

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Pierre HAMMENI

Né le 09 février 1990 à CAEN (14)

Traitement des hématomes maculaires compliquant la dégénérescence maculaire liée à l'âge par vitrectomie, injection sous-rétinienne de rtPA, tamponnement gazeux et injection intravitréenne d'anti-VEGF : une étude rétrospective multicentrique

Présentée et soutenue publiquement le **1^{er} septembre 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Pierre-Jean PISELLA, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Michel WEBER, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Nantes

Professeur Yves GRUEL, Hématologie Transfusion, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Chérif MAZIT, Ophtalmologie – Angers

Directeur de thèse : Docteur Sophie ARSENE, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours

TABLE DES MATIERES

I.	Liste des enseignants.....	3
II.	Remerciements.....	7
III.	Serment d’Hippocrate.....	14
IV.	Résumé.....	15
V.	Abstract.....	16
VI.	Liste des abréviations	17
VII.	Introduction.....	18
VIII.	Matériels et Méthodes.....	20
	1. Diagnostic.....	21
	2. Caractéristiques initiales de la population.....	21
	3. Procédure chirurgicale.....	21
	4. Critères de jugement.....	22
	5. Analyse statistique.....	23
IX.	Résultats.....	25
	1. Caractéristiques initiales de la population.....	27
	2. Efficacité fonctionnelle.....	27
	3. Efficacité anatomique.....	27
	4. Facteurs influençant l’acuité visuelle a 12mois.....	29
	5. Complications.....	31
	6. Analyse en sous-groupe.....	31
X.	Discussion.....	33
	1. Efficacité fonctionnelle.....	33
	2. Efficacité anatomique.....	34
	3. Facteurs influençant l’acuité visuelle finale.....	34
	4. Alternatives thérapeutiques à la chirurgie des hématomes maculaires.....	36
	5. Complications.....	37
XI.	Conclusion.....	40
XII.	Références.....	41

LISTE DES ENSEIGNANTS

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BERHOUET Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille Immunologie

IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Sophie ARSENE

Merci pour tes conseils et ton encadrement lors de l'élaboration de cette thèse. Merci pour ta disponibilité, tes qualités humaines et la qualité de ta formation tant sur le plan chirurgical que sur le plan médical. Merci d'avoir cru en mes compétences et m'avoir inculqué la rigueur de travail qui te caractérise. Tes enseignements guideront ma pratique de la médecine tout au long de ma carrière.

A Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir accepté dans la grande famille de l'ophtalmologie et de m'avoir soutenu dans mon changement de cap professionnel de début d'internat. Merci de la confiance que vous me faites en m'acceptant en tant que chef de clinique dans votre service.

A Monsieur le Professeur Michel WEBER

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse et je vous en remercie. Merci de m'avoir permis de travailler avec votre équipe à l'élaboration de ce recueil de thèse. Merci pour votre implication et la qualité de vos enseignements en tant que membre des enseignants de la région Grand Ouest.

A Monsieur le Professeur Yves GRUEL

Merci de l'honneur que vous me faites de juger mon travail de thèse.

A Monsieur le Docteur Chérif MAZIT

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse et de m'avoir permis d'inclure vos patients dans cette étude.

A Monsieur le Docteur Mounir BENZERROUG

Merci pour votre aide, votre disponibilité et votre implication dans la réalisation du recueil de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste DUCLOYER

Merci pour ton aide, tes conseils et ta disponibilité lors de la réalisation du recueil des données de cette thèse.

A Madame le Docteur Naoual TARFAOUI

Merci de m'avoir accueilli en ophtalmologie et de m'avoir enseigné les bases de cette merveilleuse spécialité. Merci pour ton aide dans la réalisation du recueil des données.

A Mesdames les Docteurs Marie-Laure LE LEZ, Emmanuelle LALA-GITTEAU et à Messieurs les Docteurs Samuel MAZJOUB, Jean RATEAU et Guillaume VENDERMEER

Merci pour votre implication dans la formation des internes du service ainsi que pour vos compétences et votre disponibilité.

A Mesdames les Docteurs Aude DANAN et Anne-Sophie AUBERT

Merci pour votre encadrement et votre patience envers le débutant en ophtalmologie que j'étais lorsque je suis arrivé dans votre service.

A Monsieur le Docteur Pierre BONNICEL

Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité sans faille et la qualité de votre encadrement. Merci de m'avoir donné le gout de la rétine médicale et chirurgicale et de m'avoir redonné le gout de la pratique du sport à plus forte dose.

A mes chefs de clinique

Flavien, Léa, Ammar et Kannav

A tous mes co-internes (anciens et nouveaux)

Tiphanie, Sonia, Yasmine, Damien, Mathieu, Marta, Marjorie, Quentin (Duroi), Jérôme, Marion, Maxime, Quentin (Colas), Apolline, Sophie et Nattie

A tous mes collègues du service d'ophtalmologie de Bretonneau

Aux orthoptistes Martine, Marie (Marotte), Béatrice, Nathalie, Christine, Marie (Pisella), Najwa et Frédérique ;

Aux infirmières Fred, Elisabeth, Sandra, Valérie, Marie-Laure et Graziela ;

Aux aides-soignantes Eliane et Mumu (mes deux mamans du travail) ainsi que Francine

Aux secrétaires Nathalie, Luce, Stéphanie, Marie-Christine, Josette, Marithée, Annie, Fred et Alexandre (ancien roi des dossier papier, nouveau monarque de softalmo et des rdv de DMLA).

A toute l'équipe de Clocheville

A Béa et Moufida pour leur gentillesse et leur disponibilité sans faille.

A toute l'équipe du bloc :

A l'équipe d'IBODE Valérie (Sabat), Renatta, Julie, Valérie (Letellier), Claire et Céline

A mes Parents, Elisabeth et Saïd

Merci d'avoir fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Merci pour votre amour et votre soutien sans faille dans tous les moments de mon existence et tout particulièrement pendant toute la durée de ces (longues, très longues) études de médecine. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir été toujours présents dans les moments difficiles. Je suis fier d'être votre fils et j'espère pouvoir vous rendre tout ce que vous m'avez apporté. Je vous aime.

A mon frère Samy

Je suis fier de toi et de ton parcours. Merci pour ton soutien et pour tous les moments passés ensemble (y compris les parties de monopoly où tu me plumais systématiquement). Je t'aime Frangin.

A ma tante Bouchra

Depuis mon enfance je t'entendais me dire que je deviendrai docteur. J'aurais aimé pouvoir te donner raison plus tôt. J'espère que depuis là-haut tu es fière de moi.

A mes grands parents

A ma grand-mère du Maroc, Aïcha. Merci pour les prières qui m'ont permis de triompher de tous mes examens.

A mes grands-parents de Brieux, Jean et Françoise. Merci pour nous avoir gardé si souvent et pour m'avoir encouragé dans cette voie. J'espère que vous serez fiers de moi là-haut

A Sasha

Mon Amour, Merci pour ton soutien sans faille et ta patience vis à vis mes (récurrentes) ronchonneries. Merci pour tous les bons moments que nous passons ensemble. T'avoir dans ma vie est un bonheur que je savoure chaque instant. Avec toi je sais désormais que je partirai au bout du monde (surtout si c'est à Isabella). Je t'aime.

A Simon

Mon plus vieux copain, philosophe émérite de la jungle Guyanaise avec lequel j'ai fait les quatre-cents coups et foulé la terre rouge du désert australien. On se voit trop peu mais à chaque fois c'est comme si nous nous étions quittés la veille.

Aux copains de l'externat : la diaspora caennaise

A Gus, le Yakuza Blanc, mon co-bacpaker de Thaïlande, Angevin d'adoption, Normand de cœur pour l'éternité. Merci pour ta gentillesse et ta générosité insondable et pour tous les moments incroyables que nous avons passés ensembles (en particulier les fameux RU B – OB). Merci pour ton imitation de l'accent belge et ta prononciation de l'anglais australien qui me feront toujours sourire ! Je te souhaite le meilleur avec Marine et espère partager encore pleins de bon moments.

A Antonin, Charcot, Antolove. Merci d'avoir toujours été là quand j'avais besoin de quelqu'un pour glander ou boire des coups. Merci pour ta gentillesse, ta culture générale, ton art de la procrastination et ta religion du « mouarfisme ». Je suis heureux que tu aies trouvé chaussure à ton pied... même si c'est une Bretonne.

A Martin, Fanfan, Professeur Auger, Martin le Rouge. Merci pour ton sens aigu de l'humour noir et ton amour pour le communisme. J'espère pouvoir continuer longtemps de discuter politique de redistribution du capital avec toi. Je te pardonne de nous avoir fait découvrir le sodabi.

A Arnaud, Lulu, Ben de Kyo, Le Duc du Bessin. Tu es la gentillesse et le dévouement incarnés. Je n'oublierai jamais nos soirées cassoulet en boîte pas cher – monbazillac et nos parties de X-box dans la cité U d'Hérouville. Je suis heureux de te voir former une si belle famille avec Charlotte et Clémentine.

