

LE DOSSIER

Quoi de neuf en DMLA ?

Place de la chirurgie dans la prise en charge des hématomas maculaires

RÉSUMÉ : L'hématome maculaire est une complication sévère de la DMLA exsudative dont le pronostic fonctionnel est sombre en l'absence de traitement. Le déplacement chirurgical de l'hématome peut permettre, s'il est réalisé précocement, de diminuer la taille du scotome central et améliorer l'acuité visuelle du patient. Cependant, il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur la prise en charge thérapeutique des patients présentant un hématome maculaire.

En cas d'hématome volumineux, la tendance actuelle est de proposer une vitrectomie associée à une injection sous-rétinienne d'un fibrinolytique, le rtPA (*Recombinant tissue plasminogen activator*), et un déplacement pneumatique par gaz.

Le traitement de la néovascularisation choroïdienne sous-jacente est également indispensable, et les injections intravitréennes d'anti-VEGF doivent être poursuivies en postopératoire le plus souvent.



→ **A. COUTURIER**
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'hématome sous-rétinien maculaire est une complication sévère de la DMLA exsudative, entraînant une baisse d'acuité visuelle brutale profonde et des lésions irréversibles de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Le pronostic fonctionnel est sombre en l'absence de traitement [1]. Ainsi, l'hématome maculaire reste une des seules indications chirurgicales de la DMLA, celles-ci ayant nettement reculé suite à l'apparition des traitements anti-VEGF. Il a en effet été rapporté une meilleure qualité de vie en cas d'ablation chirurgicale d'un hématome de grande taille et une diminution du risque de perte massive de l'acuité visuelle par rapport à l'évolution naturelle [2].

Physiopathologie et pronostic des hématomas maculaires

L'hémorragie sous-rétinienne est une complication fréquente, parfois révé-

latrice des néovaisseaux choroïdiens, plus souvent des formes occultes que des formes visibles. Si le pronostic spontané peut être bon en cas de saignement de petite taille et/ou localisé sous l'épithélium pigmentaire, il est très mauvais en cas d'hématomes volumineux, principalement localisés sous la rétine.

Les principaux mécanismes participant à la dégradation des photorécepteurs et à la perte visuelle sont la séparation de la rétine neurale de l'épithélium pigmentaire et le passage limité des nutriments liés à la formation du cail- lot, ainsi que la toxicité directe du fer et de l'hémosidérine sous-rétiniens [3]. Ces effets toxiques sur la rétine surviennent dès les premières heures [3]. L'évolution naturelle se fait le plus souvent vers une fibrose sous-rétinienne et une cicatrice disciforme limitant la récupération fonctionnelle [4]. Ainsi, un traitement précoce est préférable en cas d'hématome volumineux, et le déplacement du sang est un important

LE DOSSIER

Quoi de neuf en DMLA ?

facteur prédictif pour le résultat visuel (fig. 1) [5].

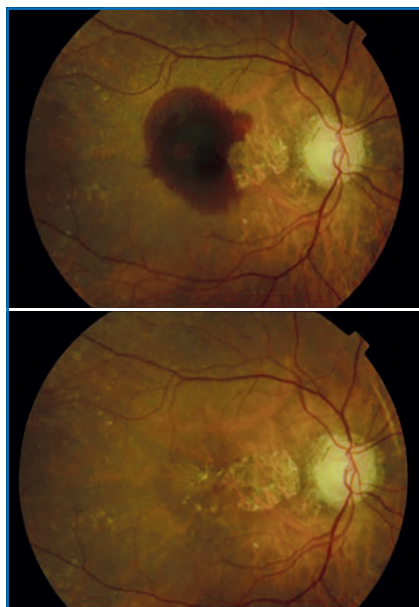


FIG. 1 : Rétinophotographies pré- et postopératoires montrant le déplacement complet d'un hématome maculaire 1 mois après traitement chirurgical par vitrectomie, injection sous-rétinienne de rtPA et tamponnement par gaz.

