrophie de la choriocapillaire, l'EPR et les photorécepteurs. La prolifération fibrovasculaire de la choroïde peut se produire par le biais de la rupture de la membrane, entraînant une NVC et un développement ultérieur d'une cicatrice disciforme. Au stade final de l'évolution naturelle de la maladie, une cicatrice disciforme va se former avec retentissement néfastes sur la vision. Cette perte fonctionnelle peut résulter d'un décollement séreux ou

d'hémorragique autour de la NVC ou après un traumatisme léger conduisant à une rupture choroïdienne et hémorragie sous-rétinienne compliquant la fragilité de la MB[50,103,104].

Par ailleurs, selon les différentes observations une relation potentielle existe entre les stries angioïdes, et l'atrophie chorio-rétinienne péripapillaire ou la sclérose choroïdienne péripapillaire, dans la mesure où ces entités peuvent être des précurseurs du développement ultérieur des SA [102,105], (figure 31).

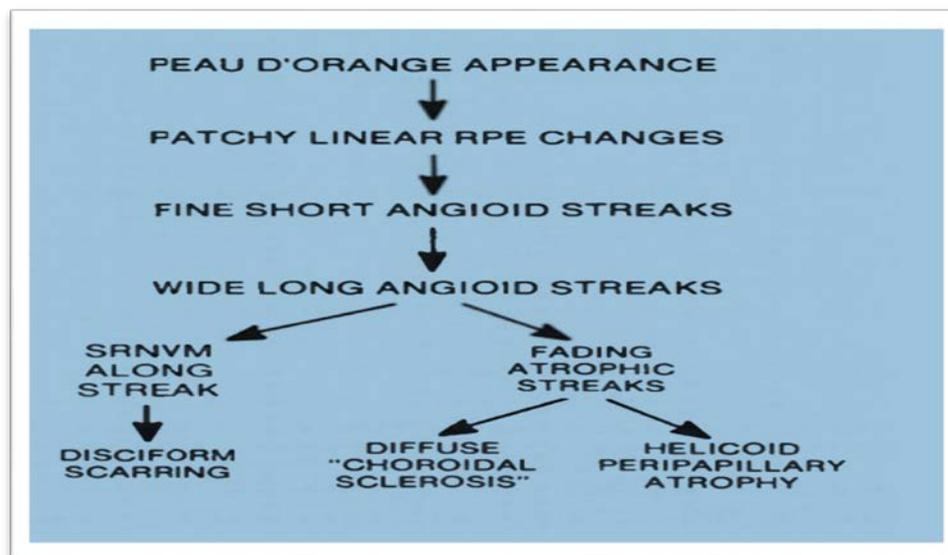


Fig. 31 : Evolution supposée des stries angioïdes.

A M. Mansour\* Naseem H. A nsaria Jerry A. Shieldsb William H. Annes ley, Jrh Cathleen M. Croninc E. Lee Stockd Evolution of Angioicl Streaks Ophthalmologica 1993;207:57-61.

## 1.10 Diagnostic différentiel

### 1.10.1 Le diagnostic différentiel des stries angioïdes :

L'aspect ophtalmoscopique des SA prête rarement à confusion avec les ruptures de la membrane de Bruch observées dans :

- la myopie forte ; dont laquelle les ruptures de la MB apparaissent sous forme d'une lésion linéaire jaunâtre localisée dans la région maculaire. Ces ruptures sont dues au processus d'élongation de l'œil myope, elles ont une orientation horizontale du fait des forces de tractions appliquées à l'EPR [106]. En cas de doute l'angiographie à la fluorescéine ainsi que l'OCT vont mettre en évidence les lésions élémentaires caractéristiques du PXE notamment la visualisation de la choriocapillaire et les ondulations de la MB [106], ce qui va permettre de poser le diagnostic.

- Les ruptures post-traumatiques de la Bruch : qui compliquent souvent les contusions oculaires. Le diagnostic est basé sur : l'atteinte unilatérale, la notion du traumatisme, l'aspect concentrique au tour de la papille masqué par l'hémorragie. L'évolution se fait rapidement vers une cicatrice atrophique, rarement vers la NVC qui est décrite dans 10% des cas et dont l'évolution spontanée est moins grave que celle des NVC associées aux SA [106].

### **1.10.2 Le diagnostic différentiel de la dégénérescence maculaire :**

Le diagnostic peut s'avérer difficile en cas d'atteinte maculaire évoluée ou atteinte atrophique. Toutefois, l'examen ophtalmoscopique de l'œil adelphe permet de redresser le diagnostic. Chez l'adulte jeune où les SA peuvent manquer, le diagnostic différentiel s'établit avec les autres causes de NVC présénile (tableau V) qui sont dominées essentiellement par :

- la myopie forte ;
- Les néovaisseaux choroïdiens idiopathiques : la cause la plus courante de NVC chez le jeune, sans antécédents pathologiques. Généralement, l'atteinte est unilatérale avec une acuité visuelle finale satisfaisante même sans traitement ; cela est dû probablement à la croissance lente du NVC par rapport à ceux observés dans la DMLA. Le risque de bilatéralisation étant très faible [107] ;
- Les néovaisseaux choroïdiens d'origine inflammatoire : l'inflammation oculaire active peut se compliquer directement de NVC, notamment dans la choroïdite serpiginieuse, la sarcoïdose et la syphilis. Dans la pseudo histoplasiose oculaire et la choroïdite multifocale, la NVC apparaît à distance de l'épisode inflammatoire ou sur une cicatrice maculaire ;
- Les dystrophies maculaires, les anomalies du nerf optique ainsi que les tumeurs choroïdiennes semblent très rarement impliquées [107].

**Tab. V :** Causes de néovaisseaux choroïdiens chez l'adulte jeune

Spaide RF. Choroidal neovascularization in younger patients. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999 Jun; 10(3): 177–81).

---

Idiopathic  
Inflammatory retinochoroidopathies  
  Presumed ocular histoplasmosis syndrome  
  Multifocal choroiditis and panuveitis  
  Sarcoid retinochoroiditis  
  *Candida* retinochoroiditis  
  Serpiginous choroidopathy  
  Disseminated unilateral subacute neuroretinitis  
  Rubella, toxoplasma, or syphilitic retinitis  
  Acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy  
  Toxocariasis  
Disruption of Bruch's membrane  
  Choroidal rupture  
  Angioid streaks  
  Pathologic myopia-lacquer cracks  
  Excessive focal photocoagulation  
Retinal pigment epithelium/Bruch's membrane alterations  
  Stargardt's disease, Best's disease, Sorsby's macular dystrophy  
  Idiopathic central serous chorioretinopathy  
  Idiopathic parafoveal capillary telangiectasis  
Choroidal tumors  
Optic nerve abnormalities (rare)  
  Optic nerve drusen  
  Papilledema

---

## 2 TRAITEMENT

### 2.1 Traitement préventif et conseils :

Il n'existe pas de prophylaxie connue, en dehors de quelques conseils de protection pour réduire les traumatismes :

- Éviter les chocs directs ou indirects sur l'œil ;
- Proscrire les sports de combat ;
- Consulter en urgence devant un syndrome maculaire ;
- Auto-surveillance hebdomadaire par la grille d'Amsler ;
- Procéder à une enquête familiale et un fond d'œil systématique des parents du 1<sup>er</sup> degré ;
- Établir un contrôle cardiovasculaire complet et régulier ;
- Rechercher des signes d'hémorragie digestive ;

- Éviter les expositions solaires, afin de ne pas aggraver l'aspect des lésions.

Les stratégies thérapeutiques actuelles ciblent les yeux atteints de NVC afin de préserver la fonction visuelle. Par ailleurs, l'évolution naturelle en absence de traitement aboutie à une perte de la vision centrale.

## **2.2 La photocoagulation thermique au laser :**

Le laser est une des premières thérapeutiques utilisées dans le traitement des NVC maculaires avec ces trois types : le laser à argon vert, le laser à krypton et le laser jaune selon la cible choisie. Néanmoins, ses résultats montrent un taux de récurrence élevé allant jusqu'à 77 %, avec une mauvaise récupération visuelle [108]. Le laser prophylactique a été aussi discuté par Gass dans les SA sans NVC mais n'a pas prouvé son efficacité [108,109].

La photocoagulation ralentie à court terme la croissance du NVC qui se développe généralement dans la région fovéale, ou tend à croître vers elle, au prix d'un scotome avec des récurrences précoces. Ainsi, un suivi intensif avec des retraitements fréquents semble nécessaire. Après une séance de photocoagulation au laser, une baisse immédiate de l'acuité visuelle se produit, ce qui entraîne une perte complète de fonction dans la zone traitée, raison pour laquelle cette option thérapeutique reste très controversée. Gliem et *al* (2013) suggèrent que même pour le NVC extrafovéal, d'autres régimes thérapeutiques de première intention doivent être pris en considération [63].

## **2.3 La thermothérapie transpupillaire (TTT) :**

Par l'utilisation d'un faisceau laser diode avec une longueur d'onde de 810 nm, la thermothérapie transpupillaire (TTT) peut avoir une meilleure pénétration dans la choriocapillaire et peut être moins dommageable pour l'EPR. La TTT utilise une diode avec un seuil inférieur pour éviter une brûlure thermique. Cependant, une étude rétrospective sur l'utilisation de la TTT dans le traitement de la NVC n'a trouvé aucun effet significatif à long terme sur la réduction de la croissance de la NVC ou sur l'amélioration visuelle au prix de plusieurs séances de retraitement [63,110].

## 2.4 La photothérapie dynamique à la vertéporfine (PDT) :

Au début des années 2000, la photothérapie dynamique (PDT), a été utilisée pour le traitement des NVC de la DMLA en monothérapie et en traitement combiné.

Elle consiste à injecter une dose de 6 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle ; d'un produit photosensibilisant (la Vertéporfine), par voie intraveineuse pendant 10 minutes. Cinq minutes après la fin de la perfusion ; la vertéporfine est activée par un laser d'iode (689nm)[111].

Selon les lasers de photothérapie dynamique disponibles, les paramètres utilisés sont :

- La dose standard : 50J /cm<sup>2</sup> =600Mw/ cm<sup>2</sup> ×83 s ;
- La demi-fluence : 25 J/ cm<sup>2</sup> =300Mw/ cm<sup>2</sup> ×83 s.

La réaction photochimique induite, provoque la libération des radicaux libres, avec la formation des lésions thrombotiques au niveau de la paroi des NVC. Ces thromboses sont souvent incomplètes dès la première séance, nécessitant parfois un retraitement [112].

Par rapport à la photocoagulation au laser, la PDT est plus sélective dans la destruction du NVC avec moins de dommages des tissus environnants. Les premiers résultats sur l'utilisation de la PDT dans le traitement des NVC secondaire aux SA étaient prometteurs, avec une stabilisation ou même une augmentation de l'acuité visuelle et une cessation ou une diminution des fuites d'angiographie à la fluorescéine dans les yeux traités [113,114].

La plupart des auteurs ont utilisé le protocole de traitement des NVC de la DMLA, avec un contrôle tous les trois mois après le traitement initial, et un retraitement en cas de fuite du NVC à l'angiographie à la fluorescéine [115].

Ladas *et al* (2005) ont mené une étude rétrospective sur les NVC secondaires aux SA traités par PDT, chez 24 patients qu'ils ont reparti en deux groupes. Le premier groupe : 11 yeux de neuf patients ont suivi un traitement par PDT conventionnelle chaque trois mois ; le deuxième groupe : 13 yeux de 13 patients traités précocement chaque huit semaines. En fin de travail, ils n'ont pas trouvé de différence significative entre l'acuité visuelle finale des deux groupes [116]. Certains auteurs, ont même signalé l'augmentation de la taille finale de la lésion néovasculaire par rapport à l'examen initial de référence [117].

Ainsi, Gliem *et al* (2013), ont fait une méta analyse, comparant l'acuité visuelle finale d'un groupe de patients traités par PDT et un autre traité aux anti-VEGF. Ils ont trouvé 11 études

avec 166 patients atteints de stries angioïdes compliquées de NVC et traités par PDT contre 14 études avec 167 patients traités par anti-VEGF pour la même cause. Dans le groupe traité par PDT, toutes les études à l'exception de deux ont mis en évidence une diminution de la meilleure acuité visuelle finale (MAVC) moyenne par rapport à l'acuité visuelle de base ; d'environ 4 lignes. Pour le groupe traité par des anti-VEGF la MAVC moyenne s'est stabilisée ou s'est améliorée d'environ 2 lignes dans toutes les études sauf une [117]. Par ailleurs, certaines études, ont trouvé des résultats similaires à l'évolution naturelle des NVC sans traitement [63].

A l'heure actuelle, la PDT est pratiquement abandonnée dans cette indication en raison des résultats décevants. Elle occupe une place restreinte, dans le traitement des formes évoluées de la DMLA résistants aux anti-VEGFs, ainsi que certaines pathologies maculaires tels que: l'hémangiome choroïdien, la chorioretinite séreuse centrale et la vasculopathie polyploïdale choroïdienne (en combinaison avec les anti-VEGFs). Ces indications doivent être posées avec soins, discutées avec le patient ; vu qu'elles ne sont pas couvertes par l'AMM et relevant d'un usage consensuel [112].

## **2.5 La chirurgie du NVC :**

Deux approches chirurgicales ont été rapportées : l'extraction du NVC sous-rétinien et la translocation maculaire tenant compte de la localisation des SA. La translocation permet une stabilisation provisoire de l'acuité visuelle mais les récurrences se sont montrées fréquentes et au prix de certaines complications tels que : les hémorragies rétiniennes, le décollement rétinien, la membrane épirétinienne, l'œdème maculaire et la prolifération vitréo-rétinienne. À l'heure actuelle la chirurgie des NVC maculaires est abandonnée [63].

## **2.6 Les injections intravitréennes d'anti-VEGF :**

Le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est un facteur de croissance, dont l'identification est relativement récente, en 1989 [40] ; son implication dans de nombreuses pathologies oculaires a été établie depuis 1994 [42]. L'utilisation des anti-VEGF en ophtalmologie s'applique donc à de nombreuses pathologies vasculaires rétiniennes, pour lesquelles ils ont démontré une efficacité remarquable, en réduisant le degré de la perte visuelle dans les NVC compliquant la DMLA [118], et la myopie dégénérative [119].

Ils ont été utilisés pour la première fois dans le traitement des NVC des SA en 2006. Ils ont alors démontré une efficacité sur l'amélioration de l'acuité visuelle corrigée ainsi que la réduction des signes exsudatifs [120].

### **2.6.1 Les anti-VEGF les plus utilisés :**

#### **2.6.1.1 Anticorps monoclonal : Bevacizumab :**

Le Bevacizumab (Avastin ; Genentech / Roche, sud de San Francisco, Californie, États-Unis) est un anticorps monoclonal entier humanisé (IgG1) dirigé contre le VEGF-A humain qui inhibe sélectivement tous les isoformes, les substances bioactives et les produits de dégradation protéolytique du VEGF-A (figure 32). Il s'agit d'une molécule d'immunoglobuline G composée de séquences d'acides aminés qui sont environ 93 % humains, et 7 % murins, de 149 kilodaltons ce qui limite sa pénétration intra-rétinienne.

Il constitue le traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques, dont il a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) Européen depuis janvier 2005, néanmoins cette molécule n'est pas approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) en ophtalmologie. Le volume (dose) d'injection intravitréenne varie de 0,05 ml (1,25 mg) à 0,1 ml (2,5 mg), avec une demi-vie variable selon les espèces allant de 3 à 9 jours (tableaux VI et VII) [121,122].

#### **2.6.1.2 Fragment de liaison à l'antigène : le Ranibizumab :**

Le Ranibizumab (Lucentis ; Genentech / Roche, sud de San Francisco, Californie, États-Unis) approuvé le 30 juin 2006 par la FDA, est une molécule développée initialement pour le traitement de la DMLA exsudative en manipulant l'anticorps monoclonal complet de la souris, dont la forme humanisée est connue sous le nom de Bevacizumab (figure 33) [123]. Il s'agit du premier inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)-A autorisé pour le traitement de la déficience visuelle des NVC secondaires à la myopie dégénérative [124,125].

Le Ranibizumab est une molécule chimérique, la partie qui lie le VEGF à l'anti-VEGF a été insérée dans un fragment FAb humanisé et produite en masse à l'aide d'un vecteur *Escherichia coli* pour avoir une première version rhuFAb V1. Puis, ce rhuFAb V1 a été modifié par une maturation d'affinité pour augmenter sa capacité de liaison au VEGF-A d'environ 140 fois. Donc ce produit final : le Ranibizumab contient une séquence humaine, ce qui le rend moins antigénique chez les primates, et une séquence épitope (dérivée de la souris appelée le Fab ou rhuFabV1) qui a une forte affinité au VEGF-A et ses isoformes (figure 32) [126,127].

## Les principaux paramètres et propriétés pharmacodynamiques

Le Ranibizumab est un fragment recombinant d'un anticorps monoclonal anti-VEGF-A humanisé (isotype IgG1 ), qui agit en empêchant le VEGF-A d'interagir avec ses récepteurs (VEGFR-1 et -2) à la surface des cellules endothéliales. Il inhibe la prolifération, la migration cellulaire ainsi que l'angiogenèse, réduit la perméabilité vasculaire et l'apoptose [124,125]. Après une IVTR, ce fragment Fab permet une pénétration rétinienne complète vu son petit poids qui est de 48Kd, contrairement à l'anticorps de pleine longueur (Bevacizumab) qui ne pénétrait pas la rétine, ce qui permet un ciblage rétinien plus précis compte tenu de la localisation des NVC. Le Ranibizumab est également dépourvu de la région Fc, ce qui limite les réactions immunitaires induites par la voie du complément. Sa demi-vie dans le vitrée après administration chez le singe est de trois jours avec un passage systémique minime [128,129] ( tableaux VI et VII).

Chez l'homme après une injection intravitréenne de 0,3 mg de Ranibizumab (IVTR), le niveau plasmatique maximal après une heure est inférieur à 0,3 ng/ml, chez 73% des patients, avec une moyenne de 1,01 ng/ml. 28 jours après, ce niveau est inférieur à 0,3ng/ml chez 96% des patients injectés. Pour les IVTR à 0,5mg la même étude, a montré que la concentration plasmatique est bien inférieur au seuil d'activité anti-VEGF [130].

### 2.6.1.3 Récepteur soluble : Aflibercept :

L'Aflibercept a été développé à la fois pour une utilisation par voie systémique en oncologie (Zaltrap<sup>®</sup>, Regeneron, Sanofi-Aventis) et par la voie intra-oculaire (VEGF-TRAP EYE, Eylea<sup>™</sup>; Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA). L'Aflibercept est une protéine de fusion ; constituée de toutes les séquences d'acides aminés humaines, des domaines extracellulaires des récepteurs 1 et 2 du VEGF et du fragment Fc des IgG humaines. Cette protéine peut pénétrer dans les couches de la rétine et bloquer potentiellement tous les isoformes du VEGF A, ainsi que le facteur de croissance placentaire (figure 33) [131].

Sa demi-vie est de 3,92 jours chez le lapin, est retrouvé en grande quantité dans l'humeur aqueuse après deux jours d'une IVT. Cette demi-vie plus ou moins longue est due à son poids moléculaire de 145 Kd (tableaux VI et VII)[132].

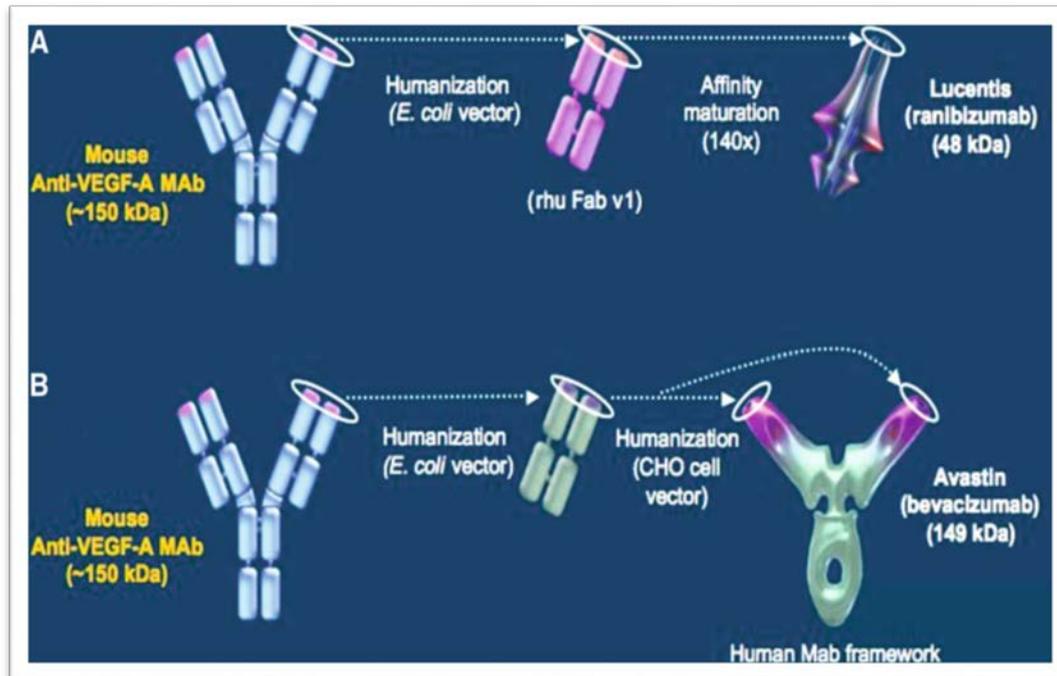


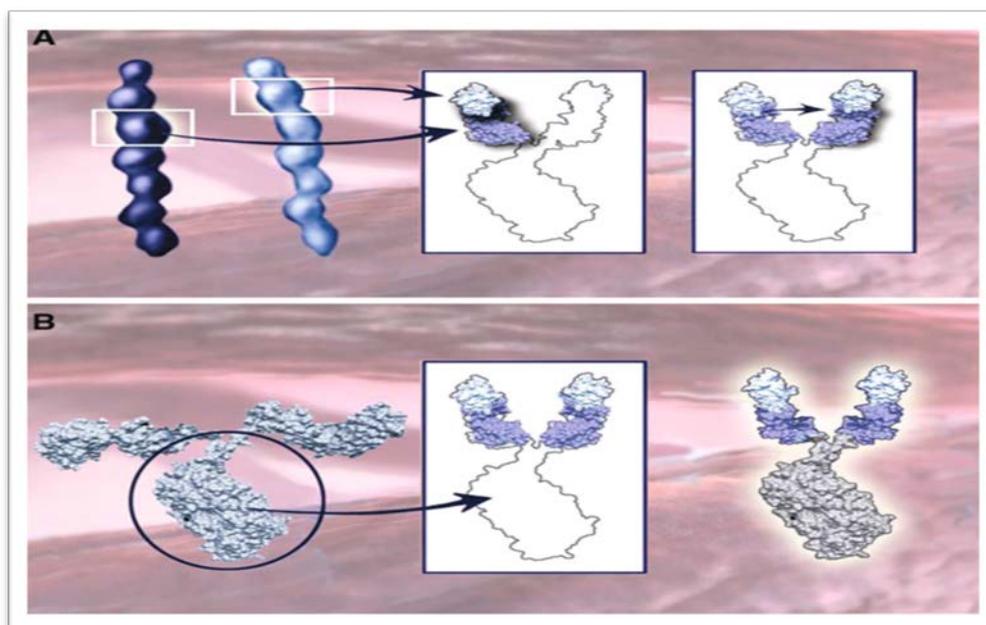
Fig.

**32 : Structure du Ranibizumab et Bévacicumab.**

Le Ranibizumab et le Bévacicumab ont tous les deux été créés à partir d'un anticorps monoclonal murin anti-VEGF (Anti-VEGF-A MAb). Pour créer le Ranibizumab (A), la partie qui lie VEGF a été insérée dans un FAb humanisé et produit en masse pour produire rhuFAB version 1. Puis le rhuFAB V1 a été modifié par maturation d'affinité, afin d'augmenter sa capacité de liaison.

Le Bévacicumab(B), la partie de l'anticorps murin qui se lie au VEGF a été insérée dans une autre variante Fab humanisée. Cet anticorps a ensuite été produit en masse dans les cellules ovariennes d'un hamster chinois (CHO).

Kim Ben J. Ranibizumab and Other VEGF Antagonists for Diabetic Macular Edema. *Visual Dysfunction in Diabetes: The Science of Patient Impairment and Health Care. Ophthalmology Research.* New York, NY. Springer. 2012. 289-306.



**Fig. 33:** VEGF Trap-Eye : Aflibercept.

Le domaine clé (A) des récepteurs 1 et 2 du VEGF ont été fusionnés avec la partie Fc des IgG humaines (B).

Kim Ben J. *Ranibizumab and Other VEGF Antagonists for Diabetic Macular Edema. Visual Dysfunction in Diabetes: The Science of Patient Impairment and Health Care. Ophthalmology Research. New York, NY. Springer. 2012. 289-306.*

**Tab. VI :** comparaison des propriétés pharmacocinétiques des trois antiVEGFs chez le lapin blanc Néozélandais.

Sang Jun Park <sup>1</sup>, Yewon Choi . *Intraocular Pharmacokinetics of Intravitreal Aflibercept (Eylea) in a Rabbit Model. Invest Ophthalmol Vis Sci . 2016 May 1;57(6):2612-7.*

PK Parameters	Aflibercept	Ranibizumab <sup>7</sup>	Bevacizumab <sup>6</sup>	VEGF-Trap <sup>3</sup>
Molecular weight, kD	145	49	148	145
$T_{1/2}$ , h*	94.1	52.4	181.4	87.1
MRT, h*	135.8	75.5	233.8	125.7
V/E, mL*	1.4	2.7	3.06	3.8
CL/E, mL/h*	0.01	0.04	0.01	0.03

Pharmacokinetic parameters were reestimated based on the concentrations at each time point in the published data.  $T_{1/2}$ , half-life; MRT, mean residence time; V/E, apparent volume of distribution; CL/E, apparent clearance.

\* One-compartmental analysis for aflibercept, ranibizumab, and VEGF-Trap, and two-compartmental analysis for bevacizumab.

**Tab. VII** : caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des différents anti-VEGF utilisés en ophtalmologie.

[https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file\\_100018.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100018.html).

	Pegaptanib	Ranibizumab	Bévacizumab	Aflibercept
Structure	Aptamère	Fragment F <sub>ab</sub> d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé	Anticorps monoclonal recombinant humanisé complet de type IgG1, comprenant un fragment F <sub>1</sub> et deux fragments F <sub>ab</sub>	Protéine de fusion recombinante comprenant des fragments des sites de liaison du VEGF-R1 et du VEGF-R2, fusionnés à un fragment F <sub>1</sub> d'IgG1 humaine
Poids moléculaire (kDa)	50	48	149	115
Cible	VEGF <sub>165</sub>	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B et PlGF
Spécialité d'utilisation (AMM)	Ophthalmologie	Ophthalmologie	Oncologie	Oncologie et ophtalmologie
Dose intravitréenne (volume injecté)	0,3 mg (0,9 ml)	0,5 mg (0,05 ml) (aux États-Unis deux dosages disponibles : 0,3 et 0,5 mg)	1,25 mg (0,05 ml)	2 mg (0,05 ml)
Demi-vie intravitréenne chez l'homme	Non connue	7 jours	6-10 jours	Non connue
Demi-vie systémique chez l'homme	10 jours	2 heures	21 jours	18 jours

## 2.6.2 Les différents régimes et résultats thérapeutiques des études sur les IVT d'anti-VEGF :

### 2.6.2.1 Régimes thérapeutiques :

Bien qu'il existe à l'heure actuelle, plusieurs schémas thérapeutiques pour l'utilisation des IVT d'anti-VEGF dans le traitement des NVC actifs de la DMLA et la myopie forte, aucun protocole ou consensus bien défini n'a été établi pour le traitement des autres NVC secondaires aux pathologies maculaires rares, ce qui a incité la plupart des auteurs, a utilisé les protocoles de la DMLA.

#### 2.6.2.1.1 Protocoles thérapeutiques fixes ou proactifs :

Le premier schéma proposé avec le Ranibizumab. Le patient reçoit systématiquement une IVT, mensuelle ou bimensuelle avec des intervalles réguliers, quel que soit le degré de l'activité néovasculaire [133].

Ce protocole permet d'assurer une couverture anti-angiogénique continue, cependant, il n'est pas adapté à tous les patients dont la réponse thérapeutique interindividuelle est variable. Les risques d'endophtalmie, d'atrophie choroïdienne qui sont dues aux injections répétées et à la levée de la neuroprotection, le sur-traitement ainsi que le surcoût économique doivent être pris en considération.

#### 2.6.2.1.2 Protocoles thérapeutiques à la demande, flexibles ou *Pro Re nata* (PRN) :

Il est basé sur un traitement d'attaque, avec l'administration de trois injections mensuelles initiales, suivi d'une phase d'entretien basée sur un contrôle mensuel, et un retraitement en cas de : baisse significative de l'acuité visuelle, une persistance ou une réapparition de signes exsudatifs à l'OCT et/ou l'angiographie à la fluorescéine, ou une hémorragie rétinienne au fond d'œil. Afin d'éviter les sous-traitement dus au suivi irrégulier, des aménagements du régime PRN ont été proposés :

- PRN renforcé : en cas de récurrence néovasculaire, on réalise une série de plusieurs injections systématiques et successives.
- PRN capé : quand une injection est programmée systématiquement à un intervalle régulier, quel que soit le degré de l'atteinte néovasculaire [133].

Ce protocole impose une bonne organisation pratique en raison des contrôles mensuels et l'encombrement des consultations.

#### 2.6.2.1.3 Protocoles thérapeutiques évolutifs :

Le protocole « *Treat and Extend* » propose une série de trois injections mensuelles en phase d'induction, puis le patient est revu à six semaines, pour une évaluation et un retraitement systématique. Si l'activité exsudative est contrôlée il est retraité et revu à huit semaines. Si la NVC est toujours active il sera revu et retraité à quatre semaines. Donc, le patient est traité systématiquement à chaque visite avec une diminution de deux semaines en cas de signes exsudatifs et ou une augmentation de deux semaines en cas d'absence d'exsudation avec un minimum de quatre semaine et un maximum de 12 semaines. Bien que, ce protocole soit efficace pour maintenir une bonne acuité visuelle, il expose aux risques de sur-traitement [133].

#### 2.6.2.1.4 Protocole thérapeutique induction-observation-individualisation (IOI) :

Proposé par la Fédération France Macula (FFM), pour le traitement des de la DMLA exsudative chez les patients naïfs ; et a pour but d'individualiser la prise en charge de ces patients.

Le patient reçoit systématiquement trois injections intravitréennes d'anti-VEGF à un mois d'intervalle durant la phase d'induction ; suivi d'une phase d'observation de 6 à 9 mois, avec une surveillance mensuelle de l'acuité visuelle, l'OCT, le fond d'œil et les rétinothographies ; ce qui permet de déterminer le profil de récurrence de chaque patient et donc de faire des injection à la demande ( PRN) [133].

### 2.6.2.2 Résultats thérapeutiques des IVT d'anti-VEGF :

Les résultats visuels des injections intra-vitréennes de Bevacizumab, étaient meilleurs avec une récupération de 20/25 pour les yeux traités précocement et de 20/60 aux stades avancés de la maladie. Néanmoins, des récurrences ont été fréquemment observées quatre mois après la dernière injection, d'où l'intérêt de la surveillance prolongée [134,135]. Les effets secondaires systémiques du Bevacizumab sont dus à sa demi-vie longue. Rasier et *al* (2008), ont montré dans leurs études qu'il existe un risque de dérégulation des niveaux de la tension artérielle chez les patients hypertendus après les IVTB. Ainsi, une consultation en cardiologie est recommandée avant les IVTB, en particulier pour les patients hypertendus, sous-traitement [136].

Avery et *al.* (2017), ont mené une étude sur 151 patients toutes pathologies vasculaires confondues (DMLA), œdème maculaire diabétique et les OVCR), afin d'étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamique après injection intravitréenne du Bevacizumab, Ranibizumab et l'Aflibercept ; ils ont conclu que l'exposition systémique à chaque médicament était la plus élevée avec le Bevacizumab, puis l'Aflibercept, et la plus faible avec le Ranibizumab. Le Ranibizumab a été éliminé de la circulation sanguine plus rapidement que le Bevacizumab ou l'Aflibercept. Tandis que le traitement par Ranibizumab a entraîné les plus petites diminutions du VEGF-libre plasmatique [137].

L'efficacité et la sécurité du Ranibizumab dans le traitement des pathologies maculaires exsudatives ont été démontrées par plusieurs études :

- Rosenfeld et *al.* (2006), dans l'étude Marina ont démontré que les injections intravitréennes de Ranibizumab chez des patients atteints de DMLA avec des NVC occultes ou peu classique sont bénéfiques en termes d'acuité visuelle, du changement anatomique de la lésion à l'angiographie ; que les malades étaient stables sur deux ans et que le taux des effets secondaires oculaires était minime et comparable à celui du groupe témoin [9].
- L'étude ANCHOR a comparé le Ranibizumab à la photothérapie dynamique à la vertéporfine des NVC classiques de la DMLA exsudative. Les résultats étaient en faveur du Ranibizumab, avec amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 15 lettres. Ces résultats ont été atteints après un an de traitement avec peu d'effets secondaires [10].
- De même, l'étude RADIANCE, étude de phase III randomisée, a démontré que le traitement individualisé par Ranibizumab chez les patients atteints de NVC

secondaire à myopie forte, offre des avantages supérieurs à ceux de la PDT jusqu'à trois mois, avec maintien et amélioration de l'acuité visuelle (AV). La poursuite du traitement a été efficace pour améliorer et maintenir d'avantage l'AV de plus de douze mois [11].

- L'étude MINERVA : étude de phase III, en double masque, a étudié l'efficacité et l'innocuité du Ranibizumab par rapport à un placebo chez les patients atteints de NVC secondaires aux étiologies rares dont les SA, la chorioretinite séreuse centrale, les NVC idiopathiques, post-inflammatoire et divers. Le Ranibizumab a entraîné une amélioration cliniquement significative, sans nouveaux événements indésirables oculaires ou non oculaires ; suite à laquelle le Ranibizumab a obtenu son AMM dans cette indication [12].

L'efficacité, et l'innocuité du Ranibizumab dans le traitement des NVC secondaires aux PXE, ont été peu évoquées dans la littérature, quelques cas cliniques et séries de cas seulement ont été publiés. Finger *et al.* (2011), ont démontré dans leur étude faite sur sept yeux de sept patients atteints de PXE ; qu'il y a une amélioration fonctionnelle suite aux IVTR, et que l'AV initiale est passée de 20/63 à 20/32 en fin de [138]. Tilleul *et al.* (2016) ont publié une série de cas de 35 yeux chez 27 patients, dont 11 atteints de PXE suivis sur quatre ans avec une amélioration ou une stabilisation de la meilleure acuité visuelle corrigée dans 62,9 %, et une diminution ou stabilisation de l'épaisseur maculaire chez 45,7 % des patients [139].

Par ailleurs, la série de cas la plus large est celle de Mimoun *et al.* (2017), l'étude PIXEL, descriptive, observationnelle, multicentrique, avec cohorte rétrospective et prospective réalisée en France au cours de la période d'octobre 2011 à octobre 2014, dans 23 centres avec la participation de 23 ophtalmologistes. Cette étude a été menée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du Ranibizumab 0,5 mg chez les patients atteints de NVC secondaire à PXE dans la vraie vie. Les résultats sur les 72 patients inscrits (98 yeux) des 23 centres, ont montré une stabilisation de l'AV moyenne, qui a été maintenue à un an de suivi puis jusqu'à quatre ans, et un nombre limité d'injections. Les constatations de sécurité étaient cohérentes avec le profil d'innocuité établi du Ranibizumab [13].

L'efficacité des IVT d'Aflibercept ( IVTA) est prouvée pour le traitement de la NVC secondaire à la DMLA [140], et la myopie [141]. Cependant, son efficacité pour le traitement des NVC secondaires à des stries angioïdes est limitée à quelques cas cliniques [142,143]. Dernièrement en 2019, Sekfali *et al.*, ont évalué l'efficacité de l'Aflibercept chez des patients présentant des NVC secondaires aux SA précédemment traités par Ranibizumab. Ce *switch*

a prouvé son efficacité pour les cas réfractaires et les récurrences néovasculaires mais n'était pas spécifique au PXE [144].



# **PARTIE PRATIQUE**

*Nous déclarons ne pas avoir un lien d'intérêt dans l'équipement, le procédé  
ou le produit présenté dans le cadre de notre étude*

# **MATERIEL ET METHODES**



## **1 MATERIEL ET METHODES :**

### **1.1 Le type de l'étude :**

On a mené une étude monocentrique, descriptive, observationnelle à recueil rétrospective et prospective, au niveau du service d'Ophtalmologie du centre hospitalier-universitaire Ibn Badis de CONSTANTINE, chez les patients présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) active ; liée au pseudoxanthome élastique (PXE) durant la période allant du premier Mars 2017 au trente Juin 2019. Cependant, le suivi et le recueil des résultats se sont poursuivis jusqu'au trente Novembre 2020 soit 44 mois.

C'est une série hospitalière de vraie vie, qui a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki et tous les patients inclus ont été informés préalablement du caractère hors autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce traitement (au début de l'étude) ; des bénéfices et des risques attendus ainsi que des alternatives thérapeutiques et ont tous fourni leurs consentements éclairés, signés (annexe B).

### **1.2 La population de l'étude :**

Tous les patients recrutés dans le cadre de notre travail, ont été examinés et pris en charge au niveau du service d'ophtalmologie du CHU Constantine. Le recrutement a eu lieu du premier Mars 2017 au trente Juin 2019 et le recueil des données jusqu'au trente Novembre 2020.

Nous avons inclus 21 yeux de 15 patients présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) active (rétrofovéolaire, juxtafovéolaire ou extrafovéolaire) ; compliquant des stries angioïdes (SA) secondaires à un pseudoxanthome élastique (PXE), tout sexe confondu répondants aux critères suivants :

➤ Critères d'inclusion :

- Age  $\geq$  à 18ans
- MAVC  $\geq$ 1/50 (compte les doigts à 1mètre) 15lettres ETDRS et  $\leq$  10/10 ; 85 lettres ETDRS.
- Patients atteints de PXE confirmé par l'existence de lésions dermatologiques caractéristiques (clinique et/ou histologique) et d'une atteinte ophtalmologique évocatrice, vus en consultation ou adressés par les autres confrères ophtalmologistes que nous avons déjà sensibilisés à propos des objectifs de ce travail.

Etant donné la rareté de la maladie sept patients ont été inclus rétrospectivement et dont le traitement a été poursuivi durant l'étude. En effet, les différentes études qui se sont intéressées au PXE et à cette nouvelle procédure thérapeutique dont l'AMM s'est élargie progressivement au fil des années, sont limitées ainsi que le nombre des yeux inclus variait entre sept et 16, à l'exception de l'étude multicentrique PIXEL qui a inclus 98 yeux.

➤ Les critères de non inclusions étaient :

- MAVC <1/50
- Tout prétraitement par panphotocoagulation ou laser maculaire focal ;
- Des injections intravitréennes (IVT) de corticoïde, de Bevacizumab, ou photothérapie dynamique moins de six mois avant l'initiation du traitement par des IVT de Ranibizumab (IVTR) ;
- Toute chirurgie vitréorétinienne ou mise en place d'un implant intravitréen moins de six mois avant l'initiation du traitement par des IVT de Ranibizumab (IVTR) ;
- Toute pathologie systémique avec atteinte sévère ou avancée, dont le traitement peut interférer avec l'évaluation des résultats, par exemple, un cancer colorectal déjà traité par anti-VEGF;
- Toute autre pathologie oculaire connue pour potentiellement interférer avec les mesures des résultats, par exemple, glaucome non contrôlé, inflammation oculaire non contrôlée, infection oculaire ou péri-oculaire, maladie vasculaire rétinienne ou fibrose rétrofovéolaire ;
- Les autres causes de NVC lié à la DMLA, la myopie forte, les dystrophies maculaires héréditaires, les NVC inflammatoires et idiopathiques ;
- Les antécédents d'infarctus et d'accident cardiovasculaire récent, ou des antécédents de maladie thromboembolique récente ;
- Une allergie connue aux anti-VEGF documentée ;
- Les femmes enceintes.

### **1.3 Le déroulement de l'étude :**

#### **1.3.1 La visite initiale (figure 34):**

Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet à l'inclusion (se référer à la fiche technique en annexe 1) :

## ***Partie pratique : Matériel et méthodes***

---

- **L'interrogatoire** : précisant chez chaque patient : l'âge, le sexe, l'origine géographique, la profession, le motif de consultation ainsi que le délai de consultation.
- **Les antécédents de** : traumatisme oculaire, traitement antérieur : IVT d'anti-VEGF ou de corticoïde, ainsi que la date de la dernière IVT ; photothérapie dynamique, pathologie cardiovasculaire connue ou dermatologique, la notion de consanguinité et des cas similaire dans la famille ont été relevés aussi.
- **L'examen clinique** :

Nous avons effectué chez chaque patient ; d'une façon bilatérale et comparative :

Une réfraction objective via un auto réfractomètre automatique avec une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de loin en valeur décimal avec l'échelle de Snellen (pour une uniformité des résultats et l'analphabétisme des patients, puis les données ont été converties en lettres ETDRS «*Early Traitement Diabetic Retinopathy Study*» qui reste l'échelle la est mieux adaptée pour les recherches cliniques en basse vision) puis convertie encore une fois en log MAR «*logarithm minimum angle of resolution*» pour les analyses statistiques et comparatives [145].

La conversion a été faite à l'aide de la formule suivante :

$$\begin{aligned} \text{Acuité visuelle Log MAR} &= \text{Log (angle minimal de résolution)} \\ &= -\text{Log (AV décimale)}(146). \end{aligned}$$

Lorsque la mesure de l'acuité visuelle initiale n'était pas chiffrable, nous avons utilisé les valeurs log MAR habituellement utilisées pour les recherches cliniques en ophtalmologie [146] à savoir:

- Pour compte les doigts à (CLD à 1m) 20/1000 : équivalent log MAR 1,7
- Pour compte les doigts (CLD à 30 cm) : 20/2000 : équivalent log MAR 2
- Pour voit la main bouger (VLMB) : 20/4000 : équivalent log MAR 2,3
- Pour les perceptions lumineuses (PL+) : équivalent log MAR 2,9

Nous avons relevé l'acuité visuelle de près lorsque celle-ci était chiffrable par l'échelle de Parinaud.