A Xavier, la Buze. L'association réussie d'un dandy, d'un ultratraileur et d'un capitaliste. Merci pour ton humour, ta gentillesse, ton flegme (relatif) et nos parties de tennis minables sur les cours de la fac (attention à la crampe !). J'espère partager encore de nombreux bons moments avec toi.

A Valentine, Val'. Ma sous-colleuse, mon mentor de piscine... J'espère pouvoir un jour nager pas trop loin derrière toi dans une de tes courses en eaux vives. Merci pour le thé framboise et le radiateur d'appoint pendant nos séances de sous-colle de D4.

A Flore, La Rousse. Tu as su faire rayonner Mortagne au Perche par-delà ses frontières jusqu'à la Capitale et prouvé que l'on peut être ornais et avoir des parents qui ne soient pas cousins.

A Grégoire, Gregours. Merci pour ta gentillesse sans faille et ton flegme à toute épreuve. C'est à chaque fois un plaisir de te voir sur Angers avec Marjorie. Merci de ne pas m'avoir laissé finir la nuit sous votre table basse de la place Molière.

Aux copains de l'internat:

A Cédro, Cédric, Alexandre biset chirurgien orthopédiste, Mon ami (enfin je te dis mon ami...). Merci pour ces 6 mois d'ortho à Blois et ces 1 an et demi de rooftop. Merci pour toutes les soirées et autres festivals (Dourrrreuuuu !!!). Je ne peux même pas faire le tri dans tous les moments que nous avons passés ensemble tellement ces derniers sont nombreux. Tu resteras mon meilleur coloc. Et si je te dis maquis... tu me réponds ?

A Thibault, Camomo. L'homme capable d'ingurgiter l'équivalent de son poids en kiri. Merci pour tes conseils de vie et ton talent pour marier le rouge et le orange. Je vous souhaite le meilleur avec Julie pour l'arrivée du petit Jean-Covid.

A Nico le Keuped pour m'avoir initié au plaisir d'écouter du hard metal le matin au petit dej' et pour m'avoir fait découvrir la douleur de l'ulcère gastrique perforé au Carolina Reaper.

A Marwan, le businessman. Merci de m'avoir accueilli dans l'une de tes nombreuses propriétés et de m'avoir rappelé l'existence des snickers glacés et du Coca cherry.

Aux cools de Tours :

A Victor, Vicky, VV, Vanal. Véritable commette Roubaisienne. Mon amitié pour toi est à la hauteur de la haine que te porte mon foie. Les bons moments que nous avons passés ensemble sont innombrables et je sais qu'ils seront toujours plus nombreux à l'avenir (toujours accompagnés d'une pinte ou d'une bouteille de rouquin évidemment).

A Nico, Nicky. Toujours plus beau dans la tons et la maturité. Merci pour les week-end au Ferret, et les soirées à taper le carton. Véritable professionnel de la taxe de clopes et du air-dromadaire, puissent tes pinces ne jamais perdre de leur éclat.

A Mathieu, M.A.Z.A, chirurgien de la main, DJ (« Ibiiizaaaaa !!! »), ex serialf***erdu93. Merci de m'avoir initié à la poésie urbaine de PNL et aux burger du dimanche midi à « la préfctchure ». L'empreinte de ton postérieur sur la méridienne de mon canapé restera à jamais la marque de notre amitié.

A Charline, CharLIN. Grâce à toi j'ai entraperçu le bonheur de vivre avec une femme enceinte. Merci d'apporter un peu de Sud-Ouest dans nos cœurs.

A Pierre, PMeign, le roi de l'ultratrail. Avoir la même barbe soyeuse et parfaitement taillée que toi restera hélas pour moi un objectif impossible à atteindre.

A Anaïs, Jaja. Ma super coolocataire. Mère du turbulent Mouchy. La Beyoncé rochelaise. Merci d'avoir enrichie mon vocabulaire du mot « trankells »

A Camille, Camoul. Ma bobo préférée. Véritable petit rossignol au doux sifflotement. J'aime discuter pendant des heures avec toi de tout et de rien en faisant de la tarte à l'épinard. Partager ma salle de bain avec toi fut une expérience riche d'imprévus et de briquets cachés.

A Romain, Romzou. L'homme couteau-suisse aux multiples talents. Le roi de l'animation des mariages, anniversaires et autres barmitsva. La seule personne que je connaisse qui peut se targuer d'une photo avec Zinédine Zidane.

A Margaux, Margogo, La reine de la pissaladière et des sandales méduses. J'ai hâte de te rendre visite à Nissa la bella (surtout quand tu seras en possession de ton permi bââtô).

A Solène, Soso, l'exigence incarnée en matière de boisson ne tolérant aucun abandon sur le champ de bataille (même les yeux mi-clos) au risque de se faire affubler du doux qualificatif de « f****e ! »

A Théo et Irène, les Nicolétis. Quand le roi du Twerk et du Mazout épouse la reine de la Gastronomie et de l'industrie des énergies fossiles le mélange ne peut être plus réussi. Votre amour de la vie, de la bonne chaire et des bon copains fait de vous des personnes exceptionnelles.

A Axelle, Axoul, la reine du style, Parisienne jusqu'au bout de ta jupe de scoot moumoutée. Merci de remettre les bordelais à leur place en leur faisant comprendre que comme toute personne extérieure au périphérique parisien ils peuvent être, à mon instar, considérés comme des ploucs à part entière.

A Naji, mon homologue franco-marocain aux dents du bonheur. Le Dominique Chapatte de l'anesthésie.

A Quitterie, Kiki. Mon seul regret d'avoir quitté la maxillo est de ne pas avoir eu la joie d'être ton co-interne.

A Hortense, Horthy. L'ex-lionne tourangelles redevenue lionne Bordelaise aux graves si profonds.

Aux copains d'ophtalmo :

A Etienne. Ami, futur associé, véritable Tartarin d'Indre et Loire. Tu m'as accueilli à bras ouvert en ophtalmologie. Merci pour tous les bon moments passés ensemble au travail comme dans la vie et notamment lors des « congrès » et autres « visites de labo d'implants ».

A Marianne et Sophie. La brune et la blonde. Notre virée hongroise dans l'obscurité du Larm restera un souvenir mémorable pour moi

A Fabien, Fab'. Ami et également futur associé. J'espère que notre installation sera à la hauteur de notre internat et que j'aurai le plaisir d'entendre de nouveau ton légendaire « t'ain...ça m'saoule !!! ». Je suis heureux du diams que tu t'es (enfin) décidé à mettre sur le doigt de Marie-Charlotte !

A Adrien et Amandine, les lillois. Que ce soit sur les plages de Calvi, la plage du Touquet ou dans les bars du Vieux Lille avec vous c'est toujours l'assurance de moments inoubliables (avec l'éternel retour du « cul terreux » de fin de soirée).

Au café d'en-face pour la bonne humeur de Kader, leur tartare Turon et leurs quilles de cent visages

Au fromage blanc Câlin qui me donne force et calcium tous les matins

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers
condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et
de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons,
Mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
Ma langue taira les secrets qui me seront confiés
Et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à
favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs
pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si
j'y manque.

RESUME

Introduction : L'hématome maculaire est une complication rare mais redoutable de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dont la prise en charge thérapeutique n'est pas consensuelle. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité fonctionnelle et anatomique d'un traitement chirurgical associant une vitrectomie postérieure, une injection sous-rétinienne de rtPA, un tamponnement gazeux et une injection intravitréenne d'anti-VEGF.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique sur 50 patients atteints d'hématome maculaire compliquant une DMLA et ayant bénéficié du traitement chirurgical précédemment décrit. Le diamètre de l'hématome et sa localisation par rapport à l'épithélium pigmentaire étaient déterminés par tomographie à cohérence optique (OCT). L'efficacité fonctionnelle a été évaluée à 3, 6 et 12 mois de la chirurgie par mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) (exprimée en LogMAR). L'efficacité anatomique a été évaluée à 3, 6 et 12 mois de la chirurgie par mesure de l'épaisseur rétinienne centrale (CRT) et évaluation du déplacement de l'hématome sur les rétinothographies du fond d'œil à 1 mois de la chirurgie. Les complications ainsi que les facteurs préopératoires ont été consignés pour chaque patient.

Résultat : Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre l'acuité visuelle initiale (1,83 LogMAR) et l'acuité visuelle à 3 mois (1,71 LogMAR ; $p=0,506$), 6 mois (1,69 LogMAR ; $p=0,790$) et 12 mois (1,86 LogMAR ; $p=0,964$). Un déplacement complet de l'hématome a été obtenu dans 50,9% des cas. Nous avons noté une amélioration significative entre la CRT initiale (1286 μ m) et la CRT à 3 mois (419,6 ; $p<0,0001$), 6 mois (406,9 ; $p<0,0001$) et 12 mois (354,4 ; $p<0,0001$). Parmi les patients inclus nous avons dénombré 16 récurrences, 5 hémorragies intravitréennes, 1 bilatéralisation, 7 décollements de rétine et 1 endophtalmie.