Traitements

De multiples traitements ont été proposés, tels que le déplacement pneumatique par gaz, la vitrectomie associée ou non à un fibrinolytique, la photothérapie dynamique ou les injections d'anti-VEGF. Cependant, il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur la prise en charge de ces patients présentant un hématome maculaire.

1. Traitements chirurgicaux

• Ablation transrétinienne

L'ablation transrétinienne est la technique la plus ancienne. Elle comportait une vitrectomie suivie d'une rétinotomie au pôle postérieur, permettant l'ablation de l'hématome à la pince. Pour tenter de limiter le traumatisme de l'épithélium pigmentaire, il a été décrit l'utilisation d'un fibrinolytique

(cf. infra), qui permettrait la lyse du caillot sanguin, retiré alors par lavage.

Peu de séries publient des résultats à long terme et surtout comparés à ceux de l'évolution naturelle. Il semble qu'en cas de néovaisseau choroïdien visible extrafovéolaire, la vision puisse être améliorée. Dans les autres cas, il existe une amélioration subjective par disparition du scotome positif, mais une atrophie aréolaire de la macula est inévitable. Toutefois, cette atrophie pourrait favoriser probablement une réadaptation basse vision ultérieure par rapport à une évolution spontanée, caractérisée par un scotome aux bords fluctuants, associé à la persistance de métamorphopsies.

• Déplacement pneumatique

Le déplacement pneumatique, avec ses différentes variantes, représente la technique la plus souvent proposée actuellement en raison du caractère peu invasif du geste. L'idée initiale de Wilson Heriot (auteur australien qui n'a

jamais publié ses études) est de déplacer l'hématome par une injection intravitréenne de fibrinolytique suivie d'une injection de gaz. Si le patient respecte un positionnement face vers le sol pendant quelques jours, le gaz aide à déplacer le sang hors de la macula, soit par un effet de "rouleau compresseur", soit par l'effet de la gravité [6]. Le sang est ainsi déplacé en inférieur et peut être résorbé lentement, en causant moins de dommages fonctionnels (fig. 2).

2. Utilisation de fibrinolytique

Plusieurs études rétrospectives ont montré que l'utilisation d'un fibrinolytique, l'activateur tissulaire du plasminogène sous forme recombinante (rtPA), injecté soit en sous-rétinien, soit en intravitréen, combiné à un tamponnement par gaz, pouvait déplacer l'hématome maculaire et améliorer l'acuité visuelle [7-11]. Le rtPA est supposé liquéfier le sang si l'hémorragie est suffisamment récente tandis que le gaz déplace le sang liquéfié en inférieur.

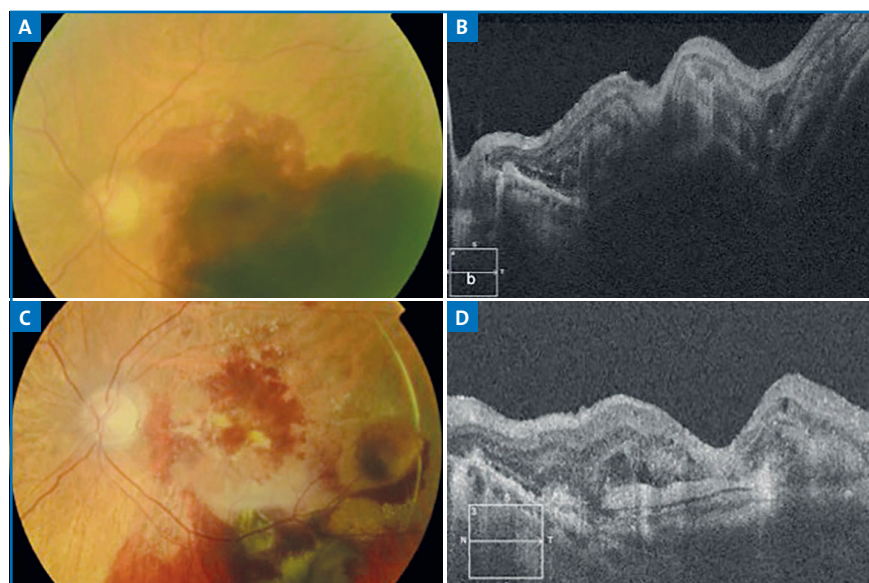


FIG. 2 : Chirurgie d'un hématome sous-rétinien volumineux. **A et B :** rétino-photographie et OCT préopératoires permettant de visualiser l'importance du soulèvement et la localisation du sang, dont une partie est située sous la rétine et une partie sous l'épithélium pigmentaire (en temporal et inférieur). **C et D :** rétino-photographie et OCT postopératoires montrant un déplacement satisfaisant de l'hématome avec des zones de fibrose résiduelles.

