

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en charge chirurgicale des hématomes sous rétiniens
maculaires : étude rétrospective de 22 cas au CHU de Lille et état des
lieux.**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2019 à 18h00
au Pôle Formation
par **Damien WARGNEZ**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN

Monsieur le Docteur Clément GRUCHALA

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AV : Acuité Visuelle

CLD : Compte Les Doigts

DEP : Décollement de l'Épithélium Pigmentaire

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

EPR : Epithelium Pigmentaire Rétinien

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

IVT: Injection Intra Vitrée

Log MAR : Échelle Logarithmique Angle Minimum de Résolution

OCT : Tomographie à Cohérence Optique

RTU : Recommandations Temporaires d'Utilisation

VEGF : Vascular Endothelium Growth Factor

VBLM : Voit Bouger La Main

VPC : Vasculopathie Polypoïdale Choroïdienne

Table des Matières

1	INTRODUCTION	9
1.1	Sémiologie des hématomes maculaires.....	10
1.2	Principales étiologies des hématomes maculaires	14
1.2.1	Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	14
1.2.2	Vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC)	15
1.2.3	Traumatismes	16
1.2.4	Macro anévrysme rétinien	17
1.2.5	Autres étiologies.....	18
1.3	Histoire naturelle des hématomes maculaires.....	19
1.4	Prise en charge des hématomes maculaires	22
1.4.1	Pré Requis.....	22
1.4.2	Historique et évolution des techniques chirurgicales	26
1.5	Recombinant tissu type Plasminogen Activator (Rt-PA).....	34
1.5.1	Rôle du t-PA : la fibrinolyse	34
1.5.2	Structure.....	35
1.5.3	Physiologie du t-PA.....	36
1.5.4	Toxicité rétinienne.....	38
1.5.5	Utilisation en médecine du Rt-PA (altéplase, Actilyse®).....	39
1.6	Thérapie Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti VEGF).....	40
1.6.1	Physiologie, rôle du VEGF.....	40
1.6.2	Les différentes molécules disponibles.....	41
1.6.3	Toxicité rétinienne.....	43
2	MATERIELS ET METHODES.....	44
3	RESULTATS.....	47

3.1	Description des cas	47
3.1.1	Cas n°1.....	48
3.1.2	Cas n°2.....	49
3.1.3	Cas n°3.....	50
3.1.4	Cas n°4.....	51
3.1.5	Cas n°5.....	52
3.1.6	Cas n°6.....	53
3.1.7	Cas n°7.....	54
3.1.8	Cas n°8.....	55
3.1.9	Cas n°9.....	56
3.1.10	Cas n°10.....	57
3.1.11	Cas n°11.....	58
3.1.12	Cas n°12.....	60
3.1.13	Cas n°13.....	61
3.1.14	Cas n°14.....	63
3.1.15	Cas n°15.....	64
3.1.16	Cas n°16.....	65
3.1.17	Cas n°17.....	66
3.1.18	Cas n°18.....	67
3.1.19	Cas n°19.....	68
3.1.20	Cas n° 20.....	69
3.1.21	Cas n°21.....	70
3.1.22	Cas n°22.....	71
3.2	Description des données	72
3.2.1	Caractéristiques démographiques et données pré opératoires.....	72
3.2.2	Analyse post opératoire : déplacement et acuité visuelle	72
3.2.3	Complications	74
4	DISCUSSION.....	78

4.1	Facteurs épidémiologiques de la population atteinte d'hématomes maculaires	79
4.1.1	Age et genre	79
4.1.2	Étiologies	80
4.1.3	Acuité visuelle pré opératoire	80
4.1.4	Caractéristiques de l'hématome	81
4.2	Qui opérer ? Quels sont les facteurs pronostiques de réussite du traitement chez les patients atteints d'hématomes maculaires ?	82
4.2.1	Caractéristiques du patient : âge, genre, acuité visuelle pré opératoire	82
4.2.2	Pathologie sous-jacente	83
4.2.3	Caractéristiques de l'hématome : diamètre, épaisseur, état des photorécepteurs ou de l'épithélium pigmentaire rétinien sous-jacent.....	84
4.2.4	La prise d'un traitement anticoagulant est-elle un facteur de risque de survenue ? Un facteur de gravité ?.....	86
4.3	Quand opérer ? Histoire de la maladie.	88
4.3.1	Le délai de prise en charge est-il un facteur pronostique sur la récupération visuelle ?	88
4.3.2	Doit-on opérer un hématome dont la date de survenue n'est pas connue précisément ?	89
4.3.3	Peut-on avec des moyens cliniques ou paracliniques dater un hématome ?	90
4.3.4	Doit-on opérer une récurrence d'un hématome maculaire ?	90
4.3.5	Doit-on opérer un hématome sous épithélial ?.....	91
4.4	Comment opérer ? Données techniques.....	93
4.4.1	Y-a-t-il un intérêt à opérer à l'heure des anti VEGF ?	93
4.4.2	Quelle est la place de la vitrectomie ? Existe-t-il des études comparatives entre les deux principales techniques ?	95
4.4.3	Quel est l'intérêt du rt-PA ?.....	98
4.4.4	Quelle concentration et quel volume de rt-PA faut-il injecter ?	99
4.4.5	Où faut-il injecter le rt-PA ?.....	101
4.4.6	À quel endroit faut-il injecter en sous rétinien ?.....	102

4.4.7	Gaz : Quel type de gaz ? Quel volume ?	102
4.4.8	Y a-t-il un intérêt à un traitement adjuvant anti VEGF ?	104
4.4.9	Quelles sont les complications de ces chirurgies ?	105
4.5	Le post opératoire : consignes et surveillance.	109
4.5.1	Quelle est la position post-opératoire préconisée ?	109
4.5.2	Y a-t-il un bénéfice à la poursuite des injections intra vitréennes d'anti VEGF ?	113
4.5.3	IVT : Quel produit ? Quelle fréquence d'injections ? Quelle durée ?	114
4.5.4	Quelle est la récupération visuelle à long terme ?	114
4.6	Proposition d'un arbre décisionnel thérapeutique	116
5	CONCLUSION.....	118
6	REFERENCES	119

RESUME

Titre : Prise en charge chirurgicale des hématomas sous rétiniens maculaires : étude rétrospective de 22 cas au CHU de Lille et état des lieux.

Contexte : Un hématome maculaire est une pathologie rare de mauvais pronostic visuel. L'intérêt d'un déplacement chirurgical est reconnu, cependant, cette prise en charge est non codifiée et source de controverse.

Méthode : C'est une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, rétrospective, d'une série de cas d'hématomas maculaires, de juin 2013 à juin 2019 au CHU de Lille, ayant bénéficié d'un déplacement chirurgical.

Résultats : 22 yeux de 22 patients ont été retrouvés. Les interventions ont consisté en une vitrectomie (100% des cas), associée à une injection de rt-PA (90%) en intravitréen (20%) ou en sous rétinien (80%), à une injection d'anti VEGF en intravitréen (77%) ; et suivie d'un tamponnement par air (55%) ou par gaz (45%). Un déplacement complet de l'hématome a été retrouvé dans 82% des cas. L'acuité visuelle moyenne initiale était mesurée à 1,64 Log MAR +/- 0,59, à 1,03 Log MAR +/- 0,7 à 1 mois post opératoire et à 1,03 +/- 0,65 à 6 mois post opératoire. Des complications ont été recensées : 4 récurrences hémorragiques, 2 trous maculaires, 1 hémorragie intra vitréenne et 1 décollement de rétine.

Conclusion : Malgré la grande hétérogénéité de présentation et de résultat, il semble que les techniques analysées dans l'étude soient efficaces en termes de gain d'acuité visuelle et de déplacement de l'hématome maculaire. La prise en charge de la pathologie mérite d'être clarifiée.

1 INTRODUCTION

La survenue d'un hématorne sous rétinien au niveau maculaire est un élément de mauvais pronostic visuel. C'est une complication rare mais non exceptionnelle de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative mais également d'autres pathologies comme la vasculopathie polypoïdale choroïdienne par exemple. Il est essentiel d'avoir une prise en charge rapide afin de maximiser les chances de récupération visuelle.

Il n'y a pas de consensus international sur la conduite thérapeutique à tenir, du fait de l'absence d'études comparatives randomisées de grands effectifs. Dans la pratique clinique, il est commun d'effectuer un déplacement de l'hématorne afin de dégager l'axe visuel. Plusieurs techniques chirurgicales sont réalisables.

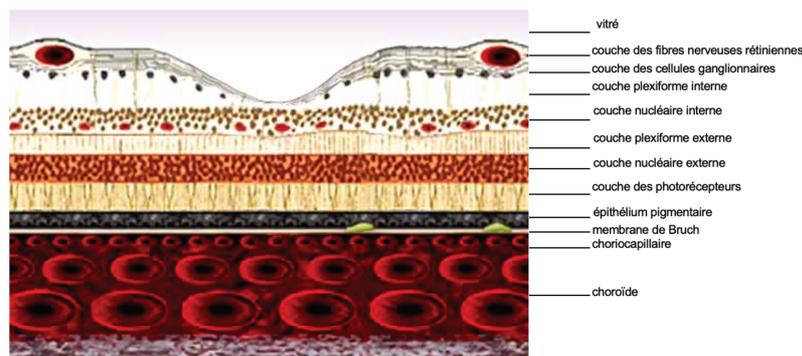
Cet ouvrage a pour ambition de répondre, à partir des données de la Littérature, aux questions qu'un (jeune) chirurgien vitréo-rétinien se pose devant un hématorne maculaire. Une analyse rétrospective des derniers cas pris en charge au CHU de Lille illustre ce travail.

1.1 Sémiologie des hématomes maculaires

Une hémorragie sous rétiniennne correspond à du sang au-dessus de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et en dessous de la rétine neuro sensorielle. Ce sang peut avoir deux origines : rétiniennne ou choroïdienne.

Une hémorragie venant de la circulation rétinienne est possible lorsqu'il y a une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, composée de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens non fenêtrés, de péricytes et de cellules macro gliales de la rétine. Cela est possible lors de traumatismes, de prédispositions anatomiques (macro anévrysmes) ou lorsque les mécanismes de maintien de l'étanchéité sont dépassés (diabète, occlusion vasculaire). Certains facteurs favorisent ce phénomène, comme l'hypertension artérielle, les micro traumatismes ou la prise d'un traitement anticoagulant.

Cependant le plus souvent l'origine est choroïdienne, avec une rupture de la barrière hémato rétinienne externe, composée de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien unies par des zonulae occludens (jonctions serrées, sans espace intercellulaire détectable) et des zonulae adherens (jonctions adhérentes, maintenant un espace intercellulaire). Celle-ci est causée par une perte de continuité évidente (traumatisme avec rupture de la membrane de Bruch et de l'EPR) ou via une membrane néovasculaire.



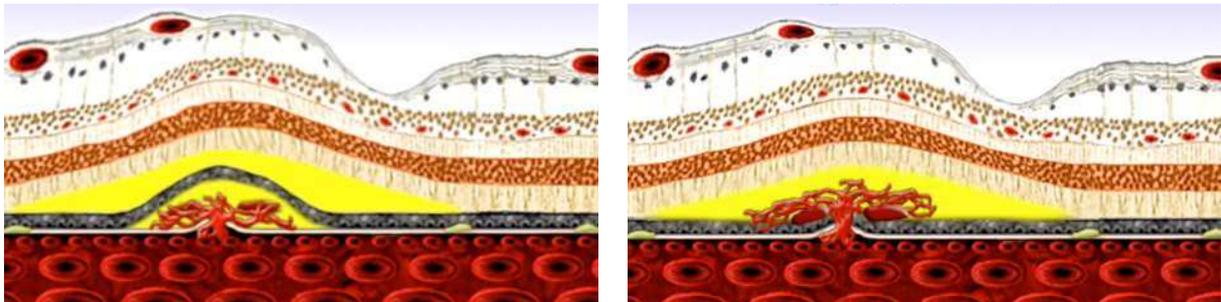
Rappel de l'anatomie de la rétine.

Réf : Ophtalmologie. Centre Hospitalier Intercommunal Créteil, Université Paris Est Créteil, France

La néo vascularisation choroïdienne apparaît lors de circonstances favorisantes : hypoxie ou inflammation par exemple. Elle est stimulée par des facteurs angiogéniques (VEGF) agissant sur des cellules endothéliales (de la choriocapillaire dans ce cas) et s'aide d'une structure existante permettant la croissance (complexe EP/Bruch) (1,2).

Ces néo vaisseaux peuvent à certains moments traverser la membrane de Bruch voire l'épithélium pigmentaire pour accéder à l'espace sous rétinien. Les capillaires des membranes néovasculaires sont fenêtrés et un saignement dans l'espace sous rétinien est rendu possible par l'hyperperméabilité favorisée par le VEGF et des éléments extérieurs (micro traumatismes, inflammation, traitement anticoagulant).

Il y a donc une accumulation de sang dans l'espace sous rétinien entre l'EPR et la rétine neurosensorielle, ou entre la membrane de Bruch et l'EPR.

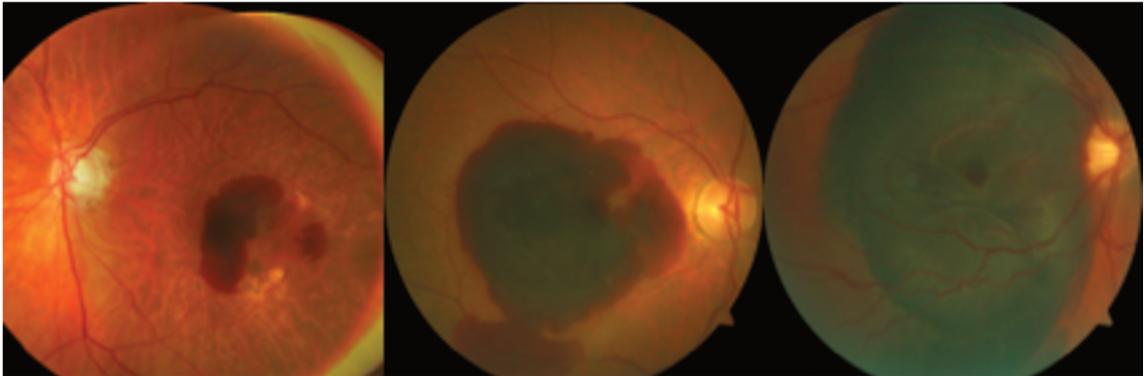


Schématisation de la diffusion de sang entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire (à gauche), et dans l'espace sous rétinien au-dessus de l'épithélium pigmentaire (à droite).

Réf : Ophtalmologie. Centre Hospitalier Intercommunal Créteil, Université Paris Est Créteil, France

Il n'y a pas de classification de référence concernant le diamètre et l'épaisseur de la lésion. De manière empirique, on distingue les hématomes sous rétiniens de petite taille : entre 1 et 4 diamètres papillaires (DP), de taille moyenne : supérieur à 4 diamètres papillaires sans atteindre les arcades vasculaires et les hématomes de

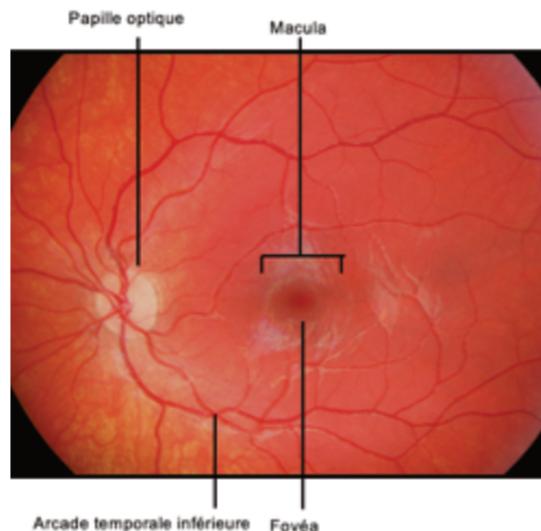
grande taille ou massif lorsque le sang concerne l'ensemble du pôle postérieur en comprenant les arcades vasculaires temporales. Une hémorragie de taille inférieure à 1 DP n'est pas considérée comme un hématome sous rétinien en raison de son faible volume, mais comme une évolution classique de la pathologie sous-jacente, la DMLA par exemple. (3)



Hématome de petite taille (à gauche), de taille moyenne (au centre) et massif (à droite).
Réf : Ophtalmologie. Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université Lille II, France

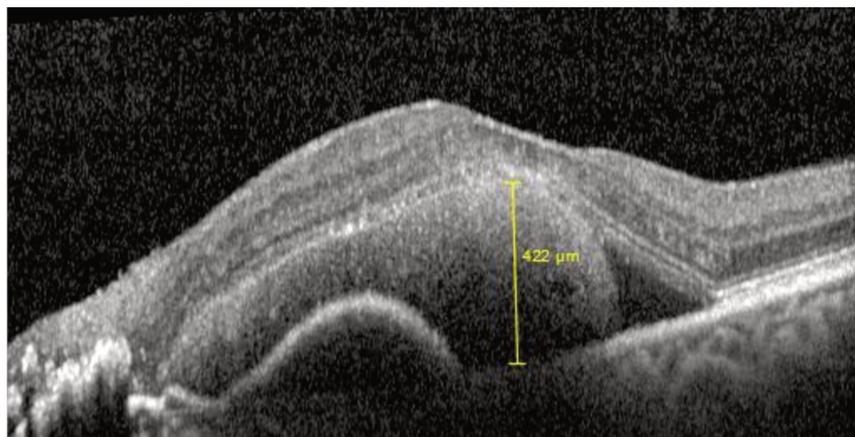
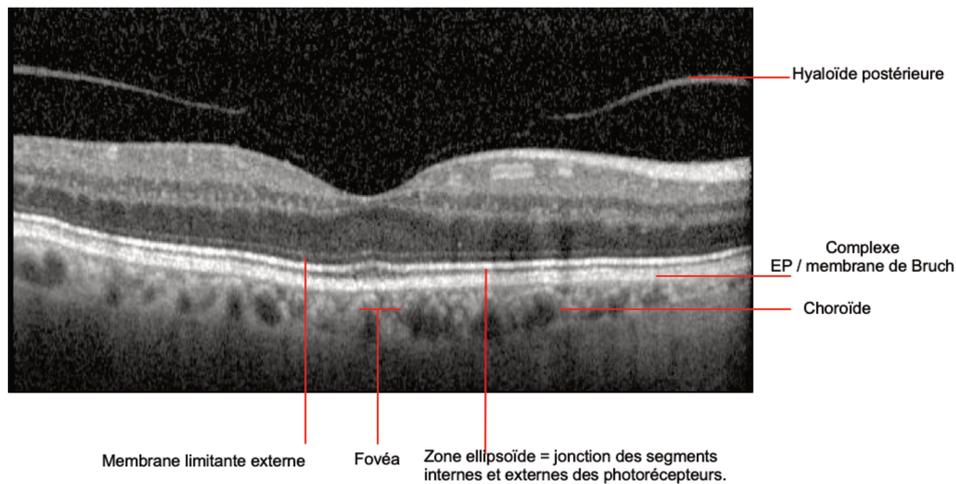
Rappel d'un fond d'œil normal ci-dessous

Réf : Ophtalmologie. Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université Lille II, France



De manière empirique également, un hématome maculaire "classique" a une épaisseur inférieure à 500 μm et un hématome "thick" (que l'on peut traduire par épais) mesure plus de 500 μm .

Cette évaluation est possible grâce à la tomographie à cohérence optique (OCT), la mesure est effectuée entre le sommet de l'hémorragie en sous fovéolaire et l'épithélium pigmentaire ou la localisation estimée de l'épithélium pigmentaire si celui-ci n'est pas visible (cône d'ombre généré par le sang sus jacent).



Rappel d'une image OCT 'normale' (en haut) et d'un exemple de mesure d'une hémorragie rétro fovéolaire, avec un décollement de l'épithélium pigmentaire visible en juxta fovéal (en bas).

Réf : Ophtalmologie. Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université Lille II, France

1.2 Principales étiologies des hématomes maculaires

1.2.1 Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La DMLA est la première cause de malvoyance dans les pays développés après l'âge de 50 ans. C'est une forme de vieillissement pathologique de la macula, favorisée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (comme le tabac et les habitudes alimentaires). De manière simplifiée, elle peut être expliquée comme une incapacité de l'EPR à absorber les déchets produits par le métabolisme des photorécepteurs (cônes et bâtonnets). Ces débris contribuent à l'accumulation de lipofuscine, entraînant un stress oxydatif. Un des premiers signes cliniques est l'apparition de drusens qui sont des dépôts entre la membrane de Bruch et l'EPR. Ce sont des lésions rondes, jaunâtres au fond d'œil, il existe de nombreuses variétés sémiologiques, certaines sont physiologiques. La présence de larges drusens (>125 µm) ou d'une disposition irrégulière de ces derniers sont des facteurs de risques de DMLA. Un amincissement du tissu choroïdien est également présent.

Classiquement, deux formes d'atteintes cliniques sont décrites, elles peuvent être combinées : forme atrophique ou forme exsudative.

La forme exsudative est caractérisée par l'apparition de néovaisseaux anormaux issus de la choriocapillaire sous-jacente (Néo Vaisseau Choroïdien, NVC). Ces néovaisseaux suscitent une diffusion de sang et de fluide en intra et sous rétinien, responsable d'un effet délétère sur la fonction visuelle. Il existe différentes catégories de néovaisseaux :

- Les NVC sous-épithéliaux (Type 1 ou occultes)
- Les NVC pré-épithéliaux (Type 2 ou visibles)
- Les anastomoses chorio-rétiniennes (Type 3).

Le diagnostic de la forme néo vasculaire repose sur :

- Des signes fonctionnels : syndrome maculaire (métamorphopsies, scotome central, baisse d'acuité visuelle)
- L'imagerie multimodale (OCT, OCT angiographie, angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine).

Le traitement de la DMLA exsudative a connu une importante avancée avec le développement des injections intra vitréennes de molécules anti-VEGF qui agissent par inhibition de la croissance néovasculaire et par réduction de la perméabilité vasculaire (4). Elles sont désormais le traitement de référence.

Cela débute par une phase d'induction de 3 injections mensuelles, puis il existe différents protocoles d'injections et de suivi. Un suivi en Pro Re Nata (PRN), plutôt axé sur une surveillance clinique rapprochée et la réalisation d'injections lors d'une récurrence exsudative. Un suivi en Treat & Extend, plutôt pro actif, consistant à trouver un intervalle régulier d'injections afin d'éviter toute récurrence.

1.2.2 Vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC)

La VPC est une pathologie rétinienne décrite par **Yannuzzi** dans les années 1990 (5), atteignant préférentiellement les femmes d'âge moyen (50-65 ans), les sujets mélanodermes et asiatiques. C'est une maladie le plus souvent bilatérale, caractérisée par la dilatation de certains vaisseaux choroïdiens et de leurs extrémités. Cela est à l'origine d'un réseau vasculaire (branching vascular network), le plus souvent en péripapillaire. Les lésions sont de dimensions variables et ont un aspect orangé à l'examen du fond d'œil. Les signes cliniques sont des décollements séro-

hémorragiques de l'épithélium pigmentaire, accompagnés d'exsudats, mais contrairement à la DMLA il y a peu de fibrose cicatricielle.

La VPC est encore sous diagnostiquée et il y a un intérêt à l'imagerie multimodale. L'examen clé est l'angiographie au vert d'indocyanine qui met en évidence des lésions hyper fluorescentes se colorant progressivement, avec peu de diffusion et parfois un wash-out tardif (6). L'examen OCT peut être évocateur avec un épaissement choroïdien, un dédoublement de l'épithélium pigmentaire (double layer sign) et/ou un DEP en dôme hypo réflectif.

Les traitements sont divers : photocoagulation laser sur les polypes et le réseau vasculaire, la photothérapie dynamique (PDT) associée ou non à un traitement anti-VEGF. **Wong** en 2015, lors d'une revue de la littérature, décrit la PDT comme le traitement de choix.(7)

1.2.3 Traumatismes

Lors d'un traumatisme à globe fermé comme une contusion, il y a un phénomène d'étirement des structures endo-oculaires par expansion équatoriale de l'œil, il se déforme suites aux forces vectorielles subies. L'ensemble des structures peuvent être atteintes et notamment la rétine.

Une rupture de l'épithélium pigmentaire rétinien et/ou de la membrane de Bruch et/ ou de la choroïde peut survenir. Cliniquement au fond d'œil, cela correspond à une cicatrice linéaire jaunâtre le plus souvent radiaire par rapport au nerf optique. La lésion paraît hyper fluorescente à l'angiographie (effet fenêtre), sans diffusion (qui est un signe de néo vascularisation).

La baisse de vision immédiate dépend de la localisation de l'atteinte (perte visuelle si maculaire), et de la présence ou non d'une hémorragie vitréenne, rétinienne

ou sous rétinienne. Un hématome massif peut cacher dans un premier temps l'étiologie sous-jacente cliniquement et angiographiquement (effet masque).

Une baisse d'acuité visuelle peut survenir secondairement dans les mois ou années suivants le traumatisme, liée à une néo vascularisation sur la cicatrice choroïdienne. Le traitement peut être une intervention chirurgicale dans le cadre d'un hématome maculaire, une simple surveillance ou alors un traitement des néovaisseaux secondaires par thérapie anti VEGF ou photothérapie dynamique.(8)

1.2.4 Macro anévrysme rétinien

Les macro anévrysmes rétiniens correspondent à des dilatations de la paroi des artérioles rétiniennes. Ils sont souvent associés à une hypertension artérielle chez des femmes âgées de plus de 60 ans. Ils peuvent être de découverte fortuite ou se révéler par un œdème maculaire, une hémorragie intravitréenne ou rétinienne. Le diagnostic peut être réalisé par l'examen du fond d'œil avec la visualisation de l'anévrysme ou d'une couronne d'exsudats. Si cela n'est pas suffisant un complément angiographique (fluorescéine ou indocyanine) est effectué. Il révèle une dilatation pariétale localisée, matérialisée par une hyperfluorescence.

Les hémorragies compliquant les macro anévrysmes rétiniens sont pré, intra, sous rétiniennes ou mixtes. Le macro anévrysme peut également exsuder, ce qui est à l'origine d'un œdème maculaire, visible en OCT.

Le traitement est cas dépendant, il peut s'agir d'une observation simple ou d'une photocoagulation au laser (en s'assurant de la non vascularisation maculaire de l'artère concernée, car la photocoagulation peut entraîner une occlusion artériolaire). Un traitement par anti-VEGF peut être proposé en cas d'œdème maculaire, et une intervention chirurgicale en cas d'hémorragie sous rétinienne. (2)

1.2.5 Autres étiologies

Certaines étiologies plus rares ne sont pas détaillées de manière spécifique mais seulement citées à titre d'information. En effet, elles sont rapportées dans quelques études seulement.

Un hématome maculaire peut être une complication :

- De néo vaisseaux compliquant une myopie dégénérative (myopie forte) (9–12)
- D'une rétinopathie diabétique proliférante (12)
- De néo vaisseaux compliquant des stries angioïdes (9).

1.3 Histoire naturelle des hématomes maculaires

Le pronostic visuel des hématomes maculaires en l'absence de traitement est péjoratif. En 1999 **Scupola**, lors d'une étude rétrospective de 60 yeux atteints de DMLA avec un hématoème sous rétinien de plus d'un diamètre papillaire rétro fovéolaire, a retrouvé une aggravation de l'acuité visuelle (AV) dans 80% des cas à 24 mois, après observation seule. L'acuité visuelle moyenne est passée de 20/240 à 20/1250 en échelle Snellen (correspondance en Monoyer : 1/12eme (20/250), et CLD 1 mètre, 1/50eme (20/1000)) (13). Les causes étaient multiples : fibrose sous rétinienne (38%), cicatrice atrophique (25%) et rupture de l'épithélium pigmentaire (22%). L'étude a montré un lien significatif entre la baisse d'acuité visuelle, et le grand diamètre et/ou l'épaisseur de la lésion initiale. Il n'y a pas eu de lien démontré avec l'âge ou la prise de traitement anticoagulant.

Cela a confirmé l'étude **d'Avery** (14), en 1996, qui sur 16 yeux atteints d'un hématoème maculaire a retrouvé une baisse d'acuité visuelle de 3,5 lignes ETDRS à 18 mois, alors que la baisse d'acuité visuelle n'a pas été significative sur le reste de la cohorte de 41 yeux atteints de DMLA. Un lien significatif entre une lésion de grande taille initialement et une baisse d'acuité visuelle finale a été mis en évidence.

Les hypothèses physiopathologiques de cette évolution péjorative sont nombreuses, les études expérimentales sur animaux ont permis d'en formuler quelques-unes :

- **Barrière aux échanges métaboliques entre la choroïde et la rétine, formée par le caillot**
- **Effet tractionnel du caillot de fibrine sur les photorécepteurs**
- **Toxicité rétinienne directe du fer sanguin**

L'étude de **Glatt** et **Machemer** (15) fait référence. Ils ont injecté du sang autologue dans l'espace sous rétinien de yeux de lapins, et ont ensuite analysé les rétines en microscopie optique et électronique. Les cas contrôles étaient : injection en sous rétinien d'air seul, de solution salée, d'huile de silicone ou de sang mais dans une rétine de chat. Après une journée, les photorécepteurs étaient altérés, œdématiés et déplacés pour la plupart, il y avait une pycnose (altération du noyau de la cellule) de la couche nucléaire externe. Après une semaine, l'atteinte rétinienne était très sévère et il restait seulement quelques photorécepteurs, la plupart étaient totalement détruits.

Les auteurs ont détaillé leurs hypothèses. Le caillot sanguin créerait une barrière aux échanges métaboliques entre la rétine et l'épithélium pigmentaire, et en étant adhérent, il exercerait des forces tractionnelles sur les photorécepteurs lorsqu'il se rétracte. La combinaison de ces deux phénomènes, ainsi que celui liée à la toxicité de la ferritine libérée par l'absorption rétinienne de l'hémosidérine, {non démontré dans leur étude mais ils citaient les travaux de **Koshibu** (16–18) et **Masciulli** (19) montrant une altération de la couche des photorécepteurs} était pour eux responsable de l'altération rapide des cellules rétiniennes.

Les conséquences étaient moins importantes à trois jours sur le cas contrôle "chat". Ce qui a amené **Toth** (20) à transposer l'expérience sur des rétines de chats, holangiotiques, se rapprochant plus de la physiologie humaine. L'expérience a confirmé les résultats de Glatt. A sept jours, il y avait un phénomène de cisaillement des segments externes des photorécepteurs et des cellules de l'épithélium pigmentaire, ainsi qu'une adhérence importante de la fibrine aux structures adjacentes. Le caillot n'était pas ou peu adhérent lorsque du t-PA était injecté de façon précoce. La fibrine se créait rapidement en 24 heures et continuait de progresser tout

au long des sept premiers jours. À quatorze jours, l'épithélium pigmentaire et la rétine externe étaient atrophiques, avec de nombreuses cellules phagocytaires et une vacuolisation.

Par mimétisme, il a été convenu d'appliquer ce modèle animal à la pratique médicale humaine et un premier délai de prise en charge de 7 jours a été avancé. Ce délai permettrait une bonne efficacité de l'action du t-PA, en empêchant la formation de fibrine et donc en diminuant les forces de rétraction.

Rappel physiologique vétérinaire sur les différentes vascularisations rétiniennes chez les mammifères :

La vascularisation de type holangiotique correspond à un apport sanguin sur l'ensemble de la rétine (chez les carnivores : chats, chiens ; artiodactyles : bovins, ovins, porcins ; et les primates : singes, humains). Il y a donc une vascularisation rétinienne complète et une vascularisation choroïdienne.

Dans le type mérangiotique, les vaisseaux rétiniens sont localisés sur une partie de la rétine, (avec une vascularisation choroïdienne) chez les lapins par exemple. Dans le type paurangiotique, la vascularisation rétinienne se localise à la région péripapillaire seulement (ongulés : chevaux...). Il existe un fond d'œil avasculaire chez le cobaye.(21)

1.4 Prise en charge des hématomes maculaires

1.4.1 Pré Requis

a) *Injection intra vitrénne (IVT) :*

Les injections intra vitréennes ont connu un essor important au cours des années 2000 en France avec le développement des molécules anti VEGF. Tout d'abord utilisées dans la DMLA, leur indication est désormais élargie à l'œdème maculaire secondaire à un diabète, à une occlusion de la veine centrale de la rétine, à une uvéite ou à une myopie forte. D'autres médicaments sont disponibles en intra vitréen comme les implants de dexaméthasone (anti inflammatoire) par exemple.