Conclusion : La chirurgie de l'hématome maculaire compliquant la DMLA apporte une amélioration anatomique sans gain significatif d'acuité visuelle. La réalisation d'une étude prospective multicentrique comparant la chirurgie aux autres modalités thérapeutiques (déplacement pneumatique, monothérapie d'injections intravitréennes d'anti-VEGF) permettrait d'en préciser les indications et d'en évaluer le gain fonctionnel en terme d'acuité visuelle mais également de champ visuel.

Mots clés : hématome maculaire, dégénérescence maculaire liée à l'âge, DMLA, vitrectomie, rtPA, traitement chirurgical

ABSTRACT

Purpose : Submacular hemorrhage (SMH) is a rare complication of age related macular degeneration (AMD). Management and treatment might be different between clinicians and countries. To assess functional and anatomical response of submacular hemorrhages to surgical procedure combining pars plana vitrectomy with subretinal rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) co-application, intravitreal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) and intravitreal gas tamponade.

Methods : Retrospective multicentric case series including 50 patients with SMH due to exudative AMD who underwent the surgical procedure described above. The diameter of SMH and its relation with retinal pigment epithelium were obtained on optical coherence tomography (OCT). Best corrected visual acuity (BCVA) improvement was measured at 1, 3, 6, 12 months and at the final postoperative visit. Anatomical success of the surgery was determined with measure of central retinal thickness (CRT) at 1, 3, 6 and 12 months and with evaluation of complete hemorrhage displacement away from the fovea on color fundus photographs at 1 month postoperative visit. Complications and preoperative initial characteristics of patients were also collected.

Results : We didn't observe significant difference between BCVA at baseline (1,83 LogMAR) and BCVA at 3 (1,71 LogMAR ; $p=0,506$), 6 (1,69 LogMAR ; $p=0,790$) and 12 months (1,86 LogMAR ; $p=0,964$) postoperative visits. Complete displacement of SMH was obtained in 50,9% cases. We found significant improvement between CRT at baseline (1286 μ m) and CRT at 3 (419,6; $p<0,0001$), 6 (406,9; $p<0,0001$) and 12 months (354,4 ; $p<0,0001$). We observed 16 recurrence of initial hemorrhage, 5 intravitreal hemorrhages, 1 bilateralization, 7 retinal detachment and 1 endophthalmitis.

Conclusion : Vitrectomy with subretinal rtPA co-application was found to be effective for displacement and reduction of CRT in the SMH of AMD but there was no significant improvement of BCVA at 12 months postoperatively. Prospective multicentric study comparing efficacy of this surgical procedure with other alternative therapeutics (pneumatic displacement and intravitreal anti-VEGF monotherapy) might be helpful for management of this disease.

Keywords : Submacular hemorrhage, AMD, Macular degeneration, vitrectomy, rtPA, surgical treatment

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Informatique et Libertés

CRT : Central Retinal Thickness : Epaisseur rétinienne centrale

C2F6 : Hexafluoroéthane

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

DP : Diamètre papillaire

EPR : Epithélium Pigmentaire Rétinien

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

HTA : Hypertension artérielle

IS/OS: Ligne de jonction entre les segments internes et externes des photorécepteurs

IVT : Injection intravitréenne

LogMAR : Logarithme de l'Angle Minimal de Résolution

MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

OCT : Tomographie à Cohérence Optique

rtPA : Recombinant tissue Plasminogen Activator

SF6 : Hexafluorure de soufre

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VPC : Vasculopathie polypoïdale choroïdienne

INTRODUCTION

L'hématome maculaire est défini par l'accumulation de sang sous la macula. Le saignement peut-être sous-rétinien (sous la rétine externe), sous-épithélial (sous l'épithélium pigmentaire rétinien) ou mixte (à la fois sous-rétinien et sous-épithélial). Les étiologies des hématomes maculaires sont dominées par la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative, la vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) et les macroanévrismes artériels réiniens, mais bien d'autres étiologies telles que la myopie forte, les néovascularisations choroïdiennes secondaires, les traumatismes graves du globe oculaire ou les tumeurs (notamment vasculaires) de la choroïde ou de la rétine peuvent se compliquer d'un hématome maculaire. L'incidence des hématomes maculaires compliquant la DMLA est estimée entre 0,01% et 20% [1 – 2 – 3]. Le pronostic de récupération visuelle est en général pauvre [4 – 5] et dépend en grande partie de l'étiologie causale, de l'acuité visuelle initiale et du délai d'évolution des symptômes [5 – 6 – 7]. En raison de la grande toxicité de l'hématome sur la rétine externe, il est nécessaire que le traitement de ce dernier soit le plus précoce possible. Parmi les différentes options thérapeutiques, la chirurgie combinant une vitrectomie postérieure à une fibrinolyse médicamenteuse du caillot par injection sous-rétinienne de recombinaut tissut-type plasminogen activator (rtPA), un déplacement pneumatique de l'hématome liquéfié par tamponnement au gaz et un traitement de la néovascularisation choroïdienne par injection intravitréenne (IVT) d'anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) a démontré son efficacité sur la récupération visuelle et anatomique [8 – 9 – 10 – 11 – 12] pour les patients atteints d'hématome maculaire compliquant la DMLA. Cependant, le caractère invasif de ce traitement pour une population généralement fragile (grand âge, comorbidités, traitements anticoagulants) ainsi que ses potentiels effets secondaires sévères tels que le décollement de rétine ont poussé les cliniciens à explorer d'autres options thérapeutiques moins lourdes. Parmi ces options thérapeutiques on peut citer le déplacement pneumatique (déplacement de

l'hématome par une injection intravitréenne de gaz expansif) en association à une injection intravitréenne de rtPA et la monothérapie par injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF seules. Il semble cependant que la chirurgie reste le traitement de référence pour les hématomes maculaires massifs ou compliqués d'emblée d'hémorragie intravitréenne [13].

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'efficacité anatomique et fonctionnelle à long terme d'une chirurgie combinant une vitrectomie postérieure, une fibrinolyse médicamenteuse par injection sous-rétinienne de rtPA, un déplacement pneumatique par tamponnement au gaz et un traitement de la néovascularisation choroïdienne par anti-VEGF chez les patients atteints d'un hématome maculaire compliquant une DMLA exsudative.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude rétrospective multicentrique a été réalisée dans 4 centres de la région Grand-Ouest de la France (CHU de Tours, CHU de Nantes, CHU de Poitiers et Centre Rétine Anjou d'Angers). Notre étude était conforme aux recommandations éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Les données médicales informatisées étaient traitées confidentiellement après anonymisation dans un fichier Excel, en accord avec la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le recueil de données a été déclaré auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous la référence 2020_005.

Le critère d'inclusion était un hématome maculaire d'au moins 1,5 diamètre papillaire (DP) touchant la fovéa, survenu depuis moins de 15 jours, compliquant une DMLA exsudative et traité chirurgicalement entre Janvier 2012 à Janvier 2019 par la procédure combinant une vitrectomie postérieure, une injection sous-rétinienne de rtPA, un tamponnement gazeux et une injection intravitréenne d'anti-VEGF. Le suivi minimum était de 12 mois à dater de l'intervention chirurgicale.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants: les hématomes maculaires évoluant depuis plus de 15 jours, les hématomes maculaires secondaires à une autre pathologie que la DMLA (vasculopathie polypoïdale choroïdienne, macroanévrisme artériel rétinien, rétinopathie diabétique proliférante, néovascularisation choroïdienne d'origine inflammatoire, traumatique ou compliquant une myopie forte), les hématomes extra-fovéolaires et les hématomes maculaires ayant déjà bénéficié d'une prise en charge thérapeutique (déplacement pneumatique, monothérapie anti-VEGF).

Les patients dont le suivi était inférieur à 12 mois (décès, perdus de vue) ont été exclus des analyses statistiques.

Diagnostic :

Le diagnostic d'hématome maculaire a été établi en pré-opératoire à partir de rétinophotographies couleur du fond d'œil et par tomographie à cohérence optique (OCT) (Spectralis; Heidelberg, Allemagne et Triton; Topcon, Japon). Le diagnostic de DMLA reposait sur un faisceau d'arguments associant l'âge du patient, les antécédents personnels de DMLA, un aspect typique de DMLA à l'examen du fond d'œil adelphe (drusens, altérations de l'épithélium pigmentaire maculaire, atrophie géographique maculaire ou néovascularisation choroïdienne maculaire), la mise en évidence d'une néovascularisation maculaire à l'angiographie fluorescéinique et au vert d'infracyanine en post-opératoire et sur l'absence d'une autre cause plus évidente pouvant expliquer l'hématome (macroanévrisme, polypes, rétinopathie diabétique proliférante...).

