

## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 14/10/2022

Par Amandine FANTINI

***EFN-AVEGF : Evaluation des Fonctions Neurocognitives chez les patients traités par Injections intravitréennes d'anti-VEGF***

Thèse dirigée par Pr Pierre-Yves ROBERT

Examineurs :

M. Pierre-Yves ROBERT, Professeur, CHU de Limoges, Directeur de thèse et  
Président du jury

M. Achille TCHALLA, Professeur, CHU de Limoges, Membre du jury

M. Philippe COURATIER, Professeur, CHU de Limoges, Membre du jury

M. Romain BAUDONNET, Docteur, Clinique des yeux de Bordeaux, Membre invité  
du Jury





## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 14/10/2022

Par Amandine FANTINI

***EFN-AVEGF : Evaluation des Fonctions Neurocognitives chez les patients traités par Injections intravitréennes d'anti-VEGF***

Thèse dirigée par Pr. Pierre-Yves ROBERT

Examineurs :

M. Pierre-Yves ROBERT, Professeur, CHU de Limoges, Directeur de thèse et  
Président du Jury

M. Achille TCHALLA, Professeur, CHU de Limoges, Membre du Jury

M. Philippe COURATIER, Professeur, CHU de Limoges, Membre du Jury

M. Romain BAUDONNET, Docteur, Clinique des yeux de Bordeaux, Membre invité  
du jury



**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Asseseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION

**VINCENT** François

PHYSIOLOGIE

**YARDIN** Catherine

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

**BRIE** Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**KARAM** Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

**MOREAU** Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**COUVE-DEACON** Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**DELUCHE** Elise

CANCEROLOGIE

**DUCHESNE** Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**FAYE** Pierre-Antoine

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**FREDON** Fabien

ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

**LALOZE** Jérôme

CHIRURGIE PLASTIQUE

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA** Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**RIZZO** David

HEMATOLOGIE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS



**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>AVRAM</b> Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE

<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CAUDRON</b> Sébatien	RADIOLOGIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COMPAGNON</b> Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PIRAS</b> Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b>	Maxime OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**BOURGAIN** Clément  
**RUDELLE** Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE

## Remerciements

---

### **Monsieur le Professeur Pierre-Yves ROBERT**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour toute l'aide apportée dans la réalisation de ce travail, mais également pour tout l'enseignement prodigué au cours de ces années, que soit médicalement mais aussi chirurgicalement. Vous avez toujours été à l'écoute et vous m'avez soutenue et encouragée dans chacun de mes projets et pour tout cela je vous en suis reconnaissante.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

### **Monsieur le Professeur Achille TCHALLA**

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je vous remercie pour votre écoute, vous m'avez prodigué de précieux conseils qui m'ont permis d'initier mon travail de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Philippe COURATIER**

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury. Merci d'apporter un avis d'expert dans le domaine des troubles neurocognitifs.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

### **Monsieur le Docteur Romain BAUDONNET**

Tu me fais l'honneur d'être présent à ma thèse. Merci de m'avoir aidée en me donnant l'idée du sujet de thèse. Merci aussi pour la formation apportée médicalement mais aussi chirurgicalement, malgré le peu de temps qu'il nous était parfois accordé pour opérer.

Je tiens à t'exprimer mon profond respect et mes plus sincères remerciements.

### **Monsieur le Docteur Simon FRACHET**

Merci pour ton aide, même si ce ne sont pas tes statistiques qui sont finalement dans l'article, elles m'ont grandement aidées en me permettant de poursuivre l'écriture en attendant les résultats finaux. Merci également pour ton professionnalisme, c'est toujours un plaisir de travailler en collaboration avec toi.

### **Monsieur le Docteur Maxime ROCHER**

Encore mille mercis pour ton aide dans la rédaction de cette thèse. Ta relecture, et ton petit cours de latin, m'ont beaucoup aidé et m'ont permis de rendre mon travail le plus compréhensible possible. Merci également pour ton enseignement, et pour les discussions sur les cas de cornée et d'abcès qui sont toujours aussi passionnantes.

## **Madame Emilie AUDITEAU**

Merci pour votre aide dans la méthodologie et l'analyse statistique de ce travail. Je vous en suis reconnaissante.

### **A mes chefs**

Merci **Juliette Delmas** pour l'enseignement prodigué dans le domaine de l'orbite-paupière. Bien que ça ne soit pas mon domaine de prédilection, et que nous ayons peu travaillé ensemble, tu m'as apporté les bases dans cette spécialité, et pour cela je t'en suis reconnaissante.

Merci **Thomas VIDAL**. Tu m'as beaucoup appris, parfois dans la douleur, comme au bloc opératoire, même si au final je garde un bon souvenir de ces moments (peut-être moins pour toi). Merci pour ta joie de vivre, tu apportais de la bonne humeur dans ce service. Merci pour tous tes conseils, certains ne sont pas dignes d'être cités dans une thèse mais d'autres sont encore utilisés et transmis aux nouvelles générations : quand tu hésites tu fais !

Merci **Maylis DEMERELIAC** pour ton aide depuis mon arrivée dans ce service. Ton efficacité, tes capacités chirurgicales et ta douceur ne cesseront de m'impressionner. Je te remercie aussi pour ces goûters réconfortants au milieu des weekends d'astreinte. Je suis triste de te voir partir, mais heureuse que ça ne soit pas trop loin, et j'espère que nous ne perdrons pas contact.

Merci **Odile VERNAT** pour ton enseignement, tes conseils, tes encouragements pleins de douceur au bloc opératoire, et ta bienveillance. J'apprécie travailler avec toi, les choses sont toujours carrées.

Merci **Leaticia SIDIBE** pour ton enseignement, ta motivation, et ta détermination, j'ai hâte de travailler avec toi au sein de l'Hôpital de Saint-Junien.

Merci **Faiz CURUMTHAULLEE**. Tu m'as énormément enseigné dans mes premiers pas en ophtalmologie, ton soutien et tes conseils ont été le pilier de ma formation. Je suis émerveillée par tes capacités médicales et chirurgicales et je me réjouis d'avoir encore quelques années devant moi pour pouvoir en profiter.

Au Docteur **Fathia BRAKBI**. Merci pour ces premiers pas dans l'ophtalmologie, votre bienveillance, et votre soutien encore présent des années après. Merci aussi pour l'enseignement que vous m'avez prodigué. Vous m'avez également transmis votre goût pour le beau diagnostic et pour cela je vous en remercie.

Au Docteur **Anne-Laurence BEST**. J'ai énormément appris au cours de ces 6 mois à tes côtés, autant médicalement avec toutes ces pathologies infectieuses tropicales, cette pédiatrie riche, que chirurgicalement. Je te suis reconnaissante pour ce semestre inoubliable.

Au Docteur **Zolt BOCSKEI**. C'était une rencontre imprévue mais incroyable. Tu m'as donné goût à la vraie chirurgie, et surtout à la chirurgie rétinienne. Je me suis émerveillée sur chacun des chantiers que nous avons pu faire ensemble. Je garde aussi un souvenir mémorable de nos attentes pour le bloc opératoire.

Au Docteur **Camille MORICE** de m'avoir soutenue et encouragée dans cet inter-CHU. Merci aussi pour tout ton enseignement.

Merci à tout le **Cabinet d'ophtalmologie de Malemort**, j'ai beaucoup appris auprès de vous. Et merci à l'équipe médicale et paramédicale pour votre bonne humeur et votre efficacité.

Merci à toute l'équipe de la **clinique Chénieux**. Merci à l'équipe paramédicale pour votre aide et votre bonne humeur. Merci à l'équipe médicale pour votre enseignement. Je remercie particulièrement les **Docteurs Thomas LATHIERE, Sébastien QUILBE, Didier CLAVEL, Christian LAFLEUR, Laurent HUGE, et Yohan BENAYOUN** pour votre accueil et vos conseils au cours de ce semestre.

### A mes Co-internes

A **Léa JAMIN** qui m'a forcée à détailler chaque personne du service. Je tiens quand même à te remercier pour ces heures de travail à tes côtés dans l'efficacité et dans la bonne humeur. Travailler avec toi est un grand plaisir ! Je te remercie aussi pour les heures supplémentaires, qui peuvent se terminer parfois très tard le soir et qui peuvent être épuisantes. Merci aussi pour ton soutien dans l'écriture de la thèse, avoir quelqu'un en face dans la même situation c'est toujours plus motivant. J'ai vraiment hâte de nos futures années de travail ensemble.

A **Rodolphe POULENARD**. Merci de faire partie de cette superbe cuvée qu'est notre promotion d'ophtalmologiste. Je suis ravie de pouvoir travailler avec toi dans l'efficacité et dans la bonne humeur. Merci !

A **Antoine MORAGLIA**. Nous avons fait nos débuts ensemble dans ce service, merci de ton soutien dans ce moment particulier. Depuis nous ne nous sommes plus lâchés et tant mieux. Je garde de merveilleux souvenirs de nos journées de travail ensemble, de nos DU, de nos turbocuites... Je suis heureuse de savoir que je vais encore avoir l'honneur de pouvoir travailler avec toi.

A **Sarah SAFARI**. Merci pour ton soutien, ta gentillesse et tes rires. Merci aussi pour ces verres et restaurants improvisés qui font mal au portefeuille mais du bien au moral.

A **Théa BREUIL**. Merci pour ton accueil à l'arrivée dans le service. Tu m'as énormément soutenue et appris dans mes débuts et tu continues de le faire aujourd'hui.

A **Ihham ALAOUI**. Merci pour ton soutien dans la thèse et dans le travail. Merci pour toutes ces discussions plus ou moins scientifiques que nous avons pu avoir.

A **Paul LAFITTE**. Merci pour ton aide dans la thèse à travers cette superbe cafetière qui nous a soutenus dans ces mercredis « thèse ». Merci aussi pour ta joie de vivre et ta bonne humeur qui apporte de la gaieté dans nos journées.

A **Maeva DUFOUR**. Merci pour ton soutien, ta gentillesse et les fous rires. J'ai hâte de pouvoir retravailler avec toi à ton retour.

A **Cédric BOISSIERE**. Merci pour ta bonne humeur et ton efficacité dans le travail. C'est toujours un plaisir et une facilité de travailler avec toi.

A **Léa HALLONET**. Merci pour ton soutien dans la thèse et dans la vie de tous les jours. Je prends plaisir à travailler avec toi, surtout quand les urgences sont calmes et que nous en profitons pour faire des recherches dans d'autres domaines.

A tous les autres co-internes que j'ai pour le moment moins croisé au travail. Merci pour votre soutien et j'ai hâte de pouvoir travailler avec vous et mieux vous connaître.

### **Au service d'ophtalmologie**

Merci au personnel médical et paramédical du service d'ophtalmologie du CHU de Limoges. Merci pour votre aide, votre soutien et votre dévouement. Je remercie tout particulièrement les infirmières qui m'ont aidée au cours du recueil de données.

### **A ma famille**

Merci à **mes parents** pour toutes ces années. Je ne serai pas là sans votre aide, vos conseils, vos paroles et soutiens inconditionnels dans tous ces moments plus ou moins faciles. Je ne regrette aucune de nos années et aucun de nos moments ensemble et j'espère que nous aurons encore beaucoup de ces moments précieux à passer ensemble. Vous êtes tous deux des gens exceptionnels, tant dans votre intelligence, que dans votre force et gentillesse. C'est grâce à vous que je suis ici aujourd'hui.

Merci à mon frère **Chris** pour ces années de fous rires et particulièrement ces 4 années de colocation. Je garde un souvenir mémorable de nos soirées ensemble. Je te remercie aussi pour ton soutien inconditionnel mais surtout ton honnêteté. Je suis très fière d'être la sœur d'un homme si courageux, intelligent et gentil.

Merci à tout le reste de ma famille plus ou moins proche physiquement mais toujours proche sentimentalement. Un merci tout particulier à mes grands-parents et à **Pierina** ma grand-mère pour ses plats incroyables qui sont le réconfort de tous les chagrins.

Merci à l'homme qui partage ma vie maintenant depuis plusieurs années. **Antoine**, merci et bravo de me supporter malgré mon caractère. Merci aussi pour ton soutien incroyable et surtout pour ton humour, tu illumines chacune de mes journées et sais me faire rire à chaque instant. J'ai hâte de vivre pleinement chaque minute avec toi !

## Merci à ma future belle famille

**A Anne et James.** Merci pour l'accueil plus que chaleureux dans cette famille. C'est toujours un plaisir de passer des moments avec vous. Je garde des souvenirs incroyables et j'espère que nous en forgerons plein d'autres. Merci aussi pour votre soutien et vos encouragements incessants dans mes études et ma carrière, vous êtes toujours de bons conseils.

**A Marie.** Merci pour ta bonne humeur. Je prends toujours plaisir à discuter avec toi. Merci pour ton accueil chaleureux, ton soutien, ta bienveillance et pour ces câlins qui réchauffent le cœur.

**A Domina** qui m'a soutenue dans l'écriture de la thèse et des remerciements avec son affection parfois particulière.

## A mes amis

**Sophie Pichon.** Merci pour ces 13 années d'amitiés, de soutien, de fou rire. Chaque instant passé avec toi est un plaisir et j'espère que ça ne cessera jamais. C'était une chance et un plaisir incroyable d'être ensemble à la réunion et cette soirée dans Mafate restera un souvenir incroyable à jamais gravé dans ma mémoire.

