Le traitement des hématomes maculaires : ce que nous apprend la dernière étude nationale française

RÉSUMÉ : Les consensus d'experts pour la prise en charge de l'hémorragie maculaire (HM) secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (DMLAe) reconnaissent un manque de preuves scientifiques et ne fournissent pas de recommandations claires pour la prise en charge des HM. L'objectif de l'étude française STAR était de comparer l'efficacité et la sûreté de la prise en charge de l'HM par vitrectomie chirurgicale par la *pars plana* (chirurgie ; c'est-à-dire VPP, injection de r-tPA sous-rétinienne et tamponnement par gaz SF6 dilué à 20 %) par rapport au déplacement pneumatique (DP, c'est-à-dire injection intravitréenne de r-tPA et gaz pur SF6), combinée à des injections intravitréennes (IVT) d'*anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) ajoutées à chaque bras. Dans cette étude, les HM traitées par chirurgie ne semblent pas présenter de gain visuel supérieur ni de bénéfice supplémentaire par rapport à un DP. Les deux stratégies de traitement sont efficaces et sûres pour la prise en charge de l'HM.

→ **P.-H. GABRIELLE, C. CREUZOT-GARCHER**
Service d'Ophtalmologie du CHU de DIJON.

L'hémorragie maculaire (HM) est une complication cécitante aiguë et rare caractérisée par une accumulation de sang sous la rétine provenant de la circulation choroïdienne ou rétinienne. La principale cause de HM est la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (DMLAe) [1]. L'incidence de l'HM a été récemment estimée à 0,46 % dans une analyse de données de "vraie vie" du registre Fight Retinal Blindness ! sur une une durée de 10 ans et portant sur 7 642 yeux (6 425 patients) traités par injection intravitréenne d'*anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) pour une DMLA exsudative [2].

Habituellement, les patients développant une HM présentent une perte visuelle soudaine avec une acuité visuelle moyenne inférieure à 1/10 ou 20/200 [2-4]. L'HM peut survenir comme la première manifestation de la DMLAe et ainsi une bonne vision dans l'œil adelphe peut entraîner un retard de prise en charge diagnostique [5], même si le retard de traitement semble être un facteur pronostique clé pour le traitement de l'HM [6, 7]. Le pronostic visuel sombre de cette complication est le résultat à la fois de la conséquence histologique du saignement sur les photorécepteurs et de la dégénérescence maculaire préexistante aggravée par une interruption fréquente du traitement de la DMLA secondaire à l'HM.

Choix de la stratégie thérapeutique

Les stratégies de traitement de l'HM visent à éliminer le sang sous-rétinien de la macula et à prévenir d'autres saignements en traitant la DMLAe. Les caractéristiques de l'HM sont importantes à prendre en considération pour la prise en charge. Il est notamment crucial de distinguer la composante sous-rétinienne et sous-épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) de l'HM. Ainsi, même si les options thérapeutiques dans l'HM restent un sujet de débat, il est clairement établi que la stratégie de déplacement du sang n'est pas indiquée si la composante de l'HM est exclusivement sous-EPR et ne justifie donc qu'une monothérapie par IVT anti-VEGF. Cette distinction explique pourquoi l'imagerie multimodale est cruciale pour optimiser la prise en charge de l'HM.

POINTS **FORTS**

- Les deux stratégies de traitement, chirurgie ou déplacement pneumatique, combinées à des injections intravitréennes anti-VEGF sont efficaces et sûres pour la prise en charge de l'hémorragie maculaire secondaire à une DMLA.
- La chirurgie par vitrectomie ne semble pas apporter de gain visuel supérieur au déplacement pneumatique ni de bénéfice supplémentaire en termes de qualité de vie ou de nombre d'injections à 6 mois.
- La stratégie de traitement doit être choisie en fonction des comorbidités et traitements du patient, des caractéristiques de l'HM, ainsi que de l'expertise et l'expérience de l'ophtalmologiste.

Un déplacement du sang peut être envisagé lorsqu'une composante sous-rétinienne est présente. Les preuves cliniques à l'appui des diverses options thérapeutiques pour déplacer le sang sous-rétinien se limitent principalement à des séries de cas. Le seul essai comparatif contrôlé randomisé (ECR) dans la prise en charge de l'HM est le *Submacular Surgery Trial* (SST) des années 1990, avant l'ère des anti-VEGF, qui a comparé l'approche chirurgicale à l'observation. Cette étude n'a cependant pas montré d'amélioration ou de stabilisation de la vision avec l'approche chirurgicale [3, 4].

