

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2022

Par Léa Jamin

Evaluation d'un nouveau protocole de dépistage de la rétinopathie du prématuré dans une maternité de niveau III au sein du CHU de Limoges

Thèse dirigée par le Professeur Pierre-Yves ROBERT

Examineurs :

M. le Professeur Pierre-Yves ROBERT, PU-PH

M. le Professeur Vincent GUIGONIS, PU-PH

Mme le Professeur Marie-Pierre TESSIER, PU-PH

Mme le Docteur Odile VERNAT, CCA

Président et Juge

Juge

Juge

Juge



Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2022

Par Léa Jamin

Evaluation d'un nouveau protocole de dépistage de la rétinopathie du prématuré dans une maternité de niveau III au sein du CHU de Limoges

Thèse dirigée par le Professeur Pierre-Yves ROBERT

Examineurs :

M. le Professeur Pierre-Yves ROBERT, PU-PH

M. le Professeur Vincent GUIGONIS, PU-PH

Mme le Professeur Marie-Pierre TESSIER, PU-PH

Mme le Docteur Odile VERNAT, CCA

Président et Juge

Juge

Juge

Juge



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION

VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

A nos Maitres et Juges,

Au Professeur Pierre-Yves Robert,

Merci de me faire l'honneur de diriger ce travail et de présider ce jury.

Vous m'avez accompagnée dès mes premiers pas, en 4^{ème} année de médecine, et avez su me transmettre votre passion pour l'ophtalmologie.

Merci pour votre sens de l'écoute et pour le regard bienveillant que vous portez sur chacun d'entre nous. Cette grande humanité transparait au quotidien dans vos relations avec vos patients et est un exemple pour nous tous.

Votre patience, votre calme olympien et vos encouragements lors de nos premières chirurgies forcent l'admiration et nous permettent de progresser en toute confiance.

Un merci tout particulier pour m'avoir accompagnée, lorsque j'ai évoqué avec vous mon attrait pour l'ophtalmologie pédiatrique, dans la découverte des multiples aspects de cette belle spécialité et m'avoir permis de m'y épanouir.

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes et du travail que vous m'avez confié.

Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Vincent Guigonis,

Merci de l'honneur que vous me faites, de juger ce travail, union de nos deux spécialités.

Vous vous êtes rendu disponible pour me recevoir il y a quelques mois afin que je vous expose mon projet et m'avez écoutée avec attention.

Je garde un souvenir très intéressé de vos enseignements de pédiatrie auxquels j'ai assisté durant mon externat.

J'espère avoir, dans le futur, la chance et le plaisir de collaborer avec vous.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Marie-Pierre Tessier,

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Vous avez accepté avec gentillesse de faire partie de ce jury.

Si je n'ai pas eu la chance d'évoluer dans votre service, j'ai pu entrevoir durant mon externat, lors de vos enseignements d'endocrinologie, votre grande pédagogie.

Bien qu'éloignée de votre spécialité, la rétinopathie du prématuré se rapproche, à bien des niveaux, de la rétinopathie diabétique et j'espère que ce travail saura vous intéresser.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Odile Vernat,

Je te remercie d'avoir accepté sans hésitation de juger mon travail.

Merci pour tes aiguillages pertinents lors de l'élaboration du protocole et du début de mes recherches.

Au-delà de ce travail de thèse, il me tient à cœur de te remercier pour ton encadrement, dès mes premiers pas dans le service en tant que « vieille interne » et par la suite en tant que chef. Tes avis, conseils et remarques sont toujours avisés, de grande qualité et surtout d'une grande aide.

Ta rigueur dans la gestion des dossiers est un exemple que je m'efforce de suivre.

Merci pour ces consultations d'ophtalmo-pédiatrie partagées, pour ces discussions enflammées et surtout enrichissantes autour de nos patients glaucomateux. Tu tiens une place importante dans ma formation, à laquelle nos échanges ont grandement participé.

Enfin, ce qui ne gâche rien, merci pour ton sourire et ton dynamisme à toute épreuve.

Je te souhaite le meilleur dans ta vie professionnelle ainsi que dans ta vie personnelle, les deux étant déjà bien engagées. Merci pour ce modèle d'équilibre.

Sois assurée ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma famille,

A Antoine, que de chemin parcouru depuis nos premiers pas en amphithéâtre, nos premiers stages, nos premières gardes en binôme et j'en passe. Merci de sublimer les beaux moments et d'adoucir les mauvais. La vie est belle et douce à tes côtés. Pousser la porte de notre maison est un véritable réconfort chaque soir (où tu n'es pas de garde ...). J'admire ton professionnalisme, ton parcours et tes compétences même s'il est égoïstement parfois difficile pour moi d'accepter de te partager avec le CHU.

Merci pour ta bonté, ta simplicité et ton amour. J'ai hâte pour poursuivre le chemin à tes côtés, et de découvrir ce que la vie nous réserve. Tu es ma moitié au sens littéral du terme. Je t'aime.

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille depuis le début. Aucun mot ni tournure de phrase ne sera à la hauteur pour vous remercier comme vous le méritez (surtout que je ne pourrai pas vous solliciter pour une énième relecture cette fois-ci !). Vous m'avez transmis un magnifique modèle de valeurs humaines et d'engagement qui m'a permis d'être celle que je suis aujourd'hui et me guide à chaque instant. Je vous aime.

A ma sœur, Flora, tu resteras toujours ma petite sœur à mes yeux même si je dois reconnaître que ta maturité me dépasse sur bien des plans, notamment ta capacité à gérer l'organisation d'un dessert pour des dizaines de personnes ! Merci pour ton enthousiasme, pour ta spontanéité (qui nous a valu de nombreux fou-rires...) et ta fraîcheur. Je suis très fière de toi et je t'aime.

Merci à **Pierre-Louis** d'être à tes côtés et merci pour ton amitié. Aux nombreux bons moments partagés qui nous attendent.

A mes grands-parents,

A Mamie, tu as toujours suivi mon parcours avec fierté et attention. Aux nombreuses anecdotes enrichissantes que tu partages avec nous au quotidien. A Papy pour tes nombreux enseignements sur les choses de la vie : dessins, herbiers, cours d'allemand et j'en oublie. Merci d'avoir éveillé ma curiosité scientifique et bien au-delà.

A Pépé et Mémé pour le cocon d'amour et de bienveillance que vous avez construit autour de Flora et moi durant notre enfance et qui m'enveloppe encore aujourd'hui.

A mes oncles et tantes,

Patou, Liliane, merci pour votre générosité, votre gentillesse et pour m'entourer au quotidien.

Denis et Sylvie merci pour votre soutien et vos sms, coups de téléphone réguliers pour compenser l'éloignement. Les moments passés ensemble, bien que trop rares, sont toujours un bonheur.

A Anaïs, ma petite cousine aux multiples talents qui grandit trop vite.

A mes beaux parents, Marie et Jean-Luc. Merci pour votre générosité sans limite. Vous m'avez accueillie chez vous à bras ouverts en me faisant m'y sentir comme chez moi. Vous avez été présents à chaque instant pour Antoine mais également pour moi malgré la distance géographique qui nous sépare. A nos futurs moments de bonheur en famille.

A mes belles-sœurs et beau-frère : Marielle, Aurélia et Gabriel. Je suis fière des liens de proximité que nous avons tissés. Merci d'avoir toujours été à nos côtés.

A mon filleul Mathéo, je suis fière d'être ta marraine. **A mes neveux et nièce** : Yanis, Léanna et Tiago. Merci pour vos rires, jeux, câlins, bisous qui sont une source de réconfort et d'émerveillement inépuisable. J'ai hâte de vous voir grandir.

A la « grande famille », merci pour ces nombreux moments de réjouissance partagés.

A mes chefs d'hier et d'aujourd'hui,

Au Professeur Jean-Paul Adenis, je suis reconnaissante d'avoir pu profiter de vos enseignements si précieux durant mon premier semestre d'internat. Votre carrière force l'admiration.

Soyez assuré de mon profond respect.

Au Docteur Juliette Delmas, c'est un plaisir de travailler et d'échanger avec toi. Ta rigueur, ton exigence, envers nous mais aussi envers toi même, nous poussent à donner le meilleur pour être à ta hauteur. Merci de m'avoir tenu la main sur mes premiers sondages, d'avoir guidé mes gestes avec patience et de m'avoir permis de m'améliorer. Merci pour ta sympathie.

Au Docteur Christine Cessot, merci de m'accueillir à bras ouverts dans le service d'ophtalmologie de St Yrieix où j'ai hâte de travailler à tes côtés.

Merci pour ta confiance, ta disponibilité et ton écoute.

Au Docteur Fatiha Brakbi, vous guidez nos premiers pas à tous avec une bienveillance quasi maternelle. Merci pour votre accueil chaleureux, pour mes premières consultations, votre disponibilité mais aussi pour ces nombreuses visites corréziennes.

Au Docteur Maxime Rocher, merci pour ton écoute et ta disponibilité. Tu es un élément fédérateur du service qui nous épaulé à chaque instant. Merci pour ton investissement immense. Travailler à tes côtés est une vraie chance et un réel plaisir. Merci pour les nombreux avis cornée, les GMA nocturnes, les greffes à chaud où, même à 3h du matin, ta pédagogie reste intacte. **A Clémentine**, qui, à ton image, est la gentillesse et la sympathie incarnée.

Au Docteur Faiz Curumthaullee, merci pour t'efforcer de m'inculquer ton sens du détail à chaque chirurgie réalisée ensemble. Chaque échange, chaque discussion avec toi est l'occasion d'apprendre de nouvelles choses. L'étendue de tes connaissances, de l'ophtalmologie aux crypto monnaies en passant par la torréfaction, me surprendra toujours. Merci pour ton rire communicatif qui engendre de nombreux fou-rires dont je garderai les motifs secrets... **A Bibi** pour cette magnifique victoire en duo au Loup-Garou.