Merci aussi à mes amies d'enfance : **Marie Dabet**, on s'est connues en couches culottes et des années plus tard on a changé ensemble les couches de tes enfants, que de fou rire pendant toutes ces années.

Merci **Chacha**, malgré la distance et le Brexit, j'aime toujours autant nos appels et nos retrouvailles.

Un grand Merci aux **404**, j'ai tellement de souvenirs, de blagues et de fous rires en tête en écrivant ces lignes qu'on pourrait en faire une thèse ! Mais je ne citerai aucune anecdote dans ces remerciements par peur de me faire invalider la mienne. Je ne citerai pas non plus vos noms, je vous connais trop bien et je ne veux pas vous faire le plaisir de pouvoir passer toute une soirée à raller sur l'ordre. Sachez que je vous aime tous autant les uns que les autres, vous êtes tous d'une gentillesse et d'un humour incroyable. Je compte les jours avant chacune de nos retrouvailles et j'espère que dans 50ans nous continuerons cette tradition (il va falloir louer des châteaux). Vive les weekends à la mer, vive les noëls canadiens, vive le chalet !

Merci aux **baleines et aux cachalots**, depuis ce semestre riche en émotions et en bêtises à Brive, les souvenirs n'ont fait que se multiplier et s'enrichir, et j'espère qu'il y en aura encore plein d'autres qui vont s'ajouter. J'ai hâte de passer de nouveaux moments autour d'une quiche lorraine avec vous, ou tout en haut un minotaure à traverser une ville, ou simplement aller courir en bord de Vienne. Merci pour votre soutien incessant, votre gentillesse et pour tous ces fous rires !

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Introduction générale.....	21
I. Etat de l'art.....	22
I.1. Barrière hémato-rétinienne .....	22
I.2. Vasculogenèse et angiogenèse .....	23
I.3. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) .....	24
I.4. Pathologies pouvant bénéficier d'un traitement par anti-VEGF .....	27
I.4.1. Dégénérescence maculaire liée à l'âge .....	27
I.4.2. Maculopathie diabétique.....	30
I.4.3. Occlusion de la Veine centrale de la rétine.....	31
I.4.4. Autres Pathologies .....	32
I.5. Implications du VEGF dans ces pathologies .....	32
I.6. Les Anti-VEGF .....	33
I.7. Fonctions neurocognitives .....	34
I.7.1. Historique .....	34
I.7.2. Définition .....	34
I.7.3. Troubles neurocognitifs .....	35
I.7.4. Evaluation des fonctions neurocognitives .....	35
I.7.5. Démence et handicap cognitif .....	36
I.8. Déficience visuelle .....	36
I.8.1. Définition, évaluation et handicap visuel .....	36
I.8.2. Intrication des fonctions visuelles et cognitives.....	38
I.9. Problématiques et objectifs de la thèse.....	38
II. Article: Cognitive assessment of patients treated by intravitreal injections of anti-VEGF agents – An interim analysis.....	40
II.1. Abstract .....	40
II.2. Introduction .....	41
II.3. Material and methods.....	41
II.4. Results.....	42
II.5. Discussion .....	46
II.6. References .....	47
III. Abréviations.....	48
Références bibliographiques .....	49
Annexes .....	52
Serment d'Hippocrate.....	57

## Table des illustrations

---

Figure 1: Modèle de BHRi composée de jonctions serrées et de jonctions adhérentes, .....	23
Figure 2: Embryologie des vaisseaux sanguins .....	24
Figure 3 : Rôle du VEGF dans la formation du système nerveux central .....	26
Figure 4 : Illustration schématique de la localisation des drusen .....	27
Figure 5 : Fond d'œil et Tomographie à cohérence optique dans le cadre d'une MLA.....	28
Figure 6 : Fond d'œil, cliché en autofluorescence et OCT maculaire d'une DMLA atrophique .....	29
Figure 7 : Fond d'œil, OCT maculaire et angio-OCT d'une DMLA exsudative .....	29
Figure 8 : Fond d'œil et OCT maculaire d'un œdème maculaire diabétique .....	30
Figure 9 : Fond d'œil d'une occlusion de la veine centrale de la rétine .....	31
Figure 10 : autofluorescence et OCT maculaire d'un œdème maculaire cystoïde secondaire à une OVCR.....	32

## Table des tableaux

---

Tableau 1: Baseline characteristics .....	36
Tableau 2: Results of the primary criteria .....	38
Tableau 3 : Secondary criteria : univariate analyse.....	38
Tableau 4 : Secondary criteria : multivariate analyses.....	39

## Introduction générale

---

L'œil, de par son anatomie, est un organe privilégié. En effet il a la particularité d'être isolé du reste du corps grâce à des barrières hémato-oculaires qui limitent l'entrée et la sortie des molécules. Ainsi, par ces échanges réduits, l'œil jouit notamment d'un privilège immunitaire bien connu par les cornéologues, qui permet un bon succès des greffes cornéennes même en l'absence d'utilisation de traitement antirejet par voie systémique.

Cette particularité est également exploitée dans la prise en charge d'autres pathologies ophtalmologiques telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), les œdèmes maculaires diabétiques, les uvéites... En effet, elle permet l'administration locale de médicaments, directement en intra-oculaire, ce qui assure un effet pharmacologique important avec un minimum d'effets secondaires.

Toutefois, ce privilège a des limites. Les barrières hémato-oculaires ne sont pas totalement imperméables puisqu'elles doivent permettre les échanges nécessaires au bon fonctionnement de l'œil. Ainsi, lors de l'injection d'agents pharmacologiques en intra-oculaire, un passage dans la circulation systémique est possible ce qui devrait nous inciter à une plus grande prudence lors de leur utilisation.

Les médicaments, à ce jour, les plus employés sont des anti-facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire appelés anti-VEGF. Ils sont utilisés en intravitréen dans le cadre de la DMLA exsudative, de la rétinopathie diabétique mais aussi d'autres néovaisseaux rétiniens entraînant une exsudation associée à du liquide sous rétinien. Son efficacité, et l'étude de ses effets secondaires intra-oculaires ont fait l'objet de nombreuses études. Néanmoins, les effets secondaires systémiques ont été peu étudiés du fait du postulat que les échanges entre l'œil et le reste du corps soient limités par ces barrières hémato-rétiniennes.

Cependant, les anti-VEGF ne sont pas des molécules anodines, elles sont souvent employées sur des populations fragiles et âgées, et dans un contexte pathologique pouvant encore majorer le passage à travers cette barrière. C'est pourquoi il serait intéressant d'évaluer les potentiels effets secondaires systémiques de ces molécules.

# I. Etat de l'art

---

Afin de bien comprendre l'enjeu des injections intravitréennes d'anti-VEGF sur le système nerveux central, il est nécessaire d'appréhender quelques notions d'anatomie, de physiopathologie et de pharmacologie.

Pour cela, nous allons dans un premier temps nous intéresser à l'anatomie oculaire, notamment à la barrière hémato-rétinienne, et à ses particularités qui font de l'œil un organe isolé du reste du corps. Puis, nous détaillerons les systèmes de vasculogenèse et d'angiogenèse de l'organisme afin de mieux comprendre l'impact du vascular endothelial growth factor (VEGF) au niveau de l'œil. Nous décrirons ensuite, les différentes pathologies rétinienne étudiées dans cette thèse et pour lesquelles le traitement par anti-VEGF a toute sa place en soulignant leurs relations avec le VEGF. Enfin, nous terminerons avec la pharmacologie des molécules d'anti-VEGF, et une explication des troubles neurocognitifs, du handicap qu'ils entraînent et de leur corrélation avec le handicap visuel. Tout cela nous permettra de mieux comprendre la problématique de cette étude.

## I.1. Barrière hémato-rétinienne

L'œil est isolé du système sanguin grâce à une barrière hémato-rétinienne qui contrôle de manière très stricte l'entrée et la sortie de chaque molécule à l'intérieur de l'œil. La formation, puis la stabilité de celle-ci, sont essentielles pour maintenir l'intégrité des structures de l'œil, et donc un bon fonctionnement visuel. Celle-ci est composée de deux éléments bien distincts.

La première est la barrière hémato-rétinienne interne (BHRi) qui est formée par l'interaction des cellules gliales rétinienne, des péricytes, et des cellules endothéliales des capillaires. Ces dernières possèdent un système de jonctions serrées bien développé, ainsi qu'un système de jonctions adhérentes, qui rendent les capillaires rétinienne imperméables même aux particules les plus petites. Elle maîtrise ainsi les échanges entre le secteur plasmatique et le secteur neurorétinienne, en contrôlant le passage des fluides et en empêchant les mouvements des protéines et des lipides.

Cette barrière est composée de plus de 40 protéines différentes à la fois transmembranaires et intracellulaires telles que les claudines, occludines, molécules d'adhésion jonctionnelle (JAM)...(1)

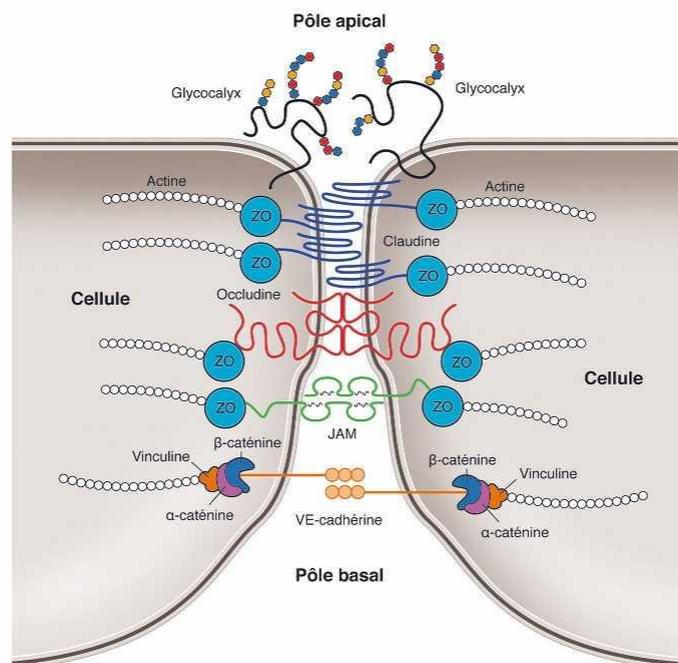


Figure 1: Modèle de BHRi composée de jonctions serrées et de jonctions adhérentes,  
 Source : rapport SFO Œdème maculaire de 2007

La deuxième est la barrière hémato-rétinienne externe composée principalement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (couche monocellulaire de jonctions serrées). Elle comprend également la membrane limitante externe (jonctions cellulaires entre les cellules de Müller et les photorécepteurs), et les jonctions cellulaires serrées des cellules endothéliales de la choriocapillaire. Elle forme ainsi des zonulae occludens (jonctions serrées sans espace intercellulaire détectable), et des zonulae adherens (jonctions adhérentes maintenant un espace intercellulaire).

Elle est également composée de nombreuses protéines permettant de restreindre la diffusion, mais également de canaux tels que GLUT1, aquaporine, pompe Na/K... Ces derniers permettent la réalisation des échanges hydro-ioniques et métaboliques nécessaires au bon fonctionnement de la rétine avec l'apport des nutriments et l'évacuation des déchets cellulaires (1).

## I.2. Vasculogénèse et angiogénèse

Pour bien comprendre le rôle et l'utilisation des anti-VEGF. Il est nécessaire de comprendre les bases physiopathologiques de l'angiogénèse.

L'angiogénèse est la genèse des vaisseaux, leur croissance, et leur différenciation en artère, veine, ou vaisseau lymphatique. La création de vaisseaux a pour but d'apporter aux cellules composant les tissus l'oxygène, et les nutriments nécessaires à leur bon fonctionnement, ainsi que l'élimination de leurs déchets. Ce processus se fait au cours de la croissance, il est généralement éteint lors de la vie adulte. Il peut toutefois se déclencher dans plusieurs circonstances : la nécessité de remplacer ou réparer des vaisseaux altérés, mais aussi dans certaines situations pathologiques.

Dès la troisième semaine de vie embryonnaire, des cellules mésodermiques se différencient en hémangioblastes puis en angioblastes qui migrent pour former les îlots angiogéniques puis les tubes capillaires primitifs, c'est la vasculogénèse. Une fois ce processus réalisé, l'angiogénèse intervient : les cellules vont s'aplatir et se différencier en cellules endothéliales. Dans le même temps, les cellules mésoblastiques entourant les cellules endothéliales vont se différencier en tissu musculaire et conjonctif formant ainsi l'adventice.

