

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 189

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Neurologie

par

Cécile PRETERRE
née le 10/02/1987 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 20 Mai 2016

**PLACE DES NEUROLOGUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OCCLUSION DE L'ARTÈRE
CENTRALE DE LA RÉTINE A LA PHASE AIGUË**

Président : Monsieur le Professeur Pascal Derkinderen

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Benoît Guillon

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur Pascal Derkinderen

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Benoît Guillon

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Michel Weber

Monsieur le Professeur Philippe Damier

Monsieur le Docteur Pierre Lebranchu

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Benoît GUILLON, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour l'intérêt que tu y as témoigné, et pour la pertinence de tes remarques, mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN, tu me fais l'honneur de présider ce jury de thèse, merci pour ta bienveillance éternelle et ton implication permanente tout au long de ces années d'internat.

A Monsieur Pierre LEBRANCHU, merci pour tout le temps que tu m'as accordé pour discuter de ce travail, ton regard d'ophtalmologiste m'a été d'une aide précieuse.

Monsieur le Professeur Michel VEBER, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Philippe DAMIER, pour avoir accepté de juger ce travail, et pour votre enseignement pendant mon internat, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A l'ensemble des médecins et chefs de clinique du service de neurologie de Nantes et de La Roche sur Yon, à toute l'équipe des explorations fonctionnelles neurologiques du CHU de Nantes, mais aussi aux médecins des services de neuroradiologie, de médecine interne et de Psychiatrie du CHU de Nantes, merci d'avoir participé à ma formation.

Merci à mes co-internes et aux équipes paramédicales du service de neurologie, avec qui c'est un plaisir de travailler au quotidien, dans la bonne humeur et le respect des patients.

A mes parents, votre amour et votre éducation ont permis de me construire, merci de m'avoir si sereinement soutenue pendant ces longues années d'étude. A mon frère et mes sœurs, merci pour votre amour fraternel.

A mes grands parents Jacques, Pierre et Jeannine, qui m'ont fait partager leur passion pour la médecine.

A ma famille, ma belle-famille, mes amis, merci pour votre présence et vos encouragements.

Aux Trompettes de Fallope et au Running Fallope Club, merci pour ces moments de partage musicaux et sportifs.

A toi Akim, merci pour tout. Pour ta présence et ta patience ces dix dernières années, et pour m'apporter du bonheur chaque jour et pour toujours.

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACI : artère carotide interne
ACP : artère ciliaire postérieure
ACR : artère centrale de la rétine
AIT : accident ischémique transitoire
AMM : autorisation de mise sur le marché
ATCD : antécédents
AV : acuité visuelle
AVC : accident vasculaire cérébral
BAV : baisse d'acuité visuelle
CI : contre-indications
CLD : compte les doigts
CRP : protéine C réactive
CV : champ visuel
ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaires
FO : fond d'œil
HIP : hémorragie intra parenchymateuse
IRM : imagerie par résonnance magnétique
IV : intraveineuse
IA : intra-artérielle
NIHSS : National Institute of Health Stroke Score
OACR : occlusion de l'artère centrale de la rétine
OBACR : occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine
TDM : tomodensitométrie
PL : perception lumineuse
PO₂ : pression tissulaire en oxygène
SNC : système nerveux central
tPA : activateur tissulaire du plasminogène
UNV : unité neurovasculaire
VCR : veine centrale de la rétine
VLMB : voit la main bouger

SOMMAIRE

INTRODUCTION	6
1. Considérations anatomiques	6
2. Approche physiopathologique	8
3. Données épidémiologiques	11
4. Outils diagnostiques	12
5. Prise en charge à la phase aiguë	15
6. Notre état des lieux de la prise en charge des OACR	18
7. Rationnel et objectifs de l'étude	19
 ARTICLE DE THESE	20
Abstract, Key Words	21
Introduction	22
Methods	22
Results	23
Discussion	25
Conclusion	27
References	27
 DISCUSSION	30
1. Pourquoi une recanalisation en urgence ?	30
2. Le choix du délai et du mode d'administration	32
3. Fibrinolyser les OACR dans un délai acceptable est possible	34
4. Le risque hémorragique de la fibrinolyse	35
5. Efficacité de la fibrinolyse : problématique de l'évaluation de l'acuité visuelle	37
6. Intérêt du bilan étiologique précoce	42
 CONCLUSION ET PERSPECTIVES	44
LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX	45
ANNEXES	46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69

INTRODUCTION

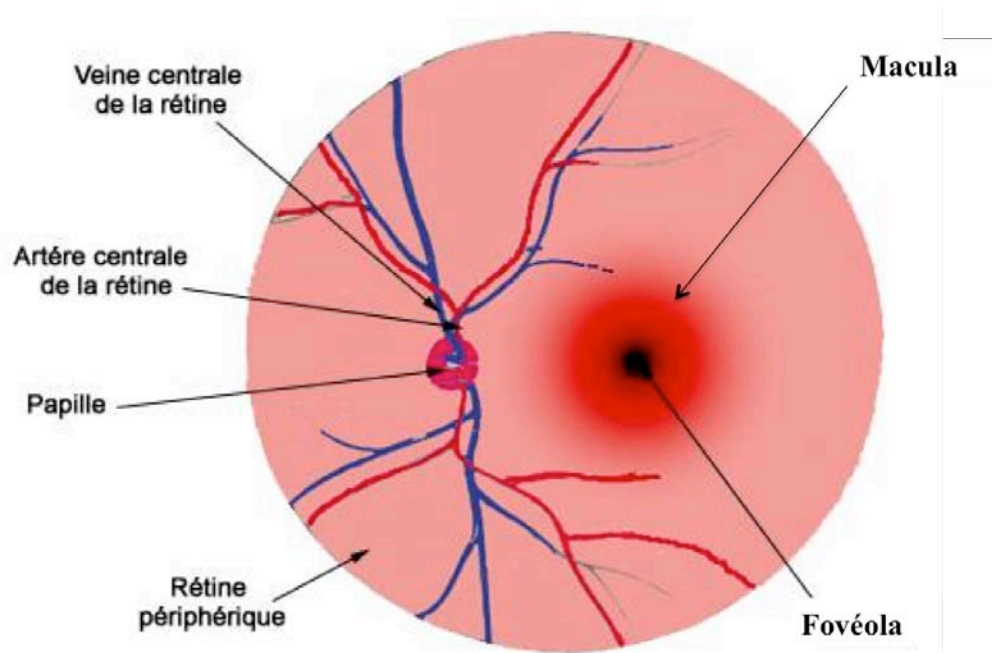
1. Considérations anatomiques

A l'instar du cerveau, la rétine, formée à partir du tube neural, est constituée de neurones et de cellules gliales. Le rôle de ce tissu neurosensoriel est de transmettre les informations visuelles au système nerveux central (SNC). Par sa couche externe, constituée d'un épithélium pigmentaire et de photorécepteurs (cônes et bâtonnets), elle est au contact de la choroïde, membrane nourricière de l'œil. Les couches internes de la rétine sont formées des corps cellulaires (cellules bipolaires et ganglionnaires) et de leurs axones ([figures 1 et 2](#)).

La rétine est vascularisée par deux circulations différentes, issues de l'artère ophtalmique, qui est une branche de l'artère carotide interne (ACI) ou, plus rarement, de l'artère méningée moyenne. La rétine externe est alimentée par les artères ciliaires postérieures (ACP) : il s'agit de la circulation choroïdienne, dont le rôle est primordial dans la vascularisation de la fovéola (constituée principalement de photorécepteurs et dépourvue de cellules ganglionnaires). La circulation rétinienne proprement dite (celle des couches internes de la rétine) est assurée par l'artère centrale de la rétine (ACR). Celle-ci se divise en branches supérieure et inférieure, qui elles-mêmes se divisent en branches temporale et nasale. Cette circulation est de type terminal, sans suppléance artérielle possible en cas d'occlusion. Ainsi une occlusion de l'ACR (OACR) entraîne une ischémie rétinienne au sein des cellules neurosensorielles d'aval, avec pour conséquence une baisse profonde de l'acuité visuelle (AV). L'épargne de la fovéola (d'un point de vue anatomique, mais son fonctionnement peut être altéré) est visible au fond d'œil (FO). L'occlusion d'une branche de l'ACR (OBACR) aura pour conséquence clinique un scotome correspondant à la zone de distribution de l'artériole affectée. Enfin, chez environ 25 % de la population générale, des artères ciliorétiniennes issues des ACP peuvent participer à la vascularisation de la rétine interne. Le plus souvent elles alimentent la région inter-maculo-papillaire (zone particulièrement riche en cônes, essentiels à la vision centrale). Ainsi en cas d'OACR, leur présence et leur préservation peuvent expliquer le tableau clinique de vision tubulaire (Hayreh 2011, Michalinos et al. 2015).

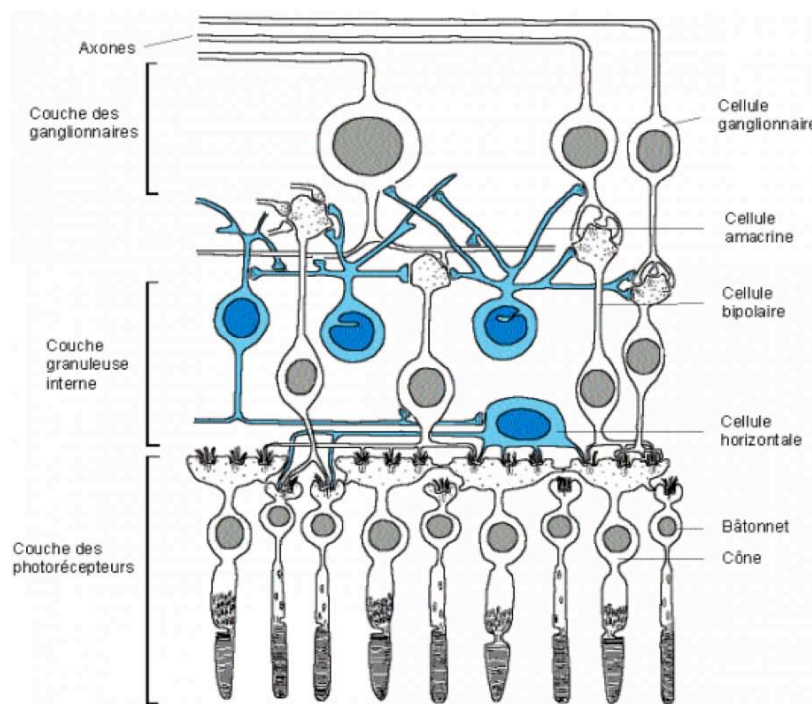
Pour finir, le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine (VCR), qui rejoint la circulation générale par le sinus caverneux.

Figure 1 : Schéma d'un fond d'œil normal.



La rétine centrale comprend la macula (d'aspect physiologiquement jaunâtre) et la fovéa. Celle-ci est centrée par la fovéola, aire avasculaire de 400 μm de diamètre, très mince (absence de couches internes) mais riche en photorécepteurs. La papille optique (zone plus pâle) correspond au lieu de convergence des axones qui constituent le nerf optique. Cette tâche aveugle (absence de photorécepteurs) constitue le carrefour des vaisseaux rétiens.

Figure 2 : Chaîne de transmission de l'information visuelle.



Elle comporte, de l'extérieur vers l'intérieur :

- les cellules photoréceptrices (sensibles à l'influx lumineux) ;
- les cellules bipolaires (équivalent d'interneurones) ;
- les cellules ganglionnaires, dont les axones (fibres optiques) forment le nerf optique.

Ces cellules sont connectées à des cellules d'association (cellules amacriennes notamment) et à des cellules gliales, et constituent la rétine sensorielle.

2. Approche physiopathologique

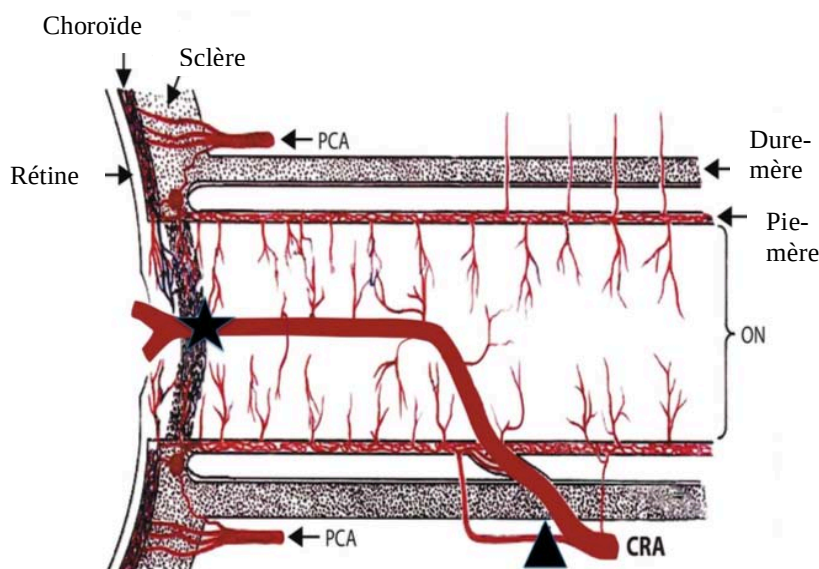
Causes et facteurs de risque

L'OACR est le plus souvent causée par un embole, dont l'origine est carotidienne ou cardiaque. Le thrombus, rarement visible au FO, vient se loger au niveau de la partie la plus étroite de l'ACR, dans sa traversée du fourreau dural du nerf optique, ou bien derrière la lame criblée de la sclère (figure 3). Cet embole peut être constitué de :

- cholestérol (74 %), notamment lors qu'il provient d'un athérome ulcéré de l'ACI ;
- fibrine et plaquettes (15,5 %), d'origine athéromateuse ou cardioembolique ;
- matériel calcique (10,5 %), souvent dans les pathologies valvulaires (Arruga and Sanders 1982).

Des facteurs de risque généraux (thrombophilie) ou locaux (augmentation de la pression intraoculaire, drusen de la tête du nerf optique, boucles vasculaires prépapillaires) peuvent aussi favoriser les OACR (Varma et al. 2013). Enfin, la maladie de Horton doit être évoquée chez le sujet de plus de 50 ans présentant une élévation de la protéine C réactive (CRP), mais l'OACR est dans ce cas rarement isolée (occlusion des ACP et neuropathie optique ischémique antérieure souvent associées) (Hayreh et al. 2009).

Figure 3 : Représentation schématique de l'ACR au niveau de la tête du nerf optique.
D'après Hayreh, Progress in Retinal and Eye Research, 2005.



La partie la plus étroite de l'ACR est indiquée par une tête de flèche. L'étoile montre l'autre région préférentielle de localisation des thrombi, derrière la lame criblée. Il convient de noter ici la présence du réseau anastomotique de capillaires issus des ACP : le « cercle de Zinn ».

Abréviations : PCA, artère ciliaire postérieure ; CRA, artère centrale de la rétine ; ON, nerf optique.

Tolérance rétinienne à l'ischémie

Pour comprendre la physiopathologie de l'OACR, il est primordial de s'intéresser à la tolérance rétinienne à l'ischémie. Comme le SNC, la rétine est un fort consommateur d'oxygène. Ainsi lors d'une ischémie rétinienne aiguë par occlusion artériolaire, la PO₂ tissulaire diminue considérablement entraînant une acidose tissulaire et des lésions anoxiques des cellules neuronales et gliales, à l'origine d'un œdème ischémique des couches internes de la rétine. Les conséquences fonctionnelles sur la perception visuelle sont dramatiques (Tsacopoulos 1979).

Peu d'auteurs se sont intéressés à la tolérance de la rétine à l'ischémie, et ce sont surtout les travaux du Pr Hayreh qui ont apporté des éléments de réponse sur ce sujet ([annexe 1](#)). Ses données électrophysiologiques, morphométriques et histopathologiques sur un modèle animal d'OACR chez de vieux singes hypertendus athéromateux montraient qu'une ischémie qui durait jusqu'à 97 minutes n'avait pas de conséquence lésionnelle. Entre 105 et 240 minutes, s'il existait une circulation résiduelle au sein de la rétine, une récupération partielle était mise en évidence sur les potentiels évoqués visuels. Mais au-delà de 240 minutes d'occlusion artérielle, les lésions étaient massives et irréversibles. S'il existait une grande variabilité interindividuelle, l'atteinte des couches internes de la rétine (notamment des cellules ganglionnaires) était toujours proportionnelle à la durée de l'OACR (Hayreh 1980, Hayreh et al. 2004).

Zone de pénombre

Le silence électrique induit par l'hypoxie (mesuré en électrorétinographie) serait donc réversible au cours des 4 premières heures d'occlusion artérielle. Par conséquent les neurones altérés doivent pouvoir récupérer leurs fonctions si l'ACR est recanalisée dans ce délai.

De façon remarquable, des études animales sur les conséquences d'une occlusion de l'artère sylvienne moyenne ont montré que les neurones situés dans la zone de pénombre pouvaient être sauvés si une reperfusion survenait dans les 6 heures. Plusieurs facteurs participent à la survie de ces neurones, notamment l'existence d'anastomoses lepto-méningées corticales (Jones et al. 1981). Au niveau rétinien, la circulation choroïdienne pourrait elle aussi participer à maintenir une certaine oxygénation des cellules rétiniennes lors

d'une OACR, permettant notamment aux cellules de la rétine périphérique de mieux résister à l'hypoxie (figure 4) (McLeod and Beatty 2015). Par ailleurs le réseau d'anastomoses piales qui existe au niveau de l'ACR dans son trajet au contact du nerf optique pourrait participer à préserver les cellules rétinienne pendant quelques heures (Hayreh 2005). La question de l'existence de zone de pénombre reste aujourd'hui en suspens mais elle est la seule hypothèse expliquant la récupération de certains patients. Seules les cellules localisées dans cette zone pourraient permettre une récupération visuelle à court terme (McLeod and Beatty 2015). Enfin, certains auteurs suggèrent la présence d'une circulation résiduelle au sein de l'ACR chez la plupart des patients, offrant une période de réversibilité des symptômes plus longue que celle des modèles animaux (Augsburger and Magargal 1980, Fraser and Adams 2009).

Figure 4 : Topographie des compartiments de la rétine selon leur oxygénation après une OACR de plus de 2 heures. D'après McLeod et Beatty, *Progress in Retinal and Eye research*, 2015.

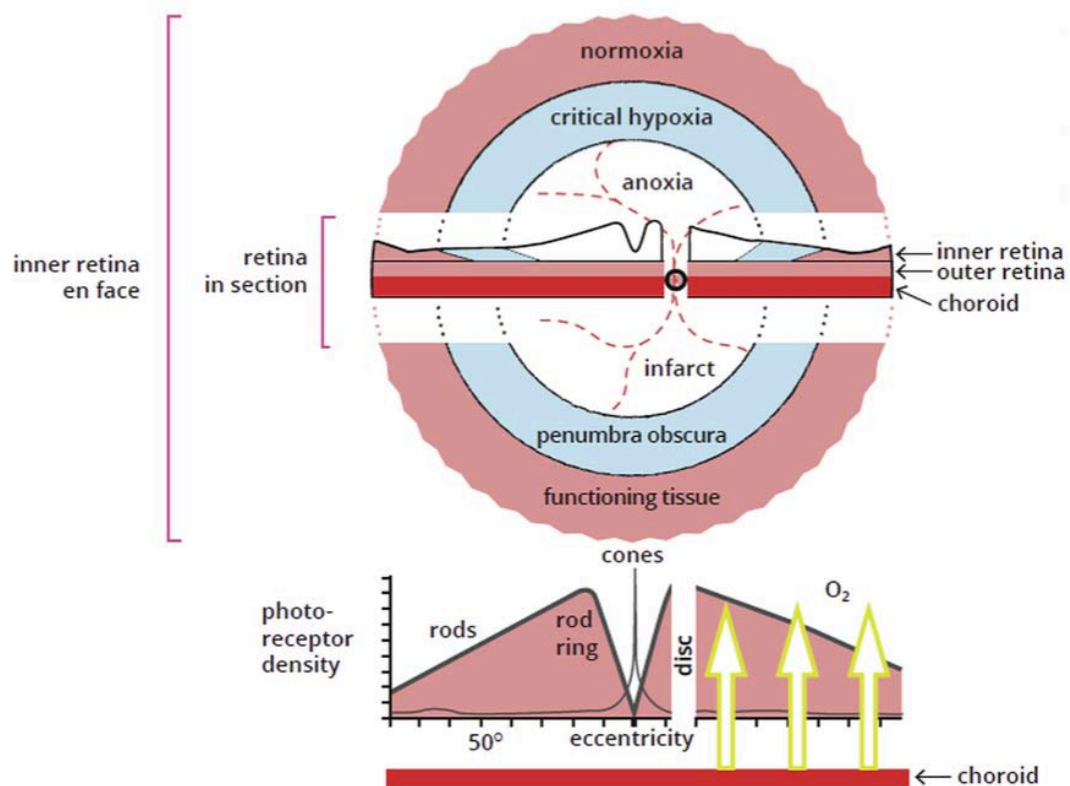


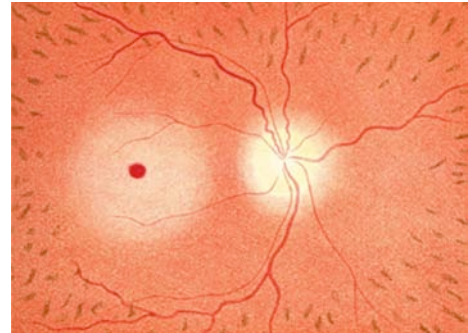
Figure du haut : au centre la zone anoxique infarctée (en blanc), en périphérie la zone encore fonctionnelle (en rose), entre les deux le compartiment hypoxique (en bleu). La zone anoxique étant déjà nécrosée, ce sont les cellules de la zone du compartiment hypoxique qui pourront permettre toute récupération visuelle à court terme.

Figure du bas : la couche externe de la rétine (en rose) est épargnée lors d'une OACR. L'épaisseur des photorécepteurs diminue en périphérie. La circulation choroïdienne apporte de l'oxygène qui, après avoir été extrait par les photorécepteurs, pourrait atteindre les couches internes. On comprend ainsi pourquoi la rétine périphérique résiste mieux à l'hypoxie.

3. Données épidémiologiques

Si ses confrères de l'époque, l'entomologiste français Frédéric Sichel et l'anatomiste berlinois Rudolph Virchow, avaient déjà évoqué la possibilité d'embolies dans l'ACR comme une cause d'amaurose, ce fut le célèbre ophtalmologiste allemand Erneste Von Graefe qui rapporta le premier cas d'OACR chez un patient atteint d'endocardite (Von Gräfe 1859).

Figure 5 : Dessin d'une embolie de l'ACR. D'après Magnus, *Ophthalmoskopischer Atlas*, 1872.



Actuellement l'incidence de l'OACR est estimée entre 1 et 3 pour 100 000 habitants par an, soit une consultation d'ophtalmologie sur 10 000 patients (Brown and Magargal 1982, Rumelt et al. 1999, Leavitt et al. 2011). Elle touche le plus souvent des sujets d'une soixantaine d'années. Le sex ratio est de 2 hommes pour 1 femme. L'atteinte est rarement bilatérale (2 à 7 % des cas). Les OACR transitoires représentent 16 % des OACR (Hayreh and Zimmerman 2005). Le risque de récurrence après une OACR transitoire serait de 1 % par an (Biousse et al. 2007).

Classification des OACR

Le Pr Sohan Singh Hayreh a classé les OACR en 4 catégories :

- **Les OACR non artéritiques permanentes.** Il s'agit de la forme la plus fréquente d'OACR, de mécanisme thromboembolique.
- **Les OACR non artéritiques avec préservation de l'artère ciliorétinienne.** Comme nous l'avons expliqué en début d'introduction le pronostic visuel de ces patients est meilleur.
- **Les OACR non artéritiques transitoires.** Elles peuvent être liées à un embolie spontanément expulsé de l'artère, et partagent alors les mêmes causes que la forme permanente. Elles peuvent être aussi dues à une chute transitoire du débit sanguin (par diminution de la pression artérielle sanguine, augmentation de la pression intraoculaire, ou vasospasme de l'ACR).
- **Les OACR artéritiques.** Elles sont causées par l'artérite gigantomébrale (maladie de Horton) lorsqu'elle touche à la fois les ACP et l'ACR. Elles représentent moins de 5 % des OACR. Du fait de leur mécanisme (et de leur traitement) différent, ce type d'OACR sera exclu de notre étude (Hayreh 2011).

4. Outils diagnostiques

Examen clinique

Le motif de consultation est simple : une baisse d'acuité visuelle (BAV) brutale et profonde, sur un œil blanc et indolore. Dès les premières minutes suivant l'occlusion artérielle, la pupille est en mydriase aréflexive avec un déficit pupillaire afférent relatif. Dans l'OACR l'AV est souvent limitée à une perception lumineuse. Dans une large cohorte prospective de 260 yeux, 80 % des patients avaient une AV initiale $\leq 20/400$ sur l'échelle de Snellen, elle était limitée au mieux à « voit la main bouger » chez 74 % des patients (Hayreh and Zimmerman 2005). Les techniques de mesure de l'AV sont détaillées dans les annexes (annexes 3-5). Les autres pathologies qui peuvent donner une BAV indolore sont l'occlusion de la VCR, le décollement de rétine, l'hémorragie intra-vitréenne, les neuropathies optiques, et les maculopathies aiguës. Toutes ces pathologies ont une traduction particulière au FO.

