

## Prise en charge de l'Hémorragie Sous-Fovéolaire

### Contexte

L'hémorragie sous-rétinienne est une complication sévère de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA exsudative) dans laquelle le sang de la circulation rétinienne ou choroïdienne s'accumule sous la rétine neurosensorielle, provoquant une perte d'acuité visuelle sévère lorsque la fovéa est impliquée.<sup>1</sup>

Au cours de la dernière décennie, un certain nombre de rapports ont démontré des résultats positifs avec différents traitements, incluant les injections d'anti-VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor), le déplacement pneumatique (DP), la vitrectomie, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) intravitréen ou sous-rétinien, et diverses combinaisons de ces traitements. Malgré tout, il y avait toujours un manque de consensus parmi les spécialistes vitréo-rétiens sur l'approche optimale pour la prise en charge des patients atteints d'hémorragie sous-fovéolaire.

Ce point de vue donne des considérations cliniques et des recommandations d'experts sur la définition, l'imagerie et le traitement de l'hémorragie sous-fovéolaire dans la DMLA exsudative.

Approuvé par la Vision Academy  
en mai 2021.

Date de révision : Mai 2023

### Point de vue

#### 1. Définition

Il y a à ce jour un manque de recommandation concernant le traitement de l'hémorragie sous-fovéolaire en fonction de la taille et de l'épaisseur. Les hémorragies sous-rétiennes sont souvent classées par taille :



- Petite – mesurant au moins un diamètre de disque (DD) mais plus petite que 4 DDs<sup>1</sup>
- Moyenne – mesurant au moins 4 DDs mais ne s'étendant pas au-delà des arcades vasculaires en temporal<sup>1</sup>
- Grande – s'étendant au-delà des arcades vasculaires en temporal mais pas au-delà de l'équateur<sup>2</sup>
- Massive – s'étendant au-delà de l'équateur dans au moins deux quadrants<sup>2,3</sup>

Des hémorragies sous-fovéolaires "épaisses" (mesurant habituellement >500 µm d'épaisseur) sont définies comme la présence de sang sous la fovéa provoquant une élévation évidente de la rétine avec opacification de l'EPR à l'examen du fond d'œil.<sup>1,4</sup> Alors que de nombreux cliniciens préconisent le traitement des hémorragies extrafovéolaires ou sous-fovéolaires "minces" avec une monothérapie d'anti-VEGF,<sup>5</sup> plusieurs études ont démontré de mauvais résultats visuels pour des hémorragies sous-fovéolaires plus grandes ou plus épaisses.<sup>3,6</sup> Néanmoins, ces dernières deviennent de plus en plus rares dans la pratique clinique en raison de l'amélioration de l'accès aux traitements à un stade précoce de la manifestation de l'hémorragie.

#### 2. Imagerie

La photographie couleur du fond d'œil, l'autofluorescence du fond d'œil et la tomographie par cohérence optique (OCT) dans le domaine spectral, y compris l'utilisation de modes d'imagerie en profondeur augmentée, sont des outils importants pour localiser l'hémorragie dans les couches de la rétine afin de dissocier la présence de sang sous la rétine versus sous l'EPR, et de quantifier objectivement la taille de l'hémorragie.<sup>1</sup> Bien que l'angiographie à la fluorescéine puisse être limitée par le masquage du sang sous-rétinien, l'angiographie au vert d'indocyanine (ICGA) peut être une méthode plus pratique pour la visualisation des hémorragies.<sup>1</sup> Cela peut être particulièrement vrai dans les populations où la vasculopathie choroïdienne polypoïdale (VPC) est très répandue parce que la lumière infrarouge utilisée dans l'ICGA a une pénétration élevée à travers l'EPR et le sang.<sup>1</sup>