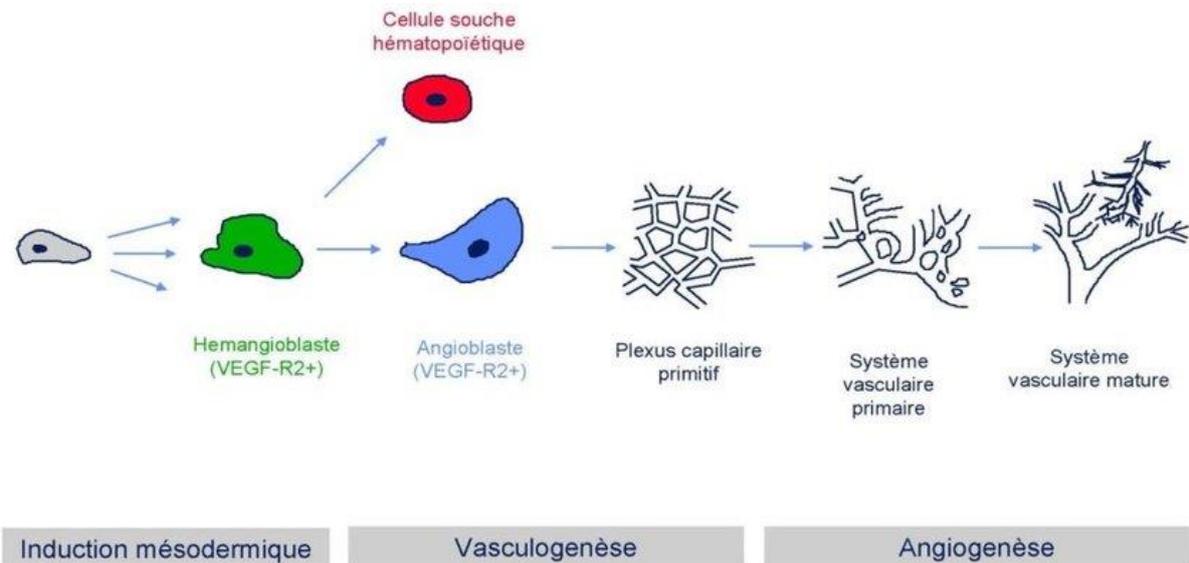


Figure 2: Embryologie des vaisseaux sanguins

source : Charlène Gadais- Nouvelles méthodologies de synthèse de thiénofuranes et thiénoypyrimidinones fonctionnalisés. Précurseurs dans la conception de composés à potentiel inhibiteur du VEGFR-2- Thèse de juin 2014

Toutes ces étapes sont permises par la sécrétion de facteurs de régulation et notamment de croissance, dont le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), sur lequel nous allons tout particulièrement nous attarder.

### I.3. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Le Vascular Endothelial Growth Factor ou VEGF est un facteur de croissance vasculaire appartenant à la famille des facteurs de croissance placentaire (PIGF). Initialement isolé sur une culture de cellules endothéliales en 1989, il provoque in vitro une migration et une prolifération des cellules endothéliales.

Il existe différents types de VEGF. Le plus retrouvé est le VEGF-A, dénommé par simplification VEGF. Mais aussi les VEGF B, C, D et F. Ce sont des glycoprotéines homodimériques caractérisées par huit résidus cystéines espacés par un domaine VEGF homologue. Le PIGF (Placental Growth Factor) appartient également à la même famille. Les VEGF A, B et F sont impliqués dans l'angiogénèse alors que les C et D jouent un rôle dans la lymphangiogénèse en se fixant sur le récepteur VEGF-R3.

Concernant le VEGF-A, il est transcrit en plusieurs isoformes à partir d'un gène unique. Les formes les plus fréquemment rencontrées sont les VEGF 121, 165, 189 et 206. Il est

surexprimé dans l'épithélium pigmentaire rétinien et dans les macrophages infiltrants lors d'une hypoxie ou d'une réaction inflammatoire. Ce VEGF latent, une fois libéré dans les vaisseaux sanguins ou dans la matrice extracellulaire, s'active grâce à un clivage protéolytique via l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'urokinase (uPA) qu'il déclenche lui-même.

Une fois libéré et activé le VEGF se fixe sur deux types de récepteurs à activité tyrosine kinase : VEGF-R1 et VEGF-R2. Il existe également une forme soluble du récepteur R1 : sFlt-1. Sa fixation au récepteur VEGF-R2 entraîne une augmentation de la perméabilité des vaisseaux et une prolifération des cellules endothéliales. En revanche la fixation au récepteur VEGF-R1 n'entraîne aucun effet, celui-ci joue un rôle de leurre ce qui permet une autorégulation et un maintien de la balance angiogénèse / antiangiogénèse.

Ce VEGF joue un rôle primordial au cours du développement vasculaire embryonnaire. En effet, il a été observé, lors de l'inactivation des gènes du VEGF chez la souris, des anomalies majeures du développement vasculaire : retard de différenciation endothéliale, diminution du bourgeonnement capillaire, assemblage anormal des vaisseaux, absence de formation de cellules endothéliales et absence d'hématopoïèse primitive et définitive. L'ensemble de ces défaillances entraînent une létalité embryonnaire rapide (2).

Plus récemment, nous avons découvert que le VEGF jouait également un rôle majeur dans le développement neuronal. Lors de la formation des circuits nerveux, la connexion s'effectue de manière précise grâce à des molécules attractives et répulsives qui guident les axones. Il avait déjà été identifié 2 molécules : Shh et Nétrine-1. Toutefois, celles-ci n'expliquaient pas, à elles seules, la migration neuronale. Le VEGF est sécrété par la plaque basale au cours de la vie embryonnaire et entraîne l'attraction des axones vers la source de VEGF. Il présente donc un rôle direct dans la formation du système nerveux (3).

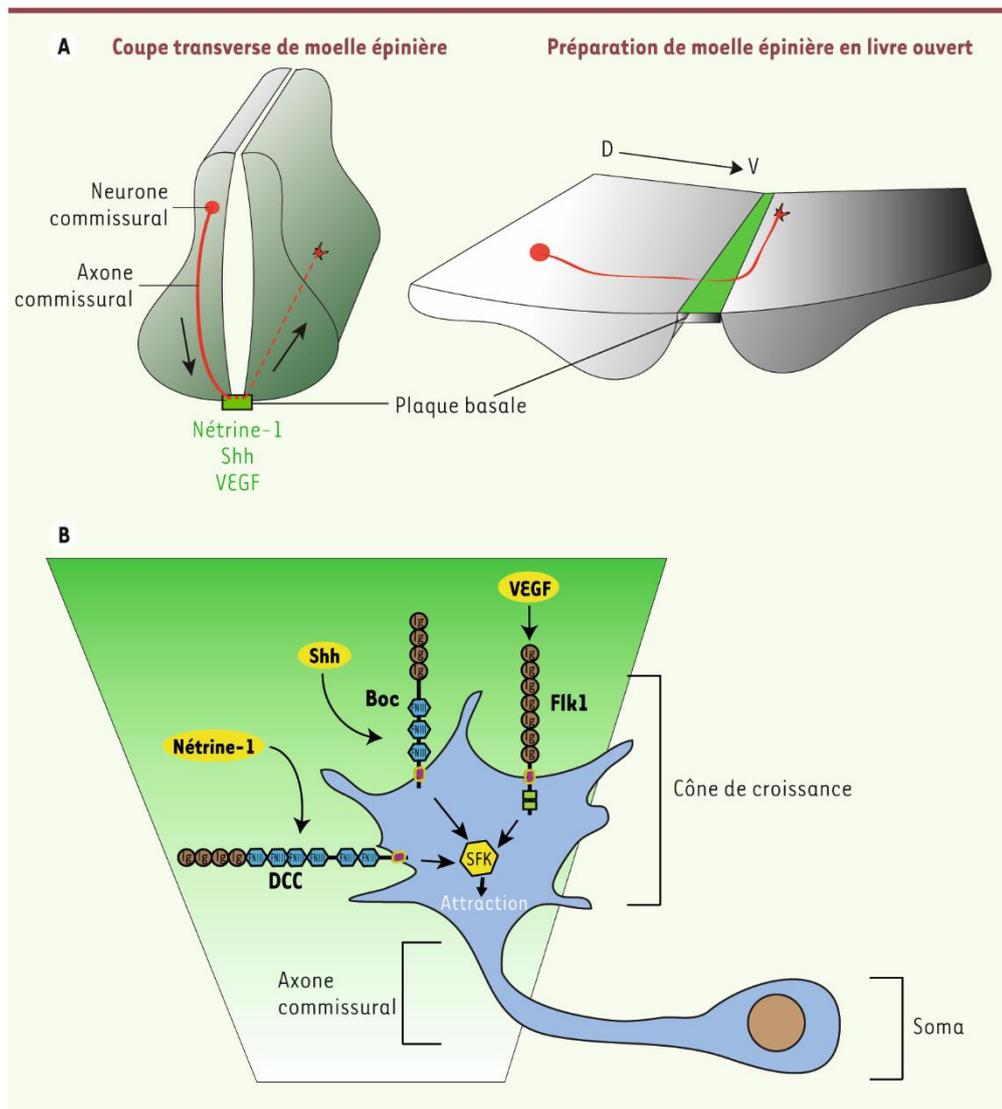


Figure 3 : Rôle du VEGF dans la formation du système nerveux central

Source: Fabre PJ, Charron F. [VEGF guides commissural axons: a classic blood vessel trophic factor on the nerve's service]. Med Sci (Paris). Déc 2011 ;27(12) :1066-8

Ce rôle dans le système nerveux central s'étend à l'œil. En effet, il a été retrouvé un rôle attractif du VEGF sur les cellules ganglionnaires de la rétine. Ce rôle entraîne ainsi la décussation chiasmatisée des axones, et par conséquent leur regroupement pour former la vision des champs visuels droits, gauches, hauts, et bas de chaque œil. C'est ainsi que les informations sont centralisées au niveau du cortex occipital (4).

Le VEGF joue également un rôle en post-natal dans le remodelage et le maintien de la circulation sanguine par son effet mitogène sur les cellules endothéliales, et son action sur l'angiogenèse cardiaque et osseuse. C'est un puissant inducteur de perméabilité vasculaire (50 000 fois plus puissant que l'histamine).

De plus, il présente une action neurotrophique majeure sur la survie des cellules gliales. En effet, lors de la baisse de production du VEGF chez la souris, il est retrouvé une hypoperfusion des cellules de la corne antérieure de la moelle, avec une souffrance importante pouvant rappeler une sclérose latérale amyotrophique (5).

Pakzad et al retrouvent également ce rôle important du VEGF dans le maintien des fonctions neurocognitives. Dans leur étude de phase III sur le glioblastome comparant le

traitement par bevacizumab versus placebo, les auteurs ont montré une importante altération des fonctions neurocognitives dans le groupe traité par l'anti-VEGF (6).

## I.4. Pathologies pouvant bénéficier d'un traitement par anti-VEGF

### I.4.1. Dégénérescence maculaire liée à l'âge

La Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de malvoyance dans les pays développés chez les patients âgés de 55 ans et plus. Plus de 30 millions de personnes sont atteintes dans le monde, 15% d'entre elles présentent une forme exsudative. En France, près d'un million de personnes de plus de 50 ans présentent des problèmes en rapport avec une maculopathie liée à l'âge (MLA) ou une DMLA et ces chiffres ne vont qu'augmenter aux vues du vieillissement de la population.

Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés notamment l'âge, le tabac, le surpoids, une exposition prolongée au soleil, une hypertension artérielle, des carences en vitamines et antioxydants, des antécédents familiaux de DMLA (7).

La DMLA est une forme de vieillissement pathologique de la macula. Il s'agit initialement de la diminution des capacités de l'épithélium pigmentaire de la rétine à épurer les déchets produits par le métabolisme des photorécepteurs ce qui entraîne une accumulation de lipofuscine, mélanolipofuscine, lipides, protéines et autres déchets, en sous-épithélial formant ainsi des drusen. On ne parle pas encore de dégénérescence maculaire liée à l'âge, mais de maculopathie liée à l'âge. Toutefois la présence de drusen large ( $>125\mu\text{m}$ ) est un facteur de risque de développer une DMLA.

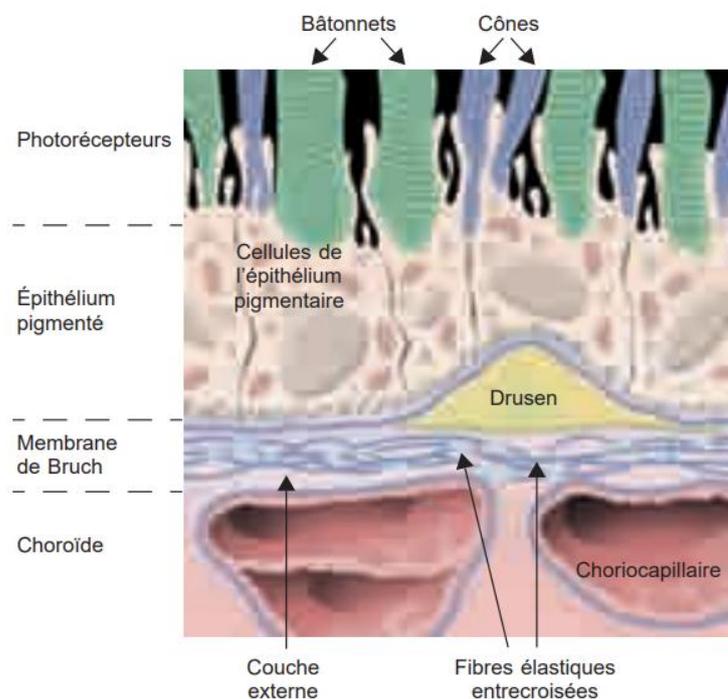


Figure 4 : Illustration schématique de la localisation des drusen  
Source : Rapport SFO 2007- Dégénérescence maculaire liée à l'âge.