Caractéristiques initiales de la population :

Les facteurs préopératoires recueillis concernaient l'âge, le sexe, la latéralité de l'hématome, la présence d'un traitement anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire, l'hypertension artérielle, le statut cristallinien et la durée d'évolution des symptômes. Nous avons consigné le délai entre l'apparition des symptômes et la réalisation de la chirurgie. Les antécédents personnels de DMLA et d'injections intravitréennes d'anti-VEGF, le nombre d'injections d'anti-VEGF dans l'œil atteint avant la survenue de l'hématome ainsi que le délai entre l'hématome et la dernière injection intravitréenne d'anti-VEGF ont également été relevés.

Procédure chirurgicale :

Tous les patients ont bénéficié d'une procédure chirurgicale combinant une vitrectomie postérieure, une injection sous-rétinienne de rtPA (125µg/ml), un tamponnement gazeux et une injection intravitréenne de 0,05ml d'anti-VEGF. Il existait des différences sur les modalités chirurgicales entre les opérateurs des différents centres étudiés telles que le mode de délivrance

du rtPA (sous-rétinien seul ou sous-rétinien + intravitréen), le volume de rtPA injecté, le type de gaz utilisé pour le tamponnement (C2F6 ou SF6), la durée du positionnement post-opératoire ou encore le type d'anti-VEGF injecté (bêvacizumab, ranibizumab ou aflibercept).

Critères de jugement :

L'efficacité fonctionnelle de la chirurgie a été évaluée par mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois de l'intervention (critère de jugement principal). L'acuité visuelle décimale a été mesurée sur l'échelle de Monoyer ou l'échelle de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) et convertie en logarithme de l'angle minimum de résolution (LogMAR) pour l'analyse statistique. Les acuités visuelles équivalentes à « Compte Les Doigts », « Voit La Main Bouger » et « Perception Lumineuse » ont été converties respectivement en 2,6 ; 2,9 et 3,2 LogMAR [14]. Nous avons également relevé la MAVC à 1, 3 et 6 mois post-opératoire ainsi que la dernière MAVC connue supérieure à 12 mois post-chirurgie (critères secondaires de jugement).

L'efficacité anatomique de la chirurgie (critère secondaire de jugement) a été déterminée sur l'OCT par évaluation de l'épaisseur rétinienne centrale (CRT) à 1, 3, 6 et 12 mois de l'intervention et par évaluation du déplacement de l'hématome à 1 mois de la chirurgie. La description anatomique initiale de l'hématome a été réalisée par le même observateur par lecture de la rétinophotographie du fond d'œil et de l'OCT pré-opératoires suivant la classification proposée par Bopp [15] (tableau 1) : diamètre (en diamètre papillaire), profondeur (sous-rétinien versus sous-épithélial) et hauteur du caillot (μm). La hauteur maximale du caillot était définie comme la distance séparant la limitante interne du complexe membrane de Bruch – épithélium pigmentaire et était déterminée à l'OCT sur la section pour laquelle l'hématome était le plus haut (illustration 1). Si la hauteur maximale de l'hématome dépassait les capacités de visualisation à l'OCT, nous avons choisi la coupe pour laquelle la hauteur maximale était

mesurable. Le diamètre maximal de l'hématome était mesuré sur la rétinophotographie couleur et exprimé en diamètres papillaires (DP). Le déplacement complet de l'hématome était évalué sur l'OCT à 1 mois de l'intervention et défini par l'absence de caillot résiduel dans les 500 µm centraux correspondant à la fovéa.

Enfin, nous avons recueillis les complications survenues au cours du suivi (critère secondaire de jugement). Les complications répertoriées étaient la récurrence de l'hématome, l'hémorragie intravitréenne, la bilatéralisation de l'hématome, le décollement de rétine, le trou maculaire et l'endophtalmie.

Analyses statistiques :

Les données quantitatives ont été exprimées en moyennes et en écart-types. Les données qualitatives ont été exprimées en pourcentages. La distribution normale des variables quantitatives a été testée pour chaque variable à l'aide du test de normalité d'Agostino et de Pearson. Le test des rangs signés appariés de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les acuités visuelles ainsi que les épaisseurs réiniennes centrales pré- et postopératoires. La recherche de facteurs de corrélation entre les variables quantitatives préopératoires et l'acuité visuelle à 12 mois post-opératoire a été réalisée par un test paramétrique de corrélation de Spearman. Un test de Student a été réalisé pour comparer l'acuité visuelle à 12 mois entre les différents groupes pour les variables catégorielles. Un test de Mann-Whitney (variables non-paramétriques) ou un test de Student (variables paramétriques) ont été réalisés pour comparer les variables quantitatives entre les deux groupes lors de l'analyse en sous-groupe. Le seuil de significativité retenu était de 0,05. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé au moyen du logiciel GraphPad Prism version 8.00 (GraphPad Software, La Jolla California).

Tableau 1. Classification anatomique des hématomes compliquant la DMLA selon Bopp

Diamètre de l'hématome (en diamètre papillaire)	
D 0	Pas d'hémorragie visible
D 1	Hémorragie ponctiforme
D 2	Hématome <1 DP
D 3	Hématome 1-2 DP
D 4	Hématome ≥ 2DP ne dépassant pas les arcades vasculaires
D 5	Hématome massif dépassant les arcades vasculaires
Ex	Hématome extra-fovéolaire
Localisation par rapport à l'épithélium pigmentaire	
Sous-RET	Hématome sous-rétinien
Sous-EPR	Hématome sous-épithélial
Hauteur de l'hématome	
P1	Hématome plat ≤ 500 µm
P2	Soulèvement rétinien moyen de 500 – 1000 µm
P3	Soulèvement rétinien sévère de > 1000 µm

DP : diamètre papillaire

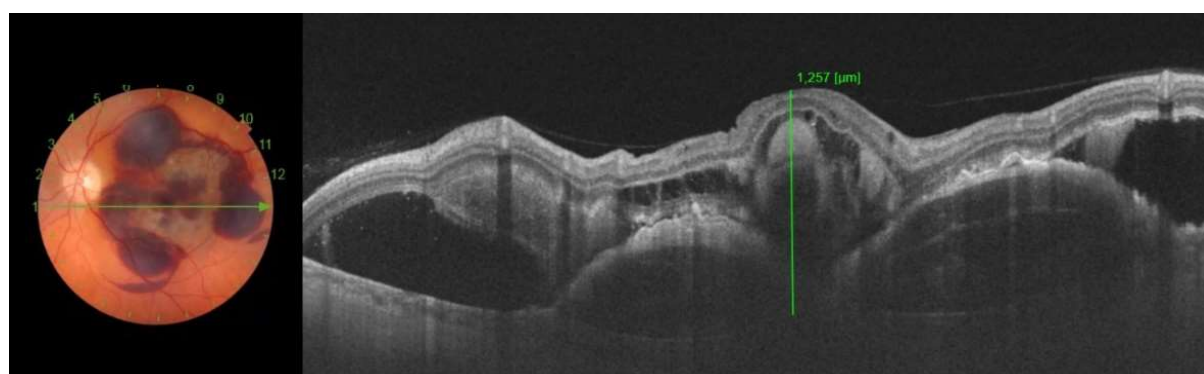


Illustration 1. Mesure de la hauteur maximale de l'hématome sur l'OCT

RESULTATS

Caractéristiques initiales des patients :

Les caractéristiques initiales de la population sont résumées dans le tableau 2. Au total 50 patients (51 yeux) ont été inclus dans notre étude avec une nette prédominance féminine. L'âge moyen au moment du diagnostic était de $82,5 \pm 7,5$ ans. La moitié des patients étaient pseudophakes. Un tiers des patients étaient traités par anticoagulant et il en est de même pour les antiagrégants plaquettaires. La durée de suivi moyenne était de $27,7 \pm 17,2$ mois.

La durée d'évolution moyenne des symptômes et le délai de prise en charge chirurgical moyen étaient respectivement de $4,8 \pm 4,0$ et de $8,1 \pm 4,7$ jours. Près de deux tiers des patients étaient suivi pour une DMLA avant la survenue de l'hématome. Parmi ces patients, les deux tiers avaient été traités par anti-VEGF pour une forme néovasculaire de DMLA sur l'œil atteint par l'hématome. Le délai moyen entre la dernière IVT d'anti-VEGF et le diagnostic d'hématome maculaire était de $7,6 \pm 12$ mois.

L'acuité visuelle initiale moyenne de l'œil atteint par l'hématome au moment du diagnostic était de $1,83 \pm 0,95$ LogMAR. La plupart des hématomes (92,2%) étaient de volumineux hématomes excédant 2 DP de diamètre dont 39% d'hématomes massifs débordant les arcades vasculaires du pôle postérieur. Le diamètre moyen initial était de $4,5 \pm 1,2$ DP. Un tiers (30%) des hématomes étaient de localisation purement sous-rétinienne et 70% (n=36) présentaient une localisation mixte sous-rétinienne et sous-épithéliale. Nous n'avons retrouvé aucun hématome purement sous-épithélial. La majorité des hématomes (72,6%) présentaient une hauteur maximale $> 1000\mu\text{m}$.