Un examen du segment antérieur à la biomicroscopie avec une prise du tonus oculaire (TO). Une ophtalmoscopie indirecte a été faite via une lentille de Volk (Volk Digital Wide Field), tout en précisant :

- L'existence de lésions élémentaires de PXE : les stries angioïdes (SA), la peau d'orange (PO), la pattern dystrophie, les lésions en comètes, les drusen du nerf optique, les comètes périphériques et les lésions en queue de comète, une éventuelle atrophie chorio-rétinienne et/ ou une fibrose.
- L'existence de signes exsudatifs : hémorragie rétinienne, décollement séreux rétinien (DSR) et une membrane néovasculaire.
- **Des rétinophotographies couleur (RPC).**
- **L'analyse des images de la tomographie par cohérence optique en mode spectral domaine (OCT-SD)** en précisant l'existence de :
  - L'hyperreflectivité et l'épaississement du complexe membrane de Bruch-épithélium pigmentaire rétinien ;
  - Des ondulations de la membrane de Bruch : des déformations vers l'extérieur et / ou vers l'intérieur au niveau du BM ;
  - Des ruptures de Bruch : des interruptions de BM ;
  - De grandes déchirures de MB : tout défaut au niveau de la MB supérieur à 250 µm, non contigu à des stries visibles ;
  - D'une membrane néovasculaire : visible directement sous forme d'une lésion hyperréfléctive en avant de l'EPR : NVC type 2 (visible ou pré-épithélial) ou des signes indirectes évoquant un NVC de type 1 (occulte ou sous-épithélial) évaluée aussi via une angiographie à la fluorescéine ;
  - De liquide sous-rétinien (*Subretinal Fluid* : SRF) ou décollement séreux sous rétinien (DSR): un soulèvement de faible réflectivité de la rétine neurosensorielle, associé à tous les types de lésions néovasculaires et est généralement le premier signe exsudatif des lésions de type 1 ;
  - De liquide intra-rétinien (*Intraretinal* : IRF) : un épaississement rétinien diffus ou des logettes cystoïdes hyperréfléctives relativement grandes circulaires ou ovoïdes, recouvrant souvent des décollements épithéliaux pigmentaires témoignant de l'activité tardive d'un NVC occulte (type1) ; à la différence des IRF dégénérative qui sont de petits espaces cystoïdes, situés généralement dans la couche nucléaire interne de la rétine, sans fuite angiographique et sans épaississement rétinien à l'OCT ;
  - De gris : (*subretinal hyperreflective exudation* : SHE) une lésion exsudative décrite dans la DMLA exsudative. Egalement appelée «lésion grise hyper réflective pré

épithéliale ». Sa présence en OCT est considérée comme un critère de récurrence néovasculaire [147] ;

- De points hyper réfléchifs : signe tomographique, cliniquement et historiquement lié à la présence de cellules inflammatoires, précurseurs pour les fluides intra rétiens et un bon biomarqueurs de l'activité des NVC rétro fovéaux dans les maculopathie exsudatives ; et même dans les SA [148].
- De la fibrose : lésion hyper réfléchive, due à l'accumulation du collagène dans toutes les couches de la rétine, de l'espace sous-rétinien, de la monocouche de l'EPR ou de l'espace sous-EPR.

L'atrophie de l'EPR et de la rétine externe : une perte de la bande de l'EPR associée à une hyper transmission choroïdienne. La perte des cellules de l'EPR s'accompagne généralement d'une perte concomitante de la rétine externe. L'épaisseur maculaire centrale (EMC) moyenne a été évaluée sur la base des cartographies maculaires centrées sur la fovéa.

- Un cliché du fond d'œil en autofluorescence avant l'injection de la fluorescéine : à la recherche des taches blanches autofluorescentes.
- **Une angiographie à la fluorescéine (AF) :**

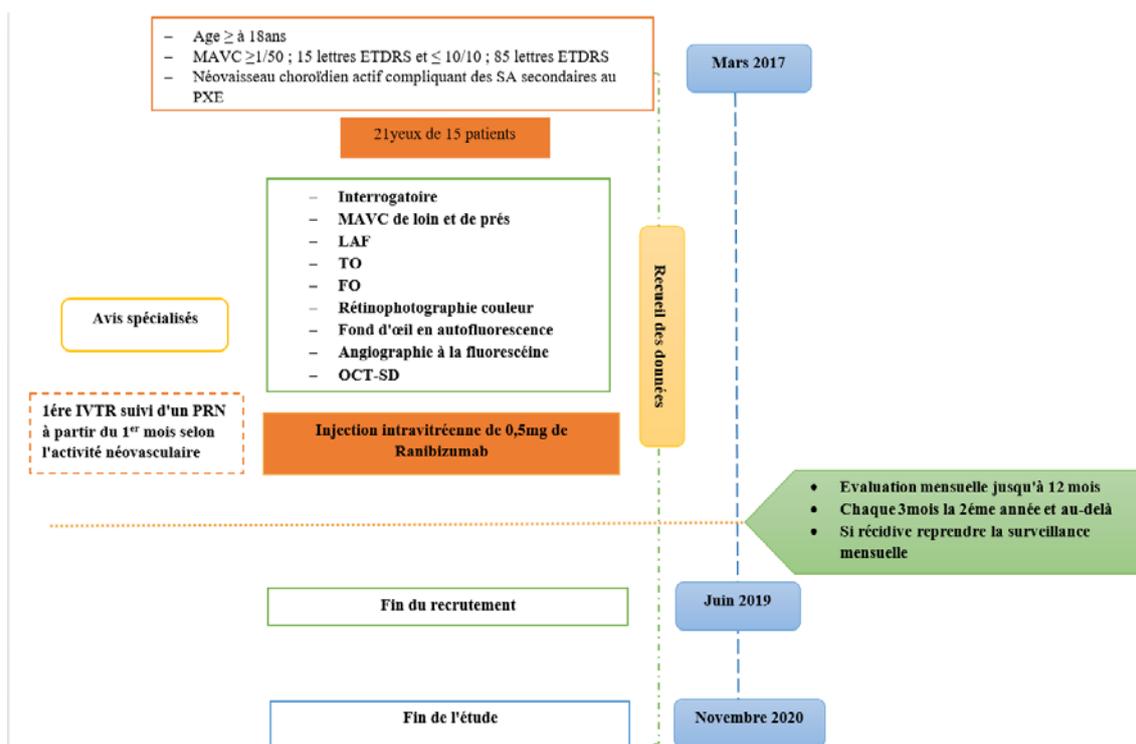
Afin de confirmer l'activité et la fuite de la lésion néovasculaire. Tous les patients ont bénéficié d'une angiographie, s, à l'exception d'une malade âgée de 70 ans qui avait des antécédents d'allergie à la fluorescéine.

- **Autres examens complémentaires et avis spécialisés :**

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen cardiovasculaire spécialisé avec prise de la tension artérielle, la réalisation d'un électrocardiogramme et une échocardiographie à la recherche d'une complication cardiaque liée au PXE, ou une contre-indication aux injections intravitréennes d'anti-VEGF ;

Un examen dermatologique : à la recherche de lésions cutanées caractéristiques du PXE Une biopsie cutanée a été faite par un dermatologue chez 11 patients avec étude histopathologique.

En raison de la présence de lésions dermatologiques typiques caractéristiques du PXE chez quatre patients, la biopsie cutanée n'a pas été jugée nécessaire par le dermatologue ; compte tenu de la nature invasive du geste et de la complexité impliquée dans l'interprétation des résultats.



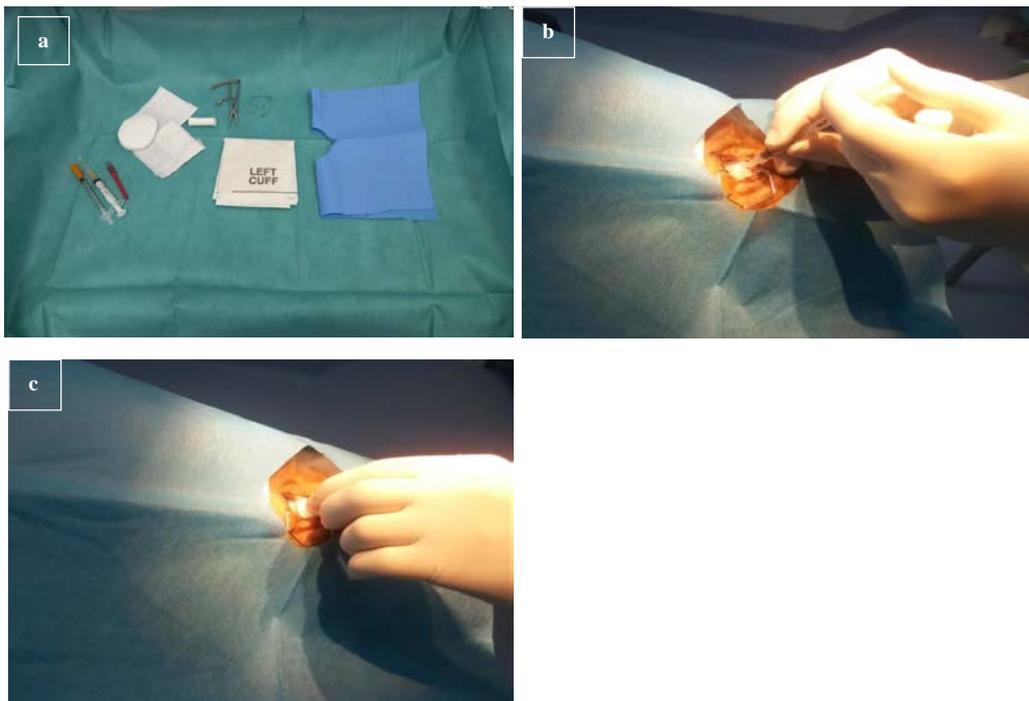
**Fig. 34 :** schéma de l'étude

### 1.3.2 Le protocole thérapeutique (figure 35) :

Tous les patients inclus ont reçu au moins une injection intravitréenne initiale de Ranibizumab (IVTR) (Lucentis® 10 mg/ml, 0,5 mg, 0,05 ml, Novartis, Suisse), selon le protocole PRN individualisé qui consiste à administrer une première IVTR, puis des injections PRN selon l'activité néovasculaire basée sur : la baisse de la MAVC, les signes exsudatifs à l'OCT, la présence d'hémorragie au fond d'œil ou de fuite à l'angiographie à la fluorescéine.

Chaque patient, était installé en décubitus dorsale dans une salle aseptisée au bloc opératoire, où il a reçu trois gouttes d'anesthésique local (Oxybuprocaine) puis de la Povidone iodée (Bétadine) sur la conjonctive et la cornée. Après la pose d'un champ stérile, les paupières ont été maintenues ouvertes par un blépharostat. L'injection dans la cavité vitréenne d'un volume de 0,05 ml, de Ranibizumab a été effectuée via une aiguille 30 gauges adaptée à 4 mm du limbe temporal supérieur (figures 36).

L'injection du produit et le retrait de l'aiguille de 30 gauges étaient lents ; avec l'application d'un coton-tige ce qui a permis d'éviter le reflux du produit. A la fin de l'acte, avant l'instillation de l'antibiothérapie locale, on s'est assuré que le patient perçoit la lumière au niveau de l'œil injecté. Dans les formes avec atteinte bilatérale un intervalle d'une semaine entre les IVTR a toujours été respecté.



**Fig. 36 :** (a) consommable nécessaire pour une injection intravitréenne ; (b, c) technique d'injection. CHU Constantine

Une antibioprophylaxie topique par macrolide a été prescrite 2 fois par jour pendant 3 jours après l'injection.

### **1.3.3 Suivi post-injection intravitréenne de Ranibizumab (IVTR) (figure 35) :**

Les visites post-IVTR : ont été faite en ambulatoire :

- à J3 avec contrôle de :
  - La MAVC
  - Tonus oculaire
  - Examen à la lampe à fente à la recherche des signes d'infection ou inflammation intraoculaire ou une cataracte post-traumatique.
  - Fond d'œil à la recherche d'une hyalite, d'hémorragie intravitréenne, un décollement rétinien ou une hémorragie rétinienne récente compliquant l'IVTR.
- Les autres visites de surveillances se sont poursuivies d'une façon mensuelle, chaque quatre semaines la première année, puis chaque trois mois jusqu'à la fin de l'étude. A chaque visite chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique complet avec :

## ***Partie pratique : Matériel et méthodes***

---

- Mesure de la MAVC de loin et de près ;
- Un examen du segment antérieur à la biomicroscopie avec une prise du tonus oculaire. Une ophtalmoscopie indirecte a été faite via une lentille de Volk, tout en précisant :
  - Les modifications ou l'apparition de nouvelles lésions élémentaires de PXE ;
  - La diminution ou la persistance des signes exsudatifs : hémorragie rétinienne ; décollement séreux rétinien (DSR) et une membrane néovasculaire.
  - L'analyse des images OCT-SD : tout en précisant :
    - La diminution ou la persistance des signes exsudatifs : FIR, FSR, SHE, points hyperréfléctifs et hyperreflectivité pré épithéliale ;
    - L'existence d'atrophie ou de fibrose ;
    - L'EMC.
  - L'angiographie à la fluorescéine a été faite à chaque fois qu'il y avait un doute sur le degré de l'activité du NVC.

Chaque patient a été sensibilisé sur l'intérêt de l'auto-surveillance hebdomadaire via une grille d'Amsler, ou via une application téléchargeable sur smartphone, conçue à ce type de surveillance, afin de consulter en urgence devant la constatation d'un syndrome maculaire fonctionnel (baisse de l'acuité visuelle, métamorphopsies, scotome centra, macropsie ou micropsie).

Le retraitement par le Ranibizumab était indiqué devant :

- La réapparition ou la persistance du liquide sous ou intra-rétinien, un décollement prononcé de l'épithélium pigmentaire rétinien (DEPR), un épaissement rétinien de 10% de l'épaisseur maculaire centrale en comparaison à la dernière visite ;
- Une fuite persistante à l'angiographie à la fluorescéine (AF), des hémorragies intra ou sous rétinienne récentes et / ou perte d'acuité visuelle ( $\geq$  à une ligne, ou l'équivalent de 5 lettres ETDRS) secondaire à la NVC.

En absence de signes d'activité du NVC, le patient a subi les mêmes examens initialement décrits un mois plus tard pour surveiller l'activité de la maladie.

Le nombre total d'injections administrées, le temps de suivi écoulé entre la ligne de base et la dernière visite ont été enregistrés pour chaque patient.

## Partie pratique : Matériel et méthodes

L'évaluation de la tolérance du produit a inclus : les effets secondaires oculaires et systémiques survenus durant la période de traitement, leurs fréquences et leurs gravités, les modifications du mode de vie liée à la pathologie ont été notées.

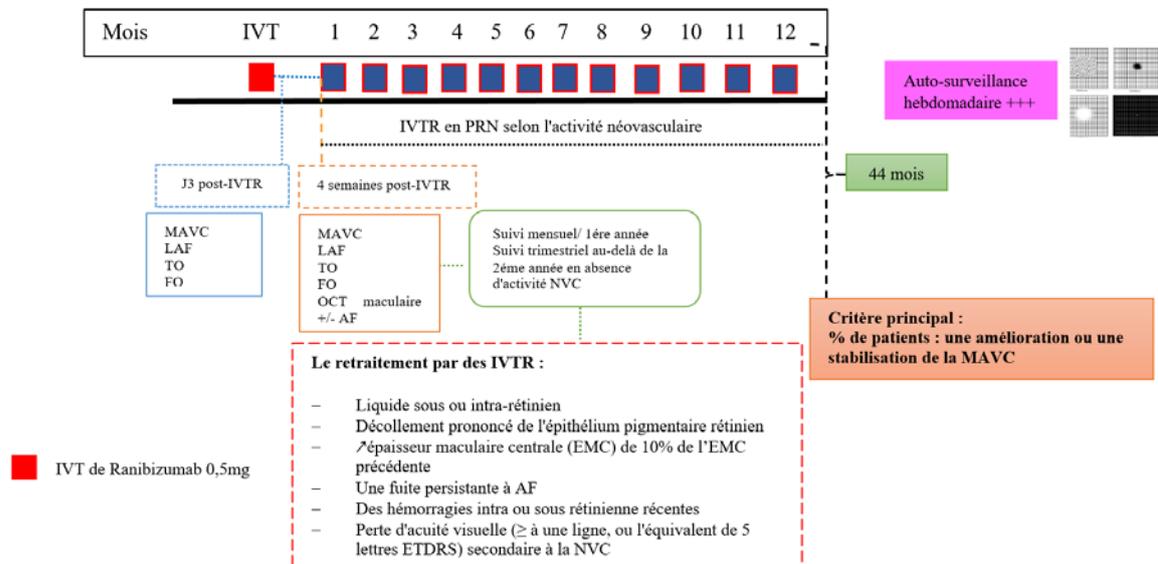


Fig. 35 : Protocole thérapeutique

### 1.4 Les critères de jugement :

Nous avons cherché à évaluer l'efficacité et la sécurité du Ranibizumab 0,5mg dans les néovaisseaux choroïdiens (NVC) chez les patients atteints de PXE, évaluées par :

#### 1.4.1 Un critère de jugement principal : basé sur

Le pourcentage de patients qui ont eu une amélioration ou une stabilisation de la MAVC à un mois, trois mois, six mois, 12 mois, 24 mois, 36 mois et en fin de suivi.

L'AV est considérée comme :

- améliorée si  $\Delta AV \geq +3$  lignes ;
- stable si  $-2 \text{ lignes} \leq \Delta AV \leq +2$  lignes ;
- diminuée si  $\Delta AV \geq -3$  lignes.

Nous avons recherché l'existence d'un lien statistique entre les paramètres étudiés en pré et post-IVTR et l'acuité visuelle finale exprimée en log MAR. Ainsi les patients ont été divisés en deux sous- groupes :

- Un sous-groupe avec  $MAVC \geq 0,3 \text{ log MAR}$  (5/10 en décimale) et l'autre avec une  $MAVC < 0,3 \text{ log MAR}$ .

## Partie pratique : Matériel et méthodes

Æ «Sont considérées comme malvoyants, les personnes dont l'acuité visuelle du meilleur œil et après correction est située entre 1/20<sup>ème</sup> et 3/10<sup>ème</sup> ou dont le champ visuel est égal ou inférieur à 20°».

Æ «Sont considérées comme aveugles, les personnes dont l'acuité visuelle du meilleur œil et après correction est égale ou inférieure à 1/20<sup>ème</sup> ou dont le champ visuel est réduit», selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé OMS

$$\text{Variation d'acuité (lignes)} = \left[ \text{Log} \left( \frac{\text{AV décimale Finale}}{\text{AV décimale Initiale}} \right) \right] \times 10$$

Moyenne arithmétique des acuités Log Mar :  $\overline{\text{AV Log MAR}}$

$$\overline{\text{AV Log MAR}} = \sum_{i=1}^n (-\log x_i) / n$$

### 1.4.2 Les critères de jugement secondaires étaient :

#### 1.4.2.1 Anatomiques :

- le pourcentage des patients présentant une épaisseur maculaire centrale stabilisée ou diminuée par rapport à la ligne de base (lors de la dernière visite par rapport à l'examen initial) :

L'épaisseur maculaire est considérée comme :

- diminuée si : la variation ( $\Delta$ ) entre l'épaisseur maculaire initiale et l'épaisseur maculaire finale / épaisseur maculaire initiale  $\geq -10\%$  ;
- stable si :  $10\% \leq \Delta$  entre l'épaisseur maculaire initiale et l'épaisseur maculaire finale / épaisseur maculaire initiale est comprise entre  $[-10\%, +10\%]$  ;
- augmentée si :  $\Delta$  entre l'épaisseur maculaire initiale et l'épaisseur maculaire finale / épaisseur maculaire initiale  $\geq +10\%$ .

Le changement d'épaisseur était le même pour différents équipements ; cependant, la valeur de la ligne de base diffère.

- Le pourcentage de patients sans fuite du NVC à l'angiographie et/ou sans présence, d'une hémorragie maculaire au fond d'œil à la consultation initial et en fin de suivi.

#### 1.4.2.2 L'exposition au traitement a été évaluée en se basant sur :

- Le délai d'atteinte de l'œil adelphe : a été défini selon les critères suivants :

- L'intervalle de temps entre l'atteinte de premier œil et l'apparition du premier symptôme au niveau de l'œil adelphe ;
  - L'intervalle de temps entre la baisse de l'AV des deux yeux ; de l'œil atteint et celle de l'œil adelphe ;
  - L'intervalle entre le diagnostic du NVC au niveau de l'œil atteint et l'apparition d'un nouveau NVC dans l'œil adelphe ;
  - La date de la première IVTR dans l'œil atteint et celle de l'œil adelphe.
- Le nombre annuel moyen des IVTR ;
  - a durée du suivi a été calculée à partir de la première IVTR du premier œil traité par Ranibizumab ;
  - La tolérance et l'innocuité du produit ont été aussi évaluées ;
  - La différence de réponse entre les patients naïfs et non naïfs.

## **1.5 Le recueil des données :**

Les données ont été recueillies d'une façon prospective, avant l'initiation du traitement par Ranibizumab, sauf pour sept patients qui ont été inclus rétrospectivement et dont le traitement a été poursuivi au cours de l'étude.

Un questionnaire a été rempli pour tous les malades présentant une NVC active ; compliquant des SA secondaires au PXE et répondant aux critères d'inclusion et non inclusion suscités «voir annexe A».

Le questionnaire comporte quatre volets :

- Volet identification du patient : Le nom, prénom, âge, adresse, numéro de téléphone ainsi que les antécédents médico-chirurgicaux aussi bien ophtalmologiques, généraux (cardiovasculaire, dermatologique, génétique) personnels, familiaux et la date de la première visite.
- Volet pré-IVTR : un examen ophtalmologique complet, avec réfraction objective, mesure de la MAVC de loin, de près, une biomicroscopie du segment antérieur et postérieur ainsi qu'un tonus oculaire. Des rétinophotographies couleur, angiographie à la fluorescéine et OCT maculaire.
- Volet thérapeutique : le protocole thérapeutique, la dose, les incidents et les effets secondaires survenus au moment du geste ainsi que les dates des IVTR.
- Volet post-IVTR : les visites de suivi qui étaient de trois mois minimum à 44 mois maximum, avec mesure de la MAVC, examen ophtalmologique complet, un examen

OCT et des angiographies à la fluorescéine à chaque fois qu'il y avait un doute sur l'activité du NVC.

## **1.6 Le plan d'analyse :**

### **1.6.1 L'analyse des variables :**

Les variables quantitatives :

- L'âge ;
- Le délai de consultation ;
- Le délai entre traitement antérieur et les IVTR ;
- Le nombre des IVT déjà reçues
- Le délai de bilatéralisation ;
- Le délai entre le diagnostic initial et l'initialisation du traitement ;
- La durée du suivi ;
- La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de loin à la première visite et la visite finale, chiffrées à l'échelle de Snellen et converties en log MAR répartie en deux sous- groupes ( $AV \geq 0,3 \log \text{MAR}$  et  $\leq 0,3 \log \text{MAR}$ ) ; yeux naïfs et prétraités ;
- La variation en ligne entre la MAVC initiale et finale ;
- L'épaisseur maculaire centrale évaluée sur la base des cartographies maculaires ;
- La variation entre l'EMC de base et finale
- Le nombre annuel d'injections intravitréennes de Ranibizumab ;
- Le nombre des IVTR durant le suivi.

Les variables qualitatifs :

- Le sexe ;
- L'origine géographique ;
- La consanguinité ;
- Les cas similaires dans la même famille ;
- Les complications cardiovasculaires liées au PXE ;
- Les complications dermatologiques ;
- Le statut histopathologiques ;
- La bilatéralité
- La présence des lésions élémentaires liées au PXE ;
- La présence des signes exsudatifs au fond d'œil ;
- La présence de fuite angiographique ainsi que le type de NVC et sa localisation ;
- La présence des anomalies morphologiques liées au PXE sur les relevés OCT ;

## ***Partie pratique : Matériel et méthodes***

---

- La présence des signes exsudatifs sur les relevés OCT ;
- La présence d'une fibrose ;
- La présence d'une atrophie ;
- La visibilité de la ligne ellipsoïde ;
- La présence ou l'absence des effets secondaires oculaires ;
- La présence ou l'absence des effets secondaires systémiques ;
- La réponse des patients naïfs et non naïfs.

### **1.6.2 L'analyse statistique :**

Les données quantitatives ont été présentées par les paramètres de tendance centrale et de dispersion : la moyenne  $\pm$  écart- type, la médiane et les extrêmes (maximum et minimum). Les données qualitatives sont exprimées en pourcentage avec un intervalle de confiance de 95%.

Les variations, les comparaisons et les corrélations entre les différentes variables ont été faites à l'aide des tests non paramétriques : Wilcoxon, McNemar , Kruskal –Wallis, Mann-Whitney et Spearman. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Ces tests non paramétriques sont basés sur le remplacement des observations ou des variables par leurs rangs, après les avoir classés par ordre croissant. C'est sur ces rangs, les moyennes des rangs et des variances etc. que se feront les calculs.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (IBM SPSS STATISTICS 25.0).

## **1.7 Techniques de recherche documentaire :**

La recherche documentaire sur notre thème a été faite sur :

- La base de données PubMed avec un mode avancé en utilisant trois mots clés : *Angioïd streaks*, *pseudoxantoma elasticum* et *Ranibizumab* ;
- Les bases : *ScienceDirect*, *Springer link* et *Clinical Key* via SndI en utilisant les mêmes mots clés.

La démarche *push* a été adoptée pour le site :

<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology>, afin de rester informé des nouveautés dans le domaine de l'ophtalmologie qui s'intéresse à notre thème.

Pour ce qui est de la gestion des références bibliographiques, elle a été faite via le logiciel Zotero.





# RESULTATS



## 2 RESULTATS :

### 2.1 Les caractéristiques épidémiologiques des patients :

Au cours de la période de l'étude nous avons colligé 21 yeux de 15 patients, répondant à nos critères, dont six hommes (40 %) et neuf femmes (60%).

L'âge moyen au moment de l'inclusion était de  $54,7 \pm 11,8$  ans avec des extrêmes allant de 29 à 78ans.

27% des patients avaient une notion de consanguinité de premier degré (figure 37), avec un cas similaire dans la famille chez six patients soit 40%.

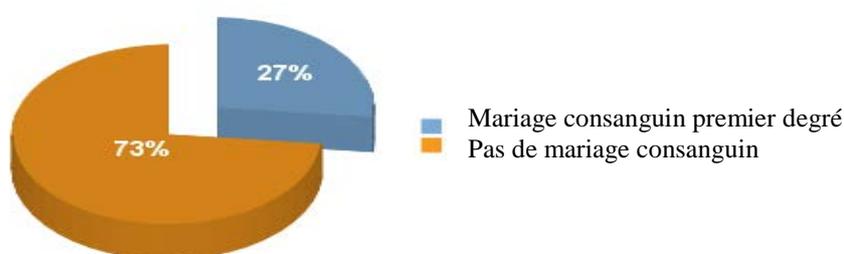


Fig. 37 : Pourcentage de consanguinité

10 yeux de sept patients avaient des données de suivi rétrospectives depuis plus d'une année ; ont été inclus et ont poursuivi leurs traitement au cours de l'étude.

Au début de l'étude, huit patients 13 yeux (61,90%) étaient naïfs (figure 38), et sept patients huit yeux (38,1%) ont déjà reçu un traitement antérieur. Un patient parmi les huit a déjà bénéficié d'une séance de PDT; dont le délai remonte à une année avant le début du traitement par Ranibizumab (Tableau VIII).

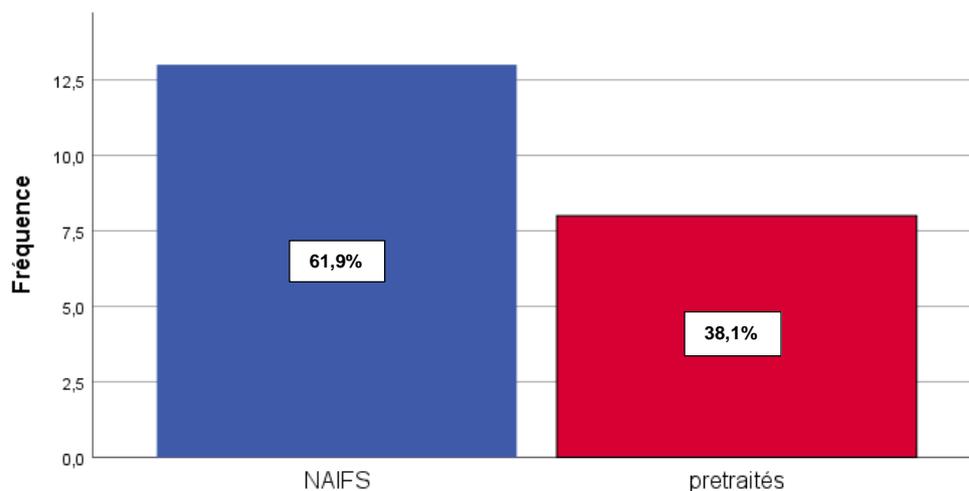


Fig. 38 : Répartition des différents statuts des patients

Tab. VIII: Répartition des yeux selon les antécédents thérapeutiques ophtalmologiques

	Effectifs	
	yeux	(%)
Traitement antérieur par injection intravitréenne de Bevacizumab	3	(14,3)
Traitement antérieur par injection intravitréenne de Ranibizumab	4	(19)
Photothérapie dynamique	1	(4,8)
Naïfs de tout traitement	13	(61,90)

Trois yeux de deux patients ont reçu le Bevacizumab ; le délai moyen entre la dernière injection de Bevacizumab et le début les injections du Ranibizumab était de 11 mois avec des extrêmes de 9 et 12mois. Le nombre moyen des injections intravitréennes de Bevacizumab était de  $4,3 \pm 1,5$  injection (entre 3 et 6 injections). Quatre yeux de quatre patients ont déjà reçu du Ranibizumab avec un nombre moyen de  $1,7 \pm 0,9$  IVTR, avant l'entrée dans notre étude. Le délai moyen avant l'inclusion à l'étude était de 13 mois avec des extrêmes de 6 mois à 24 mois (tableau IX).

Tab. IX : Caractéristiques épidémiologiques des patients

Numéro du patient	Age	Sexe	Œil inclus	MAVC de l'œil inclus (en log MAR)	Traitement antérieur par injections intravitréennes d'anti-VEGF ou PDT		EMC initiale (en µm)	Localisation du NVC	Résultat de la biopsie cutanée
					Nombre d'injections intravitréennes et/ou séances de PDT	Anti-VEGF utilisé et/ou PDT			
<b>01</b>	61	M	OD	0,5	3	Beva	353	Rétrofovéolaire	Non faite
			OG	0,7	4	Beva	383	Juxtafovéolaire	
<b>02</b>	62	M	OD	1,7	/	/	418	Rétrofovéolaire	+
			OG	1,0	/	/	510	Juxtafovéolaire	
<b>03</b>	50	M	OD	0,5	01	PDT	350	Juxtafovéolaire	+
<b>04</b>	43	F	OG	0,0	06	Beva	323	Juxtafovéolaire	+
<b>05</b>	62	F	OG	0,1	03	Rani	551	Juxtafovéolaire	+
<b>06</b>	61	F	OD	0,2	01	Rani	500	Juxtafovéolaire	+
<b>07</b>	29	M	OG	0,1	/	/	388	Extrafovéolaire	Non faite
<b>08</b>	78	F	OG	1,7	2	Rani	356	Juxtafovéolaire	+
<b>09</b>	57	F	OG	1,0	/	/	327	Juxtafovéolaire	Non faite
<b>10</b>	48	F	OG	0,3	01	Rani	452	Juxtafovéolaire	Non faite
<b>11</b>	49	F	OD	0,2	/	/	409	Rétrofovéolaire	+
			OG	0,1	/	/	495	Juxtafovéolaire	
<b>12</b>	53	F	OD	1,3	/	/	420	Rétrofovéolaire	+
			OG	1,0	/	/	400	Juxtafovéolaire	
<b>13</b>	46	M	OD	0,3	/	/	625	Juxtafovéolaire	+
			OG	1,3	/	/	500	Rétrofovéolaire	
<b>14</b>	52	M	OD	1,0	/	/	420	Rétrofovéolaire	+
			OG	0,3	/	/	282	Juxtafovéolaire	
<b>15</b>	70	F	OD	0,4	/	/	311	Rétrofovéolaire	+

M: masculin ; F : féminin ; Beva : Bevacizumab ; Rani : Ranibizumab.

La durée moyenne du suivi dans notre étude était de  $39,1 \pm 16,3$  mois, avec des extrêmes de 3 à 48 mois.

Le délai moyen de consultation était de  $34 \pm 35$  jours (7 à 120 jours), celui entre le diagnostic du NVC actif et l'injection du Ranibizumab était de  $28 \pm 47$  jours (0 -180jours).

20 yeux parmi les 21 (95,2%) présentaient un syndrome maculaire.

Les 15 patients avaient une élastorrhéxie, les lésions papuleuses étaient présentes chez 14 patients (93 %) parmi les 15 (figure 39). La biopsie cutanée a confirmé le diagnostic du PXE chez 11 patients (75%) (figure 40).

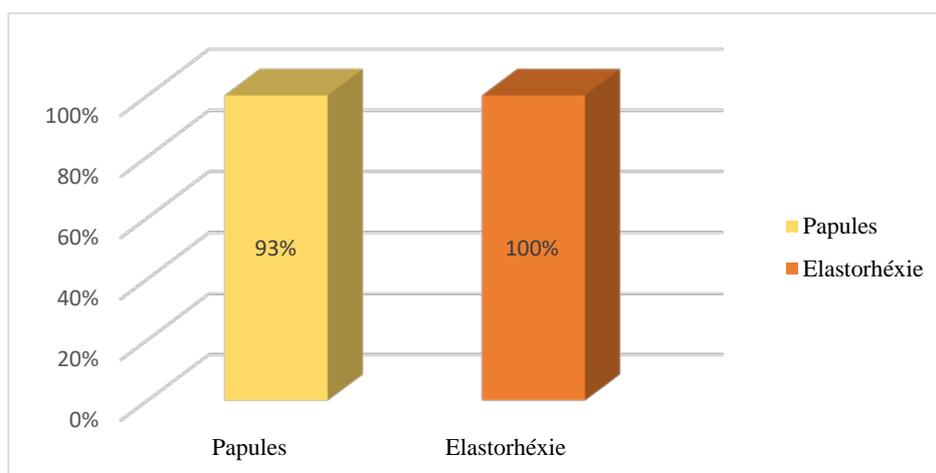


Fig. 39 : Pourcentage des lésions dermatologiques

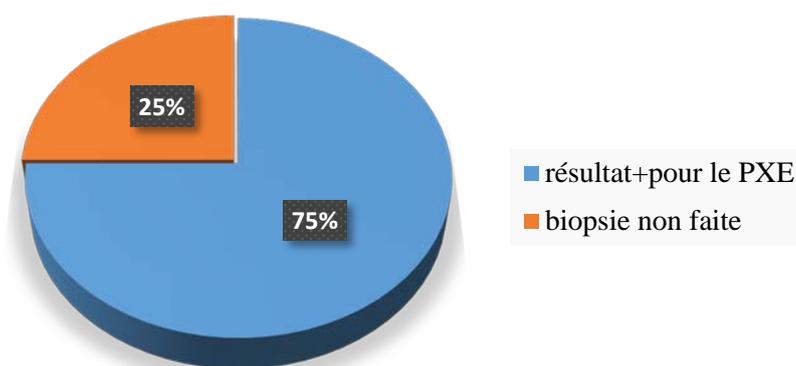


Fig. 40 : Résultat de la biopsie cutanée

En raison de la présence de lésions dermatologiques typiques caractéristiques du PXE chez quatre patients, la biopsie cutanée n'a pas été jugée nécessaire par le dermatologue ; compte

tenu de la nature invasive du geste et de la complexité impliquée dans l'interprétation des résultats (tableau IX).

Aucun de nos patients n'avait de complications cardiaque ou gastrique secondaires au PXE.

### 2.1.1 Répartition selon l'origine géographique :

Huit patients (53%) étaient originaires de la wilaya de Constantine, trois (20%) pour chacune des wilayas de Jijel, Mila et une seule patiente de la wilaya d'Oum El Bouaghi (figure 41).

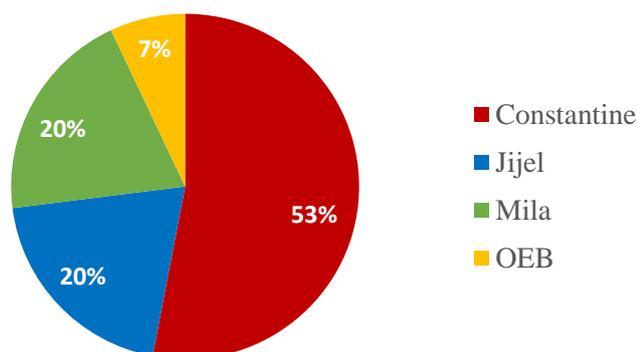


Fig. 41 : Répartition selon l'origine géographique

### 2.1.2 Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de  $54,7 \pm 11,8$  ans avec des extrêmes allant de 29 à 78 ans (figure 42). La discrétisation de l'âge en classe a mis en évidence une classe modale avec des limites entre 50 et 70 ans (53,3% des cas) (figure 43).

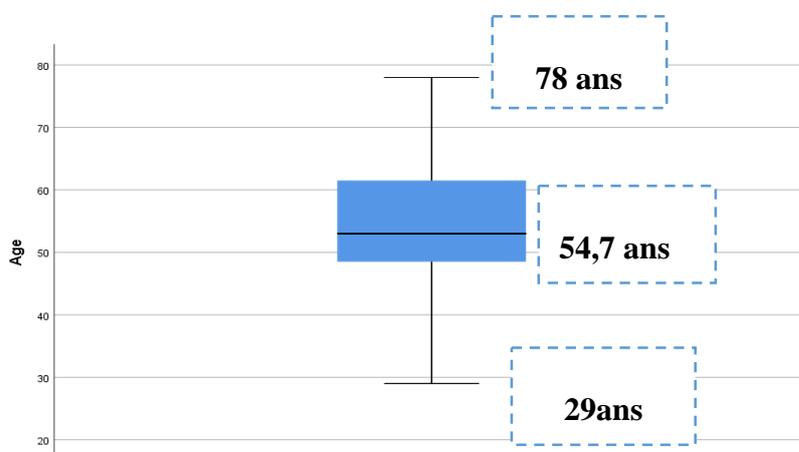


Fig. 42 : Répartition selon l'âge.

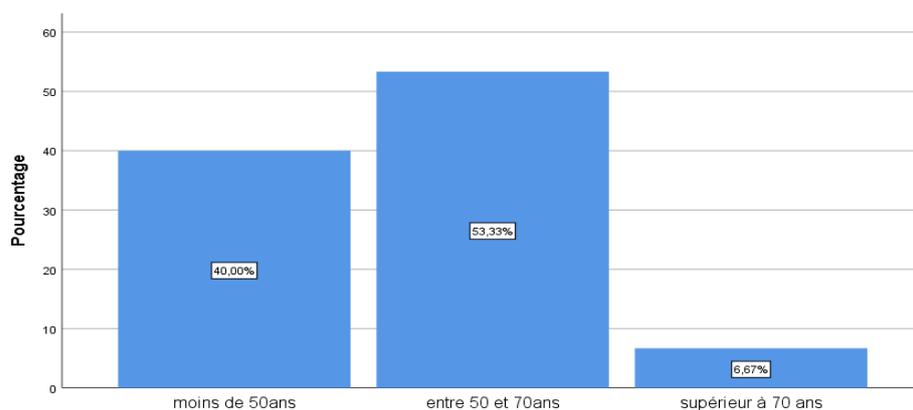


Fig. 43 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

### 2.1.3 Répartition selon le sexe :

A retrouvé une prédominance féminine ; avec neuf femmes (60 %) et six hommes (40%), soit un sexe ratio de 0,7(figure 44).

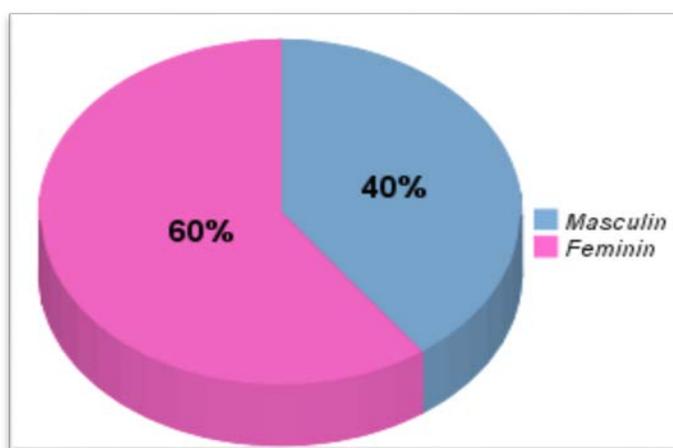


Fig. 44: Répartition selon le sexe.

### 2.1.4 Latéralité de la néovascularisation choroïdienne active :

Sur les 15 patients (60 %), neuf avaient une atteinte unilatérale contre 6 patients (40%) avec une atteinte bilatérale (figure 45). Le délai moyen de bilatéralisation était de 13 mois.

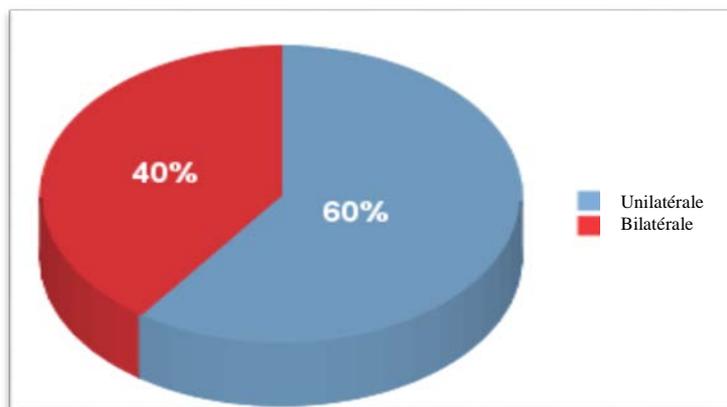


Fig. 45 : Latéralité de l'atteinte néovasculaire.

### 2.1.5 Le motif de consultation :

Le principal motif de consultation de nos patients était le syndrome maculaire fonctionnel fait de :

- Baisse d'acuité visuelle dans (95%) yeux ;
- métamorphopsies dans (67%) yeux
- et de scotome central dans (81 %) yeux.

Chez une patiente la découverte du NVC actif était faite fortuitement ; dans le cadre d'un dépistage familial systématiquement fait chez les membres de la famille d'une malade déjà incluse à notre étude (figure 46).

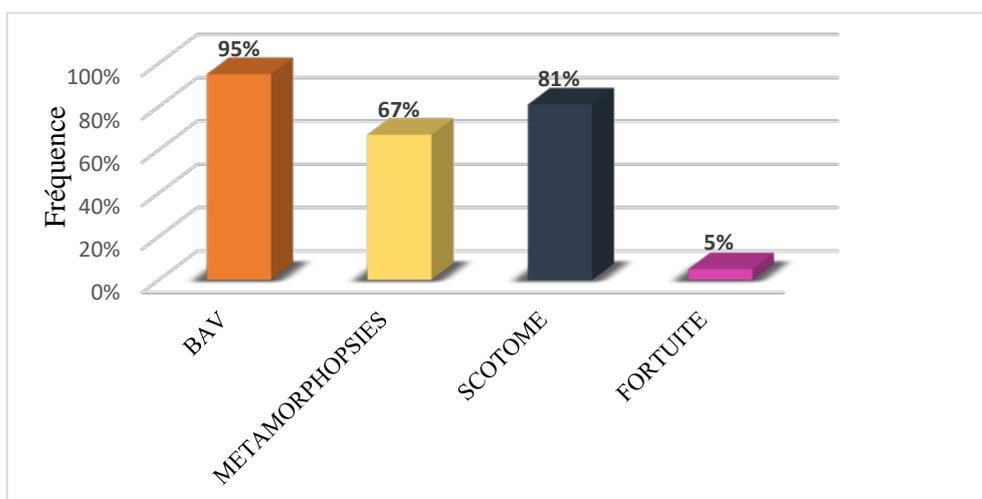


Fig. 46 : Proportion des différents symptômes à la visite de base

## 2.2 Les caractéristiques cliniques des patients en pré-injection intravitréenne de Ranibizumab :

### 2.2.1 L'acuité visuelle initiale :

La moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) lors du diagnostic du NVC actif secondaire au PXE était de  $0,7 \pm 0,6$  Log MAR, soit environ 50 lettres ETDRS et 2/10 en valeur décimale. 2/21 yeux (9,5%) avaient une MAVC initiale à 1/20 (20 lettres ETDRS) et (90,5%) 19/21 une MAVC initiale  $>1/20$ , parmi eux (42,9%) avaient une MAVC  $\geq 5/10$  dont un œil avec 10/10 (80 lettres ETDRS). Les 47,6% avaient une MAVC  $<5/10$  (70 lettres ETDRS) et  $>1/20$  (tableau X) (figure 47).

