

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N° 089

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES d'OPHTALMOLOGIE

par

Pierre GRIMBERT

née le 9 aout 1984 à Chambray les Tours

---

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2013

---

**SENSIBILITE RETINIENNE APRES PELAGE DE MEMBRANE LIMITANTE  
INTERNE POUR MEMBRANE EPI RETINIENNE : RESULTATS D'UNE ETUDE  
PRELIMINAIRE ET PROJET DE PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE  
CLINIQUE**

---

Président : Monsieur le Professeur Alain PECHEREAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Michel WEBER

Membres du jury : Monsieur le Professeur Nicolas LEVEZIEL  
Monsieur le Docteur Olivier LEBRETON

## **REMERCIEMENTS**

### **À Monsieur le Professeur Alain PECHEREAU,**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.  
Veuillez recevoir ici l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements pour votre exigence et la qualité de l'enseignement que vous m'avez transmis au long de mes études.

### **À Monsieur le Professeur Michel WEBER**

Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse.  
Merci de m'avoir transmis votre passion et votre savoir pour la chirurgie vitréo rétinienne.  
Merci de m'avoir guidé dans ce travail et dans la mise en place du PHRC. J'espère qu'à cette série rétrospective succédera bientôt une belle étude prospective. Merci pour tout cela et pour les projets communs à venir.

### **À Monsieur le Professeur Nicolas LEVEZIEL,**

Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de prendre part à ce jury de thèse.  
Soyez assuré de ma reconnaissance.

### **À Monsieur le Docteur Olivier LEBRETON,**

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse.  
Un grand merci pour ta disponibilité, ta patience et ton enseignement chirurgical.

**A mon cher papa,**

À qui toutes mes pensées vont aujourd'hui.

**A toi Mathilde,** merci pour ta douceur, ta patience, et ta joie de vivre. Ta présence me pousse à donner le meilleur de moi-même.

**A mon petit Paul,** dont les premiers sourires ont accompagné la rédaction de cette thèse

**A maman,** une tendre pensée pour toi. Merci pour ta présence et ton accompagnement.

**A Cécile, ma grande sœur,** merci pour tes conseils et tes encouragements.

**A toute ma famille,**

**A mes copains d'ophtalmologie,**

A Lucy, ta bonne humeur et ton accent chantant ont accompagné mon internat,

A Isabelle, Guylène, Pierre, Yann, Vincent, Jonathan, Chloé, pour tout vos précieux conseils et les bon moments passés ensembles

A Alexandre, Mathieu, Alice, Jean Baptiste...pour avoir égayé mes derniers semestres d'internat.

A toute l'équipe de la Fondation Rothschild, avec laquelle j'ai tant appris en 6 mois.

**A Thibaut, Anne Laure, William, Vincent, Aurélie, Pierre Em, Denis,....**

Merci à vous pour toutes ces belles années partagées et pour celles à venir !

## LISTE DES ABREVIATIONS

AV	acuité visuelle
CV	champ visuel
DB	décibel
DONFL	dissociated optic nerve fiber layer appearance
MA	microscotome absolu
MEM	membrane épi maculaire
MLI	membrane limitante interne
MR	microscotome relatif
OCT	tomographie en cohérence optique
OD	œil droit
OG	œil gauche
PHRC	programme hospitalier de recherche clinique
SANLF	swelling of the arcuate retinal nerve fiber layer
SD	deviation standard
SLO	scanning laser ophthalmoscope

## SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES ABREVIATIONS .....	4
SOMMAIRE.....	5
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
<b>2. ETUDE PRELIMINAIRE .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2. RESULTATS.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3. DISCUSSION.....</b>	<b>20</b>
<b>3. LE PROJET « PEELING » .....</b>	<b>24</b>
<b>4. ANNEXES.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1. ANNEXE 1 : ANALYSE DES VIDEOS CHIRURGICALES .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2. ANNEXE 2 : ANALYSE DES IMAGES BSCAN EN REGARD DES MICROSCOTOMES ABSOLUS</b>	<b>33</b>
<b>4.3. ANNEXE 3 : LETTRE D’INTENTION PHRC 2013 « ETUDE PEELING ».....</b>	<b>35</b>
BIBLIOGRAPHIE .....	43
RESUME.....	47

## **1. INTRODUCTION**

Les membranes épimaculaires (MEM) constituent une affection fréquente caractérisée par une prolifération fibrocellulaire se développant à la surface de la macula.(1) En se contractant elles provoquent un plissement plus ou moins sévère de la macula et peuvent entraîner une gêne fonctionnelle.

Une des plus anciennes descriptions est celle d'Iwanoff en 1865, qui aurait publié la première description anatomopathologique d'une MEM secondaire inflammatoire.(2) Pour lui elle est constituée de cellules endothéliales. Un siècle plus tard en 1967, Maumenee décrit cliniquement une MEM et Jaffe individualise le syndrome de l'interface vitréorétinienne dans la région maculaire succédant à un décollement postérieur idiopathique du vitré.(3,4) En 1970, Tanenbaum et al. introduisent l'appellation « macular pucker » pour désigner les MEM épaisses, opaques, très contractiles après décollement de rétine.(5) En 1978, Machemer publie les résultats des premiers pelages chirurgicaux de MEM.(6)

La cascade d'événements qui mène à la formation d'une MEM reste discutée. Pour Jaffe et al. la MEM résulte d'une complication d'un décollement du vitré partiel.(4) Récemment Sebag et al. considèrent plutôt les MEM comme la conséquence d'un vitréoschisis.(7-9) Cette séparation en deux feuillets était retrouvée chez plus de 50 % des patients. A ce jour cette hypothèse pathogénique est la plus communément admise.

Les MEM sont le plus souvent idiopathiques, survenant chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Elles peuvent plus rarement être secondaires à différentes pathologies (rétinopathie diabétique, inflammation (uvéite), traumatisme, chirurgie oculaire récente, déchirure ou décollement de rétine...).

Les MEM idiopathiques sont fréquentes et augmentent en incidence avec l'âge. Elles touchent environ 7 % des patients après 50 ans d'après la Blue Mountains Eye Study.(10) Elles sont très souvent asymptomatiques et non opérées. Dans cette étude, 28 % des patients présentaient une baisse d'acuité visuelle et 7,1 % des métamorphopsies, nécessitant alors une opération.

Le traitement des MEM est chirurgical et repose sur une vitrectomie puis un pelage de la membrane épimaculaire à l'aide d'une micropince. Le pelage de la membrane limitante interne (MLI) est un geste adjuvant actuellement très souvent pratiqué, censé augmenter le taux de succès de la chirurgie des MEM en diminuant le risque de récurrence.

Avant que l'on s'intéresse au pelage de la MLI, les taux de récurrence dépistée par l'examen clinique étaient de 7,3 à 12 %. La nécessité de reprise chirurgicale sur récurrence symptomatique de MEM était évaluée à 2 à 4%. (11–15) Il est à signaler que la récurrence de MEM n'altère pas la vision chez 1 patient sur 2. Si cela est nécessaire, une seconde chirurgie de pelage de membrane épi maculaire est alors possible.

Trois études plus récentes, étudiant l'intérêt du double pelage, ont retrouvé des récurrences dans 16.3 à 21 % des cas de non pelage de MLI, et un taux nul lorsque celle-ci était pelée. La tomographie en cohérence optique (OCT) augmente désormais la sensibilité de dépistage des récurrences de MEM, mais ne modifie pas le taux de reprise chirurgicale nécessaire : 2 à 5.8 % de l'ensemble des cas sans pelage.(16–18)

En plus d'une diminution des récurrences, le double pelage ne semble pas dans ces études avoir d'effet délétère sur l'acuité visuelle post opératoire.(16,17) Sur ces arguments le double pelage s'est répandu.

Il est pour autant assez important de clarifier l'utilité ou non du pelage de la limitante interne (MLI) car même si ce pelage complémentaire ne semble pas avoir d'effet néfaste sur l'acuité visuelle, il n'est pas totalement sans conséquence. Il comporte en effet des risques de désorganisation histologique de la rétine à l'origine d'un ou plusieurs microscotomes.(19) Ces microscotomes, occasionnant la perception de taches plus ou moins noires visibles près du point fixé ou de l'image fixée, seraient une perte de chance fonctionnelle pour le patient. Ces anomalies pourraient expliquer l'inconfort visuel jusqu'alors non évaluable par les méthodes classiques rapportées par certains patients opérés de MEM.

La micropérimétrie est un examen non invasif, évaluant en temps réel une évaluation qualitative et quantitative de la fonction visuelle. Elle permet avec une extrême précision de définir le point de fixation rétinien et le seuil de sensibilité différentiel de la rétine. Sur 32 sujets sains de 40 ans (28 à 66 ans), Anastasakis et al. ont ainsi déterminé avec l'OPKO/OTI une sensibilité fovéolaire de référence à 16.9 dB (14.3 à 18.8 dB), corrélée avec l'acuité visuelle, et très reproductible.(20,21)

Voici ci-dessous la micropérimétrie d'un œil sain, dépourvue de toute maculopathie chez un patient de 65 ans. [Figure 1] Son acuité visuelle est de 10/10<sup>ème</sup>. Elle correspond à une sensibilité rétinienne de 16 dB sur le point central, et à une moyenne de 15.4 dB sur l'ensemble des 29 points testés. Ces mesures correspondent aux données évaluées chez des

patients sains par Anastasakis.(20) On retrouve alors sur l'œil atteint, une sensibilité rétinienne moindre de 2,8dB [Figure 2]; la sensibilité suit une échelle logarithmique pour laquelle une différence de 3dB correspond à une sensibilité rétinienne moindre de 50% sur l'œil atteint d'une MEM.

Figure 1 : Micropérimétrie réalisée avec le protocole IVANA testant 29 points dans les 9°centraux. Sur cet œil sain exempt de toute maculopathie la sensibilité du point central est de 16 dB, et de 15.4 dB sur l'ensemble de 29 points.

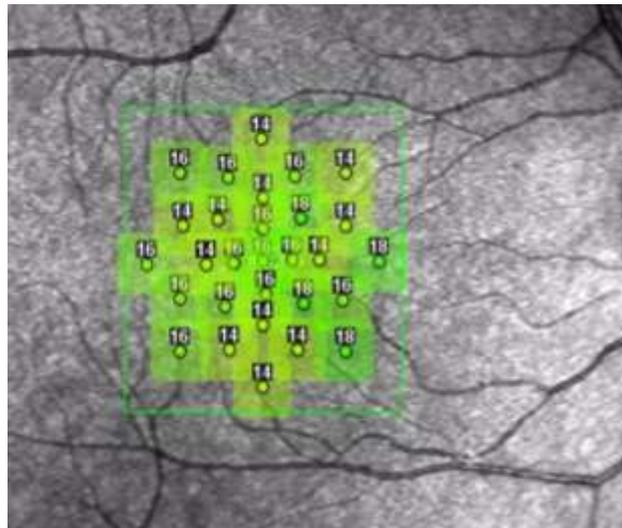
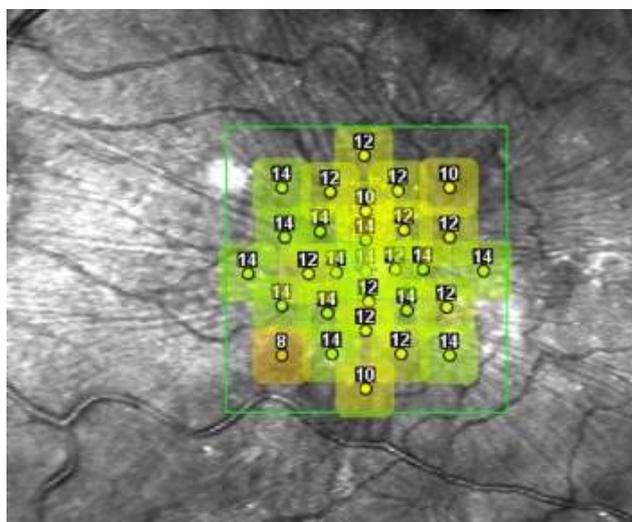


Figure 2 : Chez le même patient, sur l'œil gauche atteint d'une MEM, responsable d'une baisse d'acuité visuelle à 4/10ème, la micropérimétrie retrouve une sensibilité du point central à 14dB, et une sensibilité moyenne de 12.6 dB sur l'ensemble des 29 points.