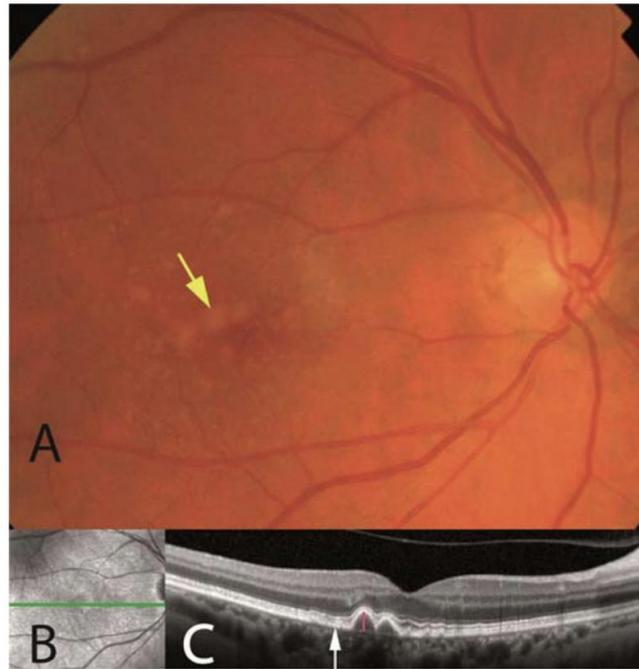


Figure 5 : Fond d'œil et Tomographie à cohérence optique dans le cadre d'une MLA

Source: V. Soler · L. Mahieu · V. Pagot-Mathis · F. Matonti- Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration. Who to Monitor? Who to Inject? Who to Operate on? - Lavoisier SAS 2015

Il existe deux formes de DMLA : la forme atrophique et la forme exsudative. Dans la forme atrophique, les drusen régressent ou s'associent pour former des plages d'atrophies qui s'élargissent et confluent. Ces plages d'atrophies géographiques entraînent progressivement une baisse d'acuité visuelle de loin et de près, des métamorphopsies, ainsi que des scotomes centraux qui altèrent le champ visuel.

Il n'existe actuellement pas de traitement permettant la restauration de l'épithélium pigmentaire atrophié. Seul est possible un ralentissement de la progression, par une supplémentation vitaminique associant des conseils hygiéno-diététiques et des compléments alimentaires.

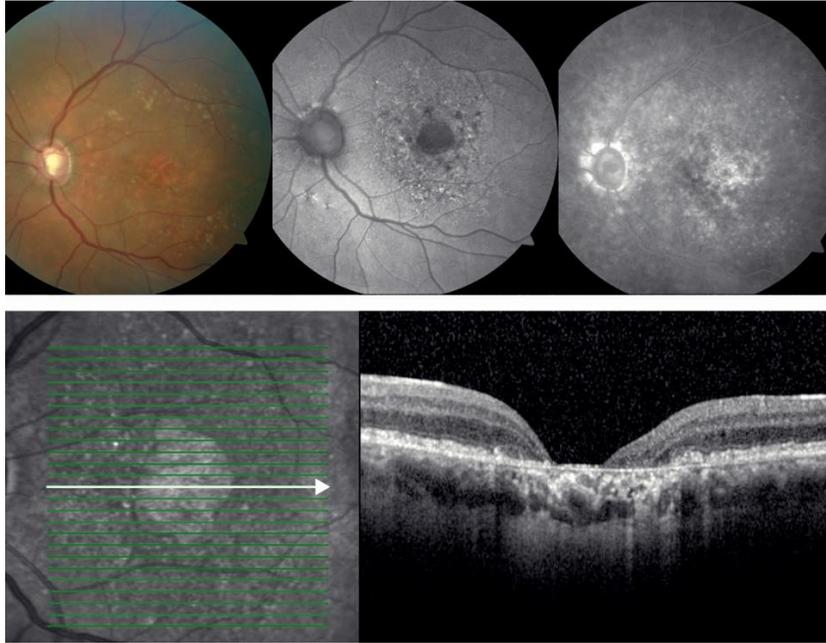


Figure 6 : Fond d'œil, cliché en autofluorescence et OCT maculaire d'une DMLA atrophique  
 Source: Paul Mitchell, Gerald Liew, Bamini Gopinath, Tien Y Wong - Age-related macular degeneration - Lancet 2018; 392: 1147–59

La deuxième forme, plus connue, est la DMLA exsudative. Elle est caractérisée par l'apparition de néovaisseaux anormaux issus de la choriocapillaire qui vont traverser la membrane de Bruch et s'étendre dans la zone maculaire de l'espace sous-rétinien. Ces vaisseaux se développent à la suite d'un stress oxydatif, et d'une réaction inflammatoire locale liée aux drusen. Ces derniers entraînent la libération de facteurs angiogéniques solubles activant la migration et la prolifération des cellules endothéliales.

Ces vaisseaux pathologiques, une fois présents sous la macula, vont laisser fuir du liquide sous la rétine, se traduisant par un syndrome maculaire. Ce dernier associe principalement une baisse d'acuité visuelle de loin et de près, des métamorphopsies ainsi que des scotomes centraux.

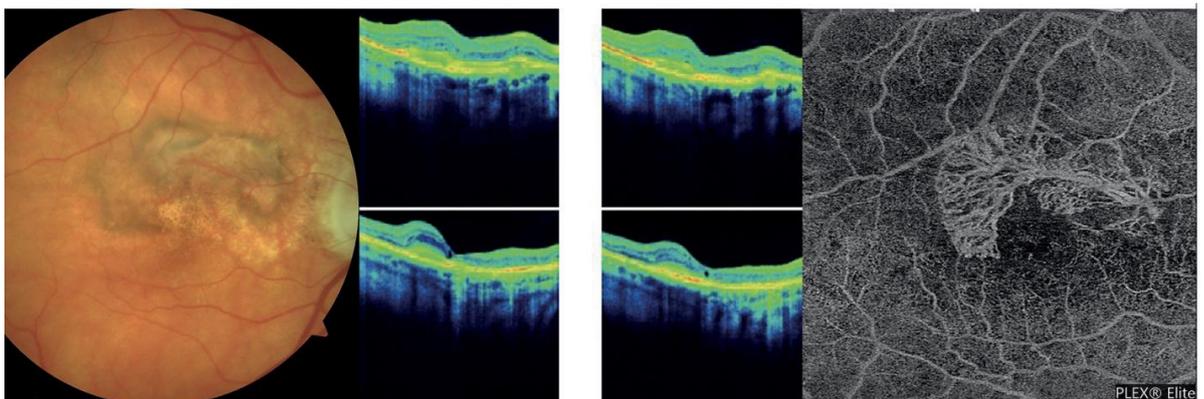


Figure 7 : Fond d'œil, OCT maculaire et angi-OCT d'une DMLA exsudative  
 Source: Paul Mitchell, Gerald Liew, Bamini Gopinath, Tien Y Wong - Age-related macular degeneration - Lancet 2018; 392: 1147–59

Seule la forme exsudative de la DMLA peut bénéficier d'un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF. En effet, plusieurs études ont prouvé l'efficacité des injections répétées d'anti-VEGF (ranibizumab (8) et aflibercept (9)) dans cette indication. Elles entraînent un ralentissement de la perte visuelle, parfois même une amélioration puis une stabilisation de l'acuité.

Il est toutefois généralement nécessaire de réaliser des injections régulières afin de maintenir cet effet. Il existe différents schémas d'injection, mais tous débutent par une série d'induction comprenant une injection par mois pendant 3 mois. Il est, par la suite, possible de répéter régulièrement les injections en fonction des récurrences, ou de les réaliser de manière plus systématique en espaçant petit à petit l'intervalle de réinjection. En moyenne, les patients bénéficient de 7 injections la première année, 6 la deuxième, puis un nombre variable selon la sévérité de la maladie (10).

#### I.4.2. Maculopathie diabétique

L'œdème maculaire diabétique est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50ans. Les facteurs de risque sont le diabète de type 1, la durée de l'évolution de la maladie, la qualité du contrôle glycémique et l'hypertension artérielle.

L'œdème maculaire est lié à une rupture de la barrière hémato-rétinienne par altération des systèmes de jonction situés entre les cellules endothéliales rétiniennes sous l'effet du VEGF et d'autres cytokines inflammatoires qui augmentent la perméabilité vasculaire. Il existe également une atteinte neuronale avec apoptose des cellules ganglionnaires et activation précoce des cellules gliales affectant le fonctionnement de la barrière hémato-rétinienne (1).

L'augmentation de la perméabilité vasculaire entraîne une diffusion du liquide en sous-rétinien et donc l'apparition d'un œdème maculaire. C'est ce liquide sous rétiniens qui est responsable de la baisse d'acuité visuelle de loin et de près, ainsi que de métamorphopsies et de scotomes centraux.

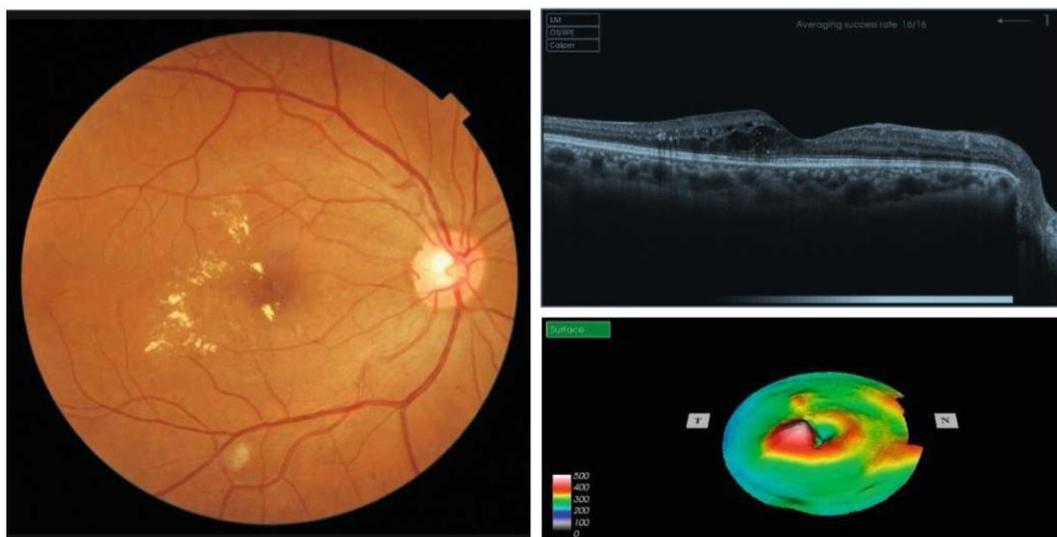


Figure 8 : Fond d'œil et OCT maculaire d'un œdème maculaire diabétique  
Source : Rapport SFO -2016- Œdème maculaire

Plusieurs traitements sont possibles, du laser focal (sur la zone responsable de l'exsudation), sous-seuil (du laser focal avec des puissances minimales n'atteignant que l'épithélium pigmentaire et respectant la rétine), des injections de corticoïdes, ou encore des injections intravitréennes d'anti-VEGF. Ce dernier reste le traitement le plus utilisé à ce jour. Ce traitement permet une amélioration du syndrome maculaire avec au mieux un gain d'acuité visuelle. Le maintien de l'acuité est, quant à lui, assuré par la répétition des injections (11).

#### I.4.3. Occlusion de la Veine centrale de la rétine

L'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) est la maladie vasculaire rétinienne la plus fréquente après la rétinopathie diabétique. Elle peut être centrale ou toucher uniquement une branche de la veine. Elle présente une prévalence de 5,20 pour 1000 (12).

Les facteurs de risque sont l'hypermétropie, le glaucome, l'artériosclérose, l'hypertension artérielle, le diabète, et le tabac. Elle touche principalement les personnes de plus de 65 ans.

Les patients présentent généralement une perte de vision brutale, indolore et unilatérale. Le fond d'œil retrouve de nombreuses hémorragies rétiniennes secondaires à la stase veineuse, ainsi que des veines tortueuses dilatées et des nodules cotonneux.

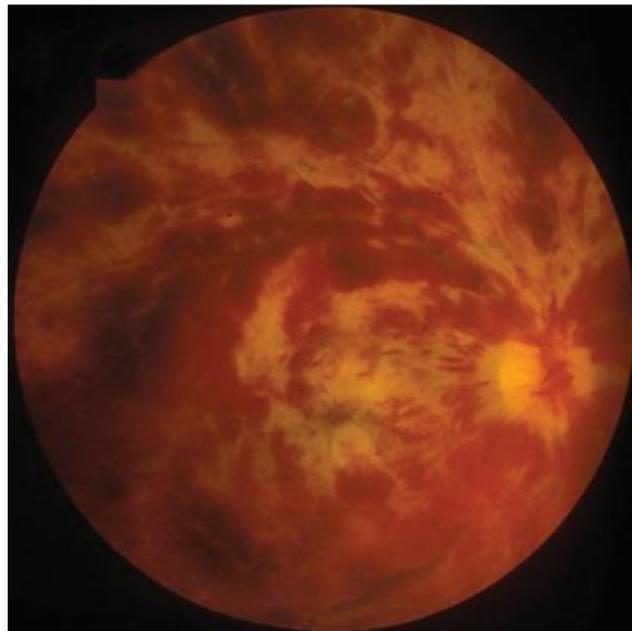


Figure 9 : Fond d'œil d'une occlusion de la veine centrale de la rétine  
Source : Rapport SOF- 2008- Pathologies vasculaires

Deux complications majeures peuvent alors survenir : l'ischémie rétinienne qui peut entraîner un glaucome néovasculaire, et l'œdème maculaire. Ce dernier est lié à la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne ou à un œdème ischémique intracellulaire avec, encore une fois, l'intervention du VEGF. En effet, il a été retrouvé une concentration élevée de VEGF dans la cavité vitrée chez les patients ayant présenté une OVCR (13).