Le vitré est inerte et avasculaire, cela lui confère des caractéristiques idéales afin de recevoir et stocker des traitements. L'injection intra vitrénne est un moyen d'obtenir immédiatement des concentrations intraoculaires de principes actifs bien supérieures à celles obtenues par injection intraveineuse tout en réduisant le risque d'effets secondaires systémiques. La molécule diffuse d'abord dans le gel vitréen puis vers la rétine avant d'atteindre la choroïde. La concentration efficace du principe actif dans les tissus oculaires est difficile à prévoir car les paramètres qui l'influencent sont nombreux et complexes : qualité du vitré, intégrité de l'interface vitréo rétinienne et des barrières hémato-oculaires, pression intraoculaire et caractéristiques physicochimiques du produit.(22)

Une injection intra vitrénne s'effectue au bloc opératoire ou au sein d'une "salle blanche" dédiée à cette fonction. Il est nécessaire de procéder à une anesthésie locale par collyre ainsi qu'une désinfection cutanée et conjonctivale par povidone iodée. L'injection s'effectue à 3,5 mm du limbe chez les patients pseudophaques et à 4 mm du limbe chez les patients phaques.



Schématisme d'une injection intra vitréenne (à gauche), et exemple in vivo à droite (23).

b) Vitrectomie par la pars plana :

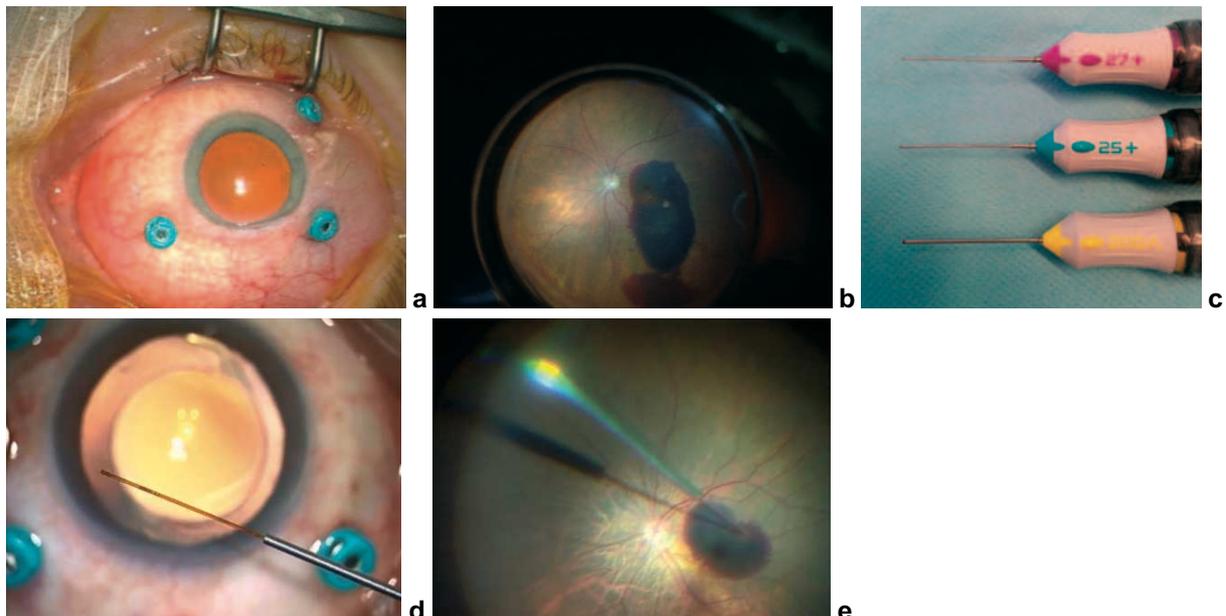
La vitrectomie consiste en l'ablation de tout ou partie du vitré, elle peut être indiquée afin de réséquer un vitré opacifié (hémorragie intravitréenne, hyalite ...) ou constituer le premier temps d'une chirurgie rétinienne plus complexe comme dans le cas d'un hématorne sous rétinien, d'un décollement de rétine ou d'un pelage de membrane épi rétinienne par exemple (22). Elle était effectuée traditionnellement avec des ouvertures de 20 gauges (0.9 mm) mais les micro incisions transconjonctivales sont devenues la référence (23, 25 gauges).

La réalisation de ce geste nécessite l'insertion de 2 ou 3 trocars à 3,5 mm ou 4 mm du limbe selon l'état cristallinien du patient. Un pour la ligne d'infusion afin de maintenir un globe en volume constant, un pour le vitréotome qui permet de couper et d'éliminer le vitré et plus ou moins un pour la source d'éclairage endo-oculaire. L'éclairage peut être passif à l'aide d'un chandelier ou mobile avec une sonde d'endo-illumination.

La visualisation du pôle postérieur est rendue possible à l'aide de lentilles :

- Lentilles classiques directes, comme la lentille plan concave, permettant une très bonne visibilité mais un champ visuel réduit.
- Lentilles indirectes "contact", permettant un grand champ de vision mais avec une image inversée et de taille plus petite.
- Lentilles indirectes "non-contact", solidarisées au microscope permettant une plus grande liberté de mouvement.

Mis en place des 3 trocars au travers de la conjonctive (a), visualisation d'un hématurie maculaire à travers une lentille indirecte sous biomicroscopie (b), exemple de trois vitréotomes de tailles différentes : 27g, 25g, 20 gauges (c), canule d'injection sous rétinienne de 41 gauges (d), injection de Rt-PA en sous rétinien. (22) :

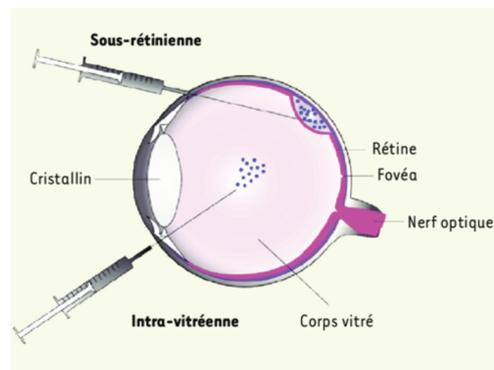


c) Injection sous rétinienne :

L'injection sous-rétinienne consiste à déposer la substance active dans l'espace sous-rétinien, entre la rétine et l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) sous-jacent. Cette voie d'administration s'effectue au cours d'une chirurgie vitréo-rétinienne après

une vitrectomie, à l'aide d'une canule de 41 gauges. Cela entraîne un décollement transitoire de la rétine qui se résorbe par la suite.

Il existe deux manières de procéder. La première en introduisant la canule en transrétinien afin d'injecter directement au sein de l'espace sous rétinién. L'alternative consiste à injecter fortement en pré-rétinien afin de créer un passage sous rétinién grâce à la pression d'injection.



Voies d'injection intra oculaire schématisées (24)

d) Gaz expansif :

À la fin d'une intervention de vitrectomie par la pars plana, le fluide intra oculaire venant de la ligne d'infusion est remplacé par de l'air ou du gaz expansif afin de remplir la cavité oculaire. L'un ou l'autre peut être utilisé afin d'effectuer le déplacement pneumatique d'un hématorne. Une position post opératoire est préconisée afin de maximiser les chances de réussite. Nous y reviendrons par la suite.

Les gaz expansifs sont au nombre de trois :

- **L'hexafluorure de soufre (SF6)** qui double son volume à la concentration de 100% et se résorbe en 10 à 14 jours en intra oculaire.

- **L'héxafluoroéthane (C₂F₆)** qui triple son volume à la concentration de 100% et se résorbe en 30 à 35 jours en intra oculaire.
- **L'octafluoropropane (C₃F₈)** qui quadruple son volume à la concentration de 100% et se résorbe en 55 à 65 jours en intra oculaire.

En post opératoire, il convient d'éviter les environnements à basse pression atmosphérique (altitude, voyage en avion) tant que le gaz n'est pas résorbé, afin de limiter toute expansion de celui-ci, ce qui aurait des conséquences délétères majeures sur les structures intra oculaires. (25)

1.4.2 Historique et évolution des techniques chirurgicales

Les premières publications concernant l'extraction chirurgicale des hématomas sous rétiniens dans la DMLA datent de la fin des années 1980. Que ce soit **Juan** et **Machemer** (26) en 1988, **Wade** (27) ou **Vander** (28) en 1991, les résultats obtenus étaient décevants. La technique consistait en une vitrectomie classique, associée à une ou plusieurs rétinotomies, proches de la lésion afin de drainer l'hématome sous rétiniens, le plus souvent au stade de caillot avec une forte adhérence de la fibrine, soit par aspiration avec une canule, soit par extraction directe à l'aide de pinces ou de forceps. Dans ces trois séries de cas, de petite taille, certains patients ont décrit une amélioration de l'acuité visuelle, mais le taux de complications dépassait les 50 %, notamment la prolifération vitréo rétinienne (PVR) responsable de décollements de rétines.

Par la suite, le délai de prise en charge fut réduit et du rt-PA fut injecté dans l'espace sous rétiniens en amont de l'extraction, cela a permis de réduire la taille des rétinotomies (29). De nombreuses études de cas (30–32) ont évalué cette technique,

certaines laissant même “agir“ le rt-PA 20 à 45 minutes en sous rétiniens avant de finaliser l'intervention. Les résultats post opératoires immédiats étaient prometteurs mais le taux de complications demeurait élevé.

On peut citer comme exemple l'essai d'**Ibanez** et ses associés qui ont comparé de manière rétrospective une même technique chirurgicale (vitrectomie par la pars plana, rétinotomie et extraction de l'hématome) avec et sans injection de rt-PA en sous rétiniens chez quarante-sept yeux. Malgré une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle chez 92% (22 sur 24) des patients dans le groupe rt-PA versus 57% (13 sur 23), ces résultats n'étaient pas significatifs, probablement du fait du faible effectif. Le taux de décollement de rétine était proche de 30% (33).

En 2004, une étude comparative randomisée menée par le Submacular Surgery Trials research group (SST), n'a pas montré de différences significatives sur le maintien ou l'augmentation de l'acuité visuelle à 24 mois de la survenue d'un hématome maculaire, entre la surveillance seule (évolution naturelle) et une intervention chirurgicale ayant pour but de déplacer cet hématome. Néanmoins, le nombre de patients avec une perte sévère d'acuité visuelle (≥ 6 lignes ETDRS) était moins important dans le bras chirurgical, malgré un risque accru de décollement de rétine.

L'étude concernait 336 yeux (168 en observation seule et 168 avec chirurgie) présentant un hématome maculaire de plus de 3,5 diamètres papillaires (34). La technique chirurgicale de l'époque consistait à l'extraction du caillot au travers d'une large rétinotomie (plus de 1 diamètre papillaire), ce qui explique le fort taux de complications.

Le résultat contrasté de cette étude a contribué à faire évoluer la chirurgie. Les techniques d'extractions des hématomes maculaires sont désormais abandonnées au

profit d'actes moins invasifs, ayant pour but un déplacement de l'hémorragie en dehors de la macula et donc de l'axe visuel.

a) **Déplacement pneumatique sans vitrectomie par la pars plana.**

C'est **Heriot** en 1996 (35) qui a proposé pour la première fois cette technique peu invasive : une injection intra vitrénne de rt-PA suivie d'un déplacement pneumatique à l'aide d'un gaz expansif (SF6). Plusieurs séries de cas ont semblé montrer la supériorité de cette technique par rapport à l'évolution naturelle (bras témoin de l'étude du SST).

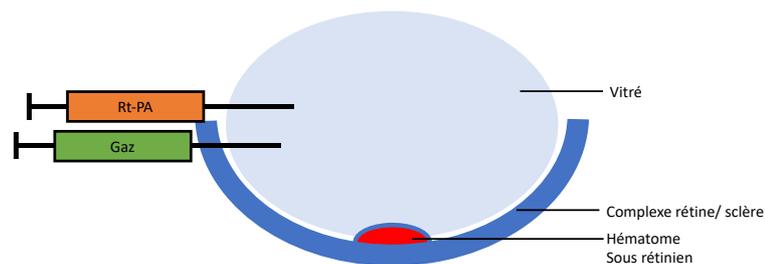


Schéma représentant la technique d'Heriot

L'étude de **Chen** en 2007 est la plus grande, avec une analyse rétrospective de 85 yeux. Les patients bénéficiaient d'une ponction de chambre antérieure déplétive avant l'injection intra vitrénne de rt-PA (concentration de 30 à 100 μ g / 0,1mL) et de 0,3 à 0,4mL de SF6 ou C3F8, ils n'avaient pas de position post opératoire préconisée. Le taux de déplacement était de 85 % (63 sur 85), et une augmentation de l'acuité visuelle de plus de deux lignes de l'échelle de Snellen à un an était retrouvée chez 64% des patients (52 sur 81). Les complications étaient peu nombreuses : hémorragies intra vitréennes (8%) et décollements de rétines (3%) (9).

Avec l'avènement des anti VEGF, de nombreuses variantes ont été et sont encore expérimentées actuellement : déplacement pneumatique seul, associé ou non à une injection intra vitrénienne de rt-PA, d'anti-VEGF ou des deux.

Guthoff, a comparé deux groupes de patients dans une étude rétrospective de 38 yeux atteints de DMLA et bénéficiant de la technique : injection intravitrénienne de rt-PA + gaz expansif, associée ou non à un anti VEGF (bevacizumab). Une différence significative concernant la meilleure acuité visuelle à 7 mois a été retrouvée en faveur de l'association avec l'anti VEGF (36).

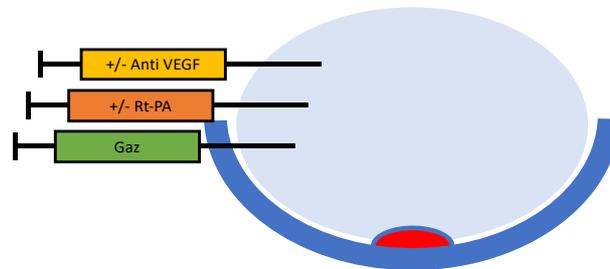


Schéma intégrant les différentes variantes possibles de la technique d'Heriot

b) Déplacement pneumatique après vitrectomie par la pars plana

Une controverse existe concernant le passage transrétinien du t-PA après une injection intravitrénienne (explications données dans le chapitre 1.5), cela a amené certains auteurs à améliorer en parallèle la technique initiale associant vitrectomie et injection sous rétinienne de rt-PA. D'autant plus que la vitrectomie est devenue en soi moins invasive (trocarts transconjonctivaux, de calibre plus petits...).

Hauptert en 2001 (37), a proposé une technique mixte, combinant une lyse maximale théorique du sang sous rétinien avec un risque traumatique minimal sur la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire. Dans une série rétrospective de 11 patients, l'association : vitrectomie, injection sous rétinienne de rt-PA, déplacement

pneumatique avec du SF6 et position post opératoire allongée ; a présenté un taux de déplacement de 100%, avec une amélioration de l'acuité visuelle chez 9 patients. Cependant, l'acuité visuelle a eu tendance à diminuer dans le suivi, et 3 patients ont eu une récurrence hémorragique. Malgré le faible effectif, cette étude a rapidement servi de référence.

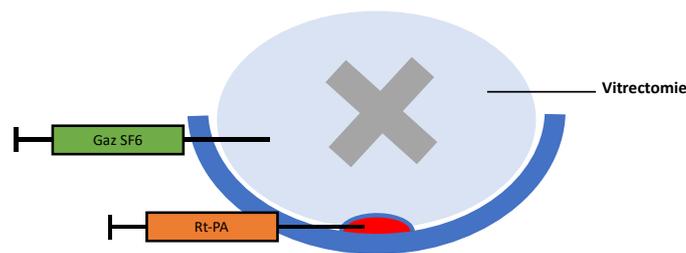


Schéma de la technique d'Haupt, avec injection sous rétinienne de rt-PA.

Il existe désormais plusieurs variantes, liées en partie à l'arrivée des anti VEGF. **Olivier** (38) a utilisé de l'air seul à la place d'un gaz expansif, une quantité de rt-PA moindre et une position post opératoire allongée moins longue. Les résultats étaient similaires aux autres techniques chirurgicales (39). Des études récentes au Canada (40) et au Japon (41) ont semblé confirmer l'efficacité, la sécurité et la reproductibilité de ce procédé.

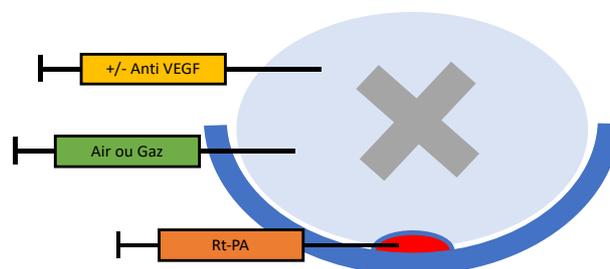


Schéma de la variante la plus répandue, avec injection sous rétinienne de Rt-PA, tamponnement par gaz ou air intra vitréen et injection intra vitréenne d'anti VEGF.

Lorsqu'un hématome est secondaire à certaines étiologies, comme la DMLA par exemple, il est reconnu que des injections intra vitréennes d'anti VEGF per et post opératoires sont essentielles au bon résultat fonctionnel. Certains préconisent une injection d'anti VEGF combinée avec le Rt-PA en sous rétinien.

Treumer, en 2011 (42), a été le premier à expérimenter l'injection en sous rétinien de bevacizumab ou de ranibizumab, associé à du Rt-PA, après vitrectomie par la pars plana et avant un tamponnement par gaz. Il a retrouvé un déplacement complet de l'hématome dans 35 des 41 yeux étudiés, l'acuité visuelle à 3 mois était améliorée dans l'ensemble des cas, mais était maintenue dans seulement 14 des 26 yeux étudiés à 17 mois.

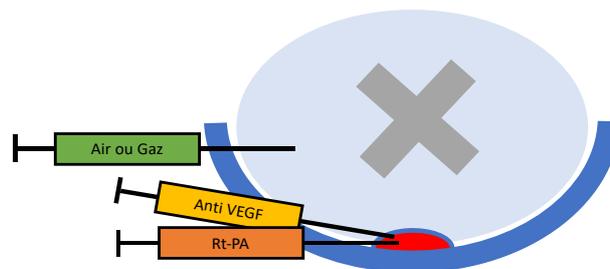
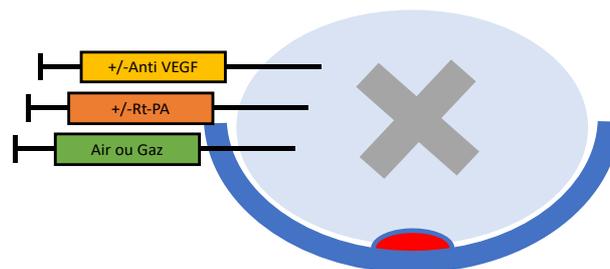


Schéma de la technique décrite par Treumer avec injection d'anti VEGF en sous rétinien.



Vitrectomie et tri thérapie intra "vitréenne", alternative également réalisable.

Martel et **Mahmoud** (43,44) ont récemment décrit une technique de déplacement pneumatique s'inspirant des travaux de **Lincoff** (45) sur les forces influençant la mobilité des hématomes maculaires (cf. le paragraphe 4.4.1). Cette technique consiste en une injection combinée dans l'espace sous rétinien de rt-PA

(50µg dans 0,4ml), de bevacizumab (Avastin®) (2,5µg dans 0,1ml) et d'air filtré (0,2 à 0,5ml), suivi d'un échange fluide-air, puis air-SF6 20% ainsi qu'une position post opératoire droite regard en face. Lors de l'étude multicentrique rétrospective pilote de 24 yeux aux États-Unis, le taux de déplacement était de 100% et un gain d'acuité visuelle était retrouvé dans 95 % à 1 an (46). Des séries de cas ont également montré des résultats encourageants au Japon et en Inde (47,48).

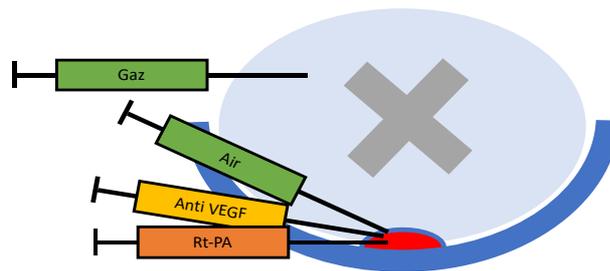


Schéma de la technique développée par Martel et Mahmoud, avec tamponnement pneumatique sous rétinien et intra vitréen.

Il existe donc de nombreuses thérapeutiques ayant démontré leur efficacité par rapport à une surveillance seule. En l'absence de recommandations spécifiques des sociétés savantes reconnues, la prise en charge actuelle des hématomes sous rétiniens maculaires dépend des habitudes et de l'expérience du chirurgien et de son centre de rattachement.

Toutefois nous pouvons distinguer deux courants de pensées :

- Une technique qu'on peut surnommer "Trithérapie intravitréenne".

IVT de gaz (souvent SF6)
+/- IVT anti-VEGF
+/- IVT Rt-PA
+ Position post opératoire regard à 40 ° ou vers le bas

- Une technique plus invasive.

Vitrectomie par la pars plana
+ Injection sous rétinienne ou intra vitréen de Rt-PA
+/- IVT d'anti-VEGF
+ Gaz ou air en intra vitréen
+ Position post opératoire (variabilité)

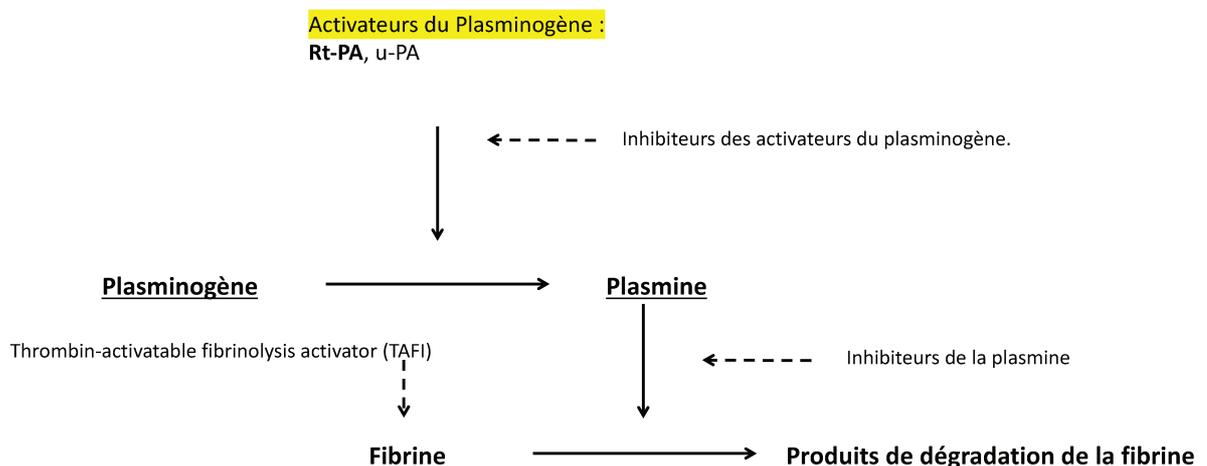
De manière anecdotique, car décrite seulement dans une série de cas et non discutée dans les méta analyses, une technique d'évacuation de l'hématome sous rétinien par voie externe via un tunnel scléral est proposée par Liu (49). Chez 4 patients, l'acuité visuelle a été améliorée à 7 mois avec une résorption du sang et une absence de complications. Après une vitrectomie classique et un échange fluide/air puis huile de silicone, du SF6 (0,3 à 0,4 ml) est injecté en sous rétinien afin de déplacer l'hématome en périphérie. Puis un tunnel scléral à l'aide d'une aiguille 30 gauges est effectué en inférieur, afin d'évacuer le sang vers l'extérieur.

1.5 Recombinant tissu type Plasminogen Activator (Rt-PA)

1.5.1 Rôle du t-PA : la fibrinolyse

La fibrinolyse est le processus physiologique de dissolution de la fibrine, constituant essentiel des caillots sanguins. Cette dégradation est effectuée par une sérine protéase, la plasmine, qui circule sous forme de pro enzyme inactive : le plasminogène. La plasmine dégrade la fibrine en produits solubles de dégradation de la fibrine (PDF). Le plasminogène est incorporé au sein du caillot en se liant à la fibrine. Son activation par le t-PA entrainera la dissolution de ce caillot.

Il existe deux activateurs physiologiques du plasminogène, le tissu-type Plasminogen Activator (t-PA) ou activateur tissulaire du plasminogène, et l'urokinase type activator (u-PA). Le t-PA est présent dans la circulation sanguine où il est produit et libéré par les cellules endothéliales vasculaires.



Représentation schématique de la fibrinolyse :

Les activateurs du plasminogène convertissent le plasminogène en plasmine, qui dégrade la fibrine en produits de dégradation de la fibrine.

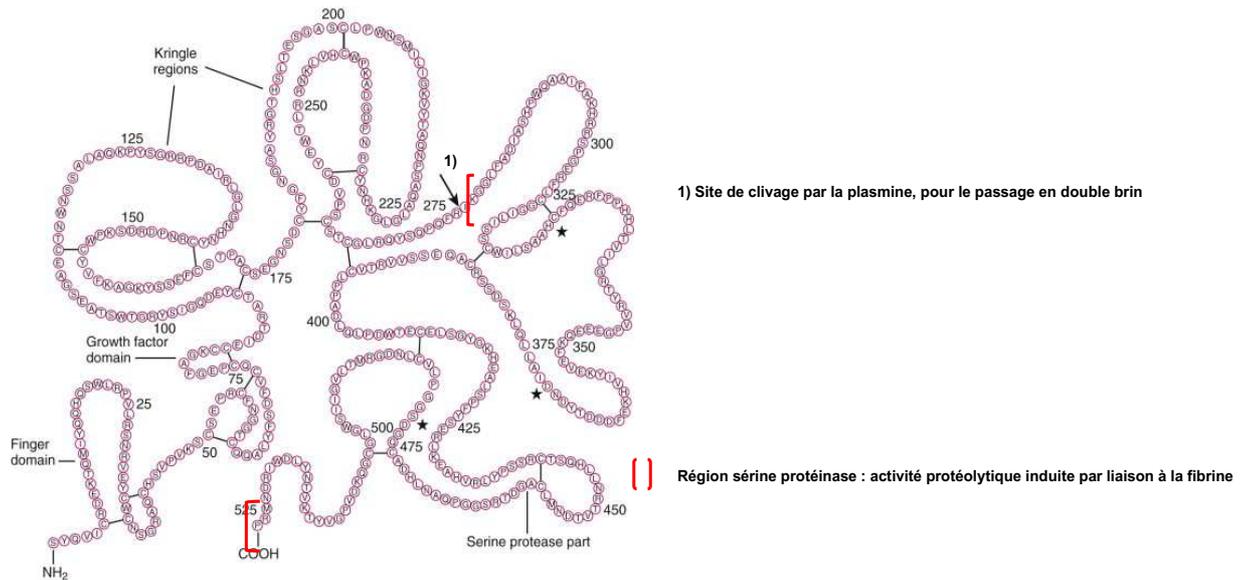
Le t-PA a une action rapide, et doit être au contact de la fibrine afin d'enclencher la cascade fibrinolytique. Dans le contexte d'un hématome sous rétinien, la fibrine se situe entre les photorécepteurs, le t-PA doit donc atteindre l'espace sous rétinien afin d'agir. La lyse du caillot ouvre un espace entre l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs permettant de le déplacer.

Outre son rôle dans la fibrinolyse, ses fonctions sont diverses, le t-PA peut être responsable d'une altération de la barrière hémato-encéphalique dans certaines conditions. Dans le parenchyme cérébral, le t-PA est impliqué dans le développement, et possède un rôle neuromodulateur. (50)

1.5.2 Structure

Le t-PA est une sérine protéase provenant du gène PLAT (Plasminogen Activator Tissue type) situé sur le chromosome 8. Il est composé de 527 acides aminés et est organisé en une ou deux chaînes selon les circonstances, son poids moléculaire est de 70 kDa (50). La protéine native est composée d'une seule chaîne (sct-PA) et peut facilement s'organiser en deux chaînes (tct-PA) sous l'action de la plasmine ou d'autres protéases (51). En l'absence de fibrine, la sct-PA est cinq à six fois moins active que la tct-PA. En présence de fibrine, les deux formes ont une activité accrue et comparable (52).

La molécule est composée de différentes parties. Le début de la chaîne "finger domain" possède une affinité pour la fibrine. Il y a un site de clivage pour l'organisation en tct-PA, entre l'arginine 275 et l'isoleucine 276, qui est suivi par la région sérine protéinase possédant l'activité protéolytique.



Pennica en 1983 a permis le clonage du t-PA en Rt-PA grâce à la technologie de l'ADN recombinant, (53) ce qui a amené une commercialisation à grande échelle.

D'après **Collen (54)**, le Rt-PA conserve les mêmes propriétés biochimiques, la même demi-vie et la même action thrombolytique que son pendant naturel : le t-PA.

1.5.3 Physiologie du t-PA.

a) Demi-vie intra vitréenne

La demi vie estimée du t-PA, dans des yeux de lapins phagés, vitrectomisés et sans caillot de fibrine intra vitréen ; est estimée à 4,3 heures par SOFIA (solid-phase fibrin assay) et 5,8 heures par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

Dans les yeux avec de la fibrine intra vitréenne, la demi vie est augmentée de manière significative, à 9,8 heures par SOFIA et 11,9 heures par ELISA. Un pic précoce (avant 6h) de t-PA au sein de l'humeur aqueuse en chambre antérieure peut être retrouvé, il n'y a pas de passage sérique (55).

b) Passage trans rétinien

La question de la pénétration du t-PA au sein des couches profondes de la rétine et de l'espace sous rétinien est source de controverse. Une molécule de t-PA pèse 70 kDa environ et la membrane limitante externe possède un maillage correspondant théoriquement à des molécules de 50-60 kDa (56).

Dans une étude expérimentale qui a longtemps fait référence, **Kamei** et ses associés ont affirmé que du t-PA injecté en intra vitréen ne pouvait pas diffuser au sein d'une rétine saine (57). Le protocole consistait à injecter dans 18 yeux de lapins normaux 50 µg de t-PA marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine (70 kDa) et 50 µg de dextran marqué à l'isothiocyanate de rhodamine B (20 kDa) (servant de contrôle). Un second groupe de 18 yeux présentant un hématorne maculaire (créé artificiellement en injectant du sang autologue en trans scléral afin d'éviter une rétinotomie), recevait seulement une injection de t-PA marqué. Le t-PA marqué était retrouvé au sein du vitré le long de la membrane limitante interne sans fluorescence en sous rétinien, dans les couches profondes de la rétine ou dans le caillot. Le dextran marqué, au contraire, était mis en évidence dans les couches profondes de la rétine ainsi que dans l'espace sous rétinien.

Cela pose la question de l'intérêt de l'utilisation du rt-PA dans la prise en charge chirurgicale, de la raison de l'efficacité de la technique moins invasive.

Cependant, de nombreux essais sur animaux, ont montré que l'albumine (68kDa) (58), le tenecteplase (59) (variant du t-PA, avec taille et poids moléculaire équivalent) et le bevacizumab (149 kDa) par exemple pouvaient pénétrer au sein des couches profondes de la rétine et accéder à l'espace sous rétinien. **Tal** en 2017 (60),

a élaboré une technique différente sur des rétines de rats, sans hématomas maculaires. Il a injecté du rt-PA non conjugué (de l'Actilyse® comme en pratique clinique) en intra vitréen et l'a détecté à 3 heures, 24 heures et 48 heures à l'aide d'anticorps anti t-PA de chèvre. **Avec cette technique, il a mis en évidence un passage du t-PA intra vitréen au sein de la neurorétine et de l'espace sous rétinien, dans des yeux sains, avec un pic à 24 heures.**

Les deux études ont des faiblesses, notamment le fait que ce soit des rétines animales et donc l'application à l'espèce humaine est théorique, par extrapolation.

1.5.4 Toxicité rétinienne

La question de la toxicité rétinienne du rt-PA s'est posée afin de pouvoir utiliser la molécule en intra oculaire et d'en définir les concentrations maximales tolérées.

Une toxicité rétinienne dose-dépendante du t-PA intra vitréen au-delà de 50 µg par 0,1ml, est rapportée dans plusieurs essais expérimentaux sur animaux : **Johnson** sur des yeux de lapins non vitrectomisés (61), **Hrach** sur des yeux de chats non vitrectomisés (62). La toxicité se manifeste par une pigmentation rétinienne, une diminution de l'onde B à l'électrorétinogramme (ERG) et une perte d'éléments au niveau des photorécepteurs. La toxicité est liée au porteur de la molécule : L-arginine, plutôt qu'au rt-PA lui-même, a avancé **Benner** dans une étude sur des rétines de chats (63).