On peut désormais par la micropérimétrie couplée à l'OCT « scanning laser ophthalmoscope » (SLO) étudier dans différentes pathologies maculaires les liens entre la lésion anatomique et l'atteinte fonctionnelle.(22,23) Dans la chirurgie des MEM, la micropérimétrie permet ainsi désormais d'obtenir des données fonctionnelles complémentaires à l'acuité visuelle.(21,24) Récemment avec l'OPKO/OTI , Isaïco et al. observent ainsi à 12 mois post opératoire un gain de 1.6 décibel de sensibilité fovéolaire.(25)

Dans la chirurgie des MEM, où le pelage de la MLI est discuté, la micropérimétrie est aussi un nouvel outil pour rechercher un lien entre les atteintes morphologiques post opératoires et d'éventuels microscotomes. Il est décrit depuis 2001 des microscotomes après les chirurgies maculaires.(26,27) Dans le cas des « dissociated optic nerve fiber layer appearance » (DONFL), Imai et al. ne retrouvaient pas d'atteintes micropérimétriques.(28) Les « swelling of the arcuate retinal nerve fiber layer » (SANFL), présentés plus récemment par Clark et al. correspondent eux à des modifications morphologiques ponctuelles, suspectes d'être engendrées par les traumatismes chirurgicaux des pelages.(29) Guigou et al. ont ainsi décrit un cas clinique présentant un microscotome au sein d'un SANFL.(30)

Jusqu'à présent aucune étude n'a évalué objectivement à plus grande échelle, les liens entre les modifications anatomiques post opératoires induites par le double pelage et les éventuels microscotomes constatés. Notre étude préliminaire rétrospective avait donc pour but d'évaluer l'association entre les modifications anatomiques et fonctionnelles post opératoires induite par le pelage de la MLI.

A ce jour et à notre connaissance, aucune étude randomisée comparant la présence des microscotomes chez des patients après une chirurgie de MEM avec et sans pelage n'a été publiée. L'objectif principal de la prochaine étude sera de comparer, de façon prospective et randomisée, l'évolution du nombre moyen de microscotome(s) entre un groupe « pelage actif de la MLI » et un groupe « sans pelage de la MLI ». Compte tenu du caractère plus invasif du pelage de la MLI, il se pourrait que le taux de microscotomes des patients avec pelage actif de la MLI soit plus élevé que celui des patients sans pelage.

Si l'existence de ces anomalies est démontrée cela devrait remettre en question l'intérêt du pelage systématique de la MLI qui devra alors être plutôt réservé au sous groupes de patients chez qui le bénéfice de l'acte dépasse ses effets secondaires.

Dans la suite de ce document, sera exposé dans un premier temps, l'étude préliminaire conduite rétrospectivement au CHU de Nantes, chez des patients opérés successivement de MEM avec ou sans pelage actif de MLI. Dans un second temps, sera présenté le projet d'une étude prospective randomisée faisant l'objet d'une demande de programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2013.

## 2. ETUDE PRELIMINAIRE

### 2.1. MATERIEL ET METHODES

Dans cette étude rétrospective non randomisée comparative, 21 yeux de 21 patients consécutifs opérés d'une MEM idiopathique ont été évalués. La chirurgie a été effectuée par vitrectomie trois voies 23 ou 25 Gauges. Après le pelage de la MEM, une coloration systématique à ILM Blue® (*DORC international, Zuidland, Pays-Bas*) a permis une répartition des patients en deux groupes selon l'intégrité de la MLI sous-jacente. En cas de pelage spontané, défini par un pelage sur plus de 50 % de la surface maculaire, les patients étaient considérés comme « pelés spontanément » (groupe 1). Seuls les yeux présentant une MLI intègre ou pelée sur moins de 50% de la surface maculaire, étaient alors « pelés activement » (groupe 2) sur une surface circulaire d'un diamètre d'au moins 2 diamètres papillaires de rayon.

Les critères étudiés en pré et post opératoire (à 1 et 6 mois) portaient sur la meilleure acuité visuelle de loin (convertie en Log MAR), l'OCT-SD (*Spectralis, Heidelberg, Germany*) et la micropérimétrie (*OPKO/OTI, Miami, Florida, USA*).

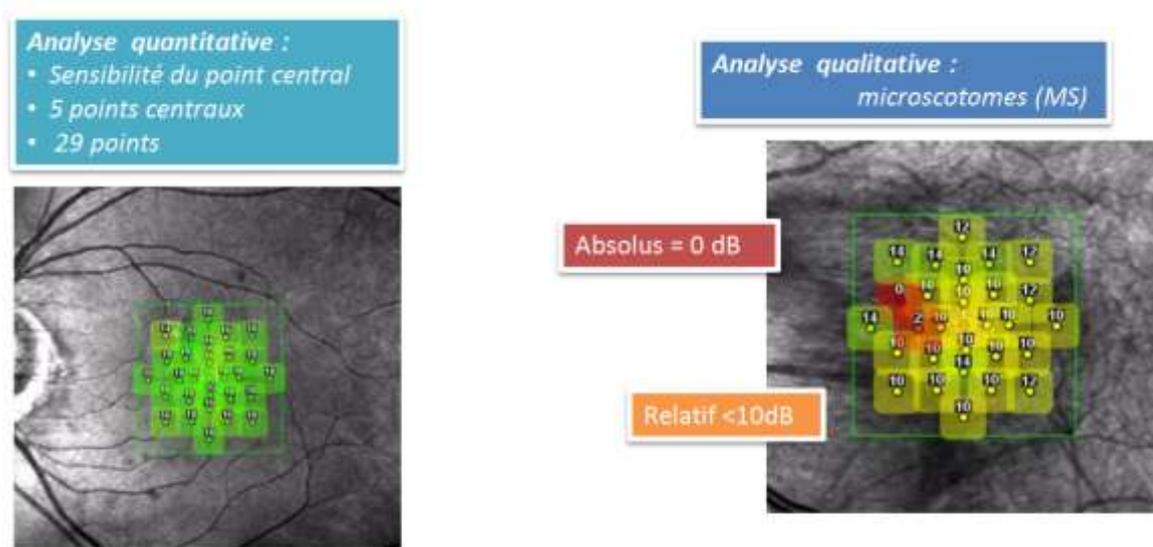
Sur les coupes B Scan obtenues avec OCT Spectralis, nous nous sommes intéressés d'une part à l'épaisseur rétinienne des 1000 µm centraux, et d'autre part en regard des microscotomes absolus à l'analyse de la ligne de jonction segments internes/segments externes des photorécepteurs et à la mesure de l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires.

Une cartographie maculaire était obtenue par 193 sections transverses (B-scan), sur 20°x20°, espacés de 30 µm d'intervalle entre chaque scan et améliorés par une sommation de 16 images par section. Le volume créé en trois dimensions générant 496 C-scan en coupes frontales, ou « en face » OCT. L'image reconstruite pouvait être ensuite placée dans les divers plans de la rétine et de la choroïde. En prenant pour repère la membrane limitante interne, l'imagerie en face permettait alors une analyse fine de la surface maculaire, dévoilant alors les DONFL et les SANFL.

La micropérimétrie (*OPKO/OTI, Miami, Florida, USA*) a été conduite selon le protocole « Ivana » de Lariboisière, évaluant 29 points de mesure placés dans les 9° centraux, avec une stratégie de seuil 4-2, en utilisant une stimulation Goldman III, projetée

durant 200 ms, par intervalle de 2000 ms. Un « eye-tracking » automatique permettait d'enregistrer tout au long de l'examen les mouvements de l'œil. Sur la base des résultats de cette micropérimétrie, nous avons évalué d'une part la sensibilité rétinienne du point central, des 5 points centraux, et des 29 points ; et d'autre part la présence et la localisation des microscotomes absolus (lorsque aucune sensibilité n'était mesurée soit 0 dB) ou des microscotomes relatifs (sensibilité inférieure à 10dB). [Figure 3]

Figure 3 Micropérimétrie

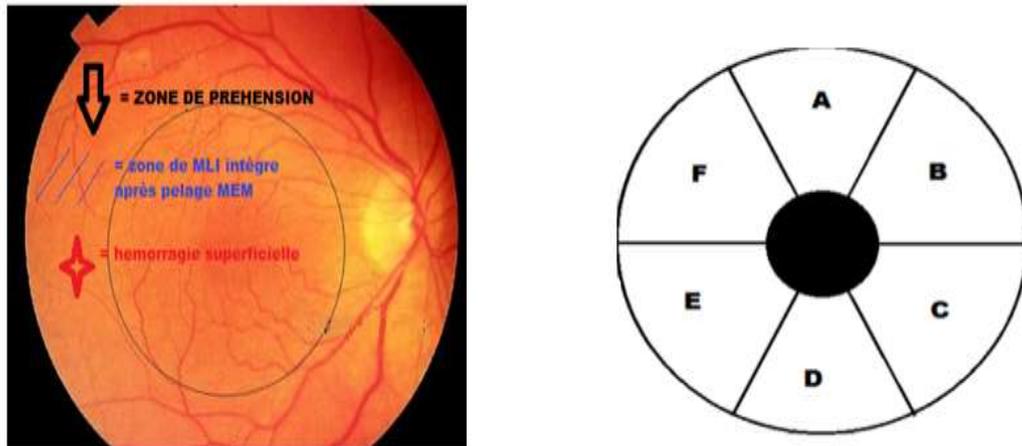


Par rapport aux dispositifs précédents, la micropérimétrie SLO qui comportait un système « eye tracking », permettait automatiquement au cours de l'examen une évaluation précise de la sensibilité rétinienne à points spécifiques sur la macula, en recentrant la mire selon les mouvements oculaires. Ce protocole « Ivana », mis au point à Lariboisière, a été conçu pour évaluer finement les points centraux de patients opérés de chirurgie maculaire. Les 29 points testés permettent la détection de petites anomalies du champ visuel dans la zone périfovéolaire.

Chez 11 des 21 yeux, la vidéo chirurgicale a été analysée permettant le repérage précis des points d'amorce de pelage (MEM et MLI) et leur éventuel caractère traumatique

(hémorragie constatée immédiatement après la préhension). Pour comparer la localisation des points d'amorce (sur les vidéos) à celle des microscotomes post opératoire (sur les micropérimétries), six secteurs de 60° ont été déterminés, puis analysés par un test de corrélation de Kappa.[Figure 4]

Figure 4 : repérage des points d'amorce sur les vidéos chirurgicales, classées en 6 zones



Les tests non paramétriques de Wilcoxon-Mann-Whitney et la corrélation de Spearman ont été utilisés pour comparer les données recueillies entre le groupe pelage actif et le groupe pelage spontané

## 2.2. RESULTATS

21 yeux de 21 patients porteurs d'une MEM idiopathique ont été inclus successivement, et repartis après coloration à ILM Blue® en deux groupes : 9 « pelages spontanés » et 12 « pelages actifs ». Le suivi moyen obtenu était de 4,9 mois [1 à 12 mois]. 21 patients ont été comparés à 1 mois et 14 patients suivis 6 mois. Les résultats à 1 mois sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Caractéristiques des 21 patients "pelés activement" et "spontanément", évalués à 1 mois : augmentation significative de l'acuité visuelle dans les 2 groupes ; augmentation significative des microscotomes relatifs en cas de pelage actif.