**La Vision Academy recommande l'imagerie multimodale notamment l'OCT. Ces examens permettront de préciser la localisation de l'hématome (en avant ou pas de l'EP) et de déterminer plusieurs facteurs prédictifs d'une hémorragie sous-fovéolaire, incluant la taille, l'épaisseur et l'origine de l'hémorragie, afin de guider le choix du traitement.**<sup>2,6-8</sup>



Consensus complet



Variations d'opinion

## Références

1. Stanescu-Segall D, Balta F et Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: a synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18–32.
2. Yiu G et Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 213–222.
3. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV *et al.* Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588–1594.
4. Chang W, Garg SJ, Maturi R *et al.* Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 157 (6): 1250–1257.
5. Steel DHW et Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051–1057.
6. Scupola A, Coscas G, Soubbrane G *et al.* Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97–102.
7. Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K *et al.* Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1829–1833.
8. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L *et al.* Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (3): 159–165.
9. Shin K-H, Lee TG, Kim JH *et al.* The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369–376.
10. Kim KH, Kim JH, Chang YS *et al.* Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (5): 315–324.
11. Liu EM, Rajagopal R, Smith BT *et al.* Management of large submacular hemorrhages due to exudative AMD utilizing pars plana vitrectomy, subretinal tissue plasminogen activator, and gas insertion compared with antivascular endothelial growth factor alone. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1: 34–40.
12. Cho HJ, Koh KM, Kim JH *et al.* Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 35 (2): 205–212.
13. de Silva SR et Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C<sub>3</sub>F<sub>6</sub>, and an anti-VEGF agent. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 952–957.
14. 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 (7): 929–935.
15. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K *et al.* The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of tPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (6): 1115–1123.
16. Karamitsos A, Papastavrou V, Ivanova T *et al.* Management of acute submacular hemorrhage using intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas: a case series. *SAGE Open Med Case Rep* 2020; 8: 2050313X20970337.
17. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC *et al.* Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: comparison of 3 treatment modalities. *Retina* 2016; 36 (10): 1860–1865.
18. Klettner A, Grotelüschen S, Treumer F *et al.* Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (tPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (6): 864–869.
19. Klettner A, Puls S, Treumer F *et al.* Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 875–881.
20. Dumitrescu-Dragan A et Elgohary M. Outcome of submacular haemorrhage (SMH) displacement and drainage following injection of intravitreal tissue plasminogen activator (tPA). Poster présenté lors de la 15e réunion annuelle de l'European Vitreoretinal Society, Venise, Italie, 12-14 septembre 2015.
21. Gabrielle PH *et al.* *Ophthalmology* 2023 [epub avant impression] <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.04.014>.
22. NIH U.S. National Library of Medicine. Vitrectomy, Subretinal Tissue Plasminogen Activator (TPA) and Intravitreal Gas for Submacular Haemorrhage Secondary to Exudative (Wet) Age-related Macular Degeneration (TIGER). (TIGER). Disponible sur : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04663750?term=Age-related+Macular+Degeneration+%28TIGER%29&draw=2&rank=1>. Consulté en avril 2021.



Consensus complet



Variations d'opinion

## 3. Traitements

Sur la base d'une recherche bibliographique approfondie, la Vision Academy a formulé les recommandations suivantes pour le traitement de l'hémorragie sous-fovéolaire dans la DMLA exsudative.

**Pour minimiser le risque de dommages irréversibles de la rétine, la Vision Academy recommande l'initiation rapide d'un traitement anti-VEGF dans toutes les hémorragies sous-fovéolaires dans la DMLA exsudative, ainsi que pour les PCV. Une surveillance rigoureuse devra être mise en place avec un traitement continu d'anti-VEGF afin de minimiser les risques de saignements intercurrents ou autres complications. Quelle que soit l'option thérapeutique retenue, les anti-VEGF seront proposés dans tous les cas. Les hémorragies sous fovéolaires localisés exclusivement sous l'EP sont traitées par des injections d'anti-VEGF seuls.**