Examens complémentaires

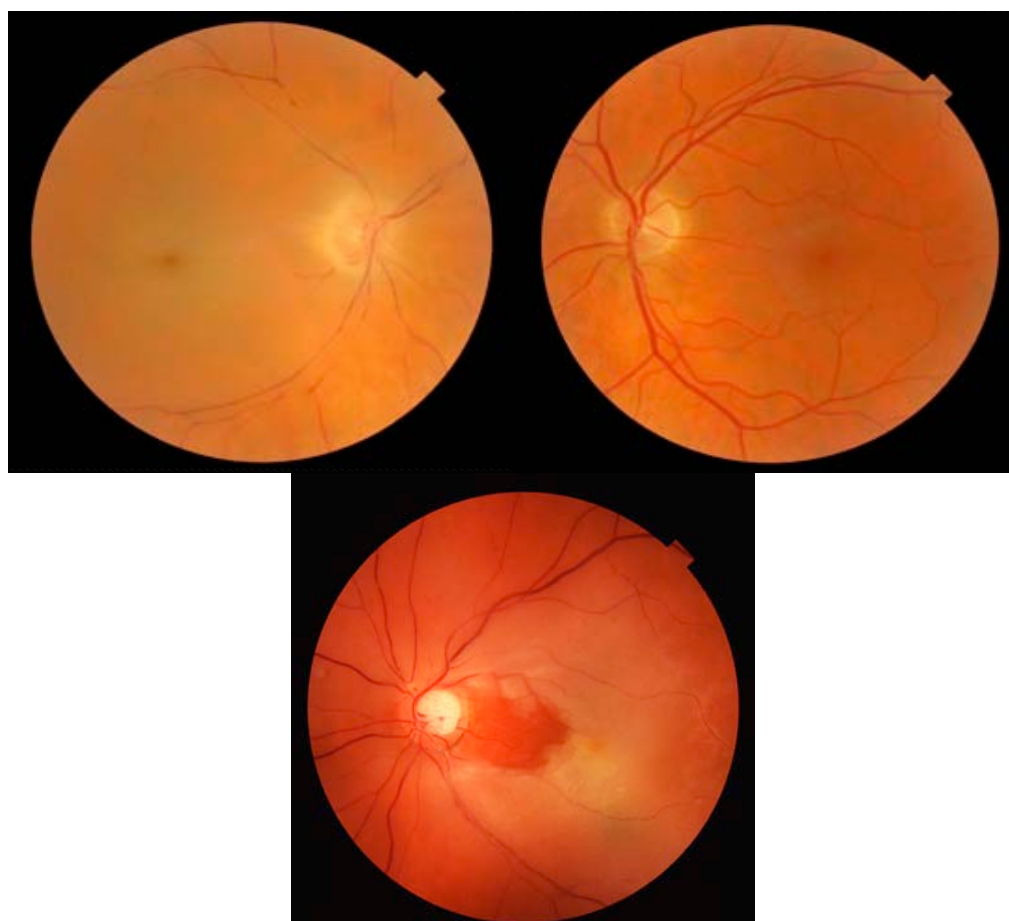
Le FO est donc l'examen clé à réaliser pour poser le diagnostic d'OACR. Les différents signes visibles à l'ophtalmoscopie sont présentés dans le tableau 1 (Hayreh and Zimmerman 2007). Le signe le plus précoce (visible dès les 10 premières minutes) est l'œdème ischémique diffus. Il donne un aspect blanchâtre « laiteux » à la rétine et correspond à l'œdème intracellulaire des couches internes de la rétine. Il est rapidement associé à un rétrécissement généralisé du réseau artériolaire avec parfois une fragmentation de la colonne sanguine. La zone fovéolaire, dépourvue de couches internes, préserve un aspect rouge cerise (*cherry red spot*), lié à la conservation temporaire des photorécepteurs (figure 6). Un embolie intra-artériel est visible chez seulement 20 à 40 % des patients (Brown and Magargal 1982).

Le FO peut être complété par une angiographie à la Fluorescéine, notamment pour objectiver l'occlusion (pas nécessaire au diagnostic). On observe un retard extrême de perfusion du réseau artériolaire rétinien, une réduction du calibre artériel, et un allongement du temps de remplissage artério-veineux supérieur à 11 secondes (figure 7) (Varma et al. 2013). En outre, cet examen permet de voir si la circulation choroïdienne est affectée, ce qui ferait suspecter une maladie de Horton. Enfin, la tomographie de cohérence optique (OCT) peut mettre évidence l'œdème des cellules ganglionnaires, révélé par une hyperréflexivité et un épaissement des couches internes de la rétine (figure 8) (Schmidt et al. 2006).

Tableau 1 : Signes visibles au FO, par ordre de fréquence. D'après Hayreh et Zimmermann, Retina, 2007 (n = 248 yeux).

Signes précoces (7 premiers jours)		Signes tardifs	
Tache rouge cerise	90%	Atrophie optique	91%
Blanchiment du pôle postérieur	58%	Rétrécissement artériolaire	58%
Pâleur papillaire	39%	Collatérales cilio-rétiniennes	18%
Rétrécissement artériolaire	32%	Modifications de l'épithélium pigmentaire de la rétine maculaire	11%
Œdème papillaire	22%		
Fragmentation de l'écoulement sanguin	19%		

Figure 6 : FO d'une OACR permanente non artéritique.



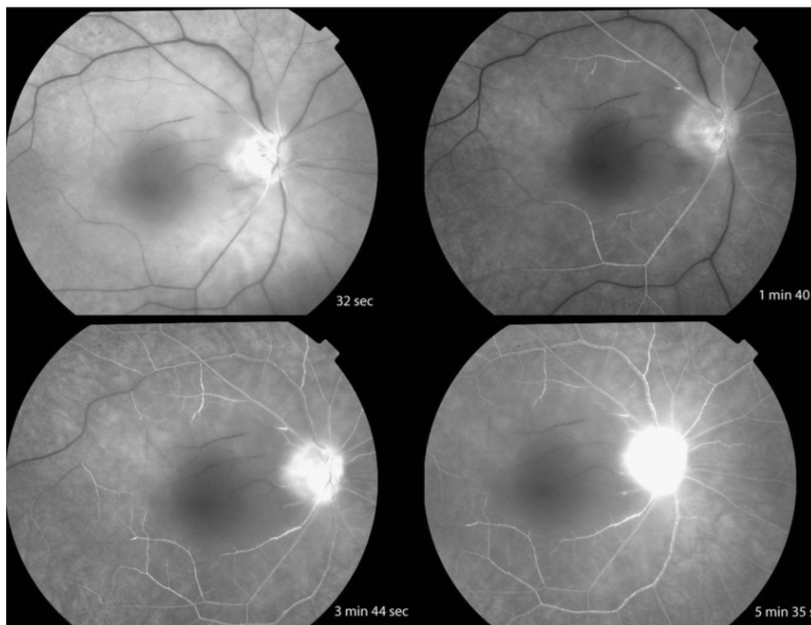
En haut à gauche : FO d'un œil droit atteint d'OACR. Les artères sont grêles, l'œdème blanc ischémique prédomine au pôle postérieur, contrastant avec la tache rouge cerise de la macula.

En haut à droite : FO normal de l'œil gauche du même patient. La rétine saine a une coloration orangée.

En bas : FO d'une OACR gauche avec préservation de l'artère cilio-rétinienne : le territoire inter-maculo-papillaire n'est pas oedématié.

(Dr Pierre Lebranchu, ophtalmologie, CHU de Nantes, France).

Figure 7 : Angiographie à la fluorescéine d'une OACR droite. D'après Varma et al, Eye, 2013.



On observe un ralentissement de la circulation artérielle, objectivé par un retard de perfusion des artères de la rétine à 32 secondes (sec), 1 minute (min) 40 secondes, 3 min 44 sec et 5 min 35 sec sur les images successives.

Malgré un remplissage artériel extrêmement ralenti, il persiste souvent une circulation résiduelle de degré variable selon les patients.

Figure 8 : Tomographie par cohérence optique d'une OACR gauche.

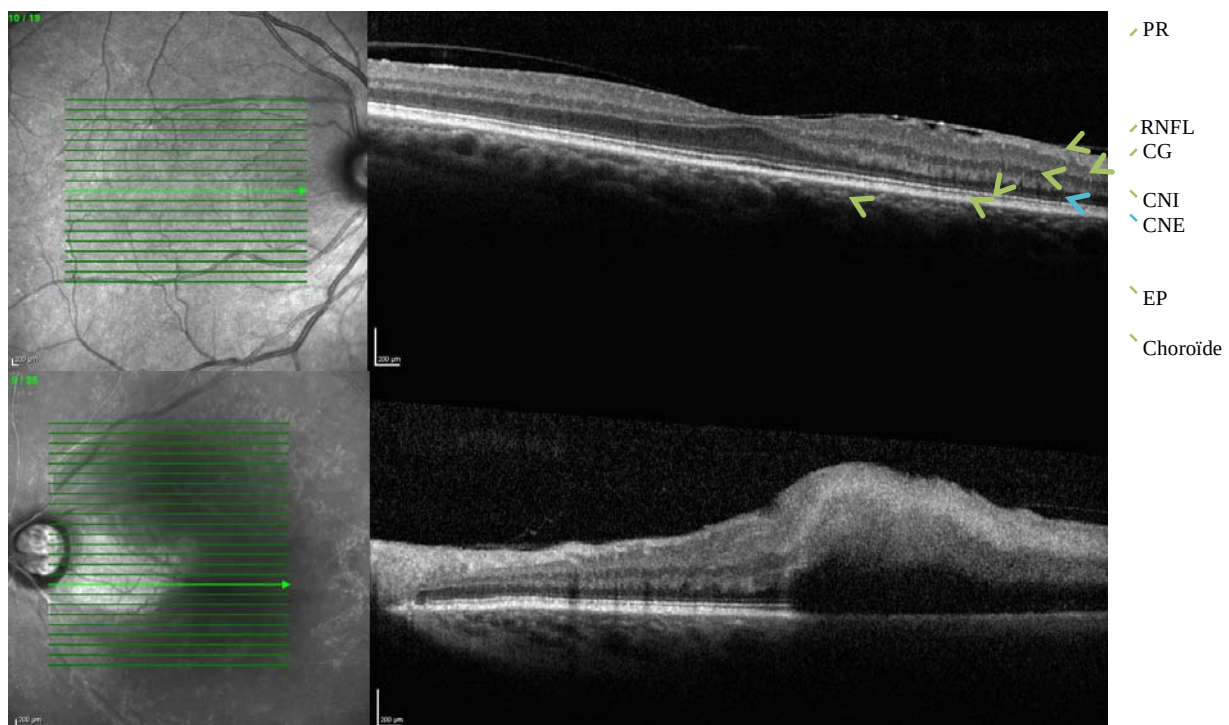


Figure du haut : œil sain controlatéral d'aspect normal, avec individualisation des différentes couches de la rétine, identifiées selon leur degré de réflectivité (plus le tissu est réflectif plus l'image sera blanche). CG, couche des cellules ganglionnaires ; CNE, couche nucléaire externe ; CNI, couche nucléaire interne ; EP, épithélium pigmentaire ; PR, photorécepteurs ; RNFL (*retinal nerve fiber layer*), couche des fibres optiques.

Figure du bas : œdème maculaire ischémique avec hyperréflectivité des couches rétinienne internes. Il s'agit d'un cas avec préservation de l'artère cilio-rétinienne, d'où l'aspect préservé de la région inter-maculo-papillaire.

(Dr Pierre Lebranchu, ophtalmologie, CHU de Nantes, France).

5. Prise en charge à la phase aigüe

L'OACR est une pathologie de très mauvais pronostic, en effet sans traitement la plupart des patients conservent une AV effondrée. Dans la plus grande étude prospective sur l'histoire naturelle de l'OACR (260 yeux), seuls 22 % des patients présentaient une amélioration de leur AV (Hayreh and Zimmerman 2005).

Il n'existe aujourd'hui aucun consensus sur la prise en charge de cette pathologie (Biousse et al. 2007).

Traitements conservateurs

Les différentes techniques développées, plus ou moins invasives, visent à augmenter la perfusion artérielle rétinienne, soit en augmentant l'apport sanguin, soit en diminuant la pression intraoculaire ([tableau 2](#)) (Cugati et al. 2013). Aucun de ces traitements, utilisés seuls ou en association, n'a réellement démontré la preuve de son efficacité, et pas un seul n'a été évalué dans un essai contrôlé randomisé (Atebara et al. 1995, Schmidt et al. 2002, Mueller et al. 2003, Rudkin et al. 2010). Si la perfusion rétinienne a pu être améliorée dans certains cas rapportés, l'AV ne l'était pas forcément. Une récente méta-analyse a retrouvé une amélioration significative de l'AV chez seulement 7,4 % des patients traités avec des traitements conservateurs (Schrag et al. 2015).

Tableau 2 : Traitements « conservateurs » proposés pour l'OACR.

Augmenter l'apport sanguin en oxygène	Pentoxifylline intraveineux, Inhalation de carbogène (95 % d'oxygène, 5 % de dioxyde de carbone), Oxygène hyperbare, Isosorbide dinitrate sublingual.
Réduire la pression intraoculaire	Massages oculaires, Paracentèse de chambre antérieure, Mannitol intraveineux, Acétazolamide intraveineux, Autres anti-glaucomeux.
Réduire l'œdème rétinien	Méthylprednisolone intraveineux*.
Déloger le caillot	Massages oculaires, Embolectomie au laser Nd-YAG**, Vitrectomie.
*Seulement si une maladie de Horton est suspectée. **Nd-YAG : neodymium-doped yttrium aluminium garnet.	

Antithrombotiques

L'OACR non artéritique étant un accident vasculaire du territoire carotidien, son traitement à la phase aiguë pourrait être le même que celui de toute ischémie cérébrale.

Le traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine est proposé, non seulement pour diminuer le risque de récurrence à court terme, mais aussi pour prévenir les complications de l'athérosclérose à long terme (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, Neubauer et al. 2000). Au même titre que les autres traitements conservateurs, aucun essai contrôlé randomisé n'a évalué le bénéfice de l'acide acétylsalicylique dans l'OACR.

Depuis une vingtaine d'années un traitement plus efficace est utilisé en routine dans les infarctus cérébraux : il s'agit de la fibrinolyse. Les thrombolytiques (streptokinase, urokinase et plus récemment l'alteplase, activateur tissulaire recombinant du plasminogène) accélèrent le processus physiologique d'activation du plasminogène au niveau du caillot sanguin afin d'initier la fibrinolyse. Ce traitement est particulièrement efficace dans les infarctus cérébraux, augmentant les chances d'être indépendant d'environ 30 %, au prix d'une augmentation du risque hémorragique de 1.5 à 7 % (The NINDS 1995, Ahmed et al. 2013). La thrombolyse a donc naturellement été proposée dans l'OACR, que ce soit par voie intraveineuse (IV) (Biousse et al. 2007, Schrag et al. 2015) qu'intra-artérielle (IA) (Beatty and Au Eong 2000, Noble et al. 2008). L'objectif du traitement est de permettre une recanalisation rapide de l'artère, dont le taux de recanalisation spontané (évalué à 10 %) n'est pas satisfaisant (Rumelt et al. 1999). Même si les résultats en terme d'efficacité et de tolérance sont aujourd'hui controversés, ce traitement est recommandé par le Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France, qui estiment que pour les « *OACR chez un sujet jeune et en bon état général, vues dans les 6 premières heures, [un] traitement fibrinolytique par voie intraveineuse ou par voie intra-artérielle par cathétérisme de l'artère ophtalmique [doit être] envisagé (...) c'est le seul traitement susceptible d'être réellement efficace, mais il doit être instauré très précocement ce qui est en pratique très rarement réalisable* » (COUF, Enseignement d'ophtalmologie, version 2013).

Prise en charge étiologique et prévention secondaire

Quoiqu'il en soit, comme dans les accidents ischémiques cérébraux, une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) et des cardiopathies emboligènes doit être

entreprise. Toutes les causes d'infarctus cérébraux ont été rapportées à l'origine d'OACR (Biousse et al. 2007). Chez les sujets jeunes, d'autres étiologies plus rares peuvent être recherchées (tableau 3), l'implication précise de ces facteurs de risque thrombotiques dans la physiopathologie des occlusions vasculaires rétinienne comme dans leur prise en charge thérapeutique restant incertaine (Greven 1997).

La prévention secondaire est un élément indispensable à prendre en compte chez ces patients. Il s'agira donc de contrôler les FDRCV identifiés et d'entreprendre un traitement étiologique selon la cause diagnostiquée : endartériectomie en cas de sténose carotidienne athéromateuse, traitement anticoagulant pour une cardiopathie emboligène, corticothérapie pour une maladie de Horton, etc.

Enfin, selon certains auteurs il existerait un risque de développement de glaucome néovasculaire après une OACR, plus fréquent en cas de diabète associé (Kattah et al. 2002, Hayreh et al. 2009). Il justifie un suivi ophtalmologique rapproché au cours des 4 premiers mois (Adam K. Rudkin et al. 2010).

Tableau 3 : Bilan étiologique proposé devant une OACR.

Exclure une maladie de Horton	VS, CRP, BAT si forte suspicion
Rechercher les FDRCV	PA, bilan lipidique complet, glycémie à jeun et HbA1c.
Rechercher les causes emboliques	ECG +/- Holter-ECG, EDTSA, ETT/ETO.
Chez le sujet jeune de moins de 50 ans	Facteurs d'hypercoagulabilité (déficits en protéine C, protéine S et anti-thrombine III, mutation du facteur V, antiphospholipides), homocystéinémie, syndromes myéloprolifératifs (NFS, mutation Jak 2), drépanocytose (frottis sanguin), vascularites (FAN, ANCA).
Iatrogénie	Contexte (coronarographie, anesthésie loco-régionale, etc.)
Anomalies anatomiques rétinienne	Bilan ophtalmologique.
VS : vitesse de sédimentation. CRP : protéine C réactive. BAT : biopsie de l'artère temporale. PA : pression artérielle. HbA1c : hémoglobine glyquée. ECG : électrocardiogramme. EDTSA : échodoppler des troncs supra-aortiques. ETT : échographie cardiaque trans-thoracique. ETO : échographie cardiaque trans-oesophagienne. JAK : janus kinase. FAN : facteurs antinucléaires. ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.	

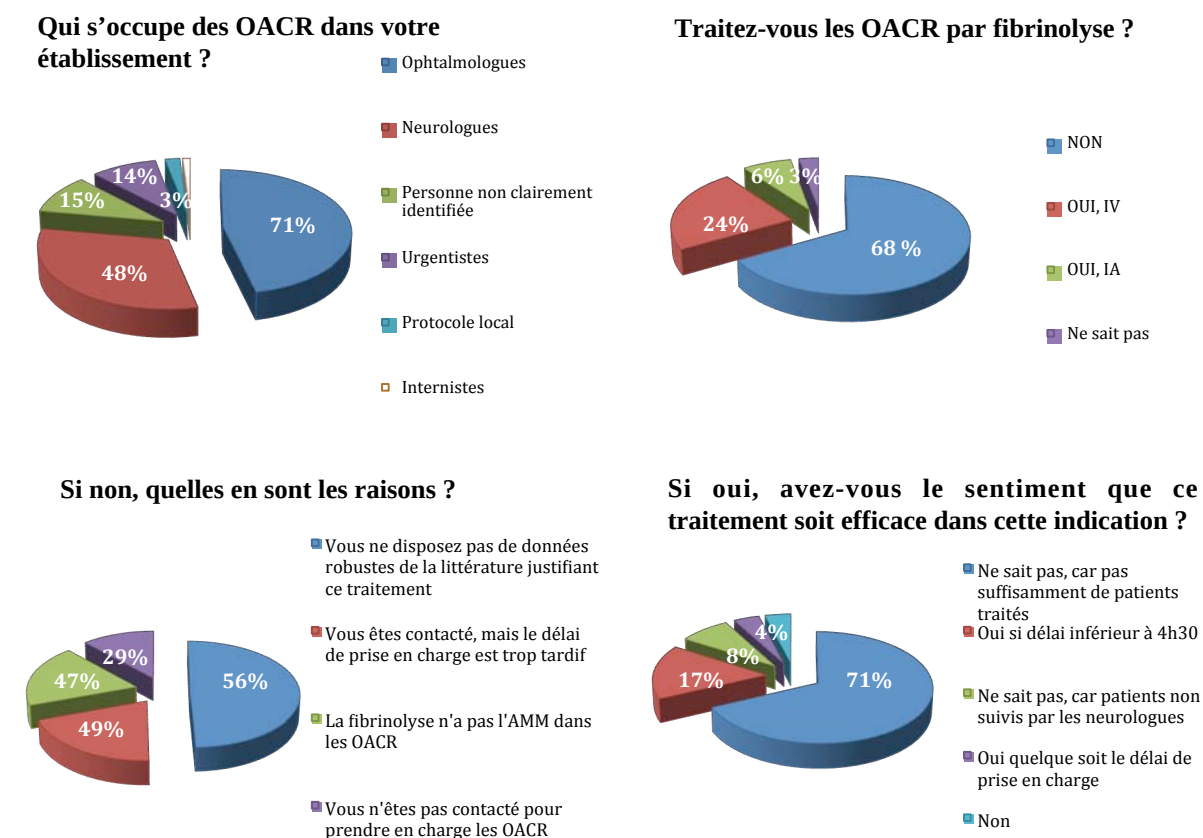
D'après nos confrères ophtalmologistes d'Angers et Tours (Coisy, 2013) et la revue australienne (Varma, 2015).

6. Notre état des lieux de la prise en charge des OACR

La rareté de cette pathologie pourrait expliquer en partie le manque d'études prospectives bien conduites sur le traitement des OACR par fibrinolyse. Comme devant tout AVC, les neurologues peuvent être contactés en urgence pour donner leur avis sur la prise en charge de ces patients. Alors que les recommandations pour le traitement des infarctus cérébraux ont évolué ces 20 dernières années, ayant permis un enrichissement de l'arsenal thérapeutique dans cette pathologie, la situation semble stagner en ce qui concerne les OACR. Face aux incertitudes soulevées par cette pathologie pour un neurologue, et au vu de la variabilité d'organisation de la prise en charge des OACR selon les centres, nous avons voulu connaître les pratiques actuelles dans les unités neurovasculaires (UNV) en France.

Pour réaliser notre enquête nous avons envoyé par e-mail un rapide sondage (SurveyMonkey 2016) auprès de 85 UNV réparties sur le territoire. Les principales questions et réponses de ce sondage sont présentées ci-dessous (figure 9).

Figure 9 : Représentation graphique des principaux résultats de notre sondage.



7. Rationnel et objectifs de l'étude

A la frontière entre plusieurs spécialités médicales, l'OACR est une pathologie qui n'est pas toujours bien connue des neurologues, qui sont pourtant les spécialistes les plus contactés après les ophtalmologistes pour la prise en charge de ces patients (figure 9). Si la Haute Autorité de Santé considère comme un AVC tout « déficit neurologique ou **rétinien** de survenue brutale d'origine ischémique, correspondant à une systématisation vasculaire cérébrale ou **oculaire** » intégrant l'OACR comme un véritable AVC, les neurologues ne sont pas souvent très à l'aise pour traiter cette pathologie. Pourtant d'après notre sondage, 1/3 des neurologues français utilisent la fibrinolyse chez ces patients. Ceux qui ne l'utilisent pas jugent qu'ils manquent de données robustes disponibles dans la littérature sur le traitement de l'OACR, ou bien sont contactés trop tardivement.

Faute d'essai contrôlé randomisé bien conduit, incluant notamment les patients dans un délai raisonnable, la fibrinolyse n'a pas l'AMM dans l'OACR. Mais peut-on quand même proposer ce traitement à ces patients ? Plusieurs revues ont suggéré son efficacité (Biousse et al. 2007, Noble et al. 2008, Schrag et al. 2015) mais elle n'a pas été confirmée par les deux seules études contrôlées randomisées disponibles à ce jour, l'une testant la fibrinolyse par voie IV (Chen et al. 2011), l'autre par voie IA (Schumacher et al. 2010). Dans ces 2 études le délai moyen de traitement était > 12 heures, donc largement supérieur au délai théorique de tolérance rétinienne à l'ischémie. En ce qui concerne le risque hémorragique d'un tel traitement, les résultats sont variables d'une étude à l'autre, et pourraient notamment être liés au type de molécule utilisé. Ainsi l'alteplase, activateur tissulaire du plasminogène (tPA), semble moins pourvoyeuse de complications hémorragiques que la streptokinase dans le traitement de l'OACR (Schrag et al. 2015), comme cela a été établi dans les années 1990 dans les infarctus cérébraux (Wardlaw et al. 2014). Enfin, la plupart des auteurs sont sceptiques quant à la possibilité de traiter les patients atteints d'OACR dans un court délai, condition indispensable pour mener correctement une étude contrôlée randomisée (Biousse 2008).