Les études chez les humains sont rares, **Hassan** n'a pas retrouvé d'effets secondaires rétiniens du Rt-PA, lorsqu'il était injecté en intra vitréen à des doses allant de 25 µg à 100 µg par 0,1ml, dans une série de 15 cas (64). Un "case report" a noté une atteinte de l'épithélium pigmentaire, une faible récupération visuelle et une

altération importante de l'ERG chez un patient ayant reçu deux injections intravitréennes de 50µg / 0,1 ml de Rt-PA à 3 jours d'intervalle (65).

Le seuil maximal de concentration n'est pas clairement défini. Cependant, à la vue des connaissances expérimentales, de la pratique rapportée par chacun et de la marge de sécurité nécessaire, **l'ensemble des auteurs et des méta analyses recommandent une concentration de 25 µg par 0,1ml de Rt-PA.**

La toxicité de l'injection de t-PA sous rétinien n'a pas été analysée chez l'animal, mais des études cliniques de tolérance n'ont pas montré d'effets secondaires avec des doses totales de 10 à 20 µg (3)(42).

1.5.5 Utilisation en médecine du Rt-PA (altéplase, Actilyse®)

La première utilisation du t-PA chez l'humain remonte en 1981, par voie intraveineuse dans le cadre d'une thrombose de la veine rénale (66). En 1987, **Van de Werf**, a démontré l'intérêt d'une injection de rscu-PA afin de revasculariser les artères coronaires lors d'infarctus du myocarde (67). Le rt-PA associé à de l'héparine a une efficacité supérieure vis-à-vis des différentes streptokinases et est devenu dès lors le traitement de référence de l'infarctus aigu du myocarde (68).

En neurologie, l'étude du NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), en 1995, a démontré la supériorité de l'utilisation du rt-PA sur la survie comparé au placebo dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux de moins de trois heures, malgré un taux de complications hémorragiques plus important (69). Cette étude fait référence et le Rt-PA est le seul agent pharmacologique autorisé par la FDA (Food Drug Administration) aux États-Unis dans le traitement aigu de l'AVC ischémique, associé ou non à la thrombectomie, le délai de prise en charge horaire est élargi depuis.

1.6 Thérapie Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti VEGF)

1.6.1 Physiologie, rôle du VEGF

Il convient de différencier la vasculogénèse de l'angiogénèse. La vasculogénèse est un phénomène embryologique de formation des vaisseaux à partir de cellules pluripotentes, les angioblastes, qui se différencient en cellules endothéliales afin de créer un réseau vasculaire primitif.

L'angiogénèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux à partir d'une structure endothéliale déjà existante. Ce phénomène peut être physiologique, comme dans la cicatrisation vasculaire lors de la période post menstruelle chez la femme. Ce phénomène est pathologique et incontrôlé dans certaines conditions : comme l'inflammation, la croissance tumorale ou certaines pathologies spécifiques (DMLA, œdème maculaire diabétique avec néo vascularisation choroïdienne).

La famille du VEGF est un facteur pro-angiogénique important, elle comporte le VEGF-A,B,C,D et le Placenta Growth Factor (PlGF) 1 et 2. Lorsqu'il n'y a pas de précision, le terme VEGF se réfère au VEGF-A qui est le plus important. Le VEGF se lie à des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales : VEGFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (KDR) et VEGFR-3. C'est un agent mitotique important des cellules endothéliales permettant une prolifération, une migration et une organisation en structure tubulaire. Il augmente également de manière significative la perméabilité vasculaire. Certaines conditions pathologiques comme l'inflammation ou l'hypoxie sont des sources avérées de stimulation du VEGF. Dans la rétine ce dernier est produit par les cellules de l'EPR, les péricytes, les astrocytes et les cellules de Muller (2,4,70).

1.6.2 Les différentes molécules disponibles

Pour rappel, les anticorps monoclonaux sont des glycoprotéines faisant partie de la famille des immunoglobulines. Ils ont une structure en Y, composée de 4 chaînes polypeptidiques (2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes), chacune avec une région variable et plusieurs régions constantes. La cible antigénique peut être des récepteurs cellulaires ou des messagers de l'angiogenèse (VEGF), comme utilisé en ophtalmologie. Il y a plusieurs étapes dans la production de ces anticorps (immunisation, fusion, sélection, clonage) issus de cellules murines (souris, rats) le plus souvent. Afin d'avoir une bonne tolérance dans le corps humain, les anticorps peuvent être transformés afin d'être chimériques ou humanisés (70).

a) Bevacizumab (Avastin®)

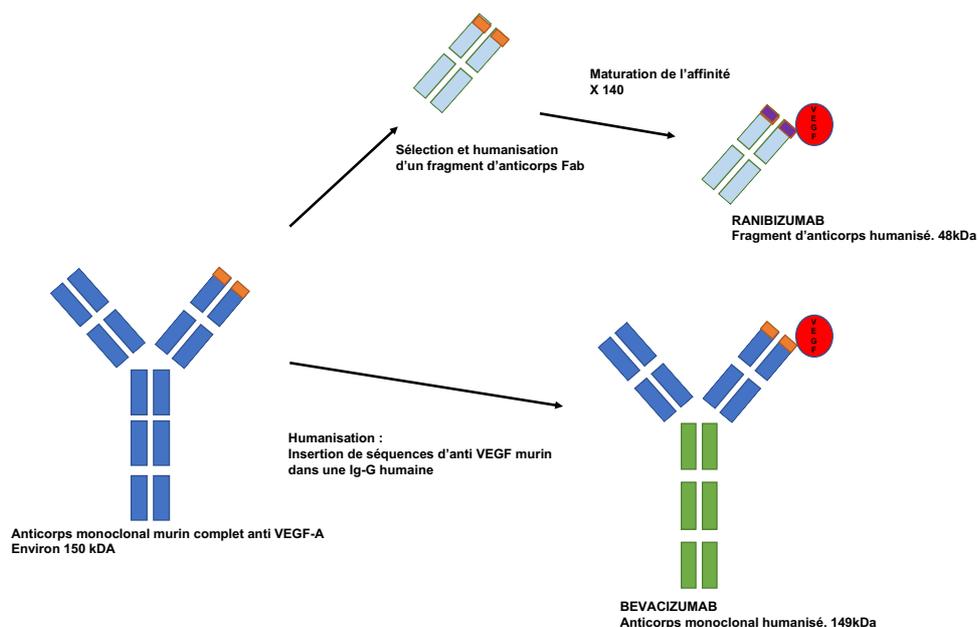
Développée par Genentech en 1997 (commercialisée par Roche®), initialement pour cibler les néo vaisseaux tumoraux dans les cancers métastatiques, elle est utilisée en ophtalmologie en dehors du cadre de l'AMM (autorisation de mise sur le marché), mais bénéficie depuis 2014 du cadre RTU (recommandations temporaires d'utilisation) dans la DMLA. C'est un anticorps monoclonal humanisé (partie constante humaine et partie variable murine) de type IgG. La molécule se lie au VEGF et inhibe donc la liaison de ce même VEGF aux récepteurs des cellules endothéliales (Flt-A, KDR ...).

Son poids moléculaire est de 149 kDa, sa demi vie vitrée est de 4 à 6 jours chez le lapin et de 6,7 jours chez l'être humain à une dose de 1,25 mg (71). Elle est habituellement utilisée à la dose de 1,25 mg dans 0,05ml.

b) Ranibizumab (Lucentis®)

C'est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé développé par Genentech en 2006 (commercialisé par Novartis®) spécifiquement pour une utilisation intra oculaire, il est dérivé du même anticorps de souris utilisé pour le bevacizumab. Il se lie de manière non sélective et inhibe toutes les iso formes de VEGF-A. La molécule a l'AMM dans la DMLA suite aux études ANCHOR et MARINA.

Son poids moléculaire est de 48 kDa, sa demi vie vitrénne de 2,9 jours chez les lapins et 2,6 jours chez les singes à une dose de 0,5 mg (71). Elle est habituellement utilisée à la dose de 0,5 mg dans 0,05 ml.



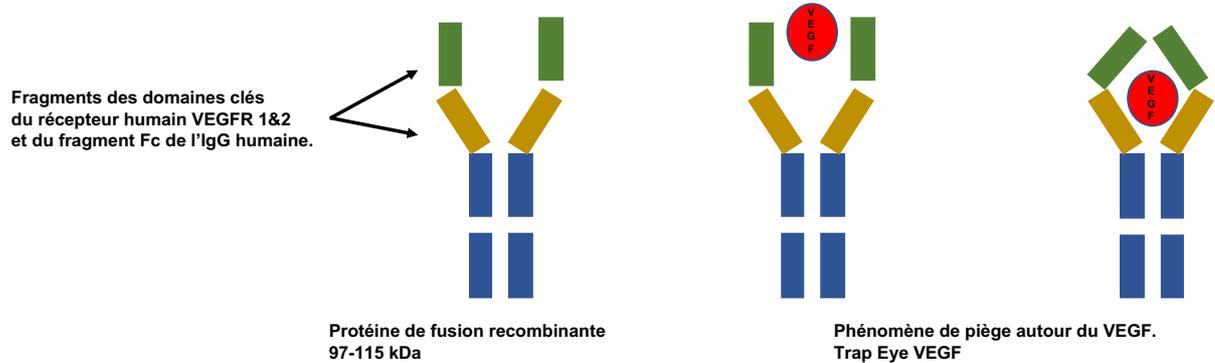
Structure du bevacizumab et du ranibizumab.

c) Aflibercept (Eylea®)

C'est une protéine de fusion recombinante VEGF-Trap, qui se lie avec le VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF. Elle est développée par Regeneron en 2006 (commercialisée par Bayer®). Elle se comporte comme un récepteur du VEGF, et en piégeant ces

molécules, empêche la cascade angiogénique découlant de cette liaison (70). La molécule a l'AMM dans la DMLA suite aux études VIEW 1 et VIEW 2.

Son poids moléculaire est de 115 kDa, sa demi vie vitréenne est de 4,8 jours chez le lapin (71). Elle est habituellement utilisée à la dose de 2 mg dans 0,05 ml.



Structure moléculaire et mode d'action de l'aflibercept.

1.6.3 Toxicité rétinienne

Des études multicentriques de très grands effectifs ont démontré l'efficacité, la non toxicité et la bonne tolérance du bevacizumab, du ranibizumab (72) et de l'aflibercept (73) lors d'injections intra vitréennes dans le traitement de la DMLA. Plusieurs études de sécurité n'ont pas retrouvé de toxicité rétinienne des anti VEGF sur des rétines animales de lapins (74,75), de souris (76) ou de bovins (77).

Certains chirurgiens injectent la molécule d'anti-VEGF en sous rétinien combinée ou non à du rt-PA. Une étude expérimentale sur des rétines de bovins n'a pas retrouvé d'altérations électrorétinographiques après co-application de rt-PA et de bevacizumab (77). Une seconde n'a pas mis en évidence de clivage ou d'inactivation fonctionnelle du bevacizumab par le rt-PA, sur des rétines de porcs (78). La clinique chez l'être humain s'est révélée concluante et plusieurs études ont montré une efficacité ainsi qu'une bonne tolérance de cette co-application sous rétinienne (36,42).

2 MATRIELS ET METHODES

C'est une étude non interventionnelle, composée d'une série de cas descriptive, rétrospective, monocentrique portant sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale dans le but de déplacer un hématorne maculaire de juin 2013 à juin 2019, dans le service d'Ophtalmologie de l'hôpital Huriez au CHR de Lille.

Le diagnostic d'hématorne maculaire était défini par : l'aspect clinique du fond d'œil : hémorragie supérieure à 1 DP au niveau fovéolaire. L'aspect paraclinique de l'OCT : présence de sang sous rétinien en rétro fovéolaire.

La taille initiale était estimée en nombre de diamètres papillaires à l'aide d'une rétinophotographie. L'épaisseur était mesurée, lorsque c'était réalisable, entre le sommet de l'hémorragie en sous fovéolaire et l'épithélium pigmentaire.

Les mesures d'acuités visuelles étaient réalisées au moyen de l'échelle de Monoyer (valeur décimale), avec CLD 1m (1/50), CLD 50 cm (1/80), CLD 30cm (1/100), CLD 15 cm (1/120), VBLM (1/200). Elles étaient converties en valeurs Log MAR afin de réaliser des calculs statistiques, grâce au tableau de correspondance des acuités, **Tableau 2.a**. L'AV pré opératoire était celle du jour de découverte de l'hématorne maculaire et l'AV post opératoire à 6 mois correspondait aux consultations entre 4 et 7 mois selon les cas. L'étude étant rétrospective, le schéma de suivi n'était pas codifié.

Un déplacement était considéré comme complet lorsqu'il n'y avait plus de sang au niveau fovéolaire (estimée à 1 DP central), associé à une disparition du sang sous rétinien à l'examen OCT.

La procédure chirurgicale était réalisée par deux chirurgiens du service et consistait en une vitrectomie classique (20 ou 23 gauges) avec décollement de la hyaloïde postérieure. L'injection de rt-PA (100 µg / 0,1 ml) était effectuée en intra vitréen ou en sous rétinien au sein du caillot en effectuant une bulle de décollement de rétine au moyen d'une canule de 41 gauges, de façon lente et contrôlée. Un échange fluide / air était effectué suivi parfois d'un échange partiel air / gaz (SF 6 ou C2F8 en concentration non expansive). La position post opératoire et l'adjonction d'un traitement anti VEGF étaient des décisions prises au cas par cas par le chirurgien.

Un report de l'ensemble des cas fut réalisé, ainsi qu'une analyse descriptive des données : Caractéristiques initiales de la population / Nombre de déplacements complets / Mesures de l'acuité visuelle initiale, à 1 mois et à 6 mois post opératoire.

Des analyses univariées furent effectuées pour comparer des variables à l'acuité visuelle à 6 mois, au moyen du test de Mann-Whitney pour les variables qualitatives et du test de corrélation de Pearson pour les variables quantitatives, un lien était considéré comme statistiquement significatif quand $p < 0,05$.

La récupération des données s'est effectuée en deux temps. Une première partie consistant en la recherche des interventions avec usage de rt-PA, à l'aide du logiciel Hôpital Manager, utilisé dans la traçabilité des actes au bloc opératoire depuis début 2017 au CHU de Lille. Une seconde recherche pour les cas antérieurs a été effectuée grâce au logiciel d'aide au codage CORA (dossiers avec actes CCAM : BGFA 001, BGFA 002, BGFA 005 ou BGMA 001 ; avec exclusion des diagnostics CIM : H 330, H 332, H 334, H 431 ; ainsi qu'un complément de liste avec le diagnostic H 356).

	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANT E DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANT E DE LA DISTANCE	NOTATI ON INDÉPEN DANTE DE LA DISTANC E	NOTATION DEPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION DEPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION DEPENDAN TE DE LA DISTANCE
Catégorie OMS	α = angle visuel ou Angle de Résolution Minimum (ARM - MAR) en minutes d'arc (') (1)	Valeur Log MAR (1)	Notation Monoyer (2)	Fraction décimale (3)	Score ETDRS	Notation de Snellen distance de mesure à : 2 mètres	Notation de Snellen distance de mesure à : 4 mètres	Notation de Snellen distance de mesure à : 20 pieds
Cat 5 : Cécité totale		+2,6	pas de perception lumineuse					
Cat 4 : Cécité presque totale	200	+ 2,3	1/200 (voit bouger la main)	0,005				20/4000
	120	+ 2,1	1/120	0,008		2/240	4/480	20/2400
	100	+ 2	1/100 (CLD à 30 cm)	0,010		2/200	4/400	20/2000
	80	+ 1,9	1/80	0,0125		2/160	4/320	20/1600
	60	+ 1,8	1/60	0,016		2/120	4/240	20/1200
	50	+ 1,7	1/50 (CLD à 1 m)	0,020		2/100	4/200	20/1000
Cat 3 : Cécité partielle	40	+ 1,6	1/40	0,025	5	2/80	4/160	20/800
	30	+ 1,5	1/30	0,033	10	2/60	4/120	20/600
Cat 2 : Baisse de vision, malvoyance, amblyopie bilatérale : déficience sévère	25	+ 1,4	1/25	0,04	15	2/50	4/100	20/500
	20	+ 1,3	1/20	0,05	20	2/40	4/80	20/400
	16	+ 1,2	1/16	0,063 (0,06)	25	2/32	4/63	20/320
	12,50	+ 1,1	1/12	0,08	30	2/25	4/50	20/250
Cat 1 : Baisse de vision, malvoyance, amblyopie bilatérale déficience moyenne	10	+ 1	1/10	0,10	35	2/20	4/40	20/200
	8	+ 0,9	1,25/10	0,125	40	2/16	4/32	20/160
	6,30	+ 0,8	1,6/10	0,16	45	2/12,5	4/25	20/125
	5	+ 0,7	2/10	0,20	50	2/10	4/20	20/100
	4	+ 0,6	2,5/10	0,25	55	2/8	4/16	20/80
Vision rapprochée correcte	3,20	+ 0,5	3,2/10	0,32 (0,3)	60	2/6,3	4/12,5	20/63
	2,50	+ 0,4	4/10	0,40	65	2/5	4/10	20/50
	2	+ 0,3	5/10	0,50	70	2/4	4/8	20/40
	1,60	+ 0,2	6,3/10	0,63 (0,6)	75	2/3,2	4/6,3	20/32
Vision normale	1,25	+ 0,1	8/10 (7/10)	0,80	80	2/2,5	4/5	20/25
	1	0	10/10 (9/10)	1	85	2/2	4/4	20/20
	0,80	- 0,1	12,5/10	1,25	90	2/1,6	4/3,2	20/16
	0,63	- 0,2	16/10	1,6	95	2/1,25	4/2,5	20/12,5
	0,50	- 0,3	20/10	2	100	2/1	4/2	20/10

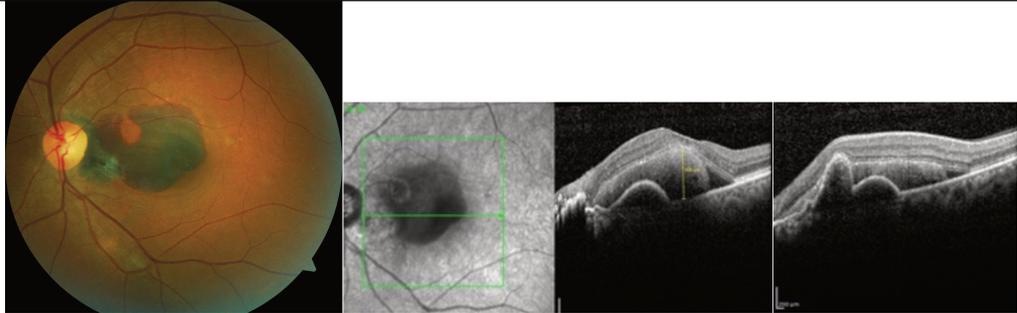
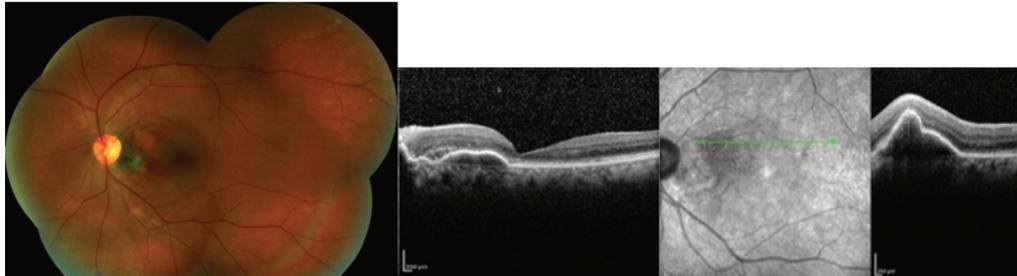
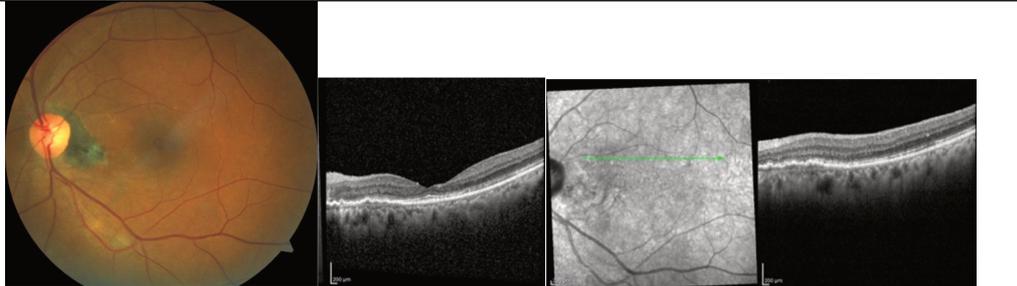
Tableau 2.a Tableau de correspondance des différentes mesures d'acuités visuelles (79)

3 RESULTATS

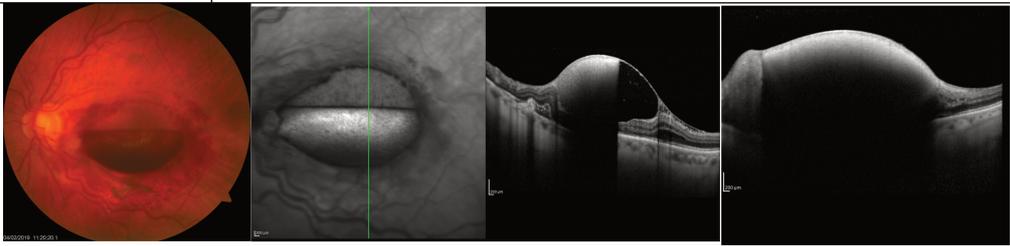
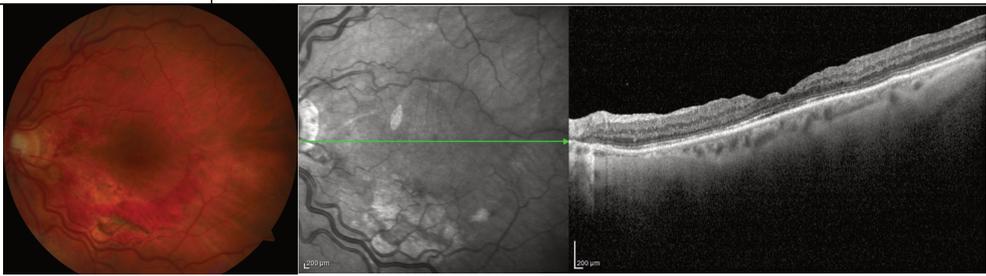
3.1 Description des cas

Nous avons réalisé une description de chacun des cas sous forme d'une fiche patient comportant les caractéristiques pré opératoires, le mode de prise en charge, les résultats à 1 mois, à 6 mois ainsi qu'une analyse dans un court commentaire.

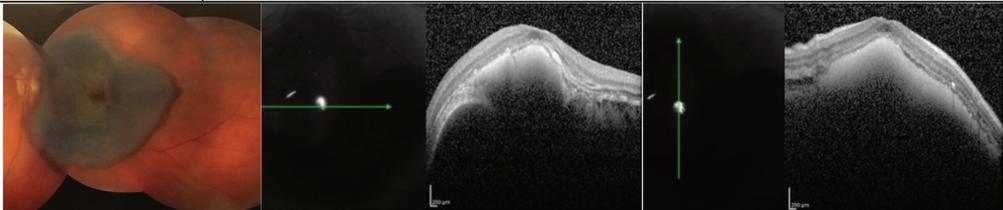
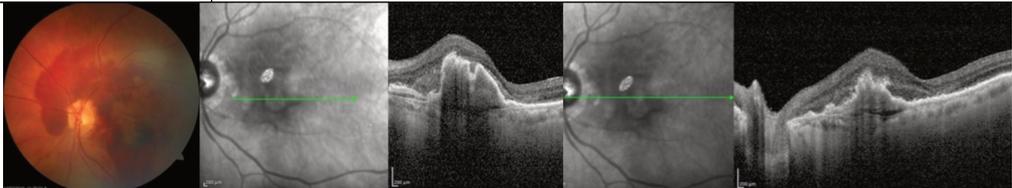
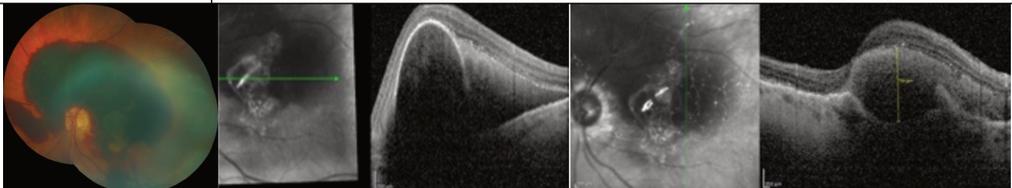
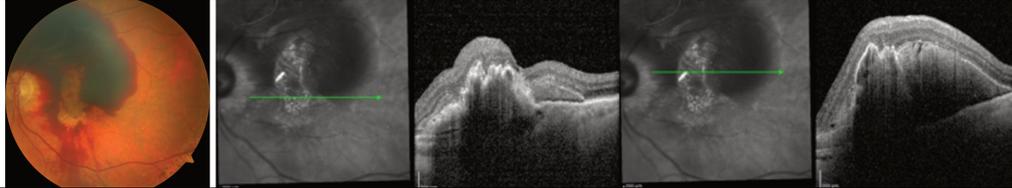
3.1.1 Cas n°1

Patient	Démographie	Age : 55 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : 0,2 p12
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : Non connue initialement, mais VPC dans le suivi Antécédents d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 420 µm Diamètre : 2 DP Épithélium pigmentaire : Rupture EP sur DEP juxta fovéolaire. Hématome mixte.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	1 jour
	Chirurgie	Rt-PA : NON Gaz : SF6
	Traitement adjuvant	IVT ? Bevacizumab
	Position post opératoire	Type : BULLE, regard vers le bas quelques heures.
Suites opératoires	M1	AV : 0.8 P4 Remarque : Déplacement hématoème en inférieur
		
	M6	AV : 0.8 P2 Remarque : Remaniement EP inter papillo-maculaire. Pas d'autres injection intra vitréenne.
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab mensuelles pendant 4 mois puis bi mensuelles.
	Complications	NON
Commentaires	Chirurgie avec une bonne récupération fonctionnelle chez une patiente d'âge moyen, mélanoderme, chez qui l'hématome sous rétinien a révélé une vasculopathie polypoïdale. Il n'y a pas eu usage du Rt-PA devant la déchirure de l'épithélium pigmentaire. Malgré cela, la récupération est majeure probablement car la lésion causale n'est pas rétro fovéolaire et la prise en charge très précoce.	

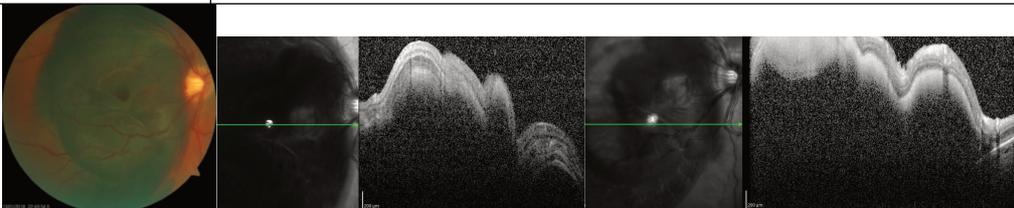
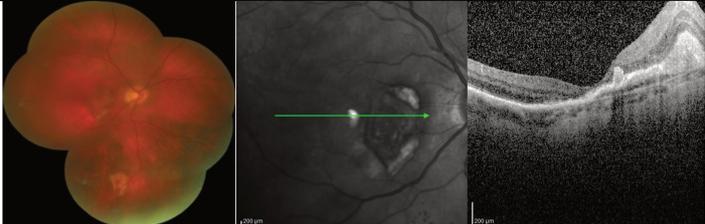
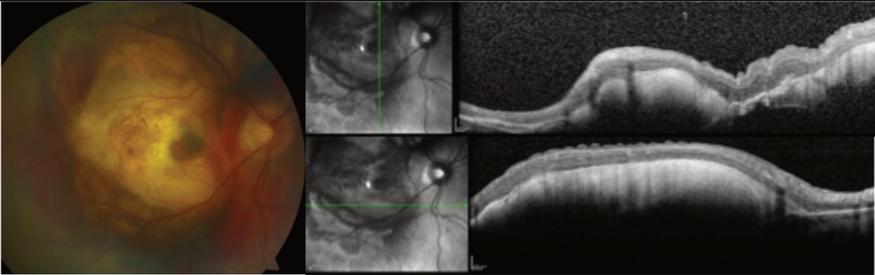
3.1.2 Cas n°2

Patient	Démographie	Age : 82 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : ... AV pré-op : 0,05
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, Fluidione, PREVISCAN® Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédents d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 860 µm en sous fovéal mais 1500 µm au maximum. Diamètre : 4 DP Épithélium Pigmentaire : EP non visible à cause du cône d'ombre. Hématome semblant être sous rétinién strict.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	4 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinién Gaz : C2F6
	Traitement adjuvant	IVT ? NON
	Position post opératoire	Type : Bulle, regard vers le bas Durée : quelques heures
Suites opératoires	M1	AV : VBLM Remarque : Hématome pré rétinién sous la membrane limitante interne. Le décollement du vitré ayant été effectué en per opératoire.
		
	M6	AV : 0,2 p10 Remarque : Après intervention chirurgicale combinée : Phacoémulsification et pelage de la membrane limitante interne.
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab mensuelles
	Complications	
Commentaires	Cas intéressant d'un hématome sous rétinién tangentiel à la fovéa, qui est néanmoins soulevée initialement. À noter la présence d'une hémorragie rétro hyaloïdienne associée. Il y a persistance en post opératoire d'une hémorragie pré rétiniénne, piégée par une bulle de membrane limitante interne. Le chirurgien a profité de l'indication de cure de cataracte afin de ré intervenir au niveau rétinien, ce qui a été bénéfique dans ce cas. Une solution alternative aurait été de libérer le sang en intra vitréen avec une rétinotomie punctiforme au laser Argon.	

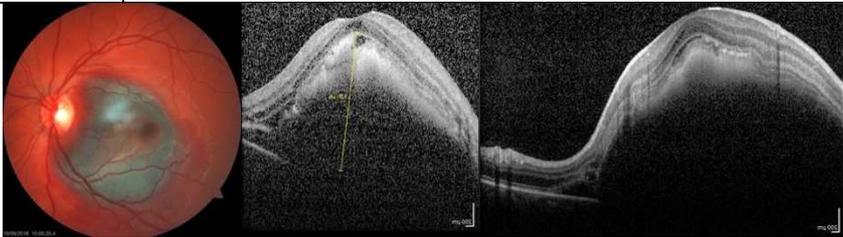
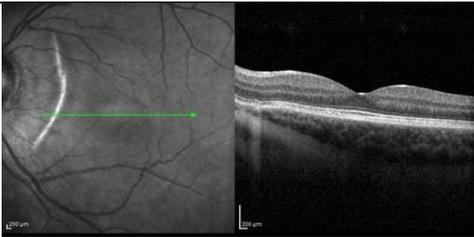
3.1.3 Cas n°3

Patient	Démographie	Age : 91 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : ... AV pré-op : 0,2
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : OUI DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : > 1000 µm Diamètre : Massif > 10 DP ≈12DP Épithélium Pigmentaire : Hématome mixte, DEP visible en inter papillo maculaire.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	3 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI Sous rétinien Gaz : C2F6
	Traitement adjuvant	IVT ? Bevacizumab
	Position post opératoire	Type : Bulle quelques heures puis contre-indication décubitus dorsal 7 jours.
Suites opératoires	M1	AV : 0,2 p14 Remarque : Déplacement incomplet, taille du DEP encore importante.
		
	M3	AV : CLD à 1 mètre Remarque : Récidive hémorragique sous rétinienne à M3 =>Monothérapie anti VEGF seule. Augmentation de taille du DEP initial.
		