A ce jour, la plupart des rapports sur les traitements anti-VEGF des hémorragies sous-fovéolaires dans la DMLA exsudative provenaient d'études comparatives non randomisées ou de petites tailles, rétrospectives, non contrôlées faisant état de résultats visuels positifs avec un anti-VEGF en monothérapie<sup>9-11</sup> et combiné avec le tPA, DP et/ou une chirurgie.<sup>12-16</sup> Des améliorations visuelles significatives observées pour des yeux avec une bonne acuité visuelle de base et une courte durée d'hémorragie démontrent l'importance de l'initiation précoce d'un traitement anti-VEGF<sup>9</sup>; cependant, la petite taille des échantillons, les différences dans les caractéristiques à la baseline, les critères d'inclusion et les régimes de traitement rendent difficile la comparaison des études existantes sur les traitements anti-VEGF. Le traitement doit être effectué dans les 2 semaines mais de préférence dans la semaine suivant la survenue de l'hémorragie.

**Les principales options thérapeutiques sont actuellement, outre les anti-VEGF systématiquement injectés : 1) le DP associé à une injection intravitréenne de tPA ; 2) la vitrectomie associée à une injection sous rétinienne de tPA, un tamponnement par gaz. La Vision Academy recommande le tPA intravitréen avec DP pour les hémorragies sous-fovéolaires moyennes, grandes ou épaisses chez les patients ayant une mauvaise vision de base (<20/200), à la discrétion du médecin.**



Des données convaincantes ont démontré des résultats visuels favorables avec le tPA intravitréen en combinaison avec le DP (avec et sans vitrectomie) par rapport au DP seul pour le traitement de l'hémorragie sous-rétinienne.<sup>17</sup> Bien qu'une hémorragie sous-EPR associée à une hémorragie sous-rétinienne impliquant la fovéa n'empêche pas l'utilisation de DP ou de la vitrectomie, la localisation et la taille de l'hémorragie sous-EPR peut influencer sur la décision d'effectuer ces procédures.

**La Vision Academy recommande une intervention chirurgicale uniquement pour les hémorragies sous-rétiniennes graves, déterminées par l'épaisseur et la localisation.**



Des données convaincantes suggèrent que la vitrectomie pars plana (PPV) en association avec le tPA sous-rétinien et le DP pourraient offrir une option plus efficace que la monothérapie anti-VEGF pour le traitement des patients présentant des hémorragies épaisses ou importantes et une mauvaise acuité visuelle initiale.<sup>4,11</sup> Cependant, sans études prospectives adéquates, il n'est pas possible d'établir des comparaisons entre la chirurgie et d'autres modalités de traitement en raison de la variation probable des techniques chirurgicales entre les rapports.

## Autres considérations

Une étude in vitro a évalué les activités anti-angiogéniques des anti-VEGF lorsqu'ils sont appliqués conjointement avec le tPA ou la plasmine. Aucune inhibition de l'activité anti-angiogénique n'a été observée in vitro avec l'aflibercept, le ranibizumab ou le bévacizumab lorsqu'ils étaient appliqués conjointement à des concentrations cliniques de plasmine,<sup>18,19</sup> ni dans une petite série de cas rétrospectifs de patients atteints d'hémorragie sous-maculaire due à une DMLA exsudative.<sup>20</sup>



L'étude STAR vient de montrer que la vitrectomie n'est pas supérieure au DP dans une étude randomisée. Il reste certainement à préciser les cas qui pourraient être associés à une meilleure récupération avec l'option chirurgicale.<sup>21</sup> Par ailleurs, l'étude TIGER (NCT04663750), un essai contrôlé randomisé de supériorité de phase III, pan-européen, masqué, évalue l'efficacité du traitement anti-VEGF seul par rapport au PPV en combinaison avec le tPA sous-rétinien (n=210), et fournira des données complémentaires précieuses évaluant l'efficacité des anti-VEGF seuls.<sup>22</sup>