Published in final edited form as:

J Fr Ophtalmol. 2008 January ; 31(1): 111–125.

Dégénérescence Maculaire Liée à l' âge et Risque d' Accident Vasculaire Cérébral

Pr Valérie Biousse^{1,2}, Pr Marie-Germaine Bousser³, and Pr Alain Gaudric⁴

¹Service de Neurologie, Emory University, Atlanta, GA, USA

²Service d'Ophtalmologie, Emory University, Atlanta, GA, USA

³Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France

⁴Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France

Abstract

La dégénérescence maculaire liée à l' âge (DMLA) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) affectent un nombre important de sujets de plus de 40 ans à travers le monde et contribuent largement aux dépenses de la santé. Les causes de la DMLA restent mystérieuses et de nombreuses études épidémiologiques ont suggéré une association entre DMLA et facteurs de risque cardio-vasculaire associés aux AVC. Il a également été suggéré que les patients atteints de DMLA ont un risque plus important d' AVC que la population générale du même âge. Les arguments en faveur de cette association entre DMLA et AVC sont résumés dans cet article.

Abstract

Age-related macular degeneration (ARMD) and stroke are common causes of disability in subjects older than 40 years of age. The etiology of ARMD remains unknown and numerous epidemiological studies have suggested a relationship between vascular risk factors and ARMD. A direct relationship between stroke and ARMD has also been suggested. An update on the association between ARMD and stroke is discussed in this article.

Keywords

Dégénérescence maculaire liée à l' âge; Accident vasculaire cérébral; Facteurs de risque vasculaire

La dégénérescence maculaire liée à l' âge (DMLA) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) affectent un nombre important de sujets de plus de 40 ans à travers le monde. La DMLA est la première cause de baisse visuelle sévère dans cette population, tandis que les AVC sont une cause majeure de décès et de handicap [1-3]. Ces deux maladies sont associées à une mauvaise qualité de vie et contribuent largement aux dépenses de la santé [2,3]. Les causes de la DMLA restent mystérieuses et de nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que les individus ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire associés aux AVC, tels que le tabagisme et l' athérome carotidien avaient un risque plus élevé de DMLA [5-83]. De plus, certains marqueurs de l' inflammation ont été impliqués à la fois dans la DMLA et les AVC [5,8-9]. Enfin, certaines études front état chez les patients atteints de DMLA d' un risque plus important d' AVC que dans la population

générale du même âge [76]. Les arguments en faveur d'une association entre DMLA et AVC sont résumés dans cet article.

1) Difficulté des études et leur synthèse

Les relations entre DMLA et facteurs de risque vasculaire ainsi qu'entre DMLA et maladies cardiovasculaires ont été évaluées dans trois types d'études: études transversales (tableau 1) [13-36,83], études cas-témoins (tableau 2) [37-52] et études longitudinales de cohortes (tableau 3) [11,12,53-82]. Bien que de nombreuses études suggèrent que certains facteurs de risque vasculaire sont également un facteur de risque indépendant de DMLA, les résultats sont discordants et il est impossible d'en tirer des conclusions formelles [5]. Il est vraisemblable que des différences de méthodologie ou de populations étudiées sont en grande partie responsables de cette discordance. La prévalence et l'incidence des facteurs de risque vasculaire et des maladies cardio-vasculaires augmentent avec l'âge qui est aussi le facteur de risque principal de la DMLA. La prévalence des facteurs étudiés varie également en fonction du sexe, de la race et de l'origine géographique, qui doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

Il existe plusieurs types de DMLA, qui peuvent être classés de différentes façons [1,84]. Dans les études longitudinales de cohorte les plus récentes (tableau 3), le diagnostic de DMLA était fait lors de l'examen de photographies rétinienues par des examinateurs expérimentés et suivant un protocole standardisé [84-86].

De même, les facteurs de risque vasculaire sont définis de façon variable selon les études. Cette information est parfois obtenue en demandant directement aux participants s'ils ont un diabète ou une hypertension artérielle connue ou bien à partir de la liste des médicaments fournie par les participants. D'autres études recherchent systématiquement une série de facteurs de risque vasculaire lors de l'inclusion dans l'étude et lors des visites de suivi. Malheureusement, la liste des facteurs associés et les méthodes de détection sont variables d'une étude à l'autre (tableaux 1,2,3).

Enfin, les rares études examinant les relations entre maladies cardiovasculaires et DMLA fournissent très peu de détails concernant la nature des événements cardiovasculaires [13,14,16,20-22,26,30,31,35,37,39,40,41,43,45,55,58,61,73,75,76,77,79]. Un antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne est parfois mentionné, et le terme «AVC» est uniformément utilisé sans précision ni du type d'AVC (ischémique ou hémorragique), ni du type étiopathogénique d'accident ischémique (athérosclérose, embolies d'origine cardiaque, maladie des petites artères cérébrales, etc...) (tableau 4).

Bien que ces facteurs rendent la synthèse des études difficile, il semble qu'il existe une association entre DMLA et certains facteurs de risque vasculaire. En revanche, l'existence d'une relation directe entre DMLA et AVC est moins claire.

2) DMLA et AVC: une relation bidirectionnelle?

Quelques études ont étudié directement les relations entre DMLA et AVC en partant de populations ayant l'une ou l'autre de ces affections [11,13,26,31,58,61,73,76,79] et aucune de ces études n'a démontré une association constante entre ces deux affections (tableau 4).

L'étude ARIC [76] est la seule consacrée au risque d'AVC chez des patients ayant une DMLA. Après ajustement pour l'âge, le sexe et la race, les auteurs ont montré une incidence d'AVC plus importante chez les patients ayant une DMLA précoce que chez ceux sans DMLA (4,08% vs 2,14%) avec un risque relatif de 1,87 [IC 95%, 1,21-2,88]. Cette association était inchangée après ajustement pour la pression artérielle systolique, le diabète,

le tabagisme, et l'utilisation de médicaments antihypertenseurs. L'étude ARIC est une étude de population incluant plus de 10 000 personnes vivant aux Etats-Unis et dont le but principal est d'étudier la valeur de multiples paramètres et leur valeur prédictive sur le risque vasculaire. La définition et le dépistage des facteurs de risque vasculaire étaient donc rigoureux mais, à nouveau, aucun détail n'est fourni sur le type des AVC survenus chez 2,3% des sujets inclus durant les 10 ans de suivi et qui ont concerné 2,3% des sujets [76].