C'est ainsi que les anti-VEGF, en injections intravitréennes répétées, ont également leur place dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine

centrale de la rétine, comme ont pu le montrer de nombreuses études telles que l'étude BRAVO et CRUISE (14).

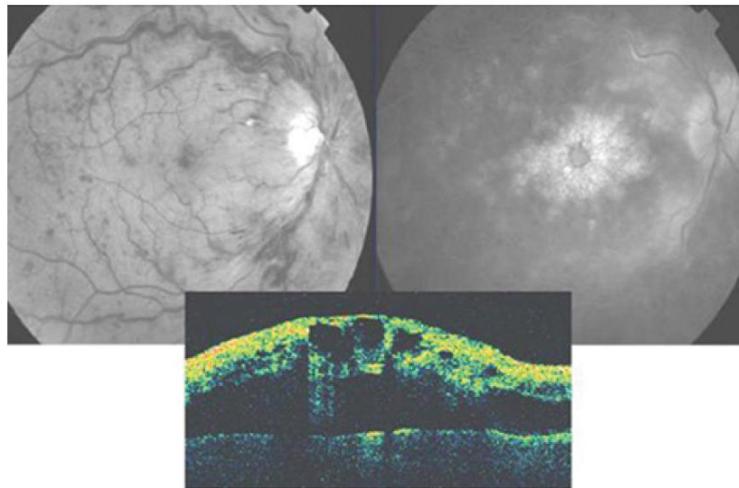


Figure 10 : autofluorescence et OCT maculaire d'un œdème maculaire cystoïde secondaire à une OVCR  
Source : Rapport SOF- 2008- Pathologies vasculaires

#### I.4.4. Autres Pathologies

D'autres pathologies, plus rares, peuvent également présenter une exsudation rétinienne. Les plus fréquentes sont les maladies inflammatoires choroïdiennes (choroïdite ampigineuse, choroïdite ponctuée interne...), la myopie forte, les dystrophies pseudo-vitelliformes, les chorioretinites séreuses centrales. Elles sont responsables de cicatrices chorioretiniennes qui font le nid des vaisseaux pathologiques. Les anti-VEGF peuvent alors être utilisés afin de faire régresser les néovaisseaux, diminuer l'exsudation, et stabiliser voire améliorer l'acuité visuelle.

#### I.5. Implications du VEGF dans ces pathologies

Toute altération de l'endothélium vasculaire, et donc des barrières hémato-oculaires, peut entraîner une sécrétion réactionnelle d'anti-VEGF. Celle-ci peut également être déclenchée par une ischémie cellulaire, mais aussi par une inflammation locale.

L'élévation du VEGF entraîne alors une altération de la barrière hémato-rétinienne interne. En effet, celle-ci provoque une rupture du complexe de jonctions serrées avec l'augmentation de la perméabilité paracellulaire, vasculaire et transcellulaire. Elle occasionne également une rupture de la barrière hémato-rétinienne externe en se fixant sur le récepteur VEGFR-1 ce qui entraîne alors une réduction de l'expression des protéines de jonction, une altération du cytosquelette, et la dégradation moléculaire des jonctions serrées par les protéases activées (1). La rupture de ces barrières favorise alors le passage de liquide du secteur vasculaire à la rétine, ce qui provoque un œdème maculaire (15).

Dans le cadre de la DMLA, l'étiopathogénie est complexe et multifactorielle. Elle est à la fois liée à un stress oxydatif, à une inflammation locale, et à des anomalies circulatoires

choroïdiennes. C'est la présence des drusen et l'altération des couches rétinienne qui provoquent ces anomalies. Tout cela entraîne une augmentation de la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF dans une optique de compensation et de cicatrisation de la rétine altérée. Mais cette sécrétion a un effet délétère avec la création de vaisseaux pathologiques possédant une perméabilité trop importante, engendrant un œdème maculaire.

Concernant l'occlusion de la veine centrale de la rétine, la physiopathologie est peu connue mais il semblerait que l'obstacle au retour veineux et par conséquent la stase sanguine, soit responsable d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne. Il s'en suit alors la libération du VEGF qui aggrave et chronicise l'œdème maculaire.

Quant à l'œdème maculaire diabétique, celui-ci apparaît à la suite d'une hyperglycémie chronique qui altère la barrière hémato-rétinienne par glycation des protéines. Cela provoque des changements de la matrice extracellulaire. Ces modifications stimulent plusieurs récepteurs et notamment le récepteur RAGE qui provoque la production de nombreuses molécules et notamment de VEGF. Celui-ci est produit par diverses cellules : les cellules de Müller, les cellules gliales, l'épithélium pigmentaire et les cellules endothéliales. Il se produit alors un déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques.

Ce dérèglement entraîne des complications telles que la rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire diabétique. En effet, il est retrouvé une concentration de VEGF dans le vitré dix fois plus élevée chez un patient diabétique présentant un œdème maculaire ou une rétinopathie, par rapport à un patient diabétique naïf de complication oculaire (16).

## **I.6. Les Anti-VEGF**

Les trois anti-VEGF les plus étudiés sont le bévacizumab, l'aflibercept et le ranibizumab. Ils agissent en inhibant la croissance néovasculaire et en réduisant la perméabilité vasculaire.

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF-A. Il est produit dans des cellules d'*Escherichia Coli* par la technologie de l'ADN recombinant. Il correspond à la portion Fab de l'anticorps avec deux parties : une séquence humaine qui diminue son pouvoir antigénique, et un épitope qui présente l'affinité pour le VEGF. Il peut se lier avec toutes les isoformes du VEGF-A et l'empêche ainsi de se fixer aux récepteurs. Il possède un faible poids moléculaire (48 kD) favorisant sa pénétration dans les couches rétinienne.

Il présente un minime passage systémique. En effet le Cmax sérique, atteint au premier jour de l'injection, est d'environ 0,11pg/ml (17). La concentration sérique reste tout de même 90 000 fois plus faible que la concentration vitréenne (18). Le ranibizumab est indiqué dans l'œdème maculaire diabétique, l'exsudation secondaire à la DMLA, à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou d'une de ses branches, et les néovaisseaux du myope fort.

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante produite dans des cellules ovariennes K1 de hamster. Il est composé de fragments des domaines extra-cellulaires des récepteurs VEGF-R1 et VEGF-R2, fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humain. Il agit comme un leurre et se fixe alors au VEGF-A mais aussi au VEGF-B et au PlGF, avec une affinité

supérieure aux récepteurs naturels, ce qui empêche l'action naturelle de ces trois molécules. Il présente un poids moléculaire plus élevé de 115 kD.

La concentration sérique maximale C<sub>max</sub> est légèrement supérieure à 0,45pg/ml. De plus, elle semble augmenter après plusieurs injections (17). Il présente globalement les mêmes indications que le ranibizumab.

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal complet humanisé. Initialement utilisé comme chimiothérapie anticancéreuse, il est produit à partir d'ADN recombinant dans les cellules d'ovaires de hamsters chinois. Il se fixe sur toutes les isoformes du VEGF-A et empêche donc leur liaison à leurs récepteurs. Il présente un poids moléculaire de 149 kD. Il possède une concentration maximale sérique C<sub>max</sub> d'environ 0,76pg/ml (17). Toutefois, il ne possède plus l'autorisation d'utilisation en France dans le traitement des œdèmes maculaires, c'est pourquoi nous ne nous intéresserons pas à ce dernier au cours de notre étude.

## **I.7. Fonctions neurocognitives**

### **I.7.1. Historique**

Un des premiers médecins à s'être intéressé à ces fonctions est le docteur Franz Joseph Gall au XVIII<sup>e</sup> siècle. Il a formé une discipline nommée la phrénologie qui visait à déterminer les capacités neurocognitives par la palpation des reliefs du crâne, d'où l'expression « la bosse des maths ».

Il a fallu attendre le XIX<sup>e</sup> siècle pour retrouver une démarche plus rigoureuse avec l'étude de patients présentant des lésions cérébrales. Ainsi Dr. Paul Broca a localisé l'aire de production du langage (désormais dénommée aire de Broca) en 1861, grâce au patient « Tan » atteint d'une lésion frontale gauche. C'est le début de la perspective localisationniste qui est le postulat associant une fonction à une zone cérébrale.

Depuis, de nombreux médecins ont permis d'étoffer ce domaine de connaissances par l'étude des patients, mais également grâce à l'imagerie. Tout cela a permis le développement de la discipline telle que nous la connaissons aujourd'hui.

### **I.7.2. Définition**

Les fonctions neurocognitives sont les capacités de notre cerveau à entrer en interaction avec notre environnement. Elles regroupent différentes aptitudes :

- La mémoire, qui est la capacité à retenir des informations visuelles et verbales à court et long terme.
- Les fonctions instrumentales regroupant :
  - Le langage : l'utilisation des mots, de la grammaire, le débit et la compréhension du langage.
  - Les gestes (apraxies), le schéma corporel, les identifications perceptives (agnosies).
  - Les capacités visuo-spatiales : s'orienter et se repérer.
  - Le calcul mental qui fait appel à la mémoire de travail.

- Les fonctions exécutives qui sont les capacités à s'organiser, et mettre des stratégies en place, pour faire face à des situations inhabituelles. Elles regroupent les capacités d'action, de résolution de problèmes, de planification, d'inhibition d'activités routinières, d'anticipation, de raisonnement, et de prise de décision.
- L'attention, qui est la capacité à se concentrer pendant un certain temps mais aussi à faire deux choses en même temps.
- La cognition sociale qui permet la reconnaissance des émotions chez autrui.

Le bon fonctionnement de celles-ci nécessite l'intégrité des structures cérébrales corticales et sous-corticales, mais également une bonne communication entre l'hémisphère gauche et droit via le corps calleux et une vascularisation fonctionnelle (19).

### **I.7.3. Troubles neurocognitifs**

Un déclin cognitif correspond à une altération d'une ou plusieurs fonctions cognitives, quel que soit le mécanisme en cause, son origine ou sa réversibilité. Il peut donc avoir une origine neurologique, psychiatrique, médicamenteuse...

Le DMS-5 redéfinit et classe les troubles neurocognitifs. Ceux-ci correspondent à une réduction acquise, significative, et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Cette atteinte est persistante dans le temps et ne peut être expliquée par une dépression, ou des troubles psychotiques. Ils sont divisés en deux groupes, les troubles neurocognitifs légers, correspondant à une réduction des capacités dans un ou plusieurs domaines sans altération des activités de la vie quotidienne, et les troubles majeurs.

Les troubles cognitifs majeurs, ou syndromes démentiels, correspondent à une réduction des capacités (un trouble de la mémoire et au moins un autre trouble intellectuel) suffisamment importante pour entraîner une perte d'autonomie sociale, et des troubles comportementaux, en l'absence de confusion mentale ou de dépression. Ils regroupent de nombreuses pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, pathologie la plus fréquente associant une amnésie hippocampique à un syndrome aphaso-apraxy-agnosique. On retrouve également les démences fronto-temporales, les démences sous-corticales (dégénérative ou vasculaire) et les démences mixtes.

### **I.7.4. Evaluation des fonctions neurocognitives**

Le diagnostic de ces pathologies est essentiel pour le maintien de l'autonomie des patients. Il comprend l'interrogatoire du patient et de son entourage afin de déterminer le mode d'installation, le type de trouble, son retentissement. Il nécessite également l'utilisation d'examen neuropsychologiques.

Plusieurs tests ont été développés tels que le Mini-Mental State Examination (MMSE) qui correspond à une évaluation grossière mais globale des fonctions cognitives. Nous retrouvons également le BREF, le test des 5 mots de Dubois...

Nous allons tout particulièrement nous intéresser à cette évaluation chez les patients présentant une diminution des capacités visuelles. En effet, la plupart des tests neurocognitifs

nécessitent une bonne acuité visuelle. Le MMS (annexe 1), par exemple, fait appel à la vision pour l'évaluation du langage (en montrant des objets au patient qu'il doit reconnaître, en effectuant une consigne écrite sur une feuille, en demandant d'écrire une phrase sur un papier), mais aussi lors de l'évaluation de l'apraxie (recopier un dessin sur une feuille). Ainsi les résultats sont biaisés et un diagnostic de trouble neurocognitif peut être faussement évoqué(20).

Pour remédier à ce biais, des tests neurocognitifs ont été adaptés et notamment le COGEVIS : COGNitive Evaluation in VISual impairment (annexe 2) issu du MMSE et du BREF. Celui-ci évalue la mémoire, les capacités visuo-spatiales, le calcul mental, le langage, l'apraxie et l'agnosie. Il présente une sensibilité et une spécificité qui sont respectivement de 66.7% et 95% pour un cutoff à 24 points sur 30. L'aire sous la courbe est de 0.84(21).

### **I.7.5. Démence et handicap cognitif**

Selon le World Health Organization, 7.7 millions de personnes seraient atteintes d'une démence en 2016, et ce chiffre devrait doubler d'ici 20 ans.

Ces troubles neurocognitifs sont responsables d'un handicap majeur avec une importante détérioration de la qualité de vie du patient, mais également des aidants. Cette dégradation est liée à plusieurs facteurs : l'isolement, la réduction des activités, la diminution des capacités physiques ou encore un environnement non adapté au patient (22,23). Il existe également un risque augmenté de dépression (24). L'aggravation progressive de ces fonctions entraîne des difficultés croissantes dans les activités quotidiennes pouvant mener à l'institutionnalisation.