La chirurgie implique généralement la réalisation d'une vitrectomie par la *pars plana* (PPV) avec injection sous-rétinienne d'activateur tissulaire du plasminogène recombiné (r-tPA) pour liquéfier le caillot, suivie d'un tamponnement à l'air ou au gaz, facilitant la dispersion et l'élimination du sang de la macula en positionnant le patient en postopératoire. Des stratégies moins invasives ont été proposées avec une injection intravitréenne de gaz expansif, souvent du sulfahexafluorure (SF6), pour déplacer pneumatiquement le saignement. Elles peuvent être associées à une injection intravitréenne de r-tPA [8].

Toutes ces options thérapeutiques sont associées à des IVT anti-VEGF à la suite de leur autorisation dans le traitement de la DMLAe, même si la plupart des études pivotales des anti-VEGF dans la DMLAe excluaient les patients atteints d'HM. En effet, l'adjonction d'un traitement anti-VEGF présente l'avantage de traiter également la DMLA sous-jacente [5]. La stratégie de déplacement pneumatique (DP) par gaz associée à l'injection intravitréenne de r-tPA combinée à un anti-VEGF offre plusieurs avantages : elle est facile à réaliser, peu coûteuse et peu invasive, ce qui est un avantage intéressant dans cette population âgée atteinte de DMLAe.

Cependant, la prise en charge chirurgicale avec vitrectomie reste populaire, en particulier pour les HM étendues. Il y a actuellement un manque de preuves provenant d'études à haut niveau de preuve de type ECR avec une description précise des caractéristiques initiales de l'HM et des critères de jugement prédéfinis. Ainsi, la plupart des *guidelines* pour la prise en charge de l'HM reconnaissent un manque de preuves et ne fournissent pas de recommandations claires pour la prise en charge des HM. C'est pourquoi nous avons mené un ECR afin de comparer deux options pour traiter l'HM compliquant une DMLAe.

L'étude française STAR sur la prise en charge de l'HM

1. Protocole

Le but de cet essai clinique multicentrique français, contrôlé, randomisé, prospectif ouvert de supériorité, nommé STAR (*Surgery, Tissue plasminogen Activator, Antiangiogenic Agents and Age Related Macular Degeneration Complications*), était de comparer l'efficacité et la sécurité de la prise en charge de l'HM secondaire à une DMLAe par chirurgie (c'est-à-dire VPP, injection de r-tPA sous-rétinienne et tamponnement par gaz SF6 dilué à 20 %) *versus* un DP (injection intravitréenne de r-tPA et gaz pur SF6). Une injection intravitréenne d'anti-VEGF de type ranibizumab 0,5 mg a été réalisée en fin d'intervention dans les deux groupes.

Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 50 ans et présentaient une perte de vision due à une HM récente (premiers symptômes ≤ 14 jours avant le traitement) secondaire à une DMLAe, avec :
– la présence de sang sous-rétinien recouvrant principalement l'EPR visualisé par tomographie par cohérence optique *spectral-domain* (SD-OCT) ;
– un diamètre de l'HM supérieur à deux diamètres de disque optique sur des photographies rétiniennes.

Un seul œil par patient a été inclus. Les patients ont bénéficié d'un examen complet avec imagerie multimodale mensuellement au cours des 6 mois de l'étude. Une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine était recommandée, mais réalisée à la discrétion de l'investigateur au cours du suivi. La qualité de vie a été évaluée à l'aide d'un questionnaire validé sur la fonction visuelle (VFQ-25) à la visite d'inclusion, du 3e et du 6e mois. Les événements indésirables ont été enregistrés à chaque visite au cours du suivi. Les patients de chaque groupe de traitement ont également reçu des IVT de ranibizumab à 1 mois et 2 mois comme phase d'induction. Des injections supplémentaires

aux mois 3, 4, 5 et 6 ont été administrées en fonction de la présence d'hémorragie et/ou de signes d'activité sur l'imagerie multimodale.