Cependant, il semble que le rtPA, molécule de grande taille, ne puisse pas traverser la rétine pour agir sur du sang sous-rétinien. L'équipe de Kamei avait en effet démontré en 1999 que le rtPA n'était pas capable de diffuser à travers une rétine intacte dans des yeux de lapins, et ne recommandait l'utilisation du rtPA en injection intravitréenne qu'en cas d'hémorragie intravitréenne associée à l'hématome maculaire, laissant supposer l'existence de micro-déchirures rétiniennes [12]. Plusieurs études utilisant une injection de gaz sans fibrinolytique associé et obtenant des résultats similaires à ceux avec utilisation intravitréenne de rtPA vont dans ce sens, mais aucune comparaison réelle par étude randomisée n'a été publiée.

C'est pourquoi l'administration du rtPA en sous-rétinien a été proposée. Seule une étude récente randomisée a comparé l'administration du rtPA en sous-rétinien *versus* en intravitréen associé à un déplacement pneumatique chez 24 patients, et retrouve une épaisseur maculaire postopératoire similaire avec les deux techniques (**fig. 3**) [13]. D'autres études randomisées sur un plus grand nombre de patients doivent confirmer ces résultats, et la tendance actuelle est plutôt d'administrer le rtPA en sous-rétinien au cours d'une vitrectomie, car la concentration en rtPA dans le caillot serait alors plus importante [14].

Ainsi, une des techniques actuellement proposée consiste à pratiquer une vitrectomie, à injecter le rtPA sous la rétine directement au contact de l'hématome et à finir par un échange fluide/gaz sans toucher à l'hémorragie. Cette dernière approche présente l'avantage d'un caractère peu invasif par rapport aux techniques chirurgicales d'ablation transrétinienne.

Les avancées en termes de chirurgie vitréorétinienne, avec notamment la chirurgie transconjonctivo-sclérale en