Tab. X : Répartition de la MAVC initiale

MAVC initiale		Effectifs	
Log MAR	décimale	(yeux)	%
0 à 0,3	(5/10 à 10/10)	(9)	42,9
0,3 à 1	(1/10 à 5/10)	(8)	38,1
1 à 1,3	(1/20 à 1/10)	(2)	9,5
$\leq 1,3$	( $\leq 01/20$ )	(2)	9,5

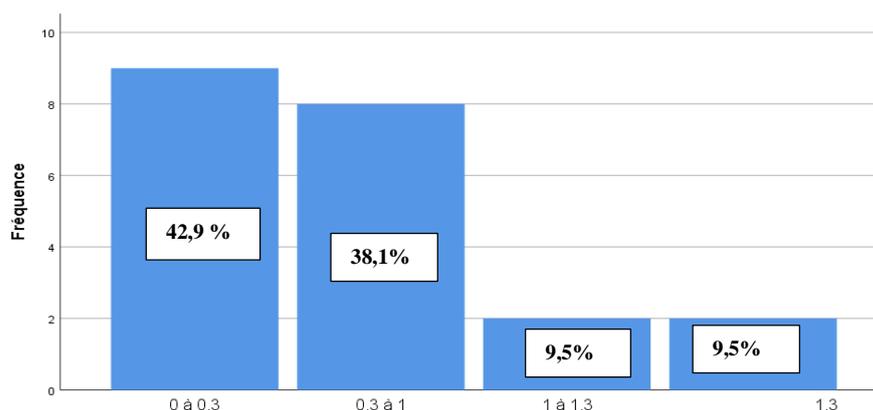


Fig. 47 : Répartition de la MAVC initiale en log MAR

La MAVC de base était meilleure dans les yeux prétraités  $0,5 \pm 0,6$  log MAR (60 lettres ETDRS ; 3,2/10) par rapport aux yeux naïfs  $0,7 \pm 0,5$  log MAR (50 lettres ETDRS ; 2/10).

Quatre yeux sur huit prétraités avaient une MAVC  $\geq 5/10$  contre cinq yeux sur les 13 naïfs de tout traitement.

L'AV de près était chiffrable dans 16 yeux soit 71,2% avec un intervalle entre P2 et P14.

## 2.2.2 Anomalies rétiniennes à la biomicroscopie postérieure (analyse de la population yeux):

### 2.2.2.1 Lésions élémentaires :

Tous les patients avaient des stries angioïdes et une peau d'orange au fond d'œil des deux yeux. Des lésions en pattern-dystrophie étaient présentes dans deux yeux (9,5%). Un seul œil (4,8 %) avait des lésions en queue de comète périphérique (figure 48).

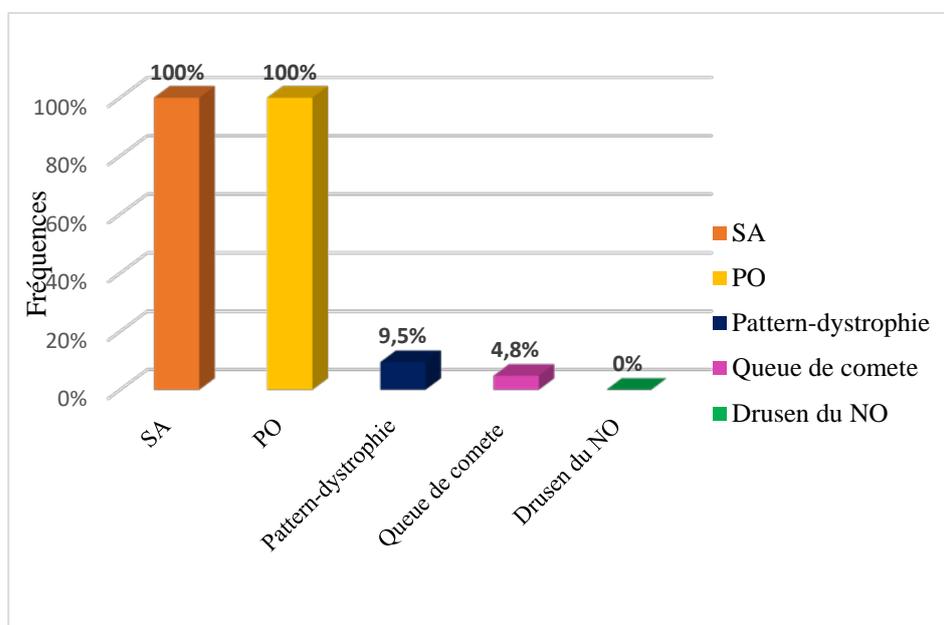
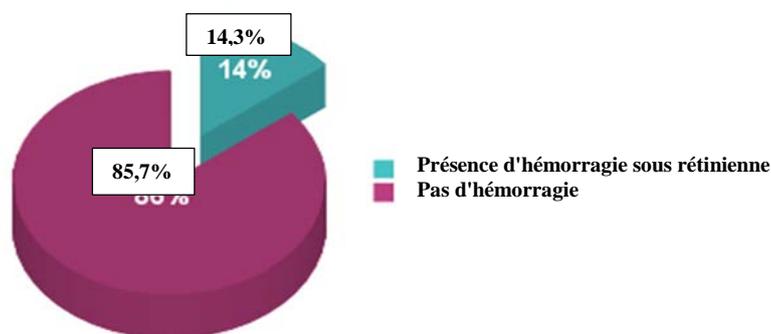


Fig. 48 : Fréquences des lésions élémentaires du PXE au fond d'œil

### 2.2.2.2 Signes exsudatifs :

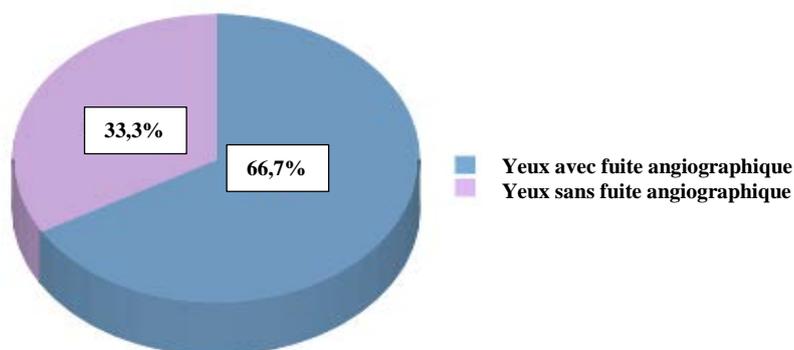
Trois yeux (14,3%) seulement avaient présenté une hémorragie sous rétinienne au moment du diagnostic initial (figure 49).



*Fig. 49 : Pourcentage des yeux avec hémorragie sous rétinienne à la visite Initiale.*

### 2.2.3 Les caractéristiques angiographiques (analyse de la population yeux) :

Le fond d'œil en autofluorescence a mis en évidence des taches autofluorescentes dans six yeux (26,1%) de cinq patients. 14/21 yeux (66,7%), avaient une fuite à l'angiographie à la fluorescéine initiale (figure 50)



*Fig. 50 : Pourcentage d'yeux présentant une fuite à l'angiographie à la Fluorescéine.*

Tous les néovaisseaux choroïdiens (NVC) étaient de type 2 (visibles ou pré-épithéliaux) adjacents à des stries angioïdes ou à des cicatrices fibreuses ou atrophiques préexistantes, avec un NVC juxtafovéolaire dans 13 yeux (62%). Sept yeux (33%) avaient un NVC rétrofovéolaire et un œil avec un NVC extrafovéolaire (figure 51).

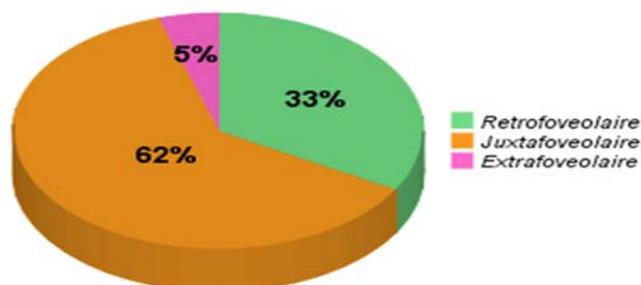


Fig. 51 : Localisation de la néovascularisation choroïdienne.

## 2.2.4 Les caractéristiques en tomographie par cohérence optique (analyse de la population yeux) :

### 2.2.4.1 Les modifications liées au PXE :

L'hyperreflectivité de la membrane de Bruch était retrouvée dans les 21 yeux inclus. Les ondulations et les ruptures de la MB étaient présentes dans 8/21 yeux (38,1%) (figure 52). Une patiente avait une déhiscence de la MB (4,8%) dans un œil (figure 53, 54).

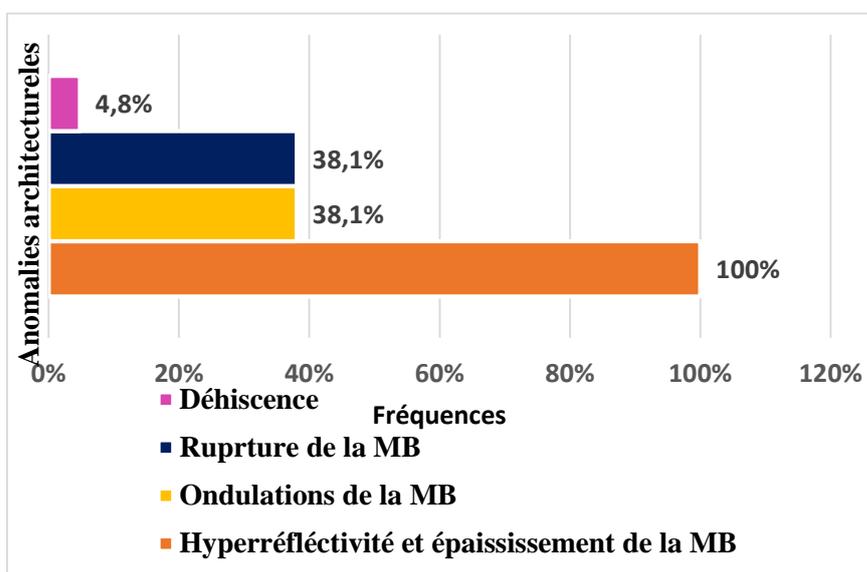
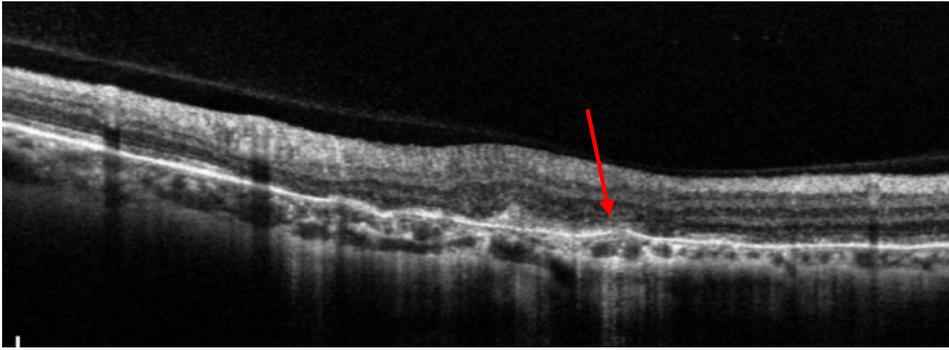
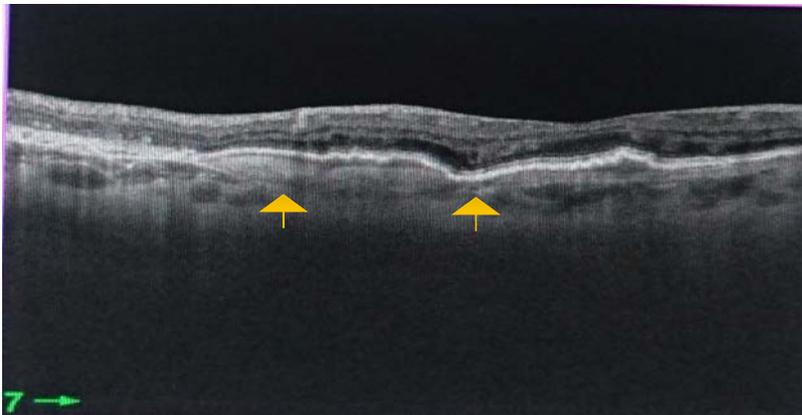


Fig. 52 : Fréquences des modifications architecturales secondaires au PXE à l'OC



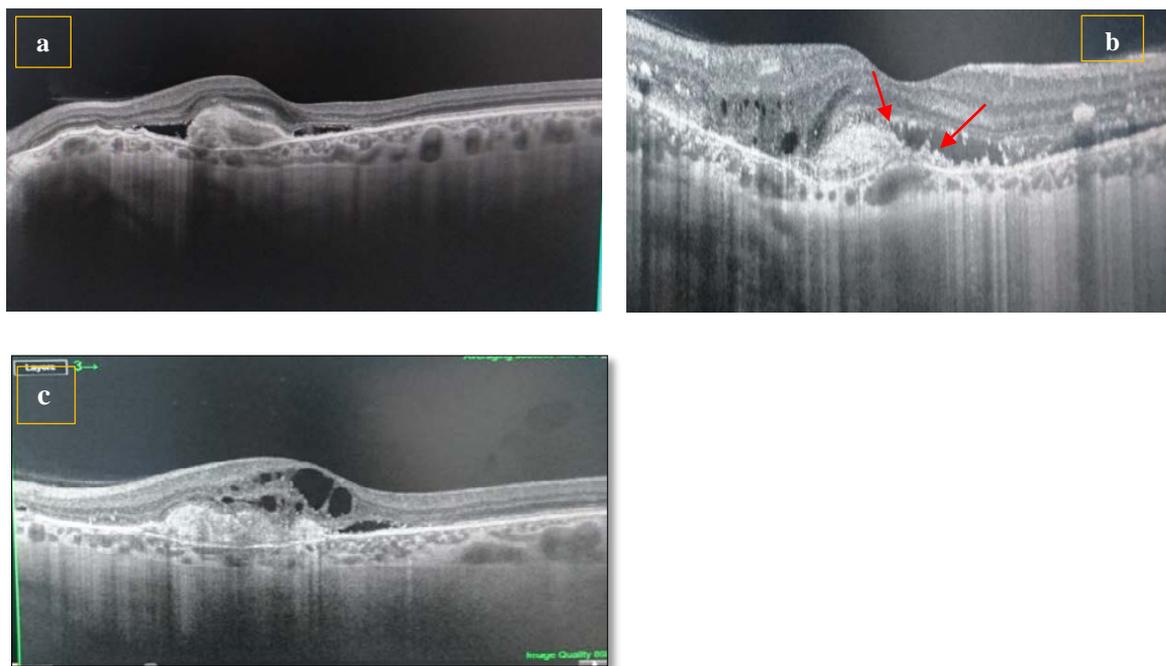
**Fig. 53** : Rupture de la MB au sommet d'une ondulation. Service Ophtalmologie/CHU Constantine via l'OCT swept source DRI TRITON TOPCON



**Fig. 54** : Déhiscence de la Bruch sous un matériel hyper réflectif, chez une patiente de 78 ans suivi pour SA liées au PXE. Service Ophtalmologie/CHU Constantine via l'OCT swept source DRI TRITON TOPCON.

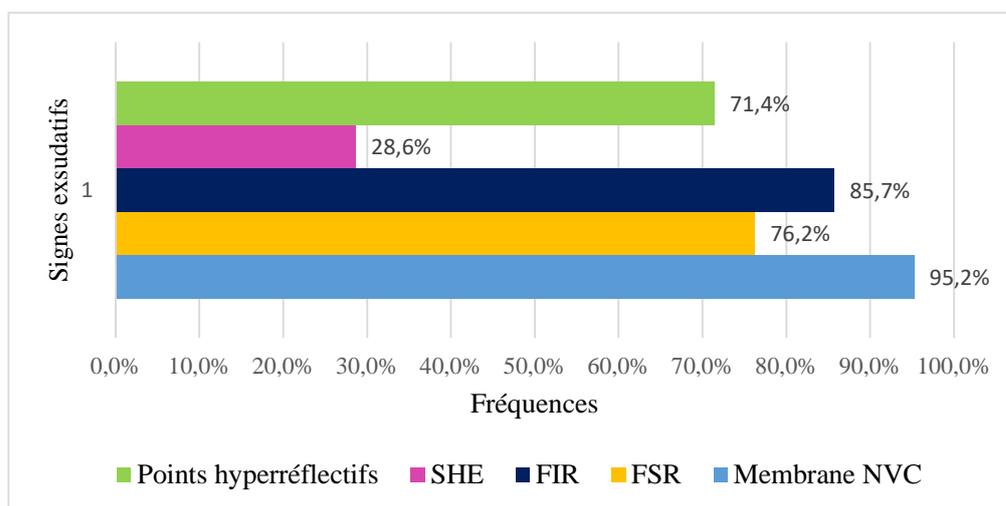
#### **2.2.4.2 Les modifications exsudatives :**

Le liquide sous-rétinien (SRF) : était présent dans 76,2% yeux ; alors que, le liquide intra-rétinien (IRF) : signe exsudatif le plus fréquent dans notre série a été constaté dans 85,7% des yeux (figures 55, 56).



**Fig. 55** : signes exsudatifs en OCT-swept source, chez des patients suivis pour NVC lié au PXE : le gris, (flèche jaune) sur l'image (a), les points hyper réfléchifs (flèches rouges) sur l'image (b), le fluide sous rétinien qui est présent sur toutes les images, ainsi que le fluide intra-rétinien sur les images (b, c). Service Ophtalmologie/CHU Constantine via l'OCT swept source DRI TRITON TOPCON.

Le gris : SHE (*subretinal hyperreflective exudation*) était présent dans 28,6% yeux (figures 55, 56), alors que 28,6% yeux avaient des points hyper réfléchifs (figures 55, 56). Aucun cas de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien n'a été constaté.



**Fig. 56** : Pourcentage des signes exsudatifs à l'OCT.

Le pourcentage des signes exsudatifs dans le sous-groupe des yeux naïfs était plus élevé par rapport au sous-groupe prétraité (figure 57).

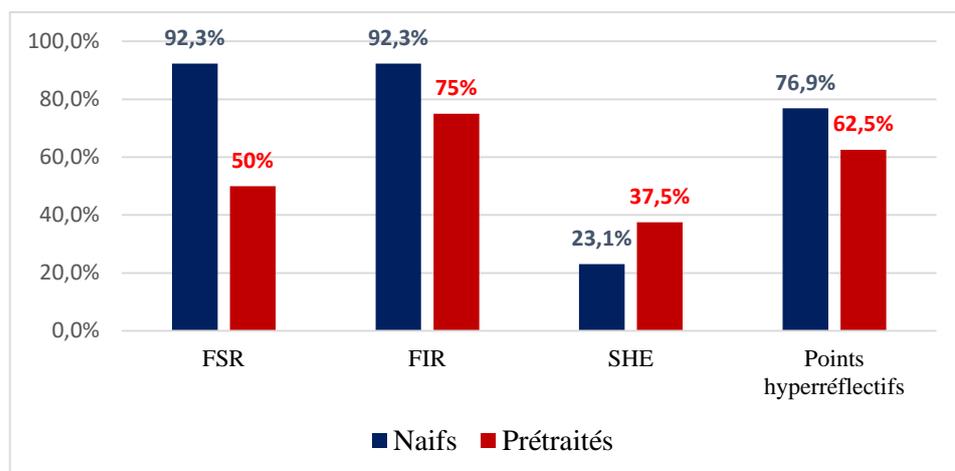


Fig. 57 : Pourcentage des signes exsudatifs dans les sous-groupes naïfs et prétraités.

L'épaisseur maculaire moyenne (EMC) initiale était de  $378,3 \pm 81,1 \mu\text{m}$  avec comme valeur maximale  $625 \mu\text{m}$ .

L'EMC moyenne dans les yeux naïfs était plus importante ( $406,5 \pm 92 \mu\text{m}$ ) que dans les yeux prétraités ( $332,3 \pm 20,2 \mu\text{m}$ ) (Tableau XI).

Tab. XI : les rangs et les moyennes de l'EMC selon le sous-groupe

	Yeux naïfs (n=13)		Yeux prétraités (n=08)	
	moyenne	rang	moyenne	rang
<b>EMC moyenne <math>\pm</math> ET (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	$406,5 \pm 92$	13,42	$332,3 \pm 20,2$	7,06
<b>P</b>	0,002			

## 2.3 Résultats post-injection intravitréenne de Ranibizumab :

### 2.3.1 L'efficacité :

#### 2.3.1.1 La bilatéralisation (analyse de la population patients) :

La bilatéralisation de la néovascularisation choroïdienne a été observée chez deux patients (13,3%) deux mois après le début du traitement, à quatre mois chez un patient (6,7%) et à 6 mois de traitement chez un autre patient (6,7%).

### 2.3.1.2 Les modifications fonctionnelles après les injections intravitréennes de Ranibizumab (analyse de la population yeux) :

La meilleure acuité visuelle moyenne (MAVC) après la première IVTR était de  $0,5 \pm 0,6$  log MAR (60 lettres ETDRS ; 3,2/10), alors qu'elle était de  $0,7 \pm 0,6$  log MAR (50 lettres ETDRS ; 2/10) à l'inclusion. La variation moyenne était de  $-0,1 \pm 0,5$  log MAR avec un intervalle de  $(-1,3$  et  $0,7)$  ( $P$  non significatif à 0,1).

La MAVC moyenne en fin de suivi était de  $0,8 \pm 0,6$  log MAR, équivalent de 45 lettres ETDRS et 1,6/10 (de 1/100 (compte les doigts à 30cm) à 10/10) en valeur décimale (figure 58). La variation était de  $0,1 \pm 0,4$  log MAR; avec un intervalle de confiance à 95% de  $[-0,05$  à  $+0,3]$  et un  $P$  de 0,156 (tableau XII).

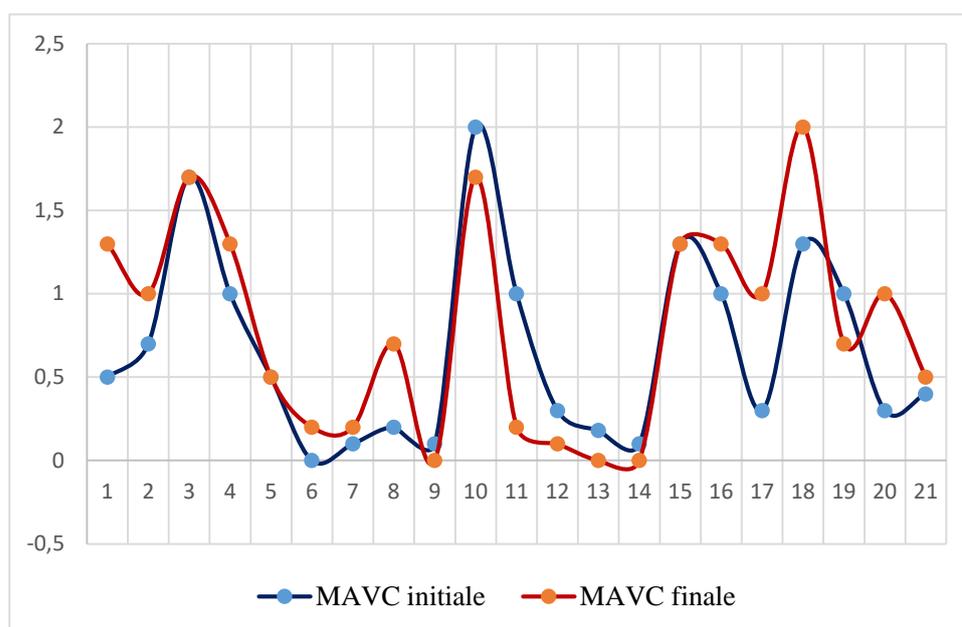


Fig. 58: Variation de la MAVC initiale et finale dans les différents yeux en log MAR.

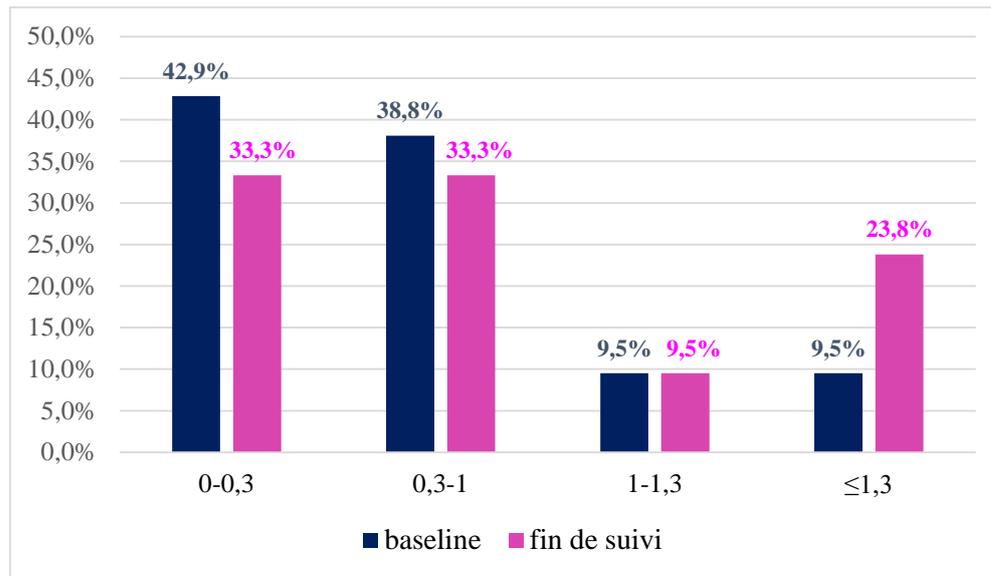
**Tab. XII :** Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en log MAR durant le suivi.

	N	Minimum ( log MAR)	Maximum ( log MAR)	Moyenne ( log MAR)	Ecart type ( log MAR)
MAVC Baseline	21	0,0	1,7	0,7	0,6
MAVC premier mois	21	0,0	2,0	0,5	0,6
MAVC deuxième mois	21	0,0	2,0	0,6	0,6
MAVC troisième mois	21	0,0	2,0	0,6	0,6
MAVC sixième mois	19	0,0	1,7	0,6	0,6
MAVC 12 mois	19	0,0	1,7	0,7	0,5
MAVC 18 mois	17	0,0	1,7	0,8	0,5
MAVC 24 mois	17	0,0	2,0	0,9	0,6
MAVC 36 mois	17	0,0	2,0	0,9	0,5
MAVC 48 mois	15	0,0	2,0	0,9	0,6
MAVC à la visite finale	21	0,0	2,0	0,8	0,6
N valide (liste)	15				

En fin d'étude, 14/21 yeux (66%) avaient une acuité visuelle  $\geq$  1 log MAR (35 lettres ETDRS ; 1/10) dont sept yeux (33%) avec une MAVC  $\geq$  0,3 log MAR (70 lettres ETDRS ; 5/10). Cinq yeux (24%) avaient une MAVC  $\leq$  1,3 log MAR (20 lettres ETDRS ; 1/20) (tableau XIII, figure 59).

**Tab. XIII :** Répartition de la MAVC finale

MAVC finale		Effectifs	
Log MAR	décimale	(yeux)	%
0 à 0,3	(5/10 à 10/10)	(7)	33
0,3 à 1	(1/10 à 5/10)	(7)	33
1 à 1,3	(1/20 à 1/10)	(2)	10
<b><math>\leq</math> 1,3</b>	<b>(<math>\leq</math> 1/20)</b>	<b>(5)</b>	<b>24</b>



**Fig. 59** : Répartition de la MAVC initiale et finale en log MAR

L'analyse des sous-groupes a montré qu'après la première IVTR 6/21 yeux (28,6%) avaient un gain d'AV  $\geq +3$  lignes qui a atteint +13 lignes dans un œil, avec une diminution de ce pourcentage à (14,3%) en fin de suivi avec un gain de + 8lignes dans un œil.

12/21 yeux (57,1%) étaient stables avec une variation d'AV entre -2 et +2 lignes après la première IVTR ; contre 10 yeux (47,6 %) en fin d'étude. 3/21 yeux (14,3%) ont eu une aggravation avec une variation d'AV  $\geq -3$  lignes après la première IVTR qui a augmenté à (38,1%) soit 8/21 yeux à la dernière visite (figures 60, 61).

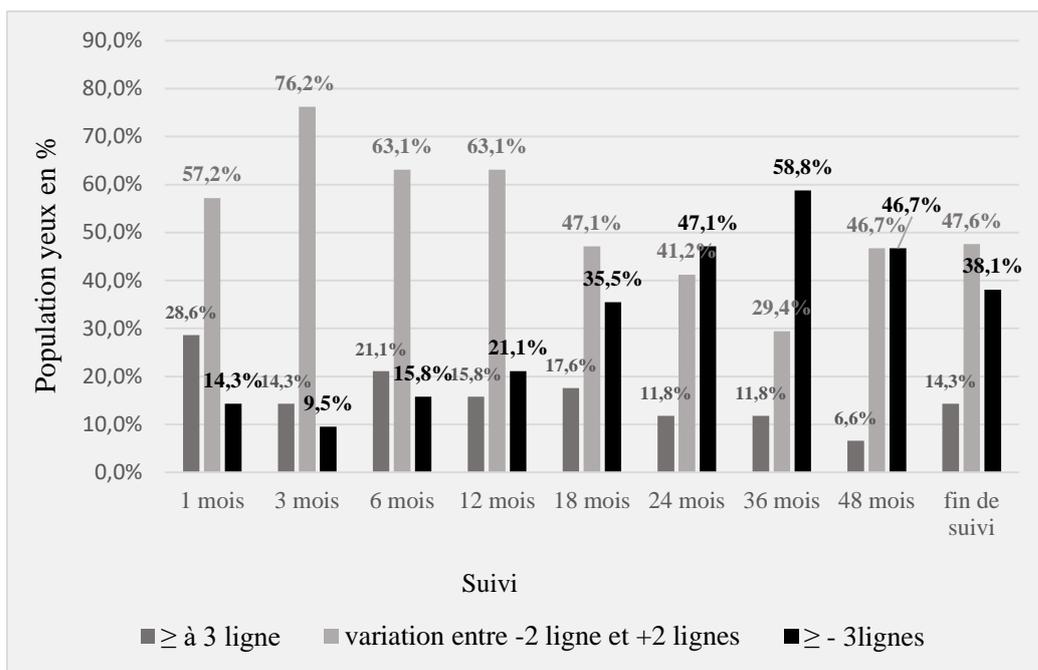


Fig. 60 : Variation de l'acuité visuelle en ligne durant le suivi mensuel.

L'AV était stable ou améliorée en fin de suivi, par rapport à la ligne de base dans 13/21 yeux (61,9%) ; ce sous-groupe avait reçu en moyenne 5,6 injections de Ranibizumab (extrêmes : 1 à 15 injections) avec un suivi moyen de 38,3 mois (3 à 48 mois). Le sous-groupe avec AV aggravée, 8/21 yeux (38,1%) avaient reçu 7,3 injections de Ranibizumab en moyenne (extrêmes 1 à 15 injections) avec un suivi moyen de 46,5 mois (36 à 48 mois) (figure 61).

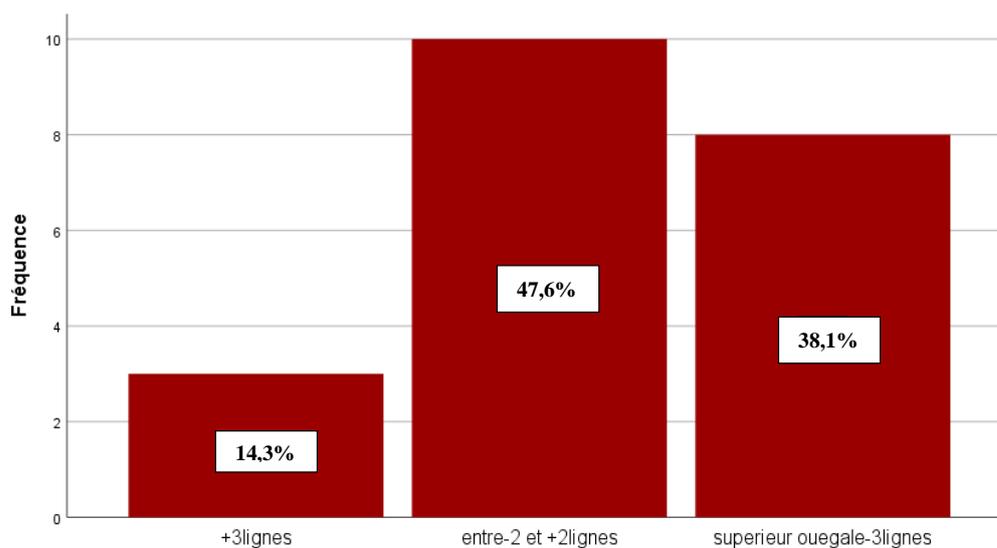


Fig. 61 : Stabilisation / amélioration et perte en ligne de l'AV en fin de suivi.

La stabilisation de de la MAVC entre +2 lignes et -2 lignes a été observée dans le sous-groupe avec MAVC de base entre 0,3 et 0 log MAR soit entre 5/10 et 10/10 en équivalent décimal.

La proportion de patients malvoyants au début de l'étude était de 20% ; elle est restée stable après la première injection de Ranibizumab ; puis a augmenté au fil du temps pour atteindre 33,3% malvoyants (AV corrigée du meilleur œil entre 1/20<sup>ème</sup> et 3/10<sup>ème</sup>) et 13,33 % aveugles 2/15 patients dont l'AV corrigée du meilleur œil  $\leq 1/20^{\text{ème}}$  (selon la définition de L'OMS) en fin de suivi ; alors qu'ils étaient déjà malvoyants à l'inclusion. Une patiente avec une malvoyance s'est améliorée lors de la dernière visite avec un gain de +8 lignes par rapport à l'AV de base.

L'analyse des sous-groupes : yeux prétraités et yeux naïfs ; en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney n'a pas trouvé de différence significative entre la moyenne de la MAVC initiale et finale. . 30,8% des yeux naïfs ont conservé une acuité visuelle  $\geq 5/10$  (70 lettres ETDRS) en fin de suivi alors qu'ils représentaient 38,5% à l'inclusion. Pour les yeux prétraités, 37,5% yeux ont gardé une AV  $\geq 5/10$  en fin de suivi, contre 50% yeux à la visite initiale (tableau XIV).

**Tab. XIV :** Répartition de la MAVC de base et finale dans les sous-groupes naïf et prétraité

	Moyenne MAVC de base en log MAR			Moyenne MAVC finale en log MAR			$\Delta AV \geq +3$ lignes	$-2 \text{ lignes} \leq \Delta AV \leq +2$	$\Delta AV \geq -3$ lignes	MAVC de base $\geq 5/10$	MAVC finale $\geq 5/10$
	moyenne	rang	P	moyenne	rang	P	Effectifs (yeux)			Effectifs (yeux)	
<b>Yeux naïfs (n=13)</b>	0,7±0,5	12,0		0,8±0,7	11,3		(2) 15,4%	(6) 46,2%	(5) 38,4%	38,5%	30,8%
<b>Yeux prétraités (n=08)</b>	0,5±0,6	9,4	0,4	0,7 ±0,6	10,5	0,8	(1) 12,5%	(4) 50%	(3) 37,5%	50%	37,5%

$\Delta AV$  : la variation entre la meilleure acuité visuelle corrigée finale et initiale en lignes. Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d'yeux

### 2.3.1.3 Les modifications anatomiques après les injections intravitréennes de Ranibizumab (analyse de la population yeux) :

A la dernière visite de suivi, 2/21yeux (9,5%) ont développé des hémorragies sous rétiniennes, 8/21 yeux (38,1%) avaient une fuite à l'angiographie à la fluorescéine et ont poursuivi leurs IVTR durant la visite finale. Par ailleurs, 13/ 21yeux (61,9%) avaient un NVC inactif. Les autres signes exsudatifs : le fluide sous rétinien (FSR), le fluide intra-rétinien (IRF), le gris (SHE) et les points hyperréflectifs étaient respectivement de 36,8%, 42,1%, 26,3 et 10,5% en fin de suivi (figure 62).

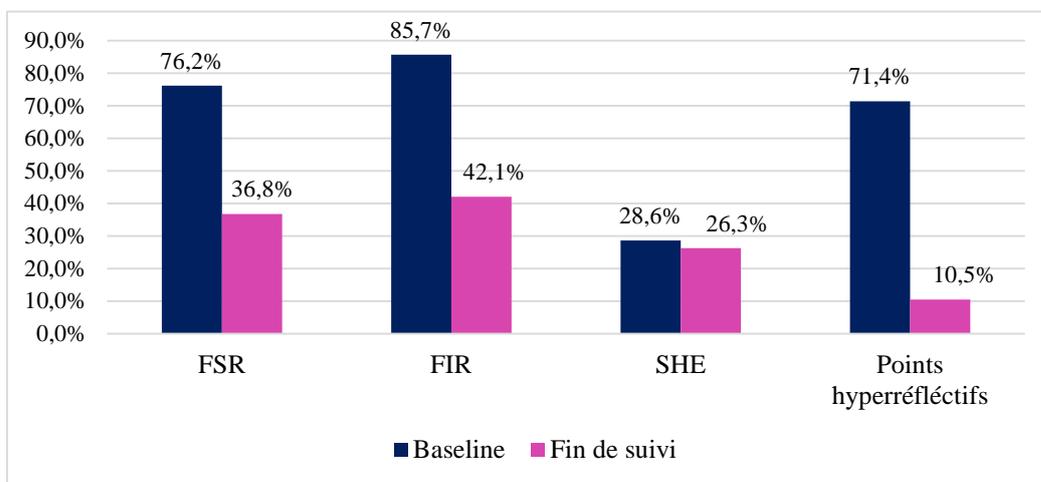


Fig. 62 : Répartition des signes exsudatifs entre la visite initiale et finale

84,20% yeux avaient développés une fibrose et 21,40% une atrophie maculaire (tableau XV, figure 63).

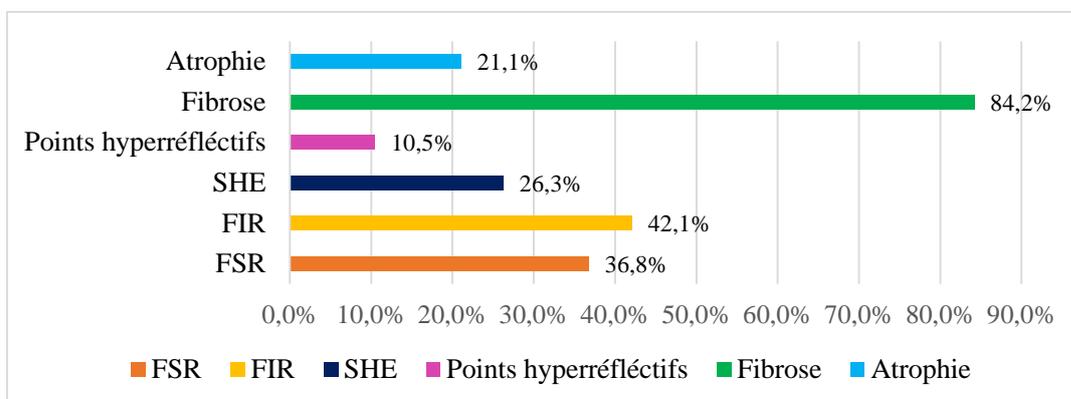


Fig. 63 : Répartition des modifications anatomique à l'OCT final.

Tab. XV : Modifications anatomiques à l'OCT final

	Effectif (yeux)	%
FSR	(7)	36,8%
FIR	(8)	42,1%
SHE	(5)	26,3%
Points hyperréfléctifs	(2)	10,5%
Fibrose	(16)	84,2%
<b>Atrophie</b>	<b>(4)</b>	<b>21,1%</b>

L'épaisseur maculaire centrale (EMC) moyenne après la première IVTR était de  $361,8 \pm 78,4$   $\mu\text{m}$  et de  $308,7 \pm 49,8$   $\mu\text{m}$  à la dernière visite (figure 64). La variation était de  $-55 \pm 102,04$   $\mu\text{m}$  au début et de  $-69,6 \pm 72,5$   $\mu\text{m}$  en fin de suivi ; avec un intervalle de confiance à 95% et un P de 0,000 (tableau XVI).

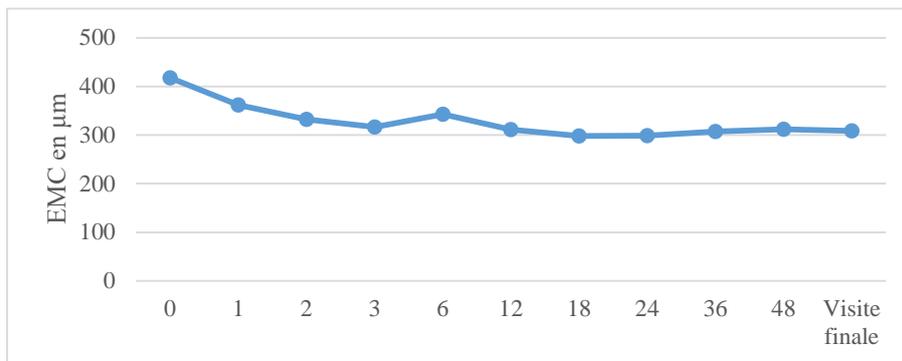


Fig. 64 : Variation de l'EMC moyenne durant les visites de suivi.

Tab. XVI : les caractéristiques de la population (yeux) en fin de suivi

	Visite initiale (± ET)	Visite finale (± ET)	Changement (±ET ; IC 95%)	P value
<b>MAVC en log MAR n =21</b>	0,7±0,6	0,8± 0,6	0,1±0,4 ; -0,05 à +0,3	0,156
<b>Yeux naïfs = 13</b>	0,7 ± 0,5	0,8± 0,7	0,1± 0,4 ; -0,2 à +0,3	0,420
<b>Yeux prétraités =8</b>	0,5± 0,6	0,7± 0,6	0,2± 0,4 ; -0,2 à +0,5	0,213
<b>MAVC ≥0,3</b>	0,8± 0,1	0,3 ± 0,4	0,2± 0,4 ; -0,1 à +0,5	0,180
<b>MAVC&lt;0,3</b>	0,1 ±0,5	1,1 ± 0,5	0,1± 0,4 ; -0,2 à 0,4	0,486
<b>EMC en µm n=21</b>	378,3 ± 81,1	308,7 ± 49,8	-69,6±72,5 ; -102,6 à 636,6	0,000
<b>Yeux naïfs =13</b>	406,5 ±91,9	309,8± 59,7	-96,8 ±76,3 ; -142,9 à -50,6	0,001
<b>Yeux prétraités =8</b>	332,4± 20,2	306,9 ± 31,1	-25,5± 37,8 ; -57 à +6,1	0,098
<b>MAVC ≥0,3</b>	386,33± 111,3	316,9± 63,9	-69,4± 88,5 ; -137,4 à -1,4	0,46
<b>MAVC&lt;0,3</b>	372,2± 53,5	302,5± 38,9	-69,7±62,03 ; -109,2 à -30,3	0,002

Dans 11 yeux, la réduction d'EMC était > à 100 µm et > à 50 µm dans trois yeux ; deux yeux ont eu une augmentation de l'EMC à la dernière visite entre 7 et 10%.

La moyenne de la variation entre l'EMC finale et initiale était respectivement de -101,62 µm chez le sous-groupe prétraité, et de -113,69 µm chez le sous-groupe naïfs avec un P non significatif à 0,7.

La variation de l'EMC était plus prononcée  $\geq -10\%$  de l'EMC de base dans 16/21 yeux (76,2%) (Figure 65).

La ligne ellipsoïde était intacte dans 5/21 yeux (23,8%), partiellement absente dans 8/21 yeux (38,1%) et complètement absente dans 8/21 (38,1%) yeux.