Les autres études [11,13,26,31,58,61,73,79] en revanche, ont toutes évalué le risque de DMLA chez des patients ayant un antécédent d'AVC clinique (tableau 4). Le diagnostic d'AVC était rétrospectif, basé sur le questionnaire dressant la liste des antécédents médicaux au moment de l'inclusion dans l'étude. Seules deux études ont trouvé une association entre antécédent d'AVC et la survenue de DMLA [13,73]. L'étude NHANES I [13], une étude transversale publiée en 1988 et incluant 3082 sujets dont 178 avaient une DMLA, a trouvé une fréquence de DMLA significativement plus élevée dans le groupe de 12 patients ayant un antécédent d'AVC (4,64 [IC 95% 1,41-15,65], mais avec un très large intervalle de confiance. Parmi les grandes études de cohorte plus récentes, publiées au cours des 10 dernières années, seule la Blue Mountains Study [73] effectuée chez 2335 Australiens, dont 77 (3%) avaient eu un AVC, et suivis durant 10 ans, a trouvé une fréquence plus élevée de DMLA précoce et tardive (293 sujets) dans le groupe de patients ayant un antécédent d'AVC (tableau 4). Comme pour l'étude NHANES I, cette association reste faible en raison du petit nombre de patients (77) ayant eu un AVC. Les autres études de cohorte, incluant les études américaines Beaver Dam Eye Study [58,61], cardiovascular Health Study [79], et Women's Health Initiative Study [31], l'étude française POLA (26), et l'étude trois continents [11] groupant les résultats de la Beaver Dam Eye Study, la Blue Mountains Study et la Rotterdam Study n'ont pas trouvé d'association indépendante entre antécédent d'AVC et DMLA.

Les hypersignaux de la substance blanche sur l'IRM cérébrale (en séquence T2) sont fréquents dans la population de plus de 50 ans et sont associés à de nombreux facteurs de risque vasculaire, dont l'hypertension artérielle. Ces anomalies de la substance blanche représentent un marqueur infraclinique de maladie des petits vaisseaux cérébraux et sont associés au risque d'AVC [87]. Une analyse de la Cardiovascular Health Study [79] a montré que les signes précoces de DMLA étaient associés avec la présence d'hypersignaux de la substance blanche (1,50 [IC 95%, 1,05-2,16]), alors qu'à l'inverse aucune association n'a été trouvée dans l'étude ARIC [76].

3) DMLA et AVC: des facteurs de risque vasculaire communs?

L'existence d'une association entre facteurs de risque vasculaire des AVC et la DMLA a été initialement suggérée dans des études cas-témoins [37-52] et dans quelques études transversales [13-36]. Plus récemment, des études de population utilisant une définition standardisée et des méthodes de détection validées de la DMLA ont confirmé une association entre DMLA et certains facteurs de risque cardiovasculaire, mais avec à nouveau des résultats divergents selon notamment le terrain génétique, le facteur de risque étudié et le phénotype de DMLA (DMLA précoce au stade de drusen, ou DMLA tardive avec atrophie géographique, ou néovascularisation) [11,12,53-82] (tableau 3).

L'âge

Est de loin le facteur de risque principal de DMLA. De multiples études ont montré que la DMLA est rare avant l'âge de 55 ans et qu'elle est très fréquente chez les personnes de plus de 75 ans [1,2,5]. Il en est de même pour les AVC dont l'incidence augmente nettement après 55 ans, avec un âge moyen de 73 ans et un doublement de l'incidence par tranche de

10 ans [3,7]. Il n'est donc pas surprenant que les maladies cardiovasculaires surviennent fréquemment chez les patients atteints de DMLA et vice versa.

L' hypertension artérielle

Est le principal facteur de risque modifiable des AVC [3,7,88]. Avec ses effets néfastes sur la circulation choroïdienne, l' hypertension artérielle a longtemps été suspectée de jouer un rôle dans la DMLA tardive (tableaux 1,2,3). Cependant, les résultats des études de population sont très variables (tableau 3) et l' effet de l' hypertension artérielle sur la DMLA reste discuté. De plus, il n' y a aucune étude suggérant que le traitement de l' hypertension artérielle ou la baisse de la pression artérielle des sujets normotendus diminue l' incidence de la DMLA, contrairement à l' efficacité remarquable et largement démontrée de l' abaissement de la pression artérielle dans la prévention primaire et secondaire des AVC [7,88].

Le tabagisme

Est le facteur de risque vasculaire le plus constamment associé à la DMLA dans sa forme atrophique et néovasculaire [10,12,17,32,33,67,82,83] (tableaux 1,2,3). Quelques études ont démontré une corrélation entre le nombre de cigarettes mesuré en paquets-années et le risque de DMLA [17,20,26,27,42,80,82,83]. Il a même été suggéré que l' arrêt du tabagisme actif pourrait réduire l' incidence et la progression de la DMLA [11,12,83]. Cependant, ceci n' a pas été confirmé par la Beaver Dam Eye Study dans laquelle 198 patients ayant arrêté de fumer ont été suivis durant 5 ans [60]. L' incidence de DMLA dans ce groupe de patients était la même que chez ceux qui ont continué à fumer [60]. Dans l' étude Européenne EUREYE récemment publiée [83], le risque d' atrophie géographique était multiplié par 5 chez les fumeurs et le risque de DMLA néovasculaire était multiplié par 2,5. En revanche, le risque de DMLA était semblable à celui de la population générale chez les ex-fumeurs ayant arrêté de fumer depuis plus de 20 ans [83].

Parmi les possible facteurs génétiques prédisposant à la DMLA [89-91], certains polymorphismes du gène HF1 (Complement Factor H Gene), un inhibiteur de la chaîne du complément localisé sur le chromosome 1, représentent des facteurs de risque importants pour la survenue de DMLA [90]. Deux autres gènes de susceptibilité ont été récemment décrits [91]. Il est intéressant de noter que le tabagisme augmente fortement le risque de DMLA chez les sujets porteurs de certains de ces polymorphismes [91-96], renforçant l' idée d' une forte interaction entre susceptibilité génétique et facteurs environnementaux dans la survenue de la DMLA.

Le diabète et l' hyperglycémie

Ont également été incriminés dans le développement de la DMLA, principalement en raison de leurs effets sur l' épithélium pigmentaire, la membrane de Bruch et la circulation choroïdienne [1,5,6]. Néanmoins, là encore, l' association entre diabète et DMLA varie d' une étude à l' autre et n' est pas confirmée (tableaux 1,2,3). Cette association n' est que rarement étudiée car la plupart des études sur la DMLA ont exclu les patients diabétiques.