Aucun traitement à ce jour ne permet la guérison de la démence. La prise en charge du patient passe donc par une rééducation, une adaptation du lieu de vie et une mise en place d'aide à domicile. Elle fait appel à une équipe pluridisciplinaire, la prise en charge des facteurs de risque, des facteurs aggravants (hypertension, obésité, dépression...) et des comorbidités neuropsychiatriques. Elle comprend également des exercices de stimulation cognitive, de neuro-réhabilitation qui peuvent être réalisés seuls ou en groupe, en consultation ou même au cours d'hospitalisations de jour (25).

## **I.8. Déficience visuelle**

### **I.8.1. Définition, évaluation et handicap visuel**

Nous ne pouvons évoquer toutes ces pathologies sans parler des déficiences visuelles et du handicap qu'elles entraînent. En 2021, on estime que l'altération des fonctions visuelles touche 2.2 milliards de personnes à travers le monde de manière plus ou moins sévères.

L'OMS définit et classe la déficience visuelle en légère lorsque le meilleur œil présente une acuité comprise entre 5/10<sup>ème</sup> et 3.3/10<sup>ème</sup>, modérée entre 3.3/10<sup>ème</sup> et 1/10<sup>ème</sup>, et sévère entre 1/10<sup>ème</sup> et 0.1/10<sup>ème</sup>. La cécité correspond à une acuité inférieure à 0.1/10<sup>ème</sup>. L'OMS intègre également une déficience visuelle de près pour des acuités inférieures à N6 ou M 0.8 à 40cm.

Cette classification permet d'harmoniser les études et de donner une définition légale à la déficience visuelle, toutefois elle n'est pas le meilleur reflet du handicap du patient. En effet, il serait plus cohérent de raisonner en fréquence spatiale, les hautes fréquences

permettant l'accès au livre, smartphone, panneau d'indication, les moyennes à la position des personnes dans la rue ou des meubles à l'intérieur. Les basses fréquences, quant à elles représentent la position des murs et des portes (26). Malheureusement celles-ci sont difficiles à évaluer en pratique courante. En effet, lors d'une consultation de suivi il est généralement évalué l'acuité visuelle de près et de loin à l'aide des échelles standardisées classiques. Un examen du champ visuel peut être fait afin d'évaluer les zones fonctionnelles et non fonctionnelles du champ visuel du patient, mais les autres examens sont rarement utilisés.

Notre évaluation des fonctions visuelles étant incomplète, nous sous-estimons la gêne réellement vécue par le patient, principalement sur le plan fonctionnel et sur le plan psychologique. En effet, l'adaptation dans la vie quotidienne, la capacité à réaliser les tâches quotidiennes, l'insertion professionnelle, mais aussi les loisirs sont des sujets souvent peu abordés et ces capacités ne sont donc pas évaluées. L'autre principal retentissement de la déficience visuelle est psychologique. En effet, un quart des patients atteint de déficience visuelle présenteraient une dépression (27). Ce taux serait plus élevé chez les personnes atteintes de DMLA comparé à d'autres maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux et les cancers.

La déficience visuelle, par la réduction du champ visuel et l'altération de la vision des contrastes, peut également entraîner une instabilité posturale avec une limitation des déplacements et donc de l'autonomie sociale. Il existe également un risque de chute qui serait multiplié par trois (28). Tout cela entraîne un isolement du patient qui peut être encore majoré par d'autres atteintes sensorielles ou motrices comme la presbyacousie et l'arthrose. La baisse de l'acuité visuelle rend également difficile la prise de médicament, l'utilisation de matériel médical (comme les lecteurs de glycémie) ce qui peut aggraver les autres pathologies associées.

La baisse de l'acuité visuelle n'est donc pas seulement responsable d'une déficience visuelle, elle est également à l'origine d'une difficulté dans l'adaptation à la vie quotidienne, d'une aggravation des autres comorbidités, d'un isolement social, d'une dépression... Tous ces éléments réunis peuvent rendre le maintien à domicile difficile et entraîner la nécessité d'une institutionnalisation.

Ce handicap important, et les conséquences qui en découlent, soulignent l'importance d'une prise en charge optimale des pathologies ophtalmologiques, mais également d'une rééducation optimale pour maintenir une qualité de vie suffisante.

Une évaluation plus fine et une prise en charge plus globale de la déficience visuelle peuvent être faites dans certains centres de références ou dans les centres de rééducation tel que l'institut Baudin à Limoges.

Ces centres possèdent du matériel permettant une appréciation plus globale des fonctions visuelles. Il est, par exemple, possible d'évaluer la localisation et la stabilité du point de fixation d'un patient à l'aide d'un micropérimètre. C'est grâce à cette évaluation précise qu'une prise en charge adaptée au patient peut être mise en place. Elle fait appel à plusieurs corps de métier (médecins, orthoptistes, ergothérapeutes, opticiens, assistantes sociales, psychologues...), et repose sur la réalisation de séances de rééducation, l'adaptation de matériels et d'aides techniques mais également du lieu de vie du patient avec la mise en place d'aide à domicile (29).

## **I.8.2. Intrication des fonctions visuelles et cognitives**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'altération des fonctions visuelles et cognitives entraîne indépendamment un handicap majeur. Celui-ci est encore plus important lorsque les deux atteintes se combinent d'autant que le risque de démence serait augmenté lors de l'altération des fonctions visuelles. Le risque de développer des troubles cognitifs sans démence serait quant à lui multiplié par cinq lors de troubles visuels (26).

Plusieurs études rapportent cette association entre les troubles neurocognitifs et l'altération des fonctions visuelles. En effet, la prévalence des déficiences visuelles (toutes pathologies confondues) est plus importante lors de troubles neurocognitifs par rapport à la population générale (30). Elle serait même associée à une augmentation du risque de chute(31).

Cette association est surtout décrite dans la DMLA. En effet, il existe une plus grande prévalence de cette pathologie parmi les patients atteints de déficiences neurocognitives et de démence par rapport à la population générale. De plus, il semblerait que la prise en charge de cette déficience visuelle pourrait améliorer les fonctions cognitives (32).

Inversement, il existe une prévalence plus élevée des troubles neurocognitifs parmi les patients présentant une DMLA qu'elle soit atrophique ou exsudative (33). Certaines études retrouvent des facteurs génétiques communs qui pourraient augmenter à la fois le risque de DMLA et de démence (34).

Ces deux fonctions semblent donc étroitement liées ce qui souligne l'importance d'une prise en charge optimale de chacune afin d'éviter l'aggravation de l'autre, la majoration du handicap et la diminution de la qualité de vie.

## **I.9. Problématiques et objectifs de la thèse**

Pour rappel, la DMLA est la première cause de handicap visuel dans les pays développés après 50 ans. L'œdème maculaire diabétique est, quant à lui, la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50ans. Ce sont donc deux pathologies présentant un enjeu de santé publique majeur. Grâce à l'introduction des injections intravitréennes d'anti-VEGF, la morbidité a significativement diminué avec une amélioration conjointe de l'acuité visuelle et de la qualité de vie de ces patients.

Cependant, c'est un traitement qui reste relativement récent, puisque la première injection intravitréenne d'anti-VEGF en France a été réalisée en 2006. Ses effets intra-oculaires ont fait l'objet de nombreuses études, mais les effets systémiques n'ont été que peu analysés. En effet, l'œil possédant une barrière hémato-rétinienne peu perméable, les échanges avec la circulation sanguine sont très limités, ce qui laissait supposer des effets secondaires quasi-absents.

Depuis, plusieurs études ont montré un passage systémique de ces molécules (35,36). Il a également été retrouvé plusieurs cas d'accidents vasculaires cérébraux à la suite d'injections intravitréennes d'anti-VEGF. Bien que les études ne soient pas toutes unanimes, certaines suggèrent une augmentation de ce risque (35).

De même, l'administration intra-oculaire de corticoïdes dans le cadre d'œdème maculaire diabétique peut entraîner un déséquilibre du diabète ce qui démontre encore une fois le passage systémique possible du principe actif.

Quelques cas anecdotiques mettent également en lumière une autre communication peu connue : celle empruntant le nerf optique et mettant en relation l'œil et le cerveau. En effet, il a été décrit des cas de migration dans les ventricules d'huile de silicone à la suite de chirurgies de décollement de rétine (37,38).

Tous ces cas doivent nous inciter à plus de prudence lors de l'utilisation d'agents pharmacologiques en intra-oculaire, car même si un passage en dehors de l'œil semble minimale, il reste présent et semble même plus important au niveau du cerveau.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, le VEGF joue un rôle majeur à la fois dans l'angiogenèse, mais également dans le maintien de l'intégrité du système nerveux central. En effet, Mateo et al ont retrouvé une concentration sanguine de VEGF significativement inférieure chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à la population générale (39), ce qui met en lumière l'importance du VEGF dans le maintien des fonctions cognitives.

Tout cela nous amène à nous interroger sur l'impact de ces injections intravitréennes répétées sur les fonctions cognitives de nos patients, pour la plupart déjà âgés, et chez qui le maintien de celles-ci semble primordiale pour conserver une autonomie et une qualité de vie satisfaisante.

C'est pourquoi nous avons décidés de réaliser une étude afin de quantifier et de comparer les fonctions neurocognitives chez les patients ayant bénéficiés d'injections intravitréennes d'anti-VEGF.

## II. Article: Cognitive assessment of patients treated by intravitreal injections of anti-VEGF agents – An interim analysis

---

### II.1. Abstract

#### Résumé :

**Introduction :** Les injections intravitréennes d'Anti-vascular endothelial growth Factor (Anti-VEGF) sont très fréquemment utilisées dans le traitement du fluide intra et sous rétinien chez les sujets âgés. La concentration de VEGF est primordiale au maintien des fonctions neurocognitives et l'injection répétée d'anti-VEGF pourrait-être responsable d'une dégradation de celles-ci. Nous cherchons donc à étudier la relation entre le nombre d'injections intravitréennes et les fonctions neurocognitives.

**Méthode :** 115 patients ont bénéficié d'une évaluation des fonctions neurocognitives à l'aide du questionnaire COGEVIS. Les résultats ont été comparés entre 4 groupes de patients selon le nombre d'injections réalisées (0, 1 à 9, 10 à 19, 20 et plus).

**Résultats :** 21 patients ont été inclus dans le groupe 0, 46 dans le groupe I, 24 dans le groupe II et 24 dans le groupe III. Le score COGEVIS était en moyenne de 26,3 dans le groupe contrôle, 25,8 dans le groupe I, 25,6 dans le groupe II, 25,9 dans le groupe III, et 25,9 au total. En analyse univariée, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les scores des différents groupes. Ce résultat est confirmé lors de l'analyse multivariée (OR :0,778). En revanche, il a été retrouvé une association du score COGEVIS avec l'âge (OR :1,05, p :0,042) et avec un antécédant d'infarctus du myocarde (OR : 8,072, p : 0,025).

**Conclusions :** Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les fonctions neurocognitives des patients, quel que soit le nombre d'injection dont ils ont bénéficié.

**Mots clefs:** Injections intravitréennes, détérioration cognitive, Anti-vascular endothelial growth Factor (Anti-VEGF)

#### Abstract:

**Background:** Anti-vascular endothelial growth Factor (Anti-VEGF) intravitreal injections are commonly used in the treatment of subretinal and intraretinal fluid in elderly patients. VEGF is known to be important to maintain neurocognitive functions and repeated intravitreal injections could deteriorate those functions. The aim of our study was to evaluate neurocognitive dysfunction in patients undergoing treatment by anti-VEGF injections.

**Methods:** 115 patients underwent a cognitive assessment with the COGEVIS questionnaire. The results were compared between four groups of patients according to the number of intravitreal injections (0, 1 to 9, 10 to 19, 20 and more).

**Results:** 21 patients were enrolled in group 0, 46 in group I, 24 in group II and 24 in group III. The means COGEVIS scores were 26.3 in the control group, 25.8 in group I, 25.6 in group II, 25.9 in group III and 25.9 for the 115 patients. No significant difference on the mean COGEVIS score was found between the different groups, neither in univariate analysis nor in multivariate analysis (OR:0.778). Yet an association was found between the COGEVIS scores and the age (OR:1.05, p:0.042) and the history of cardiac infarction (OR: 8.072, p:0.025).

**Conclusions:** No significant difference was found between the neurocognitive functions of patients irrespective of the number of intravitreal injections.

**Keywords:** Intravitreal injections, Cognitive impairment, Anti-vascular endothelial growth Factor (Anti-VEGF)

## II.2. Introduction

Anti-VEGF is the most intravitreal injected drug. Indeed, with the constant increase of diseases such as diabetes, age-related macular degeneration (ARMD), and other less frequent pathologies, this drug has become a cornerstone in the treatment of subretinal and intraretinal fluid.

Although many studies address ophthalmologic side effects of anti-VEGF, few investigate systemics side effects, especially neurocognitive.

Three main reasons led us to study cognitive impairment in those patients. First the proximity between eye and brain. Some studies even proved a direct migration of silicone oil from the eye to the brain through the optic nerve (1). Increased serum anti-VEGF levels were found after intravitreal injections, suggesting a passage through the blood-encephalic barrier, thereby possibly affecting the brain (2).