Pour répondre à ces interrogations, nous avons mené une étude rétrospective sur les patients atteints d'OACR traités par fibrinolyse par voie IV (tPA) débutée dans les 6 heures après le début des symptômes et hospitalisés dans une UNV en France. L'objectif de notre étude était d'étudier la faisabilité et la sécurité de la fibrinolyse dans ces conditions.

“ Management of acute central retinal artery occlusion: intravenous thrombolysis is feasible and safe. ”

Cécile Préterre^a, Gaelle Godeneche^b, Xavier Vandamme^b, Thomas Ronzière^c, Matthias Lamy^d, Christophe Breuilly^e, Cédric Urbanczyk^f, Valérie Wolff^g, Pierre Lebranchu^h, Mathieu Sevin-Allouet^a, Benoit Guillon^a

^aDepartment of neurology, CHU de Nantes – Laënnec Nantes. ^bDepartment of neurology, CHG La Rochelle-Ré-Aunis, La Rochelle. ^cDepartment of neurology, CHU Pontchaillou, Rennes. ^dDepartment of neurology, CHU de Poitiers, Poitiers. ^eDepartment of neurology, CHIC de Cornouailles, Quimper. ^fDepartment of neurology, CHD de Vendée Les Oudairies, La Roche sur Yon. ^gDepartment of neurology, CHRU de Strasbourg, Strasbourg. ^hDepartment of ophthalmology, CHU de Nantes – Hôtel Dieu, Nantes, France

ABSTRACT

Introduction: Although acute central retinal artery occlusion (CRAO) should be viewed as a stroke in the carotid territory, there remains a lack of consensus regarding its management. The aim of this study was to assess the feasibility and safety of intravenous (IV) thrombolysis delivered within 6 hours of CRAO in French stroke units (SU). **Methods:** We performed a retrospective analysis of patients treated with IV tissue plasminogen activator (tPA), based on SU thrombolysis registers from June 2005 to June 2015, and we selected those who had acute CRAO. Feasibility was defined as the proportion of patients that had received IV t-PA within 6 hours after CRAO among those who had been admitted to the same hospital for CRAO. *All adverse events were documented, especially the occurrence of intracranial haemorrhaging (ICH).* Visual recovery between baseline and the one-month follow-up visit was a secondary endpoint. **Results:** Thirty patients, who were all managed in 7 French SU, were included in this study. Nearly two-thirds of these cases occurred in the last 3 years. The mean age of the patients was 62.5 years. Visual acuity before treatment was limited to “hand motion”, or worse, in 90% of the cases. The mean onset-to-needle time was 273 minutes. Among the centres that recruited more than 4 patients, the individuals treated with IV tPA for CRAO represented 17.5% of all of the patients hospitalized for CRAO over the last three years. We observed one incidence of major bleeding that consisted of a symptomatic ICH. The proportion of patients with significant visual improvement at one month was 55%. **Conclusion:** When applied early on, IV thrombolysis appears to be feasible and safe, provided that contra-indications are given due consideration. Whether IV thrombolysis is more effective than conservative therapy remains to be determined, however. In order to conduct a well-designed prospective randomised control trial, an organized network including neurologists, ophthalmologists, and emergency physicians should be in place.

KEY WORDS

Central retinal artery occlusion. Intravenous fibrinolysis. Thrombolysis. Tissue plasminogen activator.

INTRODUCTION

Acute central retinal artery occlusion (CRAO) is a rare cause of acquired blindness, and is hence an ophthalmic emergency. The annual incidence rate is estimated to be 3 out of every 100,000 individuals (1). The sudden and severe painless loss of vision results from a cut off of the blood supply in the inner retinal layer, due to occlusion of the central retinal artery (CRA), which is a branch of the ophthalmic artery. In most cases the initial visual acuity (VA) of the affected eye is reduced to the level of “counting fingers” (CF) or less. CRAO is associated with a poor prognosis (i.e. more than 90% of patients retain a permanent functional loss of VA), as well as a risk of further ischemic event. None of the conservative “standard” therapies, including ocular massage, intravenous acetazolamide or aspirin, significantly improve visual outcomes (2, 3, 4). Since CRAO is mainly related to emboli of cardiac or carotid origins, it is often considered as the ocular analogue of a cerebral stroke in the carotid territory. As is the case for acute brain ischemia, recanalization treatments should be considered as first-line therapy.

It is reasonable to hypothesize that early recanalization of CRA could reverse the visual loss, and the extent of improvement indeed depends greatly of the duration of CRAO. Several case series suggest that intra-arterial (IA) or intravenous (IV) thrombolysis may partially or fully restore VA (5, 6, 7). However, two randomised controlled trials (RCTs) comparing IA or IV tissue plasminogen activator (tPA), either with the conservative management or a placebo, had to be terminated early due to problems with enrolment and due to higher rates of adverse events (8, 9). Negative results from these RCTs are probably due not only to the invasive and “time-consuming” route for the

IA administration, but particularly also due to the time window chosen, which was ≥ 20 hours for both of the RCTs. Thus, the time window between the onset of symptoms and the initiation of treatment is crucial, as is the case with acute ischemic stroke. Using an animal model, it has been shown that irreversible damage occurs after 240 minutes of occlusion (10, 11). This finding is supported by a recent meta-analysis that indicates that early intervention (i.e. within 4.5 hours) is paramount for achieving favourable outcomes (4).

Since there are still no well conducted RCTs, and doubts remain regarding the feasibility to treat CRAO patients within a short time window (3) as well as the safety of thrombolysis in this indication, we performed a retrospective multicenter analysis of patients treated with IV thrombolysis within 6 hours after CRAO in French stroke units (SU).

METHODS

An anonymous e-mail/internet-based survey was sent to 97 neurologists at 85 French SU, using Survey Monkey (12) to determine the way they manage CRAO. The questions were in regard to their SU participation in acute CRAO management, whether the applied treatment focused on thrombolysis (by either IA or IV), the protocol used, and agreement for participation in a retrospective cohort. We therefore performed a retrospective analysis of patients treated with IV tissue plasminogen activator (tPA, alteplase), based on SU thrombolysis registers, and we selected those with acute CRAO.

To be included in this retrospective study, patients needed to have: (1) an acute painless monocular visual loss $< 1/10$ related to CRAO diagnosed by an ophthalmologist (a positive diagnosis was based on identification of pale

swelling of the retina, with or without an associated attenuation of retinal vessels and a macular “cherry-red” spot by ophthalmoscopy), (2) treatment with IV tPA within six hours of the onset of visual loss that was managed by a stroke team and (3) provided oral informed consent. Selection of consecutive patients was based on the stroke thrombolysis register from June 2005 to June 2015. The following data were extracted from the patient records: the baseline neurological examination (according to the National Institute of Health Stroke Score scale, NIHSS), VA, blood pressure, immediate blood tests (including a complete blood count and the blood coagulation profile), brain imaging (e.g. a non-contrast computed tomographic scan, or MRI), consideration of t-PA contraindications for stroke, the therapeutic protocol, acute SU monitoring, and use of an antithrombotic therapy regimen after thrombolysis (i.e. drugs, doses, and delays). Vascular risk factors were also recorded, and the etiology classified according to the TOAST’s classification (13).

The feasibility was defined as the proportion of patients that had received IV t-PA within 6 hours after CRAO onset among those who had been admitted to the same hospital for acute CRAO. The research was based on computerized extraction of the International Classification of Disease-10 (ICD-10) CRAO code (H34) from the French National Hospital Discharge Database (HDD) named PMSI (“*Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information*”). It was assessed in centres that had included four patients or more in the last three years.

All adverse events were documented. Safety of thrombolytic therapy was based on the occurrence of major bleeding (including intracranial haemorrhaging, ICH) and/or any other severe adverse events related to the treatment. Major bleedings were defined by

the Control of Anticoagulation Subcommittee (14), i.e. fatal bleeding and/or symptomatic bleeding in a critical organ, or leading to transfusion.

The neurologist and/or the ophthalmologist (depending on the centres) assessed visual acuity at the bedside using a semi-quantitative scale, ranging from “counting fingers at 30 cm” (CF) to “no light perception” (NLP), or by using *Monoyer* (the French equivalent of the Snellen scale) and *Parinaud* quantitative scales when VA was better than “CF at 30 cm”. The visual recovery endpoint was a major improvement in best-corrected visual acuity (BCVA) between baseline and the one-month follow-up visit, measured in standardized logarithm of minimum angle of resolution units (log-MAR), and defined as a decrease in log-MAR of ≥ 0.3 , based on the knowledge that three lines (in 0.1-log-unit steps) separate the CF and HM, the HM and LP, and the LP and NLP. In case of missing BCVA values at one-month, we selected the last value available.

Statistical analyses were performed with Excel and Graph Pad Prism computer software. For the demographic and clinical variables we computed descriptive statistics, such as mean, median, and percent distribution.

RESULTS

A response to the survey was obtained from 61 of the 85 SU, i.e. 70% of the neurologists. Thirty patients managed in 7 French SU fulfilled the inclusion criteria. Of these, nearly two-thirds occurred within the last 3 years. The median number of patients per centre was 4.3 (ranging from 1 to 14), and more than one-third came from a single centre (i.e. from La Rochelle). Only three centres recruited more than 4 patients. For these centres, patients treated with IV tPA for CRAO represented

Table 1. Demographic and clinical features of the population. Data are presented in percentage (number).

Mean age (year)	62.5 ± 15.1
Gender, % male	70 (21)
Vascular risk factors at admission:	
Hypertension	40 (12)
Diabetes mellitus	10 (3)
Hypercholesterolemia	30 (9)
Current smoker	40 (12)
Overweight	23,3 (7)
Coronary artery disease	3.3 (1)
Age (> 50 in men, > 60 in women)	66.7 (20)
Family history*	13.3 (4)
≥ 1 vascular risk factors	93.3 (28)
≥ 2 vascular risk factors	73.3 (22)
≥ 3 vascular risk factors	46.7 (14)
Mean baseline NIHSS	0 ± 0
Baseline visual acuity:	
Blindness (not quantified)	16.7 (5)
Scotoma	13.3 (4)
No light perception	10 (3)
Light perception	13.3 (4)
Hand motion	36.7 (11)
Counting fingers	0 (0)
≤ 1/20	6.7 (2)
> 1/20	0 (0)
Missing data	3.3 (1)
Brain imaging prior to treatment	
CT scan	53.3 (16)
MRI	23.3 (7)
Absence of ischemic or hemorrhagic stroke	82.6 (19 out of 23 brain imagings)
*Family history of myocardial infarction or sudden death prior to 55 years of age in males, and prior to 65 years of age in females, or a stroke prior to 45 years of age.	

17.5% of all of the patients hospitalized for CRAO during the last 3 years.

The mean age of the patients was 62.5 ± 15.1 years. Demographic characteristics and clinical profiles are presented in [table 1](#). The mean onset-to-needle time was 273 ± 63.1 minutes, with 57% of the patients being treated within the first 4.5 hours. All patients were treated by the stroke team in the emergency room (ER) or the intensive care unit (ICU). In one case, the treating physician was an on-duty cardiologist who ordinarily participates in neurovascular cases. The tPA administration protocol was the same as the one used for ischemic stroke. Following thrombolysis, four patients were treated with an anticoagulation agent (IV heparin), which

was initiated at least 24 hours after the rt-PA infusion in all of the patients, except one (who's treatment was initiated right after the thrombolysis infusion). Aspirin therapy was initiated in all other patients after 24 hours, or after a control CT-scan.

We observed one incidence of major bleeding that consisted of a symptomatic ICH. This occurred in a patient treated with IV alteplase and IV heparin, and it started right after the tPA administration. Fifteen minutes later, the patient complained of a headache, right arm weakness and homonymous hemianopia. A non-contrast CT scan revealed a frontal haemorrhage ipsilateral to the CRAO. The outcome was favorable however, and one month later their modified Rankin score

(mRS) had a rating of 1. Subsequently, the baseline pre-treatment MRI was carefully reviewed, and it exhibited a mild ipsilateral frontal FLAIR (“Fluid Attenuated Inversion Recovery”) hypersignal, which is highly suggestive of a concomitant cerebral ischemic lesion.

Twenty patients had an imaging control following the thrombolysis. Asymptomatic small haemorrhages were noticed in two patients. In one of the patients it was small (< 10x10 mm) and ipsilateral to the CRAO; while in the other patient it was also small, yet positioned contralaterally. For the latter case, it was associated with cerebral microbleeds that were reason to suspect an underlying amyloid angiopathy. A spontaneously regressive haematuria was reported in one patient. Two patients had a late cerebral infarction (occurring after a few hours in one, and two days later in the other). In both patients, the mRS at one month was rated as 2 and 0, respectively. No anaphylactic reactions were reported. No patients died. The main results are presented in table 2.

Visual acuity prior to treatment was limited to “hand motion”, or worse, in 90% of the cases. Following treatment, visual acuity was at least at the level of “counting fingers” in 38% of the cases, and two patients had a complete recovery. The proportion of patients with significant visual improvement at one month was 55%, whereas VA remained stable in 11 patients and became worse in two. For the subgroup treated at ≤ 4.5 hours, the rate of improvement was similar.

Etiologies are presented in table 2. CRAO was related to large artery atherothrombosis in 53% of the patients. Of these, 7 patients had atherosclerotic plaque without critical carotid artery stenosis, whereas 9 had carotid stenosis of $\geq 70\%$, leading to a rapid carotid endarterectomy in three of the patients. Five patients had a prior history of cerebrovascular

incidents, including one amaurosis fugax and one CRAO.

Table 2. Main results. Data are presented in percentages (number).

Adverse events :	
Symptomatic ICH	3.3 (1)
Asymptomatic ICH	6.7 (2)
Retinal haemorrhage	0 (0)
Major systemic haemorrhage	0 (0)
Other haemorrhage	3.3 (1)*
Death	0 (0)
Anaphylactic reaction	0 (0)
VA improvement at one month	53.3 (16)
Final visual acuity:	
Blindness (not quantified)	0 (0)
Scotoma	6.7 (2)
No light perception	6.7 (2)
Light perception	20 (6)
Hand motion	26.7 (8)
Counting fingers	20 (6)
$\leq 1/20$	3.3 (1)
$> 1/20$	13.3 (4)
Missing data	3.3 (1)
Etiology of CRAO:	
Large artery atherothrombosis	53.3 (16)
High-risk source of cardioembolism	6.7 (2)
Medium-risk source of cardioembolism	13.3 (4)
Carotid artery dissection	6.7 (2)
Other	3.3 (1)
*haematuria	
ICH: intracerebral haemorrhage; VA: visual acuity.	

DISCUSSION

The aim of our study was to evaluate the safety and feasibility of IV thrombolysis when delivered within 6 hours of the onset of symptoms in patients with acute CRAO who were managed in French SU. Our results indicate that a systemic fibrinolytic therapy can be initiated within a reasonable time window, and that this treatment appears to be safe provided that the administration adheres to the prescribed protocol.

While CRAO is often considered to be an anterior circulation territory infarct, and despite the fact that several studies regarding fibrinolysis have been published (15), acute treatment recommendations remain unclear. It should, however, be emphasized that none of these studies assessed the putative benefit of thrombolysis in CRAO applied within a time window compatible with the tolerance of retina cells to acute ischemia. A recent review identified 13 studies that included a total of 174 patients who were treated for acute CRAO by IV thrombolysis (4). Recently published findings regarding 11 other patients can be added to this tally (16). Of these patients, only 41 were treated within 4.5 hours, which is the recommended time window for acute ischemic stroke (17). To our knowledge, our study is the largest published cohort of patients treated within a 6-hour time window as a selection criterion. We chose this time frame because several papers have indicated that the time window for intervention is close to 6 hours (9, 18, 19), even though data from animal models tends to favour a shorter delay (10).

We observed only one major complication, which amounted to a symptomatic ICH. For this patient, who was not assessed by a neurologist prior to the initiation of treatment, there was major protocol violation with the administration of heparin curative therapy immediately following t-PA infusion. Even though it has been used in CRAO (18, 5), this is clearly contraindicated in the 24h post-thrombolysis with ischemic stroke (20). Furthermore, an acute ischemic lesion on pre-fibrinolysis MRI was revealed retrospectively. Our results are comparable to those published in a recent meta-analysis that identified a hemorrhagic complication rate of 3.4% (4). This occurred only in patients treated by streptokinase, which is known to have worse adverse effects than alteplase. Apart from our

findings, the only other study reporting hemorrhagic complications after alteplase administration in CRAO patients is a prospective placebo-controlled phase II trial, which was terminated after one ICH without any protocol violation being identified (9). Our study suggests that t-PA is safe if the relevant recommendations are adhered to. Similarly, the risk of intracranial haemorrhaging related to IV thrombolysis in extracerebral infarction (i.e. myocardial infarction) is less than 1% (21). We did not encounter any systemic or intraocular haemorrhaging. Our findings indicate that initiating t-PA infusion within an acceptable delay appears to be feasible, since the proportion of hospitalized patients for CRAO who were treated by IV thrombolysis was very encouraging (i.e. 17.4% per year in most recruitment centres). To increase access to this treatment, an organized network should be developed in regard to this pathology. Such a system has been established in La Rochelle, where in 2014 almost 50% of the hospitalized patients for CRAO had a systemic fibrinolytic therapy. Although the data available in the literature is scant, a US study found that 1.9% of CRAO cases were treated by IA thrombolysis (22). In their US survey of 1,595 physicians (including ophthalmologists and neurologists), Atkins et al. found that 37% of CRAO patients received treatment within 6 hours (23). Moreover, in a recent study that included 11 patients treated by IV thrombolysis, the median delay between onset of symptoms and the initiation of treatment was 4.25 hours, thus indicating that this treatment can be delivered in a timely manner (16). IV thrombolysis is more accessible than IA, and also less invasive, simpler and faster to deploy. Indeed, in the EAGLE study, which is the only prospective randomised controlled trial examining IA tPA delivery in acute CRAO, the mean time for treatment delivery

was 12.8 hours. Eighty-two patients were included, although the study was terminated due to too many adverse reactions in the tPA arm (8). The only other prospective randomised controlled trial that compared IV tPA to a placebo included 8 patients in each arm. The mean time for treatment delivery was 14.4 hours. This study was also terminated due to both a lack of efficacy and the occurrence of an ICH in the tPA group (9). In our cohort, visual acuity between baseline and the one-month follow-up visit improved significantly in 53% of the patients. Several limitations prevent us, however, from drawing conclusions regarding this endpoint. First of all, the retrospective nature of the study and the lack of a control group are significant biases. Moreover, the visual status might have been flawed because it could be incomplete, without consideration being given to the degree of CRAO and without conducting a visual field test. To reduce the risk for selection bias in favour of positive outcomes, we selected the area of visual loss for our outcome analysis if patients had a partial visual field defect, and we assumed that “blindness” (without more details in the patient records) was equivalent to NLP. A recent meta-analysis suggests that approximately half of patients treated within 4.5 hours had significant visual recovery, whereas with conservative treatments VA outcomes were less favourable (4). In their review, Biousse and co-workers found similar results, with a 48.5% improvement in VA following IV thrombolysis, versus 34.9% after local IA fibrinolysis (3). It has been reported that less than 30% of patients will undergo a spontaneous recovery (24). The main theme in these reports and the meta-analysis is that VA assessment and its delay is a key issue, and that it should not vary among studies. To convert the low-vision qualitative scale of VA in log-MAR in our study, we used the Early

Treatment Diabetic Retinopathy Study log MAR chart (25) and the quantitative values proposed by Lange et al. (26). Future studies assessing the efficacy of IV tPA should be based on a precisely organized care network, and they should use standardized correlations between VA in the low-vision range and log MAR acuity measurements.

CONCLUSION

CRAO is a rare and severe disease that has a high risk of permanent blindness. The annual incidence in the general population is estimated to be 3.5 cases for every 100,000 individuals (24). When applied early on, IV thrombolysis appears to be both safe and readily feasible. Since CRAO is considered to be an emergency similar to acute ischemic stroke, management of these patients should be planned in SU and by a stroke team. This would also allow for a precise work-up to probe for the underlying mechanism, so as to prevent ocular recurrence or stroke. Acute management of CRAO clearly needs to include ophthalmologists, in particular for the diagnosis and VA evaluation; while it should also involve Emergency Medical Services (EMS). Thus, there is a critical need to create an organized network for better management of acute CRAO. For example, at our main recruitment centre in La Rochelle, patients are referred to the emergency room, where an emergency ophthalmologic examination is carried out, and the stroke team immediately alerted in the same manner as for an ischemic stroke. This management starts with appropriate information for the general population. Whether IV thrombolysis is more effective than conservative therapy remains to be determined, and a well-designed prospective randomised control trial is warranted.

REFERENCES

1. Leavitt JA, Larson TA, Hodge DO, Gullerud RE. The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:820–823.e2.
2. Mueller AJ, Neubauer AS, Schaller U, Kampik A, European Assessment Group for Lysis in the Eye. Evaluation of minimally invasive therapies and rationale for a prospective randomized trial to evaluate selective intra-arterial lysis for clinically complete central retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2003;121:1377–81.
3. Biousse V, Calvetti O, Bruce BB, Newman NJ. Thrombolysis for central retinal artery occlusion. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2007;27:215–30.
4. Schrag M, Youn T, Schindler J, Kirshner H, Greer D. Intravenous fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion: A patient-level meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2015 [cited 2015 Sep].<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1578>.
5. Kattah JC, Wang DZ, Reddy C. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator thrombolysis in treatment of central retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2002;120:1234–6.
6. Arnold M, Koerner U, Remonda L, Nedeltchev K, Mattle HP, Schroth G, et al. Comparison of intra-arterial thrombolysis with conventional treatment in patients with acute central retinal artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:196–9.
7. Aldrich EM, Lee AW, Chen CS, Gottesman RF, Bahouth MN, Gailloud P, et al. Local intraarterial fibrinolysis administered in aliquots for the treatment of central retinal artery occlusion: the Johns Hopkins Hospital experience. *Stroke J Cereb Circ*. 2008;39:1746–50.
8. Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, et al. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology*. 2010;117:1367–1375.e1.
9. Chen CS, Lee AW, Campbell B, Lee T, Paine M, Fraser C, et al. Efficacy of intravenous tissue-type plasminogen activator in central retinal artery occlusion: report from a randomized, controlled trial. *Stroke J Cereb Circ*. 2011;42:2229–34.
10. Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA. Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology*. 1980;87:75–8.
11. Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, Sanon A. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res*. 2004;78:723–36.
12. SurveyMonkey. Résumé du sondage SurveyMonkey - OACR et fibrinolyse. https://fr.surveymonkey.com/summary/utm_source=RPS.
13. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke J Cereb Circ*. 1993;24:35–41.

14. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8:202–4.
15. Varma DD, Cugati S, Lee AW, Chen CS. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye Lond Engl*. 2013;27:688–97.
16. Nedelmann M, Graef M, Weinand F, Wassill K-H, Kaps M, Lorenz B, et al. Retrobulbar Spot Sign Predicts Thrombolytic Treatment Effects and Etiology in Central Retinal Artery Occlusion. *Stroke J Cereb Circ*. 2015;46:2322–4.
17. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–29.
18. Hattenbach L-O, Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Baatz H. Intravenous thrombolysis with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:700–6.
19. Cugati S, Varma DD, Chen CS, Lee AW. Treatment Options for Central Retinal Artery Occlusion. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:63–77.
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
21. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet Lond Engl*. 1990;336:65–71.
22. Suri MFK, Nasar A, Hussein HM, Divani AA, Qureshi AI. Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion in United States: Nationwide Inpatient Survey 2001-2003. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2007;17:339–43.
23. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Translation of clinical studies to clinical practice: survey on the treatment of central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:172–3.
24. Hayreh SS, Zimmerman MB. Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:376–91.
25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991;98:741–56.
26. Lange C, Feltgen N, Junker B, Schulze-Bonsel K, Bach M. Resolving the clinical acuity categories “hand motion” and “counting fingers” using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;247:137–42.

DISCUSSION

Notre étude a montré que le traitement des OACR par fibrinolyse IV (tPA) administré dans les 6 heures du début des symptômes était possible avec une sécurité satisfaisante si les contre-indications du médicament étaient respectées. Le caractère multicentrique de l'étude nous a permis d'inclure 30 patients : il s'agit, à notre connaissance, de la plus grande étude publiée sur les OACR traitées par tPA IV dans un délai suffisamment court pour espérer éviter des lésions rétinienne irréversibles.