Le taux de cholestérol et l' alimentation

Ne semblent pas avoir d' influence majeure sur la survenue de DMLA. Peu d' études ont évalués ces paramètres (tableaux 1,2,3) et les résultats sont également extrêmement variables.

L' obésité et l' inactivité physique

Ont également été étudiés dans quelques études (tableaux 1,2,3). Il est possible que l' augmentation de la masse corporelle soit associée à un risque plus important de progression de la DMLA [17,18,22,23,26,31,48,56].

Il y a très peu de données concernant les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Seule d' étude AREDS [49,50] a montré que l' augmentation du taux d' homocystéine plasmatique était un faible facteur de risque indépendant de DMLA. L' étude WISE [97] n' a pas montré d' effet du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur la survenue de DMLA. L' alcool à faible dose est un facteur protecteur contre les infarctus cérébraux, tandis que l' alcoolisme chronique est un facteur de risque d' AVC [7,88]. Les études ayant étudié l' effet de la consommation d' alcool sur la survenue de DMLA ont produit des résultats variés [13,16,41,98-101], mais aucune étude n' a montré d' effet protecteur de l' alcool à faible dose sur la survenue ou la progression de la DMLA. Il n' y a aucune donnée sur le syndrome métabolique [7] et la DMLA.

Certains marqueurs de l' inflammation

Impliqués dans le risque cardiovasculaire et dans l' athérogénèse [3,9,102] joueraient également un rôle dans la DMLA [5,6,8]. Une association entre DMLA et augmentation du taux de fibrinogène plasmatique et de protéine C-réactive a été démontrée dans quelques études [22,29,41,47,50,81], mais non confirmée dans la Beaver Dam Eye Study [62], la Blue Mountains Eye Study [71] et la Cardiovascular Health Study [79] (tableaux 1,2,3).

4) DMLA et AVC: des mécanismes étiopathogéniques communs?

L' athérosclérose, responsable de 25% des infarctus cérébraux [7,103,104], jouerait un rôle dans la physiopathologie de la DMLA par ses conséquences sur la circulation choroïdienne et en raison des dépôts lipidiques au niveau de la membrane de Bruch [1,6]. De fait, une association a été mise en évidence entre marqueurs d' athérosclérose et DMLA. Ainsi, les sujets ayant des plaques athéromateuses carotidiennes, une augmentation de la rigidité carotidienne ou aortique, ou une augmentation de l' épaisseur intima-média au niveau de la carotide, ont un risque plus élevé de DMLA dans la plupart des études ayant mesuré ces paramètres [20,21,25,36,52,74]. Il n' y a en revanche aucune étude suggérant une association entre sténose carotidienne et DMLA.

L' étude ARIC a montré que le risque de maladie cardiovasculaire augmente avec la présence d' une rétinopathie qui est un bon reflet de la maladie athéromateuse [105]. Cette rétinopathie est également associée à une augmentation du risque de DMLA dans les études ARIC [24], Beaver Dam Eye Study [63], Blue Mountains Eye Study [70], mais pas dans la Rotterdam Study [74].

5) L' association entre DMLA et AVC: des conséquences thérapeutiques?

La DMLA et les maladies cardiovasculaires partageant un certain nombre de facteurs de risque vasculaires, il est logique de suggérer un traitement rigoureux lorsqu' un tel facteur de risque est identifié. Des recommandations ont ainsi été établies pour la prévention primaire [7] et secondaire [88] des AVC. Cependant, aucune étude n' a montré que baisser la pression artérielle, traiter une hyperglycémie, perdre du poids, augmenter l' activité physique, diminuer le taux d' homocystéine plasmatique ou réduire la consommation d' alcool diminuent l' incidence, ou ralentissent la progression de la DMLA. Bien que quelques études aient suggéré que la prescription de statines très efficace dans la prévention des infarctus cérébraux [88] jouerait un rôle dans la prévention de la DMLA tardive [106-109], la majorité des études de population [31,66,72,79] et une étude cas-témoins [110] n' ont pas

montré d'influence des statines sur la DMLA. Finalement, l'aspirine dont l'efficacité en prévention primaire et secondaire des infarctus cérébraux et myocardiques est bien démontrée [7,88], ne semble avoir aucune effet sur la DMLA [18]. Il n'y aucune évidence d'une augmentation du risque d'hémorragie dans la DMLA néovasculaire chez les patients prenant de l'aspirine.

L'étude Age-Related Eye Disease Study (AREDS) a démontré l'efficacité de suppléments anti-oxydants à forte dose (zinc avec vitamines C et E, et β -carotène) dans le ralentissement de la progression de la DMLA [111]. Bien qu'il ait été suggéré que les anti-oxydants puissent également diminuer le risque d'AVC, aucun essai thérapeutique n'a confirmé cette hypothèse [7,88].

Le plus logique reste donc de suivre les recommandations actuellement en place et de traiter les facteurs de risque vasculaire pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires et de prescrire des antioxydants chez les patients ayant une DMLA précoce, sachant que seul l'arrêt du tabac est susceptible de réduire l'incidence à la fois des maladies cardiovasculaires et de la DMLA. Il n'y a aucune preuve que les autres traitements préventifs des AVC diminuent ou augmentent le risque de DMLA.

6) Traitements de la DMLA et risque d'AVC?

Quelques cas d'infarctus cérébraux et d'hémorragies intracérébrales ont été rapportés chez des patients recevant des injections intraveineuses et intravitréennes d'inhibiteurs du VEGF (vascular endothelial growth factor) (tableau 5) [112-137]. Ces complications sont rares et l'existence d'une relation directe entre inhibiteurs du VEGF et AVC reste débattue. Néanmoins, ces complications ne peuvent être ignorées en raison des caractéristiques de la population atteinte de DMLA, qui est âgée et partagerait certains facteurs de risque avec les AVC [6]. De plus, il est vraisemblable que les essais cliniques aient sous-estimé les complications thrombo-emboliques des anti-VEGF en raison d'un biais de sélection des patients (les patients avec antécédents d'accidents cardio-vasculaires étaient en général exclus) [131]. Pour cette raison, la Food and Drug Administration américaine a ordonné une surveillance post-marketing des patients ayant reçu des anti-VEGF intravitréens en traitement de la DMLA.