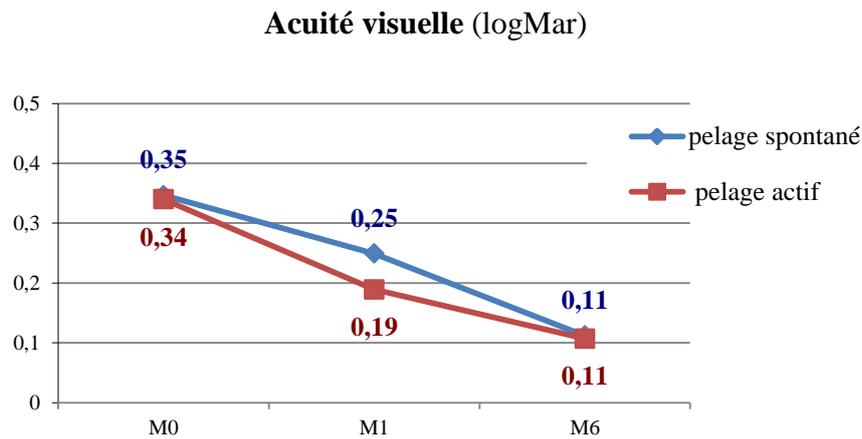
	<b>Pelage spontané</b> (n=9)	<b>Pelage actif</b> (n=12)	<b>Comparatif</b> (p)	
<b>Age</b> (moyen ±SD)	61,7 ± 21,3	72,7 ± 7,5	0.080	*
<b>Sexe ratio</b> (Femme / Homme)	9/0	7/5		*
<b>Acuité visuelle</b> (Gain moyen en lignes log MAR ±SD)	<b>0,9 ± 0,7</b> (p=0.019)	<b>1,5 ± 1,2</b> (p= 0,008)	0.224	* †
<b>Sensibilité rétinienne</b> (GAIN en dB ±SD)				
• point central	1,3 ± 4,5	-1,7 ± 3,2	0.125	*
• 5 points centraux	0,3 ± 3,2	-0,2 ± 0,8	0.643	*
• 29 points	0,4 ± 2,7	-0,1 ± 1,4	0.886	*
<b>Evolution des microscotomes relatifs</b>	<b>-2,0 ± 5,2</b> (p=0.344)	<b>+3,1 ± 5,4</b> (p=0,042)	0.033	* †
<b>Evolution des microscotomes absolus</b>	<b>-0,1 ± 1,7</b> (p=1)	<b>+0,4 ± 0,7</b> (p=0.088)	0.228	* †

\* test de Mann Whitney , † test des rangs signés de Wilcoxon, SD: déviation standard, dB: décibel

- **Acuité visuelle**

Un gain significatif d'acuité visuelle a été constaté dans les deux groupes, avec respectivement en cas de « pelage spontané » et « pelage actif » à 1 mois : 0.9 ligne (en log MAR) versus 1.5 lignes ; et à 6 mois (n= 14) 2.3 lignes versus 2.2 lignes. L'évolution de l'acuité visuelle des 14 patients suivis 6 mois est représentée dans la Figure 5. A 6 mois, le gain d'acuité visuel était similaire dans les 2 groupes. L'acuité visuelle post opératoire apparaissait significativement corrélée à l'acuité visuelle pré opératoire. ( $r=0.47$ ;  $p=0.028$ ).

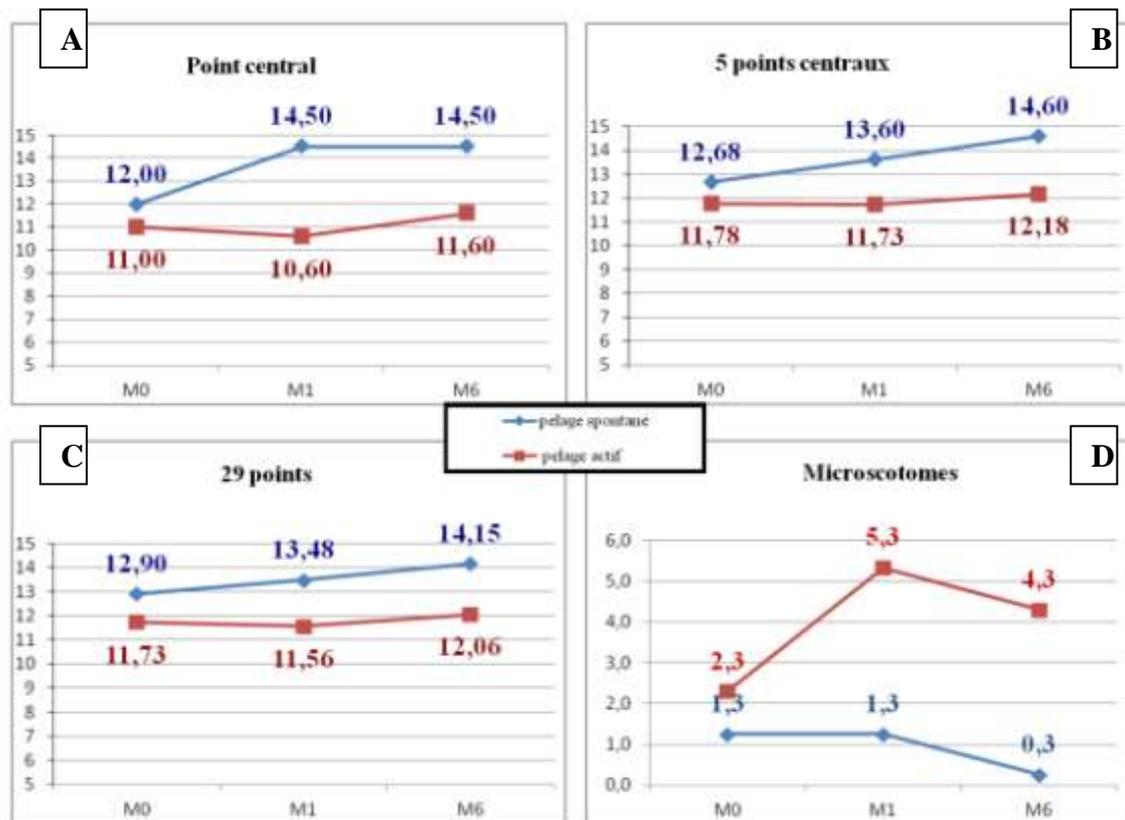
Figure 5 : Evolution post opératoire de l'acuité visuelle des 14 patients suivis 6 mois.



- **Sensibilité rétinienne**

La sensibilité rétinienne moyenne n'évoluait pas significativement en post opératoire. La sensibilité rétinienne du point central objectivait à 1 mois un gain de -0.47 dB ( $p= 0.476$ ) sur 21 patients, et à 6 mois de +1.14dB ( $p= 0.229$ ) sur 14 patients. Bien que non significative, sur l'analyse comparative des deux groupes pelés activement ou spontanément suivis 6 mois (n=14), une tendance apparaissait tout de même : en cas de pelage spontané la sensibilité rétinienne moyenne restait supérieure à celle du pelage actif. [Figure 6]

Figure 6 : Suivi micropérimétrique de 14 patients sur 6 mois : sensibilité rétinienne moyenne (en dB) (A, B, C) et nombre de microscotomes (D) absolus et relatifs



On retrouvait une corrélation significative entre la sensibilité pré et post opératoire ( $r=0.66$  ;  $p=0.001$ ), mais aucune entre le gain d'acuité visuelle et l'évolution de la sensibilité rétinienne. Il existait à 1 mois une corrélation significative entre l'acuité visuelle et la sensibilité rétinienne du point central. ( $r=-0.48$  ;  $p=0.026$ ). Parmi les 81% des patients dont l'acuité visuelle s'améliorait en post opératoire, 35 % amélioreraient aussi leur sensibilité maculaire sur le point central ; inversement parmi les 38% des patients dont la sensibilité maculaire sur le point central s'améliorait en post opératoire, 75 % amélioreraient aussi leur acuité visuelle.

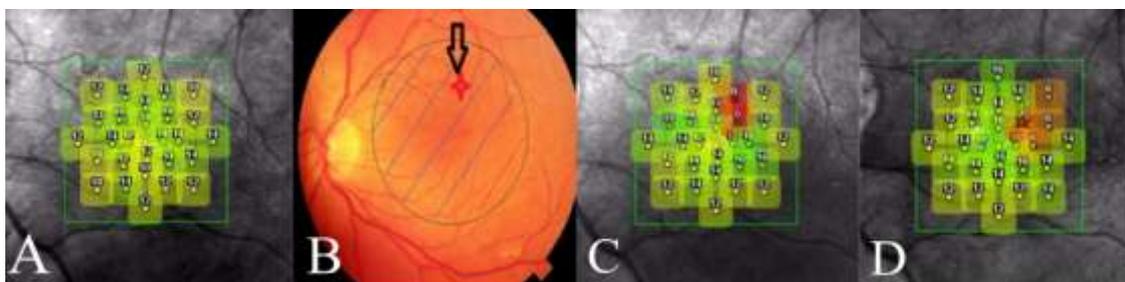
La micropérimétrie objectivait en cas de pelage actif une augmentation significative des microscotomes en post opératoire :

- à 1 mois en cas de pelage actif, les microscotomes relatifs (MR) augmentaient de +3.1 unités en moyenne, alors qu'en cas de pelage spontané ils évoluaient inversement de -2.0 unités. [Tableau 1]
- pour les 14 patients suivis 6 mois, cette différence se confirmait avec en cas de pelage actif 2.3 MR en pré opératoire, 5.3 à 1 mois et 4.3 à 6 mois ( $p=0.042$ ) ; en cas de pelage spontané la tendance (non significative) était inverse : 1.3 MR en pré opératoire, 1.3 à 1 mois et 0.3 à 6 mois. [Figure 6D]

- **L'analyse des vidéos opératoires**

L'analyse des vidéos opératoires a été réalisée sur 11 yeux (55%). Il apparaissait une corrélation entre la ou les zones d'amorce du pelage (MEM ou MLI) et l'apparition des microscotomes. Le coefficient kappa obtenu était de  $0.59 \pm 0.15$  [0.29 à 0.89], témoignant d'un accord moyen mais significatif entre les 2 variables ( $p=0.0001$ ). Le détail de cette analyse est joint en annexe 1. D'autre part quand une microhémorragie était constatée après une amorce (6 cas filmés), dans 83 % des cas un microscotome apparaissait. Le constat à 1 mois d'un microscotome absolu dans la zone d'amorce, s'associait systématiquement à 6 mois à la persistance d'un déficit fonctionnel dans cette zone. [Figure 7]

Figure 7 : Amorce traumatique du pelage de MLI associée à 1 mois à 2 microscotomes absolus dans cette zone ; persistance d'un déficit à 6 mois avec des microscotomes relatifs.



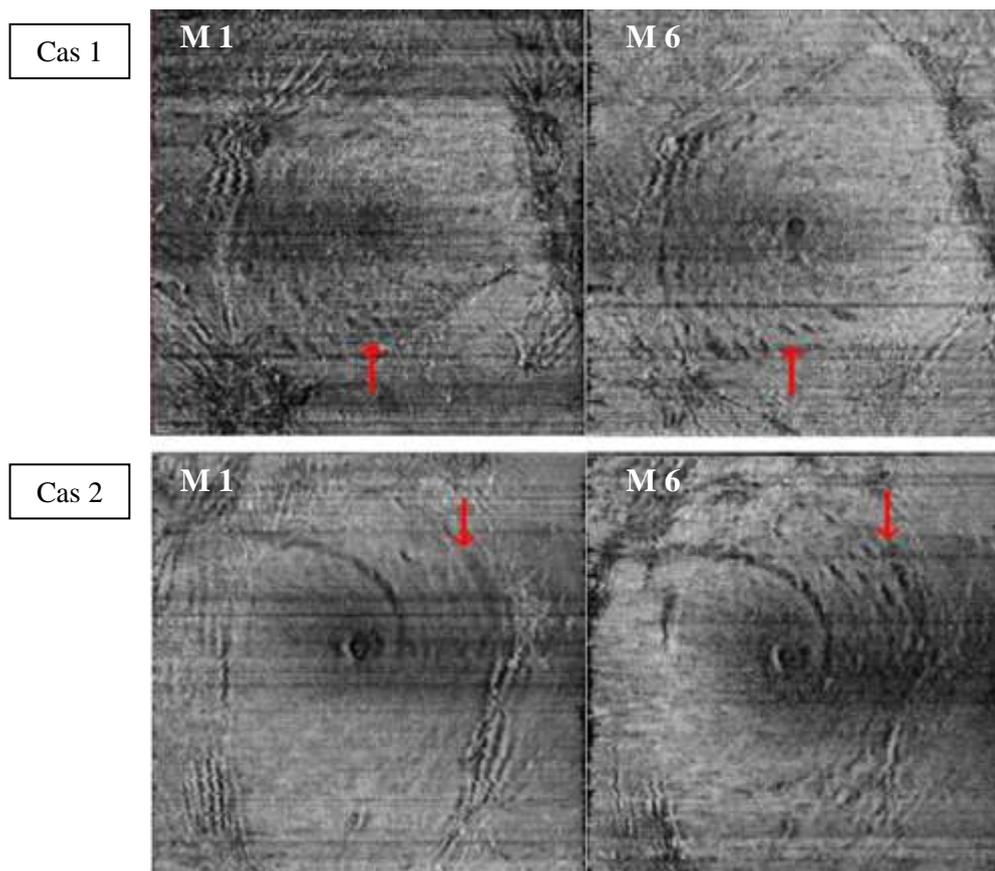
[Figures A C D = micropérimétries pré opératoire (A), à 1 mois (C) et à 6 mois (D); figure B= schéma du pelage : flèche noire = zone d'amorce, étoile rouge = microhémorragie constatée suite à l'amorce : correspondance entre un microtraumatisme lors de l'amorce du pelage et des microscotomes post opératoires]

- **OCT**

Anatomiquement, dans les deux groupes l'épaisseur fovéolaire diminuait de manière similaire et significative en post opératoire, passant globalement  $458 \pm 78 \mu\text{m}$  à  $372 \pm 68 \mu\text{m}$  à 6 mois ( $p=0.001$ ).