Le critère de jugement principal était le gain visuel moyen mesuré à 3 mois. Les critères secondaires d'efficacité étaient : la variation de l'acuité visuelle (AV) à 6 mois, la variation du VFQ-25 à 3 et 6 mois et le nombre médian d'injections d'anti-VEGF au cours de l'étude. Les critères associés aux complications et à la sécurité étaient : le nombre de patients avec au moins un événement indésirable local au cours des 6 mois de suivi, incluant notamment la récidive d'HM et les complications chirurgicales comme l'endophtalmie et le décollement de rétine.

Nous avons émis l'hypothèse que le traitement chirurgical aurait des résultats visuels supérieurs au DP avec un profil de sécurité acceptable. En supposant un gain visuel moyen de 10 lettres dans le groupe chirurgie et de 5 lettres dans le groupe DP, l'inclusion de 82 patients (41 par groupe) était nécessaire pour détecter une différence de gain visuel supérieure de 5 lettres en faveur du groupe chirurgie avec une puissance de 80 % et un taux d'erreur de type 1 de 0,05. Pour tenir compte de toute déviation grave du protocole, il était prévu d'inclure 90 patients (45 par groupe).

2. Que nous apprennent les données de l'étude STAR ?

Les données de l'étude STAR ne sont pas publiées pour le moment mais une partie des données que je vais discuter dans ce paragraphe ont été présentées au Retina Subspecialty Day de l'American Academy of Ophthalmology 2022 par le Professeur Creuzot-Garcher. Au total, sur les 90 patients randomisés, 89 patients ont été traités (45 dans le groupe chirurgie *versus* 44 dans le groupe DP). 78 (87,6 %) patients ont terminé la visite du 3e mois et 72 (80,9 %) patients ont terminé celle du 6e mois. La population de l'analyse en intention de traiter comprenait 40 patients dans le groupe chirurgie et 38 patients dans le groupe DP au 3e mois. Les groupes étaient similaires à la visite initiale en termes de caractéristiques cliniques générales et oculaires, même si le groupe chirurgie semblait avoir une taille et une épaisseur d'HM plus importante et que la mesure VFQ-25 était plus faible que le groupe DP (***tableau I***). La durée moyenne des symptômes avant traitement était de 7,5 ± 4,4 jours sans différence significative entre les deux groupes.

Concernant le critère de jugement principal, l'amélioration de l'AV dans le groupe chirurgie n'était pas supérieure au DP à 3 mois dans l'analyse en ITT avec +17 lettres (IC95 % : 8,7-24,9) dans le groupe chirurgie et 16 lettres (IC95 % : 7,1-25,7) dans le groupe DP (différence ajustée β -1,93 [IC95 % : –14,88-11,02] ;

Caractéristiques	Total n = 89	Groupe chirurgie n = 45	Groupe déplacement pneumatique n = 44
Femme, n (%)	59 (66,3)	33 (73,33)	26 (59,09)
Âge, années, moyenne ± DS	83,3 ± 8,2	84,35 ± 8,29	82,29 ± 7,97
Durée des symptômes avant traitement en jours, moyenne ± DS	7,5 ± 4,4	7,4 ± 4,7	7,6 ± 5,1
DMLA naïve, n (%)	21 (26,6)	9 (22,5)	12 (30,8)
Acuité visuelle lors de l'hémorragie maculaire			
Lettres ETDRS, moyenne ± DS	22,0 ± 22.5	21,9 ± 23,1	22,11 ± 22,2
Catégories, n (%)			
≥ 70 lettres (≥ 20/40)	2 (2,3)	1 (2,2)	1 (2,3)
≥ 35 lettres (≥ 20/200)	25 (28,1)	13 (28,9)	12 (27,3)
< 35 lettres (≥ 20/200)	62 (69,7)	31 (68,9)	31 (70,5)
VFQ-25 score, moyenne ± DS	59,1 ± 21,6	53,9 ± 20,0	64,6 ± 22,1
Surface du scotome, médiane (Q1-Q3)	45,2 (18,2-105,5)	55,4 (27,0-105,5)	36,1 (17,4-94,6)
Imagerie multimodale			
Épaisseur HM, mm			
Moyenne ± DS	1033,5 ± 479,6	1098,0 ± 585,2	965, 9 ± 329,6
Médiane (Q1-Q3)	1004,0 (767,5-1181,5)	1038,0 (842,0-1178,0)	939,0 (700,0-1185,0)
Diamètre HM au fond d'œil			
< 2 DP	-	-	-
[2-5] DP	52 (64,2)	23 (56,1)	29 (72,5)
> 5 DP	29 (35,8)	18 (43,9)	11 (27,5)
Composante sous-EPR, n (%)			
Non interprétable	3 (3,9)	2 (5,1)	1 (2,6)
Oui	64 (83,1)	33 (84,6)	31 (81,6)
Non	10 (13,0)	4 (10,3)	6 (15,8)