Trois anti-VEGF sélectifs sont actuellement utilisés en injections intravitréennes pour le traitement de la DMLA néovasculaire [1]. Le pegaptanib de sodium (Macugen®) est le plus ancien et n'est utilisé qu'en injections intravitréennes pour la DMLA néovasculaire [112,113]. Le bevacizumab (Avastin®) est prescrit par voie intraveineuse en association avec une chimiothérapie pour le traitement des cancers colo-rectaux métastatiques [132]. Il a également été utilisé hors AMM en injections intraveineuses [121] et intravitréennes [122-128] dans la DMLA néovasculaire. Le ranibizumab (Lucentis®) est utilisé en injections intra-vitréennes, également pour le traitement de la DMLA néovasculaire [114-119,137]. A la différence du bevacizumab et du ranibizumab qui inhibent toutes les isoformes du VEGF, le pegaptanib ne bloque que l'isoforme 165 du VEGF. Il a été suggéré que des différences d'efficacité et de tolérance de ces traitements pourraient être expliquées par leurs propriétés pharmacologiques différentes.

Bien que les inhibiteurs du VEGF semblent relativement bien tolérés à court terme, les effets systémiques des antagonistes du VEGF prescrits de façon chronique ne sont pas très bien connus. En plus de son rôle dans la survenue d'une néovascularisation anormale, le VEGF est impliqué dans les processus de cicatrisation, croissance osseuse, vascularisation du placenta et épaissement de l'endomètre. Le VEGF est un vasodilatateur puissant et joue également un rôle important dans le développement d'une circulation collatérale lors de l'ischémie artérielle périphérique et l'ischémie du myocarde [131-134]. Il n'est donc pas

surprenant que des effets secondaires vasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde et infarctus cérébraux) aient été rapportés dans les essais thérapeutiques évaluant le bevacizumab (Avastin®) intra-veineux en tant que traitement anti-cancéreux [131,134,135].

Les injections intra-vitréennes permettent une concentration élevée d'inhibiteurs du VEGF directement au contact de la néovascularisation rétinienne et une limitation théorique de leurs effets systémique. De plus la dose d'inhibiteur du VEGF injectée dans le vitré est environ 400 fois plus faible que celle injectée par voie intraveineuse en traitement anticancéreux. Chez les sujets normaux, l'œil est relativement bien séparé de la circulation systémique. Néanmoins, une rupture de la barrière hémato-oculaire survient avec la néovascularisation secondaire à la DMLA [131], expliquant la diffusion systémique des inhibiteurs du VEGF administrés en injections intra-vitréenne [131].

En conclusion, les relations sont ténues entre ces deux affections fréquentes et liées à l'âge. Il semble bien que les AVC soient plus fréquents chez les patients ayant une DMLA mais l'inverse demeure débattu. Parmi les facteurs de risque d'AVC, seul le tabac est également un facteur de risque de DMLA. Il n'y a que très peu de données sur la DMLA dans les grandes études de prévention primaire ou secondaire des AVC, mais rien n'indique actuellement que les traitements préventifs des AVC diminuent le risque de DMLA. La responsabilité des inhibiteurs du VEGF intra-vitréens dans la survenue d'accidents cardiovasculaires reste difficile à confirmer dans cette population par définition à haut risque d'accident cardiovasculaire en raison de son âge.

Acknowledgments

Cette étude est en partie sponsorisée par une bourse de "Research to Prevent Blindness, Inc, New York, New York" (service d'Ophthalmologie, Emory University, Atlanta, GA, USA). Le Pr Biousse a reçu des honoraires du Laboratoire Pfizer, France.

References

1. de Jong PTVM. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1474–1485. [PubMed: 17021323]
2. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:173–184. [PubMed: 17057801]
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69–171. [PubMed: 17194875]
4. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:125–143. [PubMed: 10420212]
5. Klein R, Peto T, Bird A, VanNewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486–495. [PubMed: 15013873]
6. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658–663. [PubMed: 11078846]
7. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Academy of Neurology. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical

Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583–15633. [PubMed: 16675728]

8. Bok D. Evidence for an inflammatory process in age-related macular degeneration gains new support. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7053–7054. [PubMed: 15886281]
9. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294:1799–1809. [PubMed: 16219884]
10. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19:935–944. [PubMed: 16151432]
11. Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111:1280–1287. [PubMed: 15234127]
12. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697–704. [PubMed: 11297486]
13. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988;128:700–710. [PubMed: 3421236]
14. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999;106:1056–1065. [PubMed: 10366071]
15. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL, et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989;107:875–879. [PubMed: 2786410]
16. Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70:66–72. [PubMed: 1557977]
17. Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993;137:190–200. [PubMed: 8452123]
18. Hirvela H, Luukinen H, Laara E, Sc L, Laatikainen L. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology* 1996;103:871–877. [PubMed: 8643241]
19. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1193–1196. [PubMed: 8859077]
20. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:404–409. [PubMed: 7625405]
21. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3771–3777. [PubMed: 12939290]
22. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:583–587. [PubMed: 9596493]
23. Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountain Eye Study. *Austr NZ J Ophthalmol* 1999;27:197–199.
24. Klein R, Clegg L, Cooper LS, Hubbard LD, Klein BE, King WN, et al. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1203–1210. [PubMed: 10496392]
25. Cheung N, Liao D, Islam FM, Klein R, Wang JJ, Wong TY. Is early age-related macular degeneration related to carotid artery stiffness? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:430–433. [PubMed: 17035267]
26. Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH, POLA Study Group. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:237–249. [PubMed: 11471092]

27. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1455–1462. [PubMed: 11594944]
28. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, Oshima Y, Ishibashi T, et al. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:469–472. [PubMed: 12642312]
29. Dasch B, Fuhs A, Behrens T, Meister A, Wellmann J, Fobker M, et al. Inflammatory markers in age-related maculopathy: cross-sectional analysis from the Muenster Aging and Retina Study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1501–1506. [PubMed: 16286611]
30. Dasch B, Fuhs A, Meister A, Behrens T, Krause K, Pauleikhoff D, et al. Association between classic cardiovascular risk factors and age-related maculopathy (ARM). Results of the baseline examination of the Munster Aging and Retina Study (MARS). *Ophthalmologe* 2005;102:1057–1063. [PubMed: 15871022]
31. Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN, et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam Ancillary Study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:473–483. [PubMed: 17317391]
32. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. 28,000 Cases of age related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *Br J Ophthalmol* 2005;89:550–553. [PubMed: 15834082]
33. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:79–87. [PubMed: 16386980]
34. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1087–1090. [PubMed: 16774957]
35. Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J, et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology* 2007;114:732–737. [PubMed: 17187863]
36. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Cotch MF, Wong TY, Liu K, et al. Subclinical atherosclerotic cardiovascular disease and early age-related macular degeneration in a multiracial cohort: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2007;125:534–543. [PubMed: 17420374]
37. Maltzman BA, Mulvihill MN, Greenbaum A. Senile macular degeneration and risk factors: a case-control study. *Ann Ophthalmol* 1979;11:1197–1201. [PubMed: 556147]
38. Delaney WV Jr, Oates RP. Senile macular degeneration: a preliminary study. *Ann Ophthalmol* 1982;14:21–24. [PubMed: 7125436]
39. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL 3rd, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213–227. [PubMed: 6881127]
40. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986;93:552–558. [PubMed: 2425325]
41. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701–1708. [PubMed: 1281403]
42. Tamakoshi A, Yuzawa M, Matsui M, Uyama M, Fujiwara NK, Ohno Y. Smoking and neovascular form of age related macular degeneration in late middle aged males: findings from a case-control study in Japan. Research Committee on Chorioretinal Degenerations. *Br J Ophthalmol* 1997;81:901–904. Erratum in: *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 207. [PubMed: 9486034]
43. Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D, et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol* 1998;82:996–1002. [PubMed: 9893587]
44. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351–358. [PubMed: 10721957]