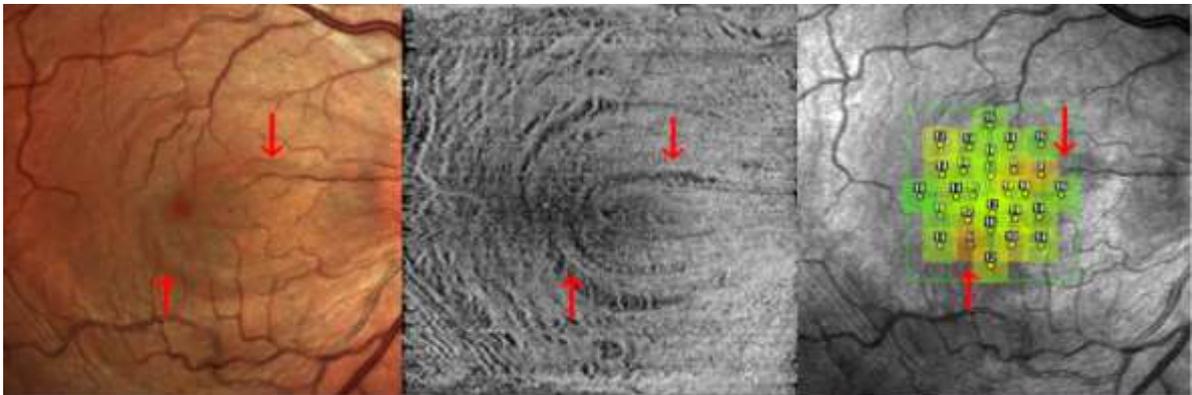
L'OCT en face objectivait globalement dans 81 % des cas des DONFL, et seulement dans 23 % des yeux des SANFL. Les DONFL étaient constatés à partir de 1 mois puis s'intensifiaient progressivement dans la zone de pelage de MLI. [Figure 8] Leur incidence ne différait pas entre les deux groupes (77% contre 83 % respectivement en cas de pelage spontané et actif).

Figure 8 : 6 mois de suivi en OCT en face, chez 2 patients présentant des DONFL (*flèche rouge*) évolutifs dans la zone de MLI pelée.



Les SANFL d'apparition plus précoce dès 15 jours, sous forme d'une strie arciforme hypo-réfléctive, persistaient parfois à 6 mois. Aux cœurs du SANFL, un microscotome relatif ou absolu était systématiquement retrouvé par micropérimétrie (6 yeux). [Figure 9]

Figure 9 : 3 stries arciformes de SANFL suite à un double pelage traumatique. Bonne visibilité du SANFL en multicolor et en OCT en face. SANFL associé à des microscotomes relatifs à la micropérimétrie.



Sur les 9 patients de notre série ayant présenté en post opératoire un ou plusieurs microscotomes absolus, nous avons mesuré, sur l'OCT, l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires d'une part et apprécié l'intégrité de la ligne sinusoïde d'autre part. 8 cas (88 %) s'associaient à un amincissement des couches internes (ganglionnaires) ; seuls 3 cas (33%) d'entre eux avaient une ligne des photorécepteurs discontinue.

### 2.3. DISCUSSION

Le pelage actif de MLI s'associe dans notre étude à des microscotomes plus nombreux, en lien direct avec le microtraumatisme chirurgical. Ces anomalies pourraient expliquer l'inconfort visuel jusqu'alors non évaluable par les méthodes classiques (AV et CV) rapporté par certains patients opérés de MEM.

Actuellement le pelage de la MLI au cours des chirurgies de MEM est réalisé par la majorité des chirurgiens vitréorétiniens. Lors du congrès 2012 à Chicago de l'American Academy of Ophthalmology (Subspecialty Day Retina) une enquête fut menée auprès de 543 chirurgiens vitréorétiniens présents. Seuls 10% d'entre eux n'effectuaient jamais de pelage complémentaire actif de la MLI ; 48 % des chirurgiens effectuait même ce second pelage dans plus de 75 % de leurs chirurgies de MEM.

La raison à cette attitude tient au fait que le pelage de la MLI est censé diminuer les récurrences post opératoires. Les séries rapportent en effet, en l'absence de pelage de la MLI, 12 à 20% de récurrence anatomique de MEM et 2 à 5.8 % des patients nécessitant une reprise chirurgicale.(16–18) Pour l'expliquer Park suggère que la membrane limitante interne jouerait un rôle de soutien pour la prolifération cellulaire (16) L'analyse histologique de la surface des MLI pelées retrouve dans 37 à 40 % des fragments de MEM persistants et dans 37 à 50 % des hyalocytes, des cellules gliales et des myofibroblastes adhérents à la surface de la MLI.(18,31,32) L'interaction des hyalocytes et des cellules gliales serait à l'origine d'un risque accru de récurrence de MEM.(33,34) Le pelage de la MLI permettrait ainsi une ablation plus complète des cellules persistantes à la face interne de la MLI, et l'ablation de la MLI qui jouerait elle-même un rôle de soutien dans ces récurrences.

Sur le plan fonctionnel, le pelage de MLI ne semble pas avoir d'effet délétère sur l'acuité visuelle post opératoire.(16,17) Récemment Sandali et al. évoquent même un meilleur pronostic visuel en cas de pelage.(35) Pour autant l'acuité visuelle n'est pas l'unique reflet de la qualité de vision des patients. La micropérimétrie permet depuis quelques années une évaluation supplémentaire de la fonction maculaire. Dès 2001, Haritoglou et al. évoquent la présence de scotomes dans la chirurgie de MEM. Par une micropérimétrie SLO, ils objectivaient alors sur 15 patients opérés de trou maculaire, systématiquement des microscotomes apparus en post opératoire, en dépit d'une bonne récupération d'acuité visuelle.(36) Les études micropérimétriques restent ensuite

controversées. Ito et al. en 2005 en utilisant un champ visuel Humphrey de programme 10-12, ne détectent aucun scotome sur 20 yeux opérés de trou maculaires.(37) Avec des micropérimètres, Mitamura puis Imai, ne retrouvent pas non plus de microscotomes post opératoire.(28,38) De nouveaux appareils apportent désormais plus de précisions grâce notamment à la présence d'un eye tracking couplé au SLO. Ainsi Tadayoni et al. notent des microscotomes plus nombreux et une sensibilité rétinienne moindre en cas de pelage de MLI dans la chirurgie des trous maculaires.(27) Dans notre série, c'est plus précisément le caractère actif du pelage qui semble lié à l'augmentation des microscotomes. Leur localisation semble également correspondre aux zones d'amorce du pelage (de la MEM ou de la MLI) constatée sur les vidéos chirurgicales ; ce lien est d'autant plus vrai en cas de contact traumatique responsable d'une microhémorragie lors de la chirurgie. Multiplier les préhensions pour ôter activement la MLI augmenterait ainsi le risque d'être délétère et de faire apparaître de microscotomes. A notre connaissance, dans la chirurgie des MEM le lien entre les traumatismes chirurgicaux et les microscotomes induits en regard n'ont jamais été publiés.

Clarck et al. évoquent les traumatismes de la chirurgie des MEM à l'origine des « Swelling of the arcuate nerve fiber layer » (SANFL).(29) Ces modifications anatomiques transitoires des couches internes de la rétine ont été décrites récemment, comme des stries hypo-autofluorescentes par un effet masque lié à l'œdème des fibres nerveuses. Le traumatisme des fibres optiques occasionnerait un arrêt sectoriel du flux axoplasmique, visible aussi en OCT en face.(39) Dans notre étude, les SANFL correspondent aux zones de préhension d'un pelage alors souvent traumatique. L'œdème des fibres nerveuses disparaît ensuite progressivement. Persiste alors dans cette zone un amincissement séquellaire des fibres optiques associés souvent à la persistance de microscotomes.(30)

Jusqu'alors sur les coupes d'OCT B-Scan, l'intégrité des couches externes (notamment la continuité de la ligne sinusoïde) est le principal facteur recherché. Il est considéré, avec l'épaisseur rétinienne, comme un facteur pronostique pré-opératoire, mais aussi comme le témoin de la récupération fonctionnelle post opératoire.(40–42) L'atteinte des fibres RNFL s'associe avec un amincissement des couches internes dans les zones de MLI pelées.(43,44) Pour Koo et al., en cas de ligne sinusoïde intacte, l'amincissement des couches internes rétinienne apparaît fortement corrélé à la baisse d'acuité visuelle.(45) Ces données se confirment dans notre série où sur les 9 cas présentant des microscotomes

absolus, 8 cas (88 %) s'associaient à un amincissement des couches internes ; seuls 3 cas (33%) d'entre eux avaient une ligne des photorécepteurs discontinue. [Annexe 2]

Le DONFL est aussi associé au pelage de la MLI. En 2001 Tadayoni et al. retrouvent en postopératoire de chirurgie de MEM ces anomalies de la surface rétinienne sur des clichés photographiques en lumière bleue dans 43 % des yeux.(46) Ces DONFL s'observent désormais facilement dans 87 à 100% des cas en OCT en face.(47,48) Dans la zone de MLI pelée, apparaissent alors de nombreuses stries arciformes dans la direction des fibres optiques. Son apparition est plus tardive que les SANFL (1 à 3 mois), mais reste visible à long terme. Les DONFL ne semble eux pas associés à une moindre récupération fonctionnelle.(37,49) Imai et al. ne retrouvent pas d'atteintes micropérimétriques dans les zones de DONFL. (28) Une hypothèse serait que les tractions mécaniques réalisées lors du pelage de la MLI entraîneraient une dissociation du faisceau des fibres nerveuses et ainsi des lésions des cellules de Muller qui maintiennent les fibres entre elles.(50) Spaide et al. s'appuient sur la répartition irrégulière en motte des cellules de Muller pour expliquer l'aspect en fossette des DONFL.(39) Plus qu'une dissociation des fibres optiques, les DONFL résulteraient alors de l'interaction entre des cellules de Muller traumatisées en cours de régénération et les contraintes structurales liées aux fibres nerveuses.

Jusqu'à présent le pelage de MLI est réalisé couramment en dépit des modifications anatomiques décrites en lien avec ce geste. La micropérimétrie permet désormais facilement une évaluation fonctionnelle supplémentaire en pré et post opératoire. Les données obtenues sur la sensibilité rétinienne apparaissent complémentaires à la mesure d'acuité visuelle, permettant alors une évaluation plus précise du gain fonctionnel post opératoire.(25) Dans la chirurgie des MEM, les microtraumatismes chirurgicaux induits par les deux pelages apparaissent porteurs en post opératoire de séquelles fonctionnelles : les microscotomes. Cependant, en l'absence d'étude randomisée publiée jusqu'à présent, la sécurité du pelage de MLI n'est totalement déterminée.

Notre étude préliminaire était réalisée sans randomisation sur de petits échantillons rétrospectifs. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions définitives et des recommandations. Néanmoins, si nos données micropérimétriques se confirment, le pelage complémentaire de la MLI aux cours des chirurgies de MEM pourrait n'être réservé qu'aux cas où le bénéfice de ce geste dépasse les risques démontrés, par exemple en le réservant aux récurrences de MER et peut être à certaines ou toutes les MER secondaires.

Pour tenter de répondre à cette problématique, un projet d'étude prospective « PEELING » fait actuellement l'objet d'une demande de PHRC. Ce projet coordonné par Nantes est présenté ci-dessous.