Tableau 2. Caractéristiques de la population

Population	
Nombre de patients inclus / yeux	50 / 51
Age moyen (ans)	82,5 ± 7,5
Homme/Femme	18 (36%) / 32 (64%)
Phake / Pseudophake,	24 (47%) / 28 (53%)
Anticoagulants / Antiagrégants	17 (34%) / 13 (26%)
HTA,	32 (64%)
DMLA connue	35 (69%)
Atrophique	10
Exsudative	25
DMLA découverte suite à l'hématome	16 (31%)
Nombre de patients traités par IVT d'anti-VEGF avant l'hématome	25 (50%)
Nombre moyen d'IVT préopératoires	12 ± 10
Délai moyen entre la dernière IVT et la survenue de l'hématome (mois)	7,6 ± 12,0
Caractéristiques initiales	
Durée d'évolution des symptômes (jours)	4,8 ± 4,0
Délai de prise en charge (jours)	9,1 ± 4,7
Diamètre de l'hématome	
Diamètre moyen (µm / DP)	6813 ± 1880 / 4,5 ± 1,2
<2DP (D3)	4 (7,8%)
>2DP (D4 – D5)	47 (92,2%)
Hématome massif (D5)	20 (39%)
Hauteur de l'hématome	
<1000µm (P1 – P2)	14 (27,4%)
>1000µm (P3)	37 (72,6%)
Sous-rétinien /Sous-EPR	15 (30%) / 36 (70%)
Suivi	
Durée du suivi (mois)	27,7 ± 17,2
Nombre d'IVT d'anti-VEGF postopératoires	9,3 ± 9,5

DP : diamètre papillaire ; EPR : épithélium pigmentaire rétinien ; IVT : injection intravitréenne

Efficacité fonctionnelle :

La MAVC moyenne à 12 mois de l'intervention était de $1,86 \pm 1,00$ LogMAR. Nous n'avons pas mis en évidence d'amélioration significative de l'acuité visuelle au cours du suivi entre la présentation initiale et l'examen à 12 mois ($p=0,964$). Il en est de même pour la comparaison entre l'acuité visuelle initiale et les acuités visuelles à 1, 3 et 6 mois (tableau 3) (figure 1).

Efficacité anatomique :

Un déplacement complet de l'hématome a été observé chez 50,9% ($n=26$) des patients. Il existait une amélioration significative de l'épaisseur rétinienne centrale initiale et ce dès le premier mois post-opératoire ($p<0,0001$) (tableau 3) (figure 2).

Tableau 3. Efficacité fonctionnelle et anatomique

Efficacité fonctionnelle	
Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) (LogMAR)	
Initiale	$1,83 \pm 0,95$
M1	$1,75 \pm 1,05$
M3	$1,71 \pm 0,10$
M6	$1,69 \pm 1,06$
M12 ($n=50$)	$1,86 \pm 1,00$
Dernière MAVC connue >12mois ($n = 45$)	$1,86 \pm 1,05$
Dernière MAVC connue >24mois ($n = 23$)	$1,92 \pm 1,06$
MAVC initiale vs M1	$p=0,557$
MAVC initiale vs M3	$p=0,506$
MAVC initiale vs M6	$p=0,790$
MAVC initiale vs M12	$p=0,964$
Efficacité anatomique	
Déplacement complet n (%)	26 (50,9%)
Epaisseur rétinienne centrale (CRT) (μm)	
Initiale	$1286 \pm 409,5$
M1	$477,8 \pm 268,2$
M3	$419,6 \pm 298,1$
M6	$406,9 \pm 260,4$
M12	$354,4 \pm 258,0$
CRT initiale vs M1	$p<0,0001^*$
CRT initiale vs M3	$p<0,0001^*$
CRT initiale vs M6	$p<0,0001^*$
CRT initiale vs M12	$p<0,0001^*$

*statistiquement significatif (test des rangs signés appariés de Wilcoxon ; $p<0,005$)

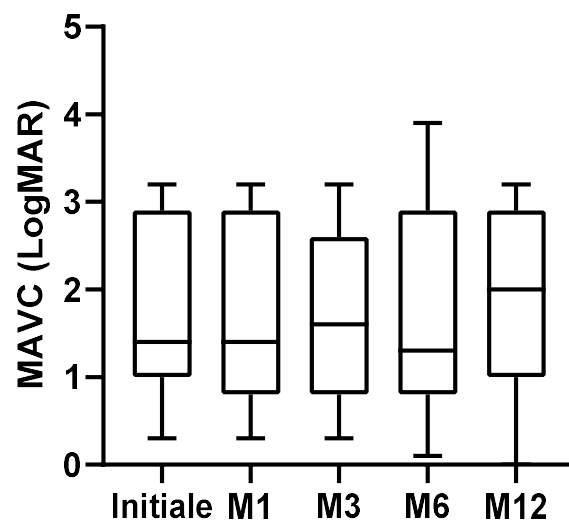


Figure 1. Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours du suivi

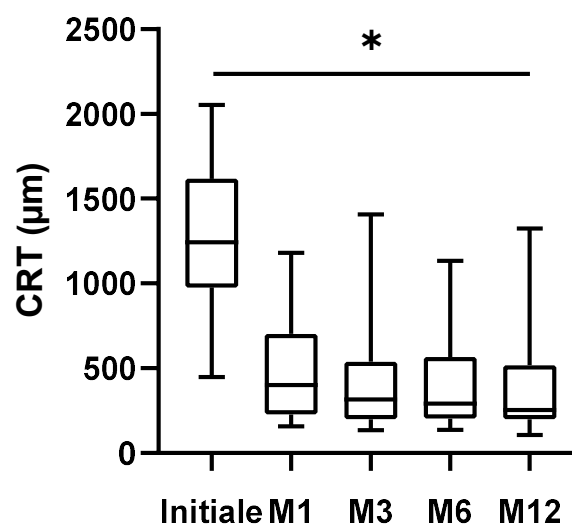


Figure 2. Evolution de l'épaisseur rétinienne centrale (CRT) au cours du suivi

Facteurs influençant l'acuité visuelle à 12 mois :

L'ensemble des facteurs influençant l'acuité visuelle à 12mois de l'intervention est résumé dans le tableau 4. Nous avons mis en évidence une corrélation significativement positive entre l'acuité visuelle à 12 mois et l'acuité visuelle initiale ($r = 0,297$; $p = 0,034$) (figure 3). De plus, nous avons retrouvé une corrélation significativement négative entre l'acuité visuelle à 12 mois et le nombre d'IVT postopératoires d'anti-VEGF ($r = -0,545$; $p=0,0001$) (figure 4). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation statistiquement significative entre l'acuité visuelle à 12 mois et la durée d'évolution des symptômes. Les caractéristiques initiales des patients (sexe, le statut cristallinien, traitement anticoagulant...) n'ont pas influencé l'évolution de l'acuité visuelle à 12mois de manière statistiquement significative. Il en était de même pour les caractéristiques anatomiques initiales des hématomes (diamètre, hauteur et localisation par rapport à l'épithélium pigmentaire).

Tableau 4. Facteurs influençant l'acuité visuelle a 12 mois

Population	
Age	$p = 0,666$; $r = 0,06$
Sexe	$p = 0,996$
Statut cristallinien	$p = 0,592$
Anticoagulants	$p = 0,071$
Antiagrégants	$p = 0,854$
HTA	$p = 0,921$
Antécédents de DMLA	$p = 0,925$
Nombre d'IVT d'anti-VEGF avant survenue de l'hématome	$p = 0,720$; $r = -0,081$
Caractéristiques initiales	
Durée d'évolution des symptômes (jours)	$p = 0,455$; $r = -0,110$
Acuité visuelle initiale	$p = 0,034$; $r = 0,297^*$
Diamètre de l'hématome (<2DP vs >2DP)	$p = 0,574$
Hauteur de l'hématome (<1000 vs >1000 μ m)	$p = 0,328$
Sous-rétinien vs sous-EPR	$p = 0,927$
Suivi	
IVT d'anti-VEGF post-opératoires	$p = 0,0001$; $r = -0,545^*$

*statistiquement significatif (test de corrélation de Spearman ; $p < 0,005$; $r =$ coefficient de corrélation)

Comparaison par t test de Student pour les variables catégorielles

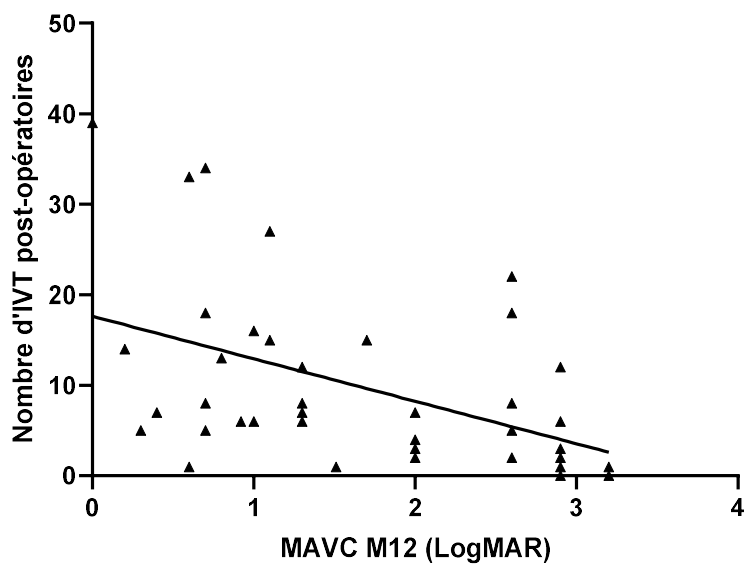


Figure 3. Corrélation (Spearman) entre le nombre d'IVT post-opératoires et la meilleure acuité visuelle corrigée à 12mois de l'intervention. $p = 0,0001$; $r = -0,545$.