45. DeAngelis MM, Lane AM, Shah CP, Ott J, Dryja TP, Miller JW. Extremely discordant sib-pair study design to determine risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:575–580. [PubMed: 15078676]
46. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224–2232. [PubMed: 11097601]
47. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291:704–710. [PubMed: 14871913]
48. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd, Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533–539. [PubMed: 15808240]
49. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:201–203. [PubMed: 16387004]
50. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. C-reactive protein and homocysteine are associated with dietary and behavioral risk factors for age-related macular degeneration. *Nutrition* 2006;22:441–443. [PubMed: 16530626]
51. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007;125:671–579. [PubMed: 17502507]
52. Sato E, Fekke GT, Appelbaum EY, Menke MN, Trempe CL, McMeel JW. Association between systemic arterial stiffness and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:963–971. [PubMed: 16411106]
53. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986;104:216–219. [PubMed: 3947296]
54. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunders LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24(Suppl):335–610. [PubMed: 7444756]
55. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al. The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1977;106:33–41. [PubMed: 141882]
56. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003;121:785–792. [PubMed: 12796248]
57. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1527–1534. [PubMed: 1454318]
58. Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993;100:406–414. [PubMed: 8460013]
59. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, VandenLangenberg GM, Klein BE, Palta M. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:743–748. [PubMed: 7786215]
60. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:589–598. [PubMed: 12244027]
61. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2003;110:636–643. Corrected and republished in: *Ophthalmology* 2003; 110: 1273-1280. [PubMed: 12689879]
62. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Shankar A, Tsai MY. Systemic markers of inflammation, endothelial dysfunction, and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;140:35–44. [PubMed: 15939388]

63. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Wong TY. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol* 2004;137:435–444. [PubMed: 15013865]
64. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Danforth LG, Cruickshanks KJ. Relation of statin use to the 5-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1151–1155. [PubMed: 12912693]
65. Knudtson MD, Klein R, Klein BE. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1461–1463. [PubMed: 17077116]
66. Klein R, Knudtson MD, Klein BE. Statin Use and the Five-Year Incidence and Progression of Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007 XX.
67. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1357–1363. [PubMed: 12365915]
68. Wang JJ, Foran S, Smith W, Mitchell P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003;121:658–663. [PubMed: 12742843]
69. Wang JJ, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R. Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:104–109. [PubMed: 14693785]
70. Liew G, Kaushik S, Rochtchina E, Tan AG, Mitchell P, Wang JJ. Retinal vessel signs and 10-year incident age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113:1481–1487. [PubMed: 16828507]
71. Wu KH, Tan AG, Rochtchina E, Favaloro EJ, Williams A, Mitchell P, et al. Circulating inflammatory markers and hemostatic factors in age-related maculopathy: a population-based case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1983–1988. [PubMed: 17460250]
72. Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statins and the long-term risk of incident age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:685–687. [PubMed: 17386278]
73. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular Risk Factors and the Long-term Incidence of Age-Related Macular Degeneration The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:1143–1150. [PubMed: 17275090]
74. Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and the risk of incident age-related macular disease: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005;112:548–552. [PubMed: 15808242]
75. Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:409–418. [PubMed: 16029262]
76. Wong TY, Klein R, Sun C, Mitchell P, Couper DJ, Lai H, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Age-related macular degeneration and risk for stroke. *Ann Intern Med* 2006;145:98–106. [PubMed: 16847292]
77. Wong TY, Tikellis G, Sun C, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 2007;114:86–91. [PubMed: 17198851]
78. Grosso A, Mosley TH, Klein R, Couper DJ, Tikellis G, Wong TY. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Is early age-related macular degeneration associated with cerebral MRI changes? The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:157–159. [PubMed: 17188055]
79. Klein R, Klein BE, Marino EK, Kuller LH, Furberg C, Burke GL, et al. Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* 2003;110:25–33. [PubMed: 12511342]
80. Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209–218. [PubMed: 11157315]

81. Schaumberg DA, Christen WG, Buring JE, Glynn RJ, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2007;125:300–305. [PubMed: 17353399]
82. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996;276:1147–1151. [PubMed: 8827967]
83. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PT, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157–1163. [PubMed: 17337063]
84. The International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367–374. [PubMed: 7604360]
85. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Detection of drusen and early signs of age-related maculopathy using a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology* 1992;99:1686–1692. [PubMed: 1454343]
86. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128–1134. [PubMed: 1843453]
87. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67–74. [PubMed: 12090864]
88. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577–617. [PubMed: 16432246]
89. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–424. [PubMed: 15761121]
90. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA* 2007;297:1793–1800. [PubMed: 17456821]
91. Moshfeghi DM, Blumenkranz MS. Role of genetic factors and inflammation in age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:269–275. [PubMed: 17460581]
92. Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered* 2006;61:157–165. [PubMed: 16816528]
93. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P, et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2006;78:852–864. [PubMed: 16642439]
94. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JR, Bradley M, et al. Genetic Factors in AMD Study. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2006;90:75–80. [PubMed: 16361672]
95. Scott WK, Schmidt S, Hauser MA, Gallins P, Schnetz-Boutaud N, Spencer KL, et al. Independent effects of complement factor H Y402H polymorphism and cigarette smoking on risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1151–1156. [PubMed: 17241667]
96. DeAngelis MM, Ji F, Kim IK, Adams S, Capone A Jr, Ott J, et al. Cigarette smoking, CFH, APOE, ELOVL4, and risk of neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125:49–54. [PubMed: 17210851]