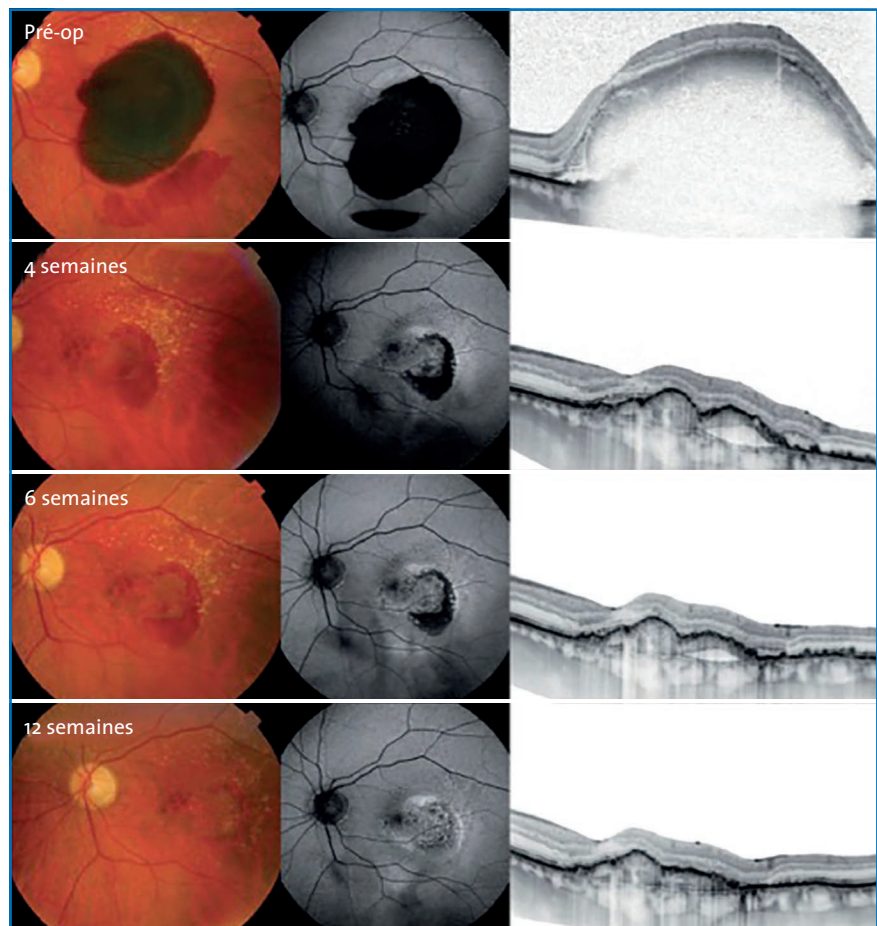


Fig. 3 : Déplacement d'un hématome maculaire chez un patient traité par injection intravitréenne de rtPA, gaz et bevacizumab : rétino-photonographie, autofluorescence et SD-OCT horizontal à Jo puis à 4 semaines, 6 semaines et 12 semaines après le traitement initial. Les injections intravitréennes de bevacizumab avaient été répétées à 5 semaines et 10 semaines après le traitement initial [13].

23 ou 25 gauges, ont permis de réduire les risques de complications et améliorer la récupération et le confort du patient. De plus, le rtPA peut être injecté au niveau de l'hématome en transrétinien à l'aide d'une fine canule de 41 gauges placée au contact de la rétine, sans nécessiter de rétinotomie (**fig. 4 et 5**). Une ouverture de la membrane limitante interne au point d'injection peut éventuellement être proposée pour faciliter la diffusion du rtPA. On peut ainsi être assuré que le fibrinolytique est au contact de l'hématome, et on évite le traumatisme lié à l'ablation du sang par la chirurgie sous-rétinienne. Les complications principales rapportées sont l'hémor-

ragie intravitréenne et la récurrence de l'hématome.

3. Indications thérapeutiques

Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur la prise en charge des patients présentant un hématome maculaire, et aucune étude randomisée n'a comparé le traitement chirurgical par vitrectomie et gaz *versus* le traitement médical par IVT d'anti-VEGF. Cependant, la taille de l'hématome, la localisation de l'hémorragie par rapport à l'épithélium pigmentaire et le terrain du patient guideront le choix du traitement.

LE DOSSIER

Quoi de neuf en DMLA ?

>>> En cas d'hématome plan de volume limité et/ou principalement localisé sous l'épithélium pigmentaire, un traitement médical par injection intravitréenne sans geste spécifique sur l'hématome peut être proposé.

>>> En cas d'hématome plus épais et/ou principalement localisé sous la

rétine, une chirurgie de déplacement pneumatique avec injection de rtPA peut être indiquée. Celle-ci doit être réalisée rapidement, idéalement dans les 5 jours suivant l'apparition de l'hématome maculaire [5]. Elle n'est pas indiquée en cas d'hématome ancien fibrosé, car le déplacement ne pourra pas être efficace.

Cependant, la définition du caractère épais de l'hématome n'est pas claire à l'heure actuelle et aucune étude n'a permis de retenir des chiffres précis en termes de localisation, hauteur et étendue de l'hématome pour poser l'indication chirurgicale.

Les interventions d'exérèse transrétinienne sont maintenant rares et uniquement réservées aux hémorragies massives, provoquant de véritables décollements de rétine hémorragiques dépassant les arcades vasculaires du pôle postérieur.

4. Traitement de la néovascularisation sous-jacente

En cas de traitement chirurgical, la poursuite des injections intravitréennes d'anti-VEGF est souvent indispensable en postopératoire. En effet, chez les patients présentant un hématome maculaire secondaire à des néovaisseaux choroïdiens, une des avancées majeures de la prise en charge a été de combiner le déplacement pneumatique du sang aux IVT d'anti-VEGF, afin de traiter et empêcher la progression des néovaisseaux sous-jacents. Une étude rétrospective a également montré l'intérêt d'associer une IVT initiale d'anti-VEGF à l'injection de rtPA et de gaz [15].