	M6	AV : CLD à 1 mètre Remarque : Faible récupération fonctionnelle, déchirure de l'épithélium pigmentaire.
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab Mensuelles.
	Complications	Récidive hémorragique à 3 mois. Monothérapie anti VEGF seule.
Commentaires	<p>Hématome maculaire massif chez une dame âgée, démontrant l'agressivité de la DMLA. Le décollement de l'épithélium pigmentaire initial était de très grande taille, signant un échec relatif de la première intervention. Il fut également à l'origine d'une récurrence précoce, et la taille de la lésion amena une déchirure de l'épithélium pigmentaire. Il y a un effondrement de l'acuité visuelle, même si la mesure pré opératoire semble erronée (réalisée par une jeune interne dans le cadre des urgences). Lors de la récurrence, la monothérapie anti VEGF a été privilégiée devant le pronostic visuel médiocre.</p>	

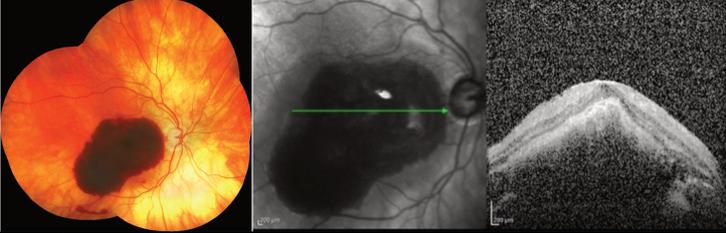
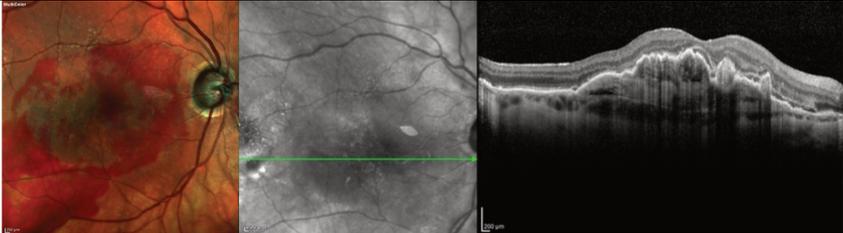
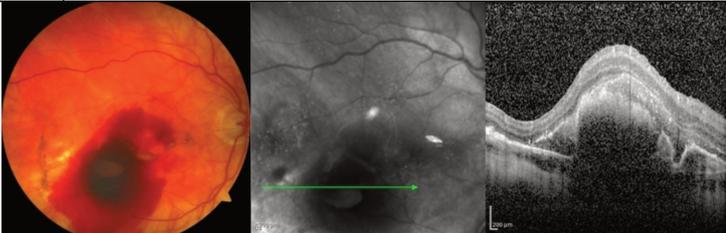
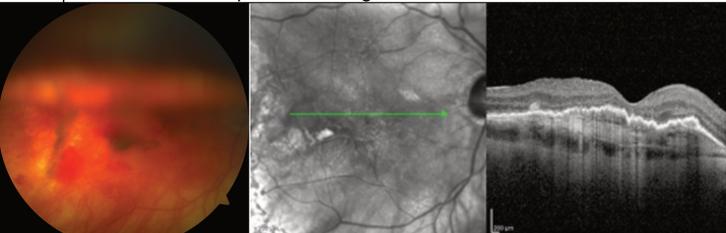
3.1.4 Cas n°4

Patient	Démographie	Age : 70 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : ... AV pré-op : VBLM 20 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, Aspirine, Kardégic® Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT anti-VEGF ? OUI, toutes les 8 semaines.
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : > 1000 µm Diamètre : Massif >10 DP ≈14DP Épithélium Pigmentaire : Non visible car cône d'ombre postérieur.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	2 Jours.
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, temporo maculaire, 70µg Gaz : AIR 70%
	Traitement adjuvant	IVT ? Bevacizumab
	Position post opératoire	Type : Regard en bas à 2 mètres.
Suites opératoires	M5	AV : 0,05 Remarque : Déplacement réussi de l'hématome en inférieur, atrophie fovéolaire importante.
		
	M12	AV : CLD en temporal à 30 cm Remarque : Fibrose sous fovéolaire importante.
		
	IVT post opératoire	Ranimizumab mensuelles
	Complications	
Commentaires	Ce cas est une bonne illustration de la problématique liée à la pathologie sous-jacente. En effet, l'évolution de la DMLA (fibrose et atrophie) malgré un traitement anti VEGF par injections intra vitréennes mensuelles pendant 6 mois puis bi mensuelles, conduit à un résultat fonctionnel décevant alors que la prise en charge chirurgicale était satisfaisante. La taille importante de l'hématome initial a probablement une incidence sur le résultat final.	

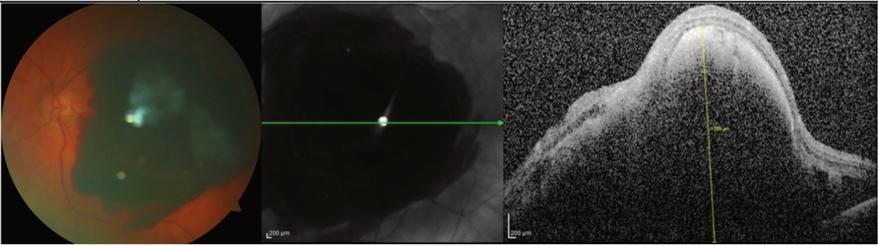
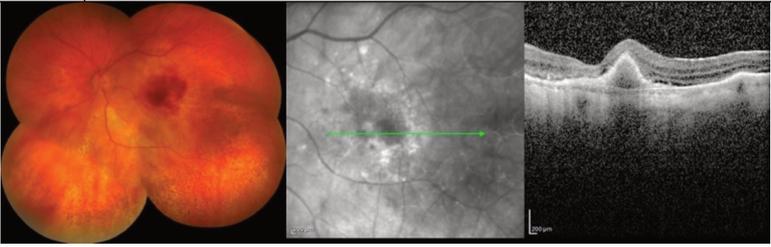
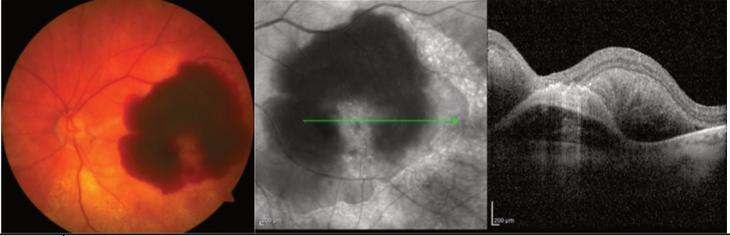
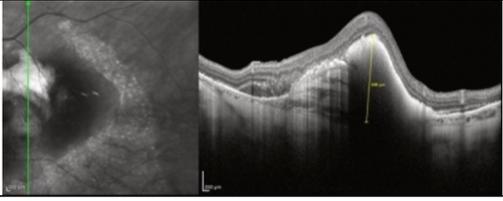
3.1.5 Cas n°5

Patient	Démographie	Age : 24 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : ... AV pré-op : 0,05
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : NON, Post traumatique Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : >1000µm 1230 µm Diamètre : 4,5 DP Épithélium Pigmentaire : Hématome sous rétinien strict
		
Prise En Charge	Délai de PEC	4 jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, temporo maculaire, 0,2ml 20µg Gaz : C2F6
	Traitement adjuvant	IVT ? NON
	Position post opératoire	Type : Bulle, regard vers le bas 12 jours
Suites opératoires	M1	AV : 0.3 p4 Remarque : Régression de l'hématome / Rupture de la membrane de Bruch en inter papillo maculaire
		
	M6	AV : 0.8 p2 Remarque : Cataracte sous capsulaire débutante. Recul de l'angle irido-cornéen.
		
	IVT post opératoire	NON
	Complications	NON
Commentaires	<p>Très bon résultat fonctionnel chez ce jeune patient après une lésion post traumatique (rixé). Le déplacement du sang sous rétinien fut rapide et efficace.</p> <p>La rupture de la membrane de Bruch est liée au traumatisme initial et non à la chirurgie, elle n'est pas centrale et n'a donc pas de conséquences visuelles pour le moment. Le patient demeure à risque de formation de néo vaisseaux sur la cicatrice, de glaucome post traumatique (l'examen à la gonioscopie met en évidence un recul de l'angle irido cornéen) et de cataracte précoce (vitrectomie et traumatisme).</p>	

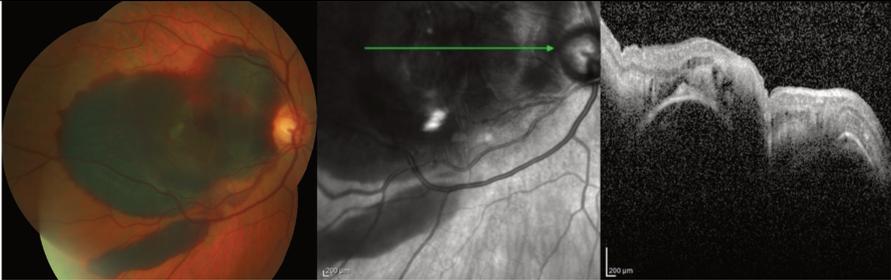
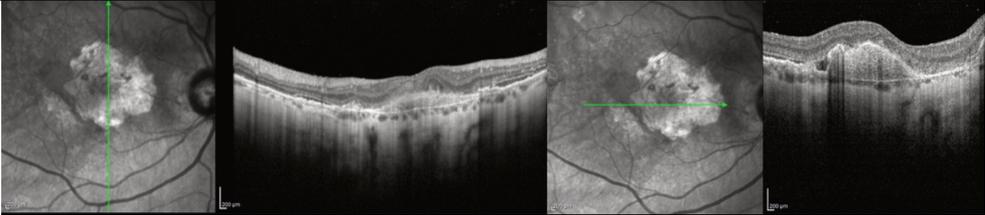
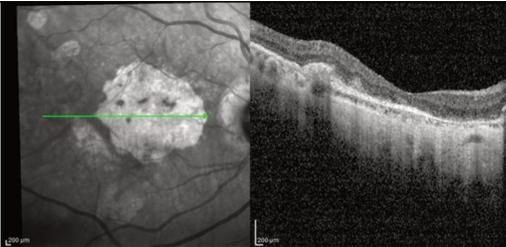
3.1.6 Cas n°6

Patient	Démographie	Age : 82 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : 0,4 AV pré-op : 0,05
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : OUI DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? OUI Aflibercept deux semaines auparavant.
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 780 µm Diamètre : > 5 DP ≈ 8 DP Épithélium Pigmentaire : Non visible du fait de la taille de l'hématome.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	2 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI Sous rétinien Gaz : C2F6
	Traitement adjuvant	IVT ? Bevacizumab
	Position post opératoire	Type : Bulle 7 jours
Suites opératoires	M1	AV : 0,16 Remarque : Régression partielle du sang mais déplacement complet de l'hématome, DEP sous fovéolaire de grande taille.
		
	M4	AV : CLD à 1 mètre Remarque : Récidive Hémorragique à M4 => Nouvelle Intervention. Injection de Rt-PA sous rétinien, Gaz : SF6 / Position épaule droite pendant 10 jours.
		
	M6	AV : 0,1 Remarque : La rétinothérapie date de 7 jours après la seconde chirurgie. L'OCT date de 2 mois après la chirurgie tout comme l'acuité visuelle.
		
	IVT post opératoire	Aflibercept Mensuelles.
	Complications	Récidive hémorragique à 4 mois. Nouvelle intervention
Commentaires	Ce cas illustre le caractère péjoratif de la DMLA. Malgré un traitement anti VEGF par injections intra vitréennes mensuelles, la membrane néo vasculaire était encore active et une récidive est apparue à 4 mois post opératoire. Contrairement à d'autres cas décrits par ailleurs, il a été décidé d'intervenir une seconde fois, pour un résultat fonctionnel satisfaisant avec un retour à l'acuité visuelle pré opératoire. Il reste cependant une fibrose rétro fovéolaire qui explique l'acuité visuelle limitée.	

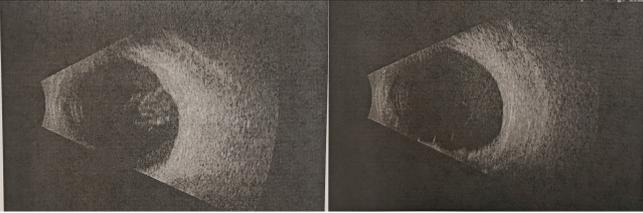
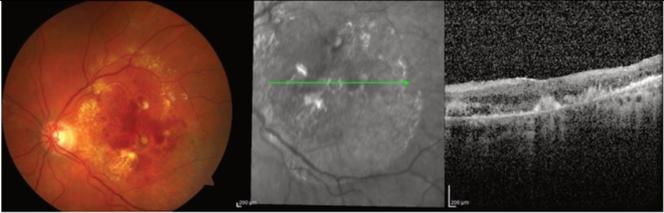
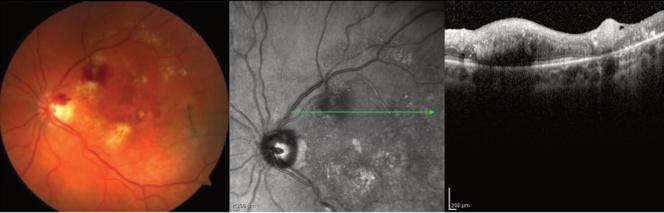
3.1.7 Cas n°7

Patient	Démographie	Age : 89 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : VBLM 20 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI Fluindione, Préviscan® Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? OUI
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : > 1000µm ≈1700 µm Diamètre : Massif > 10 DP ≈12 DP Épithélium pigmentaire : Non visible.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	9 jours
	Chirurgie	Actilyse : OUI, Sous rétinien Gaz : AIR 70%
	Traitement adjuvant	IVT ? Aflibercept
	Position post opératoire	Type : Assis regard en face 7 jours
Suites opératoires	M1	AV : 0,1 p16 Remarque : Régression quasi complète de l'hématome en inférieur, mais persistance d'un DEP sous fovéolaire de petite taille.
		
	M2	AV : CLD 30 cm Remarque : Récidive, pas de nouvelle intervention chirurgicale. Monothérapie anti VEGF
		
	M4	AV : VBLM 30 cm Remarque :
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab mensuelles
	Complications	Récidive hémorragique à M2. Monothérapie anti VEGF seule.
Commentaires	Ce cas pose la question de la conduite à tenir après une récurrence hémorragique. Chez cette patiente âgée, il a été décidé une monothérapie anti VEGF sans nouvelle intervention, après discussion avec la patiente et sa famille. C'est un œil gauche unique fonctionnel, ce qui explique l'intervention initiale malgré le délai supérieur à 7 jours. La présence d'un DEP actif de grande taille sous fovéolaire impose une surveillance rapprochée. La taille de l'hématome initiale a probablement un caractère péjoratif.	

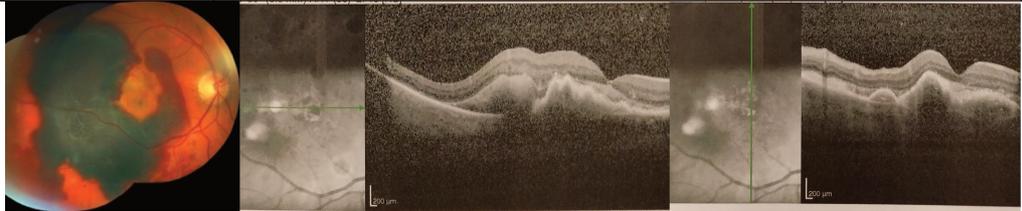
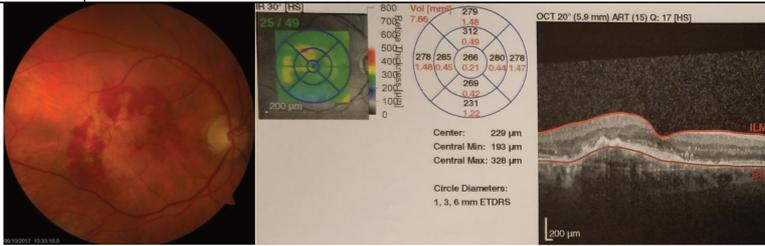
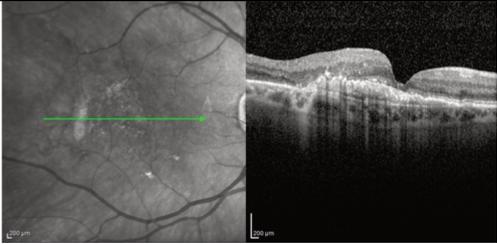
3.1.8 Cas n°8

Patient	Démographie	Age : 73 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : 0,1 AV pré-op : CLD 30cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? OUI
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : > 1000 µm Diamètre : Massif >10 DP ≈ 11 DP Épithélium pigmentaire : peu visible mais large DEP semble présent. Hématome mixte
		
Prise En Charge	Délai de PEC	1 jour
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien Gaz : C2F6
	Traitement adjuvant	IVT ? Bévécizumab
	Position post opératoire	Type : Bulle 10 jours. Contre-indication décubitus dorsal pendant 3 semaines.
Suites opératoires	M1	AV : VBLM 30cm Remarque : Déplacement de l'hématome en inférieur.
		
	M6	AV : CLD 1 m Remarque : Atrophie centrale
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab mensuelles.
	Complications	
Commentaires	Au vu de l'acuité visuelle initiale connue (0,1), la récupération fonctionnelle était probablement limitée, la question de l'indication se posait donc. Les arguments en faveur d'une intervention sont le délai très court, la grande taille de l'hématome et le fait que ce soit un œil unique fonctionnel. Celle-ci s'est bien déroulée, et l'hématome a régressé. La faible acuité visuelle est expliquée par l'atrophie liée à la pathologie sous-jacente (DMLA avancée), l'intervention a permis de maintenir un champ visuel plus important.	

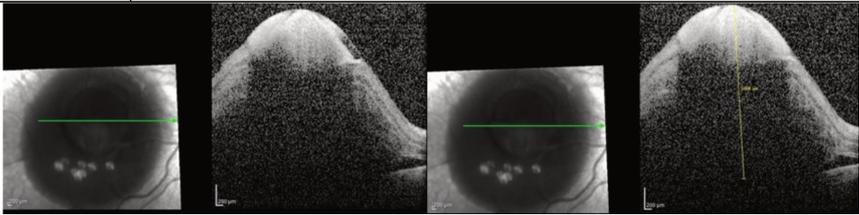
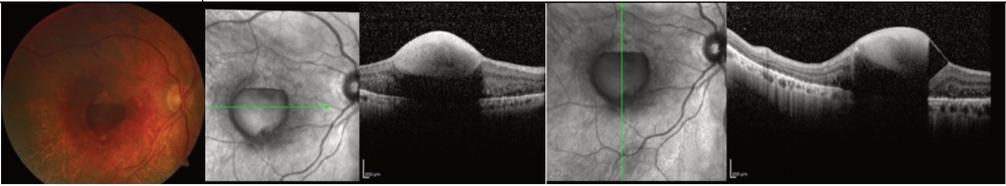
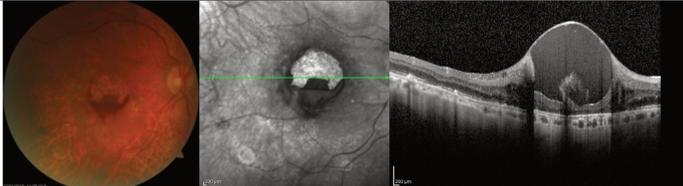
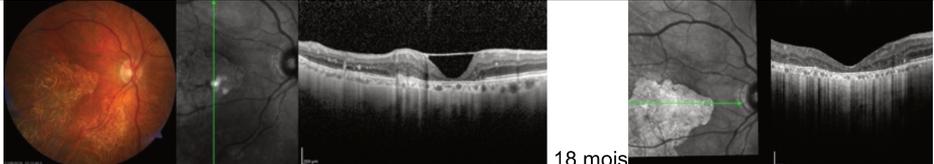
3.1.9 Cas n°9

Patient	Démographie	Age : 86 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : CLD 1m AV pré-op : VBLM 20 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, Aspirine, Kardégic® Pathologie sous-jacente connue : OUI, Macro anévrysmes rétinien Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? OUI, et implant de Dexaméthasone deux semaines auparavant.
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : non connu Diamètre : non connu Épithélium pigmentaire : non connu Pas d'iconographie (mis à part échographie en mode B) car hémorragie intra vitrénne.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	9 jours. Vitrectomie dans le cadre d'une hémorragie intra vitrénne non résolutive spontanément, découverte d'un hématome sous rétinien maculaire.
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, pré rétinien, Intra vitrén 0,05 ml 50 µg Gaz : AIR 70%
	Traitement adjuvant	IVT : Bévacizumab
	Position post opératoire	Type : Décubitus dorsal pendant 45 minutes puis Assis ou debout, regard en face 7 jours.
Suites opératoires	M1	AV : CLD 50 cm Remarque : Quelques hémorragies et nombreux exsudats.
		
	M6	AV : CLD 50cm Remarque : Hémorragie (<1DP) sur macro anévrysme non fovéolaire, résolutive sous IVT mensuelles.
		
	IVT post opératoire	Bévacizumab mensuelles
	Complications	Hémorragie intra vitrénne à J7, saignement actif maculaire, tamponnement par air.
Commentaires	Patiente âgée avec une acuité visuelle limitée en pré opératoire sur des macro anévrysmes rétinien. En l'absence de l'hémorragie intra vitrénne, l'intervention n'aurait pas été indiquée au vu de la faible récupération visuelle espérée. La découverte per opératoire de l'hématome sous rétinien a amené le chirurgien à injecter du Rt-PA et à réaliser un tamponnement. De même, un doute sur un décollement de rétine à J7 fut à l'origine d'une seconde intervention qui mit en évidence une rétine en place et permit un tamponnement par air afin de tarir un saignement maculaire. Une thérapie anti VEGF fut poursuivie ainsi qu'une surveillance rapprochée.	

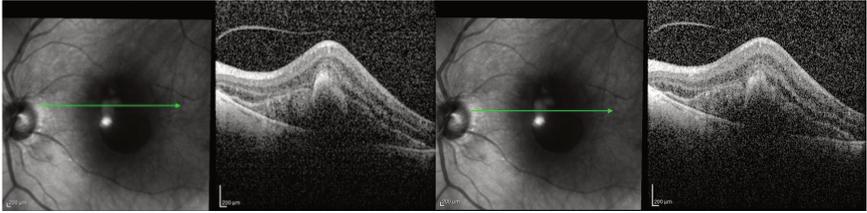
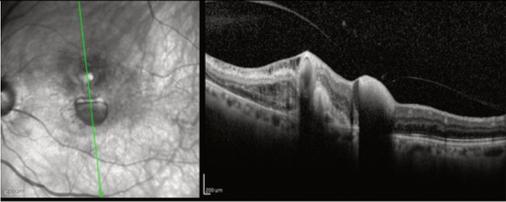
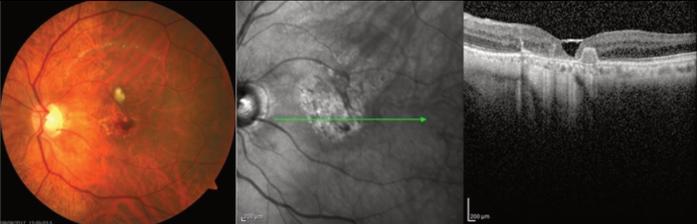
3.1.10 Cas n°10

Patient	Démographie	Age : 76 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : 0.7 p2 AV pré-op : CLD 15 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : OUI, Anastomose chorio rétinienne, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? OUI, Aflibercept Bimensuelles.
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 220 µm Diamètre : > 5 DP ≈9 DP Épithélium pigmentaire : Décollement de l'épithélium pigmentaire sous fovéolaire avec présence d'une lame hémorragique sous rétinienne rétro fovéolaire. Hématome mixte.
		
Prise En Charge	Décal de PEC	2 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien Gaz : AIR
	Traitement adjuvant	IVT ? Bévacicumab.
	Position post opératoire	Type : Décubitus dorsal 1 heure puis Assis regard en face 7 jours.
Suites opératoires	M1	AV : 0,16 p14 Remarque : Résorption quasi complète de l'hémorragie, déplacement satisfaisant.
		
	M6	AV : 0,4 P8 Remarque : Fibrose sous fovéale et exsudation récurrente.
		
	IVT post opératoire	Aflibercept Mensuelles
	Complications	
Commentaires	<p>Résultat fonctionnel intéressant chez ce patient, avec une acuité visuelle effondrée à CLD en pré opératoire. En effet, il voit 0,4 p8 à 6 mois et 0,3 p6 à 16 mois après capsulotomie postérieure au laser YAG. Le résultat est fragile et nécessite une thérapeutique anti VEGF mensuelle, ce qui démontre l'activité de la pathologie sous-jacente. Il y avait un intérêt à opérer car l'œil gauche est amblyope. Ce qui nous a permis de mesurer la plasticité cérébrale même à un âge avancé. En effet l'œil gauche indemne avait une acuité visuelle mesurée à 0,3 en pré opératoire et à 0,5 à 6 mois, liée à une sollicitation accrue.</p>	

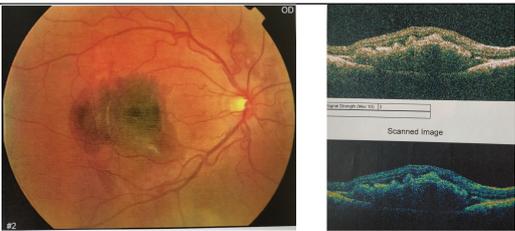
3.1.11 Cas n°11

Patient	Démographie	Age : 77 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : 1,0 AV pré-op : VBLM
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : > 1000µm 1580 µm Diamètre : 9 DP Épithélium Pigmentaire : Non visible. Hématome semblant sous rétinien strict.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	2 jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, Cryothérapie sur déchirure supérieure petite taille. Gaz : AIR 70%
	Traitement adjuvant	Aflibercept
	Position post opératoire	Type : Décubitus latéral droit 1 h puis Assis regard en face 7 jours.
Suites opératoires	M1	AV : 0,1 p10 Remarque : Hémorragie pré rétinienne, sous MLI, disparition en quelques mois.
		
	M6	AV : 0.1 p10 Remarque : Hémorragie non résorbée complètement, atrophie fovéolaire.
		
	12 mois- 18 mois	AV : 0,4 p8 à 18 mois.
		
	IVT post opératoire	Aflibercept Mensuelles
Complications	Hémorragie pré rétinienne sous la MLI.	
Commentaires	<p>C'est un hématome de grande taille, sur un œil quasi unique fonctionnel, avec un délai rapide, permettant une chirurgie. Ce cas est intéressant par deux aspects. Premièrement, l'œil controlatéral fut atteint d'un hématome maculaire sous rétinien 14 mois auparavant, sans intervention chirurgicale (cf. cas 11 bis). Deuxièmement, la présence d'une hémorragie pré rétinienne, sous la membrane limitante interne (comme le cas n°2). Cette fois ci, il a été décidé de ne pas ré intervenir sur cet œil, la résorption de l'hémorragie est plus longue (> 1 an). Après chirurgie de la cataracte l'acuité visuelle remonte à 0,4 p8 à 18 mois de l'évènement. La valeur de 0,1 à 6 mois est pris en compte dans les calculs statistiques.</p>	

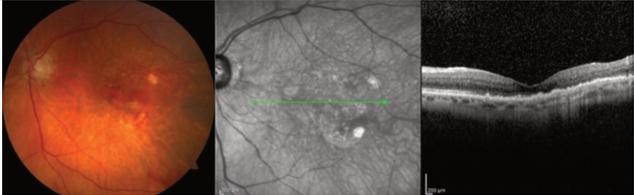
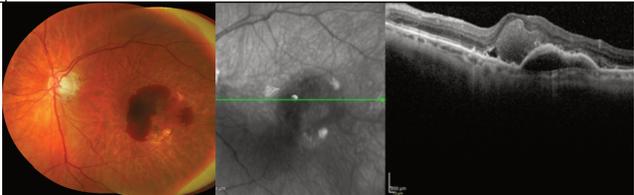
Cas n°11 Bis

Patient	Démographie	Age : 77 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : VBLM 20 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : Macro anévrysme rétinien Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 430 µm Diamètre : 1,5 DP Épithélium pigmentaire : Décollement épithélium pigmentaire.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	7 Jours
	Chirurgie	Pas de chirurgie
	Traitement adjuvant	Aflibercept Mensuelles
	Position post opératoire	
Suites opératoires	M1	AV : CLD 50 cm Remarque : Traction vitréo maculaire, piégeant une hémorragie fovéale.
		
	M6	AV : 0.3 p14 Remarque : Atrophie maculaire importante.
		
	IVT post op	Aflibercept mensuelles puis bi mensuelles pendant 15 mois au total puis arrêt.
	Complications	
Commentaires	Voici l'analyse de l'œil adelphe, il a été décidé de ne pas opérer car l'hématome est de petite taille et le délai par rapport à la baisse de vue initiale n'était pas certain. Le patient a bénéficié d'un traitement intensif par anti VEGF en injections intra vitréennes. Il est intéressant de comparer l'évolution par rapport à l'œil controlatéral, également atteint d'un hématome maculaire, mais opéré (cf. cas n°11). L'acuité visuelle de loin est assez similaire à 6 mois mais on note une vision très limitée en vision de près dans le cas 11 Bis, avec un scotome central lié à l'atrophie fovéolaire importante.	

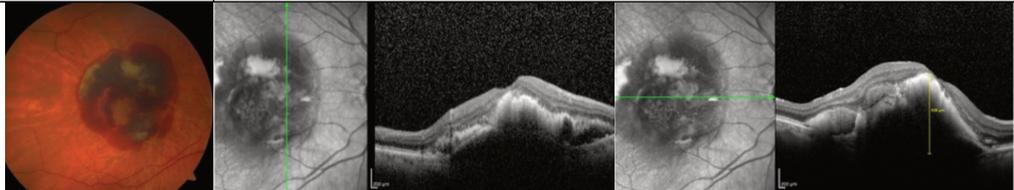
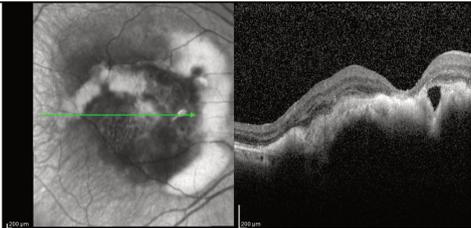
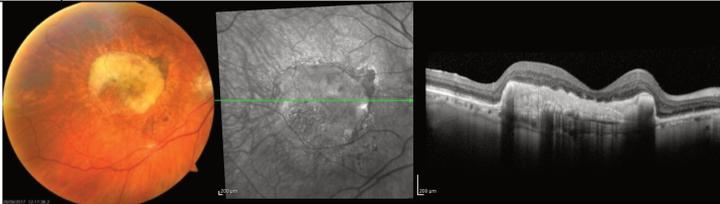
3.1.12 Cas n°12

Patient	Démographie	Age : 43 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : 0,1 p14
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, Aspirine Kardégic® Pathologie sous-jacente connue : Post traumatique. Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : ~ 400 µm Diamètre : 2,5 DP Épithélium pigmentaire : Rupture de la membrane de Bruch.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	7 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, en Intra vitréen, pré maculaire, 10µg. Gaz : AIR
	Traitement adjuvant	IVT ? NON
	Position post opératoire	Type : Décubitus dorsal 1h puis Bulle regard vers le bas.
Suites opératoires	M1	AV : 0,16 p14 Remarque : Déplacement de l'hématome en inférieur. Rupture de la membrane de Bruch, déjà visible en per opératoire.
		