Au Docteur Thomas Vidal, à ces litres de sueur perdus au bloc opératoire où tu essayais, tant bien que mal, de me faire « rebrancher mon cerveau ». A ces cheveux blancs, apparus (soi-disant...) prématurément et dont tu nous accusais d'être à l'origine ! Merci de m'avoir soufflé ce sujet de thèse, en espérant avoir levé une partie du mystère. Merci pour ton amitié, ton franc-parler, ton amour du bon vin, de l'Aveyron et de l'aligot. **A Géraldine**, merci pour ces week-ends à Rodez où vous nous réservez à chaque fois un accueil princier.

Au Docteur Maïlys Demerliac, merci pour avoir su me redonner confiance en moi à de nombreuses reprises. Merci pour ton calme et ta patience, même quand tu râles, tu le fais en douceur ! Bonne route en Corrèze, en espérant que tu reviendras nous voir de temps en temps.

Au Docteur Sébastien Quilbe, merci pour ta bienveillance en tant que CCA lors de mes débuts au CHU et merci d'avoir été un véritable repère lors de mon arrivée à la clinique.

Au Docteur Thomas Lathière, si je n'ai pas eu la chance de te connaître au CHU, je suis heureuse d'avoir pu partager cette année de stage à la clinique à tes côtés. Merci pour ton éternelle bonne humeur malgré mes nombreuses sollicitations.

Au Docteur Laetitia Sidibe, merci pour ton dynamisme et pour ta sympathie.

Aux ophtalmologistes de la clinique Chénieux. **Au Docteur Détré**, merci de m'avoir permis de vous assister une année durant au bloc opératoire. Merci pour votre enseignement chirurgical et pour vos innombrables astuces en glaucome. J'admire votre expertise. **Aux Docteurs Mourgues, Salomon et Hugué** pour vos conseils et votre encadrement lors de mes cataractes. **Au Docteur Petellat** pour ces matinées intéressantes de chirurgie palpébrale.

Aux Docteurs Chevrier, Laribi, Brousseau et Servantie, pour m'avoir accueillie en stage dans votre cabinet, malheureusement écourté trop vite. Merci pour ces quelques mois d'apprentissage à vos côtés.

A mes co-internes, à mes amis,

A Paul, Charlotte et Florent, merci pour ces quelques mois d'auberge espagnole improvisée qui ont créé des liens si forts entre nous. A nos folles soirées, à nos discussions sérieuses et à nos bons repas.

A Amandine, merci d'être une alliée et une oreille si attentive. A nos allers-retours en ville afin de repérer le meilleur spot en terrasse, à nos sessions de Paddle. Merci aussi à « ton » **Antoine** (on n'a toujours pas réussi à les numéroter...) pour votre amitié sincère.

A Antoine, dit Père Castor, merci pour ces nombreuses soirées, assis autour de cette table basse, où le temps semble défiler à une vitesse folle. A tes inépuisables anecdotes de visites de châteaux creusois, à celles sur Napoléon ou sur les safaris namubiens. Au mémorable pyjama nounours.

Merci à **Lisa** d'être là pour combler tes quelques silences (!) et pour surveiller ton style capillaire, mais surtout pour son sourire et son dynamisme à toute épreuve.

A Sarah, à la fois ma maman et mon bébé. Merci pour tes convictions et pour tes doutes, pour ta joie de vivre rayonnante et pour tes coups de gueule réguliers. Merci de m'épauler au quotidien et d'être une amie fidèle.

A Anne, nous ne sommes pas quittées d'une semelle depuis la sixième. Bravo pour ton parcours personnel et professionnel. Merci pour cette amitié indestructible, toujours présente malgré la distance. Merci également à ta famille qui m'a vu grandir.

A Mathieu, comme un frère depuis nos 3 ans, notre relation a bien dépassé le stade de l'amitié. Heureusement pour toi car je ne t'aurais jamais choisi comme ami avec ton sale caractère !! A nos soirées retrouvailles, à nos discussions politiques houleuses et à nos moments de silence.

A Quentin, à tes nombreux conseils et à nos discussions profondes. Merci d'être à nos côtés au quotidien. Merci pour ton amitié.

A Aurélien, mon ami de toujours. Merci d'être toujours prêt à débarquer, au moindre coup de téléphone même après des mois sans nouvelles. A nos nombreux souvenirs et aux moments à venir.

A Edouard et Anne-Laure pour ces rendez-vous réguliers qui ont rendu plus douces nos années de révisions. A nos week-ends, à nos vacances pluvieuses en bord de mer. Merci pour votre amitié si précieuse. **A Rose et Alba**, les deux crapules merveilleuses.

A notre noyau dur Limougeaud : **Louis, Camille, Charles, Louanne, Jean et Pauline**. Merci pour les moments de réconfort passés ensemble, entre restaurants improvisés et après-midi rugby passionnées.

Aux « filles et les +1 », aux power-rangers. Merci pour ces nombreux moments de festivité partagés, merci pour ces moments de franche rigolade. **A Arthur**, maître du marathon mais aussi du barbecue, à **Sarah** pour les festins que tu nous organises régulièrement. **A Cyril et Caroline** pour votre accent du sud et votre bonne humeur permanente. **A Florian** pour ton enthousiasme à toute épreuve. **A Nicolas** pour ta gentillesse et tes talents de danseur. **A Enora** pour les meilleurs pâtés antillais et rhums arrangés.

A mes acolytes de l'externat.

A Noémie, ma grande amie dans tous les sens du terme. Merci d'être comme tu es. **A Mcha** pour cette mémorable soirée mousse en Corse, nos nombreux plateaux de fromage. **A Pipou** pour nos discussions interminables tard le soir sur la terrasse. **A Juju** pour nos retrouvailles limougeaudes ou jardaises, les soirées jacuzzi. **A Sub** pour ton flegme et tes expressions légendaires. **A Audrey**, exilée à la pointe bretonne qu'on ne voit que trop rarement. **A Ferré** pour ta spontanéité et ta présence solaire. **A Jojo** pour cette fantastique escapade lyonnaise, entre bouchon végétarien et tentative avortée de me convertir à la danse contemporaine... **A Lisou** pour ces repas organisés des mois à l'avance à l'occasion d'un trou commun dans nos emplois du temps chargés. **A Laura** pour le plus beau collier guirlande de Noël jamais porté.

Aux +1, **Titi** pour nos multiples débats et grandes soirées, **François et Damien** pour votre générosité.

A Toto pour ta collection de chemisettes et pour notre passion commune...

A nos vacances, nos week-ends et autres soirées à venir. Merci pour votre présence de chaque instant malgré la distance géographique. A nos liens d'amitié indéfectibles.

A Gildas, Hugo et Noémie pour nos week-ends tantôt brivistes, bordelais ou périgourdins. Vous retrouver est toujours une réelle joie. **A Nicolas** pour tes manœuvres impressionnantes en bateau et pour, avec **Elise**, nous avoir organisé un nouvel an mémorable. **A Victor**, de retour en terres limougeaudes pour notre plus grand plaisir.

A Clément, coach devenu DJ mais aussi chirurgien à ces heures perdues. Merci pour notre amitié de longue date.

A Soufyane et Antoine pour votre humour à toute épreuve.

A Arthur et Victoire, pour m'avoir initié aux rudiments de la gastronomie lyonnaise.

Aux belles rencontres brivistes. **A Célia**, merci pour tes conseils toujours avisés et précieux, pour ta bienveillance et ton amitié. **A Charlotte et Evan** pour les bons moments partagés.

A Rodolphe, pour ces débuts côte à côte au CHU, pour nos encouragements mutuels lors de l'écriture de nos thèses respectives.

A Théa, merci pour ta disponibilité et pour ces nombreux blocs où tu m'as laissé t'assister. Ton légendaire côté râleur traduit surtout ta grande implication professionnelle.

A Ilham pour tes avis pertinents.

A Cédric pour être toujours là pour finir nos desserts à l'internat, **à Maeva** pour ton dynamisme, **à Léa** pour ta bonne humeur. **A Pierre-Louis** pour ta gentillesse, **à Paul** pour tes talents de conteur incomparables au Loup-Garou, **à Jean-Marc** pour les GAFA du vendredi après-midi. **A Aziz** pour ta volonté. **A Scott, Arnaud et Dino**.

Merci pour la belle ambiance de travail que nous avons réussi à créer et pour vos coups de main quotidiens.

A l'ensemble du personnel d'ophtalmologie.

A Christine et Stéphanie, merci pour tout ce que vous faites pour nous. Merci d'être toujours disponibles pour nous aider à gérer les multiples imprévus du quotidien avec le sourire.

A l'équipe des consultations :

A l'équipe soignante, **Marie, Cathy, Cathy-Cat, Stéphanie, Leïla, et Thierry**. Merci de nous rassurer à nos débuts, de nous épauler pendant les moments plus difficiles et de partager quelques cafés et friandises lors des moments plus tranquilles. Un grand merci pour avoir pris soin de moi et m'avoir permis de passer cette thèse sur mes deux jambes...!

A nos super orthoptistes, **Nadège, Marion, Marie-Eugénie et Nelly** pour tous vos conseils avisés en gestion d'amblyopie et pour votre aide quotidienne face à tous ces examens rajoutés au dernier moment.

Aux secrétaires : **Elisa, Elodie, Laure, Valérie et Michelle**. Merci pour tout le travail que vous fournissez.

Aux infirmières du bloc opératoire, **Ophélie, Sophie, Isa, Sylvie, Martin et Fanny**. Merci de participer à la bonne ambiance du -1 et de nous permettre d'opérer dans de bonnes conditions. Merci à **Caroline** pour ses coups de main réguliers, et non, ce n'est pas du sérum phy...