97. Haan MN, Klein R, Klein BE, Deng Y, Blythe LK, Seddon JM, et al. Hormone therapy and age-related macular degeneration. The Women's Health Initiative Sight Exam Study Arch Ophthalmol 2006;124:988–992.
98. Ritter LL, Klein R, Klein BE, Mares-Perlman JA, Jensen SC. Alcohol use and age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. Am J Ophthalmol 1995;120:190–196. [PubMed: 7639303]
99. Moss SE, Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. Ophthalmology 1998;105:789–794. [PubMed: 9593377]
100. Ajani UA, Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, Schaumberg D, Buring JE, et al. A prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. Ann Epidemiol 1999;9:172–177. [PubMed: 10192649]
101. Cho E, Hankinson SE, Willett WC, Stampfer MJ, Spiegelman D, Speizer FE, et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2000;118:681–688. [PubMed: 10815161]
102. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events. Adv Cardiol 2007;44:173–186. [PubMed: 17075207]
103. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007;115:459–467. [PubMed: 17242284]
104. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Lancet 2001;358:1134–1140. [PubMed: 11597667]
105. de Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. Cardiovasc Pathol 2007;16:14–21. [PubMed: 17218210]
106. Hall NF, Gale CR, Syddall H, Phillips DI, Martyn CN. Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. BMJ 2001;323:375–376. [PubMed: 11509429]
107. McCarty CA, Mukesh BN, Guymer RH, Baird PN, Taylor HR. Cholesterol-lowering medications reduce the risk of age-related maculopathy progression. Med J Aust 2001;175:340. [PubMed: 11665952]
108. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HR, McCulloch CE, Duncan JL. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004;137:615–624. [PubMed: 15059698]
109. McGwin G Jr, Xie A, Owsley C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. Ophthalmology 2005;112:488–494. [PubMed: 15745779]
110. Smeeth L, Cook C, Chakravarthy U, Hubbard R, Fletcher AE. A case control study of age related macular degeneration and use of statins. Br J Ophthalmol 2005;89:1171–1175. [PubMed: 16113375]
111. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. JAMA 2005;294:3101–3107. [PubMed: 16380590]
112. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805–2816. [PubMed: 15625332]
113. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology 2006;113:992–1001. [PubMed: 16647134]
114. 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;355:1419–1431. [PubMed: 17021318]

115. 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;355:1432–1444. [PubMed: 17021319]
116. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532–1542. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2007; 125: 138. [PubMed: 17101999]
117. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566–583. [PubMed: 17386270]
118. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM, Fu A. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:432–438. [PubMed: 17420694]
119. <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/healthcare-provider-letter.pdf>. Consulté le 13 juin 2007
120. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Lucentis_DHCP_01-24-2007.pdf. Consulté le 4 juin 2007
121. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:2002–2011. [PubMed: 17027972]
122. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363–372. [PubMed: 16458968]
123. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383–390. [PubMed: 16603955]
124. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495–511. [PubMed: 16770255]
125. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1–9. [PubMed: 16815245]
126. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1179–1185. [PubMed: 17544776]
127. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:439–444. [PubMed: 17420695]
128. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344–1349. [PubMed: 16854824]
129. Michels S. Is intravitreal bevacizumab (Avastin) safe ? *Br J Ophthalmol* 2006;90:1333–1334. [PubMed: 17057166]
130. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avastin_PI_apr07.pdf. Consulté le 4 juin 2007
131. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005;293:1509–1513. [PubMed: 15784876]
132. Shojaei F, Ferrara N. Antiangiogenesis to treat cancer and intraocular neovascular disorders. *Lab Invest* 2007;87:227–230. [PubMed: 17259997]
133. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438:967–974. [PubMed: 16355214]

134. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391–400. [PubMed: 15136787]
135. Ratner M. Genetech discloses safety concerns over Avastin. *Nat Biotechnol* 2004;22:1198. [PubMed: 15470443]
136. Csaky K. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration: promises and pitfalls. *Ophthalmology* 2003;110:879–881. [PubMed: 12750083]
137. Liw G, Mitchell P. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;356:747–748. [PubMed: 17301310]

Tableau 1
Principales études transversales évaluant les relations entre DMLA et facteurs de risque vasculaire

Etude [Bibliographie]	# de participants Age	Patients avec DMLA Type de DMLA (précoce ou tardive)	HTA/pression artérielle	Tabagisme	Diabète	Masse corporelle/Obésité	Autres
NHANES I [13] USA	3082 sujets ≥ 45 ans	178 Toutes DMLA	+				- Dyslipidémie
NHANES III [14] USA	8270 sujets ≥ 40 ans	777 Toutes DMLA	-	-	-		
Maryland Watermen Study [15] USA	769 sujets ≥ 30 ans	96 Toutes DMLA		+			
Copenhagen Heart Study [16] Danemark	773 sujets ≥ 43 ans	224 Toutes DMLA	-	+			
Beaver Dam Eye Study [17] USA	4771 sujets ≥ 43 ans	803 Toutes DMLA	-	+	+	(DMLA précoce)	
Oulu Study [18] Finlande	500 sujets ≥ 70 ans	205 Toutes DMLA	-	-	-	+	(hommes)
Rotterdam Eye Study [19-21] Hollande	6174 sujets ≥ 55 ans	101 Toutes DMLA	+	+	-	-	
Blue Mountains Eye Study [22,23] Australie	3654 sujets ≥ 49 ans	355 Toutes DMLA	-	+	-	+	(DMLA précoce)
Etude ARIC [24,25] USA	11 532 sujets ≥ 48 ans	596 Toutes DMLA	-		-	-	+ anomalies artérielles rétiniennes (DMLA précoce)
French Age-Related Eye Disease Study (POLA) [26] France	2184 sujets ≥ 60 ans	41 DMLA tardive	-		-	+	(DMLA tardive)
Etude VIP [27] Australie	4345 sujets ≥ 40 ans	686 Toutes DMLA		+			
Etude Hisayama [28] Japon	1482 sujets ≥ 50 ans	248 Toutes DMLA	+	-	-	-	- dyslipidémie
Etude MARS [29,30] Allemagne	873 sujets >58 ans	692 Toutes DMLA	+	+	+	+	+ augmentation LDL cholestérol + CRP + Fibrinogène
Women's Health Initiative. Etude WISE [31] USA	4288 femmes ≥ 63 ans	919 Toutes DMLA	+	+	+	+	(DMLA tardive)