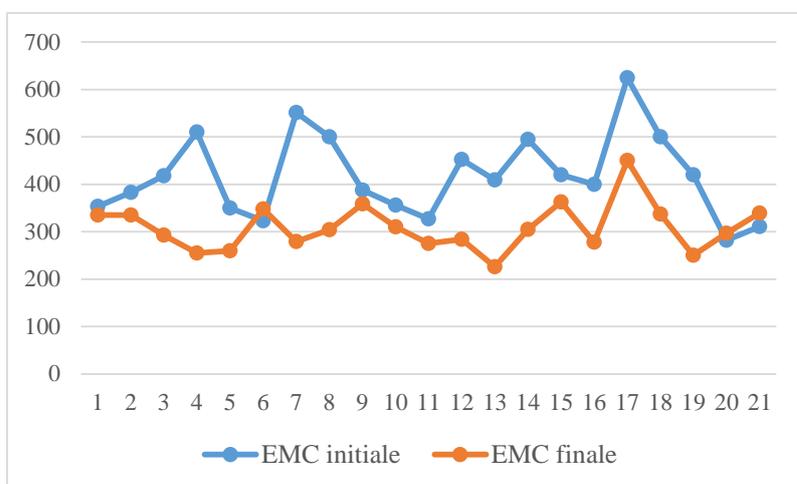


Fig. 65 : Variation de l'EMC initiale et finale entre les différents yeux.

### **2.3.2 L'exposition au traitement par Ranibizumab (analyse de la population yeux) :**

La durée moyenne du traitement par Ranibizumab était de  $39,1(\pm 16,3)$  mois. La durée moyenne entre la première et la deuxième IVTR était de  $64,9 \pm 59,6$  jours. Le nombre annuel moyen des IVTR était de  $3,2(\pm 1,8)$  injections dans la première année,  $2 (\pm 2,1)$  IVTR la deuxième année,  $1,1 (\pm 1,5)$  IVTR la troisième année et de  $0,7(\pm 0,9)$  IVTR la quatrième année. Le nombre moyen des IVTR durant le suivi était de  $6,2\pm 4,6$  injections.

Les yeux naïfs de tout traitement ont reçu  $5,9\pm 5,1$  IVTR et les yeux prétraités  $6,9\pm 4,1$  IVTR.

Le nombre d'injections était plus élevé ( $8,4 \pm 5,34$ ) IVTR dans le groupe avec MAVC de base  $\geq 0,3 \log \text{MAR}$  (70 lettres ETDRS ; 5/10) que chez ceux avec MAVC  $< 0,3\log\text{MAR}$  et qui ont reçu ( $4,6 \pm 3,3$ ) IVTR.

### **2.3.3 La tolérance des injections intravitréenne de Ranibizumab**

Au cours de l'étude, aucuns effets oculaires indésirables n'a eu lieu en dehors d'une simple hémorragie sous conjonctivale chez une patiente. Nous n'avons eu à déplorer ni endophtalmie ni hypertonie oculaire. Par ailleurs, aucun effet secondaire systémique n'a été noté chez tous nous patients durant la période de l'étude.

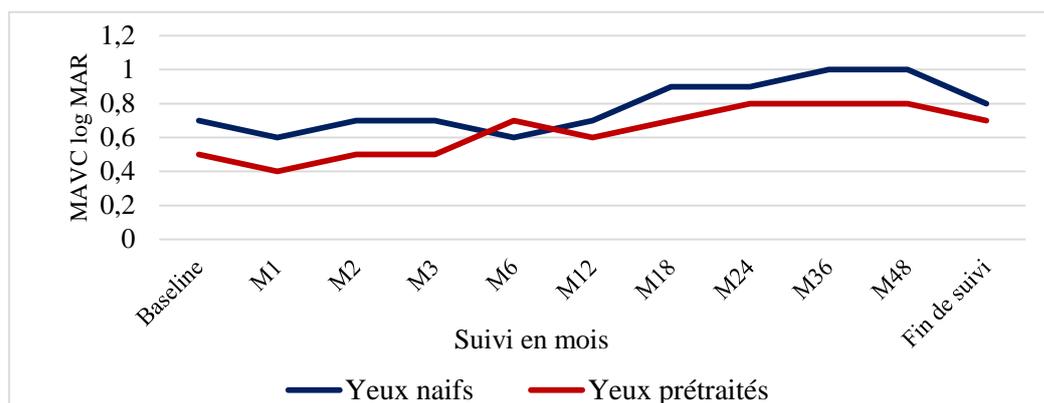
## **2.4 Etude analytique des résultats :**

### **2.4.1 Comparaison entre les sous-groupes naïf et prétraité :**

La MAVC de base était meilleure dans les yeux prétraités  $0,5\pm 0,6\log \text{MAR}$  (60 lettres ; 3,2/10) par rapport aux yeux naïfs  $0,7\pm 0,5 \log \text{MAR}$  (50 lettres ; 2/10). 4/8yeux (50%) prétraités avaient une MAVC  $\geq 5/10$  contre 5/13yeux (38,5%) naïfs de tout traitement.

Les yeux prétraités ont déjà reçu  $1,8 \pm 0,9$  IVTR dans quatre yeux de quatre patients et  $4,3\pm 1,5$  injections d'IVTB dans trois yeux de deux patients. Un patient a déjà bénéficié d'une séance de photothérapie dynamique.

En fin de suivi, la moyenne de MAVC était supérieure  $0,7 \pm 0,6 \log \text{MAR}$  (50 lettres ; 2/10) dans le sous-groupe prétraité avec 62,5% d'amélioration ou stabilisation de la MAVC. Alors que, la MAVC dans le sous-groupe naïfs était de  $0,8\pm 0,7 \log \text{MAR}$  (45 lettres ; 1,6/10) ; soit une amélioration ou une stabilisation de 61,5% d'yeux (tableau XVI, figure 66).



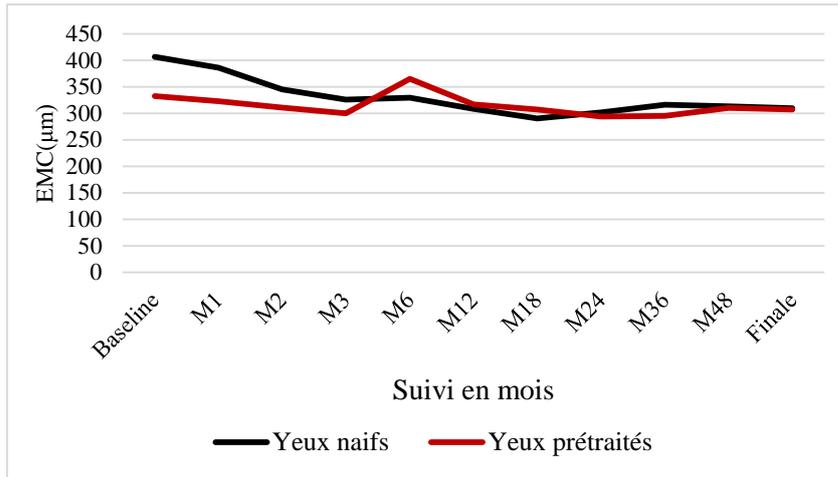
**Fig. 66 :** Variation de l'acuité visuelle entre les sous-groupes naïf et prétraité durant le suivi.

Les signes exsudatifs à l'OCT étaient plus importants dans les yeux naïfs à la visite initiale et même finale, avec présence d'une fuite angiographique en fin de suivi dans 5/13 yeux naïfs et 3/5 yeux prétraités, indiquant la persistance ou la récurrence de la NVC (tableau XVII).

**Tab. XVII:** Fréquences des signes exsudatifs dans les deux sous-groupes (naïf et prétraité)

	Yeux naïfs N = 13				Yeux prétraités N = 8			
	Baseline		Fin de suivi		Baseline		Fin de suivi	
	Yeux	%	Yeux	%	Yeux	%	Yeux	%
<b>Fuite à l'angiographie</b>	(8)	62%	(5)	38,5%	(6)	75%	(3)	37,5%
<b>FSR</b>	(12)	92,3%	(4)	36,4%	(4)	50%	(3)	37,5%
<b>FIR</b>	(12)	92,3%	(6)	54,5%	(6)	75%	(2)	25%
<b>SHE</b>	(3)	23,1%	(2)	18,2%	(3)	37,5%	(3)	37,5%
<b>Points hyperréfléctifs</b>	(10)	76,9%	(2)	18,2%	(5)	62,5%	0	

La moyenne de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) initiale était plus élevée de  $406,5 \pm 94,9 \mu\text{m}$  dans les yeux naïfs et de  $332,4 \pm 20,2 \mu\text{m}$  dans les yeux prétraités. Après la première IVTR la variation moyenne l'EMC était plus importante dans les yeux naïfs avec  $-20,7 \pm 133,4 \mu\text{m}$  contre  $-9,75 \pm 44,8 \mu\text{m}$ . Alors qu'il n'y avait pas une grande différence entre les moyennes de l'EMC finale entre les deux sous-groupes (figure 67, tableau XVIII).



**Fig. 67** : Variation de l'EMC durant le suivi entre les deux sous-groupes (Naïf et prétraité).

**Tab. XVIII :** Variation de l'EMC de base et finale entre les deux sous-groupes (naïf et prétraité)

	EMC moyenne initiale en $\mu\text{m}$			EMC moyenne finale en $\mu\text{m}$			$\Delta$ entre l'EMC du premier mois et la visite initiale en $\mu\text{m}$			$\Delta$ entre l'EMC finale et initiale $\mu\text{m}$		
	moyenne	rang	P	moyenne	rang	P	moyenne	rang	P	moyenne	rang	P
<b>Yeux naïfs (n=13)</b>	406,5 $\pm$ 91,9	13,4	0,02	309,8 $\pm$ 59,7	10,8	0,8	-20,7 $\pm$ 133,4	10,9	0,03	-96,8 $\pm$ 76,3	8,8	0,03
<b>Yeux prétraités (n=08)</b>	332,4 $\pm$ 20,2	7,1		306,9 $\pm$ 31,1	11,2		-9,7 $\pm$ 44,8	11,1		-25,5 $\pm$ 37,8	14,6	

A la visite finale, la ligne ellipsoïde était complètement absente dans six yeux naïfs et deux yeux prétraités dont la MAVC était  $< 0,3 \log \text{MAR}$  (70 lettres ETDRS ; 5/10). Les sous-groupes naïf et prétraité avec une MAVC  $\geq 0,3 \log \text{MAR}$  avaient respectivement une ligne ellipsoïde intacte dans trois yeux et 2yeux (tableau XIX).

**Tab. XIX :** Répartition de la MAVC finale selon le statut des patients et l'état de la ligne ellipsoïde.

Effectifs			Répartition de la		Total
Statut des patients			MAVC finale		
			$\geq 0,3$	$< 0,3$	
Naïfs	Etat de la ligne ellipsoïde	Complètement absente	0	6	6
		Partiellement absente	1	3	4
		Intacte	3	0	3
	Total		4	9	13
Prétraités	Etat de la ligne ellipsoïde	Complètement absente	0	2	2
		Partiellement absente	1	3	4
		Intacte	2	0	2
	Total		3	5	8
Total	Etat de la ligne ellipsoïde	Complètement absente	0	8	8
		Partiellement absente	2	6	8
		Intacte	5	0	5
	Total		7	14	21

Les yeux naïfs de traitement ont reçu  $5,9 \pm 5,0$  IVTR avec un délai moyen de 4,2 mois entre les récurrences, alors que yeux prétraités ont reçu  $6,9 \pm 4,0$  injections avec un délai de récurrence de 5,3mois.

#### 2.4.2 Biomarqueurs de récupération visuelle :

L'analyse statistique a mis en évidence une forte corrélation négative, entre l'état de la ligne ellipsoïde et la MAVC finale avec un P à 0,000 et un Rho de Spearman à -0,76. Ainsi que, entre la MAVC initiale et finale avec un Rho de 0,77 avec un p à 0,000.



## **DISCUSSION**



### 3 DISCUSSION :

Notre série est une preuve supplémentaire sur l'efficacité des injections intravitréennes de 0,5 mg de Ranibizumab dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens (NVC) secondaires aux stries angioïdes compliquant le PXE. C'est une étude originale, de vraie vie qui englobe un grand nombre d'yeux (21 yeux de 15 patients) avec un suivi sur quatre ans. Dans la littérature, peu d'études faites sur ce sujet à cause de la rareté du pseudoxanthome élastique [13,135,138,149–153]. Elles concernent surtout les stries angioïdes toutes étiologies confondues ce qui rend la comparaison difficile.

Les travaux faits sur le PXE, ont été limités à des cas isolés ou à des échantillons de petite taille avec un suivi court. ; à l'exception de l'étude Française multicentrique PIXEL, menée par Mimoun et al (98 yeux de 75 patients avec la participation de 23 ophtalmologistes de 23 centres français) [13].

Notre étude observationnelle conforme aux donnée de la littérature, a confirmé l'efficacité et la sécurité du Ranibizumab à long terme dans le traitement des NVC du PXE , et nous a permis de déterminer certains biomarqueurs de mauvaise récupération visuelle. L'amélioration de l'acuité visuelle a été obtenue après la première injection de Ranibizumab avec un gain et une stabilisation de la MAVC dans 85,7% yeux ; puis 78,9% à la fin de la première année et de 61,9% en fin de suivi avec un nombre total moyen de 6,2 IVTR.

#### 3.1 Caractéristiques épidémiologiques des populations

Tous nos patients avaient des lésions dermatologiques à type d'élastorrhexie caractéristique du PXE avec des papules dans 93% des cas ; confirmées par une biopsie cutanée qui était positive chez 75% des patients. Mimoun et al (2017) ont trouvé des lésions dermatologiques chez 84,4% de leur population, néanmoins les résultats de la biopsie cutanée n'étaient disponibles que pour 24 (33,3%)de leurs patients dont 21 (87,5%) étaient positifs pour le PXE [13] (tableau XX).

**Tab. XX** : Caractéristique épidémiologique de notre population par rapport à la littérature

littérature	littérature	Notre série
<b>Elastorrhéxie</b>	84,4% Mimoun et al (2017)	100%
<b>Papules</b>		93%
<b>Biopsie cutanée</b>	(33,3%) dont 21 (87,5%) Mimoun et al (2017)	75%
<b>Consanguinité</b>	/	27%
<b>Statut des patients</b>	50% naïfs Mimoun et al (2017) 33% naïfs Myung et al (2010)	61,9% naïfs/ 38,9% prétraités

La notion de mariage consanguin de premier degré a été retrouvée chez 27% de notre population (patients), avec 40% de cas similaires au sein de la même famille. Bien que, Finger et *al* (2011)[138] ainsi que Battaglia et *al* (2019)[152], ont mené une étude génétique à la recherche du gène ABCC6 dans un but diagnostique, aucun de leurs résultats n'a rapporté le pourcentage de consanguinité retrouvé (tableau XX). Tandis que, les données de la littératures ont déjà confirmé le caractère héréditaire de la maladie [1,24].

61,9% des yeux étaient naïfs de tout traitement et 38,9% ont déjà reçu un traitement antérieur (IVT d'anti-VEGF ou Photothérapie dynamique), ce qui est relativement élevé par rapport aux autres études de Mimoun et *al* (2017) avec 50% yeux naïfs et 33% dans la série de Myung et *al* (2010)[13,135] ; néanmoins, l'hétérogénéité de notre population induit un biais de confusion ce qui incite à une interprétation prudente des résultats.

### 3.1.1 L'âge

L'âge moyen de nos patients était de  $54,7 \pm 11,8$  ans avec des extrêmes allant de 29 à 78ans ; un pic entre 50 et 70 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature [135,138,149,151–153] (tableau XXI). Bien que, dans notre consultation on a suivi un enfant de 15 ans qui présentait une néovascularisation choroïdienne sur PXE découverte fortuitement suite à un traumatisme oculaire contusif et qu'on n'a pu inclure car il ne répondait pas au critère d'inclusion âge.

**Tab XXI** : Age moyen des différentes études faites sur l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement des NVC du PXE.

Etudes	Bhatnagar et al 2007	Finger et al 2008	Myung et al 2010	Finger et al 2011	Finger et al 2011	Mimoun et al 2017	Battaglia et al 2019	Gliem et al 2020	Notre étude
Age Moyen (année)	53,5	53	54	55	55	59,6	54,5	53	54,7

### 3.1.2 Le sexe :

Dans notre série, les femmes étaient plus atteintes que les hommes avec un sexe ration à 0,67. Ce qui correspond aux descriptions de la littérature [1,2,138,150,153]( tableau XXII).

**Tab XXII** : Sexe prédominant dans les différentes études faites sur l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement des NVC du PXE.

Etudes	Bhatnagar et al 2007	Finger et al 2008	Myung et al 2010	Finger et al 2011	Finger et al 2011	Mimoun et al 2017	Battaglia et al 2019	Gliem et al 2020	Notre étude
Sexe (Homme : H ; Femme : F)	5H/4F	9H/ 6F	5H/4F	5H/9F	3H /4F	39H/33F	3H/2F	5H/10F	6H/9F

### 3.1.3 La latéralité de la néovascularisation choroïdienne active :

La néovascularisation (NVC) dans le PXE est souvent bilatérale et asymétrique, survenant chez 72 à 86 % des yeux présentant des SA avec un intervalle d'environ 18 mois entre l'apparition de la NVC du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> œil [3].

Sur les 15 patients que nous avons suivi, neuf avaient une atteinte unilatérale active (60 %) et six (40%) une atteinte bilatérale ; avec un délai moyen de bilatéralisation de 13 mois ce qui est comparable à ce qui a été rapporté précédemment [59].

Par ailleurs, quatre patients avaient une complication néovasculaire strictement unilatérale. Dans l'étude Mimoun et al (2017), 47 (65,3%) patients avaient une atteinte unilatérale et 25 (34,7%) une atteinte bilatérale [13] (tableau XXIII), alors que, Battaglia et al (2019) et Gliem et al (2020) ont inclus dans leurs études un seul œil [152,153].

**Tab. XXIII** : comparaison de la latéralité de la NVC active avec l'étude Mimoun et al (2017)

	Mimoun et al (2017)	Notre série
<b>NVC unilatérale</b>	47 (65,3%)	(9) 60%
<b>NVC bilatérale</b>	25 (34,7%)	(6) 40%

### **3.2 Les caractéristiques cliniques des patients en pré-injection intravitréenne de Ranibizumab :**

Le délai entre le diagnostic du néovaisseau choroïdien NVC actif et l'initiation des IVTR dans notre série était de  $28 \pm 47$  jours, ce délai ne semble pas influencer l'acuité visuelle finale. L'initiation précoce du traitement a permis l'amélioration ou la stabilisation de la MAVC finale dans 52,4% yeux. Cependant, 28,6% yeux ont eu une détérioration de leurs AV finale, malgré l'instauration précoce du traitement. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude MINERVA : étude de phase III, prospective, en double-masque, multicentrique, menée sur 12 mois chez 178 yeux présentant une NVC active secondaires à des causes rares (autres que la DMLA et la myopie) dont 27 yeux liés aux stries angioïdes ; et qui a suggéré que la mise en route précoce du traitement par Ranibizumab, permet d'obtenir de bons résultats fonctionnels ; bien que, les retards raisonnables permettent aussi d'avoir de bons résultats visuels[12]. Finger et al (2011), ont aussi souligné dans leur étude faite sur 14 patients atteints de PXE ; la nécessité du traitement précoce et du suivi régulier qui permet d'obtenir une amélioration visuelle surtout si la maladie est aux stades précoces [150] ; ce qui est le cas de 9,5 % yeux de notre série.

#### **3.2.1 Acuité visuelle initiale**

La MAVC de base était de  $0,7 \pm 0,6$  Log MAR, équivalent de 50 lettres (2/10 en décimale). L'acuité visuelle était relativement basse par rapport aux autres études dans lesquelles l'acuité visuelle de base était plus élevée (55 et 65 lettre ETDRS respectivement pour l'étude Finger et al (2011), et Mimoun et al (2017) (tableau XXIV) [13,150] ; cela est dû au retard de consultation de certains de nos patients.

**Tab. XXIV** : Comparaison de la meilleure acuité visuelle initiale de notre étude avec celle de la littérature

Etudes	Bhatnagar et al 2007	Finger et al 2008	Myung et al 2010	Finger et al 2011	Finger et al 2011	Mimoum et al 2017	Battaglia et al 2019	Gliem et al 2020	Notre étude
<b>MAVC moyenne de base (ETDRS en lettres, Monoyer)</b>	20 1/20	50 2/10	20 1/20	55 2,5/10	60 3,2/10	65 4/10	65 4/10	75 6,3/10	50 2/10

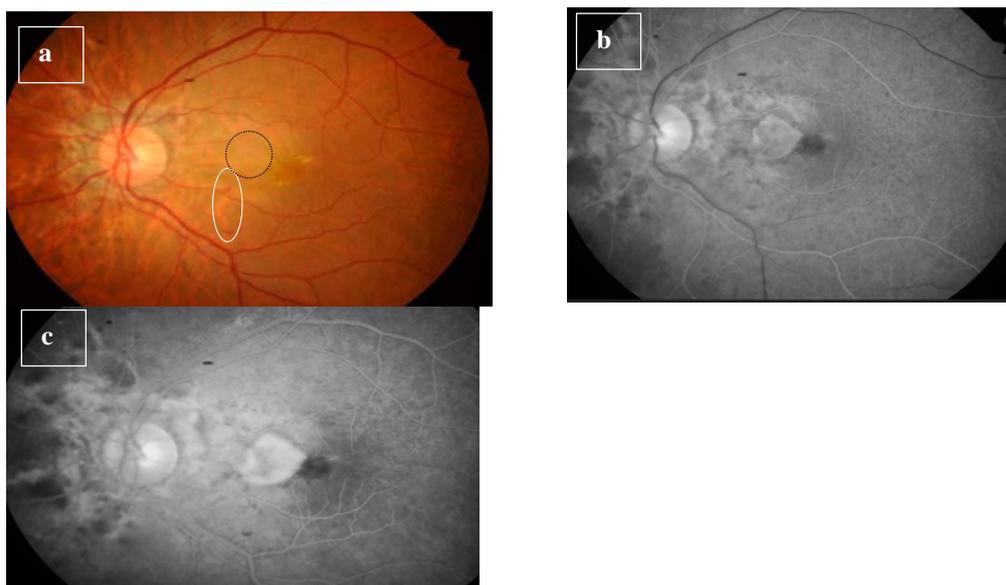
### 3.2.2 Lésions élémentaires à la biomicroscopie postérieure :

Au moment du diagnostic initial, 100% de nos patients présentaient au fond d'œil deux critères majeurs : les SA et la peau d'orange, ce qui a facilité le diagnostic définitif de PXE selon les critères de 2010 et de 2014 [22,101] ; surtout chez 25% des patients, pour lesquels le dermatologue n'a pas jugé nécessaire la réalisation d'une biopsie cutanée, compte tenu du contexte et la présence de lésions dermatologiques majeure chez 93% des malades. Dans l'étude Mimoun et al (2017), 90,7% des patients avaient des SA au fond d'œil associées à des complications dermatologique dans 84,4% des cas.

L'hémorragie sous rétinienne : est un signe ophtalmoscopique signant l'activité du NVC, signalée dans la plupart des études sur les maculopathies exsudatives [154], a été retrouvée dans 14,3% des yeux de nos patients à l'examen initial. Dans le travail de Mimoun et al (2017), l'hémorragie sous rétinienne a été retrouvée dans 33,7% des yeux au moment de la première IVTR (figure 68).

### 3.2.3 Les caractéristiques angiographiques :

66,7% des yeux, avaient une fuite angiographique marquant la gravité de la lésion néovasculaire, qui était de type 2 (visible ou pré épithéliale) (figure 68). Résultat conforme aux données de la littérature [60], qui indiquent que le NVC associé aux SA est de type 2, bien que des cas avec NVC occultes, ainsi que des cas de vasculopathie polyplœidale choroïdienne aient été décrits par Baillif-Gostoli et al (2010) [62]. La localisation rétrofovéolaire était retrouvée dans 33% yeux, et juxtafovéolaire dans 66% yeux ce qui explique l'absence de récupération visuelle dans certains cas en raison des dommages cicatricielles de la région maculaire. Dans l'étude Mimoun et al (2017), la proportion d'yeux avec NVC actif au début du traitement était de 77,6% ; fréquemment localisé en juxtafovéolaire (36,8%) et rétrofovéolaire (32,9%) [13](tableau XXV).



**Fig. 68 :** (a) Hémorragies rétiniennes (cercle blanc) chez une patiente de 48 ans suivie pour néovascularisation choroïdienne juxtafovéolaire (cercle noir en pointillés) sur PXE, (b, c) Séquence angiographique de la même patiente. CHU Constantine

**Tab XXV :** Caractéristiques angiographiques de notre population par rapport à celle de l'étude PIXEL

	Littérature	Notre série
<b>Fuite angiographique</b>	77,6 % Mimoun et al (2017)	66,7%
<b>Localisation du NVC :</b>		
• <b>Juxtafovéolaire</b>	36,8% Mimoun et al (2017)	66%
• <b>Rétrofovéolaire</b>	32,9% Mimoun et al (2017)	33%

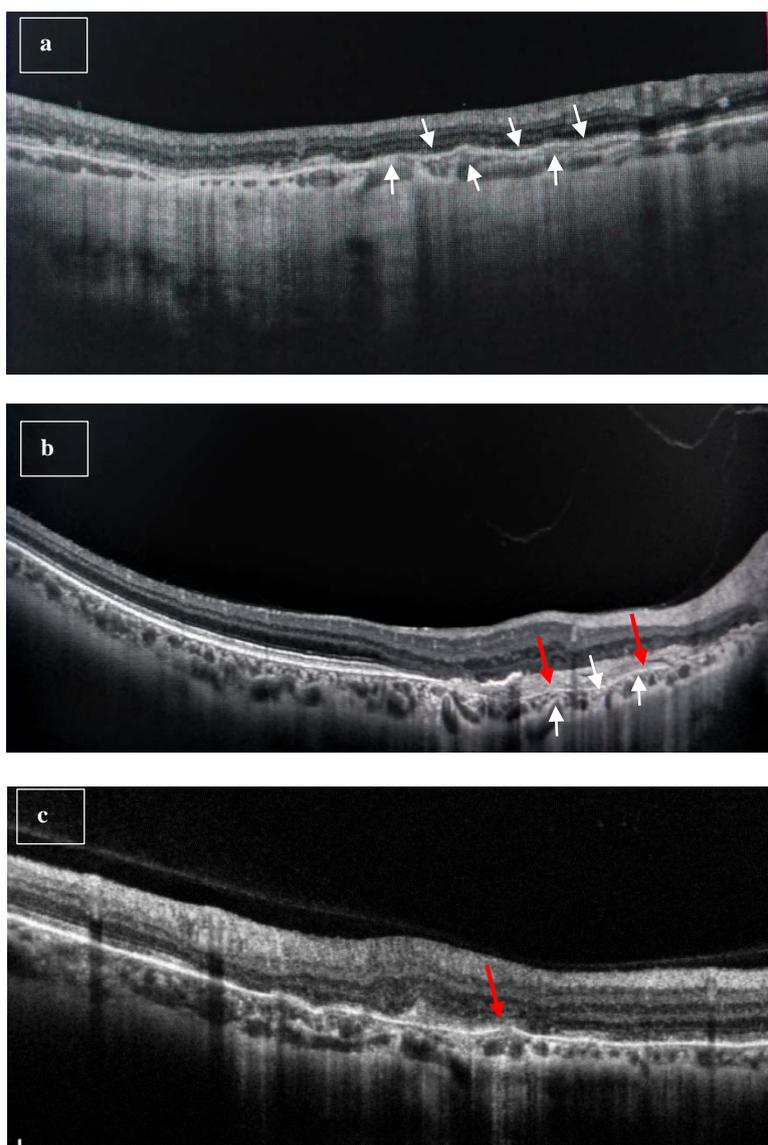
### 3.2.4 Les caractéristiques en tomographie par cohérence optique :

#### 3.2.4.1 Les modifications liées au PXE :

Les calcifications de la MB, se manifestent par une hyper réflectivité de cette couche à l'OCT [95] ; cette lésion a été retrouvée dans tous les yeux inclus dans notre étude.

Les ondulations de la membrane de Bruch : qui sont des déformations de la MB vers l'intérieur ou l'extérieur ont été retrouvées dans 38,1% yeux (figure 69). Ces ondulations, initialement vu sur les coupes histologiques en post-mortem, sont plus fréquentes chez les patients âgés atteints de PXE compliqué de NVC plus que dans la DMLA ; selon les travaux faits par Ellaban et al (2012) , qui ont étudié les modifications morphologiques à l'OCT de 52 yeux de 27 patients atteints de PXE avec et sans NVC ; et ont comparé par la suite les lésions de 24 yeux avec NVC lié au PXE à 44 yeux de 44 patients atteints de DMLA [97].

Pour Marchese et *al* (2017), dans leur étude sur : l'analyse OCT de l'évolution future des lésions de la membrane de Bruch chez les patients présentant des SA ; ces ondulations sont à risque élevé de rupture au cours du suivi. Constatation faite dans cinq (15,6%) yeux sur 38 étudiés, et qui s'est produite au sommet et aux marges de l'ondulation, probablement les points soumis à de fortes contraintes mécaniques [52] (figure 69).

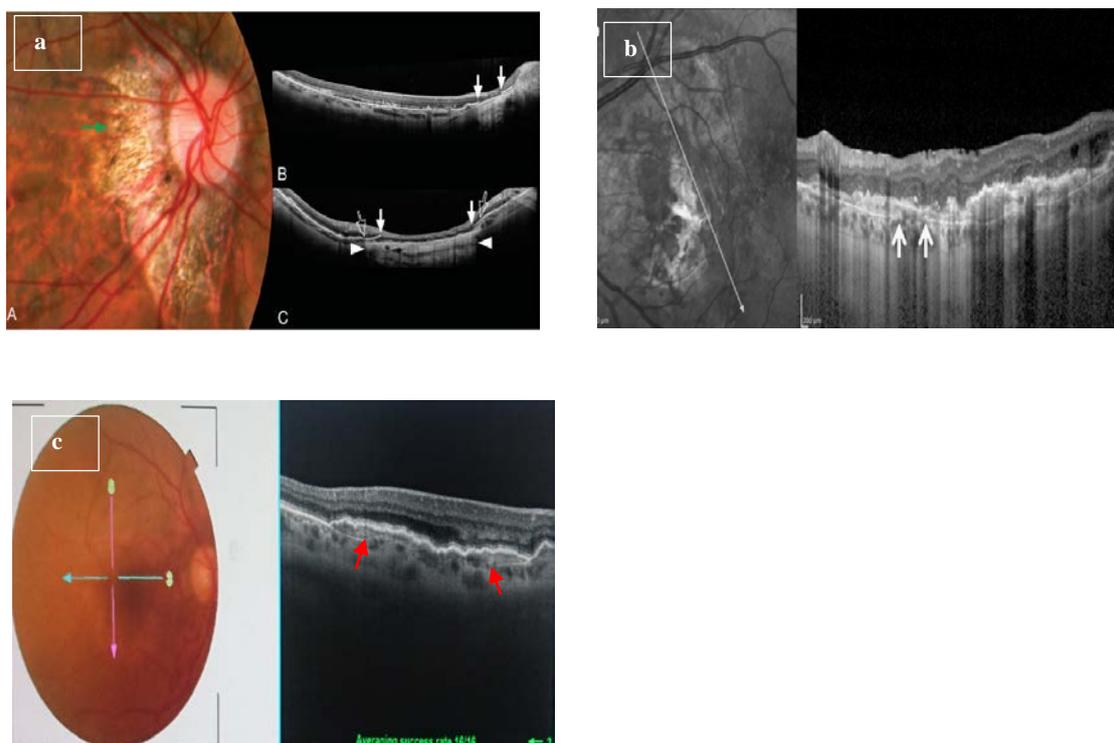


**Fig. 69** : (a, b) ondulation de la membrane de Bruche (flèches blanches), rupture de la MB au sommet d'une ondulation (b, c) (flèches rouges). Service Ophtalmologie/CHU Constantine via l'OCT swept source DRI TRITON TOPCON.

Par ailleurs, les ruptures de la MB (figure 69) ont été retrouvées dans 38,1% yeux, et les déhiscences dans un seul cas. Ces déhiscences décrites initialement par Spaide et *al* en (2015), sont différentes des stries angioïdes ; elles sont définies comme des interruptions de

la MB supérieur à 250  $\mu\text{m}$ , non contiguës à des stries visibles, et siégeant dans les régions atrophiques péripapillaire des sujets âgés atteints de PXE [96].

Notre cas, est une patiente âgée de 78 ans qui présentait une déhiscence sous un matériel hyperréfléctif, dans la région maculaire, ce qui correspond plutôt à la description faite par Marchese et al (2017). Ces derniers, ont trouvé que 38,1% soit neuf yeux de leur série, avaient des déhiscences dont quatre siégeaient dans la région maculaire, sous un matériel hyperréfléctif : NVC ou fibrose ; en rapport probablement avec un processus de réparation provisoire qui aboutira selon leur hypothèse à la formation d'une NVC [52](figure 70).



**Fig. 70** : déhiscence de la membrane de Bruch. (a) cas décrit par Spaide et al (2015), cas décrit par Marchese et al (2017). (c) notre cas.

Bien que, les ondulations et les ruptures de la Bruch ont été déjà mise en évidence dans les différentes études histologiques, leurs descriptions en OCT est récente [97]. Même les études faites ces dernières années sur l'efficacité des anti-VEGF dans les NVC associés au PXE [13,144,152,153] ; aucune n'a parlé de la proportion de ces lésions à l'OCT en dehors de notre étude.

### 3.2.4.2 Les modifications exsudatives :

Les signes exsudatifs étaient présents dans la plupart des yeux, plus importants dans la région fovéolaire chez les yeux naïfs, ce qui explique en partie l'acuité visuelle de base de 50 lettres ETDRS ( 2/10) par rapport au sous-groupe prétraité qui avaient une MAVC de base de 60

lettres (3,2/10) avec peu de signes exsudatifs qui siégeaient souvent au bords des anciennes lésions chez ce groupe ; à l'exception du patient qui a bénéficié d'une séance de PDT et qui a développé une NVC aux bords de l'ancienne cicatrice et une nouvelle .

La diminution de l'exsudation chez ce sous-groupe est dû probablement au nombre d'injections intravitréennes déjà reçu avant l'inclusion et qui était de 4,3 injections de Bevacizumab et 1,7 injections de Ranibizumab en moyenne ; mais aussi la stabilisation de la maladie qui était généralement observée au-delà d'une année avec un taux de récurrence moyen de 1,1 la première année et de 0,6 en fin de suivi (0,8 au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année). Cette constatation a été déjà faite par Rosina et al (2015), qui ont évalué 16 yeux présentant des SA, traités par des injections intravitréennes de Bevacizumab, sur une durée de 52 mois ; et ont constaté que le risque de récurrence augmente durant les 50 premières semaines et reste stable par la suite [155].

L'épaisseur maculaire moyenne (EMC) initiale était de  $378,3 \pm 81,1 \mu\text{m}$ , plus importante dans les yeux naïfs de tout traitement en raison de l'importance des signes exsudatifs dans ce sous-groupe. Simader et al (2014), dans l'étude EXCITE, ont testé la sécurité et l'efficacité du Ranibizumab chez 353 patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéal, et ont trouvé que la rétine des patients naïfs était épaisse et leurs MAVC de base était basse [156]. Cependant, cette corrélation entre l'AV et l'EMC a été décrite comme mauvaise par Spaide et al (2006) car elle n'était pas valable au cours de leur suivi [157]. Des rétines épaisses ou fines peuvent avoir une AV basse ou normale selon les modifications morphologiques intrarétiniennes [154]. La relation entre l'acuité visuelle initiale et l'épaisseur maculaire n'est en aucun cas une relation linéaire. Ces suggestions sont identiques à celles de Gliem et al (2020) ; qui ont étudié l'efficacité de l'Aflibercept chez 15 patients atteints de NVC lié au PXE, dans le sous-groupe naïfs l'EMC initiale était de  $307 \mu\text{m}$  ; alors que la MAVC de base était de 80 lettres ETDRS (8/10) [153].

### 3.3 Résultats post-injection intravitréenne de Ranibizumab :

#### 3.3.1 L'efficacité :

##### 3.3.1.1 Les modifications fonctionnelles après les injections intravitréennes de Ranibizumab (analyse de la population yeux) :

Dans notre série, la stabilisation ou l'amélioration de l'AV étaient obtenues dans 85,7% des 21 yeux (15 patients), la première année et 61,9% en fin de suivi. La MAVC finale est passée 50 lettres ETDRS (2/10 en décimale) à la visite initiale à 45 lettres (1,6/10) en fin de suivi avec un changement de  $0,1 \pm 0,4$  log MAR [IC : -0,05 à +0,3 ; P 0,16]. Nos résultats sont proches de ceux de l'étude PIXEL [13], menée par Mimoun et al (2017), et qui ont rapporté l'efficacité à long terme du Ranibizumab dans la plus grande étude (98 yeux de 72 patients) faite sur les NVC du PXE ; avec un gain ou une stabilisation de l'AV de l'ordre de 86,3% à 2 ans et de 68,4% à 4 ans (MAVC moyenne initiale 65 lettres ETDRS et 60,5 lettres en fin de suivi) [13]. Myung et al (2010), ont aussi suivi neuf yeux de neuf patients avec NVC liée au PXE, traités mensuellement par Bevacizumab ou Ranibizumab ; ont retrouvé une acuité visuelle stable ou améliorée dans 100 % des cas à un an. Il est à noter que, La MAVC moyenne initiale dans cette étude était de 25 lettres ETDRS (<1/10), donc une acuité visuelle initialement très basse, elle ne peut que s'améliorer ou rester stable. Cependant, dans leur étude approfondie de la même cohorte des patients suivis pendant 28,6 mois avec une moyenne de 8,4 injections, le gain visuel final était moins favorable en raison des récives fréquentes et des cicatrices rétiniennees [135]. Finger et al (2011), ont aussi eu un gain ou une stabilisation de 81,2% sur un suivi de 28 mois de 16 yeux (14 patients) atteints de NVC sur PXE, traités par Bevacizumab. La MAVC moyenne initiale dans cette étude était de 55 lettres ETDRS (2,5/10) et de 70 lettres ( 5/10) en fin de suivi [150] (tableau XXVI).

**Tab. XXVI** : Comparaison des modifications fonctionnelles (MAVC de base et finale) après IVTR par rapport aux autres études de la littérature.

	Myung et al (2010)	Finger et al (2011)	Mimoum et al (2017)	Notre série
<b>Yeux inclus</b>	9	16	98	21
<b>MAVC initiale (ETDRS en lettres, décimale)</b>	25 1/16	55 2,5/10	65 4/10	50 2/10
<b>MAVC finale (ETDRS en lettres, décimale)</b>	20 1/20	70 5/10	60,5 3,2/10	45 1,6/10
<b>P value</b>	0,14	0,04	/	0,16
<b>Stabilisation ou amélioration de la MAVC en %</b>	100 % à un an 56% fin de suivi	81,2%	86,3% à 2 ans 68,4% fin de suivi	85,7% (21) un an 61,9% (13) fin de suivi
<b>Suivi en mois</b>	28,6	28	39,2	39,1

Cinq autres petites séries, ont exploré l'effet des anti-VEGF dans la stabilisation ou l'amélioration de l'acuité visuelle des NVC du PXE mais à court terme sans dépasser les 12 mois de suivi [138,149,151–153].

La corrélation entre la MAVC initiale et finale est très bien connue depuis les essais cliniques CATT et IVAN dans la DMLA exsudatives [158,159] ; ainsi que les travaux de Tufail et al (2014)[160]. Ces derniers ont mené une étude multicentrique, de vraie vie, pour évaluer l'efficacité du Ranibizumab chez des patients naïfs atteints de DMLA exsudative ; et ont trouvé qu'une acuité visuelle élevée initialement peut ne pas s'améliorer. C'est en rapport avec l'effet plafond de l'acuité visuelle, qui résulte de l'inclusion des patients avec 85 lettres ETDRS (10/10) [160] et non pas la mauvaise réponse thérapeutique. C'est le cas de l'étude de Gliem et al publiée récemment en 2020, qui a testé l'efficacité de l'Aflibercept dans le traitement des NVC du PXE de 15 yeux. Le gain d'acuité visuelle rapporté n'a pas atteint les 5 lettres ETDRS, équivalent d'une ligne, cela était en relation directe avec la MAVC initiale de 75 lettres et l'effet plafond suscité [153].

La prudence est requise dans l'interprétation de ces résultats qui peuvent prêter à confusion, surtout que les échelles d'acuité visuelle utilisées ne sont pas les mêmes, le gain ou la perte en lignes ou en lettres ne sont pas toujours cités dans les différentes publications, ainsi que le niveau de la MAVC de base qui varie d'une étude à une autre.

Par ailleurs, dans notre étude, l'efficacité du Ranibizumab était presque identique dans les sous-groupes naïf et prétraité, avec une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle de 61,6% et 62,5% respectivement. Résultat identique à celui rapporté par Tilleul et *al* (2016), qui ont rapporté l'efficacité du Ranibizumab à long terme dans le traitement de 35 yeux de 27 patients avec des stries angioïdes dont 40,7% sont liés au PXE [139]. Vadalà et *al* (2010), n'ont pas trouvé de différence entre les deux sous –groupe dans leur étude sur l'efficacité du Ranibizumab dans le traitement de neuf yeux avec NVC lié aux SA toutes étiologies confondues [161], mais le petit nombre de la population étudiée rend difficile d'émettre des conclusions définitives.

### **3.3.1.2 Les modifications anatomiques après les injections intravitréennes de Ranibizumab (analyse de la population yeux) :**

L'initiation du traitement a permis de réduire significativement les signes exsudatifs avec disparition de l'hémorragie sous rétiniennne dans la majorité des yeux. Sa réapparition était considérée comme récurrence néovasculaire ou inefficacité thérapeutique et a fait l'objet d'un retraitement.

La fuite angiographique, un marqueur de la gravité néovasculaire, était réduite dès la première injection de Ranibizumab, pour atteindre 38,1% en fin de suivi, avec persistance d'une activité néovasculaire dans huit yeux qui poursuivent encore leur traitement après la fin de l'étude. Mimoun et *al* (2017), ont rapporté un pourcentage de 14,3% yeux avec fuite angiographique en fin de suivi [13]. Néanmoins, l'angiographie à la fluorescéine n'a pas été faite régulièrement comme prévu chez tous nos patients.

La réduction de l'EMC était aussi significative >18 % de l'EMC initiale qui était de  $378,3 \pm 81,1 \mu\text{m}$ . Logiquement cette réduction était plus importante dans les yeux avec une EMC moyenne initiale élevée ; sauf dans deux yeux qui avaient une augmentation entre 7 et 10% par rapport à l'EMC initiale, à cause de la réactivation néovasculaire ou la fibrose installée en fin de suivi.

Dans l'étude PIXEL la variation entre l'EMC finale et initiale était de 15%, cela est dû probablement au fait que l'EMC moyenne initiale était  $293,4 \mu\text{m}$ , moins que la nôtre, ou au nombre d'injections qui était plus élevé (6,2 injections) dans notre étude et de 4,1 injections dans l'étude Mimoun et *al* (2017) [13].