A l'équipe du service d'hospitalisation, merci d'être toujours là, entre efficacité et bonne humeur, pour adoucir nos week-ends d'astreinte, visites et autres déplacements nocturnes.

A l'ensemble du service de néonatalogie, pour leur aide précieuse lors de la réalisation des examens.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

A-ROP : Aggressive Retinopathy Of Prematurity
AAO : American Academy of Ophthalmology
AAP : American Academy of Pediatrics
AP-ROP : Aggressive Posterior Retinopathy Of Prematurity
AG : Age Gestationnel
BEAT-ROP : Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity
CRYO-ROP : Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity
EPO : Erythropoïétine
ETROP : Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
FDA : Food and Drug Administration
FO : Fond d'œil
HIF-1 α : Hypoxia Inducible Factor 1 alpha
ICROP : International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGF-1 : Insuline-like Growth Factor 1
IGFBP-3 : IGF Binding Protein-3
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IVT : Injection Intra-Vitréenne
LE : Left Eye
N, n₁ et n₂ : effectifs
NEJM : New England Journal of Medicine
NN : Nouveau-nés
OCT : Optical Coherence Tomography
OCT-A : Optical Coherence Tomography Angiography
p : p-value
PaO₂ : Pression partielle en Oxygène
PN : Poids de Naissance
Q25 : premier quartile
Q75 : troisième quartile
RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin
RE : Right Eye
ROP : Retinopathy Of Prematurity
RR : Risque Relatif

SA : Semaines d'Aménorrhée

SFO : Société Française d'Ophtalmologie

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

Introduction.....	30
I. Généralités.....	31
I.1. Historique de la rétinopathie du prématuré	31
I.2. Epidémiologie	31
I.2.1. Evolution de la ROP au fil des années	32
I.2.2. L'incidence de la ROP en quelques chiffres	32
I.3. Physiopathologie de la ROP.....	34
I.3.1. Développement de la vascularisation rétinienne	34
I.3.2. Un déroulement en deux phases	35
I.3.2.1. Première phase : la phase vaso-oblitérative ou ischémique	35
I.3.2.2. Deuxième phase : la phase vaso-proliférative.....	37
I.4. Facteurs de risque de la ROP	38
I.4.1. Age gestationnel et poids de naissance	38
I.4.2. Oxygénothérapie.....	38
I.5. Terminologie et classification.....	39
I.5.1. Le siège de l'atteinte	40
I.5.2. La gravité de l'atteinte.....	41
I.5.3. Le stade plus et le stade pré-plus	43
I.5.4. Forme agressive de ROP	44
I.6. Traitements et indications.....	45
I.6.1. Indications	46
I.6.2. Les traitements dits préventifs	47
I.6.2.1. Les débuts	47
I.6.2.2. La photocoagulation par laser	48
I.6.2.3. Injections intra-vitréennes d'anti-VEGF	50
I.6.3. Les traitements chirurgicaux	51
I.6.3.1. La vitrectomie	52
I.6.3.2. Le cerclage chirurgical ou indentation sclérale.....	54
I.7. Dépistage.....	55
I.7.1. Indications du dépistage	55
I.7.2. Quand réaliser l'examen ?	56
I.7.3. Comment réaliser l'examen ?	57
II. Evaluation d'un nouveau protocole de dépistage de la rétinopathie du prématuré dans une maternité de niveau III au CHU de Limoges	60
II.1. Introduction	60
II.2. Matériels et méthodes	61
II.3. Ethique.....	62
II.4. Analyse statistique.....	62
II.5. Résultats.....	62
II.5.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	63
II.5.2. Réalisation du dépistage.....	65
II.5.3. Critère de jugement principal	66
II.5.4. Objectifs secondaires.....	67
II.5.4.1. Rôle de la dilatation	67
II.5.4.2. Moment de réalisation du dépistage.....	69

II.5.4.3. Caractéristiques des nouveau-nés atteints de ROP.....	71
II.5.5. Discussion.....	73
Conclusion.....	76
Références bibliographiques.....	77
Serment d’Hippocrate.....	86

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation schématique du rôle de l'oxygène et des astrocytes pendant la vasculogenèse rétinienne	35
Figure 2 : Effet de l'inhibition de l'IGF-1 sur la croissance vasculaire chez la souris. Sur la photographie A, on note l'arrêt précoce de la croissance capillaire chez les souris avec une sécrétion inhibée d'IGF-1 en comparaison avec des souris contrôle sur la photographie B. 37	
Figure 3 : Représentation schématique des variations de niveaux de VEGF et d'IGF-1 lors des différentes phases de la ROP	38
Figure 4 : Représentation schématique d'un œil droit (RE : right eye) et gauche (LE : left eye) avec projection des différentes zones I, II, II postérieure et III comme défini précédemment. La rétine est également découpée en quadrant horaire telle une horloge. Ce schéma illustre de plus la présence à l'œil gauche d'une rétinopathie de stade I en zone II.	40
Figure 5 : ROP de stade 1 avec ligne de démarcation en zone II (flèches blanches) et présence de notch en zone I (flèches noires). On parlera donc de ROP de stade I en zone I secondary to notch.....	41
Figure 6 : Photographies de fonds d'œil avec différentes atteintes en zone II symbolisées par des flèches noires. A : ROP de stade I avec ligne de démarcation. B : ROP de stade II avec apparition d'un bourrelet. C : ROP de stade III avec début de néovascularisation extra-rétinienne.....	42
Figure 7 : A gauche : Photographie du fond d'œil réalisée avec une caméra grand champ montrant une ROP de stade 5A. A droite : Photographie du fond d'œil montrant une ROP de stade 5B	43
Figure 8 : Photographie du segment antérieur dans une ROP de stade 5C avec : luxation antérieure du cristallin, chambre antérieure très étroite, et opacification cornéenne centrale (*).....	43
Figure 9 : Photographies de fonds d'œil classés normaux pour la ligne du haut, en stade pré-plus pour la ligne du milieu et en stade plus pour la ligne du bas d'après un consensus de plusieurs ophtalmologistes experts (>3). Pour chaque ligne, on observe une tortuosité et une dilatation vasculaire croissante de gauche à droite, illustrant ainsi les changements vasculaires progressifs qui peuvent s'observer dans la ROP	44
Figure 10 : Photographie du fond d'œil retrouvant une forme agressive de ROP avec une localisation postérieure en zone I. Il existe des shunts capillaires (flèches bleues) et des zones de rétine périphériques totalement dépourvues de réseau capillaire (astérisques bleus).....	45
Figure 11 : Représentation schématique d'yeux ayant atteint un stade seuil. RE (right eye) : présence d'un stade 3+ sur 8 quadrants horaires non contigus. LE (left eye) : présence d'un stade 3+ sur 5 quadrants horaires contigus	46
Figure 12 : A gauche : Photographie du fond d'œil retrouvant une ROP de stade 3 en zone II associée à un stade plus. A droite : aspect de la rétine périphérique après cryothérapie. On note la régression de la prolifération vasculaire ainsi que la disparition du stade plus.....	48

Figure 13 : En haut : Photographie du fond d'œil montrant une ROP de stade 3+ en zone II. En bas à gauche : aspect immédiat après photocoagulation au laser Argon des zones avasculaires. En bas à droite : aspect à une semaine, on note la régression de la prolifération fibrovasculaire extra-rétinienne ainsi que la diminution de la tortuosité vasculaire.	49
Figure 14 : Photographie grand angle du fond d'œil réalisée avec caméra grand champ montrant la régression du stade Plus (à gauche) après injection intra vitrénne d'anti VEGF (à droite)	51
Figure 15 : Photographie peropératoire d'un œil bénéficiant d'une vitrectomie. Les chiffres 1, 2 et 3 représentent les orifices de sclérotomie. La flèche blanche désigne la ligne d'infusion par laquelle un flux de solution salée isotonique permet de maintenir la pression intra-oculaire. La flèche noire désigne un trocart permettant de mettre en place les orifices de sclérotomie.	52
Figure 16 : Photographie d'un fond d'œil illustrant le phénomène de contraction des membranes fibrovasculaires avec décollement de rétine progressif une semaine après l'injection intra-vitrénne de Bévacilizumab chez un nouveau né avec une forme agressive postérieure de ROP.....	53
Figure 17 : A : Photographie d'un fond d'œil avec décollement de rétine total soit une ROP de stade 4B. B : Photographie du fond d'œil plusieurs mois après réalisation d'une procédure combinée vitrectomie + ablation cristallinienne. L'acuité visuelle est estimée à perception lumineuse.	54
Figure 18 : Photographie peropératoire avec mise en place d'une indentation sclérale par bande de silicone.	54
Figure 19 : Réalisation d'un fond d'œil au casque	58
Figure 20 : A : Photographie du fond d'œil retrouvant une ROP en zone II avec bourrelet. La présence d'une néovascularisation extra rétiniennne est difficile à juger sur ce cliché seul. B : Cliché angiographique du même fond d'œil avec extravasation importante produit de contraste au pied du bourrelet permettant la classification en stade III. Clichés effectués par la caméra Optos ultra wiled field	59
Figure 21 : Flow chart de l'étude. NN : Nouveau-nés	63
Figure 22 : Représentation graphique des AG dans notre cohorte.....	64
Figure 23 : Représentation graphique des PN dans notre cohorte.....	64
Figure 24 : Représentation graphique de la proportion de ROP diagnostiquées en fonction du mode de dépistage.....	67
Figure 25 : Diagramme en barre représentant les proportions des différentes zones de rétine visualisées en fonction du protocole de dilatation utilisé. En rouge, représentation de la proportion de cas pour lesquels uniquement la zone I a été visualisée. En bleu, représentation des cas pour lesquels les zones I et II ont été visualisées. En vert, représentation des cas pour lesquels les zones I, II et III ont été visualisées, soit l'ensemble de la rétine.....	69
Figure 26 : Représentation graphique du résultat du critère de jugement secondaire " Age de réalisation du premier FO en fonction du mode de dépistage"	70