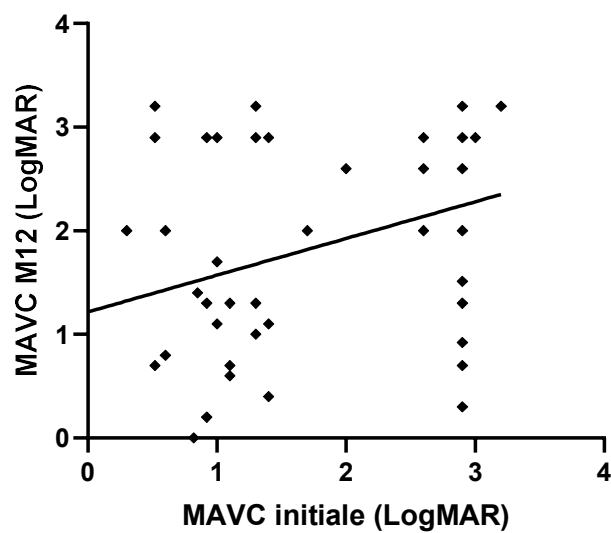


Figure 4. Corrélation (Spearman) entre l'acuité visuelle initiale et la meilleure acuité visuelle corrigée à 12mois de l'intervention. $p = 0,034$; $r = 0,297$.

Complications :

Les complications postopératoires sont consignées dans le tableau 5. Parmi les patients inclus, un tiers (31,4%) ont présenté une récurrence de leur hématome en post-opératoire. Le délai moyen de récurrence après la chirurgie était de 3,9 (0,4 – 14,4) mois. Un patient a bilatéralisé son hématome au cours du suivi. Le taux d'hémorragies intravitréennes postopératoires était de 9,8% (n=5). Le taux de décollements de rétine post-opératoires était de 13,7% (n=7). Un patient a présenté une endophtalmie post-opératoire. Nous n'avons pas retrouvé de trou maculaire au cours du suivi.

Tableau 5. Complications

	n (%)	Délai de survenue (mois)
Récurrence	16 (31,4%)	3,9 (0,4 – 14,4)
Hémorragie intravitréenne	5 (9,8%)	1,0 (0,03 – 2,20)
Bilatéralisation	1 (1,90%)	7,6
Décollement de rétine	7 (13,7%)	3,9 (1,13 – 11,6)
Trou maculaire	0	-
Endophtalmie	1 (1,90%)	0,8

Analyse en sous-groupe :

Les résultats de l'analyse en sous-groupes sont résumés dans le tableau 6. Concernant l'acuité visuelle initiale et l'acuité visuelle à 12 mois de l'intervention, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les patients traités par anticoagulants et/ou antiagrégants et les patients naïfs de ce type de traitement. Il en est de même concernant l'épaisseur rétinienne centrale initiale, l'épaisseur rétinienne centrale à 12mois et le diamètre initial de l'hématome. Nous n'avons pas non plus mis en évidence de différence concernant la survenue de complications post-opératoires, en particulier les complications hémorragiques (récurrence, hémorragie intravitréenne et bilatéralisation) avec des taux de survenue similaires entre les deux groupes.

Tableau 6. Analyse en sous-groupe

	Anticoagulation / antiagrégation (n=29)	Pas de traitement (n=22)	p
Acuité visuelle			
MAVC initiale (LogMAR)	1,94 ± 1,02	1,69 ± 0,87	p = 0,301
MAVC M12 (LogMAR)	2,08 ± 0,97	1,59 ± 1,01	p = 0,071
Caractéristiques anatomiques			
Diamètre moyen (DP)	4,7 ± 1,3	4,4 ± 1,3	p = 0,436
<2DP	2 (7%)	2 (9%)	
≥ 2DP ne dépassant par les arcades	16 (55%)	11 (50%)	
Massif	11 (38%)	9 (41%)	
Hauteur			
<1000µm	8 (28%)	6 (27%)	
>1000µm	21 (72%)	16 (73%)	
Localisation par rapport à l'EPR			
Sous-rétinien	9 (31%)	6 (27%)	
Sous-épithélial	20 (69%)	16 (73%)	
Épaisseur rétinienne centrale (CRT)			
CRT initiale (µm)	1319 ± 423	1245 ± 400	p = 0,557
CRT à 12mois (µm)	345 ± 306	367 ± 184	p = 0,312
Déplacement complet	17 (59%)	9 (41%)	
Complications			
Récidive	8 (28%)	8 (36%)	
Hémorragie intravitréenne	3 (10%)	2 (9%)	
Bilatéralisation	0	1 (5%)	
Décollement de rétine	3 (10%)	3 (14%)	
Endophtalmie	1 (3%)	0	
Trou maculaire	0	0	

Variables paramétriques = t test de Student ; variables non-paramétriques = test de Mann-Whitney ; seuil de significativité p<0,05

DISCUSSION

Notre étude se distingue des autres études dans le domaine par son caractère multicentrique et constitue à l'heure actuelle la plus grande série rétrospective française d'hématomes maculaires secondaires à une DMLA traités chirurgicalement.

La technique chirurgicale que nous avons évaluée a été proposée pour la première fois comme traitement des hématomes maculaires par Lewis et al en 1994 [16].

Efficacité fonctionnelle :

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'amélioration significative entre l'acuité visuelle initiale et l'acuité visuelle à 12 mois de la chirurgie. L'efficacité fonctionnelle du déplacement chirurgical de l'hématome est débattue dans la littérature. Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la chirurgie sur la récupération visuelle après un hématome maculaire [9 – 10 – 11]. Parmi les études démontrant un bénéfice de la chirurgie sur la récupération visuelle on peut citer l'étude de Traumer et al [9] portant sur une série rétrospective de 132 yeux qui retrouve une amélioration significative de l'acuité visuelle à 12 mois de la chirurgie (acuité visuelle moyenne initiale de 1,6 LogMAR contre 1,3 LogMAR à 12mois ; $p=0,0001$) avec un déplacement complet de l'hématome obtenu dans plus de 90% des cas pour un diamètre moyen de l'hématome de 4,3 DP. A l'inverse, d'autres études ne mettent pas en évidence de bénéfice de la chirurgie sur la récupération visuelle après survenue d'un hématome maculaire [17 -18]. Ces résultats contradictoires de la littérature peuvent en partie s'expliquer par le faible effectif moyen des études ainsi que par leur caractère rétrospectif qui les soumet à un risque important de biais. Si un gain fonctionnel significatif n'est pas constaté dans notre étude, il est important de signaler que nous ne retrouvons pas non-plus d'aggravation de l'acuité visuelle postopératoire dans le temps par rapport à l'acuité visuelle préopératoire. Cela est à confronter à l'évolution naturelle de l'hématome qui évolue vers une dégradation progressive de l'acuité

visuelle chez 80% des patients en l'absence de traitement [6]. Peu d'études ont évalué le bénéfice fonctionnel de la chirurgie sur le champ visuel central et la taille du scotome central séquellaire. Ainsi dans leur étude portant sur 11 patients, Kimura [19] et al retrouvent une amélioration significative de la micropérimétrie à 6 mois de l'intervention. Cependant ces résultats sont obtenus sur des hématomes compliquant une vasculopathie polypoïdale choroïdienne et ne peuvent pas être extrapolés pour les hématomes maculaires compliquant la DMLA. Il serait donc intéressant d'associer à l'avenir la micropérimétrie à la mesure de l'acuité visuelle post-opératoire pour l'évaluation du gain fonctionnel apporté par la chirurgie des hématomes maculaires compliquant la DMLA.

Efficacité anatomique :

Concernant l'amélioration anatomique, nous retrouvons dans notre étude qu'un déplacement complet de l'hématome a été obtenu chez 50,9 % des patients. Ce taux est inférieur à ceux retrouvés dans d'autres études dans lesquelles un déplacement complet est observé dans plus de 80% des cas [9 – 20 – 21]. Nos résultats sont en revanche plus proches de ceux de Garcia et al [18] qui retrouvent un taux de déplacement complet de 63,6% (14/22).