### **3. LE PROJET « PEELING »**

Dans la chirurgie des trous maculaires Tadayoni et al. objectivaient une diminution de la sensibilité rétinienne et une augmentation des microscotomes en cas de pelage de la MLI. (27) Dans la chirurgie des MEM, notre étude préliminaire a mis en évidence un lien entre les microtraumatismes du pelage et l'apparition des microscotomes. Cependant ces études ont été conduites rétrospectivement, sans randomisation sur de petits échantillons.

Il est donc nécessaire d'évaluer objectivement dans une étude prospective et randomisée, la balance bénéfice-risque du pelage de MLI au cours de la chirurgie des MEM. Si l'on prouve scientifiquement que le pelage de la MLI augmente l'inconfort des patients opérés, il semblera peu justifié de continuer ce geste dans la pratique courante de la chirurgie des MEM.

Pour tenter de répondre à cette problématique, l'étude prospective et randomisée nommée « PEELING » fait l'objet en 2013 d'une demande de PHRC national coordonné par Nantes. A ce jour la lettre d'intention (jointe en annexe 3) a été acceptée. Le protocole est en cours de finalisation.

Pour faciliter le recrutement, ce projet est prévu d'être conduit sur quatre services d'ophtalmologie du CHU de Nantes (Pr Weber), de L'Hôpital Lariboisière (Pr Tadayoni), du CHU de Dijon (Pr Creuzot-Garcher) et de la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild (Dr Le Mer), qui disposent du même micropérimètre.

Cette étude multicentrique incluant uniquement des patients porteurs d'une MEM idiopathique randomisera les patients en 2 groupes : bras 1 « non pelage » et bras 2 « pelage actif ».

L'objectif principal sera de comparer l'évolution du nombre de microscotome(s) entre le groupe « pelage actif de la MLI » et le groupe « sans pelage de la MLI » à 6 mois. Ce décompte s'effectuera sur les 29 points testés évalué par micropérimétrie. Pour cela sera utilisé le protocole « Ivana » mis au point par le service d'ophtalmologie de L'Hôpital Lariboisière [une taille de stimuli Goldmann II avec un temps de projection de 200 ms, une grille de 29 stimulations dans les 9° centraux (centrée sur la fovéa) avec une stratégie de seuil 4-2-1 « double-staircase »].

### Les objectifs secondaires comprendront :

- Une étude de la relation entre changements anatomiques et fonctionnels de la rétine :
  - Taux des anomalies anatomiques détectables de la couche des fibres optiques (« DONFL » et « SANFL »)
  - Acuité visuelle (AV) mesurée sur l'échelle ETDRS
  - Analyse des modifications OCT en regard des microscotomes
  - Corrélation entre AV et sensibilité rétinienne (le point central et la moyenne des 5 points les plus centraux)
  - Symptômes et amélioration subjective (évalués par un questionnaire VFQ25)
  - Analyse d'un éventuel parallélisme entre microscotome(s) et zone(s) de préhension de la MEM et de la MLI
- La comparaison du taux de microscotomes entre le groupe « non pelage » et le groupe « pelage actif »
- La comparaison de la sensibilité rétinienne moyenne évaluée par micropérimétrie en pré et post opératoire
- La comparaison du taux de récurrence de la MEM à 12 mois

### Voici les critères d'évaluation secondaires :

- Analyse de la différence entre le nombre de microscotomes retrouvés avant l'intervention et le nombre de microscotomes retrouvés à 1 et 12 mois.
- Analyse du type de microscotomes (relatifs ou absolus) dans les deux groupes aux différents temps : préopératoire, mois 1, 6 et 12.
- Analyse de l'évolution de l'acuité visuelle moyenne entre l'acuité visuelle préopératoire et l'acuité visuelle à 1, 6 et 12 mois dans les deux groupes.
- Analyse de l'évolution de la sensibilité rétinienne des 29 points entre la visite d'inclusion et les mois 1, 6 et 12.
- Analyse des symptômes à la visite initiale, à 1 mois, 6 mois et 12 mois.

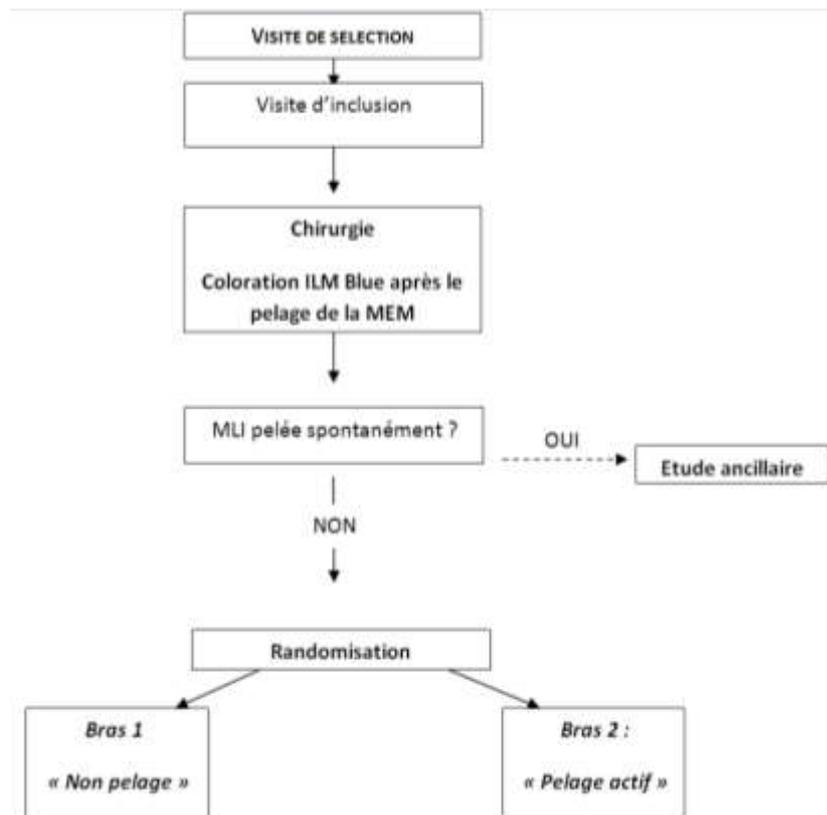
- Etude de la corrélation entre les zones de préhension de la MEM et de la MLI et la localisation du ou des nouveaux microscotomes apparus à 1 mois et à 6 mois.
- Analyse du nombre de microscotomes ne se situant pas dans une zone de préhension de la MEM et de la MLI à 1 mois et à 6 mois.
- Etude de la corrélation entre l'acuité visuelle et la sensibilité rétinienne (du point central et de la moyenne des 5 points les plus centraux) aux différents temps.
- Analyse du pourcentage d'anomalies détectables, en OCT en face, de la couche des fibres optiques (« DONFL » ou « SANFL ») à 1, 6 et 12 mois avec analyse du territoire concerné.
- Analyse de l'association entre les anomalies de la couche des fibres optiques de type « SANFL » et le ou les microscotomes à 1, 6 et 12 mois.
- Analyse des données de l'OCT B scan : épaisseur rétinienne globale des 1000 microns centraux, intégrité de la ligne de jonction segments internes/segments externes des photorécepteurs au niveau fovéaire, intégrité de la membrane limitante externe au niveau fovéaire, épaisseur de la couche de l'article externe des photorécepteurs au niveau fovéaire, épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires en regard des microscotomes aux différents temps.
- Analyse de l'association entre ces anomalies en OCT B scan (décrites ci dessus) et l'acuité visuelle et entre ces anomalies et la présence de microscotomes à 1, 6 et 12 mois.
- Comparaison du pourcentage de récurrence de la MEM à 12 mois entre les 2 groupes

En pré opératoire puis à 1 , 6 et 12 mois l'évaluation clinique associera un questionnaire VFQ25, une acuité visuelle ETDRS, une micropérimétrie, un OCT en face et des retinophotographies en filtre Bleu.

La randomisation électronique s'effectuera au cours de la chirurgie. Après l'ablation de la MEM, l'opérateur effectuera systématiquement une coloration à ILM Blue® permettant d'évaluer l'intégrité de la MLI sous-jacente. En cas de MLI intacte, la

randomisation sera effectuée décidant alors de la réalisation ou non du pelage de MLI. En cas de MLI dite pelée spontanément avec la MEM, les patients ne seront pas inclus dans l'analyse mais pourront être suivis au sein d'une étude ancillaire. [Figure 10]

Figure 10 : schéma de l'étude

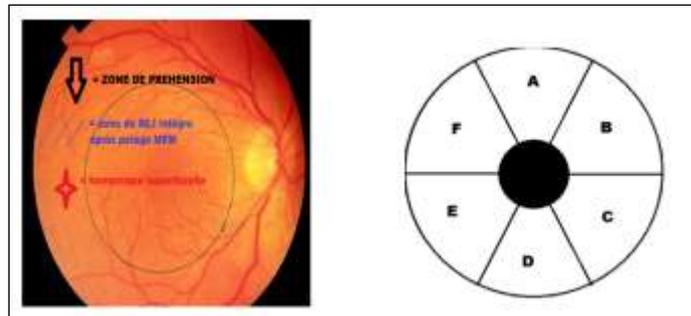


Ce comparatif permettra dans la chirurgie des MEM de clarifier la balance bénéfique/risque du pelage complémentaire de MLI. Si les données de notre étude préliminaire se confirment, ce pelage apparaîtrait alors responsable de microscotomes plus nombreux et d'une sensibilité rétinienne moindre après ce geste. Cela pourrait expliquer alors l'inconfort visuel ressenti par certains patients en post opératoire de ces chirurgies. L'aboutissement de ce projet permettra une meilleure maîtrise de nos pratiques et la sécurisation d'un acte souvent réalisé jusqu'à présent.

## 4. ANNEXES

### 4.1. ANNEXE 1 : ANALYSE DES VIDEOS CHIRURGICALES

L'hypothèse principale de cette étude est que les microscotomes sont en lien avec les microtraumatismes chirurgicaux. Nous avons donc comparé la localisation des microscotomes aux zones de prehensions déterminées sur les video chirurgicales. Pour cela 11 vidéos opératoires ont été analysées. Le schéma présenté ci-dessous était alors complété. Les données recueillies étaient classées en 6 zones selon leur position sur la macula (A à F)



- traits bleu = zone de MLI intègre après l'ablation de la MEM
- fleche(s) noire(s) = zones d'amorce du pelage
- étoile(s) rouge(s) = petite hémorragie constatée après l'amorce

Le coefficient kappa de Cohen a permis de mesurer l'accord entre la localisation des microscotomes et la ou les zones de prehensions. Parmi les 11 cas étudiés, 8 ont présenté en post opératoire des microscotomes absolus ou relatifs. Le tableau de contingence ci-dessous détaille les données.

Tableau 2 : test de corrélation kappa, tableau de contingence

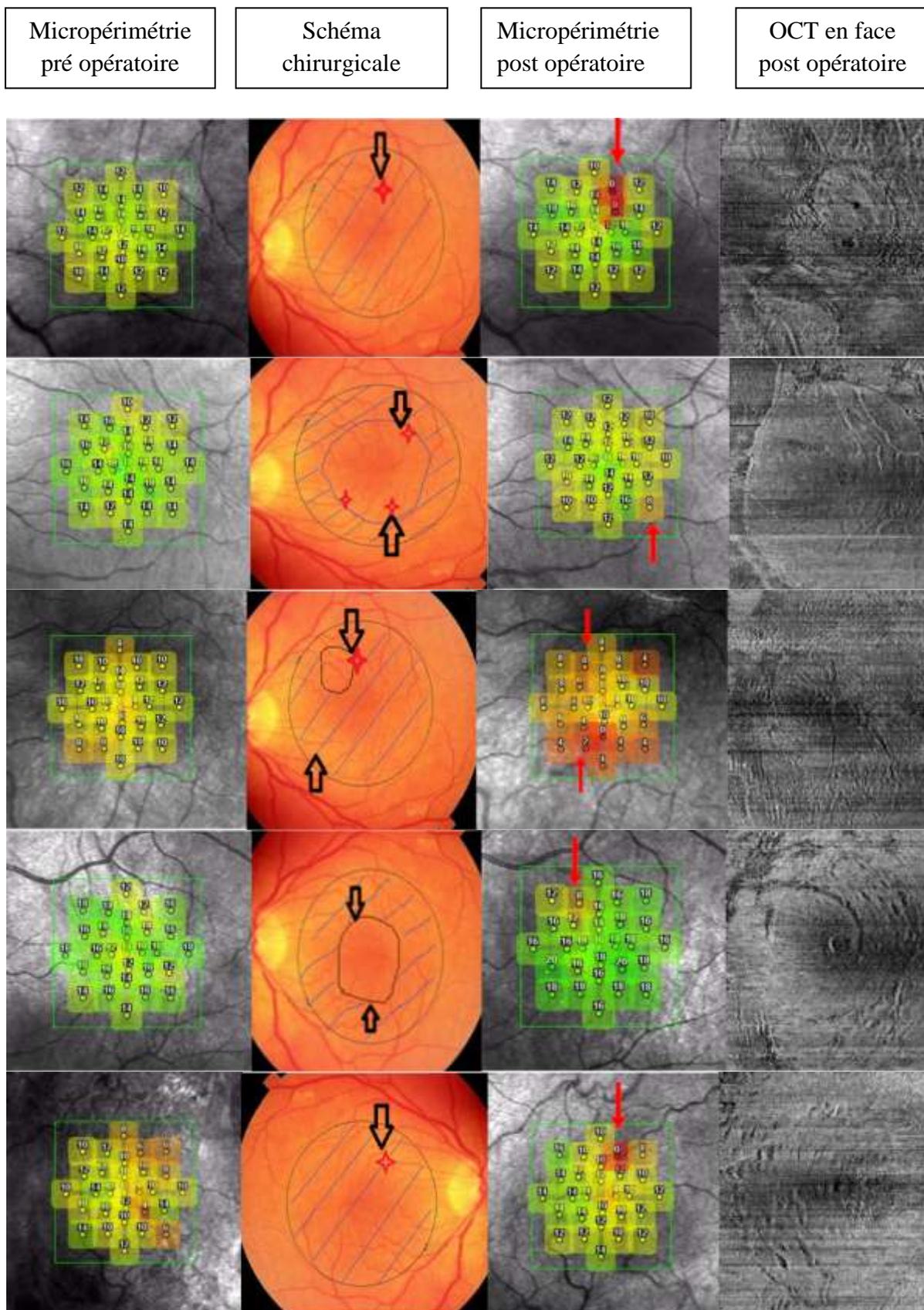
*Localisation du microscotome (s)*

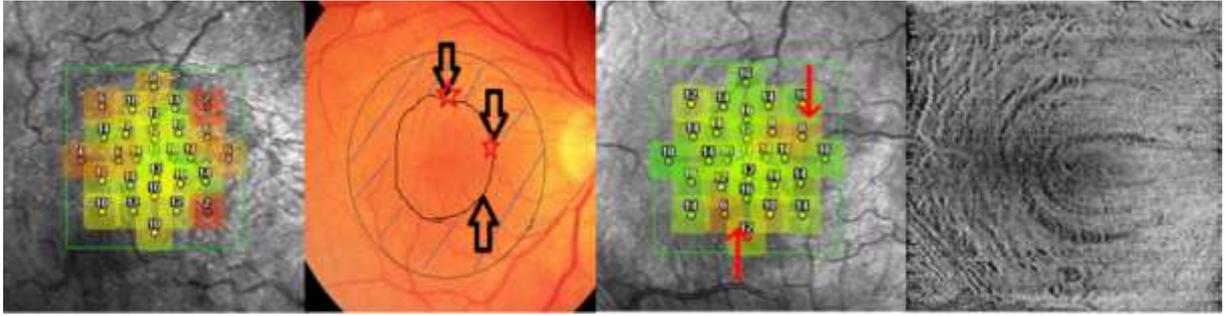
	A	B	C	D	E	F	Total	
<i>Localisation de la ou des amorces</i>	A	5			1		1	7
B								
C			1					1
D				1				1
E					1	1		2
F								
Total	5		1	2	1	2	11	

Le coefficient kappa obtenu était de  $0.59 \pm 0.15$  [0.29 à 0.89], témoignant d'un accord moyen mais significatif entre les 2 variables ( $p=0.0001$ ). D'autre part quand une microhémorragie était constatée après une amorce (6 cas filmés), dans 83 % des cas un microscotome apparaissait. Ces données confortent l'hypothèse selon laquelle les microscotomes sont en lien avec les traumatismes chirurgicaux des pelages. Multiplier alors les préhensions pour ôter les MLI augmenterait donc le risques d'être iatrogène.

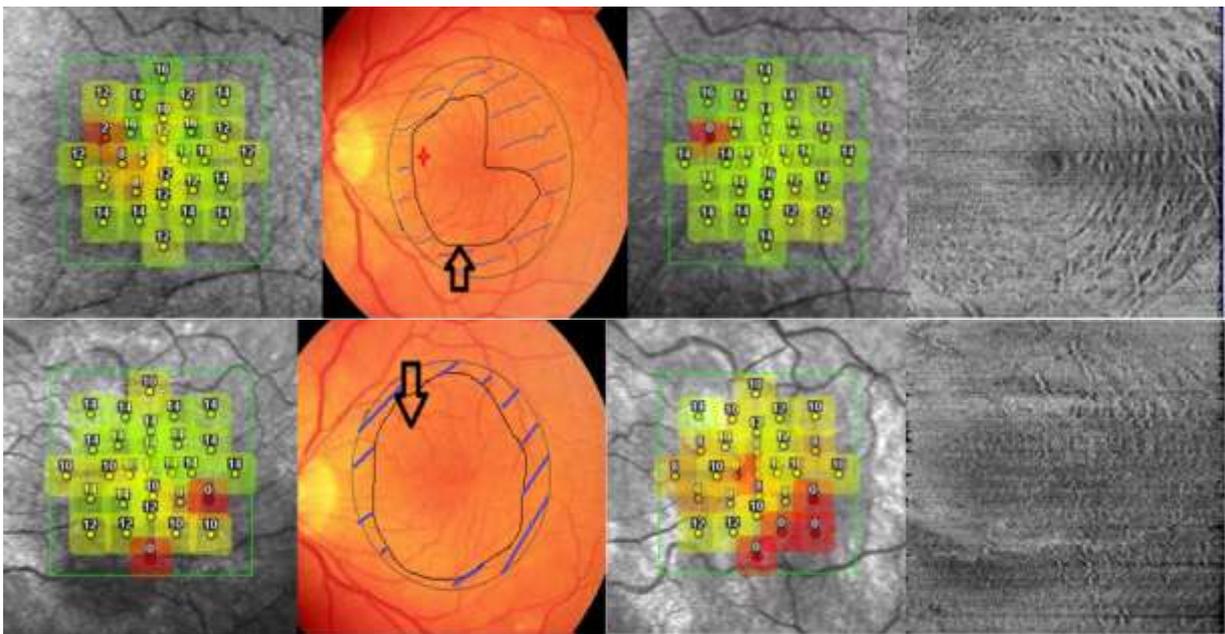
Les cas ci-dessous illustrent cette analyse. Pour chaque cas sont représentés le schéma chirurgical, les micropérimétries pré et post opératoires et l'OCT en face post opératoire.

- Cas présentant une correspondance entre la zone d'amorce du pelage et la localisation du microscotome(s)

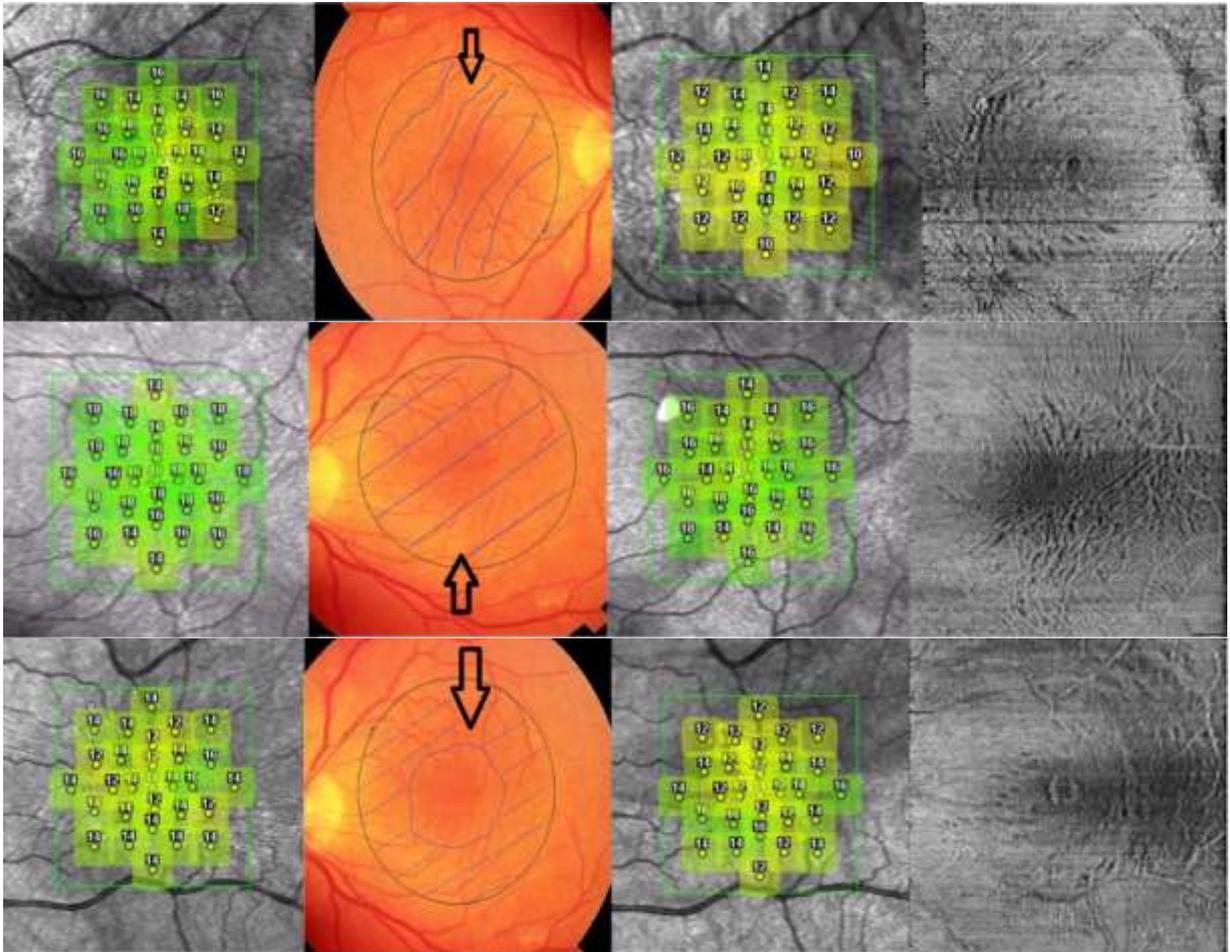




- Cas ne présentant pas de correspondance entre la zone d'amorce du pelage et la localisation du microscotome(s)



- Cas ne presentant pas de microscotome en post opératoire.



## 4.2. ANNEXE 2 : ANALYSE DES IMAGES BSCAN EN REGARD DES MICROSCOTOMES ABSOLUS

Certaines modifications des couches internes de la rétine (les SANFL) sont attribuées au caractère traumatique du pelage de la MEM ou de la MLI.(29) Cette notion se confirme dans notre étude où un lien significatif entre une hémorragie per opératoire suite à l’amorce du pelage et l’apparition d’un microscotome a été établie. Jusqu’à lors sur les coupes d’OCT B-Scan l’intégrité des couches externes (notamment la continuité de la ligne sinusoïde) était le principal facteur recherché. Il est considéré avec l’épaisseur rétinienne comme un facteur pronostique pre opératoire, mais aussi comme le témoin de la récupération fonctionnelle post opératoire. (40–42) Clark et al. ont décrit le SANFL comme un œdème transitoire des fibres nerveuses évoluant ensuite vers une atrophie. L’atteinte des fibres RNFL s’associe avec un amincissement des couches internes dans les zones de MLI pelées. (43,44) Pour Koo et al. en cas de ligne sinusoïde intacte, l’amincissement des couches internes rétinienne apparaît fortement corrélé à la baisse d’acuité visuelle.(45) Sur les 9 patients de notre série ayant présenté en post opératoire un ou plusieurs microscotomes absolus, nous avons donc évalué sur l’OCT l’épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires d’une part et l’intégrité de la ligne sinusoïde d’autre part. [Tableau 3]

Tableau 3: analyse des coupes OCT passant par les microscotomes absolus

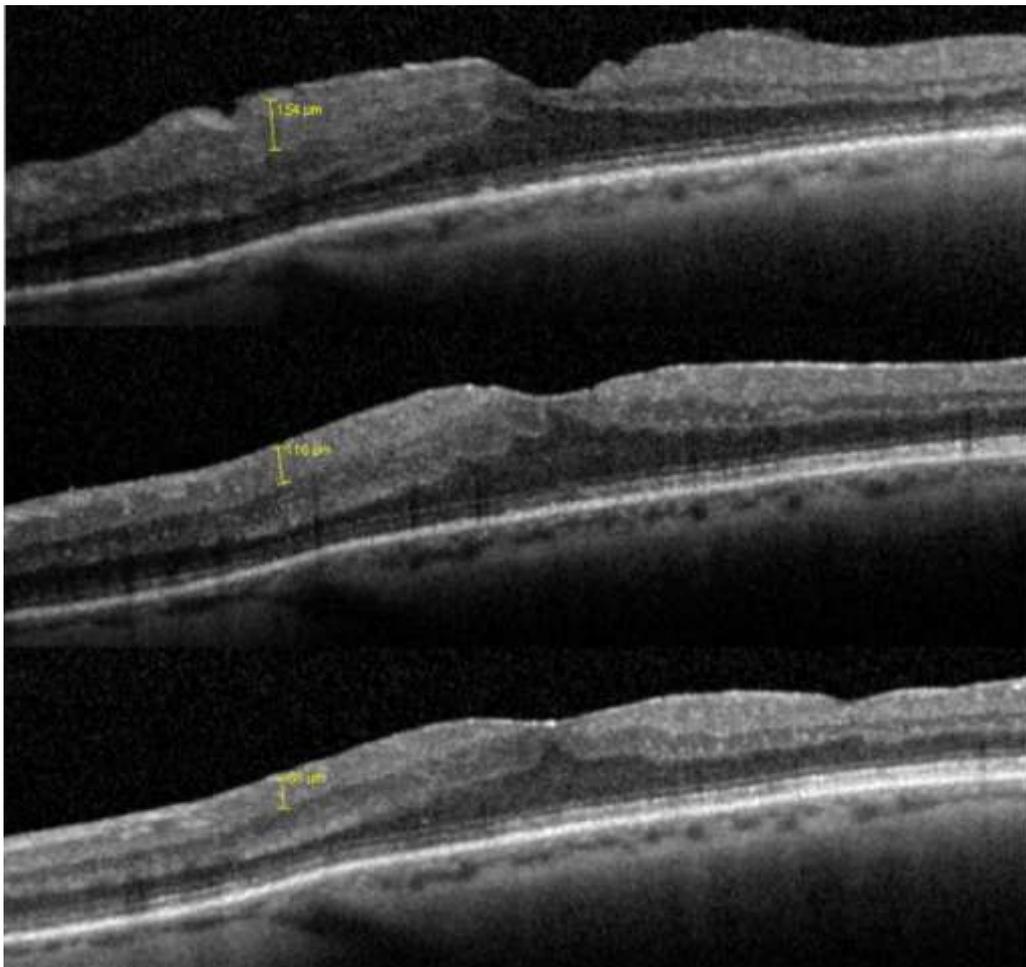
	Épaisseur couche des cellules ganglionnaires (en µm)			Continuité de la sinusoïde			Autre
	M0	M1	M6	Intacte	irrégulière	absente	
Cas 1	84	83	81	x			
Cas 2	183	160	124	x			
Cas 3	154	110	88	x			
Cas 4	109	59	52		x		
Cas 5	88	57	52	x			
Cas 6	120	30	0		x		Ischémie des couches internes puis trou rétinien
Cas 7	80	50		x			
Cas 8	132	83		x			
Cas 9	111	88			x		
*		P=0.009	P=0.031	6 cas	3 cas	0 cas	

\*test des rangs signés de Wilcoxon

Un amincissement significatif post opératoire de la couche des cellules ganglionnaires était constaté ( $p < 0.05$  à 1 et 6 mois).

Figure 11] Sur les 9 cas présentant des microscotomes absolus, 8 (88 %) s'associaient à un amincissement des couches internes ; seuls 3 cas (33%) d'entre eux avaient une ligne des photorécepteurs discontinue. Seuls 3 cas (33%) y ont associé une irrégularité de la ligne sinusoïde. Après les chirurgies de MEM, les modifications des couches internes sont donc plus souvent associées aux microscotomes que les atteintes des couches rétinienne externes. Comme Clark et al. le suggéraient la contusion des fibres nerveuses lors de la chirurgie pourrait expliquer leur amincissement secondaire. Fonctionnellement elle peut alors être responsable d'un microscotome post opératoire.

Figure 11: amincissement progressif post opératoire de la couche des cellules ganglionnaires en regard d'un microscotome absolu ( $154 \mu\text{m}$  en pré opératoire,  $88 \mu\text{m}$  à 6 mois) avec préservation de la ligne sinusoïde





### **4.3. ANNEXE 3 : LETTRE D'INTENTION PHRC 2013 « ETUDE PEELING »**

#### **General Information**

**Titre du projet :** « *Etude prospective randomisée multicentrique contrôlée en simple insu, évaluant l'intérêt du pelage de la membrane limitante interne (MLI) lors de la chirurgie des membranes épimaculaires (MEM)* »

**Acronym :** PEELING

**Project Title :** Prospective, randomized, controlled and single-blind study assessing the interest of the internal limiting membrane (ILM) peeling during the surgical procedure of the epimacular membrane.

**First submission to DGOS calls for proposals ?**

**No – 2012**

**First name and name of the coordinator**

WEBER Michel

Service Ophtalmologie

CHU de Nantes

[michel.weber@chu-nantes.fr](mailto:michel.weber@chu-nantes.fr)

0661180456

**Physician,**

**Affiliated institution responsible for the budget from the ministry of health**

**CHU de Nantes**

Direction de la recherche

Département promotion

5, allée de l'île Gloriette

44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Contact :

Tel : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

**Research Domain: Ophthalmology**

**Name of the methodologist**

Nom : VOLTEAU

Prénom :Christelle

E-mail : [christelle.volteau@chu-nantes.fr](mailto:christelle.volteau@chu-nantes.fr)

Téléphone : 0253482845

**Organization responsible for project management**

**CHU de Nantes**

Direction de la recherche

Département promotion

5, allée de l'île Gloriette

44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Contact :

Tel : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

**Organization responsible for quality assurance**

**CHU de Nantes**

Direction de la recherche

Département promotion

5, allée de l'île Gloriette

44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Contact :

Tel : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

### **Organization responsible for data management and statistics**

#### **CHU de Nantes**

Direction de la recherche

Département promotion

5, allée de l'île Gloriette

44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Contact :

Tel : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

### **Anticipated number of recruiting centres (NC)**

4 centers

### **Co-investigators**

<b>Name and Surname</b>	<b>Town</b>	<b>Country</b>	<b>Hospital</b>	<b>Email</b>	<b>Speciality</b>
Michel Weber	Nantes	France	CHU de Nantes	Michel.weber@chu-nantes.fr	ophthalmologist
Ramin Tadayoni	Paris	France	Hôpital Lariboisière	tadamin25@gmail.com	ophthalmologist
Catherine Creuzot-Garcher	Dijon	France	CHU de Dijon	catherine.creuzot-garcher@chu-dijon.fr	ophthalmologist
Yannick Le Mer	Paris	France	Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild	yannick.lemer@gmail.com	ophthalmologist

## RESEARCH PROJECT

### Rational

Patients with an idiopathic epimacular membrane (EMM) often suffer from visual function impairment with visual acuity decrease and metamorphopsia. The treatment is a surgical procedure that consists in a vitrectomy and removal of the EMM. Internal limiting membrane (ILM) peeling is an adjuvant act currently performed, which is supposed to increase the success rate of EMM surgery in reducing the risk of EMM recurrence.

It is important to clarify the usefulness and safety of ILM peeling because even if this action does not seem to cause any adverse effect on visual acuity, it is not free of consequences. ILM peeling has been shown to lead to anatomic changes in the peeled area of the retina, causing one or more microscotomas. The presence of paracentral black spots may cause visual discomfort despite good visual acuity. Microperimetry now allows, with a real-time, non-invasive test, an evaluation of visual function, both qualitative and quantitative.

The main objective of this study is to compare the average number of microscotomas in eyes that underwent ILM peeling and eyes that did not. Because peeling is a highly invasive treatment, we believe that the number of microscotomas in patients who underwent such treatment is higher than in those who did not. Tadayoni et al. corroborated this hypothesis finding that ILM peeling may reduce retinal sensitivity and significantly increase the incidence of microscotomas in macular hole surgery. However, so far no randomized study comparing the presence of microscotomas patients after EMM surgery with and without peel has been conducted.

If the existence of functional impairment after ILM peeling will be demonstrated, then we should question the adequacy of the systematic ILM removal, which would rather be reserved only for patients in whom the benefits of the ILM peeling exceeded its side effects.

### Focus of Research

*Health technology [tick & then detail] : drugs ; devices ; **procedures and organizational systems used in health care** (including Health services8).*

**Keywords [5]** idiopathic epimacular membrane; Internal limiting membrane peeling, microscotomas

### **Main Objective**

Compare the average number of microscotomas in eyes that underwent ILM peeling and eyes that did not, 6 months after surgery

### **Secondary Objectives**

Study of anatomical and functional changes of the retina:

- incidence of changes of the retinal nerve fiber layer : “dissociated optic nerve fiber layer appearance” (DONFL) and “swelling of the arcuate retinal nerve fiber layer” (SANFL)
- Visual acuity (VA) measured on the ETDRS scale (to M1, M6, and M12)
- Analysis of SD OCT (B scan and C Scan) in microscotomas area (retinal nerve fiber layer thickness, sinusoid line disruption)
- Correlation between VA and retinal sensitivity (the central point and the average of the five most central points)
- Compare the mean retinal sensitivity before and after surgery (to M1, M6, M12)
- Symptoms and subjective improvement (assessed by a visual function questionnaire) (before surgery, M1, M6, and M12)
- Analysis of a parallelism between microscotoma (s) and area (s) of EMM and ILM gripping

Study the rate of EMM recurrence

### **Primary End Point (linked with the main objective)**

Number of microscotomas on 29 tested points.

### **Secondary End Points (linked with the secondary objectives)**

- Visual acuity (VA) measured on the ETDRS scale
- SD OCT Analysis (B scan and C Scan) : incidence of changes of the retinal nerve fiber layer, retinal nerve fiber layer thickness, sinusoid line disruption
- Mean retinal sensitivity before and after surgery (to M1, M6, and M12)
- Symptoms and subjective improvement (assessed by visual function questionnaire VFQ 25)
- Qualitative analysis of the operative report and the video recording area of EMM and ILM gripping

**Design** : *Randomized clinical trial*

If yes : Open - **Single Blind** - Double Blind [*tick*]

**If Health-Economics Analysis**

*Non applicable*

**If comparison groups :**

Experimental group : **ILM peeling will not be performed**

Control group : **ILM peeling will be perform**

**Duration of participation of each patient**

*012 months*

**Anticipated Duration of Recruitment (DUR)**

*12 months*

**Total number of scheduled patients /observations to be recruited (NP)**

*098 patients*

**Number of patients / observations to be recruited / month / centre ((NP/DUR)/NC)**

**2** Number of patients / observations to be recruited / month / centre

### **Expected number of patients eligible in the centres**

<b>Name and Surname</b>	<b>Town</b>	<b>Country</b>	<b>Expected recruitment/month</b>	<b>Total</b>
Michel Weber	Nantes	France	2	25
Ramin Tadayoni	Paris	France	2	<b>25</b>
Catherine Creuzot-Garcher	Dijon	France	2	<b>24</b>
Yannick Le Mer	Paris	France	2	<b>24</b>

### **Participation of a research network**

This project will be supported by the ophthalmologist team of the Clinical Centre Investigation.