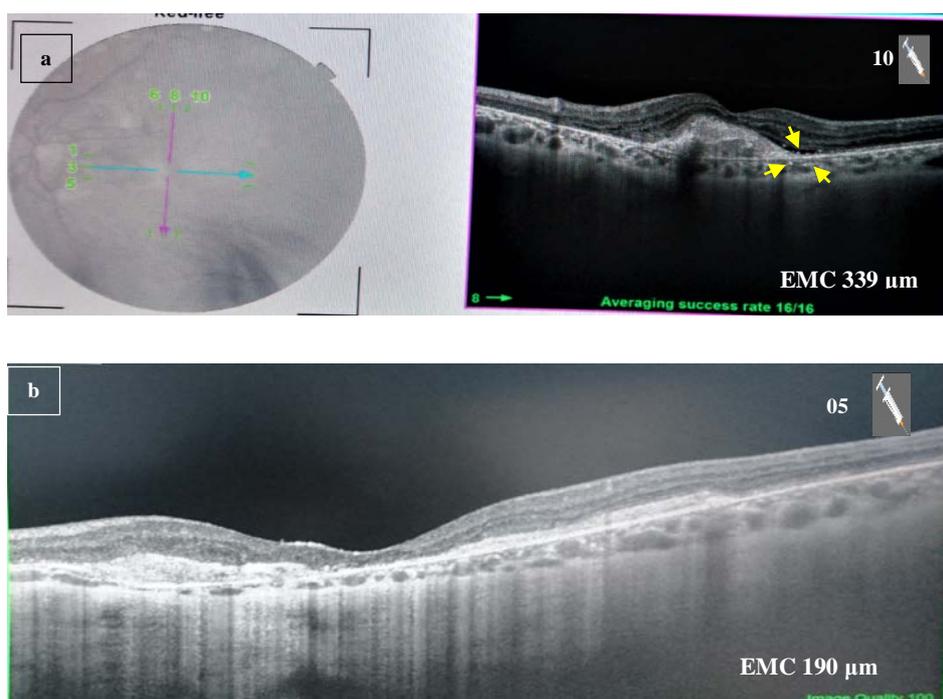
Par ailleurs, aucune variation n'a été constatée entre l'EMC finale des sous-groupes naïf et prétraité, bien que le sous-groupe naïf ait une EMC moyenne initiale plus élevée en raison de l'importance des signes exsudatifs. Ces résultats sont identiques aux autres études faites sur les NVC du PXE, traités par les différents agents anti-VEGF[13,135,138,149–153](tableau XXVII).

**Tab. XXVII** : comparaison de la variation entre l'EMC initiale et finale après IVTR par rapport aux autres études.

Etudes	Bhatnagar et al (2007)	Myung et al (2010)	Finger et al (2011)	Finger et al (2011)	Mimoum et al (2017)	Battaglia et al (2019)	Gliem et al (2020)	Notre étude
<b>Nombre d'yeux inclus</b>	9	9	16	7	98	9	15	21
<b>EMC de base (µm)</b>	353	362	252	371	291	297	317	378
<b>EMC finale µm</b>	201	146	214	285	247,4	262	279	309
<b>Nombre d'injections</b>	1,8	8,4	6,5	12	4,1	5,5	6,9	6,2
<b>Suivi (mois)</b>	6	28,6	28	12	39,2	12	12	39,1

L'analyse qualitative de l'OCT a mis en évidence une réduction des signes exsudatifs, qui était significative en fin de suivi sauf pour les huit yeux suscités qui poursuivent toujours leur traitement après l'étude à cause de la réactivation néovasculaire. Certains ont même bénéficié d'un *switch* vers l'Aflibercept (deux yeux de deux patients).

Les autres modifications morphologiques à l'OCT étaient surtout l'apparition de la fibrose ou de l'atrophie (figure 71), qui ont entravées la récupération de l'acuité visuelle dans 2/21 yeux (MAVC finale <1/20).



**Fig. 71** : Fibrose et atrophie rétrofovéolaire. (a) fibrose avec reprise des signes exsudatifs chez un patient naïf après 10 IVTR MAVC1/10 ; 35 lettres ETDRS. Points hyperréfléctifs en avant de l'EPR et dans la choroïde (flèches jaunes). (b) Atrophie avec absence de la ligne ellipsoïde au centre, chez une patiente naïf après 5 IVTR MAVC1/10 ; 35 lettres ETDRS. Service Ophtalmologie/CHU Constantine via l'OCT swept source DRI TRITON TOPCON.

Dans notre étude, l'analyse de l'état de la ligne ellipsoïde de la région centrale, en fin de suivi a permis de mettre en évidence la corrélation entre cette dernière et la MAVC finale. Ainsi, les cinq yeux qui avaient une MAVC finale  $\geq 50$  lettres ETDRS (5/10) en décimal, avaient une ligne ellipsoïde intact ; contrairement aux huit yeux avec une ellipsoïde complètement absente, l'acuité visuelle était  $< 50$  lettres ETDRS. Cette corrélation a été déjà décrite dans les différents travaux faits dans le domaine de la DMLA [156,162].

Dernièrement en 2020, Riedl et al (2020), dans une étude faite sur 85 patients atteints de DMLA et traités par anti-VEGF ; ont démontré l'effet protecteur du liquide sous rétinien (SRF) qui permet de préserver l'intégrité de la ligne ellipsoïde de la région fovéolaire dont l'état est corrélé directement au niveau de l'acuité visuelle. Par ailleurs, la présence de liquide intra rétinien (IRF), décollement de l'EPR et de fibrose ont un effet néfaste sur les photorécepteurs[163].

Notre étude est la seule qui s'est intéressée à cette analyse qualitative des images OCT, néanmoins, nos résultats ne sont pas superposables à ceux de la DMLA et ne permettent pas d'en tirer des conclusions. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les deux

pathologies sont différents, notre petit échantillon, ainsi que l'analyse de la fonction des photorécepteurs nécessite en plus de l'OCT, d'autres moyens techniques tels que : la micropérimétrie, l'optique adaptative et la sensibilité au contraste.

Aussi le manque de moyens techniques ne nous a pas permis l'analyse correcte de l'atrophie maculaire qui reste un problème majeur dans les pathologies maculaires dégénératives. Tout comme dans le suivi de l'atrophie géographique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA); l'évaluation de l'atrophie maculaire est basée sur l'analyse des clichés du fond d'œil en autofluorescence (FAF) et des images OCT. Depuis 2013, les travaux de Kumar et *al* (2013), ont mis le point sur l'intérêt de l'évaluation de l'atrophie dans le suivi de la DMLA ; en se basant sur le FAF et ils ont même conclu que la perte des cellules de l'EPR est un bon prédicteur du niveau de l'acuité visuelle initiale et finale [164].

Ces modifications anatomiques suscitées sont dues en partie au traitement dont l'initiation n'a pas été précoce (non observance de certains patients ou non disponibilité du produit), mais aussi à l'évolution de la maladie déjà décrite sur la base des données de la littérature ; notamment les travaux de Finger et *al* (2009), qui ont confirmé que les modifications de l'EPR surtout l'atrophie font partie de l'évolution naturelle du PXE [64]. Cependant, l'usage des injections intravitréennes des anti-VEGF peut éventuellement favoriser la progression rapide de ces altérations, raison de plus que dans les stries angioïdes, les ruptures de la membrane de Bruch favorisent l'augmentation de la perméabilité rétinienne et choroïdienne aux agents anti-VEGF, phénomène déjà décrit *in vitro* par Campa et *al* (2013) [165].

En 2019, Parisi et *al* (2019), ont montré que les anti-VEGF n'ont aucune cytotoxicité sur les cellules de l'EPR ou les fibroblastes scléaux *in vitro*. Néanmoins, la prolifération des cellules de l'EPR a été significativement diminuée après le traitement par Ranibizumab ou Bevacizumab mais pas par l'Aflibercept ce qui peut suggérer des effets secondaires possibles sur la physiologie des cellules de l'EPR [166]. Ces résultats ne peuvent pas être généralisés, seules les séries de cas plus importantes *in vivo*, montreront si l'atrophie de l'EPR et la fibrose rétinienne se produisent à un taux plus élevé dans les yeux injectés par rapport aux yeux témoins.

### **3.3.2 L'exposition au traitement par Ranibizumab (analyse de la population yeux) :**

Dans notre série, la stabilisation ou l'amélioration fonctionnelle et anatomique a été obtenue après 6,2 injections intravitréennes de Ranibizumab sur 39,1 mois de suivi en moyenne, selon un régime à la demande dit *Pro re nata* ( PRN) individualisé, avec un retraitement en

cas de : réapparition ou de persistance du liquide sous ou intra-rétinien, décollement prononcé de l'épithélium pigmentaire rétinien (DEPR), épaissement rétinien de plus de 10% de l'épaisseur maculaire centrale en comparaison à la dernière visite, une fuite persistante à l'angiographie à la fluorescéine ( AF), hémorragies intra ou sous rétinienne récentes et / ou perte d'acuité visuelle ( $\geq$  à une ligne, équivalent de cinq lettres ETDRS ) secondaire à la NVC.

Le nombre annuel moyen des injections de Ranibizumab était de  $3,2(\pm 1,8)$  injections dans la première année,  $2(\pm 2,1)$  la deuxième année,  $1,1(\pm 1,5)$  la troisième année et de  $0,7(\pm 0,9)$  injections la quatrième année. Ce qui reflète, la diminution du taux de récurrence qui était de  $1,1 \pm 0,9$  à 12 mois, et de  $0,6 \pm 0,7$  durant la quatrième année. Les récurrences étaient fréquentes au cours de la première année  $1,1 \pm 0,9$ , et ont nettement diminué après tout au long du suivi. Le délai moyen entre les différentes récurrences était de 4,2 mois chez les patients naïfs et de 5,3 mois chez les patients prétraités.

Les résultats de l'étude PIXEL, ont été obtenus avec une moyenne de 4,1 injections sur une durée de 39,2 mois [13], cette différence du nombre d'IVTR plus élevée dans notre série, est due probablement aux signes exsudatifs et l'EMC initiaux qui étaient plus importants par rapport à l'étude de Mimoun et *al* (2017), ce qui implique un nombre plus important en IVTR pour inactiver le NVC.

Les autres études avec un suivi à long terme : Finger et *al* (2011), ont rapporté une amélioration des résultats fonctionnels et anatomiques avec une moyenne de 6,5 injections sur 28 mois [150]. Myung et *al* (2010), ont utilisé des injections mensuelles de Ranibizumab et de Bevacizumab dans le traitement de neuf patients (9yeux) atteints NVC liés au de PXE ; ils ont obtenu une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle à un an. Dans leur étude approfondie de la même cohorte de patients suivis pendant 28,6 mois avec une moyenne de 8,4 injections, le gain visuel final était moins favorable en raison des récurrences fréquentes et des cicatrices rétinienne [135]. Il en est de même, dans l'étude de Finger et *al* (2011), qui ont traité sept patients (7yeux) avec 12 injections de Ranibizumab sur une durée moyenne de 12 mois et ont obtenu un taux de 43% d'amélioration fonctionnelle. La MAVC initiale moyenne dans cette étude, était de 60 lettres ETDRS ( $3,2/10$ ) et de 30 lettres en fin de suivi ( $1/12$ )[138]( tableau XXVIII ).

Tab. XXVIII : comparaison de l'exposition au traitement par rapport aux autres études.

	Stabilisation ou amélioration de la MAVC	Nombre moyen d'IVTR durant le suivi	Nombre moyen d'IVTR la 1 <sup>ère</sup> année	Nombre moyen d'IVTR la 2 <sup>ème</sup> année	Nombre moyen d'IVTR la 3 <sup>ème</sup> année	Nombre moyen d'IVTR la 4 <sup>ème</sup> année	Suivi en mois
Myung et al (2010)	56%	8,4	/	/	/	/	28,6
Finger et al (2011)	81,2%	6,5	/	/	/	/	28
Tilleul et al (2016)	60%	10,7					49,2
Mimoun et al (2017)	68,4	4,1	4,1	2,7	/	/	39,2
Battaglia et al (2019)	/	5,5	5,5	/	/	/	12
Gliem et al (2020),	93%	6,7	6,7	/	/	/	12
Notre série	61,9%	6,2	3,2	2	1,1	0,7	39,1

Les autres séries faites avec un suivi à court terme : Bhatnagar et al (2007), ont eu une stabilisation ou une amélioration fonctionnelle dans les neuf yeux traités par 1,8 injections (moyenne) de Bevacizumab sur six mois de suivi [149]. Battaglia et al (2019), ont testé les trois anti-VEGF dans le traitement des NVC des pattern-dystrophies de neuf yeux atteints de PXE et ont obtenu une amélioration de l'acuité visuelle à 12 mois avec 5,7 injections en moyenne [152]. Récemment en 2020, Gliem et al (2020), ont rapporté l'efficacité de l'Aflibercept dans le traitement de 15 yeux atteints de NVC sur PXE, et ont obtenu une amélioration ou une stabilisation fonctionnelle et anatomique de la majorité des cas avec 6,7 injections et un suivi de 12 mois en moyenne [153] ( tableau XXVIII).

Les yeux naïfs de tout traitement ont reçu  $5,9 \pm 5,1$  IVTR et les prétraités  $6,9 \pm 4,1$  IVTR, les mêmes résultats ont été obtenus par Gliem et al (2020), dans l'étude suscitée, avec  $4,6 \pm 1,5$  injections pour les yeux naïfs et  $8,3 \pm 2,1$  injections pour les yeux prétraités et ont rattaché ça aux caractéristiques de base (MAVC, activité NVC) du sous-groupe naïf [153] (tableau XXIX).

**Tab. XXIX** : Nombre d'IVTR reçus chez les sous-groupes naïf et prétraité par rapport aux autres études.

	Nombre d'IVT Yeux naïfs	Nombre d'IVT Prétraités	Durée du suivi
<b>Gliem et al (2020)</b> <b>(Aflibercept)</b>	4,6 ± 1,5 (6/15)	8,3 ± 2,1 (9/15)	12 mois
<b>Tilleul et al (2016)</b> <b>(Ranibizumab)</b>	10,8 (10/35)	9,5 (25/35)	49,3
<b>Notre série</b> <b>(Ranibizumab)</b>	5,9 ± 5,1 (13/21)	6,9 ± 4,1 (8/21)	39,1

Dans notre cas nous pensons que le nombre élevé des IVTR dans le sous-groupe prétraité est du probablement à la diminution de la réponse thérapeutique des patients au fil du temps, raison de plus que le délai de récurrence était de 5,3 mois dans ce sous-groupe par rapport aux yeux naïfs qui était de 4,2 (tableau XXX).

**Tab. XXX** : caractéristiques morphologiques à l'OCT ainsi que la réponse thérapeutique des sous-groupes naïf et traité.

	Naïfs	Prétraités
<b>Fréquence des signes exsudatifs à la région centrale</b>	+++	++
<b>Signe exsudatif le plus fréquents :</b>		
– FSR	+++	++
– FIR	+	+++
– Point hyper plus fréquent	++	+
<b>Fréquence des récurrences</b>	Diminue à partir de la 2 <sup>ème</sup> année	
<b>Intervalle entre les récurrences</b>	4,2 mois	5,3 mois
<b>Nombre des IVT durant le suivi</b>	5,9	6,9
<b>Réponse thérapeutique</b>	Limitée : altération de l'ellipsoïde?	Diminue au fil du temps : résistance aux anti-VEGF?

### 3.3.3 La tolérance des injections intravitréenne de Ranibizumab (analyse de la population yeux) :

Bien que, cette population présente un terrain cardiovasculaire fragile du essentiellement à l'athérosclérose accélérée et diffuse caractéristiques du PXE, aucun effet indésirable oculaire ou systémique n'a été noté durant notre étude, ce qui est du probablement à l'âge relativement jeune que ceux de l'étude PIXEL qui était de 59,6 ans.

Ceci explique la survenue d'un accident vasculaire ischémique chez une patiente dans l'étude PIXEL, suspecté directement lié aux IVTR. Mimoun et *al* (2017), rapportent que la patiente de 50 ans avait des antécédents pathologiques d'hypertension artérielle, de diabète de type 2, un syndrome de canal carpien bilatéral et un problème familial de dyslipidémie en plus de son PXE. Juste avant l'incident, elle a reçu 17 injections d'anti-VEGF (dont 15 IVTR) au niveau de l'œil gauche, et 11 injections d'anti-VEGF (dont 9 Ranibizumab) dans l'œil droit. Une semaine après son rétablissement la patiente a repris son traitement et a reçu 9 IVTR [13]. Un cas d'endophtalmie suspectée être liée aux IVTR a été aussi rapporté par les mêmes auteurs.

Les autres études qui ont testé l'efficacité et la sécurité du Ranibizumab dans les NVC du PXE, n'ont pas rapporté d'effet indésirable minime ou grave [135,138,152] (tableau XXXI). Dans les séries faites sur les stries angioïdes toutes causes incluses dont le PXE, utilisant le Ranibizumab, aucun effet secondaire n'a été décrit. Il en est de même pour l'étude MINERVA, qui a approuvé l'efficacité des IVTR dans le traitement des NVC secondaires aux autres maculopathies exsudatives en dehors de la myopie et la DMLA ; suite à laquelle le Ranibizumab a obtenu l'AMM dans les étiologies rares ; aucun effet secondaire systémique grave n'a été décrit [12].

Cependant, le risque théorique thromboembolique et cardiovasculaire des anti-VEGF existe et des accidents sévères peuvent survenir chez les patients atteints de PXE surtout en cas d'utilisation du Bevacizumab [153,167]. Dans le travail de Lekha et *al* (2017), sur les IVT de Bevacizumab dans le traitement des NVC compliquant les SA, un patient a développé une hypertonie oculaire dans un œil, mais qui a été contrôlée par le Timolol collyre. Un autre malade suivi depuis 2008, n'avait pas de PXE mais suivie pour hypertension, diabète et cardiopathie a développé un accident vasculaire cérébral minime en 2012, avec un pontage aorto-coronarien en 2014 (167).

TAB. XXXI : Comparaison de notre étude avec les différentes études faites sur les NVC du PXE.

Études	Bhatnagar et al Retina 2007	Finger et al Br J Ophthalmol 2008	Myung et al Retina 2010	Finger et al Rerina 2011	Finger et al Am J Ophthalmol 2011	Mimoum et al Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017	Battaglia et al Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2019	Gliem et al Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020	Notre étude
Age <b>Moyen (année)</b>	53,5	53	54	55	55	59,6	54,5	53	54,7
Sexe <b>(Homme : H ; F)</b>	5H/4F	9H/ 6F	5H/4F	5H/9F	3H /4F	39H/33F	3H/2F	5H/10F	6H/9F
Nombre d'yeux inclus	9	16	9	16	7	98	9	15	21
Yeux prétraités	67%	/	67%	21,4%	43%	50%	/	50%	38,1%
MAVC moyenne de base <b>(ETDRS, Monoyer)</b>	20lettres 1/20	50lettres 2/10	25lettres 1/16	55lettres 2,5/10	60 lettres 3,2/10	65 lettres 4/10	65lettres 4/10	75 lettres 6,3/10	50lettres 2/10
MAVC moyenne finale <b>(ETDRS, Monoyer)</b>	25 lettres 1/ 16	60 lettres 3,2/10	20 lettres 1/ 20	70lettres 5/10	30 lettres 1/12	60,5lettres 3,2/10	75 lettres 6,3/10	79lettres 8/10	45 lettres 1,6/10
EMCM de base <b>(µm)</b>	353	252	362	252	371	291	297	317	378
EMCM finale <b>µm</b>	201	214	146	214	285	247,4	262	279	309
Nombre d'injections	1,8	2,4	8,4	6,5	12	4,1	5,5	6,9	6,2
Suivi <b>(mois)</b>	6	8	28,6	28	12	39,2	12	12	39,1
Effets secondaires	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	AVC Endophtalmie	aucun	Sus-décalage ST	aucun

### **3.3.4 Les limites de notre étude :**

Nous rapportons ici, une série de 21 yeux de 15 patients atteints de NVC associé au PXE, qui ont été suivis et traités par des injections intravitréennes de 0,5mg de Ranibizumab selon le régime *Pro re nata* individualisé avec un suivi moyen de 39,1 mois ; ce qui a permis une amélioration ou une stabilisation de l'acuité visuelle dans 61,9% yeux, ainsi qu'une amélioration anatomique qui n'était pas toujours corrélée à l'amélioration fonctionnelle. Nos résultats sont conformes aux données des différentes études faites dans ce domaine ; qui confirment la supériorité des anti-VEGF sur la photocoagulation au laser et la photothérapie dynamique dans le traitement des NVC [63], mais aussi la difficulté à maintenir ces résultats à long terme, en raison des altérations qui peuvent survenir et qui font partie de l'histoire naturelle de la maladie. L'acuité visuelle finale, était bien corrélée à l'acuité visuelle initiale ainsi que l'intégrité de la couche ellipsoïde, ce détail morphologique n'a jamais été cité dans les travaux précédents sur les NVC du PXE.

L'analyse qualitative des relevés OCT des sous-groupes naïf et prétraité a montré que : les signes exsudatifs étaient plus importants dans les yeux naïfs. Ces signes exsudatifs se sont résorbés après 5,8 IVTR en moyenne par rapport aux yeux prétraités qui ont reçu 6,9 IVTR. Ce qui est est probablement en rapport avec la diminution de la réponse thérapeutique au fil du temps, et aussi à l'évolution de la maladie.

Bien que, le Ranibizumab semble avoir un profil sécuritaire aucune conclusion ne peut être faite à cause de la petite taille de notre population.

#### **Les points forts de notre travail sont :**

Le caractère prospectif de l'étude ;

Le suivi prolongé de 39,1 mois en moyenne ; qui font toute l'originalité de ce travail dont la réalisation était un vrai défi.

#### **Les points faibles et limites sont :**

- Le nombre relativement réduit des cas inclus, qui est due à la rareté de la maladie[23], ce qui explique le nombre limités des travaux publiés, dont le nombre des populations incluses n'a pas dépassé les 16 yeux, à l'exception de l'étude PIXEL (98 yeux) d'une part et l'AMM du produit qui est aussi récente (2018) dans cette indication d'une autre part ;
- La Petite taille de notre échantillon rend difficile toute conclusion
- Le biais de confusion qui est dû à 'hétérogénéité de la population qui regroupe des patients naïfs et prétraités

- L'absence de groupe témoins ou placebo : compte tenu du potentiel cécitant de la maladie, on ne pouvait pas priver nos patients des bénéfices thérapeutiques de cette molécule ; ce qui est contradictoire à nos considérations éthiques ;
- Certains patients ne se présentaient pas régulièrement à leurs rendez-vous de contrôle;
- Dans notre travail, l'évaluation fonctionnelle était basée surtout sur l'acuité visuelle de loin, bien que l'acuité visuelle de près ait été évaluée à chaque contrôle, nous n'avons pas pu l'exploiter statistiquement pour calculer le log RAD de la vision de lecture, en raison de la non disponibilité à notre niveau des échelles d'acuité visuelle adaptées à ce type de recherche scientifique ; permettant ainsi, l'évaluation de l'acuité visuelle de lecture et aussi la vitesse de lecture, qui sont directement corrélées à la qualité de vie des patients atteints de basse vision [168].

L'échelle de Radner a été citée dans une seule étude sur les NVC du PXE, l'étude de Finger et *al* (2011) [138]. C'est un livret qui comporte quatre cartes de lecture, une carte avec des chiffres et une avec des anneaux Landolt (figure 64). Cette échelle est adaptée aux différentes performances linguistiques des malades et traduite à plusieurs langues.

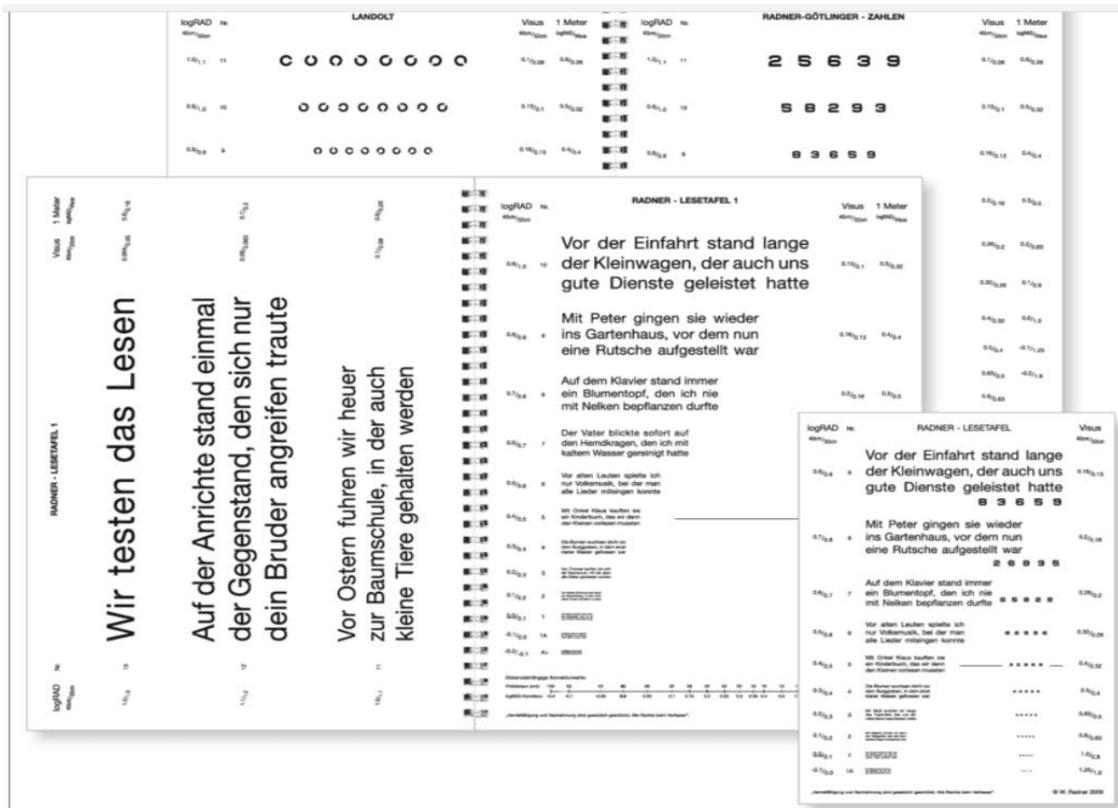


Fig. 72 : Echelle de lecture de Rader.

Radner W. Reading charts in ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Août 2017;255(8):1465-82.

- Les problèmes techniques dans notre service : certains paramètres n'ont pas pu être évalués ; la sensibilité rétinienne au contraste et l'adaptation à l'obscurité, qui pourraient influencer les résultats fonctionnels de nos malades.

## 4 CAS CLINIQUES :

### Cas clinique N° 01:

Patiente K.S âgée de 49 ans, enseignante de profession, aux antécédents d'hypertension artérielle bien équilibrée, adressée pour la prise en charge d'un NVC de l'œil droit ; dont le début de la symptomatologie remonte à 4 mois marqué par une baisse de l'acuité visuelle, un scotome paracentral avec des métamorphopsies.

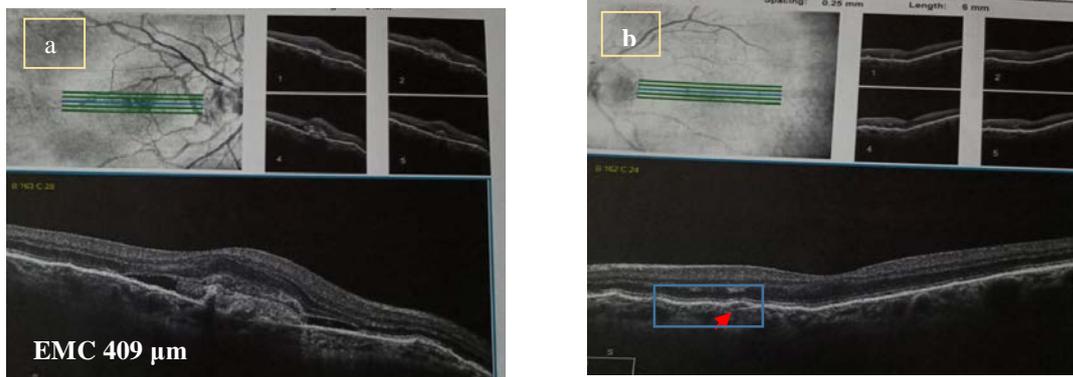
L'interrogatoire, retrouve un cas similaire chez la sœur aînée, mais sans notion de mariage consanguin dans la famille.

A l'examen initial :

- La MAVC était de 07/10 P4 œil droit et 10/10P1 œil gauche. Les segments antérieurs, le tonus oculaire étaient normaux. Le fond d'œil objective au niveau des deux yeux : des stries angioïdes et une peau d'orange plus marquée en temporale ;
- Une hémorragie juxtafovéolaire, avec lésion jaunâtre supéronasale au niveau de l'œil droit ;
- L'angiographie à la fluorescéine a montré : les stries angioïdes en péripapillaire ; une hyperfluorescence précoce maculaire supéronasale à l'œil droit, augmentant en surface et en intensité au temps tardifs avec disparition de l'anneau hypofluorescent initial ;
- L'OCT-SD initial (figure A) :

Œil droit : hyperreflectivité du complexe MB-EPR, des ondulations avec lésion hyperréfléctive en avant de l'EPR, surmontée d'hyperreflectivité (hémorragie), FSR, points hyperréfléctif pré épithéliaux et épaissement rétinien diffus en regard. L'EMC était de 409  $\mu\text{m}$  ;

Œil gauche : Hyperreflectivité du complexe MB-EPR, des ondulations de la MB et une rupture de la MB.



**Fig. A:** OCT-SD du cas clinique n°1, NVC actif avec FSR, FIR (a), notez l'hyper réflectivité ainsi que les ondulations du complexe épithélium pigmentaire- membrane de Bruch, (b) les ondulations (rectangle bleu) et la rupture de la MB (flèche rouge). Service d'ophtalmologie CHU Constantine.

L'examen dermatologique : a mis en évidence l'existence de papule au niveau des plis de flexion, avec une élastorrhexie et un aspect de peau fripée au niveau du coup ; la biopsie cutanée était en faveur du PXE (figures B et C).



**Fig. B :** Anomalies cutanées cervicale chez la même patiente. CHU Constantine

Poste : 21 29 labo.biosci@univ-constantine.dz	Examen N° : 1964
Professeur	Noms et Prénom [REDACTED] AGE : 49 ANS
Pr. K.BENAHSENE	Service : [REDACTED]
Tel/fax : 031 887050	Médecin traitant : [REDACTED]
Poste : 21 41 labo.biosci@univ-constantine.dz	Nature du prélèvement : Biopsie cutanées (1/ bras gauche – 2/ Axillaire gauche)
MCB	<b>MACRO :</b> Prélèvement adressés en 2 flacons intitulés: 1/ Biopsie externe du bras gauche: renferme un petit fragment cutané de 0.2 cm. 2/ Biopsie axillaire gauche: renfermant un petit fragment cutané de 1 cm de grand axe.
Dr. S.HAMDOUCHE	<b>MICRO :</b> L'examen microscopique des coupes et recoupes effectuées us dépend de: 1/ Biopsie de la lésion au niveau du bras gauche: objective un revêtement cutané dont l'épiderme est aminci surmontant un derme fibro-congestif, discrètement inflammatoire, présentant un petit foyer pauci-cellulaire fait de fibres collagéniques ondulées et fragmentées. Les annexes sont atrophiques. 2/ La biopsie de la lésion au niveau axillaire gauche: objective un revêtement cutané à épiderme aminci surmontant un derme fait de fibres ondulées, fragmentées, légèrement calcifiées basophiles. Ce derme comporte des glandes sudoripares dilatées.
Maitres Assistants	<b>CONCLUSION :</b> Aspect histopathologique <i>compatible</i> avec un pseudo-xanthome élastique sur les deux prélèvements adressés. La coloration à l'orcéine ne peut être effectuée en raison de la non disponibilité du réactif.
Dr. S.KETT	
Dr. M.KOUT	
Dr. F.BOULEDJNIB	
Assistants	
Dr. M.BRIKA	
Dr. M. BOULECHFAR	
Dr. M. BOUKHENAF	
Dr. I. BALI	
Secrétariat	
Poste : 21 32 /21 01	

Fig. C : résultat anatomopathologique en faveur d'un PXE. CHU Constantine

L'examen cardiovasculaire était sans anomalies en dehors d'une tension artérielle déjà suivie et équilibrée.

Notre conduite était de mettre en route un traitement à base d'injection intravitréenne de Ranibizumab ; au niveau de l'œil droit selon le protocole PRN.

A la visite de contrôle, après la troisième IVTR de l'œil droit ; la patiente a commencé à se plaindre de métamorphopsies de l'œil gauche avec à l'examen :

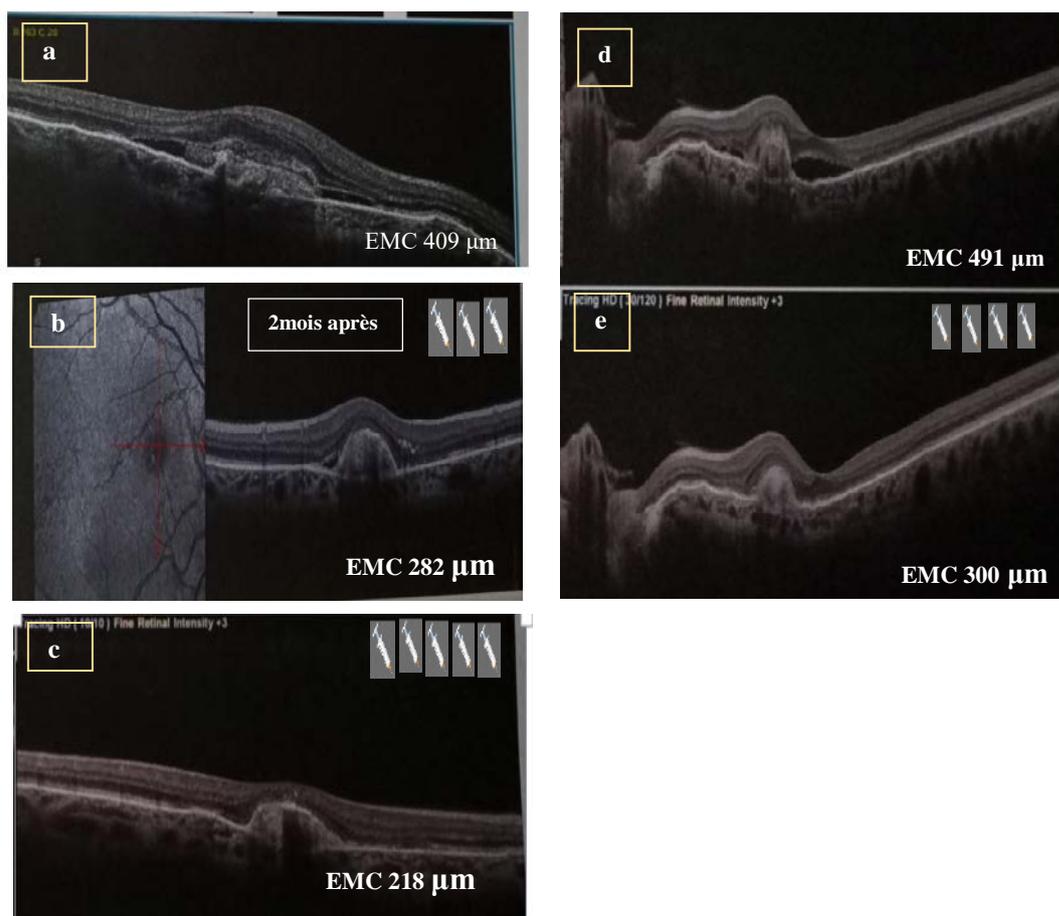
- MAVC : 09/10 P3 au deux yeux, avec lésion jaunâtre juxta maculaire au fond d'œil gauche.
- A l'OCT-Swept source : Œil droit : nette diminution de l'EMC, pas de signes exsudatifs avec une fibrose. A l'œil gauche : lésion hyperréfléctive pré épithéliale, SRF, quelques points hyperréfléctifs, épaissement maculaire diffus avec EMC de 491 µm (figure D).



**Fig. D :** Disparition des signes exsudatifs après 3IVTR au niveau de l'œil droit (a). Néovascularisation active à l'extrémité d'une strie au niveau de l'œil gauche (b,c) de la même patiente. CHU Constantine

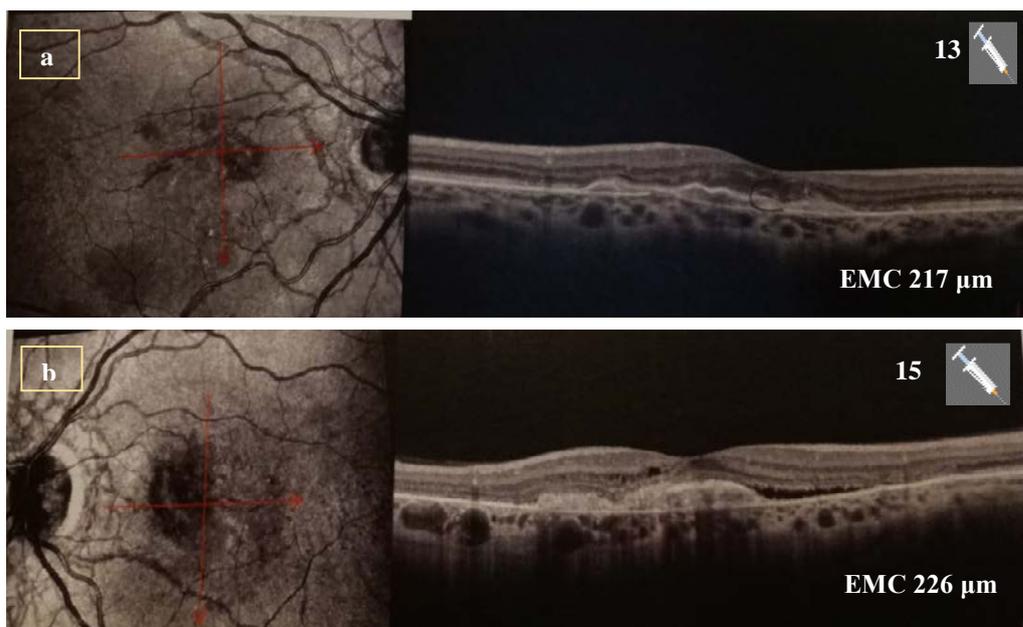
L'œil gauche a reçu aussi des IVTR selon le même protocole. A deux mois d'intervalle d'une série de 3IVTR, la patiente fait une récurrence au niveau de l'œil droit (figure E,b).

Après une série de cinq IVTR au niveau de l'œil droit et quatre au niveau de l'œil gauche, les signes exsudatifs ont nettement régressé. (figure E ).



**Fig. E :** Flollow-up après 5IVTR œil droit (a,b,c), et 4IVTR œil gauche (d,e). CHU Constantine.

La patiente a été suivie pendant quatre ans, avec un nombre total de 13IVTR au niveau de l'œil droit et 15 au niveau de l'œil gauche. En fin de suivi, la MAVC était de 10/10P2 au niveau des deux yeux, néanmoins quelques jours après, elle s'est présentée pour des métamorphopsies. Le fond d'œil n'a pas trouvé d'hémorragie rétinienne, mais à l'OCT-SD, la récurrence exsudative était évidente surtout au niveau de l'œil gauche (figure F) ; d'où la poursuite du traitement anti-VEGF. Durant la période de l'étude, la patiente n'a présenté aucun effet secondaire en dehors d'une hémorragie sous conjonctivale en post-IVTR. Le contrôle cardiovasculaire annuel, n'a pas révélé de complications cardiaques secondaires au PXE.



*Fig. F : réactivation de la NVC en fin de suivi après 13IVTR œil droit (a) et 15 IVTR œil gauche (b). CHU Constantine.*

### Cas clinique n° 02:

Patiente B.M, âgée de 62 ans, chirurgienne dentiste de profession, suivie et traitée pour NVC secondaire au PXE confirmé auparavant par une biopsie cutanée. La patiente est déjà suivie par le centre hospitalier-universitaire intercommunal de Créteil (France) depuis 2005. La patiente a consulté à notre niveau pour métamorphopsies sur son œil unique : l'œil gauche. Elle aurait déjà été traitée par injection intravitréenne de Ranibizumab au niveau des deux yeux. La dernière IVTR datant de mai 2012 au niveau de l'œil gauche, la dernière de l'œil droit aurait été faite en 2013.

L'interrogatoire, a retrouvé un cas similaire chez la sœur aînée, mais sans notion de mariage consanguin dans la famille.

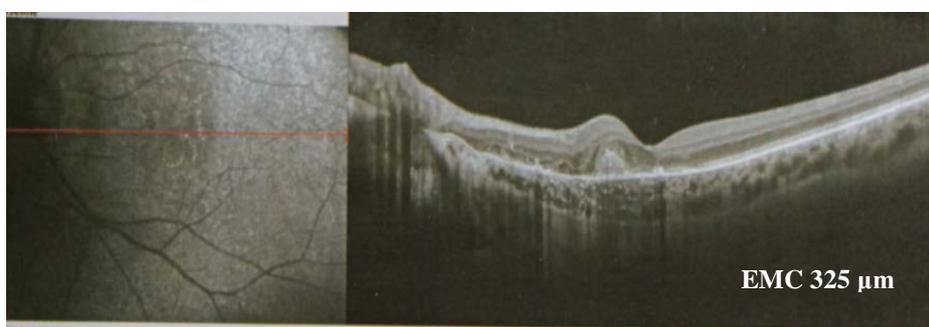
L'examen ophtalmologique à l'inclusion a objectivé :

- Une MAVC de 1/100 > P14 œil droit, et 09/10P3 œil gauche. Les segments antérieurs, le tonus oculaire étaient normaux. Le fond d'œil des deux yeux retrouve des stries angioïdes, une peau d'orange avec des cicatrices maculaires pigmentées sans hémorragies. Une lésion jaunâtre superomaculaire au niveau de l'œil gauche. La périphérie rétinienne étant normale.

- L'angiographie à la fluorescéine a confirmé le diagnostic de stries angioïdes compliquées de NVC avec une diffusion au niveau de l'œil gauche.
- Des taches hyperautofluorescentes ont été notées avant l'injection de la fluorescéine.

L'OCT-SD initial : a mis en évidence :

- Œil droit : une cicatrice fibro-atrophique sans signes exsudatifs.
- Œil gauche : hyperreflectivité du complexe MB-EPR, deux petites ondulations en intermaculopapillaire, une fibrose ; quelques logettes cystoïdes, un épaissement rétinien diffus, un gris et une petite lame de DSR; L'EMC est de 325  $\mu\text{m}$  (figure A).



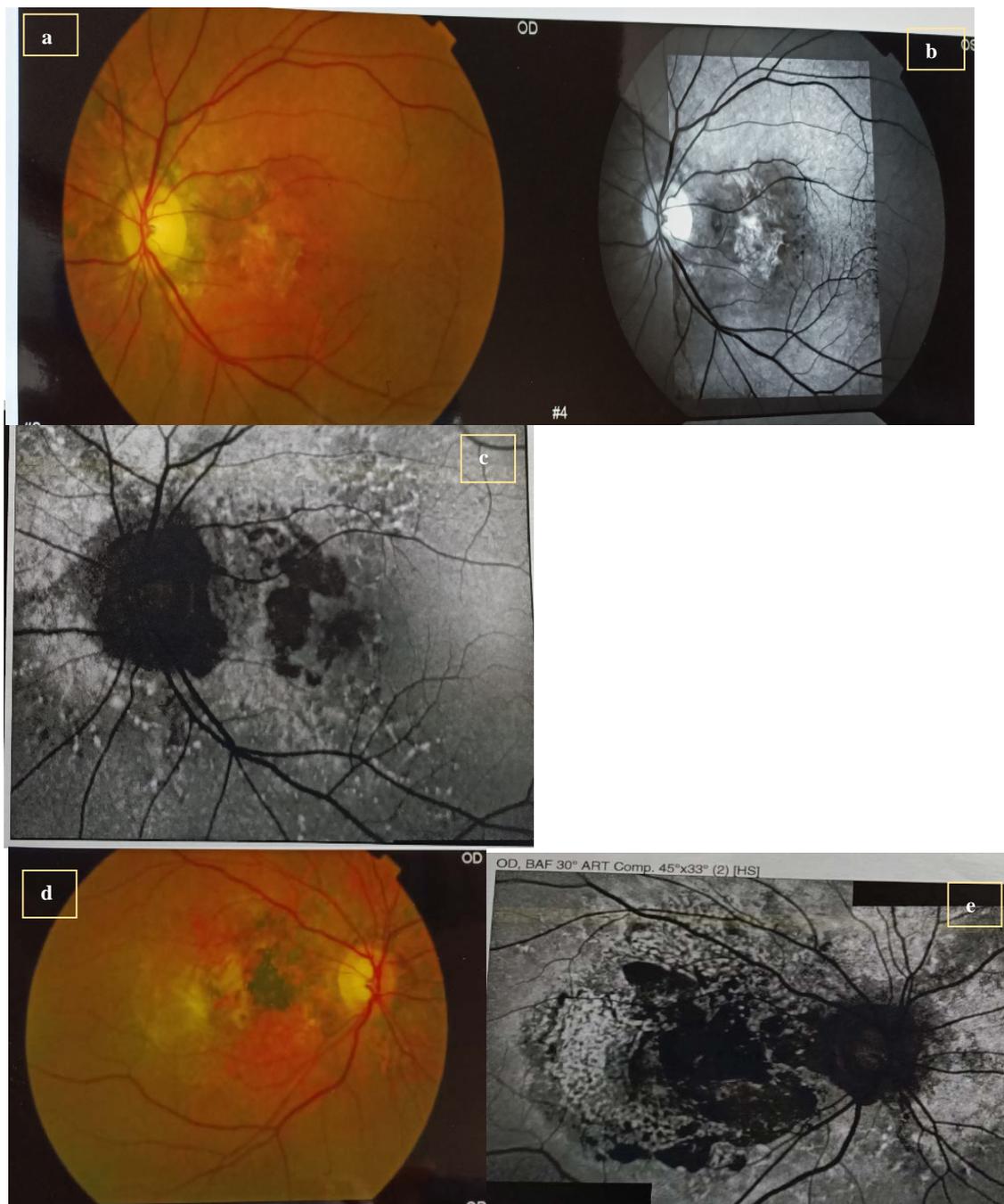
**Fig. A :** OCT-SD de la patiente B.M, montrant une réactivation du NVC de l'œil gauche. CHU Constantine

Au bout de deux IVTR, la MAVC est remontée à 10/10 P2 au niveau de l'œil injecté et de 1/100 au niveau de l'œil droit; avec les lésions fibro-atrophiques maculaires aux deux yeux (figure B).