Concernant l'amélioration de l'épaisseur rétinienne centrale, nous retrouvons une amélioration significative de cette dernière et ce dès le premier mois suivant l'intervention. Ce résultat va dans le sens de celui de Berthon et al [12] qui retrouvent une diminution significative de l'épaisseur finale de l'hématome par rapport à l'épaisseur préopératoire ($p < 0,0001$).

Facteurs influençant l'acuité visuelle finale :

Plusieurs études ont identifié des facteurs influençant la récupération de l'acuité visuelle après chirurgie d'un hématome maculaire. S'il semble que les résultats fonctionnels de la chirurgie soient indéniables pour les hématomes survenant sur rétine « saine » [4 – 20] (PCV, macroanévrisme artériel rétinien, contusion du globe oculaire...) il n'en est pas de même pour

les hématomes compliquant une DMLA qui présentent une acuité visuelle finale significativement moins bonne [5 – 22].

La durée d'évolution des symptômes constitue un facteur pronostique important dans la littérature [16 – 22 – 23]. Cela s'explique par la grande toxicité intrinsèque de l'hématome apparaissant dès les premières 24 heures et qui est la résultante d'une toxicité directe du fer érythrocytaire sur le premier neurone rétinien, d'une altération des échanges métaboliques au niveau de la barrière hémato-rétinienne et de lésions tractionnelles sur les segments externes des photorécepteurs par adhésion de ces derniers au caillot qui se contracte au cours du temps [24].

L'acuité visuelle initiale, le diamètre de l'hématome ainsi que la visualisation de la zone de jonction entre les segments internes et externes des photorécepteurs (IS/OS) sur l'OCT préopératoire sont également des facteurs pronostiques retrouvés dans la littérature [22 – 23 – 25 – 26]. Cependant, ces études évaluent souvent des modalités thérapeutiques différentes (déplacement pneumatique) et incluent d'autres étiologies que la DMLA pour certaines d'entre elles (PCV) ce qui limite l'extrapolation aux patients traités chirurgicalement. Dans notre étude, l'acuité visuelle initiale et le nombre d'injections d'anti-VEGF post-opératoires étaient significativement corrélés à l'amélioration de l'acuité visuelle à 12 mois de la chirurgie. Si l'acuité visuelle initiale est un facteur pronostic connu comme décrit plus haut, le nombre d'injections intravitréennes d'anti-VEGF post-opératoires, corrélé de manière négative à l'acuité visuelle en LogMar, est peu décrit dans la littérature. Ainsi, les patients présentant un nombre d'injections élevé en post-opératoire ont une meilleure acuité visuelle à 12 mois de l'intervention que les patients ayant bénéficié de peu d'injections. On retrouve ce résultat dans l'étude de Garcia et al [18] dans laquelle les patients bénéficiant d'un régime d'injections mensuelles postopératoires ont une tendance à une amélioration de l'acuité visuelle plus importante que les patients bénéficiant d'un régime d'injections bimensuelles. Cela peut

s'expliquer par l'action au long court des injections d'anti-VEGF sur la régression de la composante sous-épithéliale de l'hématome inaccessible au rtPA [27]. Cependant, il peut exister un biais de traitement car les patients avec les acuités visuelles les plus basses et/ou ne s'améliorant pas au bout de quelques injections voient souvent leur traitement arrêté en raison d'un rapport bénéfice/risque des injections intravitréennes jugé défavorable par les cliniciens. Concernant les caractéristiques anatomiques initiales de l'hématome, nous n'avons pas retrouvé de corrélation statistiquement significative avec l'acuité visuelle à 12 mois. Cela s'explique probablement par l'homogénéité de notre série constituée essentiellement d'hématomes volumineux ainsi que sur le faible effectif de notre étude, qui rendent difficile la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

L'existence d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ne semble pas influencer le pronostic anatomique, fonctionnel et le taux de complications post-opératoires en particulier hémorragiques.

Alternatives à la chirurgie dans la prise en charge des hématomes maculaires :

Parmi les alternatives thérapeutiques à la prise en charge chirurgicale des hématomes maculaires on peut citer le déplacement pneumatique et la monothérapie intravitréenne par anti-VEGF. Dans une série de cas portant sur 104 yeux atteints d'hématomes maculaires traités par déplacement pneumatique (sans injection intravitréenne de tPA associée), Chen et al [28] retrouvent une amélioration de l'acuité visuelle à 12mois >2lignes chez 64 % des patients avec un taux de déplacement complet de 60,6% (n=63). Des résultats similaires sont observés dans l'étude de Fujikawa et al [29] (n=68). Ces résultats positifs sont cependant à mettre en confrontation avec ceux d'études comparant l'efficacité du déplacement pneumatique à la monothérapie par injections intravitréennes anti-VEGF et dans lesquelles on ne retrouve pas de différence statistiquement significative sur l'acuité visuelle finale [30 – 31 – 32]. La

monothérapie par injection intravitréennes d'anti-VEGF utilisée seule dans le traitement des hématomas maculaires compliquant la DMLA ou la PCV a également démontré son efficacité anatomique et fonctionnelle dans l'étude de Kim et al portant sur 49 patients avec une amélioration significative de l'acuité visuelle finale ($p=0,012$) avec un gain d'acuité visuelle à la dernière visite ≥ 3 lignes chez 57,1% des patients. Enfin, parmi les études comparant les 3 modalités thérapeutiques, on peut citer l'étude de Kang et al [33] portant sur une série rétrospective de 48 yeux atteints d'hématomas maculaires compliquant une PCV, dans laquelle il n'est pas mis en évidence de différence significative sur l'acuité visuelle à 24 mois bien qu'un déplacement complet de l'hématome soit obtenu de manière plus rapide avec la technique chirurgicale et le déplacement pneumatique.

Complications :

Dans notre étude nous retrouvons un taux de récurrence, d'hémorragie intravitréenne et de décollement de rétine de respectivement 31% (16), 9,8% (5) et 13,7% (7). Ces taux sont supérieurs à ceux retrouvés par Traumer et al [9] qui retrouvent 20,4% (27/132) de récurrences, 1,5% (2/132) d'hémorragie intravitréenne et 2,2% (3/132) de décollement de rétine. Il semble cependant que ces taux de complications soient supérieurs à ceux retrouvés pour les hématomas maculaires pris en charge par déplacement pneumatique [23 – 32]. Ainsi, dans leur étude portant sur 104 patients, Chen et al [28] retrouvent seulement 0,08% ($n=8$) d'hémorragies intravitréennes, 0,03% ($n=3$) de décollement de rétine et aucune récurrence. Ce taux de complication inférieur pourrait s'expliquer par le caractère moins invasif de la procédure de déplacement pneumatique par rapport à la procédure chirurgicale davantage pourvoyeuse de lésions iatrogènes (rétinotomie, injection trop brutale de rtPA sous la rétine, saignement sur les trocards de vitrectomie...).

Une des hypothèses permettant d'expliquer en partie le pronostic péjoratif des hématomas maculaires opérés serait la toxicité rétinienne directe du rtPA. En effet, plusieurs études réalisées in vivo chez l'animal ont montré une toxicité directe sur la rétine externe et ce, même à faible posologie [34 – 35 – 36]. Cette toxicité pourrait être liée à la L-arginine qui constitue le vecteur de délivrance du rtPA dans les préparations commerciales de type alteplase (Actilyse®) et qui a démontré sa toxicité rétinienne en administration isolée chez le lapin [36]. Chez l'humain, Chen et al [37] ont démontré une toxicité de l'altéplase pour des doses cumulatives supérieures à 50µg, se manifestant par des remaniements pigmentaires, de l'atrophie et une diminution des amplitudes associée à un allongement des temps implicites sur l'électrorétinogramme photopique et scotopique.

Notre étude présente plusieurs limites incluant son caractère rétrospectif, le faible effectif découlant de la rareté de cette pathologie ainsi que plusieurs biais de sélection potentiels. En effet, nous constatons une certaine homogénéité entre les différents centres dans les caractéristiques anatomiques des hématomas opérés. Ainsi, dans notre étude nous n'avons pas dénombré de petits hématomas tant au niveau du diamètre que de la hauteur maximale. De plus, l'acuité visuelle initiale était très faible (>LogMAR 1,0) dans la majorité des cas, les chirurgiens préférant opérer les hématomas les plus graves mais dont le pronostic de récupération visuelle est probablement moindre. Il est également à noter une hétérogénéité dans les pratiques chirurgicales entre les différents opérateurs. Si tous les patients ont bien bénéficié d'une vitrectomie postérieure, le mode d'administration du rtPA, le type de tamponnement gazeux utilisé et la durée du positionnement face vers le bas pouvaient varier entre les différents opérateurs de même que le régime d'administration des injections intravitréennes d'anti-VEGF en post-opératoire et le type d'anti-VEGF utilisé. La description des hématomas à l'OCT a été faite par un seul opérateur sur des images parfois de moindre qualité en raison des difficultés inhérentes à la réalisation des clichés d'imagerie chez des patients ayant fréquemment une

impossibilité de fixation, des troubles des milieux (cataracte, hémorragie intravitréenne) ou en raison du fort masquage des structures sous-rétiniennes par l'hématome ce qui peut être une source d'erreur concernant la mesure de la hauteur maximale et pour l'identification des hémorragies sous l'épithélium pigmentaire.