Figure 27 : Représentation graphique de la différence statistique d'AG entre les groupes de NN avec ROP(en bleu sur la figure) ou sans ROP (en rouge sur la figure)	72
Figure 28 : Représentation graphique de la différence statistique de PN entre les groupes de NN avec ROP(en bleu sur la figure) ou sans ROP (en rouge sur la figure).....	72
Figure 29 : Représentation graphique de la répartition chez les NN de l'absence et des formes de gravité de bronchodysplasie en fonction de la présence de ROP. Cette différence de répartition est significativement significative ($p < 0,01$, test de Fischer).	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Exemples d'incidences rapportées de la ROP d'après différentes études en France et à travers le monde	33
Tableau 2 : Recommandations françaises pour réalisation du premier FO de dépistage	56
Tableau 3 : Rythme de suivi selon les recommandations françaises	57
Tableau 4 : Caractéristiques de la population étudiée : variables quantitatives	63
Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée : variables qualitatives.....	65
Tableau 6 : Caractéristiques de la réalisation du dépistage : variable quantitative	65
Tableau 7 : Caractéristiques de la réalisation du dépistage : variables qualitatives	65
Tableau 8 : Résultat du critère de jugement principal, analyse univariée	66
Tableau 9 : Résultat du critère de jugement principal, régression logistique simple	66
Tableau 10 : Résultat d'analyse univariée - Effet du protocole de dilatation sur le diagnostic de ROP.....	67
Tableau 11 : Résultat du critère de jugement secondaire - régression logistique simple	68
Tableau 12 : Analyse univariée : Zones de rétine visualisées en fonction du protocole de dilatation utilisé.....	68
Tableau 13 : Résultat du critère de jugement secondaire "Age de réalisation du premier FO en fonction du mode de dépistage" - Analyse univariée	69
Tableau 14 : Résultat du critère de jugement secondaire "Age de réalisation du premier FO en fonction du mode de dépistage" – Régression linéaire	70
Tableau 15 : Analyses univariées des caractéristiques des NN en fonction de la présence ou non d'une ROP	71
Tableau 16 : Sévérité d'une bronchodysplasie en fonction de la présence ou non d'une ROP	71

Introduction

La rétinopathie du prématuré (ROP : retinopathy of prematurity) constitue encore de nos jours une cause importante de cécité infantile. Alors que les naissances et la survie des nouveau-nés prématurés sont en constante augmentation, la ROP est devenue la cause principale de cécité infantile dans les pays en voie de développement (1). Il s'agit d'un trouble rétinien vasoprolifératif, propre aux patients prématurés, dont la physiopathologie et l'évolution naturelle sont bien connues.

Le dépistage est effectué par examen du fond d'œil réalisé par un ophtalmologiste entraîné après dilatation pupillaire. C'est un examen facilement réalisable, peu invasif pour le patient et avec un coût acceptable pour la société. Son déroulement est codifié au plan national avec des recommandations des sociétés savantes régulièrement mises à jour en fonction des pays. Sa mise en place nécessite une collaboration étroite entre les équipes de néonatalogie et d'ophtalmologie.

Les stades évolutifs de la maladie ainsi que les indications thérapeutiques sont classifiés de manière internationale. Un traitement précoce des lésions pré-seuil de type 1 permet de réduire de manière significative l'évolution anatomique défavorable ainsi que la perte de vision. Au contraire, en l'absence de traitement approprié au moment opportun, l'évolution peut aboutir à des lésions rétinienne entraînant une cécité irréversible.

L'enjeu du dépistage est donc majeur.

Un nouveau protocole de dépistage a vu le jour au sein de CHU de Limoges. Sa mise en œuvre apporte-t-elle des résultats prometteurs ?

L'étude présentée tente de répondre à cette question en revenant sur les évolutions récentes du dépistage et l'observation de leurs premiers résultats.

I. Généralités

I.1. Historique de la rétinopathie du prématuré

La première description de la rétinopathie du prématuré a été effectuée en 1942 par le Docteur Theodore Terry, ophtalmologiste à Boston (2). Il observa la formation d'une membrane opaque, fibreuse, derrière le cristallin de nouveau-nés prématurés et de petit poids de naissance qu'il désigna sous le nom de fibroplasie rétrolentale. Il émit l'hypothèse que la maladie ne serait pas héréditaire mais évolutive et ferait son apparition après la naissance, dans les premières semaines de vie. Les causes de son apparition restaient cependant inconnues et ont fait l'objet de nombreuses hypothèses.

La première à mettre en évidence le rôle délétère de l'oxygène fut le Docteur Kate Campbell, pédiatre à Melbourne, en 1951 (3). Elle observa en Australie une disparité du nombre de cas de fibroplasie rétrolentale entre trois centres différents prenant en charge des nouveau-nés prématurés. Les deux premiers centres étaient des hôpitaux publics avec une facilité d'accès à l'oxygène, tandis que le troisième centre était un centre privé où, pour des raisons budgétaires, l'usage de l'oxygénothérapie était plus modéré. Elle démontra alors une relation directe et proportionnelle entre facilité d'accès à l'oxygène et nombre de cas de fibroplasie rétrolentale.

Ces résultats furent ensuite confirmés et validés par l'ensemble de la communauté scientifique grâce aux travaux menés par le Docteur John Craig Locke à Montréal (4). Il étudia une cohorte de 327 nouveau-nés prématurés entre février 1952 et octobre 1953 et démontra une nouvelle fois le rôle délétère d'un usage intensif de l'oxygène dans l'apparition d'une fibroplasie rétrolentale. Il démontra par la suite en 1956 qu'aucun nouveau-né prématuré pris en charge dans les centres hospitaliers appliquant des limitations strictes d'oxygénothérapie n'avait présenté de stigmates de fibroplasie rétrolentale et intitula alors son étude « la disparition complète de la fibroplasie rétrolentale » (5).

Malheureusement, une généralisation de ces restrictions inflexibles en oxygène aboutit certes à une nette diminution des cas de fibroplasie rétrolentales mais également à une augmentation des séquelles neurologiques (6) conduisant à de nouvelles modifications des pratiques et une mise en place de restrictions plus rationnelles.

I.2. Epidémiologie

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit la prématurité comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Cette notion recouvre trois sous-catégories :

- La prématurité extrême soit les naissances avant 28 SA
- La grande prématurité soit les naissances entre 28 et 32 SA
- La prématurité moyenne à tardive soit les naissances entre 32 et 36 SA + 6 jours.

En 2010 dans le monde ont eu lieu environ 14,9 millions de naissances prématurées, soit 11,1% des naissances vivantes. Les pays d'Asie du Sud-Est et de l'Afrique sub-saharienne représentent 60% des naissances prématurées (7). Sur ces 14,9 millions de naissances prématurées 184 700 cas de ROP ont été identifiés dont 20 000 patients avec une déficience

visuelle sévère. 65% des nouveau-nés avec déficience visuelle sévère étaient issus des pays en voie de développement (8).

D'après l'INSERM en France en 2010, les naissances prématurées représentaient 7,4% des naissances vivantes, dont 5% pour l'extrême prématurité et 10% pour les grands prématurés.

I.2.1. Evolution de la ROP au fil des années

Dans les pays industrialisés, deux vagues d'épidémies de ROP ont été décrites. La première vague évoquée ci-dessus concernait, dans les années 40 et 50, des nouveau-nés prématurés avec des poids de naissance aux alentours de 1300 grammes (9). Suite aux progrès de la réanimation néonatale, dans les années 80 malgré une régulation de l'utilisation de l'oxygène, est apparue une deuxième vague de ROP, chez des nouveau-nés beaucoup plus fragiles avec des poids de naissance aux alentours de 730 grammes (10).

Depuis une dizaine d'années est observée une troisième vague épidémique de ROP, cette fois-ci dans des pays en voie de développement. La première mise en garde a eu lieu en 1994 lors d'examens ophtalmologiques réalisés chez des enfants en école pour aveugles au Chili où la ROP représentait 17,6% des causes de cécité (11). En 2010, l'incidence annuelle de la cécité et des déficiences visuelles liées à la ROP était d'environ 32 200 cas dans le monde, dont 10% pour l'Inde à elle seule (12). Les formes de ROP observées sont de nouveau plus sévères chez des nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel et de poids de naissance plus élevés comme lors de la première vague dans les pays industrialisés d'Europe et d'Amérique du Nord (13).

I.2.2. L'incidence de la ROP en quelques chiffres

Il est difficile de chiffrer précisément les cas de ROP en France et dans le monde au vu des nombreuses disparités existant entre les études disponibles et entre les différentes régions du globe. Les résultats des études épidémiologiques varient de manière significative du fait de différences méthodologiques : âge gestationnel d'inclusion, poids de naissance d'inclusion, et de différences dans les prises en charge réanimatoire qui influent directement sur le taux de survie et les complications.

Le tableau ci-dessous reprend les résultats retrouvés par différentes études internationales.