Secondly, VEGF is known to be critical in brain homeostasis. Some studies showed low serum VEGF levels in Alzheimer disease (3).

Finally, as its main indication is ARMD, anti-VEGF intravitreal injections are mostly used in elderly patients, even though this population is fragile and at risk of dementia.

To date, the possible induction of neurocognitive troubles by anti-VEGF injections hasn't been confirmed or denied.

The aim of our study was to evaluate neurocognitive dysfunction in patients undergoing treatment by anti-VEGF intravitreal injections.

## II.3. Material and methods

### Participants

We performed a monocentric prospective study including patients aged of fifty and over. The study was scheduled for a total of 200 patients. We harvested basic characteristics such as age, sex, visual acuity, and risk factors of cognitive impairment. Exclusion criteria were diagnosis of neurodegenerative disorder and dementia, medical history of intravitreal injection of other drugs, and non-french speaking patients. A written consent was collected before any inclusion.

### Cognitive assessment

Cognitive faculties were assessed using the Cognitive Evaluation in Visual Impairment questionnaire (COGEVIS). This test, designed for visual impaired patients, is

based on the mini mental state examination, the frontal assessment battery, and a brief evaluation battery of gestural praxis. It doesn't involve visual tests which could be flawed in a population with low visual acuity.

It evaluates various cognitive functions such as memory, temporo-spatial orientation, computation, language (denomination, language comprehension), executive functioning (fluency, similarities), ideomotor apraxia and tactile recognition. The higher the score, the better the cognitive functions (maximum score of 30). The test was validated with a ROC curve of 0.84 and a sensitivity of 66.7% and specificity of 95% with a cutoff of 24 for cognitive impairment (4).

## **Ophthalmological Evaluation**

Visual acuity, ocular pathology which indicated the treatment, type of anti-VEGF and total number of intravitreal injections were gathered from reviewing patients' electronic health files.

## **Statistical analysis**

Patients were stratified into 4 groups according to the number of injections: 1 to 9 injections (group I), 10 to 20 injections (group II) and more than 20 injections (group III). The fourth group (control group) was constituted of patients who never underwent intravitreal injections. They were included at the time of their usual checkup; they had to have an ophthalmological disease which was responsible for visual impairment.

The main objective was to evaluate the correlation between cognitive impairment and the number of intravitreal injections. An ANOVA analyses was used to compare the means of the COGEVIS score among the four groups.

The second outcome was to determine if this association was flawed by other confounding factors. A logistic regression was done which included the confounding factors statistically significant in the univariate analyses ( $p < 0.2$ ).

All data analyses were performed using XL Stat software and were considered significant with a p value of  $< 0.05$

## **II.4. Results**

Between June 2021 and June 2022, 115 patients were included. Baseline characteristics are shown in table 1. The mean age was  $76.5 \pm 9.9$  years, 39.1% were men.

They were mainly treated for AMD (52.6%), diabetes (25.3%), and venous occlusion (15.8%). The mean COGEVIS score was  $25.9 \pm 2.4$ . Almost 1/3 of the patients had a cognitive impairment. Half the patients had no visual deterioration, the rest had mostly mild and moderate impairment. Education levels were well balanced.

Table 1: baseline characteristics

	Number of subjects (or mean)	Mean (or min-max)
Sex (men)	45	39.1
Age (year)	76.5 +/- 9.9	52 -96
Mean number of injections	12.5 +/- 15.6	0 - 79
<i>Injection groups</i>		
0	21	18.3
I (1 to 9 injections)	46	40.0
II (10 to 20 injections)	24	20.9
III (>20 injections)	24	20.9
<i>Diseases</i>		
AMD	50	52.6
Diabetes	24	25.3
Venous occlusion	15	15.8
Myopique neovascularization	3	3.2
Ampiginous neovascularization	1	1.1
Central serous chorioretinopathy	1	1.1
Pseudo vitelliform dystrophy	1	1.1
Mean COGEVIS score	25.9 +/- 2.4	20 - 30
Neurocognitive deterioration (COGEVIS≤24)	36	31.3
<i>Right eye Visual impairment</i>		
No impairment	67	58.3
Mild (6/12 - 6/18)	13	11.3
Moderate (6/18 - 6/60)	23	20.0
Severe (6/60 - 3/60)	3	2.6
Blindness (<3/60)	9	7.8
<i>Left eye visual impairment</i>		
No impairment	58	50.4
Mild (6/12 - 6/18)	9	7.8
Moderate (6/18 - 6/60)	31	27.0
Severe (6/60 - 3/60)	2	1.7
Blindness (<3/60)	15	13.0
<i>Right eye near visual impairment</i>		
P2	36	31.3
P3 to P28	43	37.4
>P28	7	6.1
<i>Left eye near visual impairment</i>		
P2	36	31.3
P3 to P28	37	32.2
>P28	10	8.7
<i>Cardiovascular risk factors</i>		
Smoking	17	14.8

Diabetes	46	40
High blood pressure	68	59.6
Hypercholesterolemia	53	46.1
Cardiac infarcts	7	6.1
Stroke	9	7.8
<i>Diploma</i>		
Certificat d'étude	29	27.1
Brevet	20	18.7
CAP / BEP	27	25.2
High school diploma	13	12.2
University	18	16.8

The means COGEVIS scores are 26.3 in the control group, 25.8 in group I, 25.6 in group II and 25.9 in group III. No statistical difference was found between the groups ( $p:0.764$ ) (Table 2).

Table 2: Results of the primary criteria

n = 115			
Injection group	Mean COGEVIS score	Min - Max	p value
0	26.3 +/- 2.6	21 -30	0.764
I (1 to 9 injections)	25.8 +/- 2.4	21 -30	
II (10 to 20 injections)	25.6 +/- 2.1	21 -29	
III (>20 injections)	25.9 +/- 2.7	20 -29	

A univariate analysis was performed to find covariate factors which could influence the COGEVIS results. 6 factors were significant ( $p<0.2$ ): age, distance and near visual acuity, stroke, cardiac infarction, education level. (Table 3)

Table 3: Secondary criteria: univariate analyses

n = 115	COGEVIS > 24 (n=79)		COGEVIS0≤ 24 (n=36)		p value
	Number of subjects (Mean)	% (Min - Max)	Number of subjects (Mean)	% (Min - Max)	
Age	75.4 +/- 9.5	52 - 96	79.0 +/- 10.6	56 - 93	<b>0.035</b>
Sex (Men)	31	39.2	14	38.9	0.971
<i>Impaired visual acuity</i>					
Near (<P2)	36	45.6	27	75.0	<b>0.042</b>
Distance (<6/18)	40	50.6	23	63.9	<b>0.185</b>
<i>Injection group</i>					
0	15	19.0	6	16.7	0.981
I	32	40.5	14	38.9	
II	16	20.3	8	22.2	
III	16	20.3	8	22.2	
<i>Cardiovascular risk factors</i>					
Diabetes	31	39.2	15	41.7	0.805
Cardiac infarction	2	2.5	5	13.9	<b>0.03</b>
Stroke	4	5.1	5	13.9	<b>0.136</b>
High blood pressure	47	59.5	21	58.3	0.846
Hypercholesterolemia	38	48.1	15	41.7	0.521
Smoking	11	13.9	6	16.7	0.701
<i>Diploma</i>					
Certificat d'étude	15	19.0	14	38.9	<b>0.043</b>
Brevet	16	20.3	4	11.1	
CAP / BEP	19	24.1	8	22.2	
High school diploma	12	15.2	1	2.8	
University	15	19.0	3	8.3	

The multivariate analysis performed with the COGEVIS score and the confounding factors showed no significant association for the COGEVIS score and the number of intravitreal injections (OR: 0.778, p:0.692) but it did confirm the association with the age (OR:1.05, p:0.042) and the history of cardiac infarction (OR: 8.072, p:0.025). (Table 4)

Table 4: secondary criteria: multivariate analyses

	Odds ratio	Borne inf. (95%)	Borne sup. (95%)	p value
Age	1.05	1.002	1.10	<b>0.042</b>
Injection group	0.778	0.224	2.695	0.692
Cardiac infarction	8.072	1.302	50.04	<b>0.025</b>
Stroke	2.353	0.523	10.583	0.264
Distance visual acuity	0.959	0.273	3.37	0.948
Near visual acuity	3.71	0.68	20.254	0.130
Diploma	5.131	0.393	67.07	0.212

## II.5. Discussion

Our study does not show any association between the number of intravitreal injections and cognitive impairment. These results however can have two explanations, either our study lacks statistical power, or there is no real association between those two variables. In fact, the number of patients isn't yet attained, as we designed this study for 200 subjects and at present this interim analysis contains only 115 patients.

The BAHAM study (5) analyzed the results of 175 iPad-based brain health assessments between 4 groups of patients treated for AMD (no injections, 1-9, 10-20, and more than 20 injections). The interim analysis showed only a significantly lower number of cognitive impairments in the control group when compared to the group with more than 20 injections ( $p=0.04$ ). Still, when restricted to patients injected within the 24 months prior to the test, the results were not significant, and neither were the comparisons between the other groups.

Furthermore, previous studies have shown alteration of the cognitive functions with advanced AMD and decreased visual acuity (6,7). These studies showed that visual impairment could cause a deterioration of the neurocognitive functions, and that treating the diseases responsible for this alteration could improve the cognitive functions (8).

It is also well known that a low visual acuity is associated with a low quality of life, and a high risk of depression. Indeed, with low visual acuity patients are less able to do daily activities such as reading, using their phone and even cooking. The lack of these activities may be responsible for depression which is further increased when patients must be admitted to retirement homes. These previous elements highlight the importance of an intensive treatment to maintain the visual acuity and the cognitive functions.

On the other hand, repeated intravitreal injections, hospitalization, and consultations can be traumatizing and lead to nervous breakdown.

Finding the balance between an intensive treatment allowing the best visual acuity possible with the fewest possible injections and consultation possible seems critical to preserving the quality of life of our patients. And knowing that repeated intravitreal injections doesn't alter cognitive functions is crucial to help us in finding this balance.

To manage this, more studies are necessary with a greater number of patients and a multicentric design. It would also be interesting to have a prospective analysis by repeating the test a few months later and comparing the results before and after the protocol of injections but also between the patients and the different frequency of injections.

## II.6. References

1. Mazzeo TJMM, Jacob GAV, Horizonte PH, Leber HM, Gomes AMV. Intraocular silicone oil brain migration associated with severe subacute headaches: a case report. *Int J Retina Vit.* déc 2021;7(1):10.
2. 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 Phila Pa.* oct 2017;37(10):1847-58.
3. Mateo I, Llorca J, Infante J, Rodríguez-Rodríguez E, Fernández-Viadero C, Peña N, et al. Low serum VEGF levels are associated with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* juill 2007;116(1):56-8.
4. Meyniel C, Samri D, Stefano F, Crevoisier J, Bonté F, Migliaccio R, et al. COGEVIS: A New Scale to Evaluate Cognition in Patients with Visual Deficiency. *Behav Neurol.* 25 juin 2018;2018:1-7.
5. Ray SK, Manz SN. BRAIN HEALTH ASSESSMENT IN MACULAR DEGENERATION PATIENTS UNDERGOING INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTIONS (THE BHAM STUDY): An Interim Analysis. *Retina.* août 2021;41(8):1748-53.
6. Pham TQ, Kifley A, Mitchell P, Wang JJ. Relation of Age-Related Macular Degeneration and Cognitive Impairment in an Older Population. *Gerontology.* 2006;52(6):353-8.
7. Woo SJ, Park KH, Ahn J, Choe JY, Jeong H, Han JW, et al. Cognitive Impairment in Age-related Macular Degeneration and Geographic Atrophy. *Ophthalmology.* oct 2012;119(10):2094-101.
8. Rogers MAM, Langa KM. Untreated poor vision: a contributing factor to late-life dementia. *Am J Epidemiol.* 15 mars 2010;171(6):728-35

### III. Abréviations

---

ARMD : age-related macular degeneration

BHRi : barrière hémato-rétinienne interne

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

MLA : maculopathie liée à l'âge

OCT : tomographie à cohérence optique

OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine

VEGF : vascular endothéliale growth factor

## Références bibliographiques

---

1. Creuzot-Garcher C, Massin P. Oedèmes maculaires: rapport 2016. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
2. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* août 2004;25(4):581-611.
3. Fabre PJ, Charron F. [VEGF guides commissural axons: a classic blood vessel trophic factor on the nerve's service]. *Med Sci (Paris).* déc 2011;27(12):1066-8.
4. Erskine L, Reijntjes S, Pratt T, Denti L, Schwarz Q, Vieira JM, et al. VEGF signaling through neuropilin 1 guides commissural axon crossing at the optic chiasm. *Neuron.* 9 juin 2011;70(5):951-65.
5. Autiero M, De Smet F, Claes F, Carmeliet P. Role of neural guidance signals in blood vessel navigation. *Cardiovasc Res.* 15 févr 2005;65(3):629-38.
6. Pakzad A, Obad N, Espedal H, Stieber D, Keunen O, Sakariassen PO, et al. Bevacizumab treatment for human glioblastoma. Can it induce cognitive impairment? *Neuro-Oncology [Internet].* 1 mai 2014 [cité 4 mars 2022];16(5):754-6. Disponible sur: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/nou013>
7. 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.* sept 1998;82(9):996-1002.
8. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON. *Ophthalmology [Internet].* nov 2013 [cité 4 avr 2022];120(11):2292-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016164201300331X>
9. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Eyes and Vision Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 8 févr 2016 [cité 4 avr 2022];2016(2). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011346.pub2>
10. Glück S, Brandlhuber U, Gerbutavicius R, Kortüm GF, Kortüm I, Navarrete Orozco R, et al. Auswirkungen einer stringenteren IVOM-Behandlungsorganisation auf die Anzahl der Behandlungen und Untersuchungen im Praxisalltag. *Ophthalmologe.* 1 nov 2021;118(11):1134-9.
11. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology [Internet].* nov 2014 [cité 4 avr 2022];121(11):2247-54. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642014004266>
12. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* févr 2010;117(2):313-319.e1.
13. Ehlken C, Renzel ES, Michels D, Grundel B, Pielen A, Junker B, et al. Levels of VEGF but not VEGF(165b) are increased in the vitreous of patients with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* août 2011;152(2):298-303.e1.