	M6	AV : 0.5 p10 Remarque :
	Absence d'iconographie retrouvée lors de la consultation à 6 mois.	
	IVT post opératoire	NON
	Complications	
Commentaires	<p>Ce cas est intéressant car suite au traumatisme initial, il y avait une désinsertion à l'ora serrata, responsable d'un décollement de rétine. Celle-ci fut traitée par un cryocerclage par voie exo oculaire dans les 48 heures. Le traumatisme était également à l'origine d'un hématome maculaire avec une rupture de la membrane de Bruch, traité à J7 par vitrectomie et déplacement pneumatique. Il y avait aussi une fracture du plancher de l'orbite, opérée par la suite. Le déplacement en inférieur de l'hématome était réussi en post opératoire, la récupération visuelle demeure limitée car la rupture de la membrane de Bruch passe par la fovéa, créant une cicatrice à risque de néovaisseaux futurs. La récupération est meilleure dans le cas n° 5, car la cicatrice est péripapillaire.</p>	

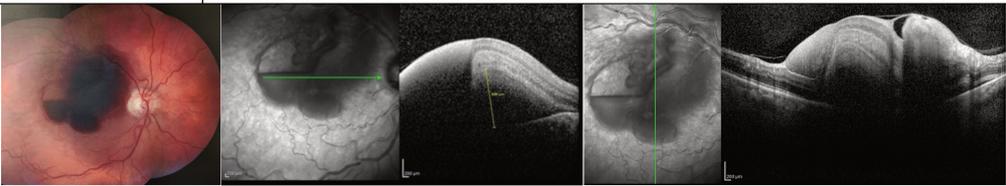
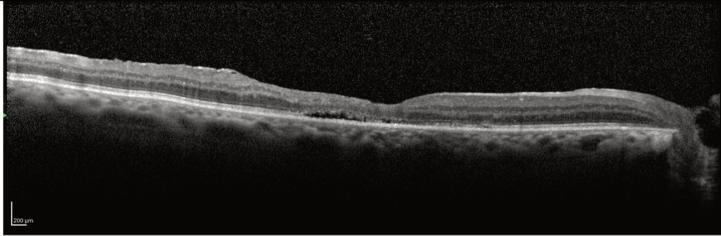
3.1.13 Cas n°13

Patient	Démographie	Age : 93 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : 0,3
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, Aspirine Kardégic® Pathologie sous-jacente connue : DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 350 µm Diamètre : 4 DP Épithélium pigmentaire : DEP rétro fovéolaire. Hématome mixte.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	4 jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, en temporal de l'hématome, 50 µg Gaz : AIR
	Traitement adjuvant	IVT : Bévacizumab
	Position post opératoire	Type : Semi assis 7 jours.
Suites opératoires	M1	AV : 1,0 p2 Remarque : déplacement complet, excellent résultat fonctionnel.
		
	M1,5	AV : nc Remarque : Récidive sous rétinienne rétro fovéolaire 1,5 DP Pas de nouvelle chirurgie. Monothérapie anti VEGF seule.
		
	M6	AV : 0,8 p6 Remarque : Atrophie fovéolaire marquée. Très bonne récupération fonctionnelle.
		
	IVT post opératoire	Aflibercept mensuelles pendant 6 mois puis 8 semaines de 6 à 12 mois, puis arrêt car atrophie.
Complications	Récidive sous rétinienne à 6 semaines. Monothérapie anti VEGF seule.	
Commentaires	C'est un patient de 93 ans, adressé aux urgences pour baisse d'acuité visuelle récente. L'examen a mis en évidence un hématome maculaire bilatéral. Il a été décidé d'intervenir sur l'œil gauche. Ce cas est intéressant car malgré une récurrence hémorragique à 6 semaines et un aspect anatomique altéré avec une atrophie fovéolaire importante ; l'acuité visuelle demeure satisfaisante. L'intervention a donc été bénéfique chez ce patient. La récurrence étant de taille limitée, une monothérapie anti VEGF seule a été décidée en accord avec le patient.	

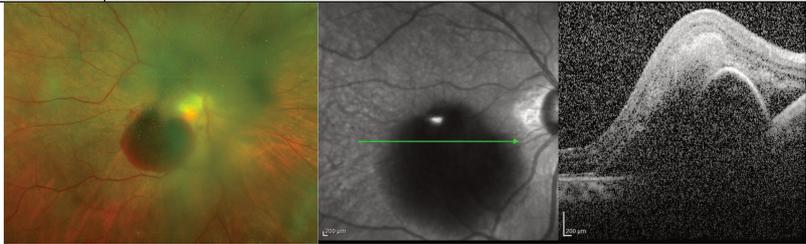
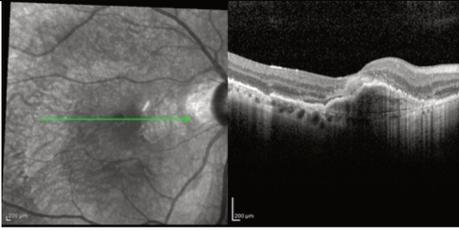
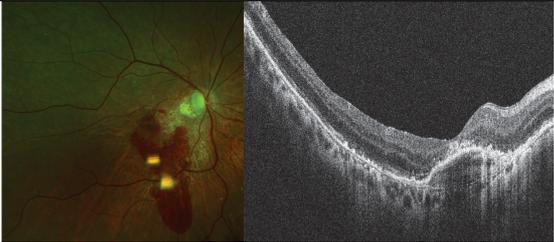
Cas n°13 Bis

Patient	Démographie	Age : 93 ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : 0,05
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, aspirine, Kardégic® Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 800 µm Diamètre : 4,5 DP Épithélium pigmentaire : DEP sous fovéolaire grande taille. Hématome mixte.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	4 Jours
	Chirurgie	PAS DE CHIRURGIE
	Traitement adjuvant	Bévacizumab
	Position post opératoire	
Suites opératoires	M1	AV : 0,05 Remarque : Fibrose importante.
		
	M6	AV : CLD 2m Remarque : Cicatrice fibreuse sous fovéolaire importante.
		
	IVT post opératoire	Aflibercept mensuelles pendant 6 mois après 3 injections de bévacizumab.
Complications		
Commentaires	<p>Contrairement à l'œil gauche de ce patient (décrit en cas n°13), il a été décidé de ne pas intervenir sur cet œil afin d'éviter une chirurgie bilatérale chez un patient de 93 ans. De plus, cliniquement l'hématome paraissait vieilli avec des exsudats visibles et un aspect de sang remanié. Malheureusement comme attendu, l'évolution naturelle fut péjorative avec la formation de fibrose importante en rétro fovéolaire, malgré un traitement par injections intra vitréennes d'anti VEGF intensif.</p>	

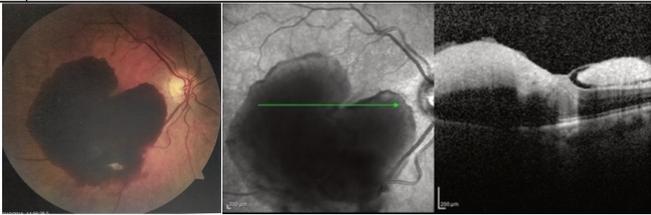
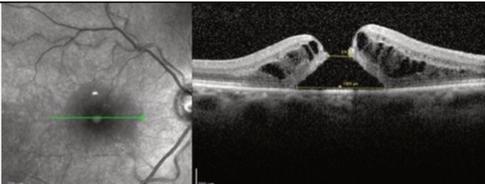
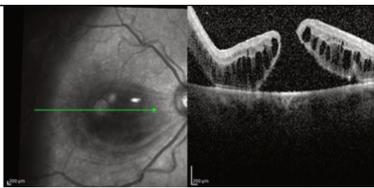
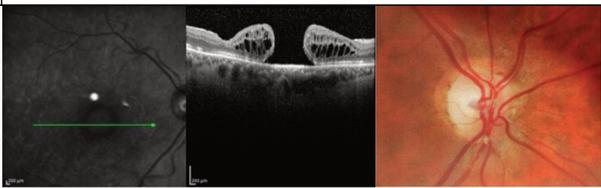
3.1.14 Cas n°14

Patient	Démographie	Age : 73 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : CLD 15 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : OUI, Macro anévrysme rétinien Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 690 µm Diamètre : 5,5 DP Épithélium pigmentaire : Hémorragie sous rétinienne et rétro hyaloïdienne.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	4 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, le long de l'arcade temporale supérieure, 50µg. Gaz : SF6
	Traitement adjuvant	IVT ? NON
	Position post opératoire	Type : Assis strict regard devant lui.
Suites opératoires	M1	AV : 0,16 Remarque : Résorption de l'hématome avec déplacement en inférieur mais apparition d'un trou maculaire. Visualisation de l'anévrysme responsable.
		
	M6	AV : 0,2 p3 Remarque : Résultat satisfaisant après reprise chirurgicale.
		
	IVT post opératoire	NON
	Complications	Trou maculaire à 1 mois.
Commentaires	Cas concernant une rupture d'un macro anévrysme rétinien de l'arcade temporale supérieure, avec écoulement du sang en maculaire. Cela explique l'absence de DEP fovéolaire, souvent présent lorsque l'étiologie est la DMLA. Il y a eu une complication précoce à 1 mois (trou maculaire) nécessitant une ré intervention : Pelage de la membrane limitante interne et gaz C2F6. Le résultat anatomique est satisfaisant et l'acuité visuelle de près est conservée.	

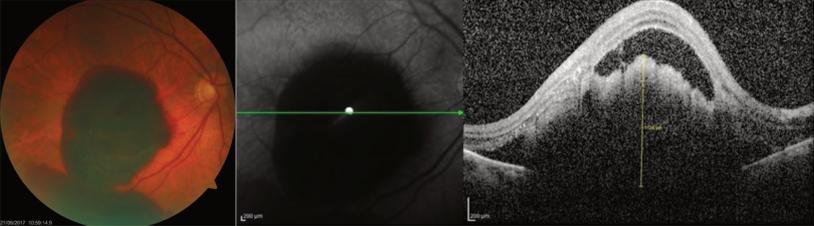
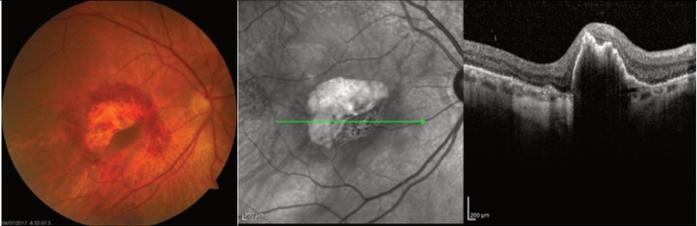
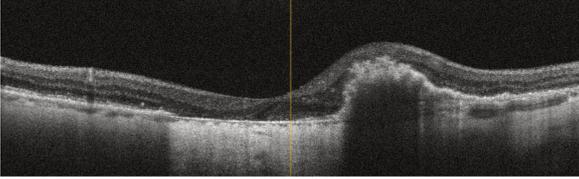
3.1.15 Cas n°15

Patient	Démographie	Age : 85 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : VBLM
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, Aspirine, Kardégic® Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : ≈ 800µm Diamètre : 4 DP Épithélium pigmentaire : DEP sous-jacent. Hématome mixte.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	5 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien Gaz : C2F6
	Traitement adjuvant	IVT ? Bévécizumab
	Position post opératoire	Type : Assis ou Debout regard en face pendant 15 jours
Suites opératoires	M1	AV : CLD 2 M Remarque : Déplacement de l'hématome, DEP sous fovéolaire présent.
		
	M4	AV : 0,05 Remarque : Stabilité du DEP
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab Mensuelles
	Complications	NON
Commentaires	Hématome maculaire mixte avec une part sous rétinienne et une autre sous épithéliale, chez une dame âgée de 85 ans. Amélioration fonctionnelle partielle malgré un DEP fibrovasculaire séquellaire rétro fovéolaire. Cela montre encore l'atteinte majeure liée à la DMLA. L'intervention est récente, le contrôle à 6 mois n'est pas encore effectué.	

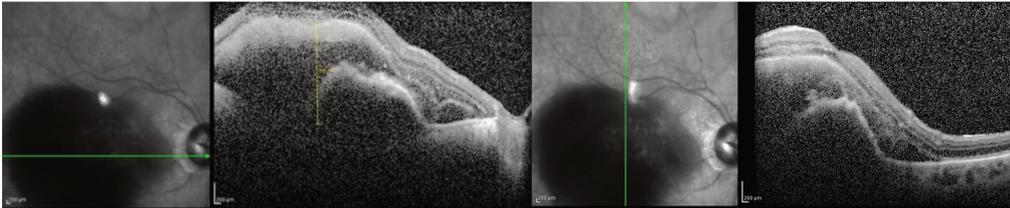
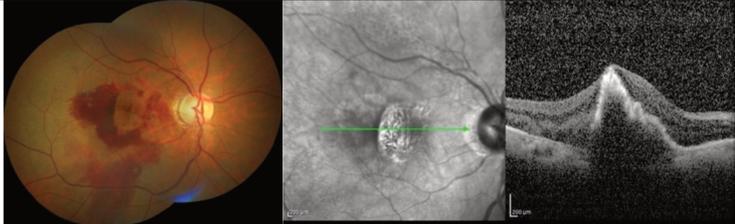
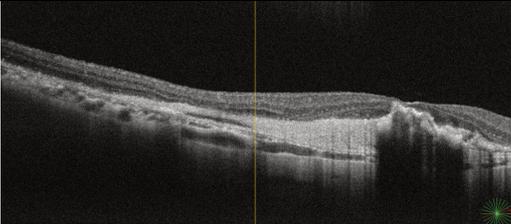
3.1.16 Cas n°16

Patient	Démographie	Age : 62 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : CLD 1m
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : Macro anévrysme rétinien Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : ≈250 µm Diamètre : 7,5 DP Épithélium pigmentaire : non visible car cône d'ombre postérieur.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	3 jours
	Chirurgie	Rt-PA : NON Gaz : SF6
	Traitement adjuvant	IVT ? NON
	Position post opératoire	Type : Bulle, regard en bas quelques heures.
Suites opératoires	M1	AV 0,25 p8 Remarque : Résorption de l'hémorragie mais trou maculaire de pleine épaisseur.
		
	M2	AV : nc Remarque : Trou maculaire persistant et découverte d'un décollement de rétine, 1 mois après la seconde intervention.
		
	M6	AV : 0,05 Remarque : Rétine en place. Persistance du trou maculaire. Embol visible responsable d'une occlusion de branche de l'artère centrale de la rétine.
		
	IVT post opératoire	NON
Complications	OUI, Trou maculaire. Décollement de Rétine. OBACR	
Commentaires	<p>La patiente a présenté initialement une hémorragie rétro hyaloïdienne de grande taille et sous rétinienne, difficilement visible en raison du cône d'ombre postérieur en OCT. L'intervention a consisté en une vitrectomie, qui a permis de confirmer la présence d'un hématome maculaire assez plan. La localisation exacte (sous rétinienne ou sous épithéliale) était difficile à évaluer. Pour ces raisons, il n'y a pas eu d'injection de rt-PA, mais un déplacement pneumatique seul.</p> <p>La lésion initiale était un macro anévrysme rétinien de l'arcade temporale inférieure. Malheureusement, de nombreuses complications ont conduit à un œil quasiment non fonctionnel avec un trou maculaire de grande taille persistant et une occlusion artérielle rétinienne.</p>	

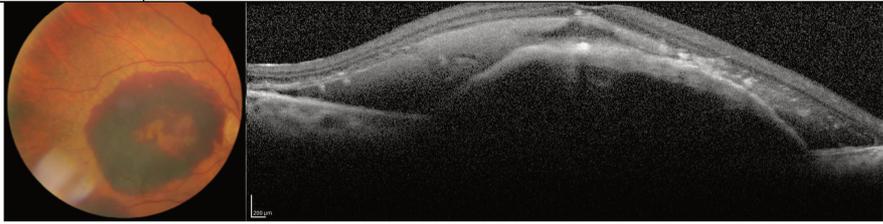
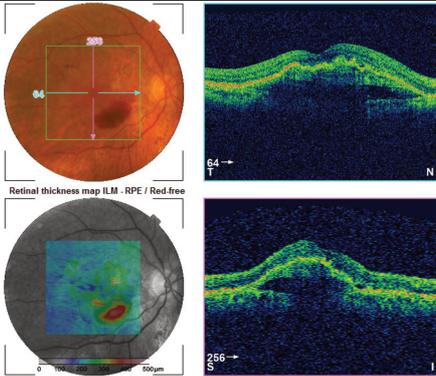
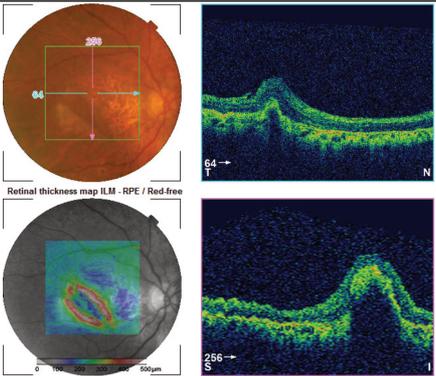
3.1.17 Cas n°17

Patient	Démographie	Age : 78 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : 0,5 AV pré-op : CLD 50 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, aspirine, Kardégic® Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? OUI, mensuelles depuis 4 mois.
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 1100 µm Diamètre : > 5DP ≈ 8 DP Épithélium pigmentaire : Non visible.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	10 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, Temporo maculaire, 50µg Gaz : AIR 80 %
	Traitement adjuvant	IVT ? Bévacicumab
	Position post opératoire	Type : Décubitus dorsal 30mn puis assis regard en face
Suites opératoires	M1	AV : non mesurée Remarque : Déplacement satisfaisant, rupture de l'épithélium pigmentaire.
		
	M6	AV : CLD 1 mètre Remarque : Rupture de l'EPR, atrophie rétrofovolaire et épaissement de l'EPR en péri fovolaire.
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab mensuelles
	Complications	
Commentaires	Cas d'un hématorne maculaire de grande taille chez une patiente atteinte de DMLA exsudative déjà traitée de manière mensuelle par injections intra vitréennes d'anti VEGF. La rupture de l'épithélium pigmentaire rétinien a des conséquences sur le résultat fonctionnel final. Il n'est pas possible de savoir si celle-ci était déjà présente en pré opératoire, car l'EPR n'est pas visible (effet masque) et elle n'est pas mentionnée dans le compte rendu opératoire. La patiente bénéficie encore d'une thérapeutique anti VEGF rapprochée.	

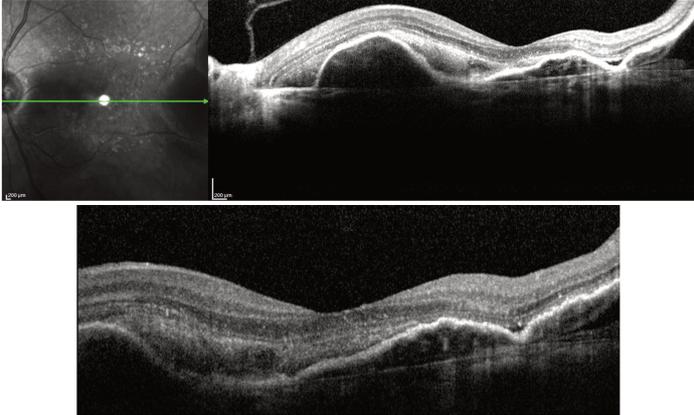
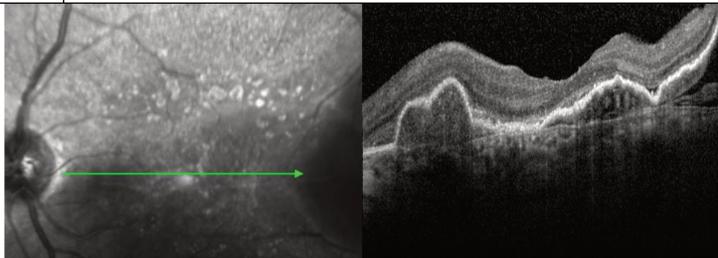
3.1.18 Cas n°18

Patient	Démographie	Age : 84 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : 0,2 AV pré-op : CLD 50 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : Oui, Fluidione Préviscan® Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 930 µm Diamètre : >5 DP ≈ 8 DP Épithélium Pigmentaire : Hématome mixte. Doute sur rupture EP
	 	
Prise En Charge	Délai de PEC	12 jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, 50µg Gaz : AIR 80% Chirurgie combinée avec phacoémulsification
	Traitement adjuvant	IVT ? Bévacizumab
	Position post opératoire	Type : Décubitus dorsal 1 heure puis assis regard en face.
Suites opératoires	M1	AV : 0,2 p20 Remarque : Résorption partielle de l'hémorragie mais déplacement satisfaisant, confirmation de la rupture de l'épithélium pigmentaire.
		
	M6	AV : 0,12 Remarque : Rupture de l'épithélium pigmentaire avec épaissement rétro fovéolaire.
		
	IVT post opératoire	Aflibercept Mensuelles pendant 6 mois puis toutes les 8 semaines.
Complications		
Commentaires	Cas d'un œil atteint de DMLA naïf de toute injection intra vitréenne. L'intervention a consisté en une chirurgie combinée (phacoémulsification associée à une vitrectomie + rt-PA sous rétinien + anti VEGF). La récupération fonctionnelle est limitée du fait de la rupture de l'épithélium pigmentaire rétinien. Cependant, celle-ci n'est pas rétrofovéolaire stricte et l'acuité visuelle demeure meilleure que le cas n°17, où pour la même complication c'est l'atrophie qui se retrouve dans l'axe visuel.	

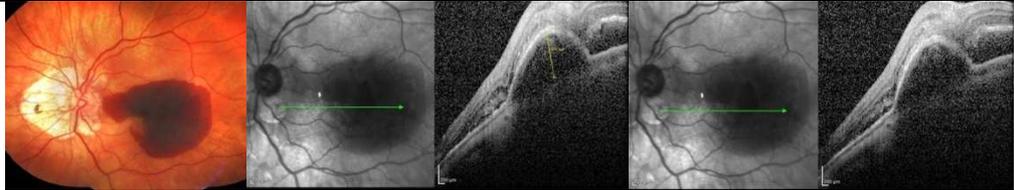
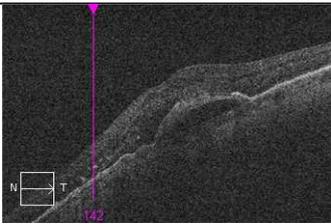
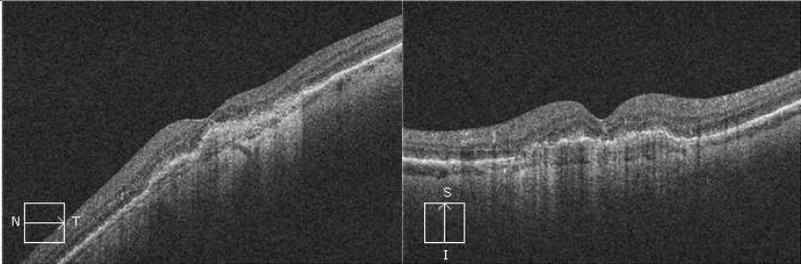
3.1.19 Cas n°19

Patient	Démographie	Age : 85 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : 0,05
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 700 µm Diamètre : > 5 DP ≈ 7,5 DP Épithélium pigmentaire : DEP de grande taille. Hématome mixte.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	3 Jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, Temporo maculaire, 0,07ml, 70µg Gaz : SF6
	Traitement adjuvant	IVT ? Bévécizumab
	Position post op	Type : Décubitus dorsal 1h puis Assis
Suites opératoires	M1	AV : 0,4 p5 Remarque : Déplacement de l'hématome en inférieur, DEP rétro fovéolaire.
		
	M6	AV : 0,1 p20 Remarque : Atrophie maculaire sévère, avec rupture de l'épithélium pigmentaire en périfovéolaire inférieur. Cataracte cortico nucléaire.
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab mensuelles pendant 6 mois.
	Complications	NON
Commentaires	Cas d'un œil droit fonctionnel unique, l'œil gauche est atteint d'une DMLA évoluée. La chirurgie s'est déroulée sans incident avec un déplacement de l'hématome en inférieur. L'acuité visuelle est remontée de manière satisfaisante à 1 mois. Malheureusement, avec l'évolution de la DMLA (fibrose rétro fovéolaire, rupture de l'épithélium pigmentaire...) et ce malgré un traitement intra vitréen par anti VEGF, l'acuité visuelle a diminué fortement.	

3.1.20 Cas n° 20

Patient	Démographie	Age : 75 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : CLD 1 m
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? nc
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 180 µm Diamètre : nc Épithélium pigmentaire : DEP inter papillo maculaire (environ 1DP), DEP temporo maculaire de très grande taille (>4 DP), Hémorragie sous rétinienne en rétro fovéolaire associée à un DEP fibrovasculaire assez plan.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	5 jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Intra vitréen, 0,1ml, 100µg Gaz : AIR
	Traitement adjuvant	IVT ? Ranibizumab
	Position post opératoire	Type : Décubitus Dorsal 3h, puis Assis regard horizontal 7 jours.
Suites opératoires	M1	AV : 0,1 Remarque : Décollement de rétine à J13 secondaire à deux déchirures supérieures. Chirurgie combinée : phacoémulsification et décollement de rétine Cerclage laser et Tamponnement par C2F6.
		
	M6	AV : nc Remarque : Le suivi a été effectué par l'ophtalmologiste traitant, plus proche du domicile. Il n'a pas été possible de récupérer les données auprès du praticien référent.
	Absence d'iconographies	
	IVT post opératoire	Non connu
	Complications	OUI Décollement de rétine
Commentaires	Cas d'un hématome plutôt plan, mais dont le sang sous rétinien soulève la fovéa, avec la présence de deux DEP de grande taille péri fovéolaire nasal et temporal. Par la suite, la patiente a présenté un décollement de rétine en supérieur. Elle a bénéficié d'une intervention combinée avec d'une part une phacoémulsification et d'autre part sur le segment postérieur, un cerclage laser ainsi qu'un tamponnement par C2F6. À 1 mois de la seconde chirurgie, l'hémorragie avait régressé mais un DEP rétrofovéolaire empêchait une bonne récupération fonctionnelle. La patiente a préféré un suivi proche de son domicile, et il n'a pas été possible de récupérer les données à 6 mois.	

3.1.21 Cas n°21

Patient	Démographie	Age : 73 Ans Sexe : F
	AV	AV avant l'épisode : AV pré-op : CLD 30 cm
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : OUI, Clopidogrel, Plavix® Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? Non connu
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : 570 µm Diamètre : 4 DP Épithélium Pigmentaire : DEP, Hématome mixte.
		
Prise En Charge	Délai de PEC	3 jours
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Sous rétinien, Temporo maculaire, 0,05ml, 50µg Gaz : AIR 70 %
	Traitement adjuvant	IVT ? Bévacicumab
	Position post opératoire	Type : Décubitus dorsal 1h puis bulle regard en bas 5 jours.
Suites opératoires	M1	AV : non connue. Remarque : Diminution de taille du DEP sous fovéolaire.
		
	M6	AV : 0,4 p8 Remarque : Fibrose fovéolaire.
		
	IVT post opératoire	Ranibizumab® mensuelles pendant 5 mois puis Aflibercept ® en PRN
	Complications	NON
Commentaires	Assez bon résultat anatomique et fonctionnel chez cette patiente, la baisse d'acuité visuelle finale est probablement liée à l'évolution de la DMLA sous-jacente avec une cicatrice fibreuse. On note l'intérêt de la poursuite du traitement intravitréen par anti VEGF dans les suites opératoires. Nous pouvons regretter le manque d'iconographies et l'absence d'acuité visuelle à 1 mois, mais la patiente préférait un suivi proche de son domicile, chez son ophtalmologiste traitant.	

3.1.22 Cas n°22

Patient	Démographie	Age : 66 Ans Sexe : M
	AV	AV avant l'épisode : 0,7 AV pré-op : 0,12 p10
	Antécédents	Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : NON Pathologie sous-jacente connue : OUI, DMLA Antécédent d'IVT d'anti-VEGF ? NON
Maladie	Caractéristiques anatomiques	Épaisseur : nc Diamètre : nc Épithélium pigmentaire : Rupture épithélium pigmentaire.
	Absence d'iconographies En effet, la consultation initiale a été effectuée par l'ophtalmologiste traitant. Pour des raisons de facilité de prise en charge, le patient a été rapidement pris en charge au bloc opératoire, sans consultation pré opératoire avec iconographies au sein de notre établissement.	
Prise En Charge	Délai de PEC	7 jours.
	Chirurgie	Rt-PA : OUI, Intra vitréen, pré maculaire, 100µg Gaz : AIR
	Traitement adjuvant	IVT ? Ranibizumab
	Position post opératoire	Type : Décubitus dorsal 3 heures puis Assis regard vers le sol 2 mètres devant lui pendant 5 heures.
Suites opératoires	M1	AV : VBLM Remarque : Déplacement partiel. Hémorragie encore visualisable en inférieur.
	M6	AV : CLD 1M Remarque : Chirurgie de la cataracte par phacoémulsification dans l'intervalle.
	IVT post opératoire	Bévacizumab mensuelles.
	Complications	
	Commentaires	Le manque d'iconographie en pré opératoire est lié au fait qu'il soit adressé par son ophtalmologiste traitant, et qu'il ait été opéré rapidement après son arrivée au CHU. Le résultat anatomique à 6 mois met en évidence un profil fovéolaire assez satisfaisant avec un DEP rétro fovéolaire plan. L'atteinte des photorécepteurs est importante et explique la faible récupération fonctionnelle. À noter la persistance d'un large DEP en temporo fovéolaire.

3.2 Description des données

3.2.1 Caractéristiques démographiques et données pré opératoires

Nous avons retrouvé 22 yeux de 22 patients avec des données exploitables. L'étude était composée de 14 femmes (64%), l'âge moyen était de 73,8 années +/- 16,2 (médiane de 76,5). Dix patients bénéficiaient d'un traitement anticoagulant (45%). La pathologie sous-jacente la plus fréquente était la DMLA avec 16 cas sur 22 (73%), il y avait trois macro anévrysmes rétiniens, deux traumatismes et une VPC.

Le diamètre initial de l'hématome correspondait en moyenne à 7,2 DP +/- 3,5, nous avons dénombré quatre hématomes massifs. Sur les 20 cas où une mesure de l'épaisseur était possible, sept caillots dépassaient les 1000 µm (35%).

Cf. Tableau 3.2 p 81

3.2.2 Analyse post opératoire : déplacement et acuité visuelle

Les 22 cas de l'étude ont bénéficié d'une vitrectomie par la pars plana, cependant il y avait des variantes dans le reste de la prise en charge chirurgicale :

- Le type de tamponnement par :
 - Air dans 12 cas sur 22 (55%)
 - Gaz C2F6 dans 6 cas sur 22 (27%)
 - Gaz SF6 dans 4 cas sur 22 (18%)
- La localisation de l'injection de rt-PA, réalisée dans 20 yeux :
 - En sous-rétinien dans 16 cas sur 20 (80%)
 - En intra vitréen dans 4 cas sur 20 (20%)
- L'usage per opératoire d'un traitement anti VEGF en intravitréen dans 17 cas sur 22 (77%).

Un déplacement complet était obtenu dans 18 cas sur 22 (82%). Dans deux cas, il persistait une lame d'hémorragie sous rétinienne en rétro fovéolaire et dans deux autres cas, il y avait une hémorragie pré rétinienne en arrière de la membrane limitante interne.

L'acuité visuelle moyenne pré opératoire (en Log Mar) était de 1,64 +/- 0,59, équivalent à 1/40ème en Monoyer (\approx CLD 1m), avec une médiane de 1,8. Elle était de 1,03 +/- 0,7, équivalent à 1/10ème en Monoyer, avec une médiane de 0,8 à 1 mois post opératoire. Enfin, elle était de 1,03 +/- 0,65 équivalent à 1/10ème en Monoyer, avec une médiane de 1,0 à 6 mois post opératoire.

Les résultats des analyses univariées montraient un lien statistiquement significatif entre l'amélioration de l'AV à 6 mois et :

- Une hémorragie initiale de petit diamètre ($p < 0,01$)
- La hauteur de l'acuité visuelle post opératoire à 1 mois ($p = 0,013$)
- Une épaisseur initiale supérieure à 1000 μm ($p = 0,024$)

Nous ne mettons pas en évidence de lien statistiquement significatif entre la hauteur de l'AV à 6 mois et :

- La hauteur de l'AV pré opératoire ($p = 0,062$)
- La pathologie sous-jacente : DMLA ($p = 0,21$)
- Le délai de prise en charge ($p = 0,41$)
- Le fait de prendre un traitement anticoagulant ($p = 0,78$)
- Le type de tamponnement ($p = 0,69$)
- L'âge ($p = 0,1$)
- Le genre ($p = 0,08$)

3.2.3 Complications

Une complication post opératoire était survenue dans huit cas (36%). Nous relevions :

- 4 récurrences hémorragiques sous rétiniennes
- 2 trous maculaires
- 1 hémorragie intra vitréenne
- 2 décollements de rétines

À noter, le cas n°16 a additionné plusieurs complications : un trou maculaire suivi d'un décollement de rétine, puis par la suite d'une occlusion de branche de l'artère centrale de la rétine découverte fortuite lors d'une consultation post opératoire.

Sur les quatre personnes ayant récidivé, une seule bénéficia d'une nouvelle intervention chirurgicale, les trois autres ont poursuivi une monothérapie anti VEGF.

Caractéristiques	Patients	Coefficient de corrélation	P Value	Nombre
	Moyenne +/- écart type			
Age	73,8 +/- 16,2	0.368	0.1	22
Sexe				22
Femme	14 (64%)		0.08	
Homme	8 (36 %)			
Pathologie sous-jacente				22
DMLA	16 (73%)		0.21	
Macro anévrisme rétinien	3 (13,5%)			
Traumatisme	2 (9%)			
VPC	1 (4,5%)			
Taille de l'hématome sous rétinien	7,2 +/- 3,5	0.718	<0.001	19
≤ 5 Diamètre Papillaire (DP)	7 (37%)			
6 à 10 DP	8 (42%)			
> 10 DP	4 (21%)			
Epaisseur de l'hématome				20
≤ 500 µm	6 (30%)			
500-1000 µm	7 (35%)			
≥ 1000µm	7 (35%)		0.024	
Délai avant chirurgie (en jours)	4,53 +/- 3,17	0.188	0.41	22
Acuité visuelle (Log MAR)				
Acuité visuelle pré opératoire	1,64 +/- 0,6	0.414	0.062	22
Acuité visuelle à 1 mois	1.03 +/- 0,7	0.575	0.013	19
Acuité visuelle à 6 mois	1.03 +/- 0.65			21
Traitement anticoagulant	10 (45%)		0.78	22
Type de tamponement			0,69	22
Air	12 (55%)			
C2F6	6 (27%)			
SF6	4 (18%)			

Tableau 3.2 : Caractéristiques initiales des 22 patients et corrélations entre les caractéristiques initiales et l'acuité visuelle (Log MAR) mesurée à 6 mois post opératoire.

Tableaux de l'ensemble des données des 22 cas analysés

CAS N°	SEXE	AGE	DELAI (jours)	ETIOLOGIE	ANTICOAGULATION	DIAMETRE (DP)	EPAISSEUR (µm)
1	F	55	1	VPC	NON	2	420
2	F	82	4	DMLA	OUI	4	860
3	F	91	3	DMLA	NON	12	> 1000
4	M	70	2	DMLA	OUI	14	> 1000
5	M	24	4	TRAUMATISME	NON	4,5	> 1000
6	F	82	2	DMLA	NON	8	780
7	F	89	9	DMLA	OUI	12	> 1000
8	F	73	1	DMLA	NON	11	> 1000
9	F	86	9	MAR	OUI		
10	M	76	2	DMLA	NON	9	220
11	M	77	2	DMLA	NON	9	> 1000
12	M	44	7	TRAUMATISME	OUI	2,5	400
13	M	93	4	DMLA	OUI	4	350
14	M	73	4	MAR	NON	5,5	690
15	F	85	3	DMLA	OUI	4	800
16	F	62	3	MAR	NON	7,5	250
17	F	78	10	DMLA	OUI	8	> 1000
18	F	84	12	DMLA	OUI	8	930
19	F	85	3	DMLA	NON	7,5	700
20	F	75	5	DMLA	NON		180
21	F	73	3	DMLA	OUI	4	570
22	M	66	7	DMLA	NON		

CAS N°	AV INITIALE (Décimale (LogMar))	AV 1 MOIS	AV 6 MOIS	DEPLACEMENT	TAMPONNEMENT	rt-PA	Anti VEGF	COMPLICATIONS
1	0,2 (0,7)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	Complet	SF6		OUI	
2	0,05 (1,3)	VBLM (2,3)	0,2 (0,7)		C2F6	Sous-rétinien	NON	Hémorragie pré rétinienne (rétro MLI)
3	0,2 (0,7)	0,2 (0,7)	CLD 1 m (1,7)		C2F6	Sous-rétinien	OUI	Récidive
4	VBLM (2,3)		0,05 (1,3)	Complet	AIR	Sous-rétinien	OUI	
5	0,05 (1,3)	0,3 (0,5)	0,8 (0,1)	Complet	C2F6	Sous-rétinien	NON	
6	0,05 (1,3)	0,16 (0,8)	0,1 (1)	Complet	C2F6	Sous-rétinien	OUI	Récidive
7	VBLM (2,3)	0,1 (1)	VBLM (2,3)	Complet	AIR	Sous-rétinien	OUI	Récidive
8	CLD 30 cm (2)	VBLM (2,3)	CLD 1 m (1,7)	Complet	C2F6	Sous-rétinien	OUI	
9	VBLM (2,3)	CLD 50 cm (1,9)	CLD 50 cm (1,9)	Complet	AIR	Intra vitréen	OUI	Hémorragie intra vitréenne
10	CLD 15 cm (2,1)	0,16 (0,8)	0,4 (0,4)	Complet	AIR	Sous-rétinien	OUI	
11	VBLM (2,3)	0,1 (1)	0,1 (1)		AIR	Sous-rétinien	OUI	Hémorragie pré rétinienne (rétro MLI)
12	0,1 (1)	0,16 (0,8)	0,5 (0,3)	Complet	AIR	Intra vitréen	NON	
13	0,3 (0,5)	1 (0)	0,8 (0,1)	Complet	AIR	Sous-rétinien	OUI	Récidive
14	CLD 15 cm (2,1)	0,16 (0,8)	0,2 (0,7)	Complet	SF6	Sous-rétinien	NON	Trou maculaire
15	VBLM (2,3)	CLD 2 m (1,5)	0,05 (1,3)	Complet	C2F6	Sous-rétinien	OUI	
16	CLD 1 m (1,7)	0,25 (0,6)	0,05 (1,3)	Complet	SF6		NON	Trou maculaire / DR /OBACR
17	CLD 50 cm (1,9)		CLD 1m (1,7)	Complet	AIR	Sous-rétinien	OUI	
18	CLD 50cm (1,9)	0,2 (0,7)	0,12 (0,9)	Complet	AIR	Sous-rétinien	OUI	
19	0,05 (1,3)	0,4 (0,4)	0,1 (1)	Complet	SF6	Sous-rétinien	OUI	
20	CLD 1 m (1,7)	0,1 (1)		Complet	AIR	Intra vitréen	OUI	Décollement de rétine
21	CLD 30 cm (2)		0,4 (0,4)	Complet	AIR	Sous-rétinien	OUI	
22	0,125 (0,9)	VBLM (2,3)	CLD 1 m (1,7)		AIR	Intra vitréen	OUI	

4 DISCUSSION

Les dernières revues de Littérature n'ont pas recommandé explicitement une prise en charge thérapeutique par rapport à une autre. Cela est dû au fait qu'aucune étude comparative randomisée avec de grands effectifs, n'a été entreprise afin d'analyser les différentes techniques chirurgicales.

Notre retour d'expérience au CHU de Lille concernant la technique chirurgicale : vitrectomie par la pars plana, injection intravitréenne ou sous rétinienne de rt-PA, associée ou non à une injection intravitréenne d'anti VEGF suivie d'un déplacement pneumatique par gaz ou air ; semble donner des résultats satisfaisants sur le déplacement post opératoire et le gain d'acuité visuelle.

Les 22 cas avaient une grande hétérogénéité de présentation (étiologie, mode de prise en charge, suivi...).

L'étude comporte des faiblesses, comme l'aspect rétrospectif ou le faible effectif. Ce dernier est dû à la faible incidence de la pathologie et au fait que les patients opérés sur la période 2013-2019 n'ont probablement pas tous été identifiés en raison de difficultés de répertoriage.

4.1 Facteurs épidémiologiques de la population atteinte d'hématomes maculaires

Il est difficile de caractériser de façon précise la population concernée par la pathologie décrite dans cet ouvrage. Cela peut varier selon la géographie ou les étiologies par exemple.

4.1.1 Age et genre

- Notre étude est composée de 14 femmes sur 22 patients (64%).
- L'âge moyen des 22 cas présentés est de 73,8 années.

Dans les dernières études de plus de 20 patients réalisées en Europe et aux États-Unis, la part de femmes était de 59% à 82% (9,40,80–84) et l'âge moyen de 76 à 83 années (9,40,46,80–85). L'essai randomisé du SST analysait 336 yeux atteints de DMLA. Il y avait 55% de femmes et 88 % des patients avaient entre 70 et 90 ans, il y avait 97% de caucasiens (34).

Il y a une majorité de femmes au sein des études de la Littérature occidentale, où l'étiologie DMLA est prédominante.

L'âge moyen de notre étude est moins élevé comparativement aux autres essais, mais une partie de ces derniers étudient seulement des yeux atteints de DMLA. Si on occulte les deux cas post traumatiques (âgés de 24 et 44 ans) la moyenne d'âge de notre étude est de 77,8 années.

Les études où la vasculopathie polypoïdale est l'étiologie la plus représentée, essentiellement en Asie, retrouvent des dissemblances sur ces critères. En effet, l'âge est moins élevé (de 65 à 76 ans) et le sexe ratio plus équilibré, il semble même être inversé (57% à 67% d'hommes) (86–89).

4.1.2 Étiologies

Dans notre étude, plusieurs étiologies sont présentes avec une nette prédominance de la DMLA : DMLA (16 yeux, 73 %), macro anévrysme (3 yeux, 13,5 %), VPC (1 œil, 4,5 %) et traumatique (2 yeux, 9 %).

La part de patients atteints de DMLA dans les études occidentales (lorsqu'il n'y a pas de critères d'exclusions sur les étiologies) ayant pour sujet les hématomes maculaires est importante : de 80 à 85 % (9,40,46,80). Cela est expliqué par l'incidence élevée de la pathologie dans les populations caucasiennes (USA, Europe).

Selon la situation géographique et la population décrite, des différences apparaissent. Les études asiatiques rapportent une part plus importante d'hématomes maculaires secondaires à une vasculopathie polypoïdale choroïdienne : 59% en Thaïlande (90), 73% en Corée du Sud (86) et 67 % au Japon par exemple (87).

4.1.3 Acuité visuelle pré opératoire

Dans notre étude l'acuité visuelle moyenne pré opératoire était de 1,64 +/- 0,6 Log MAR (2,3 – 0,5).

Il est ardu de comparer ces valeurs aux différentes données de la Littérature. Cela varie selon l'étiologie, le nombre de cas, les méthodes de mesures ou les différents critères d'inclusions par exemple. Il semble que l'acuité visuelle pré opératoire soit plus basse lorsque l'étiologie est la DMLA de 1,8 à 2,03 Log MAR (40,46,81,83,84,91) par rapport à une étiologie comme la VPC (0,7 ou 1,08 Log MAR dans 2 études récentes (86,87)).

4.1.4 Caractéristiques de l'hématome

a) Diamètre initial

Le diamètre moyen initial des hématomes maculaires de notre étude était de 7,2 +/- 3,5 diamètres papillaires. La majorité des cas (12 sur 19, 64%) sont de moyenne ou grande taille.

Il est difficile de comparer nos valeurs par rapport à la Littérature car les données sont extrêmement variées, pouvant aller de 4,3 DP de moyenne à 12,9 DP (9,82,85,86,88).

De plus, certaines études récentes utilisent préférentiellement des mesures de surface (en mm²) de l'hémorragie à partir d'examen complémentaires comme l'OCT plutôt qu'un calcul à partir du diamètre papillaire.

b) Épaisseur initiale

L'épaisseur d'une hémorragie sous rétinienne n'est pas facile à mesurer, car cela peut avoir des proportions importantes et dépasser le cadre d'une coupe OCT standard.

Dans notre étude, il y avait 7 yeux avec une épaisseur dépassant les 1000 µm, 7 yeux avec une épaisseur entre 500 et 1000 µm et 6 yeux avec une épaisseur inférieure à 500 µm, ce n'était pas identifiable dans 2 cas (hémorragie intra vitréenne et données manquantes).

Les données de la Littérature sont hétérogènes, allant de 235 µm d'épaisseur de moyenne à 1200 µm (80–82,86–88).

4.2 Qui opérer ? Quels sont les facteurs pronostiques de réussite du traitement chez les patients atteints d'hématomes maculaires ?

Afin de transmettre une information éclairée et fournie au patient et à sa famille lors de la consultation pré opératoire, il est important de connaître les facteurs pronostiques de bonne récupération visuelle.

La majorité des études ont un faible niveau de preuve scientifique (études rétrospectives, séries de cas, épidémiologie descriptive, faibles effectifs...), cela est à l'origine d'une disparité de résultats, et amène des discordances d'interprétation pour certaines questions.

4.2.1 Caractéristiques du patient : âge, genre, acuité visuelle pré opératoire

Une bonne acuité visuelle pré opératoire est considérée comme un facteur de bon pronostic visuel. De nombreuses études ont indiqué de manière significative ce lien statistique (9,30,33,40,57,64,86,92–95).

Nous n'avons pas retrouvé ce lien dans notre étude, il est à la limite de la significativité ($p=0,062$). Cela peut être lié au faible effectif ou à la prise de mesure en elle-même.

À l'exception de rares études montrant un lien significatif entre un jeune âge et une meilleure récupération visuelle finale comme celle de **Bae** (86). **Le sexe et l'âge ne sont pas considérés comme des données ayant un lien sur le résultat visuel final.** (80,96–98)

Nous n'avons pas décrit de lien significatif concernant ces deux caractéristiques sur le résultat fonctionnel final : l'âge ($p=0,1$), le sexe féminin ($p=0,08$).

4.2.2 Pathologie sous-jacente

Il est reconnu de considérer qu'un hématome maculaire secondaire à une DMLA néo vasculaire est un facteur pronostique de moins bonne récupération visuelle après un déplacement chirurgical (40,80,85,86,99,100).

Dans une étude récente rétrospective de 77 yeux, l'acuité visuelle moyenne à 6 mois était inférieure chez les patients atteints de DMLA (1,38 log MAR +/- 0,73) par rapport aux autres étiologies (0,71 Log MAR +/-0,81) ($p=0,02$) (80).

Un essai a semblé montrer qu'une étiologie comme la vasculopathie polypoïdale choroïdienne ou un traumatisme, était un facteur de bon pronostic sur la récupération visuelle finale, cependant les effectifs étaient trop faibles pour conclure (64). Une série de trois cas ayant un hématome maculaire post traumatique a noté une excellente récupération visuelle chez deux d'entre eux après déplacement pneumatique simple (de compte les doigts à 0,5 et 0,63, en échelle décimale). Le troisième cas n'a pas récupéré car la cicatrice liée à la rupture choroïdienne était fovéolaire (101).

Dans notre étude, les patients atteints de DMLA avaient une acuité visuelle pré opératoire moyenne de 1,67 (2,3-0,5) Log MAR correspondant à CLD à 1 m en Monoyer ; équivalente à celle des autres étiologies 1,53 (2,3-0,7) Log MAR, 1/30eme en Monoyer. A 6 mois post opératoire, dans les yeux atteints de DMLA, l'acuité visuelle moyenne était de 1,15 (2,3-0,1) Log MAR correspondant entre 1/12eme et 1/16eme en Monoyer, et pour les autres étiologies de 0,74 (1,9-0,1) Log MAR correspondant à 2/10eme en Monoyer. **L'acuité visuelle à 6 mois n'était pas statistiquement différente selon l'étiologie DMLA ($p=0,21$).**

Le fait d'avoir un hématoème maculaire post traumatique semblait être de bon pronostic dans notre étude. Le patient n°5 lisait 1/20ème (1,3 Log MAR) en pré opératoire et 8/10ème (0,1 Log MAR) en post opératoire. Le patient n°12 avait une acuité visuelle à 1/10ème (1,0 Log MAR) en pré opératoire et 5/10ème (0,3 Log MAR) en post opératoire. Ces deux patients avaient des résultats sensiblement meilleurs que le reste des cas de la série.

4.2.3 Caractéristiques de l'hématoème : diamètre, épaisseur, état des photorécepteurs ou de l'épithélium pigmentaire rétinien sous-jacent.

a) Diamètre de l'hématoème

Une hémorragie sous rétinienne de grande taille initialement semble être un facteur de mauvais pronostic de récupération visuelle.

Cela a été montré initialement dans les études pilotes de **Scupola**, **Avery** et **Berrocal** (13,14,102). Depuis, la plupart des études ont renforcé cette affirmation (81,82,92,93,98), comme celle de **Gonzalez** par exemple, analysant 45 yeux atteints de DMLA avec un hématoème maculaire. L'analyse multivariée a mis en évidence un lien inverse ($p=0,012$) entre la taille de l'hématoème (en mm²) et le gain d'acuité visuelle final.

Toutefois, certains essais n'ont pas retrouvé de lien de manière statistiquement significative (37,40,88,89) ; à noter que la plupart des études s'intéressaient à des hématomas secondaires à une vasculopathie polypoïdale choroïdienne.

Dans notre étude, un lien significatif entre un grand diamètre initial de l'hématoème en pré opératoire et une moins bonne récupération de l'acuité visuelle à 6 mois a été décrit ($p<0,001$). De plus sur les quatre yeux qui ont récidivé, deux étaient des hématomas massifs et un avait une taille initiale importante (8 DP).

b) Épaisseur de l'hématome

De nombreuses études ne considèrent pas qu'une grande épaisseur de lésion initiale (évaluée en OCT) soit un facteur pronostique de mauvaise récupération fonctionnelle (80,86,92).

Néanmoins, récemment, **Hirashima** a indiqué une meilleure récupération visuelle à 3 mois ($p < 0,05$) lorsque l'épaisseur initiale de la lésion était inférieure à $400\mu\text{m}$ (98).

Nous avons décrit une différence significative ($p = 0,024$) sur l'acuité visuelle à 6 mois entre les cas ayant une épaisseur $> 1000\mu\text{m}$ ($1,4 \pm 0,7$ Log MAR) et les autres yeux ($0,68 \pm 0,4$).

c) État de l'épithélium pigmentaire sous-jacent

L'étude la plus récente s'intéressant à l'analyse du DEP initial est celle de **Treumer** en 2017. Il a analysé rétrospectivement une cohorte de 132 yeux atteints de DMLA et présentant un hématome maculaire. 81 yeux ont bénéficié d'un OCT pré opératoire avec une analyse de l'EPR possible, il a noté la présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) chez 74 d'entre eux (91%), avec une taille moyenne de $503\mu\text{m}$. **Il n'a pas été retrouvé de lien significatif entre une grande hauteur du DEP initial et une moins bonne récupération visuelle finale**, ni de majoration du risque de rupture de l'épithélium pigmentaire par rapport à une injection intra vitréenne, comparativement aux données de la Littérature (82).

Des études récentes se sont intéressées à l'aspect OCT pré opératoire des différentes couches rétiniennes (ligne IS/OS, couche ellipsoïde, membrane limitante externe) comme facteur pronostique du résultat final. Elles ont montré un intérêt visuel

significatif lorsque ces couches sont peu altérées (86,98). L'analyse est souvent rendue difficile du fait de l'épaisseur du caillot sus jacent, pouvant empêcher la bonne visualisation (liée au cône d'ombre créé par le sang).

Bae lors d'un rapport de 37 yeux (DMLA et VPC) ayant un hématorne maculaire et traités par déplacement pneumatique, a expliqué que l'intégrité de la zone ellipsoïde ($p=0,016$) et de la membrane limitante externe ($p<0,001$) étaient des facteurs pronostiques de meilleure récupération visuelle à 6 mois (86).

Tandis que **Kang** n'a pas retrouvé de lien significatif entre l'intégrité de la ligne IS/OS en pré opératoire et une meilleure récupération visuelle (89) chez des patients atteints de VPC.

L'atteinte de la ligne IS/OS à l'OCT initial semble être un facteur de mauvais pronostic visuel final après déplacement d'un hématorne maculaire secondaire à une DMLA. Probablement car cela reflète la sévérité de la pathologie sous-jacente.

Ces données n'ont pas été analysé dans notre étude.

4.2.4 La prise d'un traitement anticoagulant est-elle un facteur de risque de survenue ? Un facteur de gravité ?

a) Un facteur de risque de survenue ?

OUI, de nombreuses études ont observé une relation significative entre la prise d'un traitement anticoagulant et l'augmentation de l'incidence de survenue d'une hémorragie sous maculaire ou intravitréenne chez des patients atteints de DMLA (103–105). Le plus souvent, les traitements antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel) sont associés à la classe des anticoagulants (Fluindione, warfarin).

b) Un facteur pronostique ?

OUI, la prise d'un traitement anticoagulant semble être un facteur pronostique d'augmentation de taille d'un hématorne maculaire.

Une étude rétrospective de 71 cas avec une hémorragie sous rétinienne compliquant une DMLA a retrouvé une différence significative ($p < 0.001$) sur la taille de l'hémorragie entre le groupe recevant un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : 28 patients, taille moyenne 9,71 diamètre papillaire ; et le groupe sans traitement : 43 patients, taille moyenne 2,99 diamètre papillaire (106).

Probablement NON, sur l'augmentation du risque de récurrence. Les dernières études rétrospectives composées de grands effectifs n'ont pas montré de corrélation entre le fait de prendre un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire et le risque de récurrence hémorragique chez des patients ayant une hémorragie sous rétinienne maculaire (40,81). **Gonzalez-Lopez** en 2016 et **Plemel** en 2019 n'ont pas indiqué de différence entre la meilleure acuité visuelle post opératoire et la prise d'un traitement anticoagulant pré opératoire (80,81). Cependant **Treumer** a suggéré qu'un lien pouvait exister, en effet dans son étude sur 8 récurrences hémorragiques, 6 patients avaient un traitement anticoagulant (42).

Dans notre étude, 10 patients sur 22 avaient un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire lors de la survenue de l'hématorne (45%). Nos résultats n'ont pas montré de lien statistique entre la prise d'un traitement anticoagulant et la hauteur de l'acuité visuelle à 6 mois. La moitié des cas avec un hématorne massif (2 cas sur 4), et une légère majorité des cas ayant eu une complication hémorragique (récurrence ou hémorragie intra vitrée) (3 cas sur 5) bénéficiaient d'un traitement anticoagulant.

4.3 Quand opérer ? Histoire de la maladie.

4.3.1 Le délai de prise en charge est-il un facteur pronostique sur la récupération visuelle ?

Depuis les travaux expérimentaux des années 1990, détaillés dans le paragraphe 1.3, **une majorité des auteurs conviennent qu'un délai inférieur à 14 jours est un facteur de meilleur pronostic visuel final.**

Stanescu Segall et **Van Zeeburg** confirment cela dans les deux dernières revues de Littérature. Ils s'appuient sur les conclusions de **Lewis** (30), **Hesse** (94) et **Hattenbach** (95). Cette dernière étude était une série prospective de 43 cas ayant bénéficié d'un traitement par injection intra vitréenne de Rt-PA et de gaz afin de déplacer un hématorne maculaire. Un gain d'acuité visuelle supérieur à 2 lignes de Snellen était retrouvé dans 67 % des cas lorsque l'hématorne datait de moins de 14 jours, et seulement dans 29 % des cas lorsque le délai était supérieur à 14 jours. **Désormais dans la majorité des essais, un délai de survenue supérieur à 14 jours correspond à un critère d'exclusion.**

Toutefois, certaines études récentes étudiant la technique plus invasive (vitrectomie avec injection sous rétinienne de rt-PA) n'ont pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre un court délai de survenue et un taux élevé de déplacement ou un gain d'acuité visuelle majoré. Les auteurs ont avancé le fait qu'un gain d'AV significatif serait encore possible au-delà du délai de 14 jours.

Par exemple, **Juncal** a retrouvé un gain d'acuité visuelle supérieur à 2 lignes de Snellen dans 5 cas et une stabilisation de l'acuité dans 3 cas, chez 8 patients ayant bénéficié d'une chirurgie dans un délai supérieur à 30 jours (40). **Plemel** n'a pas mis en évidence de lien significatif entre un court délai d'intervention et un meilleur gain d'acuité visuel à 6 mois ($p=0,29$) (80).

Dans notre étude, le délai moyen de prise en charge était de 4,5 jours. Les habitudes des chirurgiens de notre étude sont de réaliser une intervention dans la première semaine. 18 cas ont été opérés avant 7 jours et 4 cas après 8 jours ou plus, de la baisse d'acuité visuelle initiale. Il n'y a pas eu d'intervention au-delà de 12 jours. Cette faible variation des délais de prise en charge explique le fait que nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre un court délai et un meilleur gain d'acuité visuelle ($p=0,41$).

4.3.2 Doit-on opérer un hématorne dont la date de survenue n'est pas connue précisément ?

L'essentiel des auteurs recommandent un traitement conservateur par thérapie anti VEGF ou surveillance simple. Comme mentionné à la question précédente, Juncal a présenté des résultats laissant penser à l'intérêt d'une intervention chirurgicale tardive (au-delà de 30 jours). Cependant, il conclut son étude en estimant qu'un traitement conservateur est souhaitable en cas de délai inconnu ou tardif.

Un cas de figure s'est présenté dans notre étude : le cas n° 13 (et 13 bis). Le patient a consulté initialement avec un hématorne maculaire bilatéral, la baisse d'acuité visuelle datait de 4 jours à gauche. Au niveau de l'œil controlatéral le délai était inconnu et l'hématorne paraissait ancien cliniquement. Il a été préféré une prise en charge par monothérapie anti VEGF seule, cela n'a pas pu empêcher une dégradation fonctionnelle importante, mais cela a peut-être pu éviter une complication chirurgicale chez un patient âgé.

4.3.3 Peut-on avec des moyens cliniques ou paracliniques dater un hématome ?

Il est difficile de dater précisément un hématome, les auteurs se basent sur les propos recueillis lors de l'interrogatoire et sur le jour où le sujet s'est aperçu d'une baisse d'acuité visuelle (le plus souvent brutalement). Une hémorragie intra rétinienne de petite taille peut disparaître en quelques jours, la datation s'effectue à partir de séquelles, comme une zone de pigmentation, d'atrophie rétinienne ou l'apparition d'une cicatrice fibrogliale (107).

Dans le cas 13 bis discuté dans le paragraphe ci-dessus, il y a au sein de l'hématome différentes colorations avec des zones de cicatrifications fibrogliales jaunâtres, faisant penser à une hémorragie plus ancienne, que le cas n°13 (4 jours).

4.3.4 Doit-on opérer une récurrence d'un hématome maculaire ?

La récurrence hémorragique est une complication régulièrement décrite dans les études. L'évolution de la pathologie sous-jacente (DMLA néovasculaire, macro anévrysme rétinien) est généralement mise en cause. Nous avons expliqué plus haut que la prise d'un traitement anticoagulant ne semblait pas être un facteur favorisant de récurrence. **Aucunes recommandations n'existent concernant la prise en charge de cette complication**, cela est géré au cas par cas en fonction de la taille de l'hémorragie, du délai de prise en charge et des habitudes de l'équipe chirurgicale.

Treumer en 2011, dans une étude rétrospective de 41 yeux ayant bénéficié d'une vitrectomie avec injection sous rétinienne de rt-PA et de bevacizumab, suivie d'un tamponnement par gaz ; a rapporté 8 cas de récurrences hémorragiques à 9 mois en moyenne (de 3 à 19 mois). Une nouvelle intervention, identique à la première, a été effectuée chez 6 patients (2 refus). Dans 5 yeux, le déplacement de l'hématome

maculaire a été obtenu et ils ont constaté une remontée de l'acuité visuelle : en moyenne 1,4 Log MAR en pré opératoire (= 1/25^{eme} en Monoyer) pour 1,1 Log MAR en post opératoire (= 1/12^{eme} en Monoyer) (42). Récemment **Waizel** (108) a opéré une seconde fois 3 récurrences de saignements mixtes (sous rétiniens et sous épithéliaux) après une vitrectomie avec injection sous rétinienne de rt-PA et tamponnement par gaz.

Dans le cas où la ré intervention n'est pas possible (refus du patient, délai trop long...) il convient d'intensifier le traitement anti angiogénique intra vitréen.

Dans notre étude quatre yeux ont eu comme complication une récurrence hémorragique (cas n° 3, 7, 8 et 13), tous atteints de la DMLA, deux avaient un traitement anticoagulant. Seul le cas n°7 a bénéficié d'une seconde intervention, le résultat a été satisfaisant dans un premier temps, avant de récidiver à nouveau, et d'être traité par monothérapie anti VEGF seule. Dans les trois autres cas, une intensification du traitement anti angiogénique intravitréen a été instaurée, avec un gain d'acuité visuelle mais qui demeurait inférieur à la meilleure acuité visuelle post opératoire pré récurrence.

4.3.5 Doit-on opérer un hématome sous épithélial ?

Cela n'est pas recommandé par la majorité des auteurs.

Depuis de nombreuses années, il est considéré qu'une hémorragie sous épithéliale ne peut être déplacée. De ce fait, c'est un critère d'exclusion dans la plupart des études, il y a donc peu de données concernant cette prise en charge singulière.

L'avènement de la tomographie à cohérence optique (OCT) et le spectral domain OCT en particulier, ont permis une localisation plus précise de l'hémorragie. **De Jong**

met en avant la segmentation ITK-Snap (module 3D afin de mesurer les différents volumes sous rétiniens). Dans un essai comparatif randomisé, il a montré l'efficacité des deux techniques (déplacement pneumatique et vitrectomie) concernant la réduction du volume de sang en sous rétinien, cela n'était pas significatif à propos du volume sous épithélial (109).

Une étude récente a comparé le résultat fonctionnel et anatomique de la prise en charge (vitrectomie avec injection sous rétinienne de rt-PA), entre trois groupes : hématorne sous rétinien / hématorne sous épithélial / hématorne mixte. Sur 83 yeux, 53 (64%) avaient sur l'examen OCT pré opératoire une atteinte combinée. **Il n'y avait pas de gain d'acuité visuelle dans le groupe "sous épithélial", contrairement aux deux autres bras.** Néanmoins, une amélioration anatomique était significativement présente dans les trois groupes (épaisseur moyenne à l'OCT et diamètre de l'hématorne) (96).

Nous n'avons pas analysé ce critère de manière spécifique dans notre étude. Nous le signalons quand cela est possible dans la description de cas en partie résultats.

4.4 Comment opérer ? Données techniques.

4.4.1 Y-a-t-il un intérêt à opérer à l'heure des anti VEGF ?

Les anti VEGF sont devenus la référence dans le traitement de la DMLA néo vasculaire. Néanmoins, les yeux atteints d'une hémorragie sous rétinienne maculaire importante (lésion composée de plus de 50% de sang) étaient exclus de la plupart des études comparatives randomisées ayant permis la mise sur le marché des anti VEGF.

Certains auteurs ont analysé la monothérapie anti VEGF dans le traitement des hématomas maculaires. Les études avaient un faible effectif, elles étaient non randomisées et les lésions (>50% de sang) étaient plus planes et plus petites par rapport aux études analysant les différentes prises en charge chirurgicales.

Stifter en 2007 dans une étude rétrospective de 21 patients, a décrit un maintien de l'acuité visuelle et une diminution de la taille de l'hémorragie à 4 mois, suite à un traitement par bevacizumab (110). **Chang** en 2010, a retrouvé un gain de 1,5 ligne ETDRS à 1 an dans une série prospective de 7 hématomas maculaires secondaires à une DMLA et traités par ranibizumab (111). **Shienbaum** en 2013, a noté un gain d'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur centrale de la rétine sur l'OCT dans 9 cas sur 15, à 6 mois (112).

Kang en 2018 n'a pas constaté de différences significatives de valeurs d'acuité visuelle à 12 mois ($p=0,35$), chez 48 cas atteints de VPC avec un hématome maculaire, entre trois prises en charges : Monothérapie anti VEGF seule / Déplacement pneumatique + anti VEGF / Vitrectomie + injection sous rétinienne de Rt-PA + anti VEGF.

Le groupe monothérapie anti VEGF a reçu un nombre plus important d'injections. Les groupes n'étaient pas comparables sur l'acuité visuelle initiale (meilleure acuité visuelle dans le groupe monothérapie anti VEGF) (89).

La monothérapie anti VEGF en intravitréen a donc un intérêt dans certaines situations.

Dans la dernière revue de Littérature en 2016, les auteurs proposent plusieurs indications :

- Délai supérieur à 3 semaines
- Contre-indication ou refus d'une intervention chirurgicale
- Contre-indication ou refus de la position post opératoire

Le traitement est composé de nombreuses injections intra vitréennes dans le temps et la récupération est moins rapide que le traitement chirurgical (3).

Dans notre étude, deux yeux adelphe (Cas n° 11 bis et n° 13 bis) ayant un hématoème maculaire n'ont pas été traités chirurgicalement (délai inconnu pour l'un, atteinte simultanée pour le second).

Dans le cas n° 11 bis, nous avons observé un gain d'acuité visuelle de 2,3 Log MAR (VBLM) à 0,5 Log MAR (0,3 p14), avec cependant la persistance d'un scotome central. Une atrophie rétinienne centrale conséquente était présente. Le résultat post chirurgical (cas n°11) était équivalent en termes d'acuité visuelle de loin, mais la gêne fonctionnelle était moindre et la vision de près meilleure : 0,4 Log MAR (0,4 p8).

Le cas n° 13 bis a présenté une diminution de l'épaisseur maculaire centrale, la cicatrice fibreuse importante était à l'origine d'une perte fonctionnelle majeure.

4.4.2 Quelle est la place de la vitrectomie ? Existe-t-il des études comparatives entre les deux principales techniques ?

a) Essais randomisés

A notre connaissance, il existe seulement deux essais comparatifs, prospectifs, randomisés concernant le traitement des hématomes maculaires. Il est difficile de réaliser des essais de grande taille pour plusieurs raisons : l'incidence faible des hématomes sous rétiniens, et l'expérience ou les convictions différentes de chaque chirurgien.

Le premier est celui réalisé par le **Submacular Surgery Trials** (34), en 2004, qui n'a pas montré de différence significative concernant le gain visuel entre l'évolution naturelle et la prise en charge chirurgicale. Néanmoins, il y avait un nombre moindre de patients avec une perte visuelle sévère (≥ 6 lignes ETDRS) dans le bras chirurgical. La chirurgie consistait à l'époque en une grande rétinotomie permettant d'extraire le caillot (source de complications) et les traitements antiangiogéniques intra vitréens n'étaient pas encore répandus.

Le second plus récent, publié en 2016 par **De Jong** (109), a analysé la prise en charge d'un hématome maculaire chez 24 patients ayant une DMLA. L'hémorragie sous rétinienne datait de moins de 14 jours, et avait une épaisseur comprise entre 250 μm et 1250 μm à l'OCT.

Les groupes comparés étaient :

- Injection intravitréenne de Rt-PA + déplacement pneumatique par gaz (C3F8) + anti VEGF intravitréen (Bevacizumab)
- Vitrectomie + Rt-PA sous rétiniens + tamponnement pneumatique par gaz (C3F8) + anti VEGF (Bevacizumab) intravitréen

Il n'a pas été identifié de différence significative entre les deux groupes à 4 semaines (p=0,07), 6 semaines (p=0,55) et 12 semaines (p=0,72) concernant la réduction du volume de sang sous rétinien, sous épithélial ou du liquide sous rétinien.

Les deux techniques ont permis une réduction de 90% du volume de l'hématome à 4 semaines et de 99 à 100% à 12 semaines.

Les auteurs ont insisté sur l'utilité de l'OCT dans l'analyse du déplacement de l'hémorragie par rapport à une description clinique du fond d'œil, technique utilisée dans la majorité des études.

À noter qu'un essai comparatif, randomisé, multicentrique est actuellement en cours de réalisation en France, à la phase d'inclusion, comparant les deux techniques détaillées ci-dessus. Le projet est financé en partie par le PHRC depuis 2013 et est dirigé par le Professeur BRON, CHU de DIJON.

Étude STAR : Hématomes sous-rétiens dans la DMLA : Étude comparative ouverte de 2 attitudes thérapeutiques à l'ère des antiangiogéniques.

Dans notre série de cas, une vitrectomie a été réalisée chez l'ensemble des sujets. Il n'y a pas de cas ayant bénéficié d'une "trithérapie intravitréenne".

b) Revues de Littérature

Les deux dernières grandes revues de Littérature datent de 2013 par **Van Zeeburg** (91) et 2016 par **Stanescu-Segall** (3), et concernent seulement des patients atteints de DMLA.

Van Zeeburg a analysé 38 articles, correspondant à 1 185 yeux de 1 176 patients. Les cas sont classés en 4 groupes :

- Groupe 1 : Injection intravitréenne de rt-PA et de Gaz
- Groupe 2 : Injection intravitréenne de rt-PA, d'anti VEGF et de Gaz
- Groupe 3 : Vitrectomie, Injection sous rétinienne de rt-PA, Tamponnement par air ou gaz
- Groupe 4 : Vitrectomie, Injection sous rétinienne de rt-PA, Injection sous rétinienne ou intra vitréenne d'anti VEGF, Tamponnement par air ou gaz

Il a comparé la méthode moins invasive (Groupe 1 & 2) à celle plus invasive (Groupe 3 & 4). Les quatre techniques permettent le déplacement d'un hématorne sous rétinien récent et le plus souvent une augmentation de l'acuité visuelle.

Cette revue de Littérature suggère que les techniques moins invasives pourraient être aussi efficaces que l'injection de rt-PA sous rétinienne avec vitrectomie, tout en ayant moins de complications. Il note cependant que la plupart des chirurgiens effectue habituellement une vitrectomie.

Stanescu-Segall a analysé 87 articles, évoquant les techniques suivantes :

- Injection intravitréenne seule d'anti VEGF
- Injection intra vitréenne d'anti VEGF + Gaz
- Injection intravitréenne de rt-PA + Gaz
- Injection intravitréenne de Gaz seule
- Trithérapie intravitréenne (Gaz + rt-PA + anti VEGF)
- Vitrectomie + rt-PA intravitréen + Gaz
- Vitrectomie + rt-PA sous rétinien + anti VEGF intra vitréen + Gaz
- Vitrectomie + rt-PA sous rétinien + anti VEGF sous rétinien + Gaz

Cette revue suggère que le traitement combiné intravitréen (rt-PA, anti VEGF, gaz) peut être une solution de première intention appropriée, par rapport à une vitrectomie avec rt-PA en sous rétinien, anti-VEGF et gaz.

Elle évoque la possibilité que l'injection de rt-PA peut être décalée de 24 à 48 heures si le déplacement pneumatique + anti VEGF seul n'est pas satisfaisant. La trithérapie intravitréenne semble avoir un profil d'innocuité plus favorable et un meilleur résultat visuel final, de plus cette technique est moins onéreuse, plus accessible et plus rapide.

Toutefois, **l'usage de la vitrectomie** est régulièrement associé à un gain visuel plus important. Cela peut refléter des cas plus difficiles (AV initiale plus basse) ou des hématomas de taille plus importante. **Cette technique est plus appropriée lorsqu'il y a une hémorragie intra vitrénne ou lorsque l'hématome est massif.**

Dans la période de l'étude nous n'avons pas retrouvé de cas ayant bénéficié de la technique "trithérapie intravitréenne" au CHU de Lille.

4.4.3 Quel est l'intérêt du rt-PA ?

Le rt-PA a montré son efficacité dans la lyse d'un hématome maculaire lorsqu'il est injecté en sous rétinien lors d'expérimentations chez le lapin (113) ou in vivo chez l'homme (30,32). Une efficacité semble également présente après une injection intra vitrénne au cours d'une procédure de déplacement pneumatique sans vitrectomie : la dernière méta analyse a noté un déplacement complet dans 73% des cas et incomplet dans 21% des cas (191 yeux) (3). A noter que la plupart des études étaient observationnelles, rétrospectives, sans groupe comparatif.

Cependant certains auteurs ont signalé de bons résultats avec un déplacement pneumatique par gaz sans injection de rt-PA.

Dans une analyse de 5 cas, **Ohji** a décrit un déplacement de l'hématome avec une injection intravitréenne de gaz seule sans rt-PA (114). **Fang** a comparé rétrospectivement 53 patients en deux groupes : déplacement pneumatique + rt-PA intravitréen et déplacement pneumatique seul. L'augmentation de l'acuité visuelle était significativement plus élevée dans le bras avec rt-PA (60,7% vs 32,0%, p=0,037), le lien était puissant lorsque l'hématome datait de plus de 14 jours, et non significatif dans le sous-groupe au délai inférieur à 14 jours.

Dans notre étude le rt-PA a été utilisé dans 20 cas sur 22.

Le cas n°1 n'a pas reçu de rt-PA car le chirurgien n'a pas estimé nécessaire de l'injecter au vu de la déchirure de l'épithélium pigmentaire. Malgré l'absence de rt-PA, le résultat visuel est très satisfaisant. Cela peut retranscrire une efficacité du déplacement pneumatique seul ou cela peut être lié au délai de prise en charge très rapide (24h).

Dans le cas n°16, l'hématome était plan avec une grande part rétro hyaloïdienne.

4.4.4 Quelle concentration et quel volume de rt-PA faut-il injecter ?

Comme détaillé dans le paragraphe 1.5.4, la toxicité rétinienne du rt-PA a été testée lors d'essais expérimentaux sur animaux et d'études de tolérance chez les humains. **Les dernières revues de Littérature recommandent une concentration maximale de 25 µg pour 0,1 ml de rt-PA.**

La plupart des études récentes ont respecté ces concentrations lors d'injections sous rétiniennes, avec des doses de 10µg/0,1ml (96), 12,5µg/0,1ml (40,43,46,48,81), 20µg/0,1ml (44,82,85) et 25µg/0,1ml (80,84,109). Une étude a dépassé cette limite avec 62,5µg/0,1ml (47).

Concernant la technique intra vitréenne, les dernières études ont utilisé une concentration de 50µg/0,1ml (89,95,97), **Heriot** dans l'étude initiale a injecté des concentrations totales allant de 30 à 100 µg, tout comme **Chen** en 2007 qui n'a pas mentionné de complications à ces doses (9).

Concernant le volume, les auteurs sont moins précis, car ils préconisent une taille de bulle de décollement de rétine suffisante afin d'englober l'ensemble de l'hématome. Cela est donc cas dépendant et varie selon la taille initiale de la lésion. Les volumes injectés varient entre 0,1ml et 0,7ml (46,80,81,84), pour atteindre une dose totale de rt-PA délivré entre 40 et 60 µg en moyenne (par exemple si on injecte 0,4ml de rt-PA concentré à la dose de 12,5µg / 0,1ml, cela donne une dose totale de 50 µg). **Lors de la technique intra vitréenne, les injections sont de 0,05ml ou 0,1ml selon les auteurs.**

Dans notre étude, 20 yeux ont bénéficié d'un traitement par rt-PA, 4 en intra vitréen et 16 dans l'espace sous rétinien.

La dose injectée n'a pas été signalée dans le compte rendu opératoire de 8 patients (cas n° 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11 et 15).

Une concentration de **100µg / 0,1ml** a été utilisée lors de l'injection **intra vitréenne** avec une dose totale de 50 µg (cas n°9) ou 100 µg (Cas n° 20 et 22).

Les yeux avec une injection **sous rétinienne** de rt-PA avaient une concentration de **100 µg / 0,1 ml** avec un volume de 0,05 ml (50 µg, cas n°9, 13, 14, 18, 19 et 22) ou de 0,07 ml (70µg, cas n°4 et 20). À noter que les deux yeux avec une étiologie traumatique ont bénéficié d'une dose totale de 10 µg en intra vitréen (Cas n°12) ou en sous rétinien (Cas n°5), avec une concentration de 10 µg / 0,1ml.

La concentration de rt-PA était plus élevée et le volume injecté était moins important dans notre étude comparativement à la Littérature. Néanmoins, nous n'avons pas relevé de signes de toxicité rétinienne. Cette différence avec la Littérature est à prendre en compte dans l'évolution de notre pratique au CHU de Lille.

4.4.5 Où faut-il injecter le rt-PA ?

Dans les techniques moins invasives, il est évident que le rt-PA soit injecté en intravitréen. Concernant les techniques avec vitrectomie, deux possibilités existent : en intravitréen ou dans l'espace sous rétinien au contact direct de l'hématome. Nous ne reviendrons pas sur la controverse théorique concernant le passage transrétinien du rt-PA décrite dans le paragraphe 1.5.3.

Hillenkamp (115), dans une étude rétrospective de 47 yeux a comparé le taux de déplacement complet d'une hémorragie sous rétinienne maculaire à 3 mois entre deux variantes chirurgicales : Vitrectomie par la pars plana avec injection de rt-PA en intravitréen dans le premier groupe et en sous rétinien dans le second.

Le taux de déplacement était significativement plus élevé dans le groupe avec une injection de rt-PA sous rétinienne versus intravitréenne (55% vs 22% p=0,025), mais le nombre de complications était plus élevé. À noter que le taux de déplacement était plus bas que dans les autres études utilisant cette technique.

Dans notre étude, un déplacement complet a été retrouvé dans 13 cas sur 16 lors d'une injection de rt-PA sous rétinienne et dans 3 cas sur 4 lors d'une injection intra vitréenne.

4.4.6 À quel endroit faut-il injecter en sous rétinien ?

Il n'y a pas de recommandations ou d'études analysant cette donnée en particulier.

Hauptert en 2001, dans l'étude pionnière, a précisé que l'injection de rt-PA a été effectuée dans l'épaisseur du caillot et non pas en dessous ou au-dessus de celui-ci, il espérait ainsi diminuer le contact avec la rétine ou l'EPR (37).

Martel dans une étude pilote concernant l'application sous rétinienne de rt-PA, d'anti VEGF et d'air filtré, a effectué l'injection au bord supérieur de l'hématome sous rétinien, cette localisation a été aussi préconisée par **Van Zeeburg** (43,85).

Chang a indiqué entre une et quatre zones d'injections sous rétiniennes, afin de s'assurer une perte d'adhérence homogène du caillot (84).

Les autres études n'ont pas évoqué précisément la localisation des injections sous rétiniennes. Dans notre étude, cette donnée a été mentionnée dans sept comptes rendus opératoires. L'injection sous rétinienne a été effectuée en temporal de l'hématome dans six yeux (Cas n° 4, 5, 13, 17, 19 et 21) et une fois en supérieur (Cas n° 14).

4.4.7 Gaz : Quel type de gaz ? Quel volume ?

Aucun essai comparatif, randomisé n'a été réalisé sur le sujet.

Dans les études analysant la technique : Injection intra vitréenne de Gaz +/- rt-PA +/- anti VEGF ; certains auteurs ont utilisé du SF6 (116), d'autres du C3F8 (114).

La quantité injectée variait de 0,1 à 0,4 ml et une ponction de chambre antérieure à visée déplétive était réalisée dans la plupart des cas afin de réduire le risque d'hypertonie intra oculaire. **Ron** (117) en 2006 a décrit une augmentation de l'acuité visuelle après un déplacement pneumatique simple par SF 6 ou C3F8 ($p=0,015$). L'analyse en sous-groupe a semblé présenter une différence d'acuité visuelle post opératoire entre les deux bras (en faveur du SF6) mais l'effectif était trop faible pour conclure.

Concernant la seconde technique, la Littérature rapporte des tamponnements par air ou par gaz.

Une étude de **Waizel** en 2017, de 53 yeux, ayant bénéficié d'une vitrectomie associée à une injection sous rétinienne de rt-PA et à un traitement par anti VEGF (dans 68,0% des cas), a comparé les différents types de tamponnement possibles : Air ou Gaz. (108). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le bras "tamponnement par gaz" et celui "tamponnement par air" en termes de gain d'acuité visuelle ($p=0,98$), de diminution de l'épaisseur maculaire en OCT ($p=0,53$) et de diminution du diamètre de l'hémorragie ($p=0,72$).

Il semblerait que les deux types de tamponnement : Air et Gaz (20% SF6, 15% C2F6) associés à une vitrectomie et une injection sous rétinienne de rt-PA, aient une même efficacité concernant la récupération visuelle.

Dans notre étude, les habitudes différentes des praticiens ont permis une diversité de prise en charge : 12 cas ont bénéficié d'un tamponnement par Air et 10 cas par Gaz (6 avec du C2F6, 4 avec du SF6).

Le cas n°14 a bénéficié d'un tamponnement par C2F6 lors de la seconde intervention après l'apparition d'un trou maculaire (tamponnement par SF6 initialement). Le cas n°20 a bénéficié d'un tamponnement par Air lors de la première intervention, puis d'un tamponnement par Gaz C2F6 lors de la seconde intervention suite au décollement de rétine. Ils n'ont pas été intégrés dans l'analyse statistique. L'analyse univariée n'a pas mis en évidence de lien statistique entre le type de tamponnement et l'acuité visuelle à 6 mois ($p=0,69$).

4.4.8 Y a-t-il un intérêt à un traitement adjuvant anti VEGF ?

Dans la prise en charge d'une membrane néo vasculaire sous rétinienne, l'utilisation des anti VEGF est connue et reconnue de tous désormais. Ce sont des molécules facilement disponibles, stables et peu toxiques pour la rétine aux concentrations habituelles. **Dès lors, l'ensemble des auteurs ont pour habitude d'associer une thérapie anti VEGF lorsque l'étiologie est une DMLA ou une VPC, et ce quel que soit la technique, en intravitréen ou en sous rétinien (3).**

Des résultats probants ont été retrouvés avec la technique de déplacement pneumatique intra vitréen sans vitrectomie. Dans une étude de 30 yeux, l'acuité visuelle était significativement plus élevée à 1 mois et à 7 mois dans le groupe injection intra vitrénne de rt-PA + bevacizumab et déplacement pneumatique par rapport au groupe injection intra vitrénne de rt-PA et déplacement pneumatique sans anti VEGF (36).

Dans notre étude, 17 cas sur 22 (78%) ont profité d'un traitement adjuvant par anti VEGF. C'était une procédure quasiment systématique lorsque l'étiologie était la DMLA (15 cas sur 16) ou la VPC, un œil sur trois atteints de macro anévrysmes rétiniens en a bénéficié, ce qui est plutôt inhabituel dans la Littérature (85).

4.4.9 Quelles sont les complications de ces chirurgies ?

a) Trithérapie intra vitrénne

La réalisation d'une **injection intra vitrénne** peut être à l'origine de complications comme :

- Une endophtalmie (0,05% des cas) (118)
- Une hémorragie intra vitrénne (23)
- Un pic d'hypertonie intra oculaire (23)
- Un décollement de rétine (0,01% des cas) (23)
- Une cataracte post traumatique (23)

La prise en charge d'un hématome maculaire au moyen de la technique "**trithérapie intravitrénne**" associe 3 injections intra vitrénnes, dont une composée de 0,3 à 0,5 ml de gaz. Mécaniquement cela augmente le risque **d'hypertonie intra oculaire**. Certains auteurs préconisent une paracentèse déplétive du segment antérieur de façon prophylactique, ainsi qu'une surveillance rapprochée de la pression intra oculaire afin de traiter par collyres hypotonisants ou par une seconde paracentèse déplétive (109).

Lors de la dernière revue de Littérature en 2016 (3), les complications recensées suite à cette technique étaient :

- Hémorragie intra vitrénne

Les facteurs de risques de survenue d'une hémorragie intra vitrénne rapportés sont un hématome maculaire massif, une forte dose de rt-PA (100µg), une seconde injection de rt-PA dans les 3 jours et la présence d'une VPC.

- Récidive de saignement sous rétinien

- Hypertonie intraoculaire
- Opacités vitréennes
- Endophtalmie
- Déchirure de l'épithélium pigmentaire
- Déchirure rétinienne
- Décollement de rétine rhégmato-gène

Dans la seule étude comparative randomisée (24 patients au total) réalisée ce jour, 12 patients ont bénéficié de cette technique, **De Jong** a noté 3 pics d'hypertonies intraoculaires (≈ 50 mmHg), 2 hémorragies intravitréennes, 1 décollement de rétine et 1 récurrence hémorragique.

b) Vitrectomie et injection sous rétinienne de rt-PA

La réalisation d'une **vitrectomie par la pars plana** peut-être à l'origine de complications comme :

- Une endophtalmie.

L'incidence est faible, évaluée à 0,020 % (20 gauges), 0,028% (23 gauges) et 0,021% (25 gauges) par **Wu** et ses associés dans une étude multicentrique de 35 417 yeux en 2011 (10).

- Une cataracte sous capsulaire postérieure

Secondaire au contact prolongé entre le gaz et la cristalloïde postérieure, soit par assèchement des couches postérieures du cortex cristallinien, soit par blocage des échanges au travers de la cristalloïde postérieure (119).

- Hypertonie intra oculaire
- Effusion uvéale

- Décollement de rétine

Les revues de Littérature récentes ont répertorié plusieurs complications secondaires à la technique **vitrectomie combinée à une injection sous rétinienne de rt-PA et intra vitréenne (ou sous rétinienne) d'anti VEGF** (Van Zeeburg en 2013 (91), **Stanescu-Segall** 2016 (3)) :

- Trou maculaire
- Récidive hémorragique sous rétinienne
- Prolifération vitréo rétinienne
- Décollement de rétine
- Déchirure de l'épithélium pigmentaire
- Hémorragie intra vitréenne

Stanescu-Segall dans la revue de Littérature de 2016 a comparé le nombre des complications : Hémorragie intra vitréenne et Décollement de rétine ; entre les deux techniques principales. Sur 266 cas ayant bénéficié d'un déplacement pneumatique avec rt-PA, il a noté 26 hémorragies intra vitréennes (9,8%) et 4 décollements de rétines (1,5%). Tandis que sur 106 cas ayant bénéficié d'une vitrectomie avec injection sous rétinienne de rt-PA et déplacement pneumatique, il a relevé 6 décollements de rétine (5,7 %) et 2 hémorragies intra vitréennes (1,9%) (3).

Dans la seule étude comparative randomisée (24 patients au total) réalisée ce jour, 12 patients ont bénéficié de cette technique, **De Jong** a noté 2 décollements de rétines et 2 récurrences hémorragiques ainsi que 5 chirurgies de cataracte durant la période de l'étude (109).

Certains auteurs afin de diminuer le risque de macular pucker, de prolifération vitréo rétinienne ou de trou maculaire, décident de peler la membrane limitante interne de manière systématique au cours de la vitrectomie.

c) Comparaison des techniques et analyse de notre étude

Nous avons rapporté la plupart des complications mentionnées dans la Littérature. Il est difficile d'évaluer l'incidence des complications per et post opératoires de chaque prise en charge. En effet, la plupart des études sont observationnelles (séries de cas), et cela dépend de nombreux paramètres comme l'expérience du chirurgien, la population analysée, les techniques utilisées...Il semblerait néanmoins que la survenue d'un décollement de rétine soit davantage liée à la technique avec vitrectomie plutôt que la technique trithérapie intravitréenne, ce serait l'inverse pour les hémorragies intra vitréennes.

Dans notre série de 22 cas nous notons 4 récives hémorragiques, 2 trous maculaires, 2 hémorragies pré-rétiennes sous la MLI, 1 hémorragie intra vitréenne, et 2 décollements de rétines. Nous n'avons pas observé d'endophtalmie.

Le fait de peler la membrane limitante interne en per opératoire aurait probablement pu éviter les deux hémorragies pré rétiennes sous la MLI et peut être les 2 trous maculaires (85,109).

4.5 Le post opératoire : consignes et surveillance.

4.5.1 Quelle est la position post-opératoire préconisée ?

Heriot en 1997, présente le premier cas de déplacement pneumatique d'un hématorne sous rétinien maculaire, avec t-PA et gaz intra vitréen, il a utilisé le positionnement face vers le bas en post intervention. Dans les suites, et ce malgré la diversité des techniques chirurgicales entreprises, cette position a été recommandée par l'ensemble des auteurs. Jusqu'en 2007, année où **Lincoff** et **Stopa** ont émis l'idée que cette position n'était pas adéquate.

Ils ont, à l'aide d'une démonstration physique, recommandé une position spécifique pour chaque intervention, 20 minutes par heure, toutes les heures d'éveil durant quelques jours (120)(45) :

- **Regard en face, à l'horizontal** (debout ou assis) **après une vitrectomie** avec tamponnement par gaz intra vitréen.

- **Regard à 40° vers le bas** (regard vers le sol devant soi à 6 pieds, équivalent 1,8 mètre) **après** une intervention avec **injection intra vitréenne de gaz et t-PA sans vitrectomie.**

Leur démonstration commence par un rappel du principe de la poussée d'Archimède (tout corps immergé dans un fluide au repos, subit une force verticale dirigée de bas en haut opposée au poids du volume déplacé), justifiant le fait que si la densité du solide est égale à celle du fluide alors les deux forces s'équilibrent et le solide est immobile.

Cette loi est illustrée selon les différentes situations :

Dans un œil atteint d'un hématome maculaire, naïf de toute intervention,

le sang est dans un état stable et n'a pas la possibilité de se déplacer, car comme le sang et le vitré possèdent la même densité, les deux forces sont à l'équilibre.

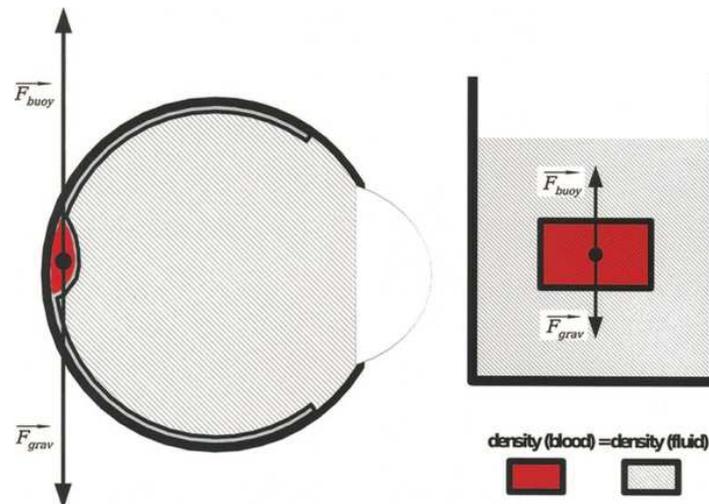


Fig. 4.5.1 a

Schéma de Stopa expliquant l'équilibre des forces dans un œil naïf de chirurgie.
F buoy = Force d'Archimède, F grav= Force de gravité. (120)

Dans un œil avec un tamponnement secondaire à une vitrectomie,

le vitré est remplacé par du gaz ou de l'air. L'hémorragie sous rétinienne maculaire est complètement immergée dans le gaz (**Fig. 4.5.1 b, à droite**) qui a une densité 830 fois moindre que le vitré. Il y a donc un déséquilibre, avec une force d'Archimède 830 fois moins puissante que la gravité. La gravité associée à la perte d'adhérence du caillot (liée au rt-PA) permet un déplacement en inférieur.

Dans un œil avec tamponnement sans vitrectomie,

la quantité de gaz injecté n'est pas suffisamment importante afin d'immerger complètement l'hématome maculaire (**Fig. 4.5.1 b, à gauche**). De ce fait la force de gravité est compensée par

la force d'Archimède et un déplacement n'est pas possible avec le regard à l'horizontal. Avec un regard incliné vers le bas, l'hémorragie peut cette fois être complètement immergée (**Fig. 4.5.1 c**).

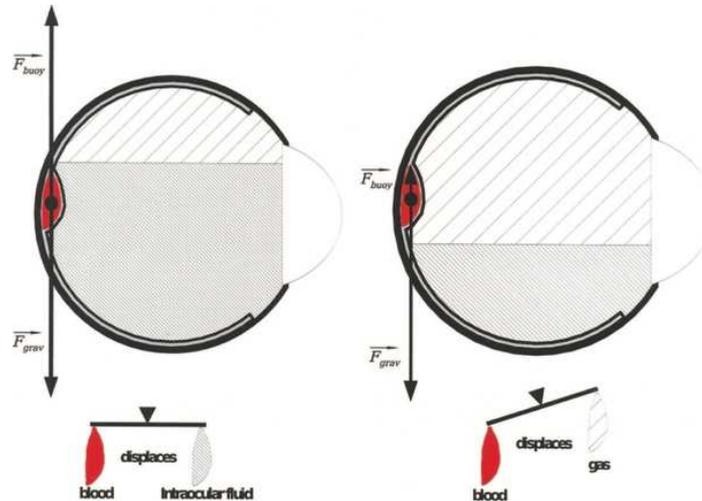


Fig. 4.5.1.b, Stopa

Le caillot doit être complètement immergé dans le gaz afin de réduire la force d'Archimède.

Stopa a expliqué dans une seconde démonstration que même si la force de gravité est présente, le déplacement de l'hématome peut être bloqué par les forces liées à la tension de surface et à la pression intraoculaire, selon la position. Sauf si la force parallèle, composante de la force de gravité parallèle à l'espace sous rétinien, est égale à la force de gravité ou optimisée avec une immersion complète dans le gaz tout en étant proche de la verticale. **Fig. 4.5.1.c**

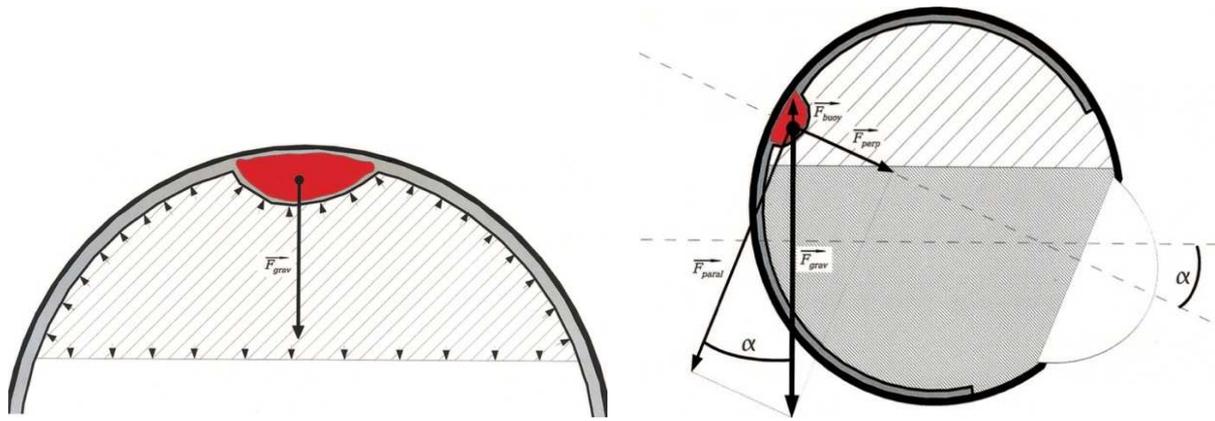


Fig. 4.5.1 c, Stopa

A gauche, démonstration des forces liées à la tension de surface

A droite, le déplacement est permis par la Force parallèle (F_{paral}) qui est optimisée avec un angle alpha de 40° , compromis entre l'effet maximisé de la gravité avec une immersion complète du caillot lorsque le gaz ne remplit qu'environ 40% de la cavité (en l'absence de vitrectomie).

Pour résumer, selon **Lincoff** et **Stopa**, la position post opératoire regard vers le bas (bulle) prônée par **Heriot**, était une erreur et les résultats assez satisfaisants des études étaient liés à une mauvaise compliance des patients, car c'est une position difficile à respecter. La force essentielle de déplacement est la gravité, elle est exprimée de manière maximale lors du regard en face (assis ou debout) après vitrectomie, et regard à 40° vers le bas, lors d'un déplacement sans vitrectomie.

Dans la pratique clinique, il n'y a pas de consensus et la position est chirurgien dépendante. Lors du seul essai randomisé effectué en 2016, le positionnement requis était la face inclinée à 45° vers l'avant ou inclinée latéralement 6 heures par jour pendant 1 mois, il fallait dormir la nuit sur le côté où l'hémorragie était la plus importante (109).

Dans notre étude, chaque position post opératoire était préconisée au cas par cas selon le chirurgien et la localisation de la lésion. Le plus souvent le patient devait tenir une position bulle ou décubitus dorsal quelques heures, avant d'adopter pendant une semaine une position bulle prolongée ou assis regard en face.

4.5.2 Y a-t-il un bénéfice à la poursuite des injections intra vitréennes d'anti VEGF ?

OUI, lorsque la pathologie sous-jacente est la DMLA.

Quelle que soit la technique chirurgicale utilisée, lorsque la pathologie sous-jacente est la DMLA, il y a un intérêt à poursuivre ou débuter un traitement antiangiogénique intra vitréen.

En effet, la membrane néovasculaire continue d'évoluer après la survenue de l'hématome, et les études avant l'ère des anti VEGF ont montré une dégradation de l'acuité visuelle à moyen et à long terme. **Chang**, lors d'une étude de 101 cas rétrospectifs, a comparé la meilleure acuité visuelle à 3 et à 6 mois après la survenue d'un hématome maculaire (traité par vitrectomie, injection sous rétinienne de rt-PA et déplacement pneumatique) entre deux groupes : avec ou sans injections intra vitréennes post opératoires d'anti VEGF. L'acuité visuelle était augmentée de manière significative à 6 mois dans le groupe avec traitement anti VEGF, pour un taux de déplacement de l'hématome similaire entre les deux groupes (84).

Les patients de notre étude dont la pathologie sous-jacente était la DMLA, ont bénéficié d'une thérapeutique anti VEGF en post opératoire mensuelle au départ. Une surveillance rapprochée a permis le maintien ou l'élargissement de l'intervalle d'injection. Malgré cela, il y a eu quatre récurrences d'hémorragies sous rétiniennes maculaires. Les patients dont l'étiologie était un traumatisme ou une VPC, n'ont pas reçu de traitement anti VEGF ; un cas avec un macro anévrysme rétinien en a bénéficié.