Par ailleurs, la compatibilité du rtPA et du ranibizumab et de l'aflibercept a été testée *in vitro* afin de vérifier l'effet enzymatique éventuelle de la plasmine sur ces molécules [16]. Cette étude *in vitro* a montré que le ranibizumab n'était ni clivé ni fonctionnellement inhibé par le rtPA ou la plasmine. À l'inverse, l'aflibercept est clivé et sa capacité de liaison au VEGF est réduite par la plasmine. Ainsi, en peropératoire, l'activité antiangiogénique de l'aflibercept risque d'être réduite si le rtPA est utilisé au cours de la procédure [16].

Enfin, chez un patient présentant un hématome maculaire, il convient de

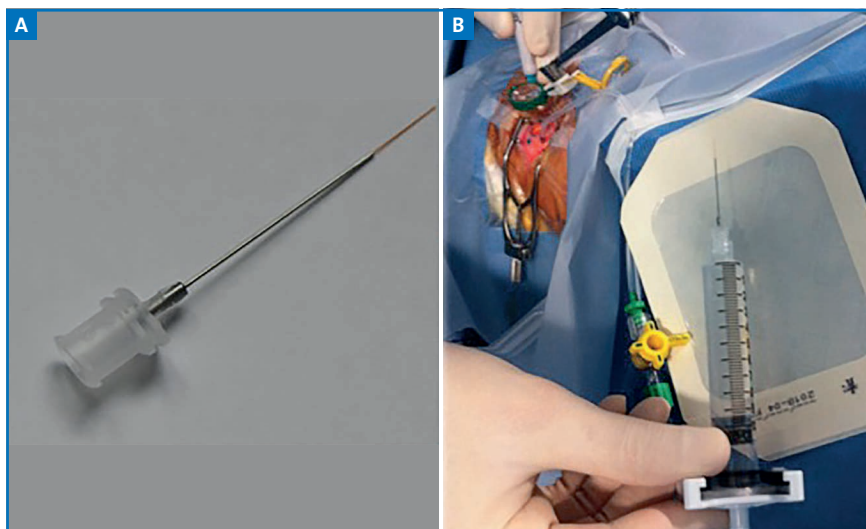


FIG. 4 : Matériel utilisé pour la chirurgie d'un hématome sous-rétinien. **A :** canule souple de 41 gauges pouvant être utilisée pour l'injection sous-rétinienne de rtPA. **B :** exemple d'installation pour l'injection sous-rétinienne de rtPA au cours d'une vitrectomie 25 gauges.