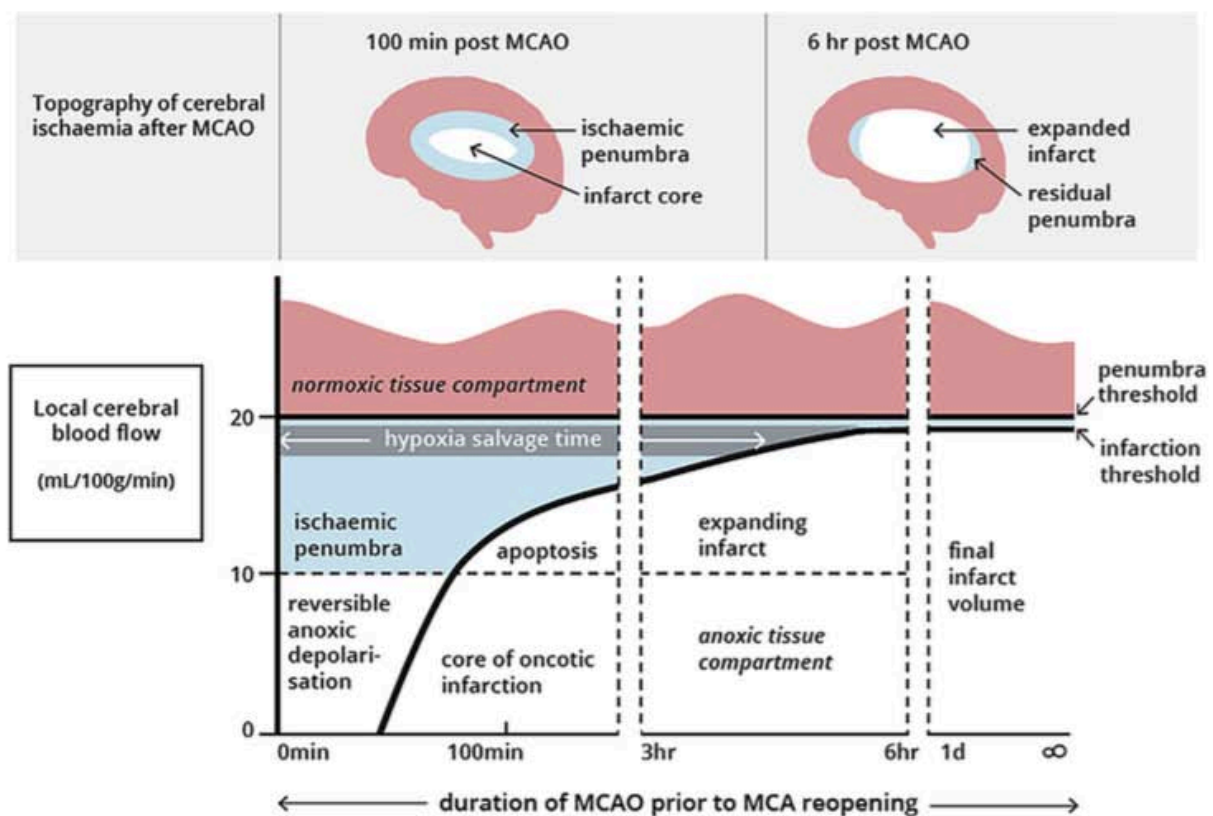
1. Pourquoi une recanalisation en urgence ?

Un tissu ischémique est un tissu hypo-oxygéné, au sein duquel les cellules ont un fonctionnement et un métabolisme altérés, tout en maintenant une certaine énergie et une homéostasie ionique. Dans l'infarctus cérébral en phase hyper aiguë, on évalue le nombre de neurones détruits chaque minute à 1.9 millions, d'où l'expression anglo-saxonne « *time is brain* » (Saver 2006). La zone de pénombre correspond aux cellules en état de pré-infarctus, qui pourraient recouvrer leurs fonctions si une recanalisation survenait rapidement ([figure 10](#)). Cette pénombre est la cible du traitement des infarctus à la phase aiguë.

« *Is time retina* » ? Les travaux du Pr Hayreh ont montré que le principal facteur déterminant le pronostic visuel dans l'OACR était la durée de l'ischémie rétinienne. Mais l'existence d'une telle zone de pénombre au sein de la rétine est aujourd'hui discutée. D'après certaines auteurs, les cellules rétinienne seraient plus endurantes à l'ischémie et survivraient mieux, d'une part du fait d'un plus gros stock en glycogène et d'autre part grâce à l'induction d'angiogenèse (Osborne et al. 2004, Hayreh 1999). En effet ce dernier processus préviendrait les phénomènes d'apoptose au sein des cellules rétinienne, justifiant moins le besoin de recanalisation urgente dans les OACR (McLeod and Beatty 2015). Mais il existe aussi un processus d'angiogenèse au sein de la zone de pénombre après un infarctus cérébral. Celui-ci, associé à la récupération neuronale et à des phénomènes de neurogenèse, participerait à la récupération fonctionnelle (Slevin et al. 2006). Contrairement au cerveau, la récupération à long terme après une OACR est presque inexistante. La reperfusion pourrait-elle permettre d'autres phénomènes, tels que le maintien d'une angiogenèse intraoculaire ? Quoiqu'il en soit en l'absence de recanalisation les cellules atteindront toutes le stade d'anoxie et donc de lésions irréversibles (dégénérescence axonale).

Les mécanismes par lesquels les neurones cérébraux sont détruits sont variés : phénomènes d'excitotoxicité (médiés par le glutamate notamment) et de stress oxydatif (aggravé par la reperfusion), puis dans un second temps mort cellulaire par apoptose et cascades de neuroinflammation. Ces différentes lésions cellulaires, qui peuvent favoriser la transformation hémorragique, seraient moins fréquentes au sein des cellules rétinienne, et ne doivent donc pas refreiner la recanalisation (Pan et al. 2007).

Figure 10 : Evolution des différents compartiments tissulaires du cerveau après une occlusion expérimentale de l'artère cérébrale moyenne. D'après McLeod et Beatty, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2015.



Dans le *compartiment normoxique*, ou zone d'oligémie bénigne (en rose), le débit sanguin cérébral est < 50 ml/100 gr de tissu cérébral/min (DSC normal) mais reste > 20 ml/100gr/min, permettant une consommation normale en oxygène et donc le maintien du fonctionnement cellulaire aérobie. Ainsi une reperfusion corticale survenant dans les 30-40 minutes permet une récupération clinique complète. Après 60-100 minutes, un *noyau infarci* (en blanc, DSC < 10 ml/100gr/min) se constitue, entouré d'une zone de *pénombre ischémique* (en bleu clair, DSC compris entre 10 et 20 ml/100gr/min). A ce stade, la récupération clinique après une revascularisation de l'ACM sera théoriquement incomplète puisque le tissu constituant le cœur ischémique est nécrosé de façon irréversible. Plus la durée d'occlusion s'allonge plus la zone de pénombre diminue, se confondant avec la zone infarctée. Le déficit neurologique est irréversible après 6 heures d'occlusion de l'ACM, le volume infarcté occupant presque tout le territoire cérébral vascularisé par cette artère. Le *seuil de pénombre* sépare le tissu cérébral normo-fonctionnel du parenchyme fonctionnellement silencieux mais qui peut encore être sauvé. Le *seuil d'infarctus* sépare le tissu encore viable du tissu anoxique déjà nécrosé.

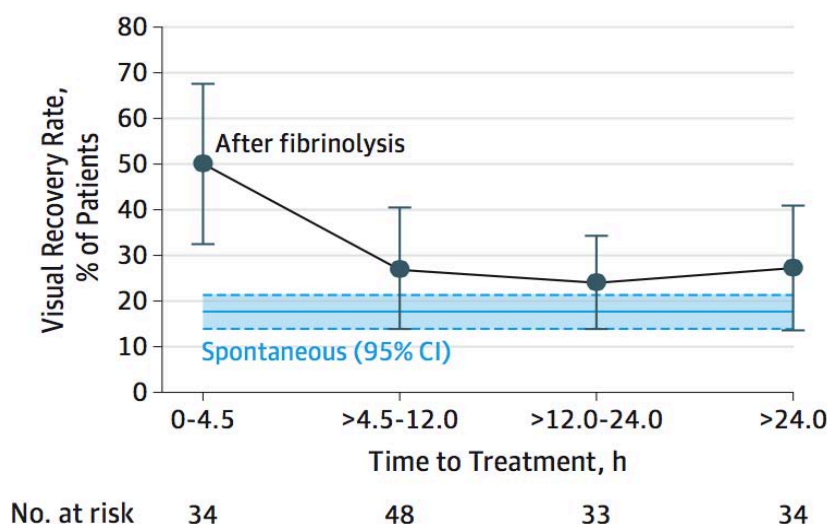
2. Le choix du délai et du mode d'administration

Les travaux du Pr Hayreh sur la tolérance rétinienne à l'ischémie ont montré que la durée d'occlusion de l'ACR était le facteur pronostic déterminant la gravité et la réversibilité des lésions rétinienne (Hayreh 2005). Pourtant, dans la plupart des études sur la fibrinolyse, le traitement est débuté bien après 240 minutes du début des symptômes, le délai maximal pourtant supposé par les travaux expérimentaux sur la tolérance rétinienne à l'ischémie. Ainsi, dans les seuls deux essais contrôlés prospectifs disponibles à ce jour, le délai moyen du début du traitement était > 12 heures (Schumacher et al. 2010, Chen et al. 2011).

En revanche plusieurs auteurs ont pu montrer le bénéfice clinique de traiter les OACR dans un délai plus court. D'abord Fraser et Adams, qui ont étudié l'effet de thérapies combinées (dont la streptokinase), avaient montré que les patients chez qui le traitement avait été efficace le délai moyen d'administration était de 4.4 heures (Fraser and Adams 2009). Plus récemment, dans une étude allemande prospective sur la fibrinolyse IV, l'amélioration de l'AV était notable dans le groupe de patients traités avant 6.5 heures (53 % d'amélioration) (Hattenbach et al. 2008). De même, les seuls patients qui s'étaient améliorés dans l'essai contrôlé randomisé australien étaient ceux traités avant 6 heures (Chen et al. 2011). Enfin, une récente méta-analyse a retrouvé des résultats encourageants sur l'efficacité de la fibrinolyse, et a surtout démontré que traiter ces patients avant 4.5 heures permettait une récupération significativement supérieure à l'évolution naturelle de la maladie ([figure 11](#)) (Schrage et al. 2015). En outre, nous avons pu constituer deux sous-groupes au sein de notre cohorte, l'un traité avant 4.5 heures (n = 17), l'autre traité après 4.5 heures (n = 13). Ces groupes étaient comparables en terme de caractéristiques démographiques et cliniques ([tableau 4](#)), mais les effectifs étaient trop réduits pour pouvoir comparer les résultats entre ces 2 groupes (cf infra).

Alors qu'il existe plus de 2 fois plus d'études sur la fibrinolyse par voie IA dans le traitement de l'OACR, la voie IV présente des avantages non négligeables : d'une part son utilisation est plus rapide car le bilan pré-thérapeutique est simple (bilan sanguin et imagerie cérébrale par TDM ou IRM) et son administration ne requiert ni plateau technique ni équipe interventionnelle entraînée ; d'autre part, le traitement endovasculaire est associé à d'autres complications (hémorragiques locales, embolies ischémiques distales). Enfin, les résultats de l'étude contrôlée randomisée EAGLE ne permettent pas de recommander ce traitement par voie IA aujourd'hui (Schumacher et al. 2010, Egan and Van Stavern 2015).

Figure 11 : Efficacité de la fibrinolyse IV en fonction du délai d'administration. D'après Schrag et al, JAMA Neurology, 2015.



Le taux de récupération après fibrinolyse IV délivrée dans les 4.5 heures était statistiquement supérieur à celui de l'histoire naturelle (respectivement 17 patients sur 34 [50 %; IC_{95%} 32.4-67.6 %] contre 70 patients sur 396 [17.7 %; IC_{95%} 13.9-21.4 %], $p < 0.001$). Il n'y avait pas de bénéfice à traiter après 4.5 heures (sous réserve de l'absence de groupe « 4.5-6 heures »).

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques, cliniques et comorbidités chez les patients avec une OACR traités avant ou après 4.5 heures. Les données sont présentées en pourcentages (nombre de patients).

Caractéristiques	Tous (n = 30)	Traitement < 4h30 (n = 17)	Traitement > 4h30 (n = 13)	Valeur de p*
Âge moyen (années)	62.5	63.2	61.7	0.7972
Sexe, % d'hommes	70 (21)	64.7 (11)	76.9 (10)	0.6908
Facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV)				
Hypertension artérielle	40 (12)	41.2 (7)	38.5 (5)	0.9999
Diabète	10 (3)	0	23.1 (3)	0.0704
Hypercholestérolémie	30 (9)	23.5 (4)	38.5 (5)	0.4434
Tabagisme actif	40 (12)	41.2 (7)	38.5 (5)	0.9999
Surpoids	23,3 (7)	17.6 (3)	30.8 (4)	0.6656
Coronaropathie	3.3 (1)	2.9 (1)	0	0.9999
Age**	66.7 (20)	70.6 (12)	61.5 (8)	0.7055
ATCD familiaux	13.3 (4)	11.8 (2)	15.4 (2)	0.9999
≥ 1 FDRCV	93.3 (28)	88.2 (15)	100 (13)	0.4920
≥ 2 FDRCV	73.3 (22)	70.6 (12)	76.9 (10)	0.9999
≥ 3 FDRCV	46.7 (14)	47.1 (8)	46.1 (6)	0.9999
Acuité visuelle initiale				
Cécité (nq)	16.7 (5)	11.8 (2)	23.1 (3)	0.6278
Scotome	13.3 (4)	11.8 (2)	15.4 (2)	0.9999
Perception lumineuse (-)	10 (3)	5.9 (1)	15.4 (2)	0.5645
Perception lumineuse (+)	13.3 (4)	17.6 (3)	7.7 (1)	0.6129
Voit la main bouger	36.7 (11)	52.9 (9)	15.4 (2)	0.0575
Compte les doigts	0	0	0	0.9999
≤ 1/20	6.7 (2)	0	15.4 (2)	0.1793
> 1/20	0	0	0	0.9999
AV ≤ Voit la main bouger	90 (27)	100 (17)	77 (10)	0.0704

* la valeur de p a été calculée avec le test t de Student.
 ** > 50 ans chez les hommes, > 60 ans chez les femmes.

3. Fibrinolyser les OACR dans un délai acceptable est possible

Depuis la première utilisation de la fibrinolyse dans les infarctus cérébraux (Zeumer et al. 1982), du tPA a coulé dans les veines et les artères de nos patients. Vingt ans après le premier essai randomisé (The NINDS 1995), la prévention et le traitement des AVC se sont considérablement améliorés, notamment grâce à des actions de sensibilisation et de dépistage, à la création d'UNV et à une meilleure accessibilité de la thrombolyse. Aujourd'hui, dans les centres bien organisés, environ 25 % des patients admis pour un AVC bénéficient de la fibrinolyse alors qu'il y a 20 ans seuls 7 % arrivaient aux urgences dans un délai acceptable (Lyden 2015, Patel and Mody 1999).

Dans notre sondage réalisé auprès des neurologues sur leur place dans la prise en charge des OACR en urgence, ceux-ci nous semblaient motivés pour s'occuper de ces patients, mais beaucoup mettaient en avant les difficultés d'organisation locale. Un dialogue entre les différents intervenants est primordial dans ce type de pathologie, dont la bonne prise en charge dépend d'un réseau parfaitement organisé, dans lequel les différents maillons de la chaîne ne doivent pas retarder le traitement. Un sondage du même type que le nôtre mais à bien plus grande échelle a été mené aux Etats-Unis (Atkins et al. 2009). Sur les 258 OACR vues en urgence les 2 années ayant précédé le sondage, 37 % l'avaient été dans les 6 heures. Un quart des médecins interrogés recommanderaient la thrombolyse, mais seulement 3 % des neurologues. Et seul un tiers des ophtalmologistes américains adressaient ces patients pour une évaluation en urgence. De même, d'autres auteurs ont constaté que moins de la moitié des patients avec OACR bénéficiaient d'une évaluation intra-hospitalière dans les 20 premières heures (Varma et al. 2013). Dans notre étude, près d'1/5 des patients hospitalisés ces 2 dernières années dans nos plus gros centres ont pu être fibrinolisés, ce qui paraît encourageant quand on sait qu'il y a une dizaine d'années seulement 1 % des AVC en France étaient traités par thrombolyse IV !

Finalement, une meilleure prise en charge en urgence de ces patients passera par une sensibilisation non seulement des différents professionnels de santé impliqués, mais aussi de la population générale. D'autant que dans une étude américaine qui avait étudié les facteurs qui avaient amené les patients atteints d'un AVC à consulter plus rapidement le service des urgences, le fait d'avoir un trouble visuel était associé négativement à l'appel au 911, considéré comme bénin par la plupart des personnes interrogées (Kleindorfer et al. 2010).

4. Le risque hémorragique de la fibrinolyse

Nous avons observé une seule complication hémorragique majeure dans notre étude, à type d'hémorragie intra-parenchymateuse (HIP). Cet événement est survenu chez un patient traité entre 4.5 heures et 6 heures, mais le manque de puissance de notre étude (lié notamment au faible effectif) ne nous permet pas de conclure sur une différence de tolérance du traitement entre nos 2 sous-groupes. Il n'y a eu aucun décès et aucune réaction allergique.

Le risque hémorragique de la fibrinolyse est déjà bien connu en ce qui concerne ses autres indications. Ainsi dans l'embolie pulmonaire le taux d'HIP est inférieur à 2 % (Meyer et al. 1992). Dans l'infarctus du myocarde il est évalué entre 0.4 et 1.4 % selon les études (GISSI-2 1990, The GUSTO investigators 1993, Patel and Mody 1999). Dans l'étude à l'origine de l'AMM de la fibrinolyse dans les infarctus cérébraux, il y avait 6.4 % de complications hémorragiques (The NINDS 1995); ce risque a été évalué en conditions réelles entre 1,5 et 7 % dans le registre européen *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register* (SITS-ISTR) (Ahmed et al. 2013). Les principaux facteurs de risque hémorragique sont la taille de l'infarctus, l'importance de l'œdème intracrânien, l'âge élevé des patients ainsi que la pression artérielle élevée au moment du traitement. De plus il est intéressant de rappeler que la transformation hémorragique survient le plus souvent au niveau du noyau infarci (Derex and Nighoghossian 2008). Dans l'essai ECASS-I les complications hémorragiques étaient plus fréquentes (19,8 %), possiblement expliquées par la dose plus forte et le fort taux de violations de protocole, notamment l'utilisation d'héparine (Hacke W et al. 1995). Par ailleurs, ce risque diffère selon la molécule utilisée. La première molécule disponible était la streptokinase, beaucoup plus à risque hémorragique, notamment dans les infarctus cérébraux (MAST-E 1996, Patel and Mody 1999). Puis l'urokinase et le t-PA, mieux tolérés, l'ont remplacé. Ce dernier, le seul utilisé dans les infarctus cérébraux, a une demi-vie plus courte et est moins pourvoyeur de réactions allergiques (Patel and Mody 1999). Enfin le tenecteplase, de par son affinité encore plus forte pour la fibrine, pourrait avoir un meilleur rapport bénéfice/risque, mais des études sont encore en cours pour évaluer sa place dans le traitement des infarctus cérébraux (Logallo et al. 2014).

En ce qui concerne les complications de la fibrinolyse dans le cadre de l'OACR, nous disposons des données d'études rétrospectives pour la plupart. Dans leur revue (13 articles analysés sur la voie IV, n = 111 patients), Biousse *et al.* rapportaient 12.6 % de complications dont 10 % de complications hémorragiques, parmi lesquelles 7 HIP (6.3 %),

dont 2 seulement étaient liées à l'utilisation du t-PA (Biousse et al. 2007). Une récente méta-analyse (9 articles analysés, $n = 147$ patients) a retrouvé un taux de complications hémorragiques de la fibrinolyse IV de 3.4 %, et seule la streptokinase avait été à l'origine de ces complications (Schrage et al. 2015). Enfin une étude prospective, non incluse dans ces revues, a rapporté 1 HIP, cette fois-ci avec le tPA (Chen et al. 2011). Par ailleurs nous n'avons pas noté d'hémorragie rétinienne ou intra-vitréenne, et n'avons pas retrouvé dans la littérature ce type d'hémorragie locale après une fibrinolyse pour OACR. En revanche quelques cas anecdotiques d'hémorragies rétinienne ont été rapportés dans les suites d'infarctus cardiaques ou cérébraux traités par fibrinolyse (Higgs et al. 1995, Hormese and Wichter 2012). A chaque fois une rétinopathie sous-jacente avait favorisé cette complication. Il faudra donc veiller à rechercher chez nos patients les facteurs de risque locaux d'hémorragie rétinienne, comme chez n'importe quel autre patient traité par t-PA.

Dans une récente méta-analyse, le taux de complications hémorragiques chez les sujets fibrinolyés en l'absence d'infarctus constitué (*stroke mimics*) a été évalué à 0.5 % (Tsivgoulis et al. 2015). De même le risque hémorragique des AVC mineurs (score NIHSS ≤ 7) fibrinolyés est lui aussi très faible, entre 0 et 2 % selon les études (Sørensen et al. 2016). Même si nous pourrions penser que le taux d'HIP dans les OACR se rapproche de celui des *stroke mimics*, il semblerait que le taux d'infarctus asymptomatiques soit assez élevé, évalué à près d'un quart des patients (Lauda et al. 2015). Il s'agirait le plus souvent de petits embolus punctiformes, rapprochant donc possiblement les OACR aux AVC mineurs en terme de risque hémorragique (Helenius et al. 2012).

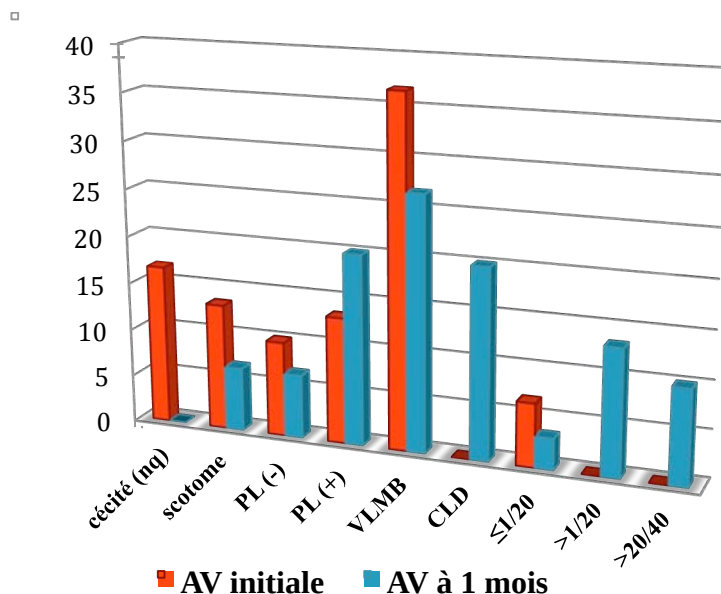
Pour diminuer le risque hémorragique inhérent aux propriétés de la molécule, des guidelines stricts ont été proposés (Jauch et al. 2013). Ils peuvent s'appliquer aux patients avec OACR et doivent être strictement respectés (annexe 2). Il convient de rappeler que le cas de notre patient avec HIP symptomatique était particulier : il n'a pas été pris en charge dans une UNV proprement dite, une ischémie cérébrale récente asymptomatique était visible sur les séquences Flair de son IRM initiale, et l'administration du tPA a été immédiatement suivie d'une perfusion d'héparine à doses curatives.

Certains pourraient se demander s'il est acceptable de prendre de tels risques, aussi peu fréquents soient-ils, *juste* pour tenter de sauver un œil. Une étude originale a posé la question à des sujets sains. Si le traitement permettrait de tripler les chances de récupérer une AV $\geq 2/10$, plus de 2/3 des personnes interrogées accepteraient de prendre les risques de décès ou d'AVC inhérents à la fibrinolyse. En outre, si elles étaient déjà monoculaires au moment de l'OACR, plus de 80 % accepteraient ces risques (Margo and Mack 1996).

5. Efficacité de la fibrinolyse : problématique de l'évaluation de l'acuité visuelle

Parmi les 29 patients de notre étude chez qui l'AV a pu être évaluée à 1 mois (un patient a été perdu de vue lors du suivi), l'AV s'est améliorée significativement chez 55.2 % (n = 16) (figures 12 et 13). Même si notre étude n'avait pas la puissance suffisante pour l'affirmer (résultat non significatif), nous n'avons pas retrouvé de différence en terme d'efficacité selon que le traitement était délivré avant ou après 4.5 heures (figure 14).

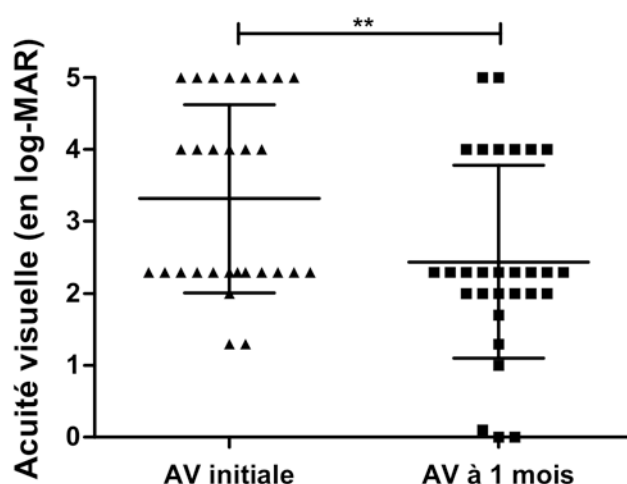
Figure 12 : Représentation de la distribution (en %) des AV initiales et à 1 mois.