14. Thach AB, Yau L, Hoang C, Tuomi L. Time to Clinically Significant Visual Acuity Gains after Ranibizumab Treatment for Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* [Internet]. mai 2014 [cité 4 avr 2022];121(5):1059-66. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642013011019>
15. Miyamoto N, Kozak Y de, Normand N, Courtois Y, Jeanny JC, BenEzra D, et al. PIGF-1 and VEGFR-1 Pathway Regulation of the External Epithelial Hemato-Ocular Barrier. *ORE*. 2008;40(3-4):203-7.
16. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *Journal of Diabetes Research* [Internet]. 2016 [cité 4 avr 2022];2016:1-17. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/2156273/>
17. 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*. oct 2017;37(10):1847-58.
18. Weber M, Sennlaub F, Souied E, Cohen SY, Béhar-Cohen F, Milano G, et al. Expertises croisées dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Focus sur la physiopathologie, l'angiogenèse, les données pharmacologiques et cliniques. *Journal Français d'Ophthalmologie* [Internet]. sept 2014 [cité 4 avr 2022];37(7):566-79. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551214002101>
19. Sémiologie des fonctions cognitives | Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/syndrome-myog%C3%A8ne-myopathique-4>
20. Busse A, Sonntag A, Bischkopf J, Matschinger H, Angermeyer MC. Adaptation of dementia screening for vision-impaired older persons Administration of the Mini-Mental State Examination (MMSE). *Journal of Clinical Epidemiology*. 2002;7.
21. Meyniel C, Samri D, Stefano F, Crevoisier J, Bonté F, Migliaccio R, et al. COGEVIS: A New Scale to Evaluate Cognition in Patients with Visual Deficiency. *Behavioural Neurology*. 25 juin 2018;2018:1-7.
22. Barbe C, Jolly D, Morrone I, Wolak-Thierry A, Dramé M, Novella JL, et al. Factors associated with quality of life in patients with Alzheimer's disease. *BMC Geriatr*. 9 juill 2018;18(1):159.
23. Borges-Machado F, Barros D, Teixeira L, Ribeiro Ó, Carvalho J. Health-related physical indicators and self-rated quality of life in older adults with neurocognitive disorder. *Qual Life Res*. août 2021;30(8):2255-64.
24. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. oct 2014;79(2):184-90.
25. Tisher A, Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. avr 2019;39(2):167-78.
26. Société française d'ophtalmologie, éditeur. *Déficiences visuelles*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017.

27. Parravano M, Petri D, Maurutto E, Lucenteforte E, Menchini F, Lanzetta P, et al. Association Between Visual Impairment and Depression in Patients Attending Eye Clinics. *JAMA Ophthalmol.* juill 2021;139(7):1-10.
28. Tran THC, Nguyen Van Nuoï D, Baiz H, Baglin G, Leduc JJ, Bulkaen H. [Visual impairment in elderly fallers]. *J Fr Ophtalmol.* déc 2011;34(10):723-8.
29. Meyniel C, Bodaghi B, Robert PY. Revisiting Vision Rehabilitation. *Front Syst Neurosci.* 2017;11:82.
30. Tran EM, Stefanick ML, Henderson VW, Rapp SR, Chen JC, Armstrong NM, et al. Association of Visual Impairment With Risk of Incident Dementia in a Women's Health Initiative Population. *JAMA Ophthalmol.* 1 juin 2020;138(6):624-33.
31. Fukuoka H, Nagaya M, Toba K. The occurrence of visual and cognitive impairment, and eye diseases in the super-elderly in Japan: a cross-sectional single-center study. *BMC Res Notes.* déc 2015;8(1):619.
32. Rogers MAM, Langa KM. Untreated poor vision: a contributing factor to late-life dementia. *Am J Epidemiol.* 15 mars 2010;171(6):728-35.
33. Rong SS, Lee BY, Kuk AK, Yu XT, Li SS, Li J, et al. Comorbidity of dementia and age-related macular degeneration calls for clinical awareness: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* déc 2019;103(12):1777-83.
34. Murphy C, Johnson AP, Koenekoop RK, Seiple W, Overbury O. The Relationship Between Cognitive Status and Known Single Nucleotide Polymorphisms in Age-Related Macular Degeneration. *Front Aging Neurosci.* 16 oct 2020;12:586691.
35. Schlenker MB, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment and the Risk of Thromboembolism. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. sept 2015 [cité 4 avr 2022];160(3):569-580.e5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939415003645>
36. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.* mars 2020;15(2):199-210.
37. Mazzeo TJMM, Jacob GAV, Horizonte PH, Leber HM, Gomes AMV. Intraocular silicone oil brain migration associated with severe subacute headaches: a case report. *Int J Retin Vitr* [Internet]. déc 2021 [cité 4 mars 2022];7(1):10. Disponible sur: <https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-020-00273-6>
38. Gnanalingham J, McCreary R, Charles S, Gnanalingham KK. Migration of intraocular silicone oil into brain. *BMJ Case Reports* [Internet]. 26 juill 2017 [cité 4 avr 2022];bcr-2017-220555. Disponible sur: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2017-220555>
39. Mateo I, Llorca J, Infante J, Rodríguez-Rodríguez E, Fernández-Viadero C, Peña N, et al. Low serum VEGF levels are associated with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* juill 2007;116(1):56-8.
40. Ray SK, Manz SN. BRAIN HEALTH ASSESSMENT IN MACULAR DEGENERATION PATIENTS UNDERGOING INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTIONS (THE BHAM STUDY): An Interim Analysis. *Retina.* août 2021;41(8):1748-53.

**Annexes**

---

Annexe 1. Mini Mental State Examination.....53  
Annexe 2. COGEVIS .....55

## Annexe 1. Mini Mental State Examination

# Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

### Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ? .....
2. En quelle saison ? .....
3. En quel mois ? .....
4. Quel jour du mois ? .....
5. Quel jour de la semaine ? .....

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? .....  
(Si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? .....
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? .....
9. Dans quelle région est situé ce département ? .....
10. À quel étage sommes-nous ici ? .....

### Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car

je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare .....
12. Fleur .....
13. Porte .....

Répétez les 3 mots.

### Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93 .....
15. 86 .....
16. 79 .....
17. 72 .....
18. 65 .....

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

### Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de

retenir tout à l'heure ?

- 19. Cigare .....
- 20. Fleur .....
- 21. Porte .....

#### Langage

- 22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? .....
- 23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ? .....
- 24. Ecoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et" .....
- 25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :  
Prenez cette feuille de papier avec la main droite .....
- 26. Pliez-la en deux .....
- 27. Et jetez-la par terre .....
- 28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères: "Fermez les yeux" et dire au sujet : Faites ce qui est écrit .....
- 29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

#### Praxies constructives

- 30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : "Voulez-vous recopier ce dessin ?"

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Presse Méd. 1999;28:1141-8. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitreneau J. Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. Rev Neuropsychol 2003 ;13(2) :209-36. Titre d'annexe niveau 3

## Annexe 2. COGEVIS

### COGEVIS

#### Apprentissage : /3

« Je vais vous lire trois mots. Essayez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure : Limonade, Sauterelle, Camion ». « Pouvez me rappeler les trois mots ? »

1. Limonade /1
2. Sauterelle /1
3. Camion /1

#### Orientation : /5

« Je vais vous poser quelques questions concernant la date du jour et l'endroit où nous nous trouvons ».

1. En quelle année sommes-nous ? /1
2. En quel mois ? /1
3. Quel jour de la semaine ? /1
4. Quel est le nom de l'hôpital / clinique / établissement où nous sommes ? /1
5. Dans quelle ville sommes-nous ? /1

#### Attention et calcul : /3

« Comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête. 100-7... »:

1. 93 /1
2. 86 /1
3. 79 /1

#### Langage : /8

« Je vais vous poser quelques questions, essayez d'y répondre le plus précisément possible ».

1. Quel objet permet de donner l'heure ? /1
2. Quel objet utilise-t-on lorsqu'il pleut ? /1
- « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire »
3. Prenez la feuille de papier posée sur la table devant vous avec votre main droite /1
4. Pliez-la en deux /1
5. Et jetez-la par terre /1

#### 6. Fluences lettre S (en 1 mn) :

« Nommez un maximum de mots différents commençant par la lettre S, par exemple des animaux, des plantes... mais pas de noms propres (prénoms, noms de villes ou de pays) ».

Détails de cotation : 3 : ≥ 10 mots / 2 : 6 à 9 mots : 1 : 3 à 5 mots / 0 : 2 mots ou moins

/3

Praxies : /3

« Comment faites-vous avec la main pour faire... ».

1. Salut militaire /1
2. Envoyer un baiser /1
3. Boire un verre /1

Reconnaissance tactile : /2

« A présent, vous allez devoir reconnaître des objets que je vais déposer dans votre main un par un. Quel est le nom de cet objet ? »

1. Pièce de monnaie /1
2. Stylo /1

Rappel des trois mots : /3

« Pouvez-vous rappeler la liste de mots que vous deviez retenir tout à l'heure ? ».

1. limonade /1
2. Sauterelle /1
3. Camion /1

Fonctions exécutives : /3

Similitudes : « en quoi se ressemble... »

1. Une banane et une orange ? /1
2. Une table et une chaise ? /1
3. Une tulipe, une rose et une marguerite? /1

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## EFN-AVEGF : Evaluation des Fonctions Neurocognitives chez les patients traités par Injections intravitréennes d'anti-VEGF

---

### Résumé

**Introduction :** Les injections intravitréennes d'Anti-vascular endothelial growth Factor (Anti-VEGF) sont très fréquemment utilisées dans le traitement du fluide intra et sous rétinien chez les sujets âgés. La concentration de VEGF est primordiale au maintien des fonctions neurocognitives et l'injection répétée d'anti-VEGF pourrait-être responsable d'une dégradation de celles-ci. Nous cherchons donc à étudier la relation entre le nombre d'injections intravitréennes et les fonctions neurocognitives.

**Méthode :** 115 patients ont bénéficié d'une évaluation des fonctions neurocognitives à l'aide du questionnaire COGEVIS. Les résultats ont été comparés entre 4 groupes de patients selon le nombre d'injections réalisées (0, 1 à 9, 10 à 19, 20 et plus).

**Résultats :** 21 patients ont été inclus dans le groupe 0, 46 dans le groupe I, 24 dans le groupe II et 24 dans le groupe III. Le score COGEVIS était en moyenne de 26,3 dans le groupe contrôle, 25,8 dans le groupe I, 25,6 dans le groupe II, 25,9 dans le groupe III, et 25,9 au total. En analyse univariée, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les scores des différents groupes. Ce résultat est confirmé lors de l'analyse multivariée (OR :0,778). En revanche, il a été retrouvé une association du score COGEVIS avec l'âge (OR :1,05, p :0,042) et avec un antécédant d'infarctus du myocarde (OR : 8,072, p : 0,025).

**Conclusions :** Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les fonctions neurocognitives des patients, quel que soit le nombre d'injection dont ils ont bénéficié.

---

**Mots-clés:** Injection intravitréenne, détérioration cognitive, anti-VEGF

### **[Cognitive assessment of patients treated by intravitreal injections of anti-VEGF agents – An interim analysis]**

---

#### Abstract

**Background:** Anti-vascular endothelial growth Factor (Anti-VEGF) intravitreal injections are commonly used in the treatment of subretinal and intraretinal fluid in elderly patients. VEGF is known to be important to maintain neurocognitive functions and repeated intravitreal injections could deteriorate those functions. The aim of our study was to evaluate neurocognitive dysfunction in patients undergoing treatment by anti-VEGF injections.

**Methods:** 115 patients underwent a cognitive assessment with the COGEVIS questionnaire. The results were compared between four groups of patients according to the number of intravitreal injections (0, 1 to 9, 10 to 19, 20 and more).

**Results:** 21 patients were enrolled in group 0, 46 in group I, 24 in group II and 24 in group III. The means COGEVIS scores were 26.3 in the control group, 25.8 in group I, 25.6 in group II, 25.9 in group III and 25.9 for the 115 patients. No significant difference on the mean COGEVIS score was found between the different groups, neither in univariate analysis nor in multivariate analysis (OR:0.778). Yet an association was found between COGEVIS scores and the age (OR:1.05, p:0.042) and the history of cardiac infarction (OR: 8.072, p:0.025).

**Conclusions:** No significant difference was found between the neurocognitive functions of patients irrespective of the number of intravitreal injections.

---

**Keywords:** Intravitreal injections, Cognitive impairment, Anti-vascular endothelial growth factor