Etude [Bibliographie]	# de participants Age	Patients avec DMLA Type de DMLA (précoce ou tardive)	HTA/pression artérielle	Tabagisme	Diabète	Masse corporelle/Obésité	Autres
MRC Trial [32] Angleterre	4880 sujets > 75 ans	516 Toutes DMLA		+			
Los Angeles Latino Study [33] USA, Hispaniques	5875 sujets ≥ 40 ans	576 Toutes DMLA		+			
Beijing Eye Study [34] Chine	4376 sujets ≥ 40 ans	70 Toutes DMLA	-	-	-		
Etude Medicare [35] USA	1 519 086 sujets ≥ 65 ans	134 246 DMLA précoce 32 788 DMLA tardive	+		+		
Etude MESA [36] USA 4 races (blancs, noirs, chinois, hispaniques)	5887 sujets ≥ 44 ans	248 DMLA Toutes DMLA	-	-	-	-	+ augmentation LDL cholestérol
Etude EUREYE [83] Sept pays d'Europe	4750 sujets ≥ 65 ans	158 DMLA Toutes DMLA	+				

/+/- indique une association positive et indépendante entre le paramètre étudié et la DMLA

/-/- indique l'absence d'association entre le paramètre étudié et la DMLA

La case est laissée vide en l'absence de donnée

NHANES; National Health and Nutrition Examination Survey. ARIC; Atherosclerosis Risk in Communities Study. POLA; Pathologies Oculaires Liées à l'âge VIP; Melbourne Visual Impairment Project. MARS; Munster Aging and Retina Study. WHISE; Women's Health Initiative Sight Exam Ancillary Study MESA; Multiethnic Study of Atherosclerosis. IDM; Infarctus du myocarde. AVC; Accident vasculaire cérébral.

Tableau 2
Principales études cas témoins évaluant les relations entre DMLA et facteurs de risque vasculaire

Etude	# de patients et de témoins Type de DMLA (précoce ou tardive)	Tabagisme	HTA/pression artérielle	Diabète	Masse corporelle/Obésité	Autres
Maltzman <i>et al.</i> [37] USA	30 patients / 30 témoins Toutes DMLA	-	-	-		
Delaney et Oates [38] USA	50 patients / 50 témoins Toutes DMLA	+	+			
Hyman <i>et al.</i> [39] USA	162 patients / 175 témoins Toutes DMLA	+ chez hommes	-			
Blumenkranz <i>et al.</i> [40] USA	26 patients / 23 témoins DMLA tardive	-	-	-		- Dyslipidémie
Eye Disease Case-Control Study [41] USA	421 patients / 615 témoins DMLA tardive	+	-	-	-	+ Augmentation cholestérol + Fibrinogène
Japon [42]	56 patients / 82 témoins Hommes DMLA tardive	+				
France DMLA Study [43]	1844 patients / 1844 témoins Toutes DMLA	-	+			
ARMED Risk Factors Study Group [44] USA	409 patients / 235 témoins Toutes DMLA	-	+			+ Augmentation cholestérol (DMLA tardive)
Sib-Pair Study [45] USA	73 paires de jumeaux Toutes DMLA	+	-	-	-	- Dyslipidémie
Etude AREDS [46-51] USA	776 patients / 1115 témoins Toutes DMLA	+ (DMLA tardive)	+		+ (DMLA tardive)	+ Augmentation CRP + Homocystéine
Sato <i>et al.</i> [52] USA	50 patients / 11 témoins Toutes DMLA					

[+/-] indique une association positive et indépendante entre le paramètre étudié et la DMLA

[-/-] indique l'absence d'association entre le paramètre étudié et la DMLA

La case est laissée vide en l'absence de donnée

ARMED: Age-Related Macular Degeneration.

AREDS: Age-Related Eye Disease Study

Tableau 3
Principales études longitudinales de cohorte évaluant les relations entre DMLA et facteurs de risque vasculaire

Etude	# de participants Durée de suivi	Patients avec DMLA Type de DMLA (précoce ou tardive)	Tabagisme	HTA/pression artérielle	Diabète	Masse corporelle/Obésité	Autres
Framingham Eye Study [53-55] USA	2477 sujets ≥ 52 ans	218 Toutes DMLA	-	+	-		
Seddon <i>et al.</i> [56] USA	261 patients ≥ 60 ans 4,6 ans de suivi	261 Toutes DMLA	-			+	Activité physique protège contre DMLA
Beaver Dam Eye Study [57-66] USA	3684 sujets 5-15 ans de suivi	710 Toutes DMLA	+ (DMLA précoce)	+ (DMLA tardive)	-	-	- CRP + Changements artériolaires rétinéens Activité physique protège contre DMLA
Blue Mountains Eye Study [67-73] Australie	2335 sujets ≥ 49 ans 5-10 ans de suivi	293 Toutes DMLA	+ (DMLA tardive)	-	-	-	+ Augmentation cholestérol total / HDL - CRP - Fibrinogène + Changements artériolaires rétinéens
Rotterdam Study [74] Hollande	4822 sujets ≥ 55 ans 5,2 ans de suivi	417 Toutes DMLA	-	+	-	-	- Changements artériolaires rétinéens - Dyslipidémie
3 Continents Study [11,12] USA, Hollande, Australie	9523 sujets ≥ 43 ans 5 ans de suivi	207 Toutes DMLA	+	-	-	-	+ Augmentation cholestérol total
Copenhagen City Eye Study [75] Danemark	359 sujets ≥ 60 ans 14 ans de suivi	146 Toutes DMLA	-	-		-	- Dyslipidémie - Activité physique
Etude ARIC [76-78] USA	10405 sujets ≥ 49 ans 10 ans de suivi	498 DMLA précoce					
Cardiovascular Health Study [79] USA	2361 sujets ≥ 69 ans 5-9 ans de suivi	498 DMLA précoce	-	-	-	-	- CRP - Fibrinogène
Nurses' Health Study and Health Professional Follow-up Study [80] USA	89222 sujets 10-12 ans de suivi	498 DMLA précoce					+ Alimentation riche en graisses
Women's Health Study [81] USA	27687 femmes	150 Toutes DMLA					+ CRP + Fibrinogène

Etude	# de participants Durée de suivi	Patients avec DMLA Type de DMLA (précoce ou tardive)	Tabagisme	HTA/pression artérielle	Diabète	Masse corporelle/Obésité	Autres
US Males Physicians' Health Study [82] USA	10 ans de suivi 21157 hommes 7 ans de suivi	268 Toutes DMLA	+				+ sICAM-1

[+/-] indique une association positive et indépendante entre le paramètre étudié et la DMLA

[/-] indique l'absence d'association entre le paramètre étudié et la DMLA

La case est laissée vide en l'absence de donnée

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study.