Remarque : pour nos calculs nous avons considéré qu'une AV appréciée comme « cécité » sans plus de détails correspondait à « PL (-) ». Si les patients avaient un scotome, le compartiment ayant la moins bonne AV était considéré pour les analyses.

Abréviations : nq, non quantifié ; PL (-), absence de perception lumineuse ; PL (+), perception lumineuse conservée ; VLMB, voit la main bouger ; CLD, compte les doigts.

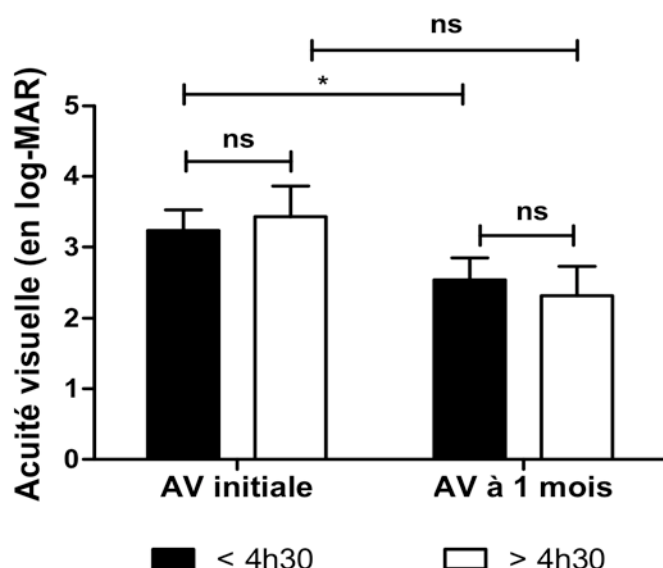
Figure 13 : Evolution de l'AV (en log-MAR).



L'AV moyenne à l'entrée était de 3.3 +/- 1.3 log-MAR. Un mois après le traitement, l'AV moyenne était statistiquement meilleure, à 2.44 +/- 1.3 log-MAR (test de Mann-Whitney, p = 0.0088).

Chaque point représente un patient. Une AV de 10/10 correspond à 0 log-MAR, 1/10 à 1 log-MAR, perception lumineuse (+) à 4 log-MAR (Lange et al. 2008).

Figure 14 : Evolution de l'AV des groupes traités avant ou après 4h30.



Dans le groupe traité avant 4.5 heures, l'AV moyenne s'est améliorée significativement, passant de 3.2 +/- 1.2 log-MAR à l'entrée à 2.5 +/- 1.3 log-MAR un mois après le traitement (test de *Mann Whitney* ; $p = 0.0383$). Dans le groupe traité après 4.5 heures, elle est passée de 3.4 +/- 1.5 log-MAR à 2.3 +/- 1.4 log-MAR (test de *Mann Whitney* ; $p = 0.0827$). Nous n'avons pas observé de différence entre les 2 groupes (test *Two way Anova* et post-tests de *Bonferroni* ; $p = 0.8978$).

Il convient de rappeler que notre étude comporte de nombreuses limites qui nous empêchent de conclure sur l'efficacité du traitement : le biais principal est son caractère rétrospectif, avec par conséquent des biais de mesure. En effet nous avons constaté que l'AV n'était pas toujours bien rapportée dans les dossiers notamment au moment de l'évaluation initiale des patients. De plus l'évaluation de cette AV à l'admission n'était pas toujours complète : ainsi aucun patient n'a bénéficié d'une exploration initiale du champ visuel (même en cas de constatation clinique de scotome) alors que celui est indispensable à l'interprétation du statut visuel de la rétine, et que le CV visuel périphérique peut être préservé chez ces patients, malgré une AV effondrée (Hayreh 2014). Enfin, le degré de l'OACR n'était pas noté sur les compte-rendus de la consultation initiale d'ophtalmologie.

Pourtant, il existe 3 stades d'OACR selon la profondeur de la BAV et les données du FO, et cette classification est utile à l'appréciation du pronostic :

- **Stade I, OACR incomplète** : BAV modérée, œdème rétinien modéré au FO.
- **Stade II, OACR subtotale** : AV effondré, œdème rétinien marqué au FO avec présence de la tâche rouge cerise.
- **Stade III, OACR totale** : pas de PL, œdème rétinien majeur au FO, la tâche rouge cerise pouvant être absente (ischémie choroïdienne associée) (Biousse et al. 2007, Hayreh and Zimmerman 2005).

Les données de la littérature suggèrent que l'AV initiale est à $\leq$ CLD chez 90 % des patients présentant une OACR non artéritique permanente (Brown and Magargal 1982,

Hayreh 2005). Dans notre étude, 90 % de nos patients avaient une AV initiale $\leq$ VLMB. Il est possible que nous ayons surestimé la profondeur de cette AV, considérant par exemple qu'une AV appréciée par le clinicien comme « cécité » correspondait à « PL (-) ».

Aujourd'hui nous disposons de suffisamment d'études pour suggérer un bénéfice de la fibrinolyse sur le pronostic visuel (Schrag et al. 2015). Cependant la plupart de ces études ne sont pas comparables en terme de méthodologie. Nous retrouvons deux grands écueils à la lecture de ces divers articles :

- 1) *L'évaluation de l'AV initiale.*
- 2) *La définition de l'amélioration significative de l'AV avec le traitement.*

Pour le premier point, l'échelle de Snellen est la plus utilisée en pratique clinique de routine ([annexe 3](#)), l'équivalent français étant l'échelle de Monoyer ([annexe 4](#)). Dans ces deux échelles l'AV est présentée sous la forme d'une fraction. L'inverse de cette fraction correspond à une vision chiffrée de l'AV : l'angle minimum de résolution (MAR) (angle formé entre 2 points identifiables par l'œil). Plus la taille des lettres à lire diminue, plus l'angle visuel formé entre l'œil et ces lettres est faible, et plus le pouvoir de résolution est élevé. L'échelle « *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* » (ETDRS : [annexe 5](#)), citée dans beaucoup d'études, fait correspondre à chaque ligne lue les équivalents Snellen et log-MAR (i.e. l'équivalent logarithmique de l'angle minimum de résolution), ce dernier permettant les calculs statistiques. Plus cet équivalent log-MAR diminue et se rapproche de 0, plus l'AV tend vers 10/10. L'échelle ETDRS couvre les AV jusqu'à « CLD à 50 cm » (ETDRS Report Number 7 1991). Mais comme nous l'avons rappelé, l'AV initiale des patients présentant une OACR est bien souvent en deçà, appréciée alors cliniquement par des valeurs semi-quantitatives. Des auteurs ont étudiés les correspondances entre ces AV « basse vision » et leur équivalent log-MAR et ont montré que « CLD à 30 cm » correspondait à +2 log-MAR et « VLMB » à +2.3 log-MAR (Lange et al. 2008). Pour « PL (+) » et « absence de PL », même si certains auteurs ont cherché des correspondances approximatives en log-MAR aucun n'a réellement trouvé de quantification reproductible et standardisée (Ferris et al. 1982, Scanlon et al. 2008). Nous avons résumé les équivalences des AV quantitatives et semi-quantitatives dans le [tableau 4](#).

Contrairement aux OACR, l'évaluation initiale des patients à la phase aiguë d'un infarctus cérébral est simple et reproductible, grâce à l'utilisation du score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score, [annexe 6](#)).

En ce qui concerne le second point, la plupart des auteurs considèrent qu'une amélioration d'au moins 3 lignes Snellen est significative, ce qui correspond, comme nous venons de le démontrer, à une baisse d'au moins 0.3 log-MAR (Hattenbach et al. 2008, Schumacher et al. 2010, Chen et al. 2011, Hayreh 2014). Nous avons donc choisi le même critère de jugement pour notre étude. Etant donné qu'au moins 3 lignes séparent « VLMB » de « PL (+) », mais aussi « absence de PL » de « PL (+) », quelles que soient les approximations faites par les auteurs (cf tableau 5), passer d'une catégorie à une autre est considérée comme une amélioration significative, ce qui corrobore l'impression clinique qu'un tel changement serait pertinent cliniquement (Lange et al. 2008). Mais est-ce vraiment licite de juger qu'un patient a bien récupéré sur le plan visuel si son AV reste limitée à la perception de la lumière ou des formes ?

Du reste il est intéressant de constater que les deux revues sur la fibrinolyse par voie IV dans l'OACR ont été plus « exigeantes » en terme de résultats. De leur côté Biousse *et al.* ont

Tableau 5 : Equivalences des acuités visuelles mesurées en angle visuel (MAR), Log-MAR, Snellen, Monoyer et échelle semi-quantitative.

MAR	Log-MAR	Snellen	Monoyer	Echelle semi-quantitative
100000	+5			Pas de perception lumineuse
10000	+4			Perception lumineuse conservée
1000	+3	0,001000	1/1000	
200	+2.3	0,005000	1/200	Voit la main bouger
120	+2.1	0,008333	1/120	
100	+2	0,010000	1/100	Compte les doigts à 30 cm
80	+1.9	0,012500	1/80	
60	+1.8	0,016667	1/60	
50	+1.7	0,020000	1/50	Compte les doigts à 1 m
40	+1.6	20/800	1/40	
30	+1.5	20/600	1/30	Compte les doigts à 2 m
25	+1.4	20/500	1/25	
20	+1.3	20/400	1/20	
16	+1.2	30/320	1/16	
12.5	+1.1	20/250	1/12	
10	+1	20/200	1/10	
8	+0.9	20/160	1.25/10	
6.30	+0.8	20/125	1.6/10	
5	+0.7	20/100	2/10	
4	+0.6	20/80	2.5/10	
3.20	+0.5	20/63	3.2/10	
2.50	+0.4	20/50	4/10	
2	+0.3	20/40	5/10	
1.60	+0.2	20/32	6.3/10	
1.25	+0.1	20/25	8/10	
1	0	20/20	10/10	

considéré que le traitement était efficace seulement chez les patients qui bénéficiaient d'une amélioration d'au moins 4 lignes Snellen, et ont tout de même montré un taux d'efficacité de 48 % (et de 34,9 % avec la fibrinolyse par voie IA) (Biousse et al. 2007). Des résultats encore plus encourageants viennent récemment d'être publiés dans une méta-analyse où la récupération visuelle a été définie comme une AV à 1 mois du traitement ≤ 0.7 log-MAR (c'est-à-dire $\geq 2/10$). Les auteurs de cette étude ont montré que la fibrinolyse IV délivrée dans les 4.5 heures faisait mieux que l'histoire naturelle, puisqu'il y avait respectivement 50 % et 17,7 % d'amélioration (différence statistiquement significative). En revanche avec un taux d'amélioration de seulement 7.4 %, les auteurs ont conclu que les traitements conservateurs étaient futiles (Schrage et al. 2015).

Enfin, alors que la plupart des études sur les AVC utilisent des échelles d'évaluation du handicap, telles que l'indice de Barthel ou le score de Rankin modifié (annexes 7 et 8), il est intéressant de constater qu'aucune étude sur l'OACR n'a étudié l'impact du pronostic visuel sur l'autonomie des patients à moyen terme. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, une personne est considérée comme aveugle si l'AV de son meilleur œil est $\leq 20/400$ ($\geq +1.3$ log-MAR) ou si le champ visuel est réduit à 10° pour chaque œil, et comme malvoyante si l'AV est $\leq 4/10$ ou si le champ visuel est réduit à 20° pour chaque œil. Une AV $\geq$ « CLD à 1 mètre » ($\leq +1.7$ log-MAR) pourrait être compatible avec une déambulation normale du patient (Scanlon et al. 2008).

Il existe des échelles de qualité de vie spécifiques à l'ophtalmologie qui pourraient être utilisées dans les études sur l'OACR pour mieux apprécier l'efficacité des traitements délivrés, telles que le *Visual Function Index-14* (VF-14) (Steinberg et al. 1994) et le *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25* (NEI-VFQ-25) (Nordmann et al. 2004) (annexes 9 et 10). Le handicap secondaire à une baisse d'AV dépendra de nombreux facteurs, tels que l'existence d'une pathologie systémique ou locale pouvant toucher l'œil controlatéral, ou la préservation ou non du champ visuel. Par exemple en cas de scotome central, la vision des formes précises est altérée mais le patient peut s'adapter grâce au développement d'aires de fixation excentrées ; en revanche une vision tubulaire n'altère pas forcément l'AV mais l'atteinte du CV entraîne un handicap invalidant notamment pour les déplacements. D'où l'intérêt d'une évaluation simultanée de l'AV et du CV et de leur impact fonctionnel pour évaluer l'efficacité des traitements dans l'OACR (Hayreh 2005). D'autant que la préservation ou la récupération d'une vision dans le CV malgré un scotome central persistant pourra prendre toute son importance en cas de perte de la vision de l'autre œil !

6. Intérêt du bilan étiologique précoce

Dans les recommandations internationales, un AVC ischémique est défini comme tout déficit neurologique focal causé par une ischémie cérébrale, médullaire **ou rétinienne**. De même le diagnostic d'AIT nécessite qu'une ischémie constituée ait été écartée par une IRM avec séquences de diffusion **ou par un FO** selon les symptômes du patient. Ainsi, l'*American Stroke Association* recommande la réalisation d'une imagerie cérébrale en urgence, ainsi qu'un bilan étiologique chez tous les patients suspects d'ischémie cérébrale **ou rétinienne** (Jauch et al. 2013).

Les patients de notre étude ont tous été hospitalisés dans une UNV, et ont par conséquent bénéficié du bilan étiologique réalisé en routine après un infarctus cérébral. Ce mode de recrutement pourrait expliquer en partie le taux particulièrement élevé de facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV) retrouvés chez nos patients, puisque plus de 90 % en avaient au moins 1, et plus de 70 % en avaient au moins 2 (âge inclus). L'HTA et le tabagisme actif étaient les FDRCV modifiables les plus fréquents. Dans la littérature, les FDRCV sont effectivement très fréquents chez les patients atteints d'OACR, non seulement à l'admission mais surtout lors du bilan étiologique réalisé au cours de l'hospitalisation, avec la découverte d'un FDRCV non connu chez $\frac{3}{4}$ des patients (Rudkin et al. 2010, Callizo et al. 2015).

La cause la plus fréquente des OACR est thromboembolique sur une sténose carotidienne athéromateuse (Hayreh et al. 2009, Callizo et al. 2015). Nous avons mis en évidence un athérome carotidien chez près de la moitié de nos patients, responsable d'une sténose $\geq 70\%$ chez 17 % (n = 5). Parmi eux, 3 patients ont bénéficié d'une endartériectomie. Ces chiffres sont en accord avec les données de la littérature (Rudkin et al. 2010, Coisy et al. 2013). Les cardiopathies emboligènes sont classiquement retrouvées comme deuxième cause d'OACR. Dans notre étude, une cardiopathie emboligène a été dépistée chez près d'un quart de nos patients (Coisy et al. 2013).

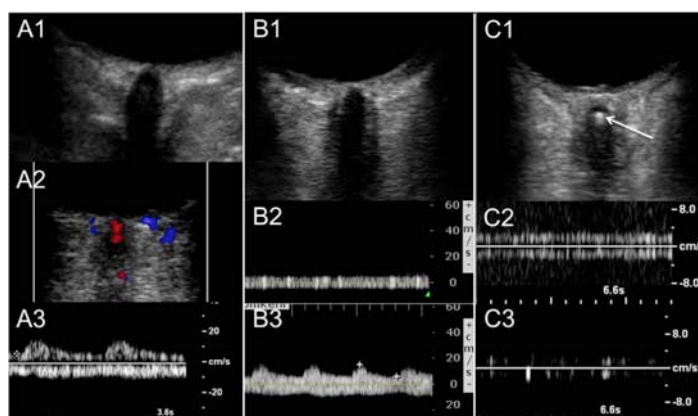
Deux de nos patients présentaient une dissection carotidienne. Seuls quelques *case reports* d'OACR liées à des dissections carotidiennes ont été rapportés dans la littérature (Hwang et al. 2004). Le tableau d'un de ces 2 patients s'est compliqué d'un infarctus ischémique dans les heures qui ont suivi la fibrinolyse. Un cas similaire nous a été rapporté par nos confrères neurologues du CHU de Tours (cas non publié). Plusieurs mécanismes hypothétiques peuvent expliquer cette aggravation : le t-PA pourrait favoriser une extension de l'hématome carotidien au sein de l'artère disséquée (Georgiadis et al. 2006); par ailleurs de

récents travaux suggèrent un possible effet pro-thrombogène du tPA par le biais d'une activation de l'inhibiteur du plasminogène tissulaire de type 1 (Marshall 2015).

Il est intéressant de rappeler que la composition de l'embole, qui n'est pas souvent vu au FO, peut varier selon son origine (Arruga and Sanders 1982). La technique d'échodoppler transorbitaire apporterait des informations supplémentaires, avec non seulement la possibilité de confirmer l'arrêt du flux circulant, mais aussi l'exploration des parois artérielles grâce au mode-B. De récents travaux se sont intéressés au « *spot sign* » rétrobulbaire, une structure hyperéchogène à l'intérieur de l'ACR occluse, qui suggère la présence d'un embole partiellement calcifié ou contenant du cholestérol. Ce signe serait plus fréquent dans les OACR d'origine athéromateuse par rapport aux causes cardio-emboliques, et il serait absent dans les vascularites (Altmann et al. 2015). De façon remarquable, il existe une corrélation négative entre la présence de ce *spot sign* et l'efficacité de la fibrinolyse IV (Nedelmann et al. 2015). Ces données pourraient aider à mieux sélectionner les patients candidats à la fibrinolyse, puisqu'un thrombus fibrino-plaquettaire (suggéré par un *spot sign* négatif) sera plus facilement dissout par le tPA qu'un embole calcifié (figure 15). Nous apportons ici une réponse aux inquiétudes de certains auteurs réticents à la fibrinolyse dans les OACR qui craignent un échec du traitement vis-à-vis des emboles de cholestérol (Hayreh 2005).

Enfin, comme après un infarctus cérébral, il existe un risque de récurrence d'événement cardio-vasculaire après une OACR. En effet plusieurs études ont montré que les patients ayant présenté une OACR avaient un sur-risque d'infarctus cérébral en comparaison à une population contrôle (Chang et al. 2012, Rim et al. 2016). Ce risque serait majeur pendant la première semaine après l'OACR, mais aussi dans les 6 premiers mois (Park et al. 2015, Chang et al. 2012) suggérant une fois encore l'importance d'une évaluation et d'une prise en charge de ces patients pour réduire la morbi-mortalité (Biousse 2014).

Figure 15 : *Spot sign* dans l'OACR. D'après Nedelmann et al, Stroke, 2015



A. Echodoppler du nerf optique et de sa gaine (A1), en mode couleur (A2) et en doppler pulsé (A3), montrant un flux artériel au sein de l'ACR saine. **B.** *Spot sign* négatif (B1): absence de circulation artérielle initiale (B2), rétablie après la fibrinolyse (B3). **C.** *Spot sign* positif (C1, flèche). L'ACR reste occluse après la fibrinolyse (C2 et C3).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'OACR est une urgence vasculaire ophtalmologique relativement facile à diagnostiquer mais dont le traitement est aujourd'hui l'objet de controverses, aucun n'ayant fait la preuve de son efficacité. Non seulement le pronostic visuel de ces patients est catastrophique, mais il existe aussi un risque de récurrence rétinienne et surtout cérébrale en l'absence de prévention secondaire.

Ces vingt dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge des infarctus cérébraux, avec la création d'unités dédiées, la sensibilisation de la population, l'amélioration des techniques d'imagerie, l'émergence de la fibrinolyse par voie IV (une quinzaine d'études disponibles, le registre européen, le Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register [SITS-ISTR], incluant plus de 4000 patients) et, tout récemment, la révolution apportée par la thrombectomie. Les OACR n'ont pas bénéficié de telles avancées, l'une des explications est peut-être leur fréquence beaucoup plus rare.

Une meilleure prise en charge des OACR à la phase aiguë doit commencer par la mise en place d'une filière organisée et coordonnée entre médecins généralistes et régulateurs, urgentistes, ophtalmologues, neurologues, radiologues et internistes, afin que la multidisciplinarité inhérente à cette pathologie ne soit plus un frein mais une source de tremplins. Le retard au diagnostic et au traitement apparaît comme le principal obstacle aux essais sur la recanalisation en urgence de l'ACR. L'information du grand public à la reconnaissance des signes d'alerte et à la nécessité d'une prise en charge urgente est indispensable pour espérer diminuer le délai d'admission (*time-to-door* des anglo-saxons)

En conclusion nous avons validé la faisabilité et l'absence de risques hémorragiques majeurs du traitement par fibrinolyse IV administrée dans les 6 heures du début d'une OACR, mais le rapport bénéfice/risque de la fibrinolyse dans cette indication reste à définir. A l'issue de ce travail, nous avons dans un premier temps établi un protocole afin de structurer la prise en charge thérapeutique et d'organiser une filière pour ces patients ([annexe 11](#)). Enfin, nous avons récemment soumis un Programme Hospitalier de Recherche Clinique d'une étude multicentrique randomisée de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité de la thrombolyse (altéplase) par voie IV par rapport à l'aspirine, délivrée dans les 4.5 heures du début d'une OACR (lettre d'intention en [annexe 12](#)).

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Schéma d'un fond d'œil normal.	7
Figure 2 : Chaîne de transmission de l'information visuelle.	7
Figure 3 : Représentation schématique de l'ACR au niveau de la tête du nerf optique.	8
Figure 4 : Topographie des compartiments de la rétine selon leur oxygénation après une OACR de plus de 2 heures.	10
Figure 5 : Dessin d'une embolie de l'ACR.	11
Figure 6 : FO d'une OACR permanente non artéritique.	13
Figure 7 : Angiographie à la fluorescéine d'une OACR droite.	14
Figure 8 : Tomographie par cohérence optique d'une OACR gauche.	14
Figure 9 : Représentation graphique des principaux résultats de notre sondage.	18
Figure 10 : Evolution des différents compartiments tissulaires du cerveau après une occlusion expérimentale de l'artère cérébrale moyenne.	31
Figure 11 : Efficacité de la fibrinolyse IV en fonction du délai d'administration.	33
Figure 12 : Représentation de la distribution (en %) des AV initiales et à 1 mois.	37
Figure 13 : Evolution de l'AV (en log-MAR).	37
Figure 14 : Evolution de l'AV des groupes traités avant ou après 4.5 heures.	38
Figure 15 : <i>Spot sign</i> dans l'OACR.	45

Tableaux

Tableau 1 : Signes visibles au FO, par ordre de fréquence.	13
Tableau 2 : Traitements « conservateurs » proposés pour l'OACR.	14
Tableau 3 : Bilan étiologique proposé devant une OACR.	16
Tableau 4 : Caractéristiques démographiques, cliniques et comorbidités chez les patients avec une OACR traités avant ou après 4.5 heures.	33
Tableau 5 : Equivalences des acuités visuelles mesurées en angle visuel (MAR), Log-MAR, Snellen, Monoyer et échelle semi-quantitative.	40

ANNEXES

Annexe 1 : Dr Sohan Singh Hayreh.



Le Dr Sohan Singh Hayreh est un illustre professeur d'ophtalmologie. Né en 1927 à Pendjab (état indien) dans une région dépourvue de médecins, sa mère l'a inscrit à l'université de médecine de Lahore (Pakistan) pour qu'il puisse ensuite soigner les membres de sa famille. Après avoir exercé quelques années à Patiala (Pendjab) il a entamé en Angleterre une carrière dans la recherche, l'ophtalmologie clinique et l'enseignement, pour finir professeur à l'université de l'Iowa. Ses travaux ont mené à la publication de plus de 400 articles scientifiques et une cinquantaine de chapitres de livres dans des domaines variés d'ophtalmologie : maladies vasculaires de l'œil, pathologies du nerf optique, glaucome, hypertension artérielle maligne, artérite gigantocellulaire, épisclérite. En 1987 il a reçu le prix londonien de Docteur de Science et Médecine pour ses travaux séminaux notamment sur les pathologies vasculaires rétiniennes.

Annexe 2 : Contre-indications théoriques à la fibrinolyse.

1) Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

2) Risque hémorragique élevé :

- Trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des 6 derniers mois.
- Diathèse hémorragique connue.
- Traitement concomitant par des anticoagulants oraux (et INR > 1.5).
- Hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente.
- ATCD ou suspicion d'hémorragie intracrânienne ou d'hémorragie sous arachnoïdienne.
- ATCD d'anévrisme artériel, ou d'autres malformations artérielles ou veineuses.
- ATCD de lésion sévère du système nerveux central (par exemple néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracrânienne ou intrarachidienne).
- Massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (veine sous-clavière ou jugulaire par exemple).
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne, péricardite.
- Pancréatite aiguë, ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des 3 derniers mois, varices oesophagiennes.
- Néoplasie majorant le risque hémorragique.
- Hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices oesophagiennes) et hépatite évolutive.
- Intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois.