Tableau 1 : Exemples d'incidences rapportées de la ROP d'après différentes études en France et à travers le monde

Auteurs	Lieu	Période	Age de naissance	Poids de naissance	Présence d'une ROP tous stades confondus	Présence d'une ROP nécessitant un traitement
Hakeem et al.	Egypte	2018 à 2020	≤ 32 SA	≤ 1500 g	19,2 %	3,5 %
Trzcionkowska et al.	Pays-Bas	2017	≤ 32 SA	-	20,4 %	3,3 %
Almeida et al.	Portugal	2012 à 2020	≤ 32 SA	≤ 1200 g	23,8 %	6,1 %
Bas et al.	Turquie	2016 à 2017	≤ 32 SA	≤ 1500 g	27 %	6,7 %
Xu et al.	Chine	2010 à 2012	≤ 34 SA	≤ 2000 g	17,8 %	6,8 %
Ademola et al.	Nigeria	2017 à 2020	≤ 34 SA	≤ 2000 g	17,6 %	4 %
Chiang et al.	Etats-Unis	1996 à 2000	-	≤ 1500 g	20,3 %	9,5 %
Holmström et al.	Suède	2010 à 2011	≤ 31 SA	-	24,1 %	4,2 %
Onyango et al.	Kenya	2010 à 2015	≤ 32 SA	≤ 1500 g	41,7 %	8,7 %
Painter et al.	Angleterre	2011	-	≤ 1500 g	12,5 %	1,8 %
Conrath et al.	France – Marseille	1997 à 1999	≤ 32 SA	≤ 1500 g	9,2 %	0,6 %
Beby et al.	France - Lyon	2002	≤ 32 SA	≤ 1500 g	22,3 %	0 %
Chan et al.	France – Bordeaux	2009 à 2015	≤ 30 SA	≤ 1500 g	27,7 %	6,6 %
Lala-Gitteau et al.	France - Tours	2002 à 2004	≤ 32 SA	≤ 1500 g	15 %	3%
Pallot et al.	France – Dijon	2011 à 2015	≤ 32 SA	≤ 1500 g	21,6 %	2,9 %

I.3. Physiopathologie de la ROP

La ROP est une pathologie multifactorielle du développement du réseau vasculaire rétinien. De nombreux modèles animaux ainsi que des similitudes observées avec d'autres types de rétinopathie ischémique notamment la rétinopathie diabétique ont permis de mieux comprendre ses mécanismes de développement.

I.3.1. Développement de la vascularisation rétinienne

Deux modes de formation de vaisseaux contribuent à la vascularisation rétinienne : la vasculogénèse et l'angiogénèse. La vasculogénèse définit la formation de vaisseaux sanguins de novo à partir de précurseurs mésenchymateux. Au niveau rétinien, elle concerne les vaisseaux primordiaux de la rétine centrale. L'angiogénèse quant à elle définit la formation de vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants, par bourgeonnement et prolifération. Elle est responsable, au niveau rétinien, d'une augmentation de la densité vasculaire, de la formation de plexus capillaires et de la vascularisation périphérique (14).

La vasculogénèse rétinienne débute entre la 14^{ème} et la 16^{ème} SA. Elle se développe en suivant le schéma et la direction de différenciation des cellules nerveuses. Elle s'effectue à partir du nerf optique, par pénétration de l'artère hyaloidienne dans la cupule optique. Les cellules vasculaires endothéliales, les péricytes et les astrocytes vont ensuite migrer de manière centrifuge pour former le tissu vasculaire rétinien. Le processus d'angiogénèse se poursuit ensuite et la vascularisation rétinienne atteint la périphérie nasale vers 36 SA et la périphérie temporale vers 40 SA (15), (16).

La vascularisation rétinienne est constituée de deux composantes : la vascularisation choroïdienne, avec les vaisseaux choroïdiens qui sous-tendent la rétine et la vascularisation rétinienne propre avec les vaisseaux visibles au fond d'œil.

Les vaisseaux choroïdiens sont des vaisseaux perméables, avec un rôle de nutrition pour les couches de rétine internes sous-jacentes. La vascularisation choroïdienne s'achève à 22 SA (17).

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), facteur pro-angiogénique, joue un rôle majeur dans le développement vasculaire rétinien normal et est indispensable à la survie des cellules endothéliales immatures. C'est une cytokine dont la sécrétion est induite par l'hypoxie (18).

La rétine neurale se développe en avant du système vasculaire rétinien. La différenciation neuronale provoque in-utero une hypoxie physiologique relative par augmentation des besoins en oxygène du tissu neural, qui induit une sécrétion de VEGF par les astrocytes lors de leur processus de migration périphérique (19). En arrière du front de formation, l'apport en oxygène stabilise le réseau vasculaire déjà formé (20). Les cellules de Müller produisent également par la suite du VEGF lors de l'activation des photorécepteurs, amplifiant la formation de la vascularisation rétinienne interne (21).

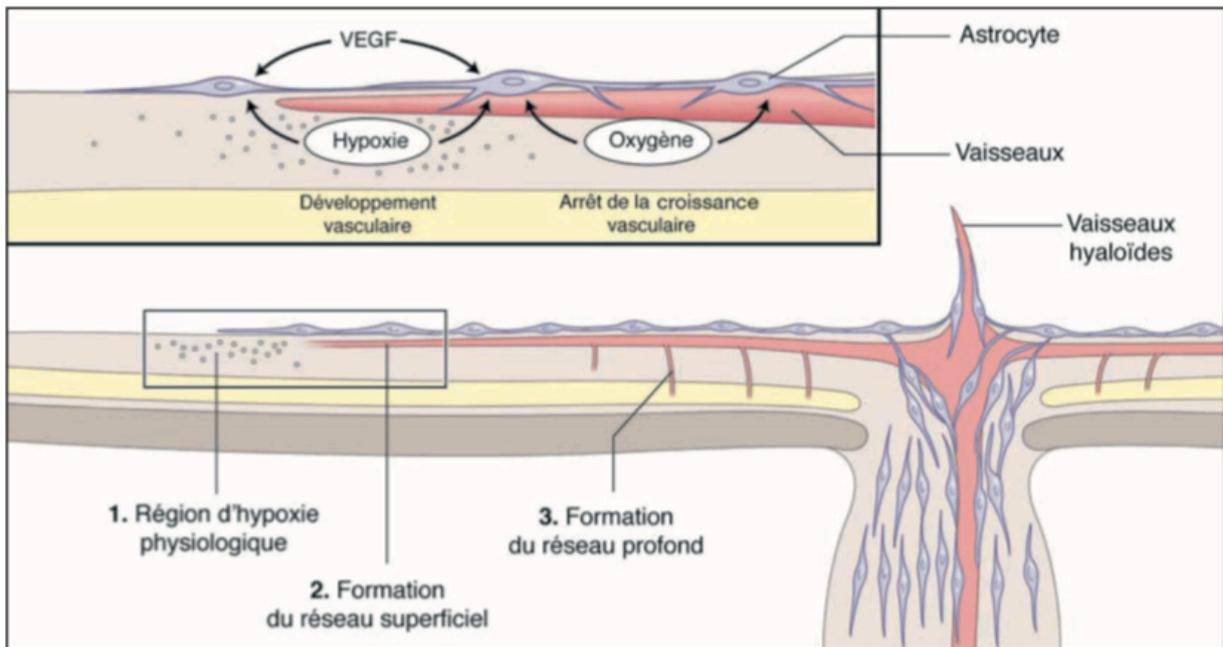


Figure 1 : Représentation schématique du rôle de l'oxygène et des astrocytes pendant la vasculogenèse rétinienne

Source : Rapport SFO d'ophtalmologie pédiatrique – Saint-Geniez - 2002

I.3.2. Un déroulement en deux phases

La ROP a historiquement été décrite comme évoluant en deux phases, une première phase ischémique et une deuxième phase de néovascularisation. En réalité, ces deux phases se superposent pour former un seul et même continuum physiopathologique.

I.3.2.1. Première phase : la phase vaso-oblitérative ou ischémique

Lors d'une naissance prématurée, il persiste des zones rétinienne périphériques avasculaires dont l'étendue et la localisation dépendent du terme de naissance. Il y a alors un arrêt du développement capillaire rétinien et de plus une dégénérescence microvasculaire. La cascade à l'origine de la perte du réseau capillaire rétinien est multifactorielle et résulte d'une conjonction de facteurs oxygène-dépendants ou non.

Comme détaillé précédemment, il existe in-utero une hypoxie relative physiologique avec des PaO₂ estimées à 30mmHg versus des objectifs de PaO₂ supérieurs à 60mmHg lors de la naissance (22). Chez ces nouveau-nés nés prématurément fragiles sur le plan respiratoire, une assistance ventilatoire avec oxygénothérapie est presque systématiquement nécessaire. L'hyperoxie relative ou iatrogène qui en découle va entraîner une chute initiale des taux de VEGF.

Cette régulation s'effectue via l'HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor 1 alpha) (23). L'HIF-1 α est le principal médiateur pour la régulation de l'angiogenèse rétinienne. C'est un facteur de transcription dont la demi-vie est régulée par l'oxygène. La dégradation de ce facteur de transcription est diminuée en situation hypoxique, conduisant à une migration de l'HIF-1 α

vers les noyaux cellulaires où il induit l'expression de gènes impliqués dans l'angiogenèse comme le VEGF et l'érythropoïétine (EPO). Au contraire, en situation hyperoxique, il est rapidement dégradé et les gènes concernés ne sont pas transcrits (24).

Ainsi, la chute du taux de VEGF secondairement à l'hyperoxie conduit à l'arrêt du développement vasculaire rétinien et à une oblitération capillaire par apoptose des cellules endothéliales (25).

Le rôle de l'EPO a récemment été démontré dans la genèse de la ROP (26), (27). Il s'agit d'une hormone produite par le rein avec un effet pro-angiogénique et protecteur endothélial. Son expression est également contrôlée par l'HIF-1 α et est réduite de la même manière que le VEGF en situation d'hyperoxie.