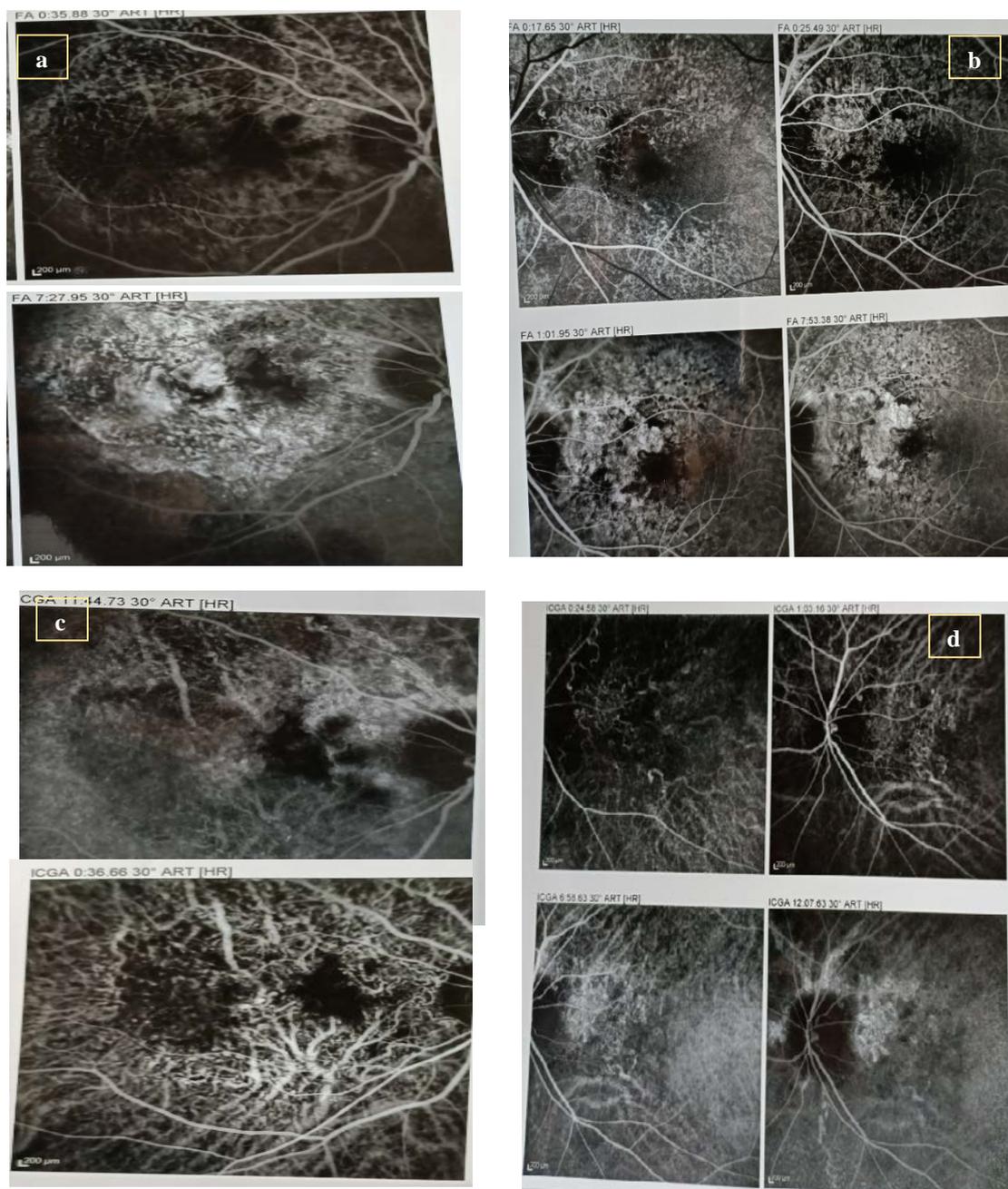
L'angiographie de contrôle faite au CHIC ne montre pas de diffusion au niveau des deux yeux (figure C : a,b) ;

L'ICG objective une plaque choroïdienne inférieure à l'œil droit et intermaculopapillaire à l'œil gauche (figure C : c,d) ;

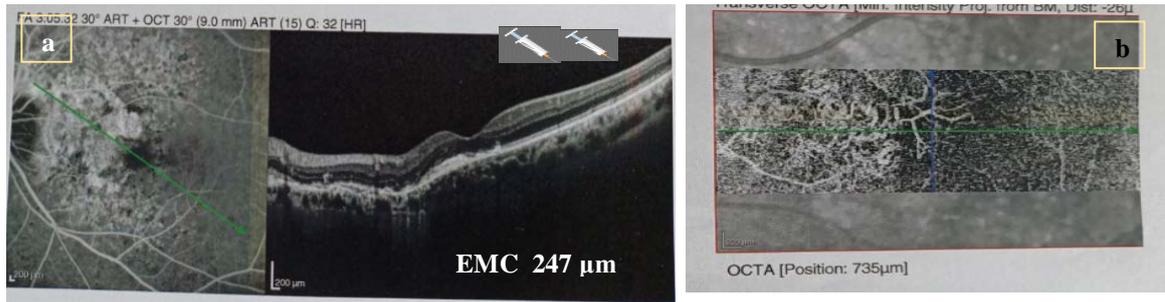
L'OCT : montre une cicatrice fibreuse à l'œil gauche, sans signes exsudatifs (figure D : a) sur l'image en B-scan, avec un aspect en arbre mort intermaculopapillaire au niveau de la choriocapillaire (figure D : b), avec une cicatrice fibro-atrophique et des rosettes au niveau de l'œil droit (figure E).



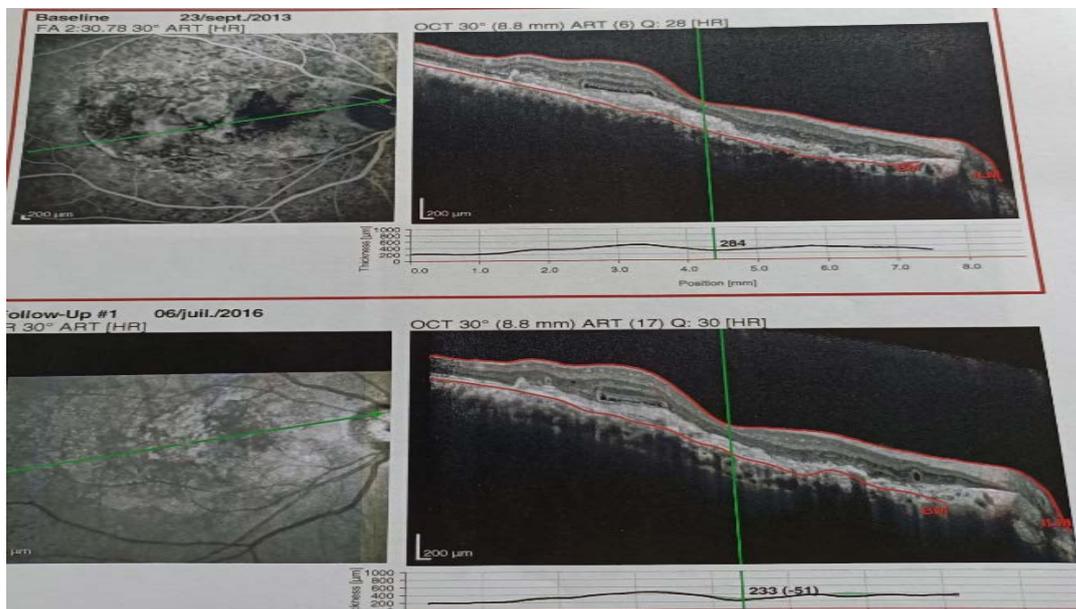
**Fig. B :** Stries angioïdes avec peau d'orange, bien visibles sur le cliché anérythre de l'œil droit (b). Associées à une lésion fibro-atrophique maculaire. Présence de taches hyperautofluorescentes qui sont visibles seulement sur les clichés en autofluorescence à l'œil droit(c) et gauche (e).



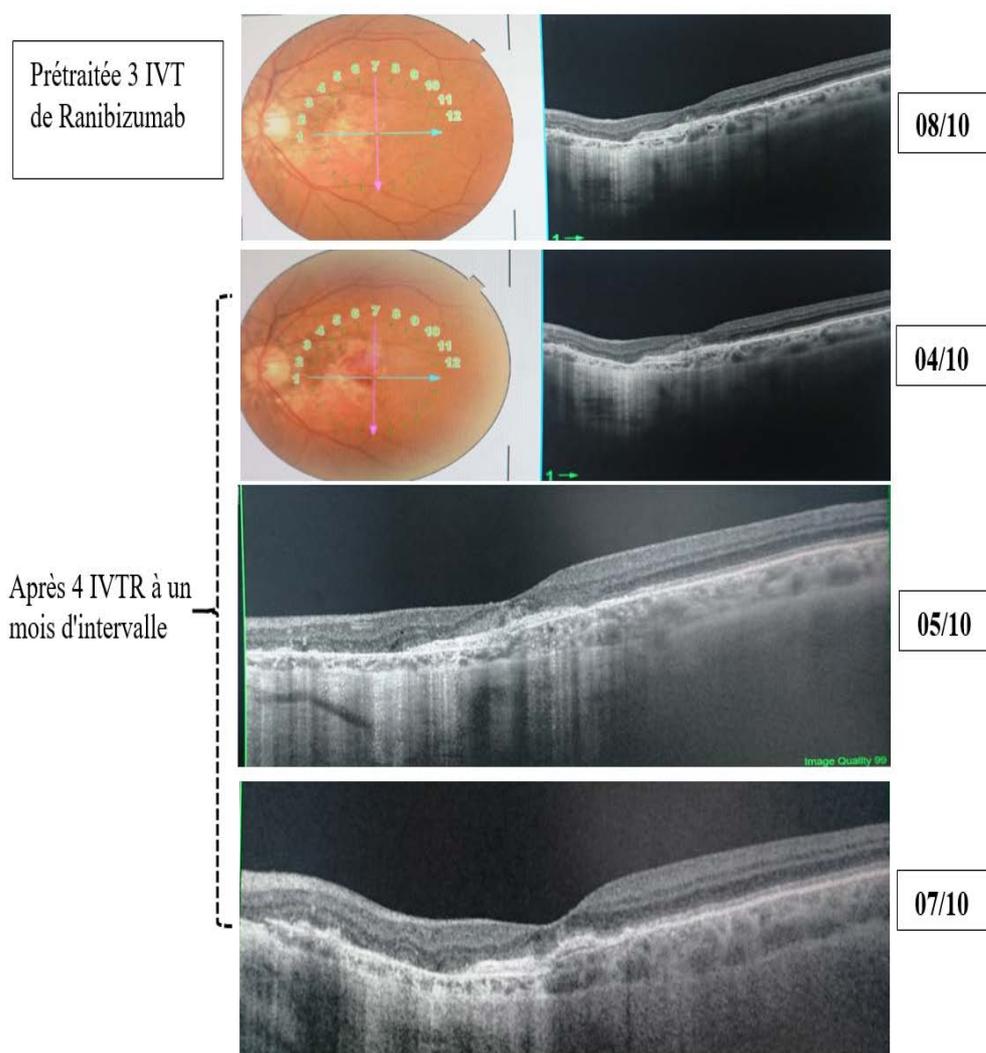
**Fig. C :** Angiographie à la fluorescéine (a,b) et en vert d'indocyanine (c, d) de la même patiente.



**Fig. D :** Disparition des signes exsudatifs après 2 IVTR de l'œil gauche (a), avec un aspect d'arbre mort du NVC à l'OCT-A (b).



**Fig. E :** OCT-SD de l'œil droit de la même patiente : fibrose rétrofovéolaire avec atrophie et tubulations.



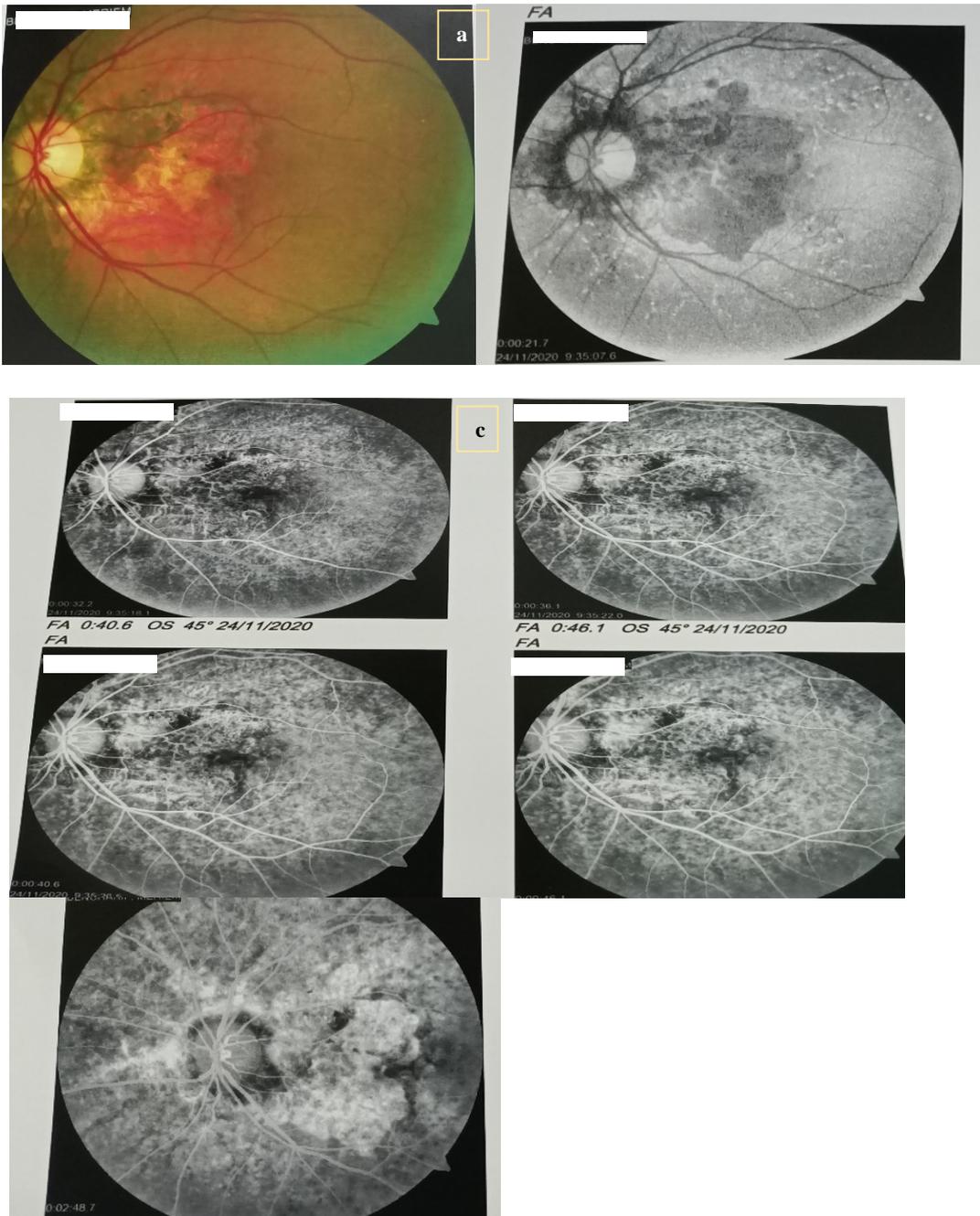
**Fig. F** : Follow-up d'une récurrence (3<sup>ème</sup>) survenant à la 3<sup>ème</sup> année de suivi. Service Ophtalmologie/CHU Constantine via l'OCT swept source DRI TRITON TOPCON.

La troisième année était marquée par la survenue d'une récurrence néovasculaire, ce qui a nécessité une série de 4 IVTR à un mois d'intervalle pour assécher (figure F).

En fin du suivi qui a duré 48, la patiente a reçu sept IVTR sans aucun incidents indésirable. A la dernière visite de suivi, la MAVC était de 1/100 faible à l'œil droit et 07/10 P4 à l'œil gauche sans métamorphopsies.

L'angiographie finale : n'a pas montré de diffusion (figure G); l'OCT maculaire : montre une lésion fibro-atrophique sans signes exsudatifs au niveau des deux yeux, avec une EMC à 229  $\mu$ m à l'œil gauche (figure H).

Le contrôle cardiovasculaire annuel est sans anomalies.



**Fig. G** : rétinoscopes couleur (a), cliché en autofluorescence (b) et séquence angiographique (c) en fin de suivi de l'œil gauche. CHU Constantine.



**Fig. H :** OCT-SD de l'œil gauche durant les deux derniers mois de suivi après 7IVTR. CHU Constantine

### **Cas clinique N° 03 :**

Patiente B.M, âgée de 42 ans, sans profession, a consulté chez nous pour métamorphopsies de l'œil gauche. Elle aurait déjà été traitée par injection intravitréenne de Bevacizumab au niveau des deux yeux. La dernière IVTB de l'œil gauche datant de janvier 2015.

L'interrogatoire, a retrouvé un cas similaire chez la sœur benjamine, avec une notion de mariage consanguin de premier degré dans la famille.

L'examen ophtalmologique à l'inclusion a retrouvé :

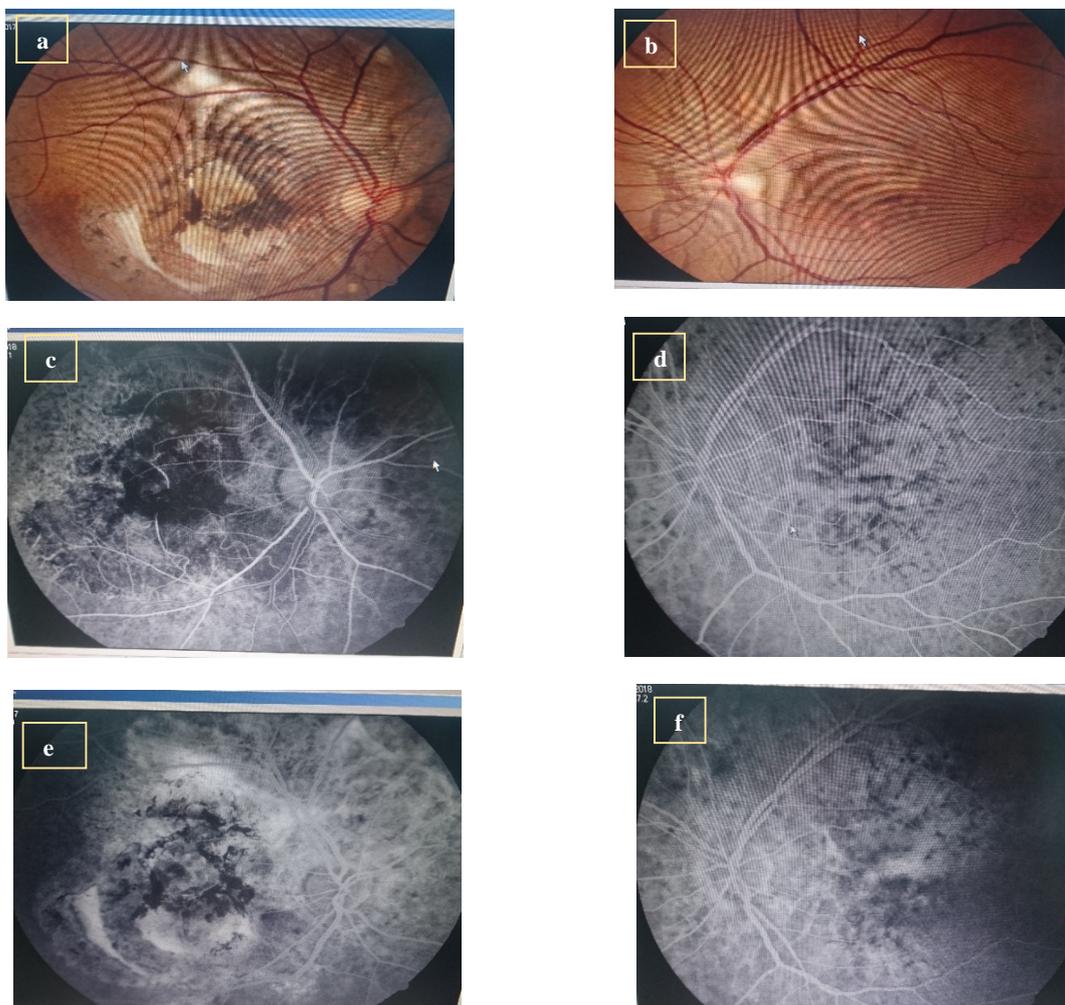
- Une MAVC à 1/50 > P14 œil droit, et 10/10P2 œil gauche associée à des métamorphopsies. Les segments antérieurs, le tonus oculaire étaient normaux. Le fond d'œil des deux yeux retrouve des stries angioïdes, une peau d'orange avec des cicatrices maculaires pigmentées sans hémorragies. La périphérie rétinienne étant normale.

L'angiographie à la fluorescéine a confirmé le diagnostic des stries angioïdes compliquées de NVC avec une diffusion au niveau de l'œil gauche et disparition de l'anneau hypofluorescent (figure A).

Des taches hyperautofluorescentes ont été notées avant l'injection de la fluorescéine.

L'OCT-SD initial à l'inclusion a objectivé :

- Œil droit : une lésion fibreuse sans signes exsudatifs.
- Œil gauche : hyperreflectivité du complexe MB-EPR, de petites ondulations en intermaculopapillaire, une fibrose ; petite lame de DSR avec une EMC à 314  $\mu\text{m}$  (figure B).

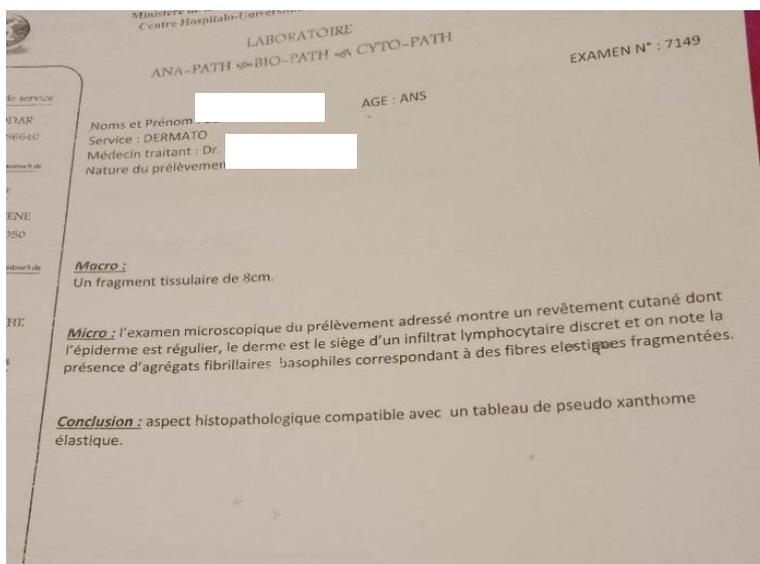


**Fig. A :** Rétinophotos couleur (a, b), et angiographie à la fluorescéine (c, d, e, f) du cas N° 3. CHU Constantine



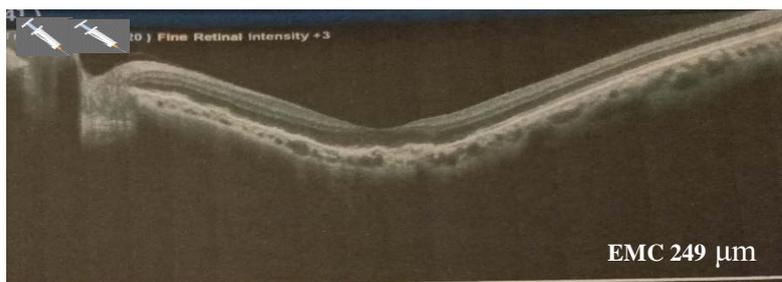
**Fig. B :** OCT-SD : lésion fibreuse sans signes exsudatifs au niveau de l'œil droit (a), augmentation de l'EMC, discrète lame de DSR (flèches rouges) avec un épaissement rétinien en regard au niveau de l'œil gauche (b).CHU Constantine

L'examen dermatologique a mis en évidence des lésions caractéristiques du PXE au niveau des plis de flexion ce qui a fait l'objet d'une biopsie cutanée confirmant ainsi le diagnostic (figure C).



**Fig. C :** Résultat de la biopsie cutanée en faveur du PXE. CHU Constantine

La patiente a reçu deux injections intravitréennes de Ranibizumab sans incidents, avec maintien de la MAVC à 10/10P2, disparition des métamorphopsies et des signes exsudatifs à l'OCT (figure D).



**Fig. D :** OCT-SD : œil gauche de la patiente B. M après deux IVTR. CHU Constantine.

Six mois après la première récurrence, l'examen ophtalmologique mensuel a mis en évidence :

- Une MAVC à 1/50 > P14 œil droit, et 07/10P4 œil gauche associée à des métamorphopsies. Le fond d'œil droit retrouve lésion fibreuse entourée d'une hémorragie.
- L'OCT-SD maculaire : a confirmé la nouvelle récurrence avec la présence d'une lame de DSR, gris et FIR. L'EMC était de 334  $\mu\text{m}$  (figure E).

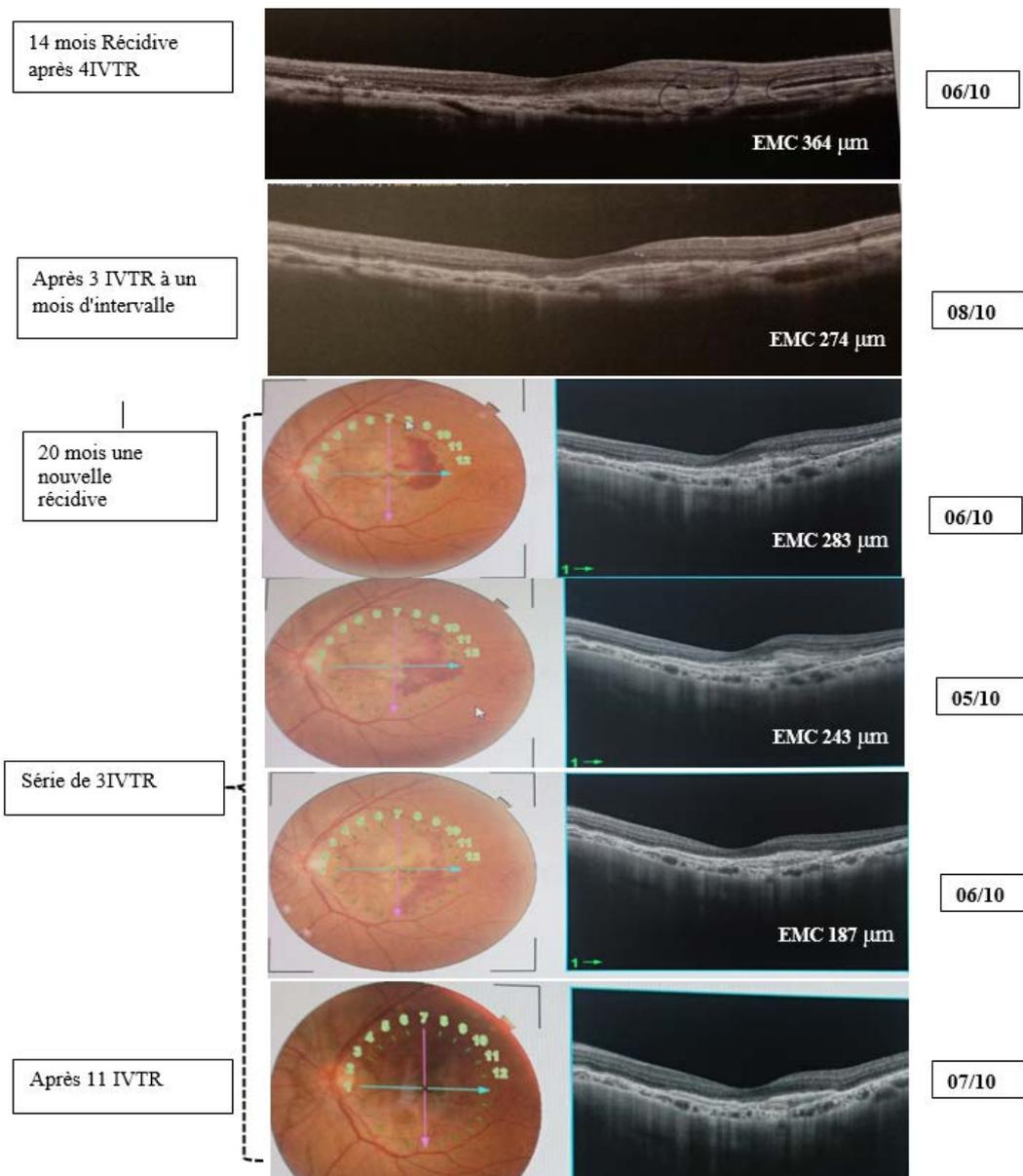


**Figure E :** récurrence néovasculaire avec reprise des signes exsudatifs. CHU Constantine

Après une série de deux IVTR l'acuité visuelle s'est améliorée à 09/10P2 sans aucun autre signe de récurrence ni au fond d'œil ni à l'OCT maculaire (figure F).



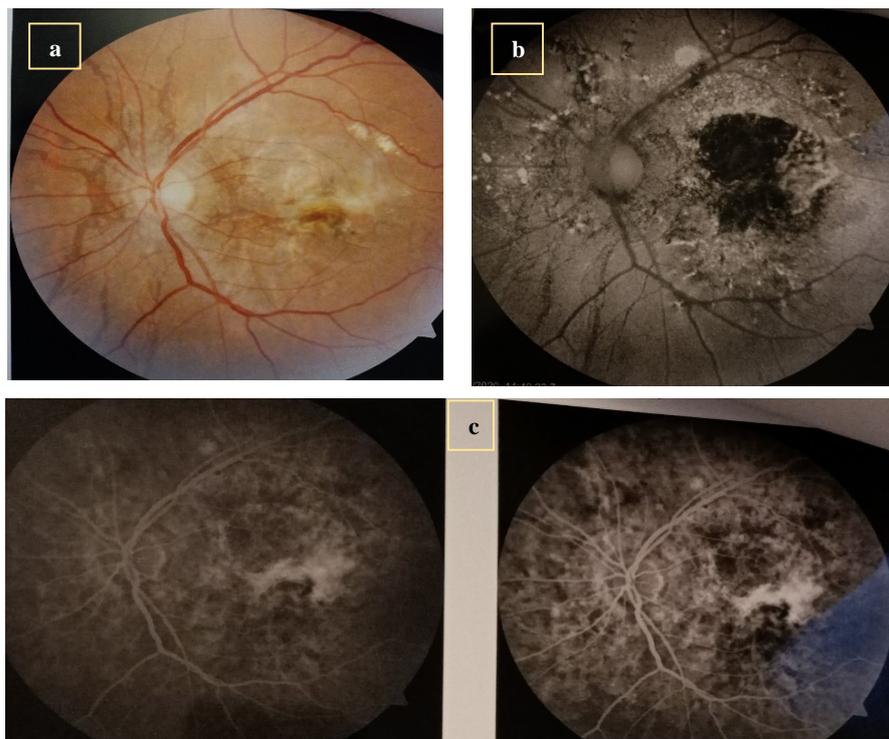
**Fig. F :** Disparition des signes exsudatifs avec présence de fibrose. CHU Constantine



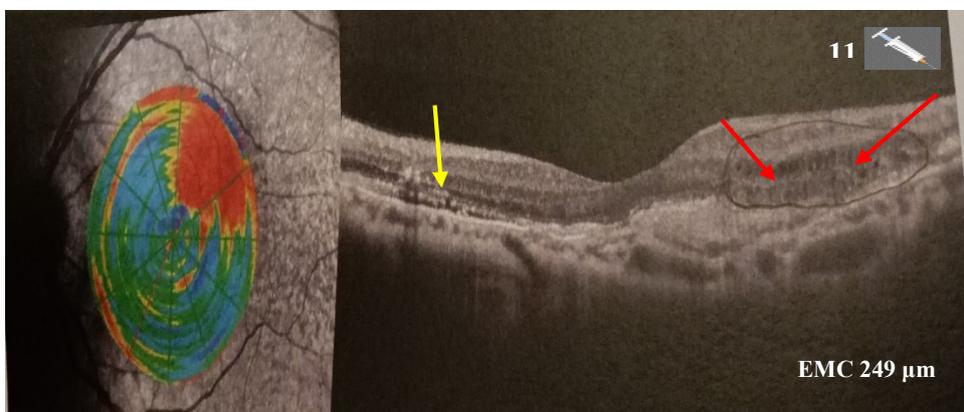
**Fig. G** : Follow-up des différentes récurrences au cours de la 2<sup>ème</sup> année. Service Ophtalmologie/CHU Constantine via l'OCT swept source DRI TRITON TOPCON.

La dernière angiographie à la fluorescéine juste avant la fin de l'étude ; a mis en évidence des lésions cicatricielles maculaires pigmentées sans diffusion aux deux yeux (figure H).

Quelques jours avant la fin de l'étude, la patiente s'est présentée pour des métamorphopsies avec une nouvelle récurrence à l'OCT maculaire (figure I).



**Fig. H** : rétinoscopes (a), cliché en autofluorescence (b) et séquence angiographique à l'avant dernière visite de suivi. CHU Constantine.



**Fig. I** : OCT-SD : œil droit, reprise des signes exsudatifs en fin de suivi avec liquide intra rétinien (flèches rouges) et une lame de liquide sous rétinien (flèche jaune). CHU Constantine

Durant l'étude la patiente a reçu 12 IVTR au total. Le contrôle cardiovasculaire annuel de la malade ne retrouve pas de complications secondaires au PXE.

### Cas clinique N° 04:

---

*Efficacité et tolérance du Ranibizumab dans les néovaisseaux choroïdiens secondaires au pseudoxanthome élastique dans l'Est Algérien*

Patiente H.N âgée de 48 ans, enseignante de profession, a consulté chez nous pour un syndrome maculaire de l'œil gauche. Elle aurait déjà été traitée par injection intravitréenne de Ranibizumab au niveau de l'œil gauche. La dernière IVTR datant de mars 2019.

L'interrogatoire, a retrouvé une notion de malvoyance chez la sœur aînée. Pas de mariage consanguin de premier degré dans la famille.

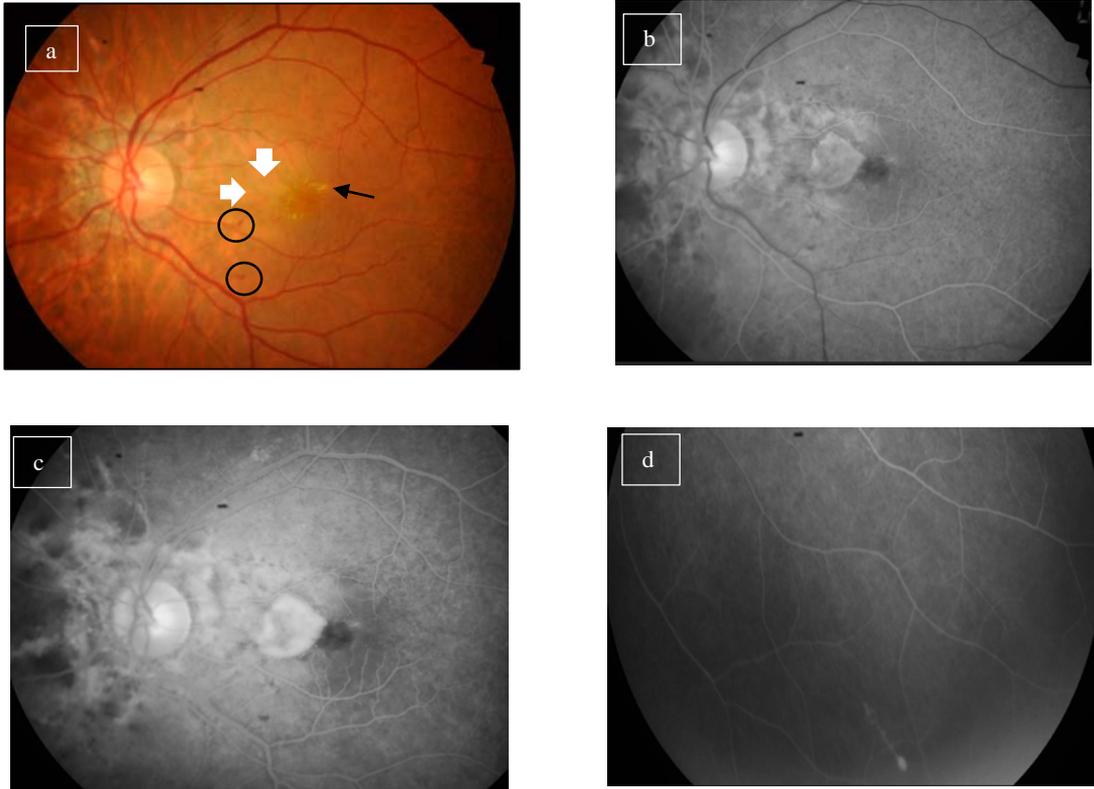
L'examen ophtalmologique à l'inclusion a retrouvé :

- Une MAVC à 1/100 > P14 œil droit, et 05/10P6 œil gauche associée à des métamorphopsies. Les segments antérieurs, le tonus oculaire étaient normaux.
- Le fond d'œil des deux yeux retrouve des stries angioïdes claires entourées de zones atrophiques, des lésions atrophiques nummulaires en nasal de la papille correspondants aux comètes. Une cicatrice fibreuse centro-maculaire avec quelques migrations pigmentaires au niveau de l'œil droit. Membrane néovasculaire juxtafovéolaire nasale avec deux petites hémorragies rétiniennes et des exsudats maculaires.

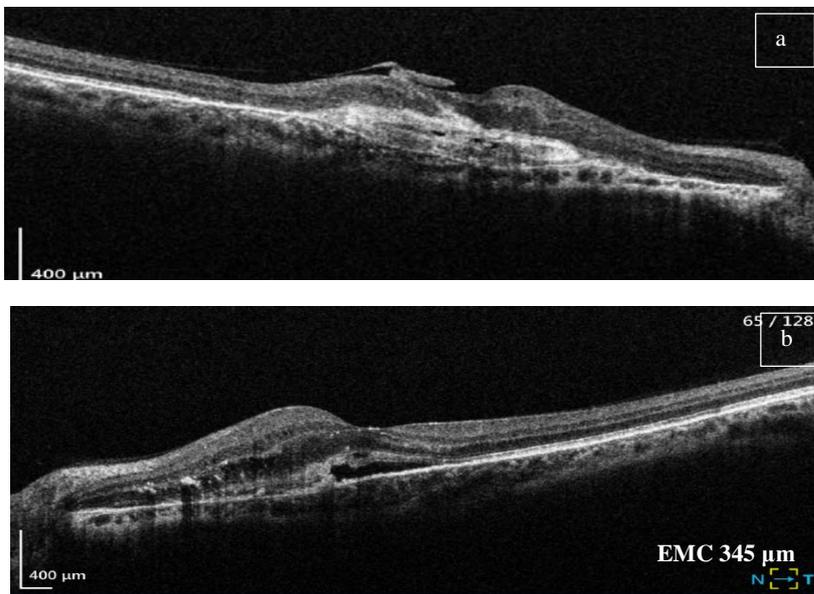
L'angiographie à la fluorescéine a confirmé le diagnostic des stries angioïdes compliquées de NVC avec une diffusion au niveau de l'œil gauche (figure A).

L'OCT-SD initial à l'inclusion a objectivé :

- Œil droit : une lésion fibreuse sans signes exsudatifs.
- Œil gauche : hyperreflectivité du complexe MB-EPR, hyper réflectivité pré-épithéliale en intermaculopapillaire, DSR à sommet hyperréfléctif, quelques points hyper réflectif avec FIR. EMC 345  $\mu$ m (figure B).



**Fig. A :** (a) Membrane néovasculaire (flèches blanches), exsudats (flèche noire) et quelques hémorragies rétiniennes (cercles noirs) ; (b, c) hyperfluorescence précoce de la membrane néovasculaire avec diffusion tardive ; (d) hyperfluorescence périphérique en rapport avec une queue de comète. CHU Constantine

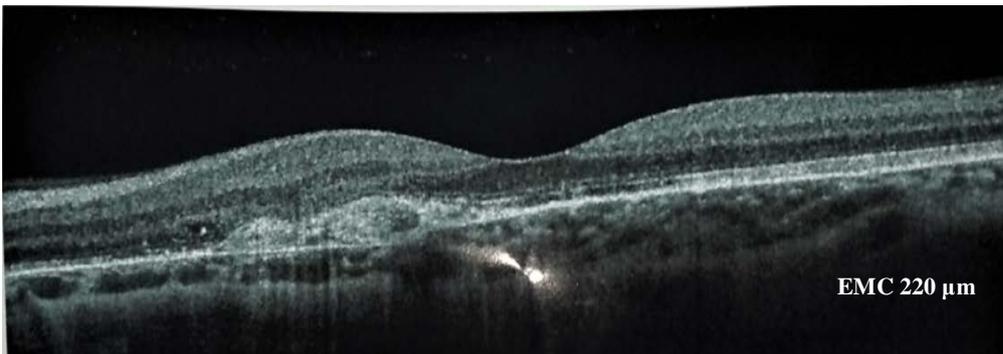


**Fig.B :** (a) œil droit : fibrose sans signes exsudatif avec MEM ; œil gauche : hyper réflectivité pré-épithéliale associée à des signes exsudatifs. CHU Constantine

L'avis de dermatologie a mis en évidence des papules jaunâtres sur la partie latérale du cou et les plis de flexion. Ce qui a confirmé le diagnostic du PXE sans avoir eu recours à la biopsie cutanée qui n'a pas été jugée nécessaire par le dermatologue.

L'avis de cardiologie était sans anomalies.

Après une série de 3IVTR à un mois d'intervalle, la MAVC était de 10/10P2 au niveau de l'œil gauche avec disparition totale des signes exsudatifs laissant la place à une cicatrice fibreuse (figure C). Elle est restée stable jusqu'à la fin de l'étude.