### **Other aspects to insure the feasibility of the project**

Idiopathic EMM are frequent and increase in incidence with age. It affects about 7% of patients after 50 years (Blue Mountains Eye Study). In this study 28% of patients had visual acuity decrease and 7.1% metamorphopsia (distortion of lines). They then needed an operation.

### **Expected patient or public health benefit**

Individual expected benefit is an improved visual comfort of patients operated without active ILM peeling. This benefit can be evaluated subjectively by the patient, and objectively by microperimetry which value the number of microscotomas.

If we scientifically prove that the internal limiting membrane peeling increases patient discomfort, it should lead to more rigorous selection of eyes to undergo ILM peeling and justify the avoidance of such peeling.

## REFERENCES

*Please join a maximum of 5 articles that justify the project in the national / international context.*

1. *Tadayoni R Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. Ophthalmology. 2001 Dec;108(12):2279-83.*
2. *Mitamura Y, Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. Ophthalmology. 2005 Oct;112(10):1766-70*
3. *Tadayoni R, Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. Br J Ophthalmol. 2012 Dec;96(12):1513-6*
4. *Clark A, Ciardella AP. Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. Retina. 2012 Sep;32(8):1608-13.*
5. *Spaide RF. "Dissociated optic nerve fiber layer appearance" after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling. Retina. 2012 Oct;32(9):1719-26*

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gass J. Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnosis and treatment. St Louis CV Mosby (344-366); 1977.
2. Iwanoff A. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges. Arch Für Ophthalmologie. 1865;11:135-170,.
3. Maumenee AE. Further advances in the study of the macula. Arch Ophthalmol. août 1967;78(2):151-165.
4. Jaffe NS. Macular retinopathy after separation of vitreoretinal adherence. Arch Ophthalmol. nov 1967;78(5):585-591.
5. Tanenbaum HL, Schepens CL, Elzeneiny I, Freeman HM. Macular pucker following retinal detachment surgery. Arch Ophthalmol. mars 1970;83(3):286-293.
6. Machemer R. The surgical removal of epiretinal macular membranes (macular puckers). Klin Monatsblätter Für Augenheilkd. juill 1978;173(1):36-42.
7. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreoretinal disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol. août 2004;242(8):690-698.
8. Sebag J, Gupta P, Rosen RR, Garcia P, Sadun AA. Macular holes and macular pucker: the role of vitreoschisis as imaged by optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. Trans Am Ophthalmol Soc. 2007;105:121-129; discussion 129-131.
9. Gupta P, Yee KMP, Garcia P, Rosen RB, Parikh J, Hageman GS, et al. Vitreoschisis in macular diseases. Br J Ophthalmol. mars 2011;95(3):376-380.
10. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. 2003;110:34-40.
11. Grewing R, Mester U. Results of surgery for epiretinal membranes and their recurrences. Br J Ophthalmol. 1996;80:323-6.
12. Margherio RR, Cox MS Jr, Trese MT, Murphy PL, Johnson J, Minor LA. Removal of epimacular membranes. Ophthalmology. 1985;92(8):1075-83.
13. Rice TA, de Bustros S, Michels RG et al. Pronostic factors in vitrectomy for epiretinal membranes of the macula. Ophthalmology. 1986;93:602-10.
14. Donati G, Kapetanios AD, Pournaras CJ. La chirurgie des membranes épimaculaires idiopathiques. Résultats fonctionnels et complications. J Fr Ophtalmol. 1998;21:654-60.

15. Michels RG. Vitrectomy for macular pucker. *Ophthalmology*. 1984;91(11):1384-8.
16. Park DW, Dugel PU, Garda J, et al. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology*. 2003;110:62-4.
17. Kwok AKh, Lai TY, Yuen KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(4):379-85.
18. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double staining with brilliant blue G and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1370-6.
19. Nakamura T, Murata T, Hisatomi T, Enaida H, Sassa Y, Ueno A, et al. Ultrastructure of the vitreoretinal interface following the removal of the internal limiting membrane using indocyanine green. *Curr Eye Res*. 2003;27(6):395-9.
20. Anastasakis A, McAnany JJ, Fishman GA, Seiple WH. Clinical value, normative retinal sensitivity values, and intrasession repeatability using a combined spectral domain optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscope microperimeter. *Eye Lond Engl*. févr 2011;25(2):245-251.
21. Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, Karacorlu SA, Uysal O. Correlation of retinal sensitivity with visual acuity and macular thickness in eyes with idiopathic epimacular membrane. *Int Ophthalmol*. juin 2010;30(3):285-290.
22. Querques G, Forte R, Longo C, Carrillo P, Laculli C, Soubrane G, Delle Noci N. Micro-périmétrie dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Français Ophthalmol*. 2008;31 (5) : 515-521.
23. Landa G, Rosen RB, Garcia PMT, Seiple WH. Combined Three-Dimensional Spectral OCT/SLO Topography and microperimetry: Steps toward Achieving Functional Spectral OCT/SLO. *Ophthalmic Res*. 2010;43: 92-98.
24. Pilli S, Lim P, Zawadzki RJ, Choi SS, Werner JS, Park SS. Fourier-domain optical coherence tomography of eyes with idiopathic epiretinal membrane: correlation between macular morphology and visual function. *Eye Lond Engl*. juin 2011;25(6):775-783.
25. Isaico R, Bron AM, Nicot F, Aho S, Creuzot-Garcher C. Retinal sensitivity and optical coherence tomography findings in eyes with idiopathic epiretinal membrane. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 21 juin 2013;
26. Haritoglou Ch, Ehrt O, Gass CA, Kristin N, Kampik A. Paracentral scotomata: a new finding after vitrectomy for idiopathic macular hole. *Br J Ophthalmol*. 2001;85: 231-233.
27. Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, Gaudric A, Massin P. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. déc 2012;96(12):1513-1516.

28. Imai H, Ohta K. Microperimetric determination of retinal sensitivity in areas of dissociated optic nerve fiber layer following internal limiting membrane peeling. *Jpn J Ophthalmol.* sept 2010;54(5):435-440.
29. Clark A, Balducci N, Pichi F, Veronese C, Morara M, Torrazza C, et al. Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina Phila Pa.* sept 2012;32(8):1608-1613.
30. Guigou S, Courjaret J-C, Marc C, Benhammar J. Anatomical and functional repercussions of internal limiting membrane peeling in epiretinal membrane surgery. *J Français Ophtalmol.* févr 2013;36(2):151-159.
31. Gibran SK, Flemming B, Stappler T, et al. Peel and peel again. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:373-7.
32. Kifuku K, Hata Y, Kohno R-I, et al. Residual internal limiting membrane in epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1016e19.
33. Gandorfer A, Haritoglou C, Scheler R, Schumann R, Zhao F, Kampik A. Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. *Retina Phila Pa.* 4 nov 2011;
34. Kohno R, Hata Y, Kawahara S, Kita T, Arita R, Mochizuki Y, et al. Possible contribution of hyalocytes to idiopathic epiretinal membrane formation and its contraction. *Br J Ophthalmol.* août 2009;93(8):1020-1026.
35. Sandali O, El Sanharawi M, Basli E, Bonnel S, Lecuen N, Barale P-O, et al. EPIRETINAL MEMBRANE RECURRENCE: Incidence, Characteristics, Evolution, and Preventive and Risk Factors. *Retina Phila Pa.* 22 avr 2013;
36. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Ehrt O, Gandorfer A, Kampik A. Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* sept 2001;132(3):363-368.
37. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, Yamakoshi T, Kondo M, Nakamura M. Dissociated optic nerve layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology.* 2005;112 (8): 1415-1420.
38. Mitamura Y, Ohtsuka K. Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology.* oct 2005;112(10):1766-1770.
39. Spaide RF. «Dissociated optic nerve fiber layer appearance » after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling. *Retina Phila Pa.* oct 2012;32(9):1719-1726.
40. Shiono A, Kogo J, Klose G, Takeda H, Ueno H, Tokuda N, et al. Photoreceptor outer segment length: a prognostic factor for idiopathic epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology.* avr 2013;120(4):788-794.

41. Inoue M, Morita S, Watanabe Y, Kaneko T, Yamane S, Kobayashi S, et al. Preoperative inner segment/outer segment junction in spectral-domain optical coherence tomography as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Retina Phila Pa.* août 2011;31(7):1366-1372.
42. Mitamura Y, Hirano K, Baba T, Yamamoto S. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol.* févr 2009;93(2):171-175.
43. Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Hangai M, Kazama S, Nishigaki S, et al. Retinal thickness after vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular hole and epiretinal membrane. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2012;6:679-688.
44. Treumer F, Wacker N, Junge O, Hedderich J, Roider J, Hillenkamp J. Foveal structure and thickness of retinal layers long-term after surgical peeling of idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* févr 2011;52(2):744-750.
45. Koo HC, Rhim WI, Lee EK. Morphologic and functional association of retinal layers beneath the epiretinal membrane with spectral-domain optical coherence tomography in eyes without photoreceptor abnormality. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* avr 2012;250(4):491-498.
46. Tadayoni R, Paques M, Massin P, Mouki-Benani S, Mikol J, Gaudric A. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology.* 2001;108(12):2279-83.
47. Alkabes M, Salinas C, Vitale L, Burés-Jelstrup A, Nucci P, Mateo C. En face optical coherence tomography of inner retinal defects after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8349-8355.
48. Rispoli M, Le Rouic J-F, Lesnoni G, Colecchio L, Catalano S, Lumbroso B. Retinal surface en face optical coherence tomography: a new imaging approach in epiretinal membrane surgery. *Retina Phila Pa.* déc 2012;32(10):2070-2076.
49. Mitamura Y, Suzuki T, Kinoshita T, Miyano N, Tashimo A, Ohtsuka K. Optical coherence tomographic findings of dissociated optic nerve fiber layer appearance. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1155-6.
50. Holländer H, Makarov F, Dreher Z, Van Driel D, Chan-ling TL, Stone J. Structure of the macroglia of the retina sharing and division of labour between astrocytes and Müller cells. *J Comp Neurol.* 1991;313:587-603.

## RESUME

**NOM : GRIMBERT**

**PRENOM : PIERRE**

Titre de thèse : Sensibilité rétinienne après pelage de membrane limitante interne pour membrane épi rétinienne : résultats d'une étude préliminaire et projet de programme hospitalier de recherche clinique

---

**Introduction :** évaluation des conséquences anatomiques et fonctionnelles du pelage de membrane limitante interne (MLI) dans la chirurgie des membranes épi-maculaires (MEM).

**Matériel et Méthode :** étude rétrospective monocentrique, incluant des patients opérés successivement de MEM idiopathique. L'intégrité de la MLI était évaluée par coloration ILM Blue® après l'ablation de la MEM : soit le pelage était spontané (groupe 1), soit un pelage actif complémentaire était nécessaire (groupe 2). L'évaluation en pré et post opératoire (à 1 et 6 mois) portait sur l'acuité visuelle, l'OCT en face (Spectralis HRA OCT, Heidelberg, Germany) et la micropérimétrie (OPKO/OTI, Miami, USA).

**Résultats :** 21 yeux de 21 patients ont été inclus : 12 « pelages actifs » et 9 « pelages spontanés ». On observait dans les 2 groupes une amélioration significative de l'acuité visuelle post opératoire. La micropérimétrie révélait des microscotomes plus nombreux à 1 et 6 mois en cas de pelage actif ( $p < 0,05$ ). Leur localisation correspondait à la zone d'amorce du pelage de la MEM ou de la MLI, évaluées sur les vidéos opératoires ( $p < 0,05$ ).

**Discussion :** le pelage de MLI est effectué fréquemment au cours des chirurgies de MEM pour diminuer les récurrences. Ce pelage n'a pas de conséquence sur l'acuité visuelle post opératoire, mais s'associe des microscotomes plus nombreux en cas de pelage actif, en lien avec les zones de préhension de la MEM ou de la MLI.

**Conclusion :** le pelage de MLI pourrait être responsable d'un inconfort visuel post opératoire en lien avec les microtraumatismes du pelage. Ces résultats soutiennent la nécessité d'une étude prospective et randomisée dont le projet est présenté en seconde partie de ce travail.

---

Mots clés : membrane limitante interne, micropérimétrie, membrane épimaculaires, microscotomes,