3) CI complémentaires dans l'indication d'AVC ischémique à la phase aiguë :

- Heure d'apparition des symptômes inconnue (et potentiellement > 6 heures).
- Symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement.
- AVC jugé sévère cliniquement (par exemple NIHSS > 25) et/ou par l'imagerie.
- Crise convulsive au début de l'AVC.
- Signes d'hémorragie intracrânienne au scanner.
- Symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne (même en l'absence d'anomalie au scanner).
- Administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes, avec un TCA > à la normale.
- Patient diabétique présentant des antécédents d'AVC.
- ATCD d'AVC au cours des 3 derniers mois.
- Plaquettes < 100 000/mm³.
- Pression artérielle systolique > 185 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg, ou traitement d'attaque (voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils.
- Glycémie < 50 mg/dl ou > 400 mg/dl.

4) Patients de moins de 18 ans ou de plus de 80 ans.

Annexe 3 : Echelle de Snellen.

■

E	1	20/200
F P	2	20/100
T O Z	3	20/70
L P E D	4	20/50
P E C F D	5	20/40
E D F C Z P	6	20/30
F E L O P Z D	7	20/25
D E F P O T E C	8	20/20
L E F O D P C T	9	
F D P L T C E O	10	
P E Z O L C F T D	11	

Ce tableau est l'outil universel de mesure de l'acuité visuelle. Elle est exprimée sous forme de fraction, le numérateur indique la distance qui sépare le patient du tableau (6 mètres par convention, ce qui correspond à 20 pieds), le dénominateur indique la distance (en pieds) à laquelle une personne sans déficience visuelle doit être capable de voir la ligne en question. L'inverse de la fraction est égal à l'angle que le trait de la lettre sous-tend sur l'œil du patient : c'est l'angle minimum de résolution (MAR), exprimé en minute d'arc. Une AV de 20/20 correspond à un angle visuel de séparation de 1 minute d'arc (soit 1/60 de degré d'angle visuel).

Annexe 4 : Echelle de Monoyer.

M R T V F U E N C X O Z D	10/10
D L V A T B K U E R S N	9/10
R C Y H O F M E S P A	8/10
E X A T Z H D W N	7/10
Y O E L K S F D I	6/10
O X P H B Z D	5/10
N L T A V R	4/10
O H S U E	3/10
M C F	2/10
Z U	1/10

L'échelle de Monoyer est la plus utilisée en France. Elle doit être lue à une distance de 5 mètres. Il existe une autre échelle de Monoyer qui est lue à une distance de 3 mètres. Le principal inconvénient de cette échelle est sa progression discontinue, privilégiant la mesure des bonnes acuités visuelles au détriment des acuités visuelles plus basses.

Annexe 5 : Echelle ETDRS.

20/200	H V Z D S
20/160	N C V K D
20/125	C Z S H N
20/100	O N V S R
20/80	K D N R O
20/63	Z K C S V
20/50	D V O H C
20/40	O H V C K
20/32	H Z C K O
20/25	N C K H D
20/20	Z H C S R
20/16	S Z R D N
20/12.5	H C D R O
20/10	R D O S N

Il existe 3 types d'échelles ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) : une pour mesurer la réfraction du patient et deux autres pour tester chaque œil. Ces échelles sont construites pour être lues à 4 mètres. L'acuité visuelle de Snellen correspondante est indiquée sur la gauche de l'échelle. Les lettres de chaque ligne (5 lettres par ligne) sont plus hautes que celles de la ligne inférieure d'un coefficient constant (égal à 1.2589, racine cubique de 2). Cette échelle garantit une progression constante entre chaque ligne. Une valeur moyenne de 0.02 log-MAR peut être attribuée à chaque lettre, ainsi chaque ligne correspond à 0.1 log-MAR. Une baisse d'acuité visuelle de trois lignes (soit 0.3 log-MAR) équivaut à un doublement de l'angle visuel (quelle que soit l'acuité visuelle d'origine).

Annexe 6 : Score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score).

Ce score est utilisé pour évaluer les patients à la phase aiguë d'un accident ischémique cérébral. Les consignes de passation ont amélioré la reproductibilité inter-observateur. Il existe une corrélation entre le score obtenu dans les 24 premières heures et le volume de tissu cérébral infarcté mesuré sur le scanner du 7^{ème} jour (Brott et al. 1989).

Item	Description	Score
1A. Niveau de conscience	Vigilance normale, réponses aisées.	0
	Non vigilant, réveillable par des stimulations mineures (voix).	1
	Non vigilant ou obnubilé, requiert des stimulations douloureuses ou répétées pour maintenir son attention, effectuer des mouvements non automatiques.	2
	Coma, réflexes moteurs uniquement ou totalement aréactif.	3
1B. Questions (mois, âge)	Réponses correctes à 2 questions.	0
	1 réponse correcte.	1
	Aucune réponse correcte (ou aphasie).	2
1C. Commandes (fermer les yeux, serrer les poings)	2 ordres exécutés.	0
	1 ordre exécuté.	1
	Aucun ordre exécuté.	2
2. Oculomotricité horizontale	Normal.	0
	Paralysie partielle.	1
	Paralysie complète, déviation forcée du regard, invincible (non surmontée par les réflexes oculo-céphaliques).	2
3. Champ visuel	Pas de déficit du champ visuel.	0
	Quadrantopsie ou hémianopsie partielle, incluant extinction visuelle.	1
	Hémianopsie latérale homonyme totale.	2
	Double hémianopsie, incluant cécité corticale.	3
4. Motricité faciale	Normale.	0
	Paralysie faciale mineure (effacement du sillon naso-génien, sourire asymétrique).	1
	Paralysie faciale partielle (totale ou presque sur l'hémiface inférieure).	2
	Paralysie faciale complète, d'un ou des 2 côtés.	3
5A. Motricité du membre supérieur gauche (bras tendus à 90° assis, à 45° en décubitus)	Absence de chute en 10 secondes.	0
	Chute vers le bas mais sans atteindre le lit.	1
	Effort possible contre pesanteur mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit.	2
	Aucun effort contre pesanteur, le bras tombe.	3
	Absence de mouvement.	4
5B. Motricité du membre supérieur droit	Absence de chute en 10 secondes.	0
	Chute vers le bas mais sans atteindre le lit.	1
	Effort possible contre pesanteur mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la	2

	position et tombe sur le lit.	
	Aucun effort contre pesanteur, le bras tombe.	3
	Absence de mouvement.	4
6A. Motricité du membre inférieur gauche (jambes tendues à 30°)	Absence de chute en 5 secondes.	0
	Chute vers le bas mais sans atteindre le lit.	1
	Effort possible contre pesanteur mais les jambes chutent sur le lit.	2
	Aucun effort contre pesanteur.	3
	Absence de mouvement.	4
6B. Motricité du membre inférieur droit	Absence de chute en 5 secondes.	0
	Chute vers le bas mais sans atteindre le lit.	1
	Effort possible contre pesanteur mais les jambes chutent sur le lit.	2
	Aucun effort contre pesanteur.	3
	Absence de mouvement.	4
7. Ataxie (testée en l'absence de déficit)	Pas de dysmétrie.	0
	Dysmétrie sur 1 membre.	1
	Dysmétrie sur 2 membres.	2
8. Sensibilité (à la piqûre, ou retrait à la stimulation nociceptive)	Normale.	0
	Hypoesthésie modérée : le patient sent que la piqûre est atténuée ou abolie mais a conscience d'être touché.	1
	Anesthésie, coma : le patient n'a pas conscience d'être touché.	2
9. Langage	Normal.	0
	Aphasie modérée : altération de la fluence verbale, difficultés de compréhension, mais sans limitation des idées exprimées.	1
	Aphasie sévère : expression fragmentaire, dénomination des objets impossibles, échanges limités	2
	Mutisme, aphasie globale, coma : pas de langage utile ou de compréhension du langage oral.	3
10. Articulation	Normale.	0
	Dysarthrie discrète, articule mal quelques mots, mais reste compréhensible.	1
	Dysarthrie sévère, discours inintelligible, ou aphasie.	2
11. Extinction ou négligence	Pas d'anomalie.	0
	Négligence ou extinction visuelle, tactile, auditive ou personnelle aux stimulations bilatérales simultanées.	1
	Héminégligence sévère ou extinction dans plusieurs modalités sensorielles, s'oriente vers un seul héli-espace, ne reconnaît pas sa main.	2

Annexe 7 : Score de Rankin modifié (mRS).

Cette échelle d'autonomie propose une approche globale du patient, elle est très fréquemment utilisée chez les patients ayant fait un accident vasculaire cérébral (Bonita and Beaglehole 1988).

Symptômes et handicap	Score
Pas de symptômes.	0
Pas d'incapacité. Symptômes minimes mais activités usuelles possibles.	1
Incapacité légère, mais patient autonome. Restriction de certaines activités de la vie courante.	2
Incapacité modérée, autonomie partielle. Marche sans aide, mais aide partielle pour certaines activités (habillage, repas).	3
Incapacité modérée à sévère, restriction notable de l'autonomie. Marche et activités de la vie quotidienne impossibles sans assistance.	4
Incapacité sévère, dépendance permanente. Grabataire, transferts impossibles, nécessitant des soins de nursing constants.	5
Inconscient ou décès.	6
Handicap dû à d'autres facteurs, évaluation impossible.	X

Annexe 8 : Indice de Barthel.

L'index de Barthel a été développé pour mesurer spécifiquement l'indépendance fonctionnelle des personnes hémiplegiques. Le score est noté de 0 à 100 (100 = indépendance complète ; 0 = dépendance totale ; > 60 ⇔ retour à domicile envisageable) (Mahoney and Barthel 1965).

Item	Description	Score
Alimentation	Indépendant. Capable de se servir des instruments nécessaires.	10
	A besoin d'aide par exemple pour couper.	5
	Dépendance.	0
Contrôle sphinctérien	Continence.	10
	Fuites occasionnelles.	5
	Incontinence, sonde vésicale à demeure.	0
Contrôle ano-rectal	Continence. Capable de s'administrer un suppositoire.	10
	Accidents occasionnels. Besoin d'aide pour un lavement.	5
	Incontinence.	0
Utilisation des W.C.	Indépendance.	10
	Intervention d'une tierce personne.	5
	Dépendance.	0
Soins personnels	Possible sans aide.	5
	Dépendance complète.	0
Bain	Possible sans aide.	5
	Dépendance complète.	0
Habillage	Indépendance (boutons, lacets, fermeture éclair, bretelles).	10
	Besoin d'aide pour certaines tâches.	5
	Dépendance complète.	0
Transfert du lit au fauteuil	Indépendant, peut faire fonctionner un fauteuil roulant.	15
	Peut s'asseoir mais doit être installé.	10
	Peut s'asseoir, mais aide maximale pour le transfert.	5
	Incapacité totale.	0
Déplacements	Marche avec soutien ou pas pour plus de 50 mètres.	15
	Marche avec aide pour 50 mètres.	10
	Indépendant pour faire 50 mètres en fauteuil roulant.	5
	Dépendance complète.	0
Escaliers	Indépendant, peut se servir de cannes.	10
	Besoin d'aide ou de surveillance.	5
	Incapacité totale.	0

Annexe 9 : VF-14.

Le *Visual Function Index-14* (VF-14) est utilisé pour les pathologies rétinienne, les candidats à la greffe de cornée, et la cataracte. Il explore les limitations fonctionnelles de 14 activités quotidiennes à cause d'une BAV. Le score maximal est de 100. Plus le score se rapproche de 0, plus le patient est gêné au quotidien à cause de sa vue (Steinberg et al. 1994).

Item	Description	Score
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, à lire de petits caractères, comme les étiquettes sur les flacons de médicaments, un annuaire ou les étiquettes de produits alimentaires ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire un journal ou un livre ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire un journal écrit en grands caractères ou un livre écrit en grands caractères, ou pour lire les numéros sur un téléphone ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour reconnaître les gens quand ils sont proches de vous ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour voir des marches, un escalier ou des bordures de trottoir ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire les panneaux de signalisation routière, les panneaux indicateurs de rue, ou les enseignes de magasins ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour réaliser des travaux manuels de précision comme la couture, le tricot, faire du crochet, la menuiserie ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0

Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour remplir un chèque ou un formulaire ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour jouer à des jeux comme le loto, les dominos, les jeux de cartes, le mah-jong ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour prendre part à des sports tels que bowling, handball, tennis, golf ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour cuisiner ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour regarder la télévision ?	Non	4
	Oui, un peu	3
	Oui, modérément	2
	Oui, beaucoup	1
	Vous êtes incapable d'effectuer cette activité	0
Conduisez-vous actuellement une voiture ?	Non, jamais conduit	
	Non, arrêté de conduire	
	Oui	
Si oui, Quel degré de difficulté présentez-vous pour conduire la journée, à cause de votre vue ?	Pas de difficultés	4
	Un peu de difficultés	3
	Modérément de difficultés	2
	De grandes difficultés	1
Quel degré de difficulté présentez-vous pour conduire la nuit, à cause de votre vue ?	Pas de difficultés	4
	Un peu de difficultés	3
	Modérément de difficultés	2
	De grandes difficultés	1
Si vous avez arrêté de conduire, Quand avez-vous cessé de conduire ?	Moins de 6 mois auparavant	
	Entre 6 et 12 mois auparavant	
	Plus de 12 mois auparavant	
Pourquoi avez-vous cessé de conduire ?	A cause de la vision	
	A cause d'une autre maladie	
	Pour une autre raison	

Annexe 10 : NEI-VFQ-25.

Le *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25* (NEI-VFQ-25) est une forme réduite du NEI-VFQ-51 avec vingt-cinq items qui explorent la qualité de vie de patients ayant une pathologie oculaire chronique qui altère leur fonction visuelle (Nordmann et al. 2004).

Item	Description	Score
1^{ère} partie : État de santé général et vue		
Dans l'ensemble, pensez-vous que votre état de santé est :	Excellente	1
	Très bonne	2
	Bonne	3
	Médiocre	4
	Mauvaise	5
Actuellement, lorsque vous regardez avec les deux yeux en même temps, vous diriez que votre vue (avec lunettes ou lentilles, si vous les portez) est :	Excellente	1
	Bonne	2
	Moyenne	3
	Mauvaise	4
	Très mauvaise	5
	Complètement aveugle	6
Etes-vous inquiet(e) au sujet de votre vue ?	Jamais	1
	Rarement	2
	Quelquefois	3
	Très souvent	4
	Tout le temps	5
Avez-vous eu des douleurs ou une gêne dans les yeux ou autour des yeux (brûlures ou démangeaisons par exemple) ?	Aucune douleur ou gêne	1
	Douleurs ou gêne légère(s)	2
	Douleurs ou gêne modérée(s)	3
	Douleurs ou gêne forte(s)	4
	Douleurs ou gêne très forte(s)	5
2^{ème} partie : Difficultés dans vos activités		
Avez-vous du mal à lire les caractères d'imprimerie de taille normale dans les journaux ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
Avez-vous du mal à faire certaines tâches ou certains passe-temps qui exigent de bien voir de près (cuisine, couture, bricoler dans la maison ou utiliser des petits outils) ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6

A cause de votre vue, avez-vous du mal à retrouver quelque chose sur une étagère encombrée ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
Avez-vous du mal à lire les panneaux de circulation ou les enseignes de magasins dans la rue ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
A cause de votre vue, avez-vous du mal à descendre des marches, un escalier ou les rebords de trottoirs la nuit ou quand l'éclairage est faible ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
A cause de votre vue, avez-vous du mal à remarquer ce qui se trouve sur le côté quand vous marchez ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
A cause de votre vue, avez-vous du mal à voir comment les gens réagissent à ce que vous dites ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
A cause de votre vue, avez-vous du mal à choisir vos vêtements et à les assortir ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
A cause de votre vue, avez-vous du mal à rendre visite à des gens, à aller dans des soirées ou au restaurant ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6

A cause de votre vue, avez-vous du mal à aller au cinéma, au théâtre, ou à assister à des rencontres sportives ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de la faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
Conduisez-vous actuellement, au moins une fois de temps en temps ?	Oui	1
	Non, car :	2
	- jamais conduit	1
	- arrêté de conduire	2
Si oui, - avez-vous du mal à conduire de jour dans des endroits familiers ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
- avez-vous du mal à conduire de nuit ?	Pas du tout	1
	Un peu	2
	Moyennement	3
	Enormément	4
	Arrêté de la faire à cause de la vue	5
	Arrêté de le faire pour d'autres raisons	6
Si vous avez arrêté de conduire, c'était surtout à cause :	De votre vue	1
	Pour d'autres raisons	2
	A la fois à cause de votre vue et pour d'autres raisons	3
3^{ème} partie : Vos réactions à vos problèmes de vue		
Faites-vous moins de choses que vous ne le voudriez à cause de votre vue ?	En permanence	1
	Très souvent	2
	Quelquefois	3
	Rarement	4
	Jamais	5
Etes-vous limité(e) dans le temps que vous pouvez consacrer à votre travail ou à vos activités à cause de votre vue ?	En permanence	1
	Très souvent	2
	Quelquefois	3
	Rarement	4
	Jamais	5
Les douleurs ou la gêne ressentie(s) dans ou autour des yeux (brûlures ou démangeaisons par exemple) vous empêchent-elles de faire ce que vous aimeriez faire ?	En permanence	1
	Très souvent	2
	Quelquefois	3
	Rarement	4
	Jamais	5
Je reste chez moi la plupart du temps à cause de ma vue.	Entièrement vrai	1
	Plutôt vrai	2
	Pas certain(e)	3

	Plutôt faux	4
	Entièrement faux	5
Je me sens souvent contrarié(e) et insatisfait(e) à cause de ma vue.	Entièrement vrai	1
	Plutôt vrai	2
	Pas certain(e)	3
	Plutôt faux	4
	Entièrement faux	5
Je maîtrise beaucoup moins bien ce que je fais à cause de ma vue.	Entièrement vrai	1
	Plutôt vrai	2
	Pas certain(e)	3
	Plutôt faux	4
	Entièrement faux	5
A cause de ma vue, je dois trop compter sur ce que me disent les autres.	Entièrement vrai	1
	Plutôt vrai	2
	Pas certain(e)	3
	Plutôt faux	4
	Entièrement faux	5
J'ai beaucoup besoin de l'aide des autres à cause de ma vue.	Entièrement vrai	1
	Plutôt vrai	2
	Pas certain(e)	3
	Plutôt faux	4
	Entièrement faux	5
Je m'inquiète à l'idée de faire des choses embarrassantes pour moi-même ou pour les autres, à cause de ma vue.	Entièrement vrai	1
	Plutôt vrai	2
	Pas certain(e)	3
	Plutôt faux	4
	Entièrement faux	5

Annexe 11 : Proposition de protocole local de prise en charge des OACR à la phase aiguë.

A. Début des symptômes < 6 heures

1 – Etape diagnostique

1.1) Diagnostique ophtalmologique :

- Examen clinique : BAV profonde et indolore, mydriase aréflexive avec déficit pupillaire afférent relatif.
- FO (peut être fait par un interne mais doit être validé par un sénior) +/- rétinophotographie non mydriatique (RNM) +/- tomographie par cohérence optique (OCT).

1.2) Examen neurologique et cardiovasculaire :

- Score NIHSS (par un neurologue, interne ou sénior).
- PA, fréquence cardiaque.
- Palpation des artères temporales.

1.3) Biologie :

- NFS-plaquettes, TP-TCA.
- Ionogramme, urée, créatinine, glycémie, CRP.

1.4) ECG

1.5) Imagerie cérébrale :

- Scanner sans IV ou IRM (ne doit pas retarder la prise en charge).

2 – Etape thérapeutique

2.1) Critères d'administration du rt-PA :

- OACR sévère ($AV < 1/10$),
- non artéritique (absence de suspicion clinique ou biologique de maladie de Horton),
- délai < 6 heures du début des symptômes,
- absence de lésion vasculaire récente sur le scanner cérébral,
- absence de contre-indication générale à la thrombolyse,
- absence de rétinopathie diabétique avec néovaisseaux sur le FO,
- avis neurologique préalable,
- hospitalisation pour surveillance dans un secteur de Soins Intensifs Neurovasculaire,
- information et consentement du patient.

2.2) Protocole thérapeutique :

- ACTILYSE : 0,9 mg/kg de poids corporel (dose maximale de 90 mg) en perfusion intraveineuse sur 60 minutes, en commençant par 10 % de la dose totale en bolus.
- Protocole de surveillance « Thrombolyse Infarctus Cérébral » pendant les 24 premières

heures (surveillance neurologique par NIHSS, télémétrie par ECG, contrôle de la pression artérielle avec objectif <180/105 mm Hg).

- Attendre 24 heures avant de débuter un traitement antithrombotique (ASPIRINE 160 mg).

2.3) *Suivi précoce et à distance :*

- AV à 24 heures (par le neurologue, à l'aide d'une échelle appropriée).

- NIHSS à J1 et J3.

- Consultation ophtalmologique à J7 : angiographie à la Fluorescéine, AV, CV, FO, +/- OCT (maculaire et au niveau de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires : RNFL).

- Consultation ophtalmologique à J30 : LAF (examen de l'iris à la recherche de néovaisseaux), AV, CV, FO (+/-RNM), +/- OCT (maculaire et RNFL).

- Consultation neurologique à J90 : AV, score NIHSS.

B. Début des symptômes > 6 heures

1 – Etape diagnostique : identique.

2 – Etape thérapeutique

2.1) *Traitement en urgence :*

- en l'absence de lésions hémorragiques au TDM cérébral.

- ASPIRINE : bolus de 250 mg par voie intraveineuse directe.

2.2) *Ordonnance de sortie :*

- ASPIRINE 160 mg /jour.

- STATINE forte dose (par exemple TAHOR 80 mg/jour).

- Bilan biologique en externe : bilan lipidique, glycémie à jeun, HbA1c.

2.3) *Suivi précoce :*

- Dans les 48 heures : EDTSA.

- Dans la semaine : consultation cardiologique avec ETT (Holter ECG et ETO à discuter).

- Dans le mois : consultation neurologique pour score NIHSS et évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires.

- Dans le mois : consultation ophtalmologique pour LAF (examen de l'iris à la recherche de néovaisseaux), angiographie à la Fluorescéine, AV, CV, FO, +/- OCT (maculaire et RNFL).

Abréviations :

AV, acuité visuelle ; BAV, baisse de l'acuité visuelle ; CV, champ visuel ; CRP, protéine C réactive ; ECG, électrocardiogramme ; EDTSA, échodoppler des troncs supra-aortiques ; ETT, échographie cardiaque trans-thoracique ; ETO, échographie cardiaque trans-oesophagienne ; FO, fond d'œil ; HbA1c, hémoglobine glyquée ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; IV, intraveineux ; LAF, lampe à fente ; NFS, numération formule sanguine ; NIHSS, National Institute of Health Stroke Score ; OCT, tomographie par cohérence optique ; PA, pression artérielle ; RNFL, retina nerve fiber layer ; RNM, rétinophotographie non mydriatique ; TCA, temps de céphaline activée ; TDM, tomodensitométrie ; TP, temps de prothrombine.

Annexe 12 : LOI déposée au PHRC national 2016

Dossier LIC-16-16-0436

Investigateur Principal :
M. Benoit GUILLON

Sommaire

- > 1. Type d'objectif principal
- > 2. Informations générales
- > 3. Structures
- > 4. Projet de recherche 1
- > 5. Projet de recherche 2
- > 6. Inclusions
- > 7. Bibliographie
- > 8. Autres informations
- > 9. Informations annexes

1. Type d'objectif principal

- 1.1. Choix 1
Efficacité
- 1.2. Choix 2
Thérapeutique (impact sur des critères de jugement intermédiaires. Exemple : réduction du cholestérol sérique, amélioration sur une échelle de douleur)
- 1.3. Est-ce que le projet concerne des soins infirmiers ou paramédicaux ?
Non
- 1.4. Est-ce que le projet concerne le domaine de la cancérologie ?
Non
- 1.5. Programme d'affectation du projet
PHRC-N
- 1.6. Confirmation du programme

XJe confirme le programme indiqué ci-dessus.

2. Informations générales

- 2.1. Désignation de l'investigateur coordinateur

- ☒ Je suis l'investigateur principal et je n'ai pas de délégataire pour le renseignement du dossier
☐ Je suis l'investigateur principal et le délégataire est

Civilité : **Mme**
Prénom : **Julie**
Nom : **Le Baron**

Courriel : **julie.lebaron@chu-nantes.fr**

a été désigné(e) comme
Délégataire.

Sollicitation envoyée le 03/03/2016 11:58:37
à l'adresse julie.lebaron@chu-nantes.fr.
Sollicitation acceptée par Mme Julie LE
BARON le 03/03/2016 12:01:34.