Abréviations : DP = diamètre papillaire ; ETDRS : *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* ; OCT : *optical coherence tomography* ; EPR : épithélium pigmentaire de la rétine ; DS : déviation standard ; HM : hémorragie ; VEGF : *vascular epithelial growth factor* ; VFQ-25 : *Visual Function Questionnaire-25.*

Tableau I : Caractéristiques des patients de l'étude STAR à la visite initiale.

	Groupe chirurgie	Groupe déplacement pneumatique	Différence ajustée β (IC95%)	P
Acuité visuelle				
Visite du 3e mois,	N = 40 a	N = 38		
Lettres ETDRS, moyenne ± DS	38,8 ± 24,1	40,0 ± 23,0		
Changement depuis la visite initiale	N = 40	N = 38		
Moyenne [IC95 %]	16,8 [8,7-24,9]	16,4 [7,1-25,7]	-1,93 [–14,88-11,02]	0,767
Médiane (Q1 ; Q3)	16,5 (0,5-38,5)	15,0 (1,0-34,0)		
Visite du 6e mois,	N = 34	N = 37		
Lettres ETDRS, moyenne ± DS	39,3 ± 24,7	39,6 ± 24,0		
Changement depuis la visite initiale				
Moyenne [IC95 %]	17,2 [9,1-25,4]	15,4 [5,7-25,1]	–3.26 [–17,05-10,53]	0,776
Médiane (Q1; Q3)	14,5 (1,0-32,0)	10,0 (0-33,0)		
Qualité de vie				
Visite du 3e mois,	N = 37	N = 34		
Score VFQ-25, moyenne ± DS	54,3 ± 21,4	63,6 ± 23,6		
Changement depuis la visite initiale	N = 37	N = 30		
Moyenne [IC95 %]	–0,1 [–5,7-5,4]	–3,3 [-9,1-2,6]	–3,20 [–11,24-4,84]	0,888
Médiane (Q1 ; Q3)	0,9 (–6,8-9,1)	–4,2 (–10,0-1,73)		
Visite du 6e mois,	N = 34	N = 31		
Score VFQ-25, moyenne ± DS	57,5 ± 22,1	60,4 ± 24,0		
Changement depuis la visite initiale	N = 32	N = 28		
Moyenne [IC95 %]	3,9 [–0,5-8,2]	–5,0 [–11,9-1,9]	–7,70 [–15,91-0,51]	0,065
Médiane (Q1 ; Q3)	3,5 (–1,0-11,2)	–3,7 (–12,3-0,7)		
Injections d'Anti-VEGF				
Au moins une injection entre 3-6 m, n (%)	33 (73,3)	37 (84,1)		
Nombre d'injections				
Moyenne [IC95 %]	3,2 ± 1,0	2,8 ± 1,2		
Médiane (Q1 ; Q3)	4,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)		0,963

ETDRS : *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* ; DS : déviation standard ; VEGF : *vascular epithelial growth factor* ; VFQ-25 : *Visual Function Questionnaire-25* ; IC95 % : intervalle de confiance 95 %.

Tableau II : Résultats visuels, de qualité de vie et en nombre d'injections au cours de l'étude STAR.

p = 0,767) (***tableau II***). Le gain visuel moyen était également similaire entre les deux groupes pour les analyses en "per protocole" (ajustement β –1,77 [IC95 % : –14,87-11,33] ; p = 0,787) et de sensibilité (ajustement sur les caractéristiques cliniques initiales déséquilibrées ; ajustement β – 0,97 [IC95 % : –12,10-10,14] ; p = 0,863). De plus, les caractéristiques initiales de l'HM, comme la taille de l'HM évaluée par rétinophotographie et l'épaisseur de l'HM mesurée par SD-OCT, ne semblait pas influencer les résultats visuels au cours du suivi d'après l'analyse de sensibilité.