Pour conclure avec les facteurs oxygène-dépendants, il faut souligner le rôle du stress oxydatif dans la vaso-oblitération des capillaires rétiens préexistants. Comme détaillé précédemment, la vascularisation choroïdienne est la principale source en oxygène et nutriments de la rétine. Chez le nouveau-né prématuré, contrairement à l'adulte, il n'existe pas d'auto-régulation du flux sanguin choroïdien (28). Dans la rétine immature contenant relativement peu d'antioxydants, cette hyperoxygénation favorise le stress oxydatif avec formation de radicaux libres, ayant pour effet une vasoconstriction et une cytotoxicité vasculaire (29). Plusieurs études ont été réalisées pour tenter de démontrer l'efficacité en prévention de la ROP d'une supplémentation d'anti-oxydants notamment en vitamine E sans résultats significatifs (30), (31).

Si une meilleure maîtrise de l'oxygénation avec des objectifs de saturation en oxygène plus bas ont permis de diminuer l'incidence de la ROP, celle-ci n'a pour autant pas disparu. Cela suggère l'intervention d'autres facteurs, indépendants de l'oxygène. Le rôle d'un facteur de croissance : l'IGF-1 (Insuline-like Growth Factor 1) et de l'une de ses protéines de transport, l'IGFBP-3 (IGF Binding Protein-3) a été mis en lumière. L'IGF-1 est une hormone de croissance polypeptidique indispensable à la croissance fœtale et au développement vasculaire normal. Des études réalisées sur des modèles animaux ont démontré une croissance vasculaire rétinienne significativement retardée suite à la suppression de l'IGF-1 (32). Les concentrations plasmatiques d'IGF-1, d'origine principalement placentaire, augmentent tout au long de la grossesse et s'effondrent brutalement en cas de naissance prématurée (33). Plusieurs études ont établi un lien entre taux d'IGF-1 bas et la survenue d'une ROP (34), (35).

Il existe de plus une interaction entre le VEGF et l'IGF-1, la liaison entre l'IGF-1 et son récepteur induisant une potentialisation de l'effet du VEGF (36). Inversement, des niveaux bas d'IGF-1 inhibent la formation vasculaire malgré des niveaux de VEGF maintenus (37).

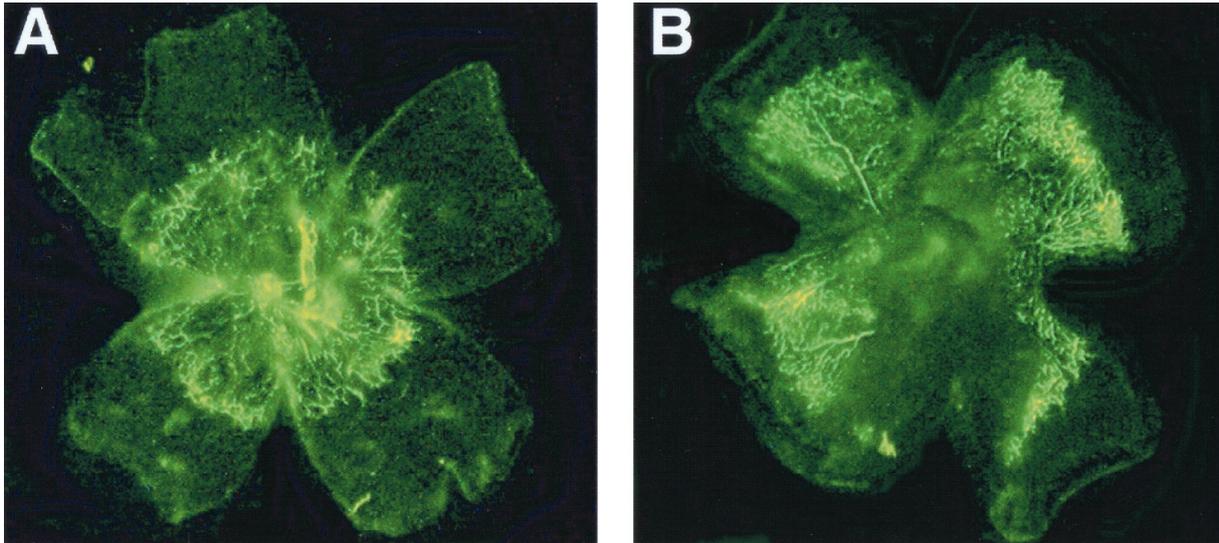


Figure 2 : Effet de l'inhibition de l'IGF-1 sur la croissance vasculaire chez la souris. Sur la photographie A, on note l'arrêt précoce de la croissance capillaire chez les souris avec une sécrétion inhibée d'IGF-1 en comparaison avec des souris contrôle sur la photographie B.

Source : Hellstrom et al. – Low IGF-1 suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells (32)

L'IGFBP-3, principale protéine de transport sérique de l'IGF-1 joue un rôle important dans la régulation de sa biodisponibilité. Son rôle dans le développement de la vascularisation rétinienne va au-delà du rôle d'une simple molécule de transport. Cette implication a été démontrée chez des modèles animaux. Pour des mêmes niveaux d'IGF-1, des souris avec une expression inhibée d'IGFBP-3 avaient une ischémie induite par l'hyperoxie augmentée et une reprise vasculaire plus lente lors d'un retour à une oxygénation normale (38).

I.3.2.2. Deuxième phase : la phase vaso-proliférative

Le mécanisme responsable de cette phase est cette fois-ci la survenue d'une hypoxie relative.

Elle débute entre 32 et 34 SA (39). En effet, avant ce terme, la rétine des nouveau-nés prématurés est immature, avec des photorécepteurs peu fonctionnels et une faible activité métabolique (40). Avec la maturation, les besoins métaboliques et la consommation en oxygène augmentent, responsables d'une hypoxie rétinienne localisée. En réponse à cette hypoxie, les facteurs pro-angiogéniques détaillés ci-dessus sont alors surexprimés et entraînent un phénomène de néo vascularisation. Les néovaisseaux ainsi créés sont désorganisés, perméables et prolifèrent de façon anarchique sans pour autant pallier les besoins métaboliques de la rétine périphérique qui reste ischémique (41).

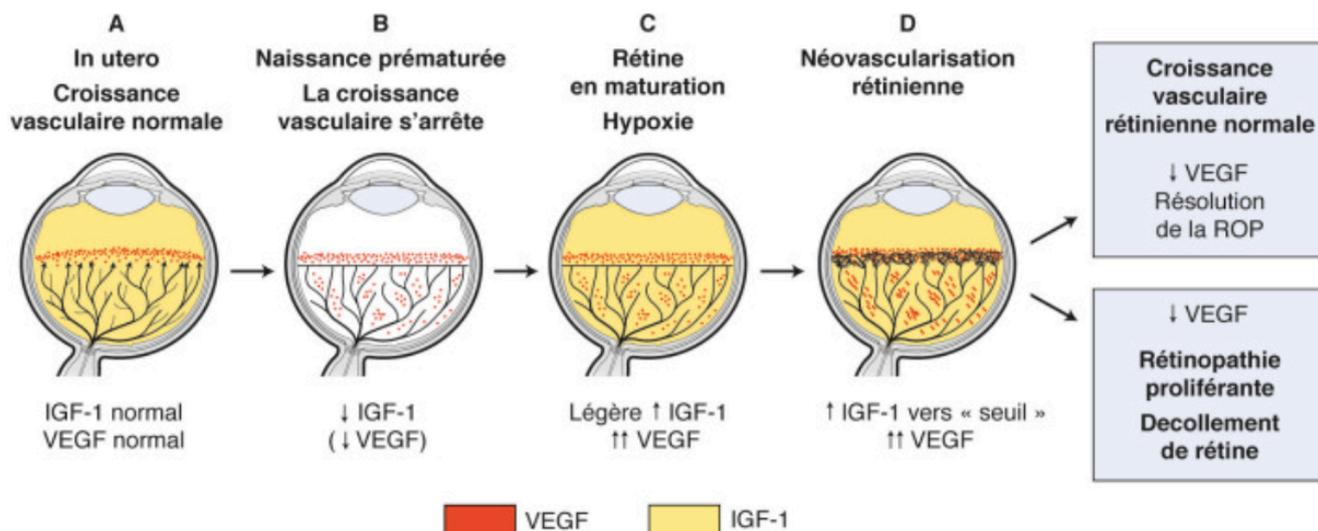


Figure 3 : Représentation schématique des variations de niveaux de VEGF et d'IGF-1 lors des différentes phases de la ROP

Source : d'après Smith et al. (42) – Schéma tiré du rapport SFO Ophtalmologie Pédiatrique

I.4. Facteurs de risque de la ROP

Il existe de nombreux facteurs de risque dans la ROP, certains universellement reconnus et d'autres encore questionnés. Ils découlent directement des mécanismes physiopathologiques détaillés ci-dessus. Les trois facteurs de risque principaux sont l'âge gestationnel (AG), le poids de naissance (PN) et l'oxygénothérapie en post-natal.

D'autres études ont également retrouvé une association avec la présence d'hémorragies intra-ventriculaires (43)

I.4.1. Age gestationnel et poids de naissance

Dès les années 60, l'étude CRYO-ROP a démontré l'association forte en AG, PN et ROP. Pour une augmentation d'AG d'une semaine et pour une augmentation de PN de 100 grammes, elle montrait respectivement une diminution de 19% et de 27% des formes de ROP sévères (44). De très nombreuses études sont par la suite venues confirmer ces résultats.

L'AG est aujourd'hui considéré comme le principal facteur de risque de ROP car hautement prédictif de la proportion de rétine restant avasculaire à la naissance et pouvant faire le lit des atteintes. Néanmoins, le petit PN est associé de manière indépendante à la survenue d'une ROP (45). Au delà d'un faible PN, un PN trop bas pour l'AG soit un retard de croissance intra-utérin (RCIU) augmente également le risque de ROP chez les nouveau-nés prématurés (46).