- ☐ Je suis le délégataire et je désigne l'investigateur principal

Un délégataire a déjà été choisi pour ce dossier. Pour changer de délégataire, il faut tout d'abord annuler la sollicitation actuelle, à partir de l'onglet [Sollicitations]

- 2.2. Project coordinator

Civility : **M.**
Name : **Guillon**
First name : **Benoit**
City : **Nantes**
Site hospitalier d'exercice : **CHU DE NANTES : HOPITAL G. R. LAENNEC**
Affiliated institution from the ministry of health : **CHU DE NANTES**
Email : **benoit.guillon@chu-nantes.fr**
Tél : **2 40 16 51 99**
Research Domain : **Neurologie**
Speciality : **maladies neurovasculaires**

- 2.3. Profession du porteur de projet

Médecin

- 2.4. Titre du projet FR :

Etude multicentrique randomisée en double aveugle, double placebo de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité de la ThrombolysE par voie IV (alteplase) dans l'occlusion aiguë de l'Artère centrale de la rétine

Project title EN :

A phase III randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study assessing the efficacy and the safety of IV thrombolysis (alteplase) in patients with acute central retinal artery occlusion

- 2.5. Acronym :

THEIA

- 2.6. First submission to DGOS calls for proposals :

Non

First submission Second submission
2014

- 2.7. Previous grants obtained by means of DGOS Calls for Research Projects (PHRC, PRT, PRC, STIC, PREQHOS, PREPS, PHRIIP, PRIME) :

Call for proposals name	Year	Project number	Project acronym	Investigator name	Status report	Delete
-------------------------	------	----------------	-----------------	-------------------	---------------	--------

3. Structures

3.1. Affiliated institution responsible for the budget from the ministry of health

CHU DE NANTES : HOPITAL G. R. LAENNEC

Entité juridique : CHU DE NANTES

3.2. Research Domain

	Discipline	Ages of studied population	Surgery
Main	Neurology	adults	No surgery
Secondary	Ophtalmology		
Tertiary	Emergency medicine		
Other			

3.3. Methodologist

Civility Ms.
Name Planche
First name Lucie
City Nantes
Email lucie.planche@chu-nantes.fr
Phone 33(0)2 53 48 28 49

3.4. Health economist (mandatory if PRME type)

Civility
Name
First name
City
Email
Phone

3.5. Organization responsible for project management

Direction de la recherche-Département promotion-CHU de Nantes

3.6. Organization responsible for quality assurance

Direction de la recherche-Département promotion-CHU de Nantes

3.7. Organization responsible for data management and statistics

Direction de la recherche-Département Biométrie-CHU de Nantes

3.8. Planned number of recruiting centres (NC) 17

3.9. Co-investigators (1 - N)

Civility	Name	First name	City	Country	Health facility	Email	Phone	Speciality
Mr.	Guillon	Benoit	Nantes	France	CHU Nantes	benoit.guillon@chu-nantes.fr	+33 2 40 16 52 06	Neurology
Mr.	Lebranchu	Pierre	Nantes	France	CHU Nantes	pierre.lebranchu@chu-nantes.fr	+332 40 08 34 01	Ophtalmology
Mr.	Ronzière	Thomas	Rennes	France	CHU Rennes	thomas.ronziere@chu-rennes.fr	+33 2 99 28 42 93	Neurology
Mr.	Mouriaux	Frédéric	Rennes	France	CHU Rennes	frederic.mouriaux@chu-rennes.fr	+332 99 28 43 21	Ophtalmology
Mr.	Giroud	Maurice	Dijon	France	CHU Dijon	maurice.giroud@chu-dijon.fr	+333 80 29 30 89	Neurology
Mr.	Bron	Alain	Dijon	France	CHU Dijon	alain.bron@chu-dijon.fr	+333 80 29 37 56	Ophtalmology
Ms.	Creuzot Garcher	Catherine	Dijon	France	CHU Dijon	catherine.creuzot-garcher@chu-dijon.fr	+333.80.29.56.21	Ophtalmology
Ms.	Wolff	Valérie	Strasbourg	France	CHRU Strasbourg	valerie.wolff@chru-strasbourg.fr	+333 88 12 86 06	Neurology
Mr.	Ballonzoli	Laurent	Strasbourg	France	CHRU Strasbourg	laurent.ballonzoli@chru-strasbourg.fr	+333 69 55 04 37	Ophtalmology
Mr.	Gaucher	David	Strasbourg	France	CHRU Strasbourg	david.gaucher@chru-strasbourg.fr	+333 69 55 04 37	Ophtalmology
Mr.	Moulin	Thierry	Besançon	France	CHU Besançon	thierry.moulin@univ-fcomte.fr	+333 81 66 84 38	Neurology
Mr.	Delbosc	Bernard	Besançon	France	CHU Besançon	bernard.delbosc@chu-besancon.fr	+333 81 66 94 47	Ophtalmology
Mr.	Le Coz	Patrick	Arras	France	CH Arras	Patrick.LE-COZ@ch-arras.fr	+333 21 21 13 60	Neurology
Mr.	Leguern	Jean-Yves	Arras	France	CH Arras	Jean-yves.leguern@ch-arras.fr	+333 21 21 15 40	Ophtalmology
Mr.	Denier	Christian	Le Kremlin Bicêtre	France	Hôpital de Bicêtre, AHP	christian.denier@aphp.fr	+33145212618	Neurology
Mr.	Labetoulle	Marc	Le Kremlin Bicêtre	France	Hôpital de Bicêtre, AHP	marc.labetoulle@aphp.fr	+331 45 21 36 90	Ophtalmology
Mr.	Marc	Guillaume	Saint Nazaire	France	CH Saint Nazaire	g.marc@ch-saintnazaire.fr	+332 72 27 82 40	Neurology
Ms.	Martin	Elodie	Saint Nazaire	France	CH Saint Nazaire	e.martin@ch-saintnazaire.fr	+332 72 27 80 30	Ophtalmology
Mr.	Sibon	Igor	Bordeaux	France	CHU Bordeaux	igor.sibon@chu-bordeaux.fr	+335 56 79 55 20	Neurology
Mr.	Korobelnik	Jean-François	Bordeaux	France	CHU Bordeaux	jean-francois.korobelnik@chu-bordeaux.fr	+335 56 79 55 30	Ophtalmology
Mr.	Neau	Jean-Philippe	Poitiers	France	CHU Poitiers	jean-philippe.neau@chu-poitiers.fr	+335 49 44 44 46	Neurology
Ms.	Boissonnot	Michèle	Poitiers	France	CHU Poitiers	michele.boissonnot@chu-poitiers.fr	+335 49 44 43 27	Ophtalmology
Ms.	Flausse	Roxane	Poitiers	France	CHU Poitiers	roxane.flausse@chu-poitiers.fr	+335 49 44 43 27	Ophtalmology
Ms.	Deblais	Séverine	Tours	France	Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours	s.deblais@chu-tours.fr	+332 47 47 80 22	Neurology
Ms.	Le Lez	Marie Laure	Tours	France	Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours	ml.lelez@chu-tours.fr	+332 47 47 47 33	Ophtalmology
Ms.	Godeneche	Gaëlle	La Rochelle	France	CHU La Rochelle	gaelle.godeneche@ch-larochelle.fr	+335 46 45 50 50	Neurology
Mr.	Vandamme	Xavier	La Rochelle	France	CHU La Rochelle	xavier.vandamme@ch-larochelle.fr	+335 46 45 52 35	Neurology
Ms.	Sztermer	Emilie	La Rochelle	France	CHU La Rochelle	Emilie.sztermer@ch-larochelle.fr	+33 5 46 45 51 79	Ophtalmology

Mr.	Obadia	Mickael	Paris	France	Fondation Ophtalmologique Rothschild	mobadia@fo-rothschild.fr	+33 1 48 03 68 52	Neurology
Mr.	Le Mer	Yannick	Paris	France	Fondation Ophtalmologique Rothschild	ylemer@fo-rothschild.fr	+33 1 48 03 65 97	Ophtalmology
Ms.	Vignal-Clermont	Catherine	Paris	France	Fondation Ophtalmologique Rothschild	cvignal@fo-rothschild.fr	+33 1 48 03 65 65	Ophtalmology
Mr.	Urbanczyk	Cédric	La Roche/Yon	France	CHD Vendée	cedric.urbanczyk@chd-vendee.fr	+33 2 51 44 62 58	Neurology
Mr.	Richard	Sébastien	Nancy	France	CHRU Nancy	s.richard@chru-nancy.fr	+33 3 83 85 16 56	Neurology
Mr.	Mounier-Vehier	François	Lens	France	CH Lens	fmounier-vehier@ch-lens.fr	+33 3 21 69 12 13	Neurology
Mr.	Olivot	Jean-Marc	Toulouse	France	CHU Toulouse	jmolivot@gmail.com	+33 5 61 77 76 40	Neurology
Mr.	Raposo	Nicolas	Toulouse	France	CHU Toulouse	raposo.n@chu-toulouse.fr	+33 5 61 77 90 70	Neurology
Mr.	Soler	Vincent	Toulouse	France	CHU Toulouse	soler.v@chu-toulouse.fr	+33 5 67 77 12 94	Ophtalmology

4. Projet de recherche 1

4.1. Rational (context and hypothesis)

Acute central retinal artery occlusion (CRAO) is a rare cause of acquired blindness and an oculo-vascular emergency with an incidence estimated at 2 in 100 000 people. The sudden loss of vision linked to CRAO results from a decrease in vascularization within the inner retinal layer due to the occlusion of the central retinal artery (CRA), a branch of the ophthalmic artery. CRAO is associated with a poor prognosis and a risk of further ischemic events. None of the conservative standard therapies, including ocular massage, acetazolamide or aspirin significantly improve the visual outcome. Because CRAO is mainly related to emboli from cardiac or carotid origin, it is often considered as an equivalent to a brain stroke. Recanalization treatments should therefore be considered as the first-line therapy, as for acute brain ischemia.

Several case series suggest that intravenous (IV) or intra-arterial (IA) thrombolytic agents, tissue plasminogen activator (tPA), may partially or completely restore VA. Two randomized controlled trials (RCT) comparing IA (7.3) or IV tPA (7.2) either with the so-called conservative treatment or placebo reported negative results. These RCT were stopped early due to enrolment difficulty and higher rate of adverse reactions. These latter are probably due to the invasive IA administration. The time between onset of symptoms and treatment start is crucial as in acute ischemic stroke. So, the absence of visual recovery could be explained by ineffective delay between signs onset and tPA (20 and 24H). It is reasonable to hypothesize that early recanalization of CRA could reverse the visual loss in fact the extent of improvement depends on the duration of ischemia and the degree of collateralization. Animal studies showed that massive irreversible retinal damage occurs after 240 minutes of CRAO.

So, a well conducted RCT is still needed to assess the benefit of recombinant tPA (alteplase) in acute CRAO. We hypothesize that the administration within 4.5H of signs onset, following the same protocol as in ischemic stroke, could provide a clinical benefit to these patients. This assumption is supported by a recent meta-analysis (7.1) suggesting that an early intervention within 4.5H is warranted.

4.2. Originality and innovative aspects

Acute CRAO is one of the main causes of acute severe loss of VA or blindness and is potentially reversible. Yet no effective treatments are currently approved for CRAO. Despite promising results from retrospective and observational studies (7.5), previous Randomized clinical trials failed to demonstrate any benefit of using thrombolytic agents in CRAO (7.2, 7.3).

Recanalization therapy with IV administration of tPA is easier and faster than IA tPA. However it has never been evaluated for CRAO within 4.5 hours after symptoms onset. To our knowledge this study will be the first RCT testing early IV thrombolysis in CRAO, which is a cause of acute VA loss. In addition, this trial will help optimizing the management of acute CRAO by creating a network including all physicians involved (Emergency medical service (EMS), Emergency Department (ED) staff, ophthalmologists, neurologists and radiologists).

4.3. Focus of Research

Health technology

Xdrugs

If relevant :

date of market authorization

08/01/2003

If relevant :

date of CE mark

procedures

Health care organisations, including health care services

Alteplase versus aspirin

4.4. Main Objective

Votre lettre d'intention sera affectée au PHRC-N

(Efficacité, Thérapeutique (impact sur des critères de jugement intermédiaires. Exemple : réduction du cholestérol sérique, amélioration sur une échelle de douleur))

To determine if intravenous tissue plasminogen activator (alteplase) therapy delivered within 4.5 hours of severe visual loss onset related to an acute CRAO improve the visual acuity at one month.

4.5. Secondary Objectives

1) To assess the safety of IV tPA in acute CRAO.

2) To compare the evolution in VA over time.

3) To compare patients with a VA major improvement.

4) To assess the impact of time-to-treatment administration on VA change.

4.6. Primary End Point (linked to main objective)

Improvement of the VA is defined by the increase of 3 lines or more on the Snellen VA Chart between baseline and 1 month. For patients with initial VA below 20/400 an ordinal scale is used with 4 categories from no perception of light to counting finger. A change from one category to another is equivalent to at least 3 lines improvement.

4.7. Secondary End Points (linked to secondary objectives)

1) Safety in term of number, type and grade of severity of adverse reactions, especially any bleeding and any stroke (intracranial haemorrhage and ischemic stroke) will be collected at each visit.

2) VA change on Snellen chart or ordinal scale at baseline, 24 hours, 7 days, 1 month and 3 months.

3) VA major improvement at one month is defined as a VA = 20/100.

4) Mean VA improvement according to the time between onset of sign and treatment administration: 0-3hours and 3-4.5h.

4.8. Study Population

4.8.1. Main inclusion criteria

- Aged from 18 years to 80 years.
- CRAO diagnosis by fundoscopic examination or non-mydratric retinophotography (NMR) performed by an ophthalmologist within 4.5 hours of symptoms onset.
- Visual acuity <1/10.
- Treatment intervention should be initiated by a stroke unit (SU) team as quickly as possible and within 4.5 hours after visual loss onset.
- No clinical or laboratory evidence of temporal arteritis.
- No clinical or radiological evidence of stroke within the last 3 months.

4.8.2. Main exclusion criteria

- Undetermined time of symptom onset or CRAO longer than 4.5 hours.
- Other retinal vascular disease: occlusion of the retinal vein or branch of the CRA without significant VA loss, proliferative diabetic retinopathy.
- Brain imaging showing a current or previous ischemic/hemorrhagic stroke within the last 3 months.
- Contraindication to oral aspirin.
- Systolic blood pressure > 185 mm Hg and diastolic blood pressure > 110 mm Hg.
- Any contraindication for IV alteplase in acute ischemic stroke mentioned in the summary of the product characteristic (SCP).

5. Projet de recherche 2

5.1. Experimental design

Double Blind Randomized clinical trial

Description

Duration of the study is 27 months, including a 24-month enrolment period and a 3-month follow-up period. Six visits are planned:

VISIT 0 (V0)

- Ophthalmological examination by a trained ophthalmologist
- Ophthalmoscopy or NMR to confirm acute CRAO diagnosis, according to standard clinical criteria
- Test for relative papillary afferent defect
- VA on Snellen chart (SC) or equivalent conversion (EC)
- Vital signs, Weight

- Neurological exam: NIHSS score
- Non-contrast cranial CT Scan or MRI
- Blood haematology tests: complete blood count, coagulation (PT, aPTT); Blood chemistry: glucose, creatinin, blood urea, chloride, sodium, potassium, calcium; CRP

Eligible patients will be randomized with 1:1 allocation, respecting a double-blind, double-dummy design to maintain blindness. Patients randomized to the thrombolytic arm will receive active alteplase according to the protocol described in SCP for acute ischemic stroke (see 5.4.1) and oral placebo aspirin within 4.5H of signs onset. Patients randomized to the aspirin arm will receive an oral dose of 250 mg of active aspirin and an IV tPA placebo (10 mL of normal saline in a syringe administered over 1 minute, followed by 50 mL as an infusion over 1 hour) within 4.5H of signs onset. Any adverse reactions will be reported more particularly bleeding and stroke. As recommended in ischemic stroke management, antiplatelet therapy will be given 24 hours after treatment intervention in both arms after a CT brain scan is obtained to exclude cerebral haemorrhage

V1: 24H after treatment intervention

- VA on SC or EC (at patient bedside)
- Neurological exam: NIHSS score
- Non-contrast cranial CT Scan or MRI
- Adverse reactions (AR) reporting

V2: Hospital discharge (within 7 days)

- AR reporting

V3: 7 days after treatment

- Ophthalmological exam
- VA on SC or EC
- Ophthalmoscopy, NMR
- Visual field (VF) test
- AR reporting

V4 at 1 month :

- Ophthalmological exam
- VA on SC or EC
- Iris exam excluding neovascular complication
- Ophthalmoscopy
- NMR
- VF test
- AR reporting

V5 at 3 months:

- Neurological exam: TOAST classification (subtype of stroke); modified Rankin scale
- AR reporting
- Ophthalmological exam
- Iris exam
- VA on SC or EC
- VF test
- Ophthalmoscopy
- NMR

5.2. Health-Economics Analysis (mandatory if PRME type)

5.3.1 Phase or equivalent for medical devices

III / Pivotal

5.3.2 Technology Readiness Level

<https://www.medicalcountermeasures.gov/federal-initiatives/guidance/about-the-tris.aspx>

Chiffre Lettre
8 A

5.4. If comparison groups

5.4.1. Experimental group

Alteplase (actilyse®) will be administered according to instructions described in SCP for acute ischemic stroke: 0.9 mg/kg (maximum 90 mg) with a 10% bolus over 1 minute follow by the remaining dose over 1 hour, within the 4.5 hours following symptoms onset.

5.4.2. Control group

Oral administration of aspirin is recommended as soon as possible after stroke onset whenever tPA can not be administrated. In CRAO, aspirin is considered as a conservative treatment with no efficacy proven but, because it decreases the risk of early embolic recurrence in the carotid territory, we believe unethical to give placebo.

5.5. Participation of a research network

Investigating centres collaborate to the network for rare diseases of the blood vessels in the brain and eye. PPRIGO (Pharmaceutical production for institutional research from western) will repackage drugs to ensure blinding.

5.6. Participation of industry

Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals has been contacted and give their oral agreement to provide IV tPA (alteplase) for the trial.

5.7. Other aspects to insure the feasibility of the project

We are aware of possible limitations: low incidence of CRAO, short time-to-treatment and delay to get ophthalmological diagnosis. However, after conducting a survey of French SU describing CRAO management, rate of IV tPA and time-to-treatment, we showed that diagnosis by an ophthalmologist followed by IV tPA treatment within 4.5H is feasible. Hence, we developed the design for a multicentre trial in collaboration with ophthalmologist.

5.8. Expected patient or public health benefit

To date, no treatment has shown any clinical benefit toward the loss of VA associated with acute CRAO. In the majority of patients the initial vision just after the occlusion ranges from light perception to counting fingers and the prognosis remains poor with 80% of the patients having a final VA of 20/400 or worse. This severe visual impairment affects the quality of life with limitation in autonomy and social interactions and it also induces a risk of total blindness in patients with past or future contralateral eye injury. The incidence of this ocular and vascular emergency is low (2 per 100,000 person-years) but should not be neglected as CRAO can precede further cerebral ischemic events. Our survey of French stroke unit (SU) reported that IV thrombolysis is only offered in selected SU and for a minority of patients (17% in the most active centres). Demonstrating that IV thrombolysis with tPA safely improves VA will greatly benefit CRAO patients and developing information program will optimize the management of these patients. Furthermore, based on the expertise from this study which includes all the specialists involved in CRAO management and includes the ophthalmologists, neurologists, EMS, ED staff and radiologists, a better organization of the care pathway could be drawn. Such collaboration could improve access to acute CRAO management and reduce the risk of further ischemic events (cerebral and retinal) by delivering preventive strategies.

5.9. Approximate level of required funding

435000 €

6. Inclusions

6.1. Does the project imply patient enrollment or participation :

yes

6.2. Duration of participation of each patient :

Durée Unité
3 month

6.3. Anticipated Duration of Recruitment (DUR) :

24 month

6.4. Total number of scheduled patients to be recruited or observations to be collected (NP) :

70

6.5. Justification of sample size :

Spontaneous reperfusion may occur within the first 48H. A 3 lines improvement on Snellen chart occurs in less than 10% of patients who had a spontaneous perfusion (Atebara, et al .1995; ophtalmology). We assume a success rate of 40% in the treatment group. For a power of 80%, an alpha risk of 5% and a dropout rate of 10%, 70 patients would be required.

6.6. Number of patients / observations to be recruited or collected per month per centre ((NP/DUR)/NC) :

Computed value : 0,2

Justify if equal or higher
than 2 patients per
month per centre
included :

6.7. Expected patient recruitment per month :

Name	First name	City	Country	Expected total recruitment per month	Total recruitment	Delete
Guillon	Benoit	Nantes	France	0,2	5	☐
Ronzière	Thomas	Rennes	France	0,2	4	☐
Giroud	Maurice	Dijon	France	0,2	4	☐
Wolff	Valérie	Strasbourg	France	0,2	4	☐
Moulin	Thierry	Besançon	France	0,2	4	☐
Le-Coz	Patrick	Arrass	France	0,2	4	☐
Denier	Christian	Le Kremlin Bicêtre	France	0,2	4	☐
Marc	Guillaume	Saint Nazaire	France	0,2	4	☐
Sibon	Igor	Bordeaux	France	0,2	4	☐
Obadia	Mickael	Paris	France	0,2	4	☐
Neau	Jean-Philippe	Poitiers	France	0,2	4	☐
Richard	Sébastien	Nancy	France	0,2	4	☐
Debiais	Séverine	Tours	France	0,2	4	☐
Urbanczyk	Cédric	La Roche/Yon	France	0,2	4	☐
Godeneche	Gaëlle	La Rochelle	France	0,2	5	☐
Mounier-Vehier	François	Lens	France	0,2	4	☐
Olivot	Jean-Marc	Toulouse	France	0,2	4	☐

7. Bibliographie

- 7.1. Index
PMID 26258861
Year 2015
Review JAMA Neurol. 2015 Oct;72(10):1148-54.
Title Intravenous Fibrinolytic Therapy in Central Retinal Artery Occlusion: A Patient-Level Meta-analysis.
Authors Schrag M, Youn T, Schindler J, Kirshner H, Greer D
- 7.2. Index
PMID 21757667
Year 2011
Review Stroke. 2011 Aug;42(8):2229-34.
Title Efficacy of intravenous tissue-type plasminogen activator in central retinal artery occlusion: report from a randomized, controlled trial.
Authors Chen CS, Lee AW, Campbell B, Lee T, Paine M, Fraser C, Grigg J, Markus R
- 7.3. Index
PMID 20609991
Year 2010
Review Ophthalmology. 2010 Jul;117(7):1367-75.e1.
Title Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial.
Authors Schumacher M, Schmidt D, Jurkles B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, Maier-Lenz H, Solymosi L, Brueckmann H, Neubauer AS, Wolf A, Feltgen N
- 7.4. Index
PMID 18718570
Year 2008
Review Am J Ophthalmol. 2008 Nov;146(5):700-6.
Title Intravenous thrombolysis with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in central retinal artery occlusion.
Authors Hattenbach LO, Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Baatz H
- 7.5. Index
PMID 17895823
Year 2007
Review J Neuroophthalmol. 2007 Sep;27(3):215-30.
Title Thrombolysis for central retinal artery occlusion.
Authors Bioussé V, Calvetti O, Bruce BB, Newman NJ

8. Autres informations

8.1. Coordinator domain

Neurologie

8.2. Suggested rapporteur domain

Neurology

adults

Domain related keyword

cerebrovascular disease

Surgery

No surgery

8.3. Previous expert comments

Index Expert comments

- 1 « Expert 1 (E1): Unfortunately there is no randomization and group control thus it will be difficult to get useful data with this methodology»

Corresponding answers

We have modified the methodology and we have chosen a more appropriate design. The trial is now a randomized, double-blind, double-dummy phase III with two arms (alteplase vs aspirin). There are no approved standard treatments for CRAO and none of the current methods has shown a clinical benefit in patients VA. We have decided to use aspirin as comparator rather than saline solution in order to give patients the best possible chances, as antiplatelet therapy can reduce the risk of a recurrent ischemic event (retina or brain).

Index Expert comments

- 2 «Expert 2 (E2): Feasibility of the project need to be ensured as it seems difficult to confirm CRAO diagnosis and treat the patient within 4.5H. Indeed an ophthalmologist opinion is more difficult to obtain than MRI for a stroke patient»

Corresponding answers

Based on our survey in 85 French SU, we performed a retrospective analysis of 7 SU that currently used IV tPA in CRAO patients (in prep). 20 out of 30 patients were treated over the past 3 years within 6H of symptoms onset and 57% within 4.5H. All treated patients were first diagnosed by an ophthalmologist.

Index Expert comments

- 3 «Coordinator: A study conducted on 101 patients has concluded on the absence of clinical benefit»

Corresponding answers

The study mentioned was a retrospective one that compared IA tPA (n=57) and standard treatment (n=44) in 3 subgroups of patients (incomplete, subtotal and total CRAO). Absence of clinical benefit could be due to the time between symptoms onset and the treatment start. Indeed, the mean time-to-treatment was > 22H.