CRP: Protéine C-Réactive

sICAM-1: Soluble intercellular adhesion molecule-1

Tableau 4
Principales études consacrées à la fréquence de la DMLA chez des patients ayant eu un AVC

Etude [Référence]	Nombre total de sujets	Nombre de sujets avec antécédent d'AVC clinique	Durée du suivi	Patients avec DMLA Type de DMLA	Risque relatif de DMLA dans le groupe de patients ayant un atcd d' AVC* [95% intervalle de confiance]
#Blue Mountains Eye Study [73]	2335	77 (3,3%)	10 ans	293 Toutes DMLA	2,01 [1,12-3,58] pour DMLA précoce 1,98 [0,79-4,97] pour DMLA tardive
Beaver Dam Eye Study [58,61]	2764	84 (3%)	10 ans	414 Toutes DMLA	1,20 [0,60-2,41] pour DMLA précoce 0,78 [0,18-3,36] pour DMLA tardive 1,23 [0,28-5,23] pour DMLA néovasculaire
##Cardiovascular Health Study [79]	2361	138 (5,8%)	9 ans	396 Toutes DMLA	Pas d' association (détails non présentés)
3 Continents Study [11]	9523	242 (2,5%)	5-6 ans	207 DMLA tardive	1,24 [0,52-2,92]
POLA Study [26]	2184	86 (3,3%)	Etude transversale	41 Toutes DMLA	1,16 [0,60-2,22] pour DMLA précoce 0,91 [0,21-4,02] pour DMLA tardive
#NHANES I [13]	3082	12 (0,04%)	Etude transversale	178 Toutes DMLA	4,64 [1,41-15,26]
WISE Study [31]	4288	25 (0,05%)	Etude transversale	919 Toutes DMLA	0,66 [0,22-1,97] pour DMLA précoce

* Risque d' AVC après ajustement pour l' âge, le sexe, la race et les autres facteurs de risque vasculaires

Etudes montrant une association entre DMLA et AVC

Etude montrant une association entre DMLA et anomalies IRM

Tableau 5
Complications thrombo-emboliques décrites dans les études évaluant les inhibiteurs du VEGF dans le traitement de la DMLA néovasculaire

Anti-VEGF étudié	Etude [référence]	Détails de l' étude	Nombre d' AVC	Mortalité par AVC	Durée de suivi	Autres complications Thrombo-emboliques
Pegaptamib intra-vitréen -Injection toutes les 6 semaines (9 injections au minimum)	VISION [112,113]	1190 patients Double aveugle, randomisée 298: placebo 892: 0,3/1/3 mg Pegaptamib	0 ?? Need to confirm with Pfizer. Very difficult to know from articles.	0 ?? Need to confirm with Pfizer.	24 mois	9 (3%) 30 (3%)
Ranibizumab intra-vitréen -Injection tous les mois (24 injections au total)	MARINA [114]	716 patients Double aveugle, randomisée 236: placebo 238: 0,3 mg Ranibizumab 239: 0,5 mg Ranibizumab	2 (0,8%) 3 (1,3%) 6 (2,5%) (1 hémorragie)	2 1 2	24 mois	IDM: 4 (1,7%) 6 (2,5%) 3 (1,3%)
Ranibizumab intra-vitréen -Injection tous les mois (12 injections au total)	ANCHOR [115]	423 patients Double aveugle, randomisée 143: Verteporfin 140: 0,3 mg Ranibizumab 140: 0,5 mg Ranibizumab	1 (0,7%) 1 (0,7%) 1 (0,7%)	0 0 0	12 mois	IDM: 1 (0,7%) 1 (0,7%) 3 (2,1%)
Ranibizumab intra-vitréen -Injection tous les mois (12 injections au total)	FOCUS [116]	211 patient Double aveugle, randomisée Verteporfin et: 56: Placebo 105: 0,5 mg Ranibizumab	0 4 (3,8%)	0 0	24 mois	IDM: 2 (3,6%) 0
Ranibizumab intra-vitréen - Injection tous les mois (12 injections au total)	PRONTO [117]	40 patients Ouvert 0,5 mg Ranibizumab	0	0	12 mois	0
Ranibizumab intra-vitréen -Injection tous les mois (1 à 7 injections au total)	Goff et al. [118]	51 patients Rétrospective 0,5 mg Ranibizumab	0	0	138 jours [48-222 jours]	0
Ranibizumab intra-vitréen -Injection tous les mois × 3 puis en fonction du besoin	SAILOR I [119]	2000 patients Double aveugle, randomisée 0,3 mg Ranibizumab 0,5 mg Ranibizumab	(0,3%) (1,2%)	0 0	7,5 mois	?
Bevacizumab intra-veineux -2 ou 3 injections à 2 semaines d' intervalle	SANA [121]	18 patients Ouvert 5 mg/kg Bevacizumab	0	0	6 mois	0

Anti-VEGF étudié	Etude [référence]	Détails de l'étude	Nombre d' AVC	Mortalité par AVC	Durée de suivi	Autres complications Thrombo-emboliques
Bevacizumab intra-vitréen -Une injection	Avery et al. [122]	79 patients Rétrospective 1,25 mg Bevacizumab	0	0	2 mois	0
Bevacizumab intra-vitréen -Injection tous les mois x 3	Spaide et al. [123]	266 patients Rétrospective 1,25 mg Bevacizumab	0	0	24 semaines	IDM: 2 (1 décès)
Bevacizumab intra-vitréen -Une injection, répétée si besoin	Rich et al [124]	50 patients Rétrospective 1,25 mg Bevacizumab	0	0	3 mois	0
Bevacizumab intra-vitréen -Injection tous les mois x 3	Bashshur et al [125]	17 patients Ouvert 2,5 mg Bevacizumab	0	0	3 mois	0
Bevacizumab intra-vitréen -Une injection	Lazic et al [126]	165 patients Double aveugle,randomisée 55: Verteporfin 110: 1,25 mg Becavizumab	0	0	3 mois	0
Bevacizumab intra-vitréen -Une injection, répétée si besoin	Emerson et al [127]	74 patients Rétrospective 1,25 mg Bevacizumab	1 (1,3%)	0	3 mois	IDM: 1 (1,3%)
Bevacizumab intra-vitréen	Internet Avastin Registry [128]	5228 patients Registre sur internet 1,25 mg Bevacizumab	5 (0,07%)	1		0

IDM: Infarctus du myocarde

Pegaptamib: Macugen®

Ranibizumab: Lucentis®

Bevacizumab: Avastin®