4.5.3 IVT : Quel produit ? Quelle fréquence d'injections ? Quelle durée ?

Dans la Littérature, la plupart des études sont rétrospectives, le choix du suivi est donc laissé au chirurgien ou à l'équipe médicale. Comme décrit à la question précédente, l'intérêt d'une thérapie anti VEGF par injections intravitréennes a été démontré lorsque les patients sont atteints de DMLA néovasculaire.

En France, trois molécules d'anti VEGF sont utilisées en première intention dans le traitement de la DMLA néovasculaire : Aflibercept et Ranibizumab qui ont une Autorisation de Mise sur le Marché, Bévacizumab dans le cadre d'une RTU (121).

Il convient de respecter les protocoles de ces molécules, avec une phase d'induction de trois injections mensuelles au départ suivie d'un protocole soit "Treat and Extend", soit "Pro Re Nata".

4.5.4 Quelle est la récupération visuelle à long terme ?

Avant l'avènement des traitements anti VEGF, le pronostic visuel final à long terme était réservé chez les patients avec une pathologie néovasculaire sous-jacente. Celle-ci continuait à évoluer, entraînant des récives, de la fibrose ou une atrophie centrale. Par conséquent une diminution de l'acuité visuelle, quel que soit la technique employée, était fréquemment identifiée (dans plus de 50% des cas à 2 ans) (11,13,14,64,94).

Chang a démontré l'intérêt d'une thérapeutique antiangiogénique intensive en post opératoire (84). Les études ayant un suivi à long terme (plus de 6 mois) sont peu nombreuses. L'une d'entre elles, a évalué des yeux avec un hématorne maculaire secondaire à une DMLA exsudative. **Treumer** et **Hillenkamp** ont relevé 4,5 injections d'anti VEGF en moyenne dans les 12 mois après la chirurgie (vitrectomie et injection

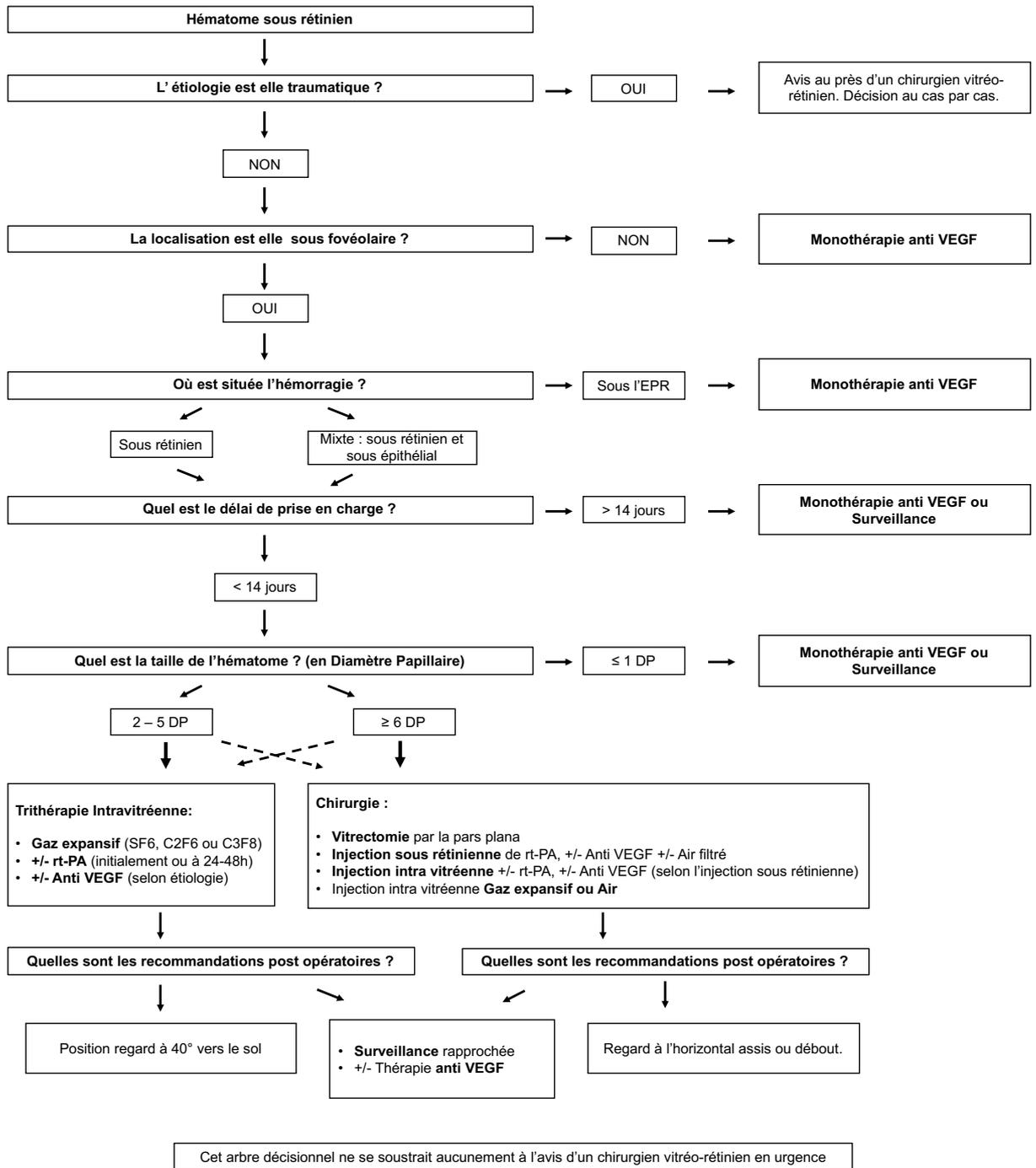
sous rétinienne combinée de rt-PA et bevacizumab). La meilleure acuité visuelle moyenne a progressé de 1,7 Log MAR (CLD 1m, 1/50^{eme} en Monoyer) en pré opératoire à 0,8 Log MAR (1,6/10^{eme} en Monoyer) à 3 mois et à 0,9 Log MAR (1,25/10^{eme} en Monoyer) à long terme (17 mois de moyenne, de 12 à 32 mois). Comparativement à 3 mois, la meilleure acuité visuelle moyenne finale a été améliorée dans 8 cas, stabilisée dans 6 cas et diminuée dans 12 cas sur 26 (42).

L'acuité visuelle moyenne à long terme (12 mois et plus) semble rarement équivalente à la meilleure acuité visuelle post opératoire lorsque l'étiologie sous-jacente est évolutive (DMLA et VPC). Le traitement antiangiogénique intravitréen dans la première année de suivi est essentiel et permet de limiter cette tendance. Une surveillance rapprochée est nécessaire.

4.6 Proposition d'un arbre décisionnel thérapeutique

À partir des données de l'ensemble de la Littérature et de nos observations cliniques, nous proposons un arbre décisionnel thérapeutique. Chaque patient a une histoire clinique particulière et la décision finale est à prendre au cas par cas, en discussion avec le patient et sa famille, en prenant en compte le plateau chirurgical à disposition et l'expérience de l'équipe médicale.

Cet arbre décisionnel ne se soustrait aucunement à l'avis d'un chirurgien vitréo-rétinien en urgence.



5 CONCLUSION

La faible incidence des hématomas maculaires n'a pas permis pour le moment de réaliser de grands essais randomisés, comparant les différentes techniques de prise en charge chirurgicale. Dans notre étude de 22 cas, il y a une grande hétérogénéité des présentations et des résultats. Malgré cela, il semblerait que la technique (vitrectomie par la pars plana associée à une injection intravitréenne ou sous rétinienne de rt-PA, à un tamponnement par air ou gaz et plus ou moins à une injection intravitréenne d'anti VEGF) soit efficace en termes de déplacement d'un hémato-me maculaire et de gain d'acuité visuelle à 6 mois.

La grande variabilité clinique des hématomas sous rétiniens maculaires justifie l'avis d'un chirurgien vitréo-rétinien, ce dernier devra relever l'ensemble des paramètres afin de prendre la meilleure décision, adaptée au patient.

6 REFERENCES

1. Hochman MA, Seery CM, Zarbin MA. Pathophysiology and management of subretinal hemorrhage. *Surv Ophthalmol*. 1997 Nov;42(3):195–213.
2. Creuzot-Garcher C, Société française d'ophtalmologie. Œdèmes maculaires : rapport SFO 2016. 2016.
3. Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2016 Feb;61(1):18–32.
4. Société française d'ophtalmologie, Soubrane G, Coscas G, Souied É. Les DMLAs: [rapport présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson; 2007.
5. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina Phila Pa*. 1990;10(1):1–8.
6. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*. 2004 Jan;49(1):25–37.
7. Wong CW, Cheung CMG, Mathur R, Li X, Chan CM, Yeo I, et al. Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy : Retrospective Study and Systematic Review. *Retina*. 2015 Aug;35(8):1577–93.
8. Saleh M. Contusions oculaires à globe fermé. *EMC - Ophtalmol*. 2012 Apr;9(2):1–9.
9. Chen CY, Hooper C, Chiu D, Chamberlain M, Karia N, Heriot WJ. Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas : *Retina*. 2007 Mar;27(3):321–8.
10. Wu L, Berrocal MH, Arévalo JF, Carpentier C, Rodriguez FJ, Alezzandrini A, et al. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy : Results of the Pan American Collaborative Retina Study Group. *Retina*. 2011 Apr;31(4):673–8.
11. Kung Y-H, Wu T-T, Hong M-C, Sheu S-J. Intravitreal Tissue Plasminogen Activator and Pneumatic Displacement of Submacular Hemorrhage. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Oct;26(5):469–74.
12. Yang P-M, Kuo H-K, Kao M-L, Chen Y-J, Tsai H-H. Pneumatic displacement of a dense submacular hemorrhage with or without tissue plasminogen activator. *Chang Gung Med J*. 2005 Dec;28(12):852–9.
13. Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural History of Macular Subretinal Hemorrhage in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 1999;213(2):97–102.

14. Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* 1996;16(3):183–9.
15. Glatt H, Machemer R. Experimental Subretinal Hemorrhage in Rabbits. *Am J Ophthalmol.* 1982 Dec;94(6):762–73.
16. Koshibu A. [Ultrastructural studies on absorption of experimentally produced subretinal hemorrhage. I. Erythrophagocytosis at the early stage (author’s transl)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1978 Jun;82(6):428–41.
17. Koshibu A. [Ultrastructural studies on absorption of experimentally produced subretinal hemorrhage. 2. Autolysis of macrophages and disappearance of erythrocytes from the subretinal space at the late stage (author’s transl)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1978 Jul 10;82(7):471–9.
18. Koshibu A. [Ultrastructural studies on absorption of an experimentally produced subretinal hemorrhage. III. Absorption of erythrocyte break down products and retinal hemosiderosis at the late stage (author’s transl)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1979 May 10;83(5):386–400.
19. Masciulli L, Anderson DR, Charles S. Experimental Ocular Siderosis in the Squirrel Monkey. *American Journal of Ophthalmology,* 74(4), 638–661
20. Toth CA. Fibrin Directs Early Retinal Damage After Experimental Subretinal Hemorrhage. *Arch Ophthalmol.* 1991 May 1;109(5):723.
21. Rosolen SG. VIII-1 : Électrophysiologie vétérinaire. Dans : Œil et Physiologie de la vision. Rigaudiere Florence; 2010
22. Delyfer M-N. Principes et instrumentation de la vitrectomie par la pars plana.em-Premiumcomdatatraitesop21-66089. 2015 Jun 13
23. Injections intravitréennes : principes, techniques et aspects médicolégaux. J.-B. Deltour, M. Weber.
24. Khabou H, Dalkara D. La conception de vecteurs adaptés à la thérapie génique oculaire. *médecine/sciences.* 2015 May;31(5):529–37.
25. Pars Plana Vitrectomy | Kanski’s Clinical Ophthalmology: A Systematic approach. Eighth Edition. Brad Bowling.
26. Juan E de, Machemer R. Vitreous Surgery for Hemorrhagic and Fibrous Complications of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1988 Jan;105(1):25–9.
27. Wade EC. Subretinal Hemorrhage Management By Pars Plana Vitrectomy and Internal Drainage. *Arch Ophthalmol.* 1990 Jul 1;108(7):973.
28. Vander JF, Federman JL, Greven C, Slusher MM, Gabel VP. Surgical removal of

- massive subretinal hemorrhage associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1991 Jan;98(1):23–7.
29. Peyman GA, Nelson NC, Alturki W, Blinder KJ, Paris CL, Desai UR, et al. Tissue plasminogen activating factor assisted removal of subretinal hemorrhage. *Ophthalmic Surg*. 1991 Oct;22(10):575–82.
 30. Lewis H. Intraoperative Fibrinolysis of Submacular Hemorrhage with Tissue Plasminogen Activator and Surgical Drainage. *Am J Ophthalmol*. 1994 Nov;118(5):559–68.
 31. Lim JI, Drews-Botsch C, Sternberg P, Capone A, Aaberg TM. Submacular Hemorrhage Removal. *Ophthalmology*. 1995 Sep;102(9):1393–9.
 32. Kamei M, Tano Y, Maeno T, Ikuno Y, Mitsuda H, Yuasa T. Surgical Removal of Submacular Hemorrhage Using Tissue Plasminogen Activator and Perfluorocarbon Liquid. *Am J Ophthalmol*. 1996 Mar;121(3):267–75.
 33. Ibanez HE. Surgical Management of Submacular Hemorrhage: A Series of 47 Consecutive Cases. *Arch Ophthalmol*. 1995 Jan 1;113(1):62.
 34. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: Ophthalmic findings SST report no. 13. *Ophthalmology*. 2004 Nov;111(11):1993-2006.e1.
 35. Heriot W. Intravitreal gas and tPA: an outpatient procedure for submacular hemorrhage. *AAO Annual Vitreoretinal Update, Chicago*.; 1996.
 36. Guthoff R, Guthoff T, Meigen T, Goebel W. Intravitreal injection of Bevacizumab, tissue plasminogen activator, and gas in the treatment of submacular hemorrhage in age-related macular degeneration : *Retina*. 2011 Jan;31(1):36–40.
 37. Hauptert CL, McCuen BW, Jaffe GJ, Steuer ER, Cox TA, Toth CA, et al. Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid–gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2001 Feb;131(2):208–15.
 38. Olivier S. Subretinal recombinant tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of thick submacular hemorrhage in Age-Related macular degeneration*1. *Ophthalmology*. 2004 Jun;111(6):1201–8.
 39. Philadelphia SD MD, and Sunir J Garg, MD. Managing Submacular Hemorrhage reviewofophthalmology.com
 40. Juncal VR, Hanout M, Altomare F, Chow DR, Giavedoni LR, Muni RH, et al. Surgical management of submacular hemorrhage: experience at an academic Canadian centre. *Can J Ophthalmol*. 2018 Aug;53(4):408–14.

41. Inoue M, Shiraga F, Shirakata Y, Morizane Y, Kimura S, Hirakata A. Subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator for submacular hemorrhage associated with ruptured retinal arterial macroaneurysm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2015 Oct;253(10):1663–9.
42. Treumer F, Roider J, Hillenkamp J. Long-term outcome of subretinal coapplication of rtPA and bevacizumab followed by repeated intravitreal anti-VEGF injections for neovascular AMD with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol*. 2012 May;96(5):708–13.
43. Martel JN, Mahmoud TH. Subretinal Pneumatic Displacement of Subretinal Hemorrhage. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Dec 1;131(12):1632.
44. Yiu G, Mahmoud TH. Subretinal Hemorrhage. In: Oh H, Oshima Y, editors. *Developments in Ophthalmology*. Basel: S. KARGER AG; 2014
45. Lincoff H, Kreissig I, Stopa M, Uram D. A 40° gaze down position for pneumatic displacement of submacular hemorrhage: Clinical Application and Results. *Retina*. 2008 Jan;28(1):56–9.
46. Sharma S, Kumar JB, Kim JE, Thordsen J, Dayani P, Ober M, et al. Pneumatic Displacement of Submacular Hemorrhage with Subretinal Air and Tissue Plasminogen Activator. *Ophthalmol Retina*. 2018 Mar;2(3):180–6.
47. Kadonosono K, Arakawa A, Yamane S, Inoue M, Yamakawa T, Uchio E, et al. Displacement of Submacular Hemorrhages in Age-Related Macular Degeneration with Subretinal Tissue Plasminogen Activator and Air. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):123–8.
48. Kumar A, Roy S, Bansal M, Tinwala S, Aron N, Temkar S, et al. Modified Approach in Management of Submacular Hemorrhage Secondary to Wet Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2016 Apr;5(2):143–6.
49. Liu H, Zhang L, Li X, Wu M. 23-Gauge vitrectomy with external drainage therapy as a novel procedure to displace massive submacular hemorrhage secondary to polypoidal choroidal vasculopathy: *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(32):e4192.
50. Lijnen HR, Rijken DC. t-Plasminogen Activator. In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*. Elsevier; 2013 p. 2946–52
51. Rijken DC. 2 Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects. *Baillières Clin Haematol*. 1995 Jun;8(2):291–312.
52. Zamarron C, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by natural and recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Biol Chem*. 1984 Feb 25;259(4):2080–3.
53. Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA, Ward CA, et al. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature*. 1983 Jan

20;301(5897):214–21.

54. Collen D, Stassen JM, Marafino BJ, Builder S, Cock FD, Ogez J, et al. Biological properties of human tissue-type plasminogen activator obtained by expression of recombinant DNA in mammalian cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984 Oct 1;231(1):146–52.
55. Jaffe GJ, Green GDJ, McKay BS, Hartz A, Williams GA. Intravitreal Clearance of Tissue Plasminogen Activator in the Rabbit. *Arch Ophthalmol*. 1988 Jul 1;106(7):969–72.
56. Bunt-Milam AH, Saari JC, Klock IB, Garwin GG. Zonulae adherentes pore size in the external limiting membrane of the rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985 Oct 1;26(10):1377–80.
57. Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol*. 1999 Dec;128(6):739–46.
58. Takeuchi A, Kricorian G, Yao XY, Kenny JW, Marmor MF. The rate and source of albumin entry into saline-filled experimental retinal detachments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Oct 1;35(11):3792–8.
59. Kwan ASL, Vijayasekaran S, McAllister IL, Yu PK, Yu D-Y. A study of retinal penetration of intravitreal tenecteplase in pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jun;47(6):2662–7.
60. Tal K, Dotan A, Nisgav Y, Dachbash M, Gal-Or O, Ehrlich R, et al. Retinal Penetration of Intravitreally Injected Tissue Plasminogen Activator: A Rat Model Study. *Ophthalmic Res*. 2018;59(4):235–40.
61. Johnson RN, Olsen KR, Hernandez E. Intravitreal Tissue Plasminogen Activator Treatment of Experimental Vitreous Hemorrhage. *Arch Ophthalmol*. 1989 Jun 1;107(6):891–4.
62. Hrach CJ, Johnson MW, Hassan AS, Lei B, Sieving PA, Elner VM. Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eyes. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2000 May;118(5):659–63.
63. Benner JD. Evaluation of a Commercial Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Preparation in the Subretinal Space of the Cat. *Arch Ophthalmol*. 1991 Dec 1;109(12):1731.
64. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology*. 1999 Oct;106(10):1900–7.
65. Chen S-N, Yang T-C, Ho C-L, Kuo Y-H, Yip Y, Chao A-N. Retinal toxicity of

- intravitreal tissue plasminogen activator. *Ophthalmology*. 2003 Apr;110(4):704–8.
66. Anfray A. Aspect vasculaire de l'interaction tPA / R-NMDA : implications dans le couplage neurovasculaire et dans l'AVC ischémique [thesis]. Normandie; 2017
 67. Van de Werf F, Vanhaecke J, de Geest H, Verstraete M, Collen D. Coronary thrombolysis with recombinant single-chain urokinase-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1986 Nov;74(5):1066–70.
 68. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993 02;329(10):673–82.
 69. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke | NEJM
 70. Brulebois M. L'avastin, son fonctionnement, sa place dans l'arsenal thérapeutique oncologique, son apport dans la prise en charge des patients et son importance économique. :125.
 71. Sun X, Lu X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Apr;2311.
 72. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897–908.
 73. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537–48.
 74. Sari A, Adiguzel U, Canacankatan N, Yilmaz N, Dinc E, Oz O. Effects of intravitreal Bevacizumab in repeated doses: An Experimental Study. *Retina*. 2009 Oct;29(9):1346–55.
 75. Feiner L, Barr EE, Shui Y-B, Holekamp NM, Brantley MA. Safety of intravitreal injection of Bevacizumab in rabbit eyes: *Retina*. 2006 Oct;26(8):882–8.
 76. Heiduschka P, Julien S, Hofmeister S, Bartz-Schmidt KU, Schraermeyer U. Bevacizumab (Avastin) does not harm retinal function after intravitreal injection as shown by electroretinography in adult mice: *Retina*. 2008 Jan;28(1):46–55.
 77. Luke M, Januschowski K, Warga M, Beutel J, Leitritz M, Gelisken F, et al. The retinal tolerance to bevacizumab in co-application with a recombinant tissue plasminogen activator. *Br J Ophthalmol*. 2007 Aug 1;91(8):1077–82.
 78. Klettner A, Puls S, Treumer F, Roeder J, Hillenkamp J. Compatibility of Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Bevacizumab Co-Applied for Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Submacular Hemorrhage. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jul 1
 79. [Tableau-de-correspondance-acuité.pdf.www.snof.org](#)
 80. Plemel DJA, Lapere SRJ, Rudnisky CJ, Tennant MTS. Vitrectomy with subretinal

tissue plasminogen activator and gas tamponade for subfoveal hemorrhage: Prognostic Factors and Clinical Outcomes. *Retina*. 2019 Jan;39(1):172–9.

81. González-López JJ, McGowan G, Chapman E, Yorston D. Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye Lond Engl*. 2016 Jul;30(7):929–35.
82. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K, Roeder J, Hillenkamp J. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rtPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jun;255(6):1115–23.
83. Al-Hity A, Steel DH, Yorston D, Gilmour D, Koshy Z, Young D, et al. Incidence of submacular haemorrhage (SMH) in Scotland: a Scottish Ophthalmic Surveillance Unit (SOSU) study. *Eye*. 2019 Mar;33(3):486–91.
84. Chang W, Garg SJ, Maturi R, Hsu J, Sivalingam A, Gupta SA, et al. Management of Thick Submacular Hemorrhage With Subretinal Tissue Plasminogen Activator and Pneumatic Displacement for Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(6):1250–7.
85. van Zeeburg EJT, Cereda MG, van Meurs JC. Recombinant tissue plasminogen activator, vitrectomy, and gas for recent submacular hemorrhage displacement due to retinal macroaneurysm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Mar;251(3):733–40.
86. Bae K, Cho GE, Yoon JM, Kang SW. Optical Coherence Tomographic Features and Prognosis of Pneumatic Displacement for Submacular Hemorrhage. Taylor AW, editor. *PLOS ONE*. 2016 Dec 19;11(12):e0168474.
87. Ueda-Arakawa N, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N. Visual prognosis of eyes with submacular hemorrhage associated with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Nov;56(6):589–98.
88. Kimura S, Morizane Y, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T, Doi S, et al. Submacular Hemorrhage in Polypoidal Choroidal Vasculopathy Treated by Vitrectomy and Subretinal Tissue Plasminogen Activator. *Am J Ophthalmol*. 2015 Apr;159(4):683-689.e1.
89. Kang HG, Kang H, Byeon SH, Kim SS, Koh HJ, Lee SC, et al. Long-term visual outcomes for treatment of submacular haemorrhage secondary to polypoidal choroidal vasculopathy: Long-term visual outcomes for PCV treatment. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2018 Nov;46(8):916–25.
90. Kunavisarut P, Thithuan T, Patikulsila D, Choovuthayakorn J, Watanachai N,

Chaikitmongkol V, et al. Submacular Hemorrhage: Visual Outcomes and Prognostic Factors. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2018 Apr;7(2):109.

91. van Zeeburg EJT, van Meurs JC. Literature Review of Recombinant Tissue Plasminogen Activator Used for Recent-Onset Submacular Hemorrhage Displacement in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(1):1–14.

92. Schulze SD, Hesse L. Tissue plasminogen activator plus gas injection in patients with subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration: predictive variables for visual outcome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002 Sep;240(9):717–20.

93. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L, Chen S-J. Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc*. 2016 Mar;79(3):159–65.

94. Hesse L, Schmidt J, Kroll P. Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1999 Apr;237(4):273–7.

95. Hattenbach L-O, Klais C, Koch FHJ, Gumbel HOC. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in the treatment of submacular hemorrhage under various conditions. *Ophthalmology*. 2001 Aug;108(8):1485–92.

96. Waizel M, Todorova MG, Kazerounian S, Rickmann A, Blanke BR, Szurman P. Efficacy of Vitrectomy Combined with Subretinal Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Subretinal versus Subpigment Epithelial versus Combined Hemorrhages. *Ophthalmologica*. 2016;236(3):123–32.

97. Fang I-M, Lin Y-C, Yang C-H, Yang C-M, Chen M-S. Effects of intravitreal gas with or without tissue plasminogen activator on submacular haemorrhage in age-related macular degeneration. *Eye*. 2009 Feb;23(2):397–406.

98. Hirashima T, Moriya T, Bun T, Utsumi T, Hirose M, Oh H. Optical coherence tomography findings and surgical outcomes of tissue plasminogen activator-assisted vitrectomy for submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration: *Retina*. 2015 Oct;35(10):1969–78.

99. Bennett SR, Folk JC, Blodi CF, Klugman M. Factors Prognostic of Visual Outcome in Patients With Subretinal Hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 1990 Jan;109(1):33–7.

100. Yoon JS, Lee J, Lee SC, Koh HJ, Kim SS, Kwon OW. Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Korean Patients with Large Submacular Hemorrhage. *Yonsei Med J*. 2007;48(2):225.

101. Balughatta P, Kadri V, Braganza S, Jayadev C, Mehta RA, Nakhate V, et al. Pneumatic

displacement of limited traumatic submacular hemorrhage without tissue plasminogen activator: a case series. *Retin Cases Brief Rep.* 2019;13(1):34–8.

102. Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW. Variations in the Clinical Course of Submacular Hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 1996 Oct;122(4):486–93.

103. Kiernan DF, Hariprasad SM, Rusu IM, Mehta SV, Mieler WF, Jager RD. Epidemiology of the association between anticoagulants and intraocular hemorrhage in patients with neovascular age-related macular degeneration: *Retina.* 2010 Nov;30(10):1573–8.

104. Kuhli-Hattenbach C, Miesbach W, Scharrer I, Hattenbach L-O. Submakuläre Massenblutung und Gerinnungshemmer: Eine unglückliche Kombination? *Ophthalmol.* 2012 Jul;109(7):665–9.

105. Tilanus MA, Vaandrager W, Cuypers MH, Verbeek AM, Hoyng CB. Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2000 Jun;238(6):482–5.

106. Kuhli-Hattenbach C, Fischer IB, Schalnus R, Hattenbach L-O. Subretinal Hemorrhages Associated with Age-Related Macular Degeneration in Patients Receiving Anticoagulation or Antiplatelet Therapy. *Am J Ophthalmol.* 2010 Feb;149(2):316-321.e1.

107. Alexandre - 2017 - Haute Autorité de santé. recommandations argumentaire syndrome bébé secoué

108. Waizel M, Todorova M, Rickmann A, Blanke B, Szurman P. Efficacy of Vitrectomy Combined with Subretinal rtPA Injection with Gas or Air Tamponade. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* 2017 Jan 31;234(04):487–92.

109. de Jong JH, van Zeeburg EJT, Cereda MG, van Velthoven MEJ, Faridpooya K, Vermeer KA, et al. Intravitreal versus subretinal administration of recombinant tissue plasminogen activator combined with gas for acute submacular hemorrhages due to age-related macular degeneration: An Exploratory Prospective Study. *Retina.* 2016 May;36(5):914–25.

110. Stifter E, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Polak K, Hirn C, et al. Intravitreal Bevacizumab Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration with Large Submacular Hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 2007 Dec;144(6):886-892.e2.

111. Chang MA, Do DV, Bressler SB, Cassard SD, Gower EW, Bressler NM. Prospective study of Ranibizumab for predominantly hemorrhagic choroidal neovascular lesions in age-related degeneration: *Retina.* 2010 Sep;30(8):1171–6.

112. Shienbaum G, Garcia Filho CAA, Flynn HW, Nunes RP, Smiddy WE, Rosenfeld PJ. Management of Submacular Hemorrhage Secondary to Neovascular Age-Related Macular

Degeneration With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2013 Jun;155(6):1009–13.

113. Coll GE, Sparrow JR, Marinovic A, Chang S. Effect of intravitreal tissue plasminogen activator on experimental subretinal hemorrhage. *Retina Phila Pa.* 1995;15(4):319–26.

114. Ohji M. Pneumatic Displacement of Subretinal Hemorrhage Without Tissue Plasminogen Activator. *Arch Ophthalmol.* 1998 Oct 1;116(10):1326.

115. Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, Gabel V-P, Sachs HG. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Jan;248(1):5–11.

116. Daneshvar H, Kertes PJ, Leonard BC, Peyman GA. Management of submacular hemorrhage with intravitreal sulfur hexafluoride: a pilot study. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 1999 Dec;34(7):385–8.

117. Ron Y, Ehrlich R, Axer-Siegel R, Rosenblatt I, Weinberger D. Pneumatic Displacement of Submacular Hemorrhage due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2007;221(1):57–61.

118. Mccannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: Causative Organisms and Possible Prevention Strategies. *Retina.* 2011 Apr;31(4):654–61.

119. Delbarre M. *Sémiologie et formes cliniques de la cataracte chez l'adulte.* Elsevier-Masson. 2018 Sep 12

120. Stopa M, Lincoff A, Lincoff H. Analysis of forces acting upon submacular hemorrhage in pneumatic displacement: *Retina.* 2007 Mar;27(3):370–4.

121. *Dégénérescence maculaire liée à l'âge: prise en charge diagnostique et thérapeutique. Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire scientifique.* HAS 2012 DMLA

AUTEUR : Nom : WARGNEZ

Prénom : DAMIEN

Date de Soutenance : 25 Septembre 2019

Titre de la Thèse : Prise en charge chirurgicale des hématomas sous rétiniens maculaires : étude rétrospective de 22 cas au CHU de Lille et état des lieux.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : OPHTALMOLOGIE

DES + spécialité : OPHTALMOLOGIE

Mots-clés : Hémorragies sous rétiniennes-diagnostic ; Hémorragie sous rétiniennes-chirurgie ; Activateur tissulaire du plasminogène-administration ; Antiangiogénique ; Vitrectomie ; Série de cas rétrospectives ; DMLA ; Acuité visuelle.

Titre : Prise en charge chirurgicale des hématomas sous rétiniens maculaires : étude rétrospective de 22 cas au CHU de Lille et état des lieux.

Contexte : Un hématome maculaire est une pathologie rare de mauvais pronostic visuel. L'intérêt d'un déplacement chirurgical est reconnu, cependant, cette prise en charge est non codifiée et source de controverse.

Méthode : C'est une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, rétrospective, d'une série de cas d'hématomas maculaires, de juin 2013 à juin 2019 au CHU de Lille, ayant bénéficié d'un déplacement chirurgical.

Résultats : 22 yeux de 22 patients ont été retrouvés. Les interventions ont consisté en une vitrectomie (100% des cas), associée à une injection de rt-PA (90%) en intravitréen (20%) ou en sous rétinien (80%), à une injection d'anti VEGF en intravitréen (77%); et suivie d'un tamponnement par air (55%) ou par gaz (45%). Un déplacement complet de l'hématome a été retrouvé dans 82% des cas. L'acuité visuelle moyenne initiale était mesurée à 1,64 Log MAR +/- 0,59, à 1,03 Log MAR +/- 0,7 à 1 mois post opératoire et à 1,03 +/- 0,65 à 6 mois post opératoire. Des complications ont été recensées : 4 récurrences hémorragiques, 2 trous maculaires, 1 hémorragie intra vitréenne et 1 décollement de rétine.

Conclusion : Malgré la grande hétérogénéité de présentation et de résultat, il semble que les techniques analysées dans l'étude soient efficaces en termes de gain d'acuité visuelle et de déplacement de l'hématome maculaire. La prise en charge de la pathologie mérite d'être clarifiée.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN

Monsieur le Docteur Clément GRUCHALA (Directeur de thèse)