*Fig. C : fibrose sans exsudation. CHU Constantine*



# CONCLUSION



## CONCLUSION :

Le PXE est une affection rare, longtemps asymptomatique, dont la prévalence est estimée entre 1/25 000 et 1/100 000 sans indication géographique ou prédilection raciale [23].

Les manifestations oculaires notamment les stries angioïdes et les pattern-dystrophie [152], sont responsables de 5 % des néovaisseaux choroïdiens (NVC) chez les patients de moins de 50 ans, [3,102]. En effet cette complication néovasculaire survient entre 72 et 86 % au cours de la maladie [3–5] ; avec un risque de cécité légale; et un impact socio-économique majeur pour cette population active dont l'âge est souvent moins de 60 ans.

L'avènement des anti-VEGF, qui étaient initialement utilisés dans le traitement des NVC de la DMLA [118] et la myopie dégénérative [119] ; a changé le pronostic de cette pathologie depuis leur première utilisation dans les NVC des SA en 2006 [120].

La supériorité du Ranibizumab sur la photocoagulation au laser et la photothérapie dynamique à la vertéporfine a été confirmée par les études ANCHOR et RADIANCE [10,11]. Ainsi, il a obtenu l'AMM en 2018, suite à l'étude MINERAVA qui a évaluée l'efficacité et l'innocuité du Ranibizumab par rapport à un placebo chez les patients atteints de NVC secondaires aux étiologies rares dont les SA [12].

Jusqu'à ce jour, aucun protocole bien codifié n'a été défini pour le traitement et le suivi des NVC du PXE, qui semble être un NVC intermédiaire entre celui de la DMLA et de la myopie dégénérative (tableau .XXXII). Bien que, le taux de récurrence est élevé au cours de la première année, les traitements agressifs mensuels ont démontré une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle sur un court laps de temps puis sa détérioration à long termes. Certaines études ont même suggéré que les injections régulières d'anti-VEGF peuvent éventuellement contribuer.

à une progression plus rapide des changements fibro-atrophique, ou ne pas stopper d'avantage leurs élargissement si elles existent déjà [135,138].

Ceci laisse suggérer, un régime en *Pro re nata* individualisé selon l'activité de la maladie ; compte tenu du profil à risque de ces patients. Ce régime est conditionné par un suivi rapproché ou mensuel, basé sur l'imagerie multimodale, notamment l'OCT-A qui permet la détection et la surveillance précoce des SA [169] ; le diagnostic et suivi des NVC non exsudatifs dont l'identification est difficile même en se basant sur les symptômes, l'examen

clinique, l'AF ou l'OCT structurel [99,100]. Cette approche peut être une alternative aux injections mensuelles d'anti-VEGF.

**Tab.XXXII** : comparaison entre la néovascularisation des SA secondaires au PXE dans le cadre de notre étude avec celle de la myopie forte et la DMLA

	DMLA	MYOPIE FORTE	Notre étude (SA secondaires au PXE)
<b>Age</b>	➤ 55 ans	< 50 ans	< 50 ans
<b>Type du NVC</b>	Néovaisseau maculaire de type 1	NVC de type 2	NVC de type 2
<b>Drusen</b>	présent	absent	présent entre 40-50 ans
<b>Exsudat sec</b>	présent	absent	rarement
<b>Hémorragie</b>	présente	présente	présente
<b>Localisation du NVC</b>	dépend de la forme clinique	rétrofovéolaire	juxtafovéolaire
<b>Fréquence des signes exsudatifs</b>	dépend de la forme clinique mais plus important que les autres types de NVC DSR +FIR	Discret sauf chez le sujet âgé FIR	+ importants dans les NVC naïfs prédominance de DSR Moins importants chez les sujets + jeunes
<b>Choroïde</b>	fine	fine	fine dans la région du NVC seulement
<b>Protocoles thérapeutiques</b>	3IVT à un mois d'intervalle en traitement d'attaque + PRN ou <i>treat and extend</i> ou induction-observation-individualisation	Une première IVT+ PRN Sauf NVC énorme ou sujet âgé	dans notre étude une première IVT + PRN individualisé (selon l'activité néovasculaire à chaque visite mensuelle)
<b>Récidives</b>	peu de rémission	réduite	diminue à partir de la 2 <sup>ème</sup> année
<b>Facteurs de risque des récidives</b>	persistance de l'exsudation après 6mois de traitement mensuelle augmentation de la surface de NVC prédisposition génétique	la présence de ruptures de la MB, la PDT antérieure et l'absence d'un bord sombre au départ	présence de nombreuses ruptures pattern dystrophie cicatrice de PDT ?

La participation du patient à ce suivi ainsi que son éducation sanitaire sont primordiaux. Sur la base de notre expérience, la plupart des patients atteints de pseudoxanthome élastique sont très vigilants et se présentent rapidement après la réapparition des symptômes, ce qui aide à instaurer un traitement précoce et à optimiser les résultats.

Sur la base de nos résultats, et ceux de la littérature le Ranibizumab est une arme thérapeutique prometteuse, qui permet de stabiliser ou de maintenir la fonction visuelle qui dépend de plusieurs facteurs dont l'acuité visuelle de base et l'état des photorécepteurs. Cependant, des études approfondies, avec un suivi prolongé et un nombre plus importants de patients, sont nécessaires afin de déterminer : les autres biomarqueurs qui peuvent

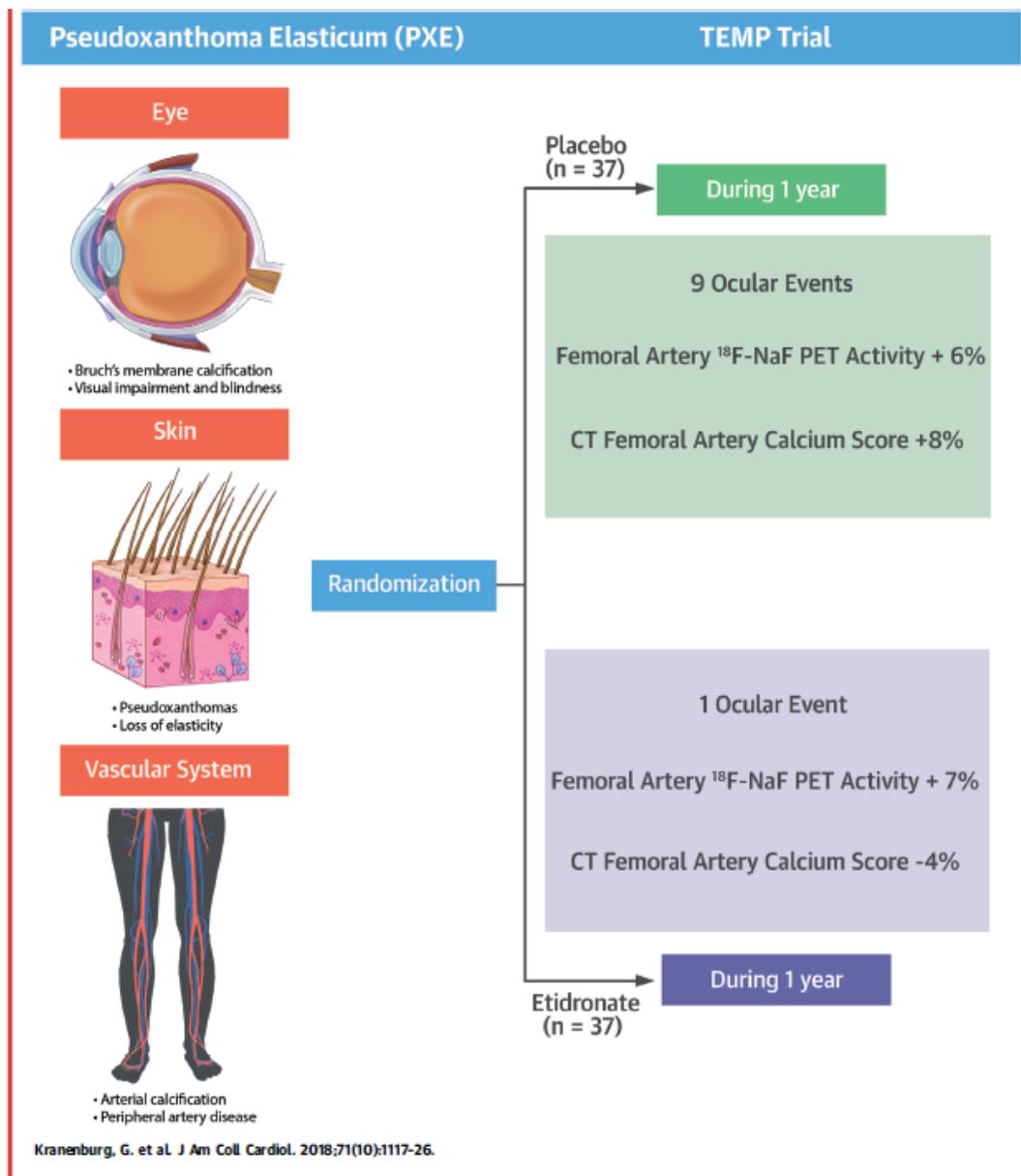
entraver la récupération visuelle, définir un protocole bien codifié et le standardiser pour cette maladie dont les thérapies futures qui visent à corriger ce trouble métabolique s'avèrent prometteuses.

**Recommandations et perspectives :**

- La réalisation d'une étude nationale multicentrique, en collaboration avec les dermatologues, internistes et généticiens afin de déterminer la vraie prévalence de cette pathologie dans notre pays, ainsi que la proposition d'un protocole thérapeutique bien codifié adapté aux particularités de cette maladie ;
- L'implication des laboratoires de génétiques est primordiale afin de déterminer les différentes mutations de la population algérienne et poser le diagnostic avant même l'apparition des autres complications ophtalmologiques et cardiovasculaires ;
- L'amélioration des plateaux techniques : informatisation des consultations via l'utilisation des logiciels adaptés qui permettent de sauvegarder les données de chaque patient, ainsi que son suivi ultérieur. Concernant les maladies rétinienne, l'imagerie multimodale est un gold standard, que chaque service d'ophtalmologie sur le territoire national doit avoir, afin d'améliorer la prise en charge des patients et éviter leurs déplacements ;
- L'acquisition des échelles pour l'évaluation de l'acuité de lecture et la vitesse de lecture qui sont les plus adaptées à la recherche scientifique ;
- La sensibilisation des patients sur l'intérêt de l'auto surveillance hebdomadaire via la grille d'Amsler ou même les applications disponibles sur les smartphones conçus pour ce type de suivi ;
- l'utilisation des échelles ou des questionnaires de la qualité de vie liée à la vision est indispensable [170]. Le développement d'un prototype adapté à notre population reste nécessaire ;
- La création d'une plateforme algérienne pour les maladies rares ou orpheline, est indispensable ; avec la collaboration :
  - des professionnels de santé et de la recherche notamment l'Association Algérienne de lutte contre la cécité (AALC);
  - des représentants d'associations de malades ;
  - des différents acteurs public ou privé ;
  - et des bénévoles.

Dont le but est de faire reconnaître les maladies rare, soutenir les recherches scientifiques dans ce domaine pour pouvoir parvenir aux traitements et soutenir les malades.

Bien que, la journée mondiale des maladies rares est célébrée depuis 2008, au dernier jour du mois de février de chaque année, l'Alliance Algérienne contre les Maladies Rares ne fut créée, qu'en 2015 par le Dr Bouras et ses collaborateurs, afin de faire entendre la voix des sujets atteints de ces pathologies. Une adhésion des différentes associations de patients, des professionnelles de la santé et des laboratoires de recherche est nécessaire pour faciliter l'accessibilité aux soins, et améliorer la prise en charge et de cette tranche de la population. Actuellement, de nouvelles perspectives thérapeutiques sont en cours d'essai, et semblent être encourageantes. Ces essais thérapeutiques sont basés sur l'utilisation du Biphosphonate (Etidronate) qui joue un rôle d'analogue de PPI, dont le déficit est responsable de 60% de calcifications ectopiques dans le PXE. En 2018, Kranenburg et *al* (2018) ont rapporté l'efficacité de l'Etidronate sur la réduction des calcifications artérielles, et la diminution de la NVC secondaire à cette pathologie, qui est survenue chez un seul patient parmi les 37 qui ont reçu 20mg/kg d'Etidronate pendant deux semaines, chaque trois mois et durant une année. Dans le groupe placebo 9/37patients ont développé une NVC ( figure 73) [171].



**Fig. 73 :** Traitement de la minéralisation ectopique secondaire au PXE. <sup>18</sup>F-NaF PET  $\frac{1}{4}$  18fluoride sodium positron emission tomography; CT  $\frac{1}{4}$  computed tomography; Events  $\frac{1}{4}$  subretinal neovascularization events; PXE  $\frac{1}{4}$  pseudoxanthoma elasticum; TEMP  $\frac{1}{4}$  Treatment of Ectopic Mineralization in Pseudoxanthoma Elasticum.

Kranenburg et al. *Etidronate for Prevention of Ectopic Mineralization.* *JACC.* VOL. 71, NO. 10, 2018

Récemment en 2020, Risseeuw et al (2020), ont adopté le même protocole que Kranenburg et al (2018) [171], pour tester l'efficacité de l'Etidronate sur la NVC associée au PXE. Ils ont trouvé que 9/35 patients dans le groupe qui a reçu l'Etidronate ont développé des NVC ;

tandis que dans le groupe qui a reçu un *Placebo* 23/35 patients ont eu cette complication [172]. Ils ont même constaté, que le groupe qui était sous Etidronate a reçu moins d'injections intravitréennes d'anti-VEGF (8 durant les 12 mois), par rapport au groupe *Placebo* qui a reçu 9 injections [172]. Cet effet antitumoral et anti-VEGF du Biphosphonate a été déjà rapporté par Santini et *al* en 2006, en plus de son utilisation dans le traitement préventif de l'ostéoporose (tableau XXXIII) [173].

**Tab.XXXIII** : Indications médicales du Biphosphonate.

Santini D, Schiavon G, Angeletti S, et al. Last generation of amino-bisphosphonates (N-BPs) and cancer angiogenesis: a new role for these drugs? *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2006;1:383–96).

### INDICATIONS

Postmenopausal women with vertebral compression fractures

Postmenopausal women with total hip bone density T-score below -2.5

Elderly men with non-traumatic fractures

Some patients with secondary osteoporosis due to corticosteroids

Paget's disease

Cancer metastatic to bone

Other bone diseases with high bone resorption

En ophtalmologie, cette molécule est connue pour ses effets secondaires inflammatoires : uvéites, sclérites et inflammations orbitaire. Elle a été utilisée par Miki et son équipe (2013) dans le traitement des NVC de la myopie forte [174]. Ils ont comparé l'effet du Biphosphonate oral sur la NVC de la myopie forte par rapport à la PDT et les anti-VEGF. Ils ont trouvé que les résultats étaient meilleurs dans le groupe traité par anti-VEGF, par rapport aux deux autres groupes qui ont été traités par la PDT et Biphosphonate en monothérapie et dont les résultats étaient équivalents. Par conséquent, ils ont suggéré, que le Biphosphonate peut être utilisé dans le traitement des NVC de la myopie forte en monothérapie afin de stabiliser l'acuité visuelle ; ou après les injections intravitréennes d'anti-VEGF afin d'en réduire le nombre [174].

Cependant, le petit nombre des patients inclus, le dosage du Biphosphonate qui n'était pas le même : 35mg/ semaine pendant deux ans dans l'étude Miki et *al* (2013) et 20mg/kg/

deux semaine, chaque trois mois pendant un an dans le protocole de Risseeuw et *al* (2020) ; la surestimation de la NVC dans le travail de Risseeuw et *al* (2020) qui se sont basés sur les calcifications vasculaires comme critère d'inclusion ; ne permettent de généraliser leurs conclusion [172,174]. D'où l'intérêt des essais et recherches supplémentaires plus poussés afin de déterminer les effets de cette molécule sur la membrane de Bruch à long terme, vu qu'elle peut constituer une voie d'avenir moins couteuse pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens. En attendant, d'autres alternatives thérapeutiques nous proposons le présent algorithme pour la prise en charge des patients présentant des NVC compliquant des stries angioïdes (figure 74).

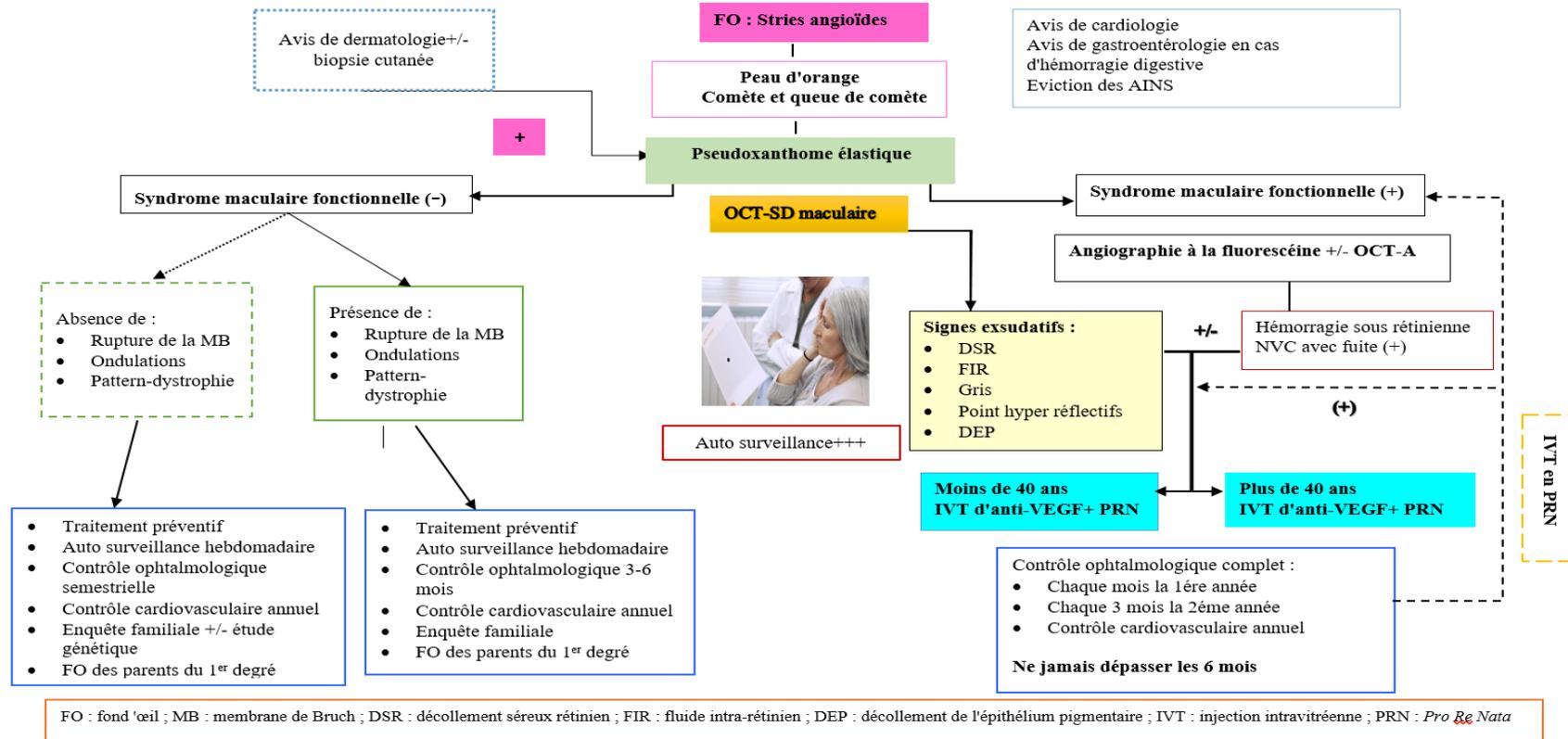


Fig. 74 : Conduite à tenir devant des stries angioides secondaires au pseudoxanthome élastique compliqué ou pas de néovascularisation.





# **BIBLIOGRAPHIE**



## BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Finger Rp, Charbel Issa P, Ladewig Ms, Götting C, Szliska C, Scholl Hpn, Et Al. Pseudoxanthoma Elasticum: Genetics, Clinical Manifestations And Therapeutic Approaches. *Surv Ophthalmol* 2009;54:272–85. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.12.006>.
- [2] Marconi B, Bobyr I, Campanati A, Molinelli E, Consales V, Brisigotti V, Et Al. Pseudoxanthoma Elasticum And Skin: Clinical Manifestations, Histopathology, Pathomechanism, Perspectives Of Treatment. *Intractable Rare Dis Res* 2015;4:113–22. <https://doi.org/10.5582/iridr.2015.01014>.
- [3] Cohen Sy, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas Gj. Etiology Of Choroidal Neovascularization In Young Patients. *Ophthalmology* 1996;103:1241–4. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(96\)30515-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30515-0).
- [4] Liu B, Zhang X, Peng Y, Mi L, Wen F. Etiologies And Characteristics Of Choroidal Neovascularization In Young Chinese Patients. *Ophthalmologica* 2019;241:73–80. <https://doi.org/10.1159/000492133>.
- [5] Connor Pj, Juergens JI, Perry Ho, Hollenhorst Rw, Edwards Je. Pseudoxanthoma Elasticum And Angioid Streaks. A Review Of 106 Cases. *Am J Med* 1961;30:537–43. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(61\)90078-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(61)90078-X).
- [6] Rinaldi M. Intravitreal Bevacizumab For Choroidal Neovascularization Secondary To Angioid Streaks. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1422. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.10.1422>.
- [7] Maalej A, Ouederni M, Khallouli A, Gabsi S. Stries Angioïdes Compliquées De Néovaisseaux Choroïdiens Révélant Un Pseudoxanthome Elastique : Diagnostic Et Stratégie Thérapeutique. À Propos D'un Cas. *Journal Français D'ophtalmologie* 2012;35:803–8. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2012.06.013>.
- [8] Bandello F, Parodi Mb, Augustin Aj, Iacono P, Schlingemann Ro, Schmidt-Erfurth U, Et Al. Anti-Vegf. S. Karger Ag; 2010. <https://doi.org/10.1159/ISBN.978-3-8055-9530-8>.
- [9] Rosenfeld Pj, Brown Dm, Heier Js, Boyer Ds, Kaiser Pk, Chung Cy, Et Al. Ranibizumab For Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA054481>.
- [10] Brown Dm, Kaiser Pk, Michels M, Soubrane G, Heier Js, Kim Ry, Et Al. Ranibizumab Versus Verteporfin For Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA062655>.

- [11] Wolf S, Balciuniene Vj, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Et Al. Radiance: A Randomized Controlled Study Of Ranibizumab In Patients With Choroidal Neovascularization Secondary To Pathologic Myopia. *Ophthalmology* 2014;121:682-692.E2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.023>.
- [12] Lai Tyy, Staurenghi G, Lanzetta P, Holz Fg, Melissa Liew Sh, Dessel-Brethes S, Et Al. Efficacy And Safety Of Ranibizumab For The Treatment Of Choroidal Neovascularization Due To Uncommon Cause: Twelve-Month Results Of The Minerva Study. *Retina* 2018;38:1464-77. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001744>.
- [13] Mimoun G, Ebran J-M, Grenet T, Donati A, Cohen S-Y, Ponthieux A. Ranibizumab For Choroidal Neovascularization Secondary To Pseudoxanthoma Elasticum: 4-Year Results From The Pixel Study In France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:1651-60. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3685-y>.
- [14] Mazari F, Boumati. L. Efficacité De La Photothérapie Dynamique Dans Le Traitement De La Néo-Vascularisation Choroïdienne Complicant Les Stries Angioïdes 2009;1s139-1s139.
- [15] Percival Sp. Angioid Streaks And Elastorrhesis. *Br J Ophthalmol* 1968;52:297-309. <https://doi.org/10.1136/bjo.52.4.297>.
- [16] Benedict Wl. The Pathology Of Angioid Streaks In The Fundus Oculi: Chairman's Address. *Jama* 1937;109:473-5. <https://doi.org/10.1001/jama.1937.02780330001001>.
- [17] Deschweinitz Ge. Angioid Streaks In Retina. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1896;7:650-4.
- [18] Akram H, Sewell Md, Cheng Lhh. Pseudoxanthoma Elasticum. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:237-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.03.019>.
- [19] Goedbloed J. Syndrome Of Groenblad And Strandberg: Angioid Streaks In The Fundus Oculi, Associated With Pseudoxanthoma Elasticum. *Arch Ophthalmol* 1938;19:1-8. <https://doi.org/10.1001/archophth.1938.00850130013001>.
- [20] Winkelman, J. E. Winkelman, J. E.: Angioid Streaks. *Ophthalmologica* N5:84-88 (1948). N.D.
- [21] Le Saux O, Beck K, Sachsinger C, Treiber C, Göring Hhh, Curry K, Et Al. Evidence For A Founder Effect For Pseudoxanthoma Elasticum In The Afrikaner Population Of South Africa. *Hum Genet* 2002;111:331-8. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0808-1>.
- [22] Plomp As, Toonstra J, Bergen Aab, Van Dijk Mr, De Jong Ptv. Proposal For Updating The Pseudoxanthoma Elasticum Classification System And A Review Of The Clinical Findings. *Am J Med Genet A* 2010;152a:1049-58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33329>.

- [23] Georgalas I, Tservakis I, Papaconstantinou D, Kardara M, Koutsandrea C, Ladas I. Pseudoxanthoma Elasticum, Ocular Manifestations, Complications And Treatment. *Clin Exp Optom* 2011;94:169–80. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00559.x>.
- [24] Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma Elasticum: A Clinical, Pathophysiological And Genetic Update Including 11 Novel Abcc6 Mutations. *J Med Genet* 2005;42:881–92. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.030171>.
- [25] Chatziralli Ip, Saitakis G,. A Comprehensive Review From Pathophysiology To Treatment. *Retina* 2019;39:E58–9. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002661>.
- [26] Perdu J, Germain Dp. Identification Of Novel Polymorphisms In The Pm5 And Mrp1 (Abcc1) Genes At Locus 16p13.1 And Exclusion Of Both Genes As Responsible For Pseudoxanthoma Elasticum. *Hum Mutat* 2001;17:74–5. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(2001\)17:1<74::Aid-Humu14>3.0.Co;2-F](https://doi.org/10.1002/1098-1004(2001)17:1<74::Aid-Humu14>3.0.Co;2-F).
- [27] Struk B, Cai L, Zäch S, Ji W, Chung J, Lumsden A, Et Al. Mutations Of The Gene Encoding The Transmembrane Transporter Protein Abc-C6 Cause Pseudoxanthoma Elasticum. *J Mol Med* 2000;78:282–6. <https://doi.org/10.1007/S001090000114>.
- [28] Uitto J, Li Q, Jiang Q. Pseudoxanthoma Elasticum: Molecular Genetics And Putative Pathomechanisms. *J Invest Dermatol* 2010;130:661–70. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.411>.
- [29] Favre G, Laurain A, Aranyi T, Szeri F, Fulop K, Le Saux O, Et Al. The Abcc6 Transporter: A New Player In Biomineralization. *Int J Mol Sci* 2017;18. <https://doi.org/10.3390/Ijms18091941>.
- [30] Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csiszar K, Bacchelli B, Quaglino D, Et Al. Mutations In A Gene Encoding An Abc Transporter Cause Pseudoxanthoma Elasticum. *Nat Genet* 2000;25:223–7. <https://doi.org/10.1038/76102>.
- [31] Le Saux O, Bunda S, Vanwart Cm, Douet V, Got L, Martin L, Et Al. Serum Factors From Pseudoxanthoma Elasticum Patients Alter Elastic Fiber Formation In Vitro. *J Invest Dermatol* 2006;126:1497–505. <https://doi.org/10.1038/Sj.Jid.5700201>.
- [32] Letavernier E, Boudierlique E, Zaworski J, Martin L, Daudon M. Pseudoxanthoma Elasticum, Kidney Stones And Pyrophosphate: From A Rare Disease To Urolithiasis And Vascular Calcifications. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/Ijms20246353>.
- [33] Dedinszki D, Szeri F, Kozák E, Pomozi V, Tökési N, Mezei Tr, Et Al. Oral Administration Of Pyrophosphate Inhibits Connective Tissue Calcification. *Embo Molecular Medicine* 2017;9:1463–70. <https://doi.org/10.15252/Emmm.201707532>.
- [34] Vanakker Om, Martin L, Schurgers Lj, Quaglino D, Costrop L, Vermeer C, Et Al. Low Serum Vitamin K In Pxe Results In Defective Carboxylation Of Mineralization

- Inhibitors Similar To The Ggcx Mutations In The Pxe-Like Syndrome. *Lab Invest* 2010;90:895–905. <https://doi.org/10.1038/Labinvest.2010.68>.
- [35] Curcio Ca, Johnson M. Structure, Function, And Pathology Of Bruch's Membrane. *Retina Fifth Edition* 2012:465–81. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00020-5>.
- [36] Mackay Ew, Apschner A, Schulte-Merker S. Vitamin K Reduces Hypermineralisation In Zebrafish Models Of Pxe And Gaci. *Development* 2015;142:1095–101. <https://doi.org/10.1242/Dev.113811>.
- [37] Hosen Mj, Coucke Pj, Le Saux O, De Paepe A, Vanakker Om. Perturbation Of Specific Pro-Mineralizing Signalling Pathways In Human And Murine Pseudoxanthoma Elasticum. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* 2014;9:66. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-66>.
- [38] Ostéopontine. Wikipédia 2020.
- [39] Jampol Lm, Acheson R, Eagle Rc, Serjeant G, O'grady R. Calcification Of Bruch's Membrane In Angioid Streaks With Homozygous Sickle Cell Disease. *Arch Ophthalmol* 1987;105:93–8. <https://doi.org/10.1001/Archophth.1987.01060010099039>.
- [40] Ferrara N, Henzel Wj. Pituitary Follicular Cells Secrete A Novel Heparin-Binding Growth Factor Specific For Vascular Endothelial Cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851–8. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)92678-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)92678-8).
- [41] Senger Dr, Galli Sj, Dvorak Am, Perruzzi Ca, Harvey Vs, Dvorak Hf. Tumor Cells Secrete A Vascular Permeability Factor That Promotes Accumulation Of Ascites Fluid. *Science* 1983;219:983–5. <https://doi.org/10.1126/Science.6823562>.
- [42] Aiello Lp, Avery Rl, Arrigg Pg, Keyt Ba, Jampel Hd, Shah St, Et Al. Vascular Endothelial Growth Factor In Ocular Fluid Of Patients With Diabetic Retinopathy And Other Retinal Disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–7. <https://doi.org/10.1056/Nejm199412013312203>.
- [43] Miller Jw, Adamis Ap, Aiello Lp. Vascular Endothelial Growth Factor In Ocular Neovascularization And Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:37–50. [https://doi.org/10.1002/\(Sici\)1099-0895\(199703\)13:1<37::Aid-Dmr174>3.0.Co;2-K](https://doi.org/10.1002/(Sici)1099-0895(199703)13:1<37::Aid-Dmr174>3.0.Co;2-K).
- [44] Ferrara N, Gerber H-P, Lecouter J. The Biology Of Vegf And Its Receptors. *Nat Med* 2003;9:669–76. <https://doi.org/10.1038/Nm0603-669>.
- [45] Marneros Ag, Fan J, Yokoyama Y, Gerber Hp, Ferrara N, Crouch Rk, Et Al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression In The Retinal Pigment Epithelium Is Essential For Choriocapillaris Development And Visual Function. *Am J Pathol* 2005;167:1451–9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61231-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61231-X).

- [46] Tolentino M. Systemic And Ocular Safety Of Intravitreal Anti-Vegf Therapies For Ocular Neovascular Disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56:95–113. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2010.08.006>.
- [47] Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. Vegf: Once Regarded As A Specific Angiogenic Factor, Now Implicated In Neuroprotection. *Bioessays* 2004;26:943–54. <https://doi.org/10.1002/bies.20092>.
- [48] Calhoun Fp. Concerning The Site Of Angioid Streaks Of The Fundus Oculi. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1927;25:209–16.
- [49] Keith Cg. Angioid Streaks And Pseudoxanthoma Elasticum. *Br J Ophthalmol* 1956;40:480–6. <https://doi.org/10.1136/bjo.40.8.480>.
- [50] Dreyer R, Green Wr. The Pathology Of Angioid Streaks: A Study Of Twenty-One Cases. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1978;31:158–67.
- [51] Spaide Rf. Peau D'orange And Angioid Streaks: Manifestations Of Bruch Membrane Pathology. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2015;35:392–7. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000420>.
- [52] Marchese A, Parravano M, Rabiolo A, Carnevali A, Corbelli E, Cicinelli Mv, Et Al. Optical Coherence Tomography Analysis Of Evolution Of Bruch's Membrane Features In Angioid Streaks. *Eye (Lond)* 2017;31:1600–5. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.112>.
- [53] Kumudhan D, Wallace Ej, Roxburgh Std. Angioid Streaks In Identical Twins. *Br J Ophthalmol* 2004;88:837–8. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.031997>.
- [54] F. Matonti, P. Gascon, J.. Conrath. Stries Angioïdes Emc Ophtalmologie 2018:1–9.
- [55] Gills Jp. Mottled Fundus Oculi In Pseudoxanthoma Elasticum: A Report On Two Siblings. *Arch Ophthalmol* 1965;73:792. <https://doi.org/10.1001/archophth.1965.00970030794007>.
- [56] Charbel Issa P, Finger Rp, Götting C, Hendig D, Holz Fg, Scholl Hpn. Centrifugal Fundus Abnormalities In Pseudoxanthoma Elasticum. *Ophthalmology* 2010;117:1406–14. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2009.11.008>.
- [57] Chong Nhv, Keonin J, Luthert Pj, Frennesson Ci, Weingeist Dm, Wolf Rl, Et Al. Decreased Thickness And Integrity Of The Macular Elastic Layer Of Bruch's Membrane Correspond To The Distribution Of Lesions Associated With Age-Related Macular Degeneration. *Am J Pathol* 2005;166:241–51. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62248-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62248-1).
- [58] Gliem M, Zaeytijd Jd, Finger Rp, Holz Fg, Leroy Bp, Issa Pc. An Update On The Ocular Phenotype In Patients With Pseudoxanthoma Elasticum. *Front Genet* 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00014>.

- [59] Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, Et Al. Angioid Streaks, Clinical Course, Complications, And Current Therapeutic Management. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:81–9.
- [60] Nakagawa S, Yamashiro K, Tsujikawa A, Otani A, Tamura H, Ooto S, Et Al. The Time Course Changes Of Choroidal Neovascularization In Angioid Streaks. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2013;33:825–33. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31826b0bbe>.
- [61] Spaide Rf, Jaffe Gj, Sarraf D, Freund Kb, Sadda Sr, Staurenghi G, Et Al. Consensus Nomenclature For Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus On Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology* 2020;127:616–36. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2019.11.004>.
- [62] Baillif-Gostoli S, Quaranta-El Maftouhi M, Mauget-Fajÿsse M. Polypoidal Choroidal Vasculopathy In A Patient With Angioid Streaks Secondary To Pseudoxanthoma Elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1845–8. <https://doi.org/10.1007/S00417-010-1328-7>.
- [63] Gliem M, Finger Rp, Fimmers R, Brinkmann Ck, Holz Fg, Charbel Issa P. Treatment Of Choroidal Neovascularization Due To Angioid Streaks: A Comprehensive Review. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2013;33:1300–14. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3182914d2b>.
- [64] Finger Rp, Charbel Issa P, Ladewig M, Götting C, Holz Fg, Scholl Hpn. Fundus Autofluorescence In Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2009;29:1496–505. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181aade47>.
- [65] Agarwal A, Patel P, Adkins T, Gass Jdm. Spectrum Of Pattern Dystrophy In Pseudoxanthoma Elasticum. *Arch Ophthalmol* 2005;123:923–8. <https://doi.org/10.1001/archoph.123.7.923>.
- [66] Von Winning Ch, Oosterhuis Ja. A Fluorographic Study Of Reticular Patterns In The Fundus. *Am J Ophthalmol* 1974;77:491–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(74\)90460-7](https://doi.org/10.1016/0002-9394(74)90460-7).
- [67] Sawa M, Ober Md, Freund Kb, Spaide Rf. Fundus Autofluorescence In Patients With Pseudoxanthoma Elasticum. *Ophthalmology* 2006;113:814-820.E2. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2006.01.037>.
- [68] Pierro L, Brancato R, Minicucci M, Pece A. Echographic Diagnosis Of Drusen Of The Optic Nerve Head In Patients With Angioid Streaks. *Ophthalmologica* 1994;208:239–42. <https://doi.org/10.1159/000310498>.
- [69] Trélohan A, Martin L, Milea D, Bonicel P, Ebran J-M. Lésions Rétiniennes Dans Le Pseudoxanthome Elastique : 51 Cas. [/Data/Revues/01815512/V34i7/S0181551211001525/ 2011](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.001).

- [70] Gass Jdm. "Comet" Lesion: An Ocular Sign Of Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina* (Philadelphia, Pa) 2003;23:729–30. <https://doi.org/10.1097/00006982-200310000-00029>.
- [71] Gliem M, Birtel J, Müller Pl, Hendig D, Faust I, Herrmann P, Et Al. Acute Retinopathy In Pseudoxanthoma Elasticum. *Jama Ophthalmol* 2019;137:1165–73. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.2910>.
- [72] Gliem M, Hendig D, Finger Rp, Holz Fg, Charbel Issa P. Reticular Pseudodrusen Associated With A Diseased Bruch Membrane In Pseudoxanthoma Elasticum. *Jama Ophthalmol* 2015;133:581. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.117>.
- [73] Finger Rp, Wu Z, Luu Cd, Kearney F, Ayton Ln, Lucci Lm, Et Al. Reticular Pseudodrusen: A Risk Factor For Geographic Atrophy In Fellow Eyes Of Individuals With Unilateral Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* 2014;121:1252–6. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2013.12.034>.
- [74] Zweifel Sa, Imamura Y, Freund Kb, Spaide Rf. Multimodal Fundus Imaging Of Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina* 2011;31:482–91. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181f056ce>.
- [75] Neldner Kh. Pseudoxanthoma Elasticum. *Clin Dermatol* 1988;6:1–159. [https://doi.org/10.1016/0738-081x\(88\)90003-x](https://doi.org/10.1016/0738-081x(88)90003-x).
- [76] Caro I, Sher Ma, Rippey Jj. Pseudoxanthoma Elasticum And Elastosis Perforans Serpiginosa. *Drm* 1975;150:36–42. <https://doi.org/10.1159/000251388>.
- [77] Neldner Kh, Struk B. Pseudoxanthoma Elasticum. In: Royce Pm, Steinmann B, Editors. *Connective Tissue And Its Heritable Disorders*, Hoboken, Nj, Usa: John Wiley & Sons, Inc.; 2002, P. 561–83. <https://doi.org/10.1002/0471221929.ch11>.
- [78] Rossi A, Frank M, Messas E. Élastopathies Et Atteintes Vasculaires. </Data/Traites/Age/19-49684/> 2016.
- [79] Zimmo L, Rudarakanchana N, Thompson M, Hamady Ms, Cheshire Njw, Bicknell Cd. Renal Artery Aneurysm Formation Secondary To Pseudoxanthoma Elasticum. *J Vasc Surg* 2013;57:842–4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.016>.
- [80] Van Den Berg Js, Hennekam Rc, Cruysberg Jr, Steijlen Pm, Swart J, Tijmes N, Et Al. Prevalence Of Symptomatic Intracranial Aneurysm And Ischaemic Stroke In Pseudoxanthoma Elasticum. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:315–9. <https://doi.org/10.1159/000016076>.
- [81] Boutouyrie P, Germain Dp, Tropeano A-I, Laloux B, Carezzi F, Zidi M, Et Al. Compressibility Of The Carotid Artery In Patients With Pseudoxanthoma Elasticum. *Hypertension* 2001;38:1181–4. <https://doi.org/10.1161/Hy1101.096108>.
- [82] Germain Dp. Pseudoxanthoma Elasticum. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:85. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0639-8>.

- [83] Lefthériotis G, Abraham P, Le Corre Y, Le Saux O, Henrion D, Ducluzeau Ph, Et Al. Relationship Between Ankle Brachial Index And Arterial Remodeling In Pseudoxanthoma Elasticum. *J Vasc Surg* 2011;54:1390–4. <https://doi.org/10.1016/J.Jvs.2011.04.041>.
- [84] Leftheriotis G, Kauffenstein G, Hamel Jf, Abraham P, Saux Ol, Willoteaux S, Et Al. The Contribution Of Arterial Calcification To Peripheral Arterial Disease In Pseudoxanthoma Elasticum. *Plos One* 2014;9:E96003. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0096003>.
- [85] Dibi A, Mouane N, El Fahime E, Dafiri R, Bentahila A. Calcifications Vasculaires Dans Le Pseudoxanthome Elastique Chez L'enfant. *Jmv-Journal De Médecine Vasculaire* 2017;42:333–7. <https://doi.org/10.1016/J.Jdmv.2017.09.002>.
- [86] Albertyn Le, Drew Ac. Mammographically Detected Microcalcifications Due To Pseudoxanthoma Elasticum. *Australas Radiol* 1991;35:81–2. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1673.1991.Tb03000.X>.
- [87] Vanakker Om, Voet D, Petrovic M, Van Robaeys F, Leroy Bp, Coucke P, Et Al. Visceral And Testicular Calcifications As Part Of The Phenotype In Pseudoxanthoma Elasticum: Ultrasound Findings In Belgian Patients And Healthy Carriers. *Br J Radiol* 2006;79:221–5. <https://doi.org/10.1259/Bjr/20801330>.
- [88] Darriegot-Laffite C, Blanchard F, Le Goff B. Calcific Tendonitis Of The Rotator Cuff: From Formation To Resorption. *Joint Bone Spine* 2018;85:687–92. <https://doi.org/10.1016/J.Jbspin.2017.10.004>.
- [89] Hoppé E, Etienne M, Legrand E, Rutsch F, Leftheriotis G, Martin L. Prevalence Of Shoulder Calcification In Pseudoxanthoma Elasticum Patients. *Joint Bone Spine* 2018;85:777–8. <https://doi.org/10.1016/J.Jbspin.2018.03.008>.
- [90] Viljoen Dl, Beatty S, Beighton P. The Obstetric And Gynaecological Implications Of Pseudoxanthoma Elasticum. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:884–8. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1987.Tb03760.X>.
- [91] Bercovitch L, Leroux T, Terry S, Weinstock Ma. Pregnancy And Obstetrical Outcomes In Pseudoxanthoma Elasticum. *Br J Dermatol* 2004;151:1011–8. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2004.06183.X>.
- [92] Valenzano M, Corticelli A, Podestà M, Nicoletti L, Saffioti S, Derchi L. Pseudoxanthoma Elasticum And Pregnancy: A Case Report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:215–7.
- [93] Camacho M, Rengel C, López-Herrero E, Carrillo JI, Eslava Aj, Valdivielso P. Approach To The Management Of Pregnancy In Patients With Pseudoxanthoma Elasticum: A Review. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:1061–6. <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1196478>.