CONCLUSION

La procédure chirurgicale combinant une vitrectomie postérieure, une fibrinolyse par injection sous-rétinienne de rtPA, un tamponnement gazeux et une injection intravitréenne peropératoire d'anti-VEGF dans le traitement des hématomas maculaire compliquant une DMLA apporte une amélioration anatomique significative sans gain d'acuité visuelle. Néanmoins, ce traitement garde toute sa place au regard de l'évolution naturelle très défavorable des hématomas maculaires [6] tant sur le plan de l'acuité visuelle que de la taille du scotome central séquellaire. Le taux de complications de cette technique n'étant pas négligeable et la population touchée étant constituée de patients très âgés avec des comorbidités, il convient donc pour le clinicien de peser individuellement le rapport bénéfice-risque de l'intervention en accord avec le patient. Une étude prospective randomisée comparant l'efficacité et le taux de complications de la chirurgie par rapport au déplacement pneumatique et à la monothérapie anti-VEGF permettrait de choisir entre ces différentes alternatives thérapeutiques. Il serait également intéressant d'évaluer le bénéfice de cette chirurgie sur le champ visuel central en micropérimétrie afin de déterminer de manière plus complète le gain fonctionnel apporté aux patients au-delà de la seule mesure de l'acuité visuelle.

RÉFÉRENCES

- [1] Moon, S. W., Oh, J., Yu, H. G., Cho, H. Y. & Song, S. J. Incidence and risk factors for macular hemorrhage following intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* **29**, 556–559 (2013).
- [2] Abraham, P., Yue, H. & Wilson, L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am. J. Ophthalmol.* **150**, 315-324.e1 (2010).
- [3] Tano, Y., Ohji, M. & EXTEND-I Study Group. Long-term efficacy and safety of ranibizumab administered pro re nata in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration in the EXTEND-I study. *Acta Ophthalmol* **89**, 208–217 (2011).
- [4] Bennett, S. R., Folk, J. C., Blodi, C. F. & Klugman, M. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am. J. Ophthalmol.* **109**, 33–37 (1990).
- [5] Kunavisarut, P. *et al.* Submacular Hemorrhage: Visual Outcomes and Prognostic Factors. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* **7**, 109–113 (2018).
- [6] Scupola, A., Coscas, G., Soubrane, G. & Balestrazzi, E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* **213**, 97–102 (1999).
- [7] Chang, Y. S., Kim, J. H., Kim, J. W., Kim, C. G. & Lee, D. W. Development of Submacular Hemorrhage in Neovascular Age-related Macular Degeneration: Influence on Visual Prognosis in a Clinical Setting. *Korean J Ophthalmol* **32**, 361–368 (2018).

- [8] Fassbender, J. M., Sherman, M. P., Barr, C. C. & Schaal, S. Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 Treatment Modalities. *Retina (Philadelphia, Pa.)* **36**, 1860–1865 (2016).
- [9] Treumer, F., Wienand, S., Purtskhvanidze, K., Roider, 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.* **255**, 1115–1123 (2017).
- [10] Waizel, M. *et al.* Efficacy of Vitrectomy Combined with Subretinal Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Subretinal versus Subpigment Epithelial versus Combined Hemorrhages. *Ophthalmologica* **236**, 123–132 (2016).
- [11] Boiché, M., Angioi-Duprez, K., Conart, J.-B. & Berrod, J.-P. [Treatment of hematomas in age related macular degeneration by vitrectomy and subretinal injection of r-tPA: Preliminary results (French translation of the article)]. *J Fr Ophtalmol* **43**, 43–50 (2020).
- [12] Berthon, C., Rousseau, E. & Chiambaretta, F. [Treatment of submacular hematoma by vitrectomy, subretinal injection of rtPA and gaseous tamponade: A single-center retrospective observational study]. *J Fr Ophtalmol* **43**, 417–426 (2020).
- [13] Stanescu-Segall, D., Balta, F. & Jackson, T. L. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* **61**, 18–32 (2016).
- [14] Hauptert, C. L. *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.* **131**, 208–215 (2001).

- [15] Bopp, S. [Subretinal hemorrhage. Natural course and staging]. *Ophthalmologie* **109**, 635–643 (2012).
- [16] Lewis, H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am. J. Ophthalmol.* **118**, 559–568 (1994).
- [17] Fleissig, E., Barak, A., Goldstein, M., Loewenstein, A. & Schwartz, S. Massive subretinal and subretinal pigment epithelial hemorrhage displacement with perfluorocarbon liquid using a two-step vitrectomy technique. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **255**, 1341–1347 (2017).
- [18] Garcia, D. *et al.* Follow-up after surgery for hemorrhagic AMD. *J Fr Ophtalmol* **39**, 661–667 (2016).
- [19] Kimura, S. *et al.* Retinal sensitivity after displacement of submacular hemorrhage due to polypoidal choroidal vasculopathy: effectiveness and safety of subretinal tissue plasminogen activator. *Jpn. J. Ophthalmol.* **61**, 472–478 (2017).
- [20] Inoue, M. *et al.* Subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator for submacular hemorrhage associated with ruptured retinal arterial macroaneurysm. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **253**, 1663–1669 (2015).
- [21] Novelli, F. J. D., Preti, R. C., Monteiro, M. L. R., Nóbrega, M. J. & Takahashi, W. Y. A New Method of Subretinal Injection of Tissue Plasminogen Activator and Air in Patients With Submacular Hemorrhage. *Retina (Philadelphia, Pa.)* **37**, 1607–1611 (2017).
- [22] Bae, K., Cho, G. E., Yoon, J. M. & Kang, S. W. Optical Coherence Tomographic Features and Prognosis of Pneumatic Displacement for Submacular Hemorrhage. *PLoS One* **11**, (2016).
- [23] Sobolewska, B., Utebey, E., Bartz-Schmidt, K. U. & Tatar, O. 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* **30**, 567–572 (2014).

[24] Glatt, H. & Machemer, R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am. J. Ophthalmol.* **94**, 762–773 (1982).

[25] Kitagawa, Y., Shimada, H., Mori, R., Tanaka, K. & Yuzawa, M. Intravitreal Tissue Plasminogen Activator, Ranibizumab, and Gas Injection for Submacular Hemorrhage in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology* **123**, 1278–1286 (2016).

[26] Hirashima, T. *et al.* Optical coherence tomography findings and surgical outcomes of tissue plasminogen activator-assisted vitrectomy for submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa.)* **35**, 1969–1978 (2015).

[27] de Jong, J. H. *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 (Philadelphia, Pa.)* **36**, 914–925 (2016).

[28] Chen, C. Y. *et al.* Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas. *Retina (Philadelphia, Pa.)* **27**, 321–328 (2007).

[29] Fujikawa, M. *et al.* Comparison of pneumatic displacement for submacular hemorrhages with gas alone and gas plus tissue plasminogen activator. *Retina (Philadelphia, Pa.)* **33**, 1908–1914 (2013).

[30] Hesgaard, H. B., Torkashvand, M. & la Cour, M. Failure to detect an effect of pneumatic displacement in the management of submacular haemorrhage secondary to age-related macular degeneration: a retrospective case series. *Acta Ophthalmol* **90**, e498-500 (2012).

- [31] Cho, H. J. *et al.* Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa.)* **35**, 205–212 (2015).
- [32] Shin, J. Y., Lee, J.-M. & Byeon, S. H. Anti-vascular endothelial growth factor with or without pneumatic displacement for submacular hemorrhage. *Am. J. Ophthalmol.* **159**, 904-914.e1 (2015).
- [33] Kang, H. G. *et al.* Long-term visual outcomes for treatment of submacular haemorrhage secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **46**, 916–925 (2018).
- [34] Hrach, C. J. *et al.* Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eyes. *Arch. Ophthalmol.* **118**, 659–663 (2000).
- [35] Irvine, W. D., Johnson, M. W., Hernandez, E. & Olsen, K. R. Retinal toxicity of human tissue plasminogen activator in vitrectomized rabbit eyes. *Arch. Ophthalmol.* **109**, 718–722 (1991).
- [36] Rowley, S. A., Vijayasekaran, S., Yu, P. K., McAllister, I. L. & Yu, D.-Y. Retinal toxicity of intravitreal tenecteplase in the rabbit. *Br J Ophthalmol* **88**, 573–578 (2004).
- [37] Chen, S.-N. *et al.* Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator: case report and literature review. *Ophthalmology* **110**, 704–708 (2003).

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop followed by a long, horizontal stroke that tapers to a point.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le**