To our knowledge there is no RCT with 101 patients. Only 2 RCT have been published and reported negative results. The first one (7.3) compared IA tPA within 20H after onset to conservative treatments (n=84) and was stopped because of higher rate of adverse events. In the second RCT (7.2) IV tPA or placebo was given within 24H in 16 patients. Although essentially negative, this study adds to the evidence base of reperfusion in CRAO by showing that the time window for intervention is likely to be <6H. To conclude, a recent meta-analysis (7.1) suggests that IV tPA within 4.5H is superior to best medical management and natural history then indicates that a "clinical trial of fibrinolytic therapy administrated early is warranted". The optimal time window appears to be within 4.5H.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ahmed Niaz, Lars Kellert, Kennedy R. Lees, Robert Mikulik, SITS Investigators, et al. 2013. "Results of Intravenous Thrombolysis within 4.5 to 6 Hours and Updated Results within 3 to 4.5 Hours of Onset of Acute Ischemic Stroke Recorded in the Safe Implementation of Treatment in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR): An Observational Study." *JAMA Neurology* 70 (7): 837–44. doi:10.1001/jamaneurol.2013.406.
- Altmann Mathias, Michael Ertl, Horst Helbig, Beate Schömig, Ulrich Bogdahn, Felix Schlachetzki, et al. 2015. "Low Endogenous Recanalization in Embolic Central Retinal Artery Occlusion--the Retrobulbar 'Spot Sign.'" *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 25 (2): 251–56. doi:10.1111/jon.12112.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. 2002. "Collaborative Meta-Analysis of Randomised Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High Risk Patients." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 324 (7329): 71–86.
- Arruga, J., and M.D. Sanders. 1982. "Ophthalmologic Findings in 70 Patients with Evidence of Retinal Embolism." *Ophthalmology* 89 (12): 1336–47.
- Atebara N.H., G.C. Brown, and J. Cater. 1995. "Efficacy of Anterior Chamber Paracentesis and Carbogen in Treating Acute Nonarteritic Central Retinal Artery Occlusion." *Ophthalmology* 102 (12): 2029–2034; discussion 2034–2035.
- Atkins Edward J., Beau B. Bruce, Nancy J. Newman, and Valérie Biousse. 2009. "Translation of Clinical Studies to Clinical Practice: Survey on the Treatment of Central Retinal Artery Occlusion." *American Journal of Ophthalmology* 148 (1): 172–73. doi:10.1016/j.ajo.2009.03.020.
- Augsburger J.J., and L.E. Magargal. 1980. "Visual Prognosis Following Treatment of Acute Central Retinal Artery Obstruction." *The British Journal of Ophthalmology* 64 (12): 913–17.
- Beatty S., and K.G. Au Eong. 2000. "Local Intra-Arterial Fibrinolysis for Acute Occlusion of the Central Retinal Artery: A Meta-Analysis of the Published Data." *The British Journal of Ophthalmology* 84 (8): 914–16.
- Biousse Valérie. 2008. "Thrombolysis for Acute Central Retinal Artery Occlusion: Is It Time?" *American Journal of Ophthalmology* 146 (5): 631–34. doi:10.1016/j.ajo.2008.07.025.
- Biousse Valerie. 2014. "Acute Retinal Arterial Ischemia: An Emergency Often Ignored." *American Journal of Ophthalmology* 157 (6): 1119–21. doi:10.1016/j.ajo.2014.02.018.
- Biousse Valérie, Olivier Calvetti, Beau B. Bruce, and Nancy J. Newman. 2007. "Thrombolysis for Central Retinal Artery Occlusion." *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 27 (3): 215–30. doi:10.1097/WNO.0b013e31814b1f66.
- Bonita R., and R. Beaglehole. 1988. "Recovery of Motor Function after Stroke." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 19 (12): 1497–1500.
- Brott T., H.P. Adams, C.P. Olinger, J.R. Marler, W.G. Barsan, V. Hertzberg, et al. 1989. "Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 20 (7): 864–70.
- Brown, G.C., and L.E. Magargal. 1982. "Central Retinal Artery Obstruction and Visual Acuity." *Ophthalmology* 89 (1): 14–19.
- Callizo Josep, Nicolas Feltgen, Stefanie Pantenburg, Armin Wolf, Aljoscha Steffen Neubauer, Rolf Wachter, et al. 2015. "Cardiovascular Risk Factors in Central Retinal Artery Occlusion: Results of a Prospective and Standardized Medical Examination." *Ophthalmology* 122 (9): 1881–88. doi:10.1016/j.ophtha.2015.05.044.

Chang Yuh-Shin, Ren-Long Jan, Shih-Feng Weng, Jhi-Joung Wang, Chung-Ching Chio, Chin-Chen Chu, et al. 2012. "Retinal Artery Occlusion and the 3-Year Risk of Stroke in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study." *American Journal of Ophthalmology* 154 (4): 645–652.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.03.046.

Chen Celia S., Andrew W. Lee, Bruce Campbell, Tien Lee, Mark Paine, Romesh Markus, et al. 2011. "Efficacy of Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator in Central Retinal Artery Occlusion: Report from a Randomized, Controlled Trial." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 42 (8): 2229–34. doi:10.1161/STROKEAHA.111.613653.

Coisy, S., S. Lueruez, J.-M. Ebran, P.J. Pisella, D. Milea, and S. Arsene. 2013. "Systemic conditions associated with central and branch retinal artery occlusions." *Journal Français D'ophtalmologie* 36 (9): 748–57. doi:10.1016/j.jfo.2013.03.012.

Cugati Sudha, Daniel D. Varma, Celia S. Chen, and Andrew W. Lee. 2013. "Treatment Options for Central Retinal Artery Occlusion." *Current Treatment Options in Neurology* 15 (1): 63–77. doi:10.1007/s11940-012-0202-9.

Derex L., and N. Nighoghossian. 2008. "Intracerebral Haemorrhage after Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke: An Update." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79 (10): 1093–99. doi:10.1136/jnnp.2007.133371.

"Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics. ETDRS Report Number 7." 1991. *Ophthalmology* 98 (5 Suppl): 741–56.

Egan Robert A., and Renee Van Stavern. 2015. "Should Patients With Acute Central Retinal Artery Occlusion Be Treated With Intra-Arterial T-PA?" *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 35 (2): 205–9. doi:10.1097/WNO.0000000000000231.

Ferris F. L., A. Kassoff, G. H. Bresnick, and I. Bailey. 1982. "New Visual Acuity Charts for Clinical Research." *American Journal of Ophthalmology* 94 (1): 91–96.

Fraser Scott G., and Wendy Adams. 2009. "Interventions for Acute Non-Arteritic Central Retinal Artery Occlusion." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1: CD001989. doi:10.1002/14651858.CD001989.pub2.

Georgiadis Dimitrios, Valeria Caso, and Ralf W. Baumgartner. 2006. "Acute Therapy and Prevention of Stroke in Spontaneous Carotid Dissection." *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)* 28 (3-4): 365–70.

"GISSI-2: A Factorial Randomised Trial of Alteplase versus Streptokinase and Heparin versus No Heparin among 12,490 Patients with Acute Myocardial Infarction. Gruppo Italiano per Lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico." 1990. *Lancet (London, England)* 336 (8707): 65–71.

Greven, C. M. 1997. "Retinal Arterial Occlusions in the Young." *Current Opinion in Ophthalmology* 8 (3): 3–7.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. and the European Cooperative Acute Stroke Study (ecass). 1995. "Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke" *JAMA* 274 (13): 1017–25. doi:10.1001/jama.1995.03530130023023.

Hattenbach Lars-Olof, Claudia Kuhli-Hattenbach, Inge Scharrer, and Holger Baatz. 2008. "Intravenous Thrombolysis with Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Central Retinal Artery Occlusion." *American Journal of Ophthalmology* 146 (5): 700–706. doi:10.1016/j.ajo.2008.06.016.

Hayreh S.S. 1999. "Retinal Arterial Occlusion with LIF Using rTPA." *Ophthalmology* 106 (7): 1236–39. doi:10.1016/S0161-6420(99)10101-5.

Hayreh S.S., H.E. Kolder, and T.A. Weingeist. 1980. "Central Retinal Artery Occlusion and Retinal Tolerance Time." *Ophthalmology* 87 (1): 75–78.

- Hayreh Sohan Singh. 2005. "Prevalent Misconceptions about Acute Retinal Vascular Occlusive Disorders." *Progress in Retinal and Eye Research* 24 (4): 493–519. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.12.001.
- Hayreh Sohan Singh. 2011. "Acute Retinal Occlusive Disorders." *Progress in Retinal and Eye Research* 30 (5): 359–94. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.05.001.
- Hayreh Sohan Singh. 2014. "Ocular Vascular Occlusive Disorders: Natural History of Visual Outcome." *Progress in Retinal and Eye Research* 41 (July): 1–25. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.04.001.
- Hayreh Sohan Singh, Patricia A. Podhajsky, and M. Bridget Zimmerman. 2009. "Retinal Artery Occlusion: Associated Systemic and Ophthalmic Abnormalities." *Ophthalmology* 116 (10): 1928–36. doi:10.1016/j.ophtha.2009.03.006.
- Hayreh Sohan Singh, and M. Bridget Zimmerman. 2005. "Central Retinal Artery Occlusion: Visual Outcome." *American Journal of Ophthalmology* 140 (3): 376–91. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.038.
- Hayreh Sohan Singh. 2007. "Fundus Changes in Central Retinal Artery Occlusion." *Retina (Philadelphia, Pa.)* 27 (3): 276–89. doi:10.1097/01.iae.0000238095.97104.9b.
- Hayreh Sohan Singh, M. Bridget Zimmerman, Alan Kimura, and Ashish Sanon. 2004. "Central Retinal Artery Occlusion. Retinal Survival Time." *Experimental Eye Research* 78 (3): 723–36.
- Helenius Johanna, E. Murat Arsava, Joshua N. Goldstein, Dean M. Cestari, Ferdinando S. Buonanno, Bruce R. Rosen, and Hakan Ay. 2012. "Concurrent Acute Brain Infarcts in Patients with Monocular Visual Loss." *Annals of Neurology* 72 (2): 286–93. doi:10.1002/ana.23597.
- Higgs E.R., V.J. Parfitt, B.A. Harney, and M. Hartog. 1995. "Use of Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction in the Presence of Diabetic Retinopathy in the UK, and Associated Ocular Haemorrhagic Complications." *Diabetic Medicine* 12 (5): 426–28. doi:10.1111/j.1464-5491.1995.tb00507.x.
- Hormese Mary, and Melvin Wichter. 2012. "Vitreoretinal Hemorrhage after Thrombolysis in a Patient with Acute Ischemic Stroke: A Case Report." *Frontiers in Neurology* 3 (May). doi:10.3389/fneur.2012.00071.
- Hwang Jiunn-Feng, San-Ni Chen, Shin-Lin Chiu, and Shey-Lin Wu. 2004. "Embolic Cilioretinal Artery Occlusion due to Carotid Artery Dissection." *American Journal of Ophthalmology* 138 (3): 496–98. doi:10.1016/j.ajo.2004.04.018.
- Jauch Edward C., Jeffrey L. Saver, Harold P. Adams, Askiel Bruno, J.J. (Buddy) Connors, Pooja Khatri, et al. 2013. "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 44 (3): 870–947. doi:10.1161/STR.0b013e318284056a.
- Jones T.H., R.B. Morawetz, R.M. Crowell, F.W. Marcoux, S.J. FitzGibbon, R.G. Ojemann, et al. 1981. "Thresholds of Focal Cerebral Ischemia in Awake Monkeys." *Journal of Neurosurgery* 54 (6): 773–82. doi:10.3171/jns.1981.54.6.0773.
- Kattah Jorge C., David Z. Wang, and Chittaranjan Reddy. 2002. "Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Thrombolysis in Treatment of Central Retinal Artery Occlusion." *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 120 (9): 1234–36.
- Kleindorfer Dawn, Christopher J. Lindsell, Charles J. Moomaw, Kathleen Alwell, Daniel Woo, Brett M. Kissela, et al. 2010. "Which Stroke Symptoms Prompt a 911 Call? A Population-Based Study." *The American Journal of Emergency Medicine* 28 (5): 607–12. doi:10.1016/j.ajem.2009.02.016.
- Lange C., N. Feltgen, B. Junker, K. Schulze-Bonsel, and M. Bach. 2008. "Resolving the Clinical Acuity Categories 'hand Motion' and 'counting Fingers' Using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT)." *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 247 (1): 137–42. doi:10.1007/s00417-008-0926-0.
- Lauda Florian, Hermann Neugebauer, Lars Reiber, and Eric Jüttler. 2015. "Acute Silent Brain Infarction in Monocular Visual Loss of Ischemic Origin." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 40 (3-4): 151–56.

doi:10.1159/000437274.

Leavitt Jacqueline A., Theresa A. Larson, David O. Hodge, and Rachel E. Gullerud. 2011. "The Incidence of Central Retinal Artery Occlusion in Olmsted County, Minnesota." *American Journal of Ophthalmology* 152 (5): 820–823.e2. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.005.

Logallo Nicola, Christopher E. Kvistad, Aliona Nacu, Halvor Naess, Ulrike Waje-Andreassen, Anne Hege Aamodt, et al. 2014. "The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial (NOR-TEST): Randomised Controlled Trial of Tenecteplase vs. Alteplase in Acute Ischaemic Stroke." *BMC Neurology* 14: 106. doi:10.1186/1471-2377-14-106.

Lyden Patrick. 2015. "Why Don't More Patients Receive Intravenous Rt-PA for Acute Stroke?" *Expert Review of Neurotherapeutics* 15 (6): 571–74. doi:10.1586/14737175.2015.1041510.

Mahoney F.I., and D.W. Barthel. 1965. "Functional Evaluation: The Barthel Index." *Maryland State Medical Journal* 14 (February): 61–65.

Margo, C.E., and W.P. Mack. 1996. "Therapeutic Decisions Involving Disparate Clinical Outcomes: Patient Preference Survey for Treatment of Central Retinal Artery Occlusion." *Ophthalmology* 103 (4): 691–96.

Marshall Randolph S. 2015. "Progress in Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Stroke." *JAMA Neurology* 72 (8): 928–34. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0835.

McLeod David, and Stephen Beatty. 2015. "Evidence for an Enduring Ischaemic Penumbra Following Central Retinal Artery Occlusion, with Implications for Fibrinolytic Therapy." *Progress in Retinal and Eye Research* 49 (November): 82–119. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.06.001.

Meyer G., H. Sors, B. Charbonnier, W. Kasper, J. P. Bassand, M. Verstraete, et al. 1992. "Effects of Intravenous Urokinase versus Alteplase on Total Pulmonary Resistance in Acute Massive Pulmonary Embolism: A European Multicenter Double-Blind Trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism." *Journal of the American College of Cardiology* 19 (2): 239–45.

Michalinos Adamantios, Sofia Zogana, Evangelos Kotsiomititis, Antonios Mazarakis, and Theodore Troupis. 2015. "Anatomy of the Ophthalmic Artery: A Review Concerning Its Modern Surgical and Clinical Applications." *Anatomy Research International* 2015: 591961. doi:10.1155/2015/591961.

Mueller Arthur J., Aljoscha S. Neubauer, Ulrich Schaller, Anselm Kampik, and European Assessment Group for Lysis in the Eye. 2003. "Evaluation of Minimally Invasive Therapies and Rationale for a Prospective Randomized Trial to Evaluate Selective Intra-Arterial Lysis for Clinically Complete Central Retinal Artery Occlusion." *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 121 (10): 1377–81. doi:10.1001/archophth.121.10.1377.

Nedelmann Max, Michael Graef, Frank Weinand, Klaus-Heiko Wassill, Manfred Kaps, Christian Tanislav, et al. 2015. "Retrolbulbar Spot Sign Predicts Thrombolytic Treatment Effects and Etiology in Central Retinal Artery Occlusion." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 46 (8): 2322–24. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009839.

Neubauer A.S., A.J. Mueller, S. Schriever, M. Grüterich, M. Ulbig, and A. Kampik. 2000. "Minimally invasive therapy for clinically complete central retinal artery occlusion--results and meta-analysis of literature." *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde* 217 (1): 30–36. doi:10.1055/s-2000-10380.

Noble J., N. Weizblit, M.O. Baerlocher, and K.T. Eng. 2008. "Intra-Arterial Thrombolysis for Central Retinal Artery Occlusion: A Systematic Review." *The British Journal of Ophthalmology* 92 (5): 588–93. doi:10.1136/bjo.2007.133488.

Nordmann Jean-Phillipe, Muriel Viala, Kate Sullivan, Benoît Arnould, and Gilles Berdeaux. 2004. "Psychometric Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire - 25 (NEI VFQ-25) French Version: In a Population of Patients Treated for Ocular Hypertension and Glaucoma." *PharmacoEconomics* 22 (3): 197–206.

- Osborne Neville N., Robert J. Casson, John P.M. Wood, Glyn Chidlow, Mark Graham, and José Melena. 2004. "Retinal Ischemia: Mechanisms of Damage and Potential Therapeutic Strategies." *Progress in Retinal and Eye Research* 23 (1): 91–147. doi:10.1016/j.preteyeres.2003.12.001.
- Pan Jie, Angelos-Aristeidis Konstas, Brian Bateman, Girolamo A. Ortolano, and John Pile-Spellman. 2007. "Reperfusion Injury Following Cerebral Ischemia: Pathophysiology, MR Imaging, and Potential Therapies." *Neuroradiology* 49 (2): 93–102. doi:10.1007/s00234-006-0183-z.
- Park Sang Jun, Nam-Kyong Choi, Bo Ram Yang, Kyu Hyung Park, Joongyub Lee, Se Joon Woo, et al. 2015. "Risk and Risk Periods for Stroke and Acute Myocardial Infarction in Patients with Central Retinal Artery Occlusion." *Ophthalmology* 122 (11): 2336–2343.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.018.
- Patel S. C., and A. Mody. 1999. "Cerebral Hemorrhagic Complications of Thrombolytic Therapy." *Progress in Cardiovascular Diseases* 42 (3): 217–33.
- Rim Tyler Hyungtaek, Jinu Han, Yoon Seong Choi, Seung-Sik Hwang, Christopher Seungkyu Lee, Sung Soo Kim, et al. 2016. "Retinal Artery Occlusion and the Risk of Stroke Development: Twelve-Year Nationwide Cohort Study." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 47 (2): 376–82. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010828.
- Rudkin, A.K., A.W. Lee, and C.S. Chen. 2010. "Vascular Risk Factors for Central Retinal Artery Occlusion." *Eye (London, England)* 24 (4): 678–81. doi:10.1038/eye.2009.142.
- Rudkin Adam K., Andrew W. Lee, Eric Aldrich, Neil R. Miller, and Celia S. Chen. 2010. "Clinical Characteristics and Outcome of Current Standard Management of Central Retinal Artery Occlusion." *Clinical & Experimental Ophthalmology* 38 (5): 496–501. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02280.x.
- Rumelt S., Y. Dorenboim, and U. Rehany. 1999. "Aggressive Systematic Treatment for Central Retinal Artery Occlusion." *American Journal of Ophthalmology* 128 (6): 733–38.
- Saver Jeffrey L. 2006. "Time Is Brain--Quantified." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 37 (1): 263–66. doi:10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
- Scanlon P.H., C. Foy, and F.K. Chen. 2008. "Visual Acuity Measurement and Ocular Co-Morbidity in Diabetic Retinopathy Screening." *British Journal of Ophthalmology* 92 (6): 775–78. doi:10.1136/bjo.2007.128561.
- Schmidt Dieter, T. Kube, and N. Feltgen. 2006. "Central Retinal Artery Occlusion: Findings in Optical Coherence Tomography and Functional Correlations." *European Journal of Medical Research* 11 (6): 250–52.
- Schmidt Dieter P., Jürgen Schulte-Mönting, and Martin Schumacher. 2002. "Prognosis of Central Retinal Artery Occlusion: Local Intraarterial Fibrinolysis versus Conservative Treatment." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 23 (8): 1301–7.
- Schrag Matthew, Teddy Youn, Joseph Schindler, Howard Kirshner, and David Greer. 2015. "Intravenous Fibrinolytic Therapy in Central Retinal Artery Occlusion: A Patient-Level Meta-Analysis." *JAMA Neurology* 72 (10): 1148–54. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1578.
- Schumacher Martin, Dieter Schmidt, Bernhard Jurklies, Christine Gall, Isabel Wanke, Herbert Maier-Lenz, et al. 2010. "Central Retinal Artery Occlusion: Local Intra-Arterial Fibrinolysis versus Conservative Treatment, a Multicenter Randomized Trial." *Ophthalmology* 117 (7): 1367–1375.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.061.
- Slevin Mark, Pat Kumar, John Gaffney, Shant Kumar, and Jerzy Krupinski. 2006. "Can Angiogenesis Be Exploited to Improve Stroke Outcome? Mechanisms and Therapeutic Potential." *Clinical Science (London, England: 1979)* 111 (3): 171–83. doi:10.1042/CS20060049.
- Sørensen Sigrid B., Nobl Barazangi, Charlene Chen, Christine Wong, David Grosvenor, Ann Bedenk, et al. 2016. "Generalized Safety and Efficacy of Simplified Intravenous Thrombolysis Treatment (SMART) Criteria in Acute Ischemic Stroke: The MULTI SMART Study." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, February. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.016.

Steinberg E.P., J.M. Tielsch, O.D. Schein, J.C. Javitt, P. Sharkey, A.M. Damiano, et al. 1994. "The VF-14. An Index of Functional Impairment in Patients with Cataract." *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 112 (5): 630–38.

SurveyMonkey. 2016. "Résumé Du Sondage SurveyMonkey - OACR et Fibrinolyse." https://fr.surveymonkey.com/summary/hBcY6x605qbO_2BOCakFN88Nua52jtWr3oiAvf2_2B47jW8_3D?utm_source=RPS.

The GUSTO investigators. 1993. "An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. The GUSTO Investigators." *The New England Journal of Medicine* 329 (10): 673–82. doi:10.1056/NEJM199309023291001.

"Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group." 1996. *The New England Journal of Medicine* 335 (3): 145–50. doi:10.1056/NEJM199607183350301.

"Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Rt-PA Stroke Study Group." 1995. *The New England Journal of Medicine* 333 (24): 1581–87. doi:10.1056/NEJM199512143332401.

Tsacopoulos M. 1979. "Role of metabolic factors in the regulation of retinal blood minute volume." *Advances in Ophthalmology = Fortschritte Der Augenheilkunde = Progrès En Ophtalmologie* 39: 233–73.

Tsivgoulis Georgios, Ramin Zand, Aristeidis H. Katsanos, Nitin Goyal, Ken Uchino, Jason Chang, Efthimios Dardiotis, et al. 2015. "Safety of Intravenous Thrombolysis in Stroke Mimics: Prospective 5-Year Study and Comprehensive Meta-Analysis." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 46 (5): 1281–87. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009012.

Varma D.D., S. Cugati, A.W. Lee, and C.S. Chen. 2013. "A Review of Central Retinal Artery Occlusion: Clinical Presentation and Management." *Eye (London, England)* 27 (6): 688–97. doi:10.1038/eye.2013.25.

Von Gräfe, Albrecht. 2016. "Central Retinal Artery Occlusion: Background, Pathophysiology, Epidemiology", January. <http://emedicine.medscape.com/article/1223625-overview>.

Wardlaw Joanna M., Veronica Murray, Eivind Berge, and Gregory J. del Zoppo. 2014. "Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 7: CD000213. doi:10.1002/14651858.CD000213.pub3.

Zeumer H., W. Hacke, H.L. Kolmann, and K. Poeck. 1982. "[Local fibrinolysis in basilar artery thrombosis (author's transl)]." *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)* 107 (19): 728–31. doi:10.1055/s-2008-1070010.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : **PRÉTERRE**

PRENOM : **Cécile**

Titre de Thèse :

Place des neurologues dans la prise en charge de l'occlusion de l'artère centrale de la rétine à la phase aiguë

RÉSUMÉ

La prise en charge des OACR est aujourd'hui controversée. S'agissant d'un accident vasculaire du territoire carotidien, la fibrinolyse a été logiquement proposée à la phase aiguë mais souvent l'administration du traitement est trop tardive. L'objectif de cette étude rétrospective multicentrique était d'évaluer la sécurité et la faisabilité de la fibrinolyse par voie IV débutée dans les 6 heures après le début d'une OACR. Trente patients ont été inclus. Le délai moyen entre la baisse d'AV et le début du traitement était de 274 minutes. Un seul patient s'est compliqué d'une hémorragie intraparenchymateuse symptomatique, potentiellement favorisée par un traitement par héparine curative. Pour pouvoir mener une étude de cohorte prospective qui évaluera l'efficacité de la fibrinolyse dans l'OACR, nous devons mettre en place une filière organisée et coordonnée entre les différents intervenants.

MOTS-CLES

OCCLUSION DE L'ARTERE CENTRALE DE LA RETINE, FIBRINOLYSE INTRAVEINEUSE, THROMBOLYSE, ACTIVATEUR TISSULAIRE DU PLASMINOGENE, URGENCE OPHTALMOLOGIQUE