- [94] Lam La. Chapter 69 - Angioid Streaks. In: Ryan Sj, Sadda Sr, Hinton Dr, Schachat Ap, Sadda Sr, Wilkinson Cp, Et Al., Editors. *Retina* (Fifth Edition), London: W.B. Saunders; 2013, P. 1267–73. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00069-2>.
- [95] Issa Pc, Finger Rp, Holz Fg, Scholl Hpn. Multimodal Imaging Including Spectral Domain Oct And Confocal Near Infrared Reflectance For Characterization Of Outer Retinal Pathology In Pseudoxanthoma Elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5913–8. <https://doi.org/10.1167/Iovs.09-3541>.
- [96] Rf S, Jb J. Peripapillary Atrophy With Large Dehiscences In Bruch Membrane In Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina* 2015;35:1507–10. <https://doi.org/10.1097/Iae.0000000000000532>.
- [97] Ellabban Aa, Hangai M, Yamashiro K, Nakagawa S, Tsujikawa A, Yoshimura N. Tomographic Fundus Features In Pseudoxanthoma Elasticum: Comparison With Neovascular Age-Related Macular Degeneration In Japanese Patients. *Eye* 2012;26:1086–94. <https://doi.org/10.1038/Eye.2012.101>.
- [98] Spaide Rf, Klancnik Jm, Cooney Mj. Retinal Vascular Layers Imaged By Fluorescein Angiography And Optical Coherence Tomography Angiography. *Jama Ophthalmol* 2015;133:45–50. <https://doi.org/10.1001/Jamaophthalmol.2014.3616>.
- [99] Palejwala Nv, Jia Y, Gao Ss, Liu L, Flaxel Cj, Hwang Ts, Et Al. Detection Of Nonexudative Choroidal Neovascularization In Age-Related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* (Philadelphia, Pa) 2015;35:2204–11. <https://doi.org/10.1097/Iae.0000000000000867>.
- [100] Andreanos Kd, Rotsos T, Koutsandrea C, Kymionis Gd, Georgalas I, Ladas Id. Detection Of Nonexudative Choroidal Neovascularization Secondary To Angioid Streaks Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Eur J Ophthalmol* 2017;27:E140–3. <https://doi.org/10.5301/Ejo.5000995>.
- [101] Uitto J, Jiang Q, Váradi A, Bercovitch Lg, Terry Sf. Pseudoxanthoma Elasticum: Diagnostic Features, Classification, And Treatment Options. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014;2:567–77. <https://doi.org/10.1517/21678707.2014.908702>.
- [102] Chatziralli I, Saitakis G, Dimitriou E, Chatzirallis A, Stoungioti S, Theodossiadis G, Et Al. Angioid Streaks: A Comprehensive Review From Pathophysiology To Treatment. *Retina* 2019;39:1–11. <https://doi.org/10.1097/Iae.0000000000002327>.
- [103] Donald J, Gass M. Pathogenesis Of Disciform Detachment Of The Neuroepithelium: Vi. Disciform Detachment Secondary To Heredodegenerative, Neoplastic And Traumatic Lesions Of The Choroid. *American Journal Of Ophthalmology* 1967;63:689/117-714/142. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(67\)90031-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(67)90031-1).
- [104] Gass Jd, Clarkson Jg. Angioid Streaks And Disciform Macular Detachment In Pagets Disease (Osteitis Deformans). *Am J Ophthalmol* 1973;75:576–86. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(73\)90810-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(73)90810-6).

- [105] Mansour Am, Ansari Nh, Shields Ja, Annesley Wh, Cronin Cm, Stock El. Evolution Of Angioid Streaks. *Ophthalmologica* 1993;207:57–61. <https://doi.org/10.1159/000310407>.
- [106] Lupidi M, Muzi A, Castellucci G, Kalra G, Piccolino Fc, Chhablani J, Et Al. The Choroidal Rupture: Current Concepts And Insights. *Survey Of Ophthalmology* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.01.014>.
- [107] Spaide Rf. Choroidal Neovascularization In Younger Patients: Current Opinion In *Ophthalmology* 1999;10:177–81. <https://doi.org/10.1097/00055735-199906000-00005>.
- [108] Gelissen O, Hendrikse F, Deutman Af. A Long-Term Follow-Up Study Of Laser Coagulation Of Neovascular Membranes In Angioid Streaks. *Am J Ophthalmol* 1988;105:299–303. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(88\)90014-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(88)90014-1).
- [109] Gass Hd. *Stereoscopic Atlas Of Macular Diseases: Diagnosis And Treatment*. 4th Ed. St. Louis: Mosby; 1997.
- [110] Ozdek S, Bozan E., Gurelik G. Transpupillary Thermotherapy For The Treatment Of Choroidal Neovascularization Secondary To Angioid Streaks. *Can J Ophthalmol* 2007;42:95-100.
- [111] Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence Of Early Vascular Events After Photodynamic Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2147–54. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0604>.
- [112] M. Weber. *Rationnel Pour Les Différentes Approches Thérapeutiques : Principes Généraux. Oedemes Maculaires*. Elsevier, Paris: Elsevier Masson; 2016, P. 198–204.
- [113] Browning Ac, Amoaku Wm, Chung Ak, Ghanchi F, Harding Sp, Musadiq M, Et Al. Photodynamic Therapy For Angioid Streaks. *Ophthalmology* 2007;114:1592. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2007.03.057>.
- [114] Arias L, Pujol O, Rubio M, Caminal J. Long-Term Results Of Photodynamic Therapy For The Treatment Of Choroidal Neovascularization Secondary To Angioid Streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:753–7. <https://doi.org/10.1007/S00417-005-0131-3>.
- [115] Chan Wm, Lim T-H, Pece A, Silva R, Yoshimura N. Verteporfin Pdt For Non-Standard Indications--A Review Of Current Literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:613–26. <https://doi.org/10.1007/S00417-010-1307-Z>.
- [116] Ladas Id, Georgalas I, Rouvas Aa, Gotsis S, Karagiannis Da, Moschos M. Photodynamic Therapy With Verteporfin Of Choroidal Neovascularization In Angioid Streaks: Conventional Versus Early Retreatment. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:69–73. <https://doi.org/10.1177/112067210501500111>.

- [117] Gliem M, Finger Rp, Fimmers R, Brinkmann Ck, Holz Fg, Issa Pc. Treatment Of Choroidal Neovascularization Due To Angioid Streaks A Comprehensive Review N.D.:15.
- [118] Catt Research Group, Martin Df, Maguire Mg, Ying G, Grunwald Je, Fine Sl, Et Al. Ranibizumab And Bevacizumab For Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897–908. <https://doi.org/10.1056/Nejmoa1102673>.
- [119] Laud K, Spaide Rf, Freund Kb, Slakter J, Klancnik Jm. Treatment Of Choroidal Neovascularization In Pathologic Myopia With Intravitreal Bevacizumab. *Retina* 2006;26:960–3. <https://doi.org/10.1097/01.Iae.0000240121.28034.C3>.
- [120] Teixeira A, Moraes N, Farah Me, Bonomo Pp. Choroidal Neovascularization Treated With Intravitreal Injection Of Bevacizumab (Avastin) In Angioid Streaks. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:835–6. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0420.2006.00762.X>.
- [121] Beer Pm, Wong Sj, Hammad Am, Falk Ns, O'malley Mr, Khan S. Vitreous Levels Of Unbound Bevacizumab And Unbound Vascular Endothelial Growth Factor In Two Patients. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2006;26:871–6. <https://doi.org/10.1097/01.Iae.0000233327.68433.02>.
- [122] Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Szurman P, Aisenbrey S, Et Al. Vitreous Levels Of Bevacizumab And Vascular Endothelial Growth Factor-A In Patients With Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* 2008;115:1750–5, 1755.E1. <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2008.04.023>.
- [123] Kim Kj, Li B, Houck K, Winer J, Ferrara N. The Vascular Endothelial Growth Factor Proteins: Identification Of Biologically Relevant Regions By Neutralizing Monoclonal Antibodies. *Growth Factors* 1992;7:53–64. <https://doi.org/10.3109/08977199209023937>.
- [124] Genentech Inc. Lucentis (Ranibizumab Injection) Intravitreal Injection: Us Prescribing Information. 2013 - Recherche Google [Internet]. [Cité 13 Juin 2020].
- [125] Lucentis [Notice D'emballage]. South San Francisco, Californie: Genentech, Inc; 2018. - Recherche Google [Internet]. [Cité 13 Juin 2020]
- [126] Kaiser Pk. Antivascular Endothelial Growth Factor Agents And Their Development: Therapeutic Implications In Ocular Diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660–8. <https://doi.org/10.1016/J.Ajo.2006.05.061>.
- [127] Krzystolik Mg, Afshari Ma, Adamis Ap, Gaudreault J, Gragoudas Es, Michaud Na, Et Al. Prevention Of Experimental Choroidal Neovascularization With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody Fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338–46. <https://doi.org/10.1001/Archopht.120.3.338>.
- [128] Mordenti J, Cuthbertson Ra, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V, Et Al. Comparisons Of The Intraocular Tissue Distribution, Pharmacokinetics, And Safety

- Of 125i-Labeled Full-Length And Fab Antibodies In Rhesus Monkeys Following Intravitreal Administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536–44. <https://doi.org/10.1177/019262339902700507>.
- [129] Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical Pharmacokinetics Of Ranibizumab (Rhufabv2) After A Single Intravitreal Administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726–33. <https://doi.org/10.1167/Iovs.04-0601>.
- [130] Haughney Pc, Lowe J, Kearns A, Rusit J, Lakhani S, Damico La, Et Al. Clinical Pharmacokinetics Of Ranibizumab (Lucentistm) In Subjects With Amd. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1383–1383.
- [131] Nguyen Qd, Shah Sm, Hafiz G, Quinlan E, Sung J, Chu K, Et Al. A Phase I Trial Of An Iv-Administered Vascular Endothelial Growth Factor Trap For Treatment In Patients With Choroidal Neovascularization Due To Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1522.E1-1522.E14. <https://doi.org/10.1016/J.Ophtha.2006.05.055>.
- [132] Park Sj, Choi Y, Na Ym, Hong Hk, Park Jy, Park Kh, Et Al. Intraocular Pharmacokinetics Of Intravitreal Aflibercept (Eylea) In A Rabbit Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:2612–7. <https://doi.org/10.1167/Iovs.16-19204>.
- [133] Semoun O, Cohen Sy, Srour M, Creuzot-Garchet C, Oubraham-Mebroukine H, Kodjikian L, Et Al. Prise En Charge Individualisée Des Patients Atteints De Dmla Exsudative, Le Protocole Ioi : Injection–Observation–Individualisation. *Journal Français D’ophtalmologie* 2017;40:169–76. <https://doi.org/10.1016/J.Jfo.2016.12.003>.
- [134] Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, Sakaguchi H, Tano Y. Long-Term Results Of Intravitreal Bevacizumab Injection For Choroidal Neovascularization Secondary To Angioid Streaks. *American Journal Of Ophthalmology* 2009;148:584-590.E2. <https://doi.org/10.1016/J.Ajo.2009.04.026>.
- [135] Myung Js, Bhatnagar P, Spaide Rf, Klancnik Jm, Cooney Mj, Yannuzzi La, Et Al. Long-Term Outcomes Of Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy For The Management Of Choroidal Neovascularization In Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2010;30:748–55. <https://doi.org/10.1097/Iae.0b013e3181c596b1>.
- [136] Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, Sengul A, Bahcecioglu H. The Effect Of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Administration On Systemic Hypertension. *Eye (Lond)* 2009;23:1714–8. <https://doi.org/10.1038/Eye.2008.360>.
- [137] Avery Rl, Castellarin Aa, Steinle Nc, Dhoot Ds, Pieramici Dj, See R, Et Al. Systemic Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, And Ranibizumab. *Retina* 2017;37:1847–58. <https://doi.org/10.1097/Iae.0000000000001493>.
- [138] Finger Rp, Charbel Issa P, Hendig D, Scholl Hpn, Holz Fg. Monthly Ranibizumab For Choroidal Neovascularizations Secondary To Angioid Streaks In

Pseudoxanthoma Elasticum: A One-Year Prospective Study. *American Journal Of Ophthalmology* 2011;152:695–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.03.022>.

- [139] Tilleul J, Mimoun G, Querques G, Puche N, Zerbib J, Lalloum F, Et Al. Intravitreal Ranibizumab For Choroidal Neovascularization In Angioid Streaks: Four-Year Follow-Up. *Retina* (Philadelphia, Pa) 2016;36:483–91. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000745>.
- [140] Heier Js, Brown Dm, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser Pk, Nguyen Qd, Et Al. Intravitreal Aflibercept (Vegf Trap-Eye) In Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537–48. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2012.09.006>.
- [141] Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong Ty, Korobelnik J-F, Vitti R, Li T, Et Al. Intravitreal Aflibercept Injection In Patients With Myopic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* 2015;122:1220–7. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2015.01.025>.
- [142] Diago T. Treat And Extend Regimen With Aflibercept For Choroidal Neovascularization In Angioid Streaks. *Eye* (Lond) 2016;30:637–9. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.283>.
- [143] Vaz-Pereira S, Collaço L, De Salvo G, Van Zeller P. Intravitreal Aflibercept For Choroidal Neovascularisation In Angioid Streaks. *Eye* (Lond) 2015;29:1236–8. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.92>.
- [144] Sekfali R, Mimoun G, Cohen Sy, Querques G, Bandello F, Sacconi R, Et Al. Switching From Ranibizumab To Aflibercept In Choroidal Neovascularization Secondary To Angioid Streaks. *Eur J Ophthalmol* 2020;30:550–6. <https://doi.org/10.1177/1120672119838133>.
- [145] Touzeau O, Costantini E, Montard R, Borderie V, Laroche L. Analyses Statistiques De L'acuité Visuelle. *Emc - Ophtalmologie* 2009;6:1–7. [https://doi.org/10.1016/S0246-0343\(09\)55032-0](https://doi.org/10.1016/S0246-0343(09)55032-0).
- [146] Holladay Jt. Visual Acuity Measurements. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:287–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.01.014>.
- [147] M. Srour. Quid Du She ? Réalités Ophtalmologiques - N° 239\_Février 2017 2017:26–9.
- [148] Parodi Mb, Arrigo A, Romano F, Aragona E, Marchese A, Cicinelli Mv, Et Al. Hyperreflective Foci Number Correlates With Choroidal Neovascularization Activity In Angioid Streaks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:3314. <https://doi.org/10.1167/iops.18-24291>.
- [149] Bhatnagar P, Freund Kb, Spaide Rf, Klanchnik Jm, Cooney Mj, Ho I, Et Al. Intravitreal Bevacizumab For The Management Of Choroidal Neovascularization In Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina* (Philadelphia, Pa) 2007;27:897–902. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31809ff5df>.

- [150] Finger Rp, Charbel Issa P, Schmitz-Valckenberg S, Holz Fg, Scholl Hn. Long-Term Effectiveness Of Intravitreal Bevacizumab For Choroidal Neovascularization Secondary To Angioid Streaks In Pseudoxanthoma Elasticum. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2011;31:1268–78. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e318207d1dc>.
- [151] Finger Rp, Charbel Issa P, Ladewig M, Holz Fg, Scholl Hpn. Intravitreal Bevacizumab For Choroidal Neovascularisation Associated With Pseudoxanthoma Elasticum. *Br J Ophthalmol* 2008;92:483–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.129916>.
- [152] Battaglia Parodi M, Romano F, Marchese A, Arrigo A, Llorenç V, Cicinelli Mv, Et Al. Chassaing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:273–8. <https://doi.org/10.1007/S00417-018-4190-7>.
- [153] Gliem M, Birtel J, Herrmann P, Fimmers R, Berger M, Coch C, Et Al. Aflibercept For Choroidal Neovascularizations Secondary To Pseudoxanthoma Elasticum: A Prospective Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:311–8. <https://doi.org/10.1007/S00417-019-04551-4>.
- [154] Schmidt-Erfurth U, Waldstein Sm. A Paradigm Shift In Imaging Biomarkers In Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:1–24. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.07.007>.
- [155] Rosina C, Romano M, Cigada M, De Polo L, Staurenghi G, Bottoni F. Intravitreal Bevacizumab For Choroidal Neovascularization Secondary To Angioid Streaks: A Long-Term Follow-Up Study. *European Journal Of Ophthalmology* 2015;25:47–50. <https://doi.org/10.5301/Ejo.5000505>.
- [156] Simader C, Ritter M, Bolz M, Deák Gg, Mayr-Sponer U, Golbaz I, Et Al. Morphologic Parameters Relevant For Visual Outcome During Anti-Angiogenic Therapy Of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1237–45. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2013.12.029>.
- [157] Rf S, K L, Hf F, Jr Kj, Cb M, La Y, Et Al. Intravitreal Bevacizumab Treatment Of Choroidal Neovascularization Secondary To Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2006;26:383–90. <https://doi.org/10.1097/01.iae.0000238561.99283.0e>.
- [158] Hagstrom Sa, Ying G, Pauer Gjt, Sturgill-Short Gm, Huang J, Maguire Mg, Et Al. Vegfa And Vegfr2 Gene Polymorphisms And Response To Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Comparison Of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (Catt). *Jama Ophthalmol* 2014;132:521–7. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.109>.
- [159] Lotery Aj, Gibson J, Cree Aj, Downes Sm, Harding Sp, Rogers Ca, Et Al. Pharmacogenetic Associations With Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition In Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration In The Ivan Study. *Ophthalmology* 2013;120:2637–43. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2013.07.046>.

- [160] Writing Committee For The Uk Age-Related Macular Degeneration Emr Users Group. The Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database: Multicenter Study Of 92 976 Ranibizumab Injections: Report 1: Visual Acuity. *Ophthalmology* 2014;121:1092–101. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2013.11.031>.
- [161] Vadalà M, Pece A, Cipolla S, Monteleone C, Ricci F, Boscia F, Et Al. Angioid Streak-Related Choroidal Neovascularization Treated By Intravitreal Ranibizumab: *Retina* 2010;30:903–7. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181cafc75>.
- [162] Amoaku Wm, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, Et Al. Defining Response To Anti-Vegf Therapies In Neovascular Amd. *Eye (Lond)* 2015;29:721–31. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.48>.
- [163] Riedl S, Cooney L, Grechenig C, Sadeghipour A, Pablik E, Seaman Jw, Et Al. Topographic Analysis Of Photoreceptor Loss Correlated With Disease Morphology In Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2020;40:2148–57. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002717>.
- [164] Kumar N, Mrejen S, Fung At-C, Marsiglia M, Loh Bk, Spaide Rf. Retinal Pigment Epithelial Cell Loss Assessed By Fundus Autofluorescence Imaging In Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:334–41. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2012.07.076>.
- [165] Campa C. Effect Of Vegf And Anti-Vegf Compounds On Retinal Pigment Epithelium Permeability: An In Vitro Study. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:690–6. <https://doi.org/10.5301/Ejo.5000248>.
- [166] Parisi L, Fuhrer R, Zinkernagel M, Enzmann V. Ranibizumab And Bevacizumab But Not Aflibercept Inhibit Proliferation Of Primary Human Retinal Pigment Epithelium In Vitro. *Oph* 2019;241:137–42. <https://doi.org/10.1159/000490430>.
- [167] Lekha T, Prasad Hn, Sarwate Rn, Patel M, Karthikeyan S. Intravitreal Bevacizumab For Choroidal Neovascularization Associated With Angioid Streaks: Long-Term Results. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017;24:136–42. [https://doi.org/10.4103/Meajo.Meajo\\_17\\_17](https://doi.org/10.4103/Meajo.Meajo_17_17).
- [168] Radner W. Reading Charts In Ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:1465–82. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3659-0>.
- [169] Falfoul Y, El Matri K, Zaafrane N, Hassairi A, Chebil A, El Matri L. Contribution Of Oct Angiography In Angioid Streaks. *J Fr Ophtalmol* 2021;44:209–17. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.04.056>.
- [170] Mangione Cm, Lee Pp, Gutierrez Pr, Spritzer K, Berry S, Hays Rd, Et Al. Development Of The 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1050–8. <https://doi.org/10.1001/archoph.119.7.1050>.
- [171] Kranenburg G, De Jong Pa, Bartstra Jw, Lagerweij Sj, Lam Mg, Ossewaarde-Van Norel J, Et Al. Etidronate For Prevention Of Ectopic Mineralization In Patients With

Pseudoxanthoma Elasticum. J Am Coll Cardiol 2018;71:1117–26.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.062>.

- [172] Risseeuw S, Ossewaarde-Van Norel J, Van Buchem C, Spiering W, Imhof Sm, Van Leeuwen R. The Extent Of Angioid Streaks Correlates With Macular Degeneration In Pseudoxanthoma Elasticum. American Journal Of Ophthalmology 2020;220:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.07.022>.
- [173] Santini D, Schiavon G, Angeletti S, Vincenzi B, Gasparro S, Grilli C, Et Al. Last Generation Of Amino-Bisphosphonates (N-Bps) And Cancer Angiogenesis: A New Role For These Drugs? Recent Patents On Anti-Cancer Drug Discovery 2006;1:383–96. <https://doi.org/10.2174/157489206778776989>.
- [174] Miki A, Honda S, Nagai T, Tsukahara Y, Negi A. Effects Of Oral Bisphosphonates On Myopic Choroidal Neovascularisation Over 2 Years Of Follow-Up: Comparison With Anti-Vegf Therapy And Photodynamic Therapy. A Pilot Study. Br J Ophthalmol 2013;97:770–4. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-303007>.
- [175] WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains n.d. <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/> (accessed September 4, 2021).

# **ANNEXES**



- Ophtalmologiques : traumatisme oculaire (1) ; traitement antérieur par Bevacizumab (2) ; traitement antérieur par Ranibizumab (3) ; traitement antérieur par Corticoïde (4) ; Photothérapie dynamique (5). I\_I

Autre : (préciser)

- Généraux : pathologie cardiovasculaire (1) ; pathologie dermatologique (2) ; consanguinité ; (3) cas similaire dans la famille (4). I\_I

Autre : (préciser) :

## 2. AV avant le début du traitement :

AV de loin (avec correction) –

Œil droit: I\_I\_I\_I

Œil gauche: I\_I\_I\_I

AV de près (avec correction) Parinaud

Œil droit: I\_I\_I\_I

Œil gauche: I\_I\_I\_I

## 3. Examen à la lampe à fente :

- a. - Segment antérieur: I\_I

Normal (1) pathologique (2) (dans ce cas préciser la pathologie)

Tonus oculaire : I\_I\_I

Normotonie (1) ; Hypertonie (2)

- b. -Biomicroscopie du segment postérieur :

### Lésions élémentaires du PXE :

Œil droit (1) œil gauche (2) œil droit et gauche (3) I\_I

Stries angioides : OUI(1) NON(2) I\_I

Peau d'orange : OUI(1) NON(2) I\_I

Drusen du nerf optique : OUI(1) NON(2) I\_I

Pattern dystrophie : OUI(1) NON(2) I\_I

Les comètes périphériques et les lésions en queue de comète : OUI(1) ; NON(2)

I\_I

Autres lésions : (préciser)

**Signes exsudatifs :**

Œil droit (1) ; œil gauche (2) ; œil droit et gauche (3) I\_I

Hémorragie sous rétinienne OUI(1) ; NON(2) I\_I

Décollement séreux rétinien (DSR) OUI(1) ; NON(2) I\_I

Membrane NVC OUI(1) ; NON(2) I\_I

**4. Examens complémentaires :**

**4.1 Analyse des images OCT :**

Œil droit (1) ; œil gauche (2) ; œil droit et gauche (3) I\_I

Hyperreflectivité et épaissement du complexe membrane de Bruch-EPR OUI(1) ;  
NON(2) I\_I

Les ondulations de la membrane de Bruch (BM) BM OUI(1) ; NON(2) I\_I

Les ruptures de la MB OUI(1) ; NON(2) I\_I

Les déchirures de la MB OUI(1) ; NON(2) I\_I

Hyperreflectivité en rapport avec une NVC :

Type 1 (1) ; type (2) ; VPC (3) I\_I

Le fluide sous-rétinien (FSR) : OUI(1) ; NON(2) I\_I

Le fluide intra-rétinien (FIR) : OUI(1) ; NON(2) I\_I

Le gris : SHE	OUI(1) ; NON(2)	I_I
Epaisseur maculaire :	Œil droit :	I_I_I_I
	Œil gauche :	I_I_I_I
Fibrose :		
Rétrofovéolaire (1) ; juxtafovéolaire (2)		I_I
Atrophie :		
Moins de 250µm (1)	plus de 250µm (2)	I_I

#### **4.2 Analyse des images d'angiographie à la fluorescéine :**

Fuite :

OUI (1) ; NON (2)	I_I
-------------------	-----

Si oui préciser l'œil atteint : œil droit (1) ; œil gauche (2) ; œil droit et gauche (3) I\_I

Localisation de la membrane NVC :

Rétrofovéolaire (1) juxtafovéolaire (2) extrafovéolaire (3)	I_I
---	-----

Si oui préciser l'œil atteint : œil droit (1) ; œil gauche (2) ; œil droit et gauche (3) I\_I

#### **4.3 Autres examens complémentaires :**

Atteinte cardiaque :	OUI(1) ; NON (2)	I_I
----------------------	------------------	-----

Lésions dermatologiques:

Elastorrhexie (1) ; papules (2)	I_I
---------------------------------	-----

Résultat de la biopsie cutanée

Positive (+) (1) ; négative(-)(2)	I_I
-----------------------------------	-----

### **5. Injection de Ranibizumab**

<b>Protocole choisi :</b>	I_I
PRN standard(1) ; PRN individualisé (2)	I_I
Date de l'IVTR :	I_I_I_I_I
IVTR de 0, 05 ml : OD(1) ; OG(2); ODG (3)	I_I
Incidents peropératoire:	
Hémorragie sous conjonctivale(1) ; réaction allergique (2) ; perceptions lumineuses négatives (3).	I_I
Autres (préciser) :	

## Surveillance post IVTR

### Inclusion

#### (J3) post-IVTR

Date de l'examen : .../.../....

**1 Interrogatoire :** préciser la survenue d'éventuels effets secondaires à l'ITR ainsi que leur gravité.

**2 AV**

AV de loin de l'œil injecté I\_I\_I\_I

AV de loin de l'œil adelphe I\_I\_I\_I

**3 Examen à la lampe à fente :**

➤ Segment antérieur :

Normal (1) ; tyndall (2) ; cataracte (3) ; autres(4) I\_I

(Dans ce 4ème cas préciser la pathologie : )

Tonus oculaire I\_I\_I

Normotonie (1) ; Hypertonie (2)

➤ Biomicroscopie du segment postérieur :

Normal (1) ; Complications post-IVTR : Hémorragie rétinienne (2) ; Hémorragie intra vitréenne (3) ; endophtalmie (4) ; autres (5). I\_I

(Dans ce 5ème cas préciser la pathologie : )

## Visites de suivi mensuel post-IVTR

(Inclusion)

M1

Date de l'examen : .../.../....

**1 Interrogatoire :** préciser la survenue d'éventuels effets secondaires à l'I/TR ainsi que leur gravité.

**2 AV**

AV de loin de l'œil injecté I\_I\_I\_I

AV de loin de l'œil adelphe I\_I\_I\_I

AV de près de l'œil injecté I\_I\_I\_I

AV de près de l'œil adelphe I\_I\_I\_I

**2 Examen à la lampe à fente :**

➤ Segment antérieur :

Normal (1) ; tyndall (2) ; cataracte (3) ; autres(4) I\_I

(Dans ce 4ème cas préciser la pathologie : )

Tonus oculaire I\_I\_I

Normotonie (1) ; Hypertonie (2)

➤ Biomicroscopie du segment postérieur :

Normal (1) ; Complications post-IVTR : Hémorragie rétinienne (2) ; Hémorragie intra vitréenne (3) ; endophtalmie (4) ; autres (5). I\_I

(Dans ce 5ème cas préciser la pathologie : )

**3. Interpretation de l'OCT :**

Epaisseur fovéolaire moyenne en µm OD I\_I\_I\_I ; OG I\_I\_I\_I

NVC OUI(1) ; NON(2) I\_I

Le fluide sous-rétinien (FSR) OUI(1) ; NON(2) I\_I

Le fluide intra-rétinien (FIR) OUI(1) ; NON(2) I\_I

Le gris : SHE OUI(1) ; NON(2) I\_I

Fibrose : OUI(1) ; NON(2) I\_I

Atrophie : OUI(1) ; NON(2) I\_I

Si oui préciser Moins de 250µm ou plus de 250µm

Ligne ellipsoïde visible

Complètement visible (1) ; partiellement visible (2) ; invisible (3). I\_I

**4. Angiographie à la fluorescéine : (si elle a été faite)**

Fuite OUI(1) NON(2) I\_I

Préciser : œil droit (1) ; œil gauche (2) ; œil droit et gauche (3) I\_I

CAT : surveillance OUI(1) NON(2) I\_I

Continuer les IVTR OUI(1) NON(2) I\_I

Si oui, préciser la date de l'IVTR : I\_I\_I\_I\_I\_I

IVTR de 0, 05 ml au niveau de : l'OD (1) ; OG (2) ; ODG (3) I\_I

Incidents peropératoire : I\_I

Hémorragie sous conjonctivale(1) ; réaction allergique (2) ; perceptions lumineuses négatives (3).

Autres (préciser) :

## Surveillance post IVTR

### Inclusion

### (J3) post-IVTR

Date de l'examen : .../.../....

**1 Interrogatoire :** préciser la survenue d'éventuels effets secondaires à l'ITR ainsi que leur gravité.

**2 AV**

AV de loin de l'œil injecté I\_I\_I\_I

AV de loin de l'œil adelphe I\_I\_I\_I

**3 Examen à la lampe à fente :**

➤ Segment antérieur :

Normal (1) ; tyndall (2) ; cataracte (3) ; autres(4) I\_I

(Dans ce 4ème cas préciser la pathologie : )

Tonus oculaire I\_I\_I

Normotonie (1) ; Hypertonie (2)

➤ Biomicroscopie du segment postérieur :

Normal (1) ; Complications post-IVTR : Hémorragie rétinienne (2) ; Hémorragie intra vitréenne (3) ; endophtalmie (4) ; autres (5). I\_I

(Dans ce 5ème cas préciser la pathologie : )

## Visites de suivi mensuel post-IVTR

(Inclusion)

Mn\*

NB : n\* : indique le mois ( 2, 3, 6..Etc 48 mois)

Date de l'examen : .../.../....

Nombre d'IVTR déjà faite :

I\_I\_I

**1 Interrogatoire :** préciser la survenue d'éventuels effets secondaires à l'ITR ainsi que leur gravité.

**2 AV**

AV de loin de l'œil injecté

I\_I\_I\_I

AV de loin de l'œil adelphe

I\_I\_I\_I

AV de près de l'œil injecté

I\_I\_I\_I

AV de près de l'œil adelphe

I\_I\_I\_I

**3 Examen à la lampe à fente :**

➤ Segment antérieur :

Normal (1) ; tyndall (2) ; cataracte (3) ; autres(4)

I\_I

(Dans ce 4ème cas préciser la pathologie : )

Tonus oculaire

I\_I\_I\_I

Normotonie (1) ; Hypertonie (2)

➤ Biomicroscopie du segment postérieur :

Normal (1) ; Complications post-IVTR : Hémorragie rétinienne (2) ; Hémorragie intra vitréenne (3) ; endophtalmie (4) ; autres (5).

I\_I

(Dans ce 5ème cas préciser la pathologie : )

**4 Interprétation de l'OCT :**

Epaisseur fovéolaire moyenne en  $\mu\text{m}$  OD I\_I\_I\_I ; OG I\_I\_I\_I

NVC OUI(1) ; NON(2) I\_I

Le fluide sous-rétinien (FSR) OUI(1) ; NON(2) I\_I

Le fluide intra-rétinien (FIR) OUI(1) ; NON(2) I\_I

Le gris : SHE OUI(1) ; NON(2) I\_I

Fibrose : OUI(1) ; NON(2) I\_I

Atrophie : OUI(1) ; NON(2) I\_I

Si oui préciser Moins de  $250\mu\text{m}$  ou plus de  $250\mu\text{m}$

Ligne ellipsoïde visible

Complètement visible (1) ; partiellement visible (2) ; invisible (3). I\_I

### **5 Angiographie à la fluorescéine : (si elle a été faite)**

Fuite OUI(1) NON(2) I\_I

Préciser : œil droit (1) ; œil gauche (2) ; œil droit et gauche (3) I\_I

CAT : surveillance OUI(1) NON(2) I\_I

Continuer les IVTR OUI(1) NON(2) I\_I

Si oui, préciser la date de l'IVTR : I\_I\_I\_I\_I\_I

IVTR de 0,05 ml au niveau de : l'OD (1) ; OG (2) ; ODG (3) I\_I

Incidents peropératoire : I\_I

Hémorragie sous conjonctivale(1) ; réaction allergique (2) ; perceptions lumineuses négatives (3).

Autres (préciser) :

## Surveillance post IVTR

### Inclusion

### (J3) post-IVTR

Date de l'examen : .../.../....

**3 Interrogatoire :** préciser la survenue d'éventuels effets secondaires à l'ITR ainsi que leur gravité.

#### 4 AV

AV de loin de l'œil injecté I\_I\_I\_I

AV de loin de l'œil adelphe I\_I\_I\_I

#### 3 Examen à la lampe à fente :

➤ Segment antérieur :

Normal (1) ; tyndall (2) ; cataracte (3) ; autres(4) I\_I

(Dans ce 4ème cas préciser la pathologie : )

Tonus oculaire I\_I\_I

Normotonie (1) ; Hypertonie (2)

➤ Biomicroscopie du segment postérieur :

Normal (1) ; Complications post-IVTR : Hémorragie rétinienne (2) ; Hémorragie intra vitréenne (3) ; endophtalmie (4) ; autres (5). I\_I

(Dans ce 5ème cas préciser la pathologie : )

**ANNEXE B (consentement éclairé du patient) :**

**CONSENTEMENT ECLAIRE DU PATIENT**

(Selon la déclaration d'Helsinki\*)

**Nom et Prénom du patient :**

Acte thérapeutique : injection intravitréenne d'anti-VEGF  
( RANIBIZUMAB)

Je soussigné(e) \_\_\_\_\_,  
né(e)le \_\_\_\_\_, autorise le Dr \_\_\_\_\_ à me faire des injections  
intravitréennes de Ranibizumab .

J'atteste que le Dr \_\_\_\_\_ m'a expliqué la nature et le but de cet  
acte. Il (elle) m'a aussi informé(e) des bénéfices, risques et possibles complications  
associés à l'administration de ce médicament, de même que des possibles alternatives  
proposées.

On m'a donné la possibilité de poser des questions et une réponse à toutes mes questions  
m'a été donnée.

Je consens à l'administration du Ranibizumab jugé nécessaire sous la direction de  
l'ophtalmologiste.

\* [175]

**Date :**            /        /

**N° de la pièce d'identité**

**Signature du patient :**

# RÉSUMÉS



## **Abstract:**

**Introduction:** Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is an autosomal recessive inherited condition linked to a mutation in the ABCC6 gene. It affects two women to one man with a frequency of 1/25,000 to 1/100,000. The most serious ophthalmological complication is choroidal neovascularization (CNV), which generally occurs in young adults; its prognosis has been modified since 2006, thanks to the use of anti-VEGF agents.

The objective of this study is to evaluate under the conditions of current real-world practice, the medium and long-term effectiveness and safety of Ranibizumab 0.5 mg by intravitreal injection, in patients with active choroidal neovascularization (CNV) secondary to pseudoxanthoma elasticum (PXE).

**Methods:** A single-centre, descriptive hospital series with retrospective and prospective collection was carried out in the Ophthalmology department of the UHC of Constantine; over a period of 39.1 months. Twenty-one eyes of 15 patients over 18 years of age with active CNV due to PXE received an intravitreal injection of 0.5 mg Ranibizumab (IVTR), on a Pro Re Nata individualized regimen (PRN). Retreatment was based on: best corrected visual acuity (BCVA) and neovascular activity at each monthly visit. The main outcome measure was the percentage of patients who had improvement or stabilization of BCVA during their follow-up. Secondary endpoints were decrease or stabilization of central macular thickness (CMT), presence or absence of FA leakage, and exposure to treatment.

**Results:** Patients received an average of  $6.2 \pm 4.6$  IVTR, during 39.1 ( $\pm 16.3$ ) months of follow-up. VA gain was greater than 3 lines in 14.3% of eyes, stabilization between -2 and +2 lines in 47.6% eyes, and loss of more than 3 lines in 38.1% eyes. BCVA at the end of follow-up was stable or improved in 61.9% of eyes and worsened in 38.1% of eyes; it was correlated with the initial BCVA (Rho = 0.77; P = 0.000) and the integrity of the ellipsoid line (Rho = -0.76; P = 0.000). The reduction in final CMT was greater than 10% of baseline CMT in 76.2% of eyes, with a variation of  $-69.6 \pm 72.5 \mu\text{m}$  (P=0.7) at end of follow-up. The mean change in CMT was greater in the naive  $-113.69 \mu\text{m}$  subgroup and  $101.62 \mu\text{m}$  in the pre-treated subgroup. 38.1% of eyes had a leak on fluorescein angiography and 61.9% of eyes had inactive CNV at the end of follow-up. No serious side effects were recorded.

**Conclusion:** Ranibizumab is a promising therapeutic weapon in the management of CNV associated with PXE. Which helps to stabilize or maintain visual function that depends on several factors including basic visual acuity and the state of photoreceptors.

**Keywords:** pseudoxanthoma elasticum, anti-VEGF, choroidal neovascularization.

## الملخص

**المقدمة:** الورم الأصفر الكاذب المرن او " الصفروم " هو مرض وراثي نادر ناتج عن طفرة في الجين " ABCC6"، يصيب امرأتين لكل رجل بمعدل 1/25000 إلى 1/100000. أخطر المضاعفات التي تمس العين هي ظهور أوعية مشيمية جديدة والتي تصيب الشباب خاصة؛ لكن بفضل استعمال مضادات " VEGF"، منذ عام 2006 تغيرت توقعات تطور هذا المرض.

الجديدة الهدف من هذا العمل هو تقييم فعالية وسلامة حقن دواء الرانيببوزوماب 0,5 ملغ في الجسم الزجاجي؛ لمعالجة الأوعية الدموية المشيمية لدى المرضى المصابين بالصفروم على المدى المتوسط والبعيد في ظل الممارسة العملية.

**المنهجية:** تم إجراء دراسة وصفية؛ ذات تحصيل رجعي ومستقبلي على مدار 39,1 شهرا لسلسلة استشفائية بمركز واحد بمصلحة طب العيون بالمستشفى الجامعي-ابن باديس-بسنطينة. تم إدماج 21 أعين لـ 15 مريضا أعمارهم فوق 18 سنة مصابين بأوعية دموية مشيمية جديدة ناتجة عن الصفروم. تلقى المصابون حقن في الجسم الزجاجي من دواء الرانيببوزوماب 0,5 ملغ تبعا لبروتوكول حسب الطلب؛ حسب الحاجة الفردية لكل حالة. إعادة العلاج كانت مرتبطة بأفضل حدة بصر مصححة نشاط الأوعية الدموية الجديدة في كل زيارة شهرية. المعيار الرئيسي للتقييم كان نسبة المرضى الذين لديهم تحسن أو استقرار لأفضل حدة بصر مصححة، أما المعايير الثانوية فكانت تعتمد على: انخفاض أو استقرار سمك البقعة المركزية للطحخة الصفراء، وجود أو اختفاء التسرب في تصوير الأوعية الدموية بالفلوريسين وكذلك التعرض للعلاج.

**النتائج:** تلقى المرضى متوسط 6,2 ± 4,6 حقنة خلال 39,1 (±16,3) شهرا من المتابعة. 14,3% من الأعين اكتسبوا أكثر من ثلاث درجات من حدة البصر، استقرار 47,6% عين بين 2 - و 2+ درجة، وفقدان أكثر من ثلاث درجات عند 38,1% من الأعين. في نهاية المتابعة 61,9% من الأعين كان لديهم تحسن أو استقرار في أفضل حدة بصر مصححة، مقابل 38,1% حالة تدهور؛ وكانت مرتبطة بحدّة النظر المصححة الأولية (Rho = 0,77 ; P=000) وسلامة المستقبلات الضوئية (Rho = - 0,76; P=000). انخفاض سمك المنطقة المركزية للطحخة الصفراء أكثر من 10% من السمك الأولي عند 76,2% من الأعين، مع تغيير بين 69,6 ± 72,5 مايكرومتري في نهاية المتابعة (p= 0,7). متوسط التغيير في سمك البقعة المركزية للطحخة الصفراء كان أكبر في المجموعة السانجة (-113,69) مايكرومتري، مقابل (101,62) مايكرومتري عند المجموعة التي تلقت علاجاً مسبقاً. 38,1% من الأعين كان لديهم تسرب في تصوير الأوعية الدموية بالفلوريسين، و 61,9% أعين لديهم أوعية دموية مشيمية جديدة غير نشطة في نهاية المتابعة في حين لم يسجل أي إثر جانبي خطير.

**الخلاصة:** الرانيببوزوماب هو سلاح علاجي واعد ضد الأوعية الدموية المشيمية الجديدة الناتجة عن الصفروم، مما يساعد على الحفاظ على استقرار الوظيفة البصرية التي تعتمد أساسا على حدة البصر الأولية وحالة المستقبلات الضوئية.

**الإلفاظ الدالة:** الورم الاصفر الكاذب المرن، الرانيببوزوماب، الأوعية الدموية المشيمية الجديدة.

**BENLARIBI Meriem**

**Efficacité et tolérance du Ranibizumab dans les néovaisseaux choroïdiens secondaires au Pseudoxanthome élastique dans l'Est Algérien.**



Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Ophtalmologie

**Résumé**

**Introduction :** Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une affection héréditaire, à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène ABCC6. Elle touche deux femmes pour un homme avec une fréquence de 1/25 000 à 1/100 000. La complication ophtalmologique la plus redoutable étant la néovascularisation choroïdienne (NVC) qui survient généralement chez l'adulte jeune ; dont le pronostic a été modifié depuis 2006, grâce à l'utilisation des agents anti-VEGF.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à moyen et à long terme du Ranibizumab 0,5 mg en injection intravitréenne chez des patients atteints de PXE et présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) active.

**Matériel et méthodes :** Une série hospitalière monocentrique, descriptive à recueil rétrospective et prospective a été menée au service d'Ophtalmologie du CHU Constantine, sur une durée de 39,1 mois. Vingt-et-un yeux de 15 patients dont l'âge est supérieur à 18ans et présentant une NVC active due au PXE, ont reçu une injection intravitréenne de 0,5 mg de Ranibizumab (IVTR), selon un régime *Pro Re Nata* (PRN) individualisé. Le retraitement était basé sur : la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et l'activité néovasculaire à chaque visite mensuelle. Le principal critère de jugement était le pourcentage de patients qui ont eu une amélioration ou une stabilisation de la MAVC durant leur suivi. Les critères secondaires étaient : la diminution ou la stabilisation de l'épaisseur maculaire centrale (EMC), la présence ou l'absence d'une fuite à l'AF et l'exposition au traitement.

**Résultats :** Les patients ont reçu une moyenne de  $6,2 \pm 4,6$  IVTR, durant  $39,1 (\pm 16,3)$  mois de suivi. Le gain d'AV était supérieur à 3 lignes dans 14,3% yeux, une stabilisation entre -2 et +2 lignes dans 47,6% yeux, et une perte de plus de 3 lignes dans 38,1% yeux. La MAVC en fin de suivi était stable ou améliorée dans 61,9% yeux et aggravée dans 38,1% yeux ; elle était corrélée à la MAVC initiale ( $Rho = 0,77$  ;  $P = 0,000$ ) et l'intégrité de la ligne ellipsoïde ( $Rho = -0,76$  ;  $P = 0,000$ ). La réduction de l'EMC finale était de plus de 10% de l'EMC de base dans 76,2% yeux, avec une variation de  $-69,6 \pm 72,5 \mu m$  ( $P = 0,7$ ) en fin de suivi. La moyenne de variation de l'EMC était plus importante dans le sous-groupe naïf  $-113,69 \mu m$  et  $101,62 \mu m$  chez le sous-groupe prétraité. 38,1% yeux avaient une fuite à l'angiographie à la fluorescéine et 61,9% yeux avaient un NVC inactif en fin de suivi. Aucun effet secondaire grave n'a été enregistré.

**Conclusion :** Le Ranibizumab est une arme thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des NVC associés au PXE. Qui permet de stabiliser ou de maintenir la fonction visuelle qui dépend de plusieurs facteurs dont l'acuité visuelle de base et l'état des photorécepteurs.

**Mots-clés :** Pseudoxanthome élastique, Ranibizumab, néovascularisation choroïdienne.

**Directrice de thèse :** Professeur TIAR Malika – Université d'Alger-  
Année universitaire 2020-2021