Aucune différence significative n'a été identifiée entre les groupes de traitement pour les critères d'évaluation secondaires (***tableau II***). Le gain visuel moyen à 6 mois était de 17,2 lettres (IC95 % : 9,1-25,4) dans le groupe chirurgie et de 15,4 lettres (IC95 % : 5,7-25,1) dans le groupe DP, sans différence entre les groupes (ajustement β –3,26 [IC95 % : –17,05-10,53] ; p = 0,776). La variation de la mesure de qualité de vie VFQ-25 était similaire entre les groupes tout au long du suivi (***tableau II***). Des injections supplémentaires d'anti-VEGF entre le mois 3 et le mois 6 ont été administrées à 73 % des patients du groupe chirurgie et à 84 % du groupe DP, sans différence significative entre les groupes de traitement. Le nombre médian (IQR) d'injections sur 6 mois était similaire entre les groupes (4,0 [3,0-4,0] dans le groupe chirurgie *vs* 3,0 [2,0-4,0] dans le groupe DP ; p = 0,963) (***tableau II***). Les deux

modalités étaient sûres, sans problème de sécurité oculaire inattendu. Le DP avait tendance à avoir plus de récidives HM (n = 6) que le groupe chirurgie (n = 2) au cours des 6 mois, alors que le groupe chirurgie a eu plus de décollements de rétine (n = 4) que le groupe DP (n = 0).

Conclusion

L'essai STAR est le premier ECR comparant deux options de traitement de l'HM à l'ère des IVT par inhibiteurs du VEGF. Les deux stratégies de traitement ont été efficaces et sûres pour la prise en charge de l'HM. Notre étude n'a pas montré que la chirurgie était supérieure au DP en termes de gain visuel, de qualité de vie et de nombre d'injections d'anti-VEGF à 6 mois. Le traitement chirurgical est plus coûteux, chronophage et réalisé au bloc opératoire, mobilisant une équipe et du matériel spécialisés. Nos résultats suggèrent que l'approche par DP, qui est moins invasive, moins coûteuse et réalisable en cabinet, peut être envisagée avec une efficacité et une sécurité similaires.

Les résultats de STAR seront bientôt complétés par les données de deux autres ECR. L'essai randomisé récemment achevé TAPAS (NCT01835067) a évalué diverses combinaisons de ranibizumab, TPA et DP chez 55 patients avec des résultats attendus prochainement. L'essai européen TIGER (en cours) compare la monothérapie anti-VEGF *versus* la chirurgie par VPP *versus* le DP combinée à des IVT anti-VEGF. TIGER prévoit d'effectuer des analyses de sous-groupes par taille d'HM, ce qui fournira aux cliniciens des données supplémentaires sur lesquelles fonder la stratégie de traitement [9].

BIBLIOGRAPHIE

1. Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS *et al.* Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina*, 1996;16:183-189.
2. Gabrielle PH, Maitrias S, Nguyen V *et al.* Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration in daily clinical practice: data from the FRB! registry. *Acta Ophthalmologica*, 2022;100:e1569-1578.
3. 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.
4. Childs AL, Bressler NM, Bass EB *et al.* Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: Quality-of-life findingsSST report no. 14. *Ophthalmology*, 2004;111:2007-2014.
5. Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol*, 2016;61:18-32.
6. Iannetta D, De Maria M, Bolletta E *et al.* Subretinal Injection of Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Gas Tamponade to Displace Acute Submacular Haemorrhages Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol*, 2021;15:3649-3659.
7. González-López JJ, McGowan G, Chapman E *et al.* 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), 2016;30:929-935.
8. Jeong S, Park DG, Sagong M. Management of a Submacular Hemorrhage Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Comparison of Three Treatment Modalities. *J Clin Med*, 2020;9:3088.
9. Jackson TL, Bunce C, Desai R *et al.* Vitrectomy, subretinal Tissue plasminogen activator and Intravitreal Gas for submacular haemorrhage secondary to Exudative Age-Related macular degeneration (TIGER): study protocol for a phase 3, pan-European, two-group, non-commercial, active-control, observer-masked, superiority, randomised controlled surgical trial. *Trials*, 2022;23:99.

P.-H. GABRIELLE, C. CREUZOT-GARCHER
Service d'Ophtalmologie du CHU de DIJON.
The Fight Retinal Blindness Registry study group, Save Sight Institute, The University of Sydney, AUSTRALIE.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.