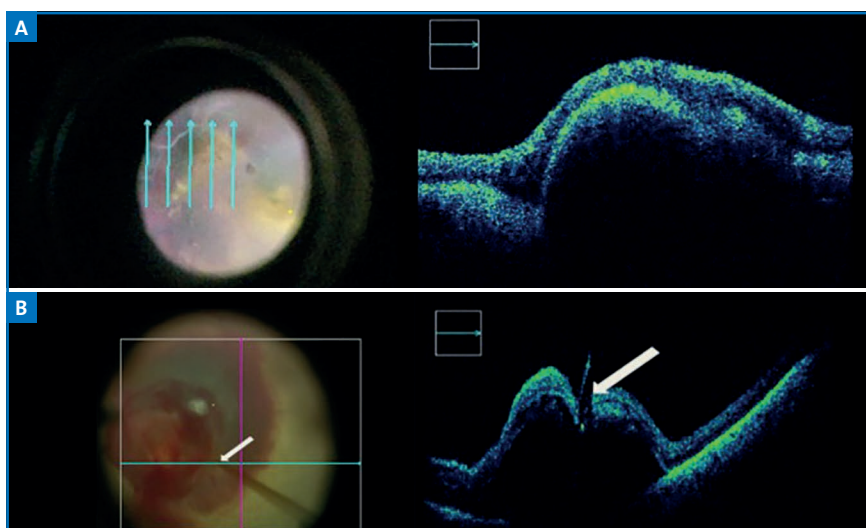


FIG. 5 : Images peropératoires au cours d'une vitrectomie pour hématome maculaire. **A :** l'OCT peropératoire permet de visualiser en temps réel la localisation de l'hématome sous la rétine et sous l'épithélium pigmentaire. **B :** les coupes OCT, réalisées au point d'injection du rtPA, confirment le passage transrétinien de celui-ci et l'absence de rétinotomie (flèche). (Images du Dr V. Krivosic et du Dr. P.-R. Rothschild. Hôpital Lariboisière, Paris).

s'assurer de l'éventuelle prise de traitement anticoagulant pouvant être un facteur favorisant de survenue ou de récurrence de l'hématome. L'indication et la bonne équilibration du traitement doivent être revues en collaboration avec le médecin généraliste ou le cardiologue du patient.

Bibliographie

1. BRESSLER NM, BRESSLER SB, CHILDS AL *et al.* Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology*, 2004;111:1993-2006.
2. CHILDS AL, BRESSLER NM, BASS EB *et al.* Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: quality-of-life findings: SST report no. 14. *Ophthalmology*, 2004;111:2007-2014.
3. GLATT H, MACHEMER R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol*, 1982;94:762-773.
4. SCUPOLA A, COSCAS G, SOUBRANE G *et al.* Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*, 1999;213:97-102.
5. SOBOLEWSKA B, UTEBEY E, BARTZ-SCHMIDT KU *et al.* Long-term visual outcome and its predictive factors following treatment of acute submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen factor and gas. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*, 2014;30:567-572.
6. LINCOFF H, KREISSIG I, STOPA M *et al.* A 40 degrees gaze down position for pneumatic displacement of submacular hemorrhage: clinical application and results. *Retina Phila Pa*, 2008;28:56-59.
7. HAUPERT CL, MCCUEN BW, JAFFE GJ *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;131:208-215.
8. CHEN CY, HOOPER C, CHIU D *et al.* Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas. *Retina Phila Pa*, 2007;27:321-328.
9. HILLENKAMP J, SURGUICH V, FRAMME C *et al.* Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*, 2010;248:5-11.
10. SINGH RP, PATEL C, SEARS JE. Management of subretinal macular haemorrhage by direct administration of tissue plasminogen activator. *Br J Ophthalmol*, 2006;90:429-431.
11. MAYER WJ, HAKIM I, HARTOGLU C *et al.* Efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator and gas versus bevacizumab and gas for subretinal haemorrhage. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 2013;91:274-278.
12. 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;128:739-746.
13. DE JONG JH, VAN ZEEBURG EJT, CEREDA MG *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;36:914-925.
14. 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. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*, 2013;229:1-14.
15. GUTHOFF R, GUTHOFF T, MEIGEN T *et al.* Intravitreal injection of bevacizumab, tissue plasminogen activator, and gas in the treatment of submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa*, 2011;31:36-40.
16. KLETTNER A, GROTELÜSCHEN S, TREUMER F *et al.* Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:864-869.

L'auteur a déclaré être consultante pour les laboratoires Bayer et Novartis.

Nouveau laser Quantel

Quantel Medical lance un nouveau laser photocoagulateur intégré avec technologie laser à fibre ELBA pour la photocoagulation rétinienne maculaire et périphérique: Easyret

ELBA, la cavité laser à fibre de l'Easyret, délivre une longueur d'onde pure jaune 577 nm avec une répartition homogène de l'énergie au sein du spot laser. La technologie est compacte et fiable assurant une durée de vie étendue de la cavité laser.

L'Easyret propose une large gamme de paramètres pour le traitement de pathologies telles que la rétinopathie diabétique, l'œdème maculaire et la CRCS. En plus du mode de traitement SingleSpot, les ophtalmologistes peuvent sélectionner le mode MultiSpot ou le mode infraliminaire MicroPulse, ce qui permet de personnaliser un train de pulse de très courte durée pour moduler l'effet thermique dans les tissus ciblés.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Quantel Medical.