Ces deux facteurs de risque sont non modifiables et font partie des critères nationaux de dépistage.

I.4.2. Oxygénothérapie

Comme détaillé antérieurement, l'oxygénothérapie a été le premier facteur de risque suspecté dans la ROP, avec toutes les implications thérapeutiques qui en découlent.

Des essais cliniques multicentriques randomisés ont été réalisés afin de tenter de déterminer des objectifs de saturation cible de O₂ chez les nouveau-nés prématurés (47), (48). Un objectif de SaO₂ < 90% était associé à une diminution de la survenue de ROP (RR : 0,79) mais également à une augmentation du taux de mortalité (RR : 1,45).

Le rôle de la fluctuation en PaO₂ a également été exploré, initialement sur des modèles animaux (49) puis chez des nouveau-nés prématurés (50).

Par conséquent, des objectifs de saturation en oxygène entre 90% et 94% avec des seuils d'alarme bas (89% et 95%) pour limiter les fluctuations sont actuellement recommandés (51).

I.5. Terminologie et classification

Une terminologie codifiée et précise est utilisée pour décrire et classifier les fonds d'yeux des patients prématurés. Cette standardisation est essentielle à un dépistage bien conduit et permet une uniformisation du rythme de suivi et des indications de traitement dans les différents centres.

Une classification internationale, la classification ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) a été proposée pour la première fois en 1984 par un consensus de 23 ophtalmologistes de 11 pays différents (52).

Elle repose sur quatre aspects qui ont chacun une importance pronostique et physiopathologique que nous détaillerons par la suite :

- La zone de la maladie qui définit le siège de l'atteinte
- Le stade de la maladie qui définit la gravité de l'atteinte
- L'étendue de la maladie qui s'exprime en quadrants horaires avec une rétine divisée en douze parties, soit des secteurs de 30°.
- La présence ou non d'un stade plus

Le terme de fibroplasie rétrolentale est alors abandonné, jugé justement inapproprié car il décrit uniquement l'atteinte cicatricielle des formes les plus sévères et ne reflète pas les différentes étapes qui constituent cette maladie évolutive.

Cette classification a par la suite été revisitée en 2005 par une nouvelle conférence de consensus de 15 ophtalmologistes experts, de 6 pays différents, dont la plupart avait déjà participé à l'élaboration de la première version d'ICROP (53). Elle introduit le concept d'une forme virulente d'évolution rapide dénommée forme agressive postérieure ou agressive posterior ROP (AP-ROP). Une nuance est également apportée concernant le stade plus avec la description d'un stade intermédiaire dénommé pré-plus. Ces évolutions ont été permises par les progrès technologiques réalisés avec notamment l'apparition des caméras grand champ.

Enfin, de nouvelles précisions ont récemment été apportées par la classification ICROP3 publiée en juillet 2021 (54). Cette dernière révision a été réalisée par une conférence de consensus regroupant 34 ophtalmologistes experts de 17 pays différents. Elle a été jugée nécessaire devant l'apparition de nouvelles innovations, que ce soit de nouvelles techniques d'imagerie avec angiographie, caméra très grand champ, ou de nouvelles thérapeutiques dans la palette de traitements disponibles comme les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF.

L'utilisation d'anti-VEGF dans le traitement de la ROP introduit la notion de régression ou réactivation post-traitement et donc la nécessité de codifier l'ensemble des signes cliniques pouvant être observés.

La classification ICROP3 affine l'évaluation de la localisation de la maladie en introduisant la notion de zone II postérieure. Elle précise également les stades de gravité en divisant le stade 5 en 3 sous-stades de gravité croissante.

I.5.1. Le siège de l'atteinte

La rétine des nouveau-nés est divisée en trois zones. La première zone appelée zone I concerne la partie la plus postérieure de la rétine, définie par un cercle ayant pour centre le nerf optique et un rayon équivalent à deux fois la distance inter papillo-maculaire.

La zone II s'étend de la zone I à la partie antérieure de l'ora serrata en nasal, et à l'équateur en temporal.

La notion de zone II postérieure a été récemment introduite par l'étude ICROP3. Elle se définit comme une zone de deux diamètres papillaires, qui borde la zone I.

La zone III représente quant à elle le croissant de rétine périphérique temporale restant.

Ces définitions s'appuient directement sur les processus de vasculogénèse rétiens détaillés auparavant. Il est ainsi aisé de comprendre pourquoi des atteintes seront plus fréquemment retrouvées en zone III.

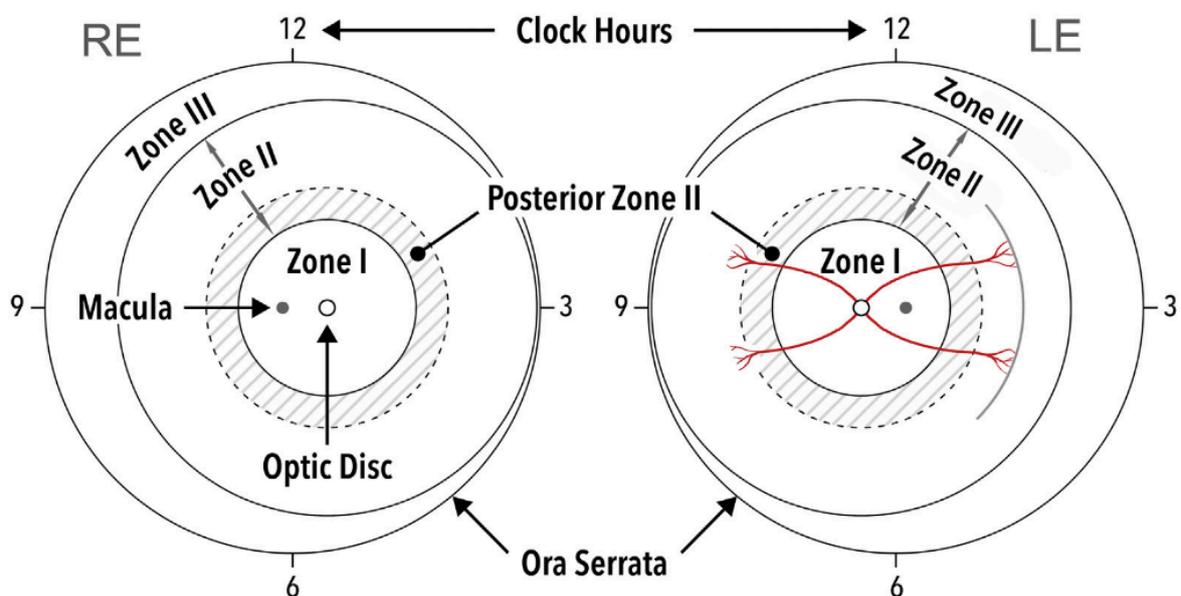


Figure 4 : Représentation schématique d'un œil droit (RE : right eye) et gauche (LE : left eye) avec projection des différentes zones I, II, II postérieure et III comme défini précédemment. La rétine est également découpée en quadrant horaire telle une horloge. Ce schéma illustre de plus la présence à l'œil gauche d'une rétinopathie de stade I en zone II.

Source : Chiang et al. ICROP, 3rd Edition

La classification ICROP3 a également décrit pour la première fois la notion d'entaille (« notchs »). Elle se définit par une incursion des lésions de ROP observées dans une zone plus postérieure que la majorité des atteintes observées, sur un ou deux quadrants horaires contigus autour du méridien horizontal. Lorsque des notchs sont observés, il faut qualifier les atteintes de « zone X secondary to notchs ».

Ces nouvelles notions de zone II postérieure et de notchs n'ont pas encore d'implications en thérapeutique car trop récentes pour avoir été intégrées dans de nouvelles études mais elles apportent d'ores et déjà des nuances supplémentaires en termes de sévérité des atteintes et d'adaptation du rythme de surveillance.

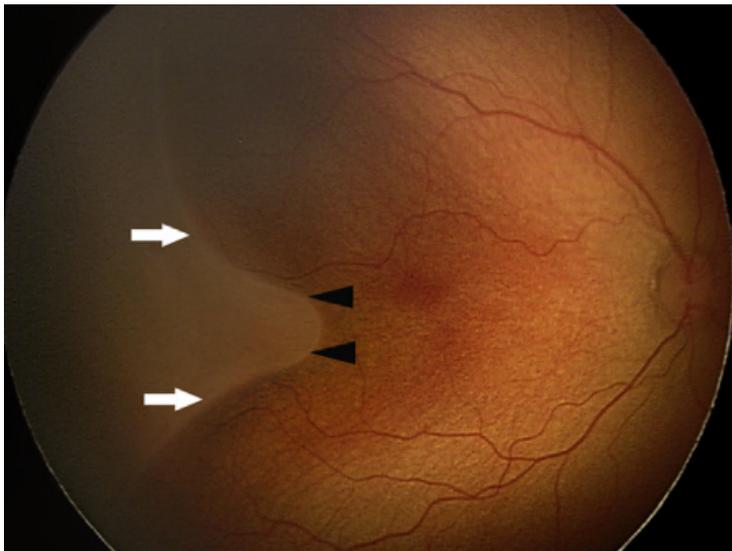


Figure 5 : ROP de stade 1 avec ligne de démarcation en zone II (flèches blanches) et présence de notch en zone I (flèches noires). On parlera donc de ROP de stade I en zone I secondary to notch

Source : Chiang et al. ICROP 3rd Edition

1.5.2. La gravité de l'atteinte

Les atteintes retrouvées sont classées selon cinq stades de gravité croissante. Il s'agit là encore d'un même continuum physiopathologique. Ces lésions sont retrouvées à la jonction entre la zone de rétine vascularisée et la zone rétinienne avasculaire.

Quand la vascularisation rétinienne du nouveau-né prématuré est incomplète mais sans lésion de ROP active objectivée, le compte-rendu d'examen doit mentionner « vascularisation rétinienne incomplète ». Le terme « pas de ROP » est à bannir car il pourrait à tort conduire à un arrêt de la surveillance.

Le stade 1 est défini par la présence d'une ligne de démarcation, située entre la rétine postérieure vascularisée et la rétine antérieure avasculaire. Cette ligne reste par définition plane.

Le stade 2 est marqué par l'apparition d'un bourrelet qui signe le début d'une néovascularisation qui reste à ce stade intra-rétinienne. Ce bourrelet est l'évolution de la

ligne de démarcation qui comporte donc cette fois une hauteur, une largeur et un volume. Là où la ligne de démarcation reste blanche, le bourrelet peut prendre un aspect rose saumoné.

Le stade 3 est défini par l'apparition d'une prolifération fibrovasculaire pré-rétinienne avec des néovaisseaux visibles au fond d'œil. Des hémorragies et des néovaisseaux peuvent être visibles au pied du bourrelet.

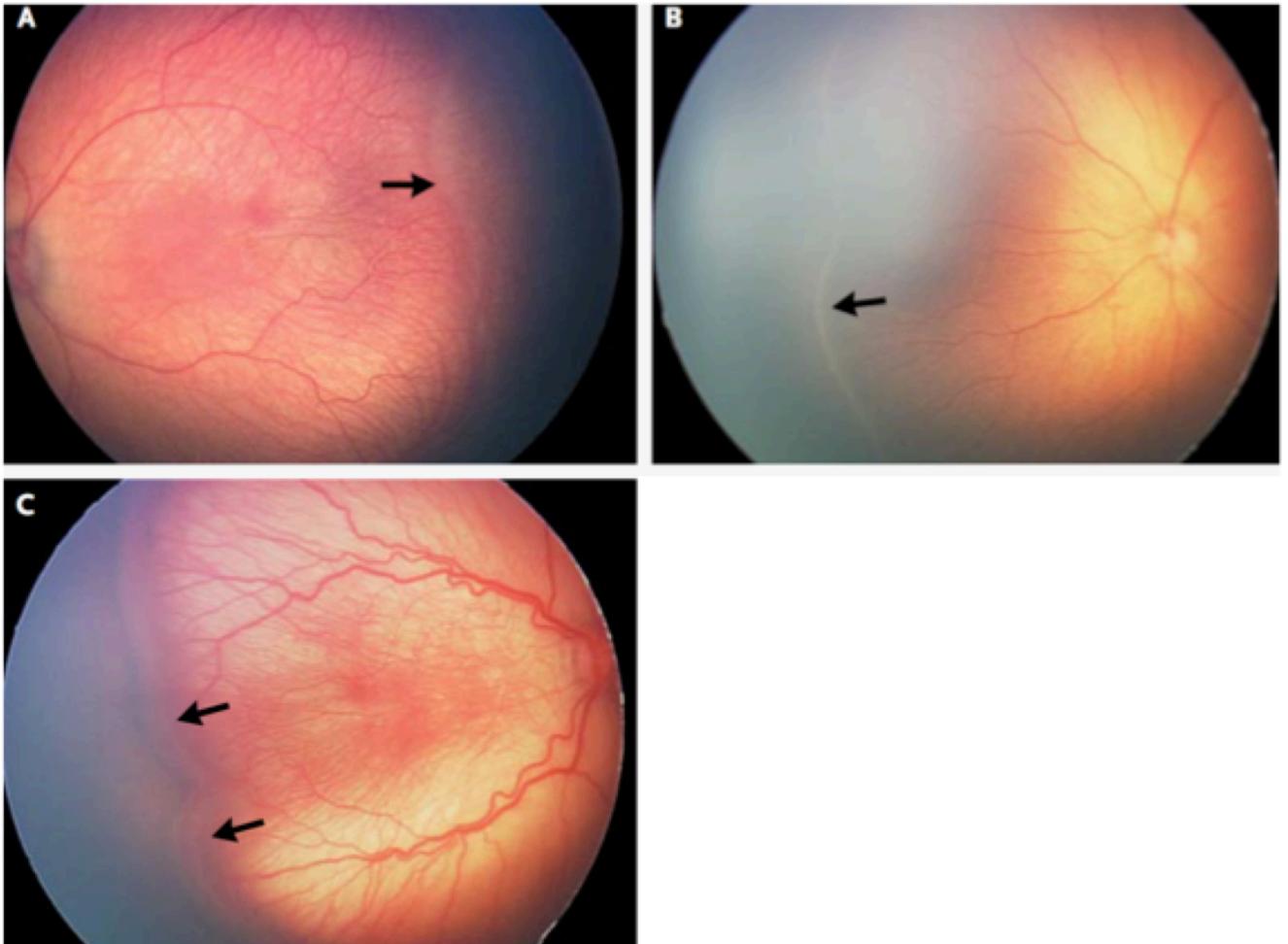


Figure 6 : Photographies de fonds d'œil avec différentes atteintes en zone II symbolisées par des flèches noires. A : ROP de stade I avec ligne de démarcation. B : ROP de stade II avec apparition d'un bourrelet. C : ROP de stade III avec début de néovascularisation extra-rétinienne

Source : E. Hartnett et al. Mechanisms and Management of ROP – NEJM 2012 (55)

Le stade 4 est défini par la présence d'un décollement de rétine. Il est divisé en deux sous stades en fonction de l'atteinte maculaire. On parle de stade 4A lors d'un décollement de rétine extra-maculaire et de stade 4B pour un décollement de rétine atteignant la macula.

Le stade 5, évolution ultime et funeste de la maladie, est défini par un décollement de rétine total. De nouvelles précisions sont apportées par la classification ICROP3 qui le divise en trois sous stades :

- Le stade 5A est défini par un décollement de rétine total où le nerf optique reste visible au fond d'œil, aussi appelé configuration en tunnel ouvert.
- Le stade 5B est défini par un décollement de rétine total où le nerf optique n'est plus visible, avec une prolifération fibrovasculaire vitréenne marquée en arrière du cristallin. Le terme configuration en tunnel fermé est également utilisé.
- Le stade 5C correspond à un stade 5B accompagné de modifications du segment antérieur telles que des synéchies irido-cornéennes, irido-cristalliniennes, une luxation antérieure du cristallin ou encore une opacification cornéenne.

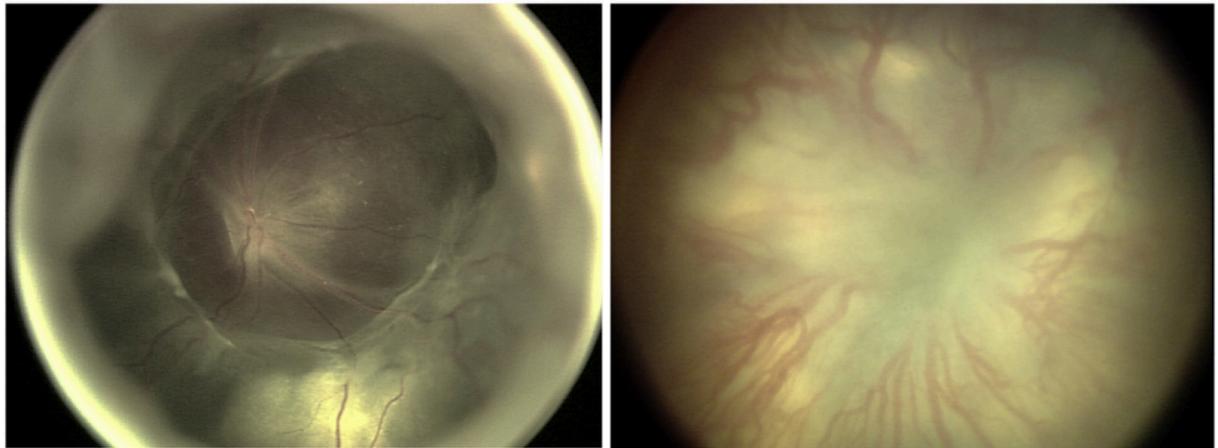


Figure 7 : A gauche : Photographie du fond d'œil réalisée avec une caméra grand champ montrant une ROP de stade 5A. A droite : Photographie du fond d'œil montrant une ROP de stade 5B

Source : Chang et al. ICROP 3rd Edition

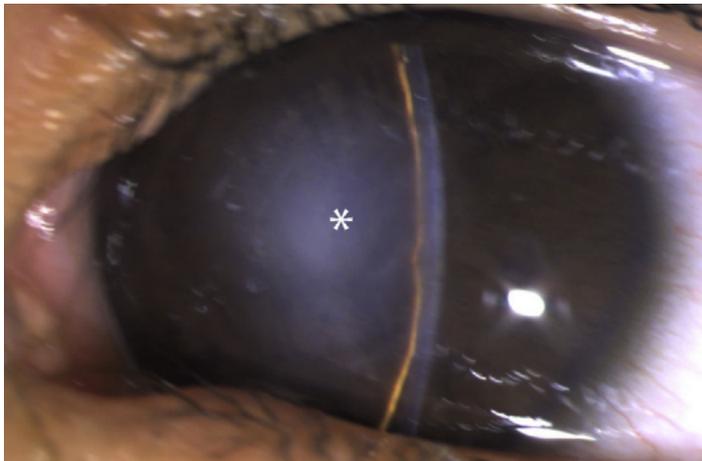


Figure 8 : Photographie du segment antérieur dans une ROP de stade 5C avec : luxation antérieure du cristallin, chambre antérieure très étroite, et opacification cornéenne centrale (*)

Source : Chang et al. ICROP 3rd Edition

1.5.3. Le stade plus et le stade pré-plus

Le stade plus est défini par une dilatation veineuse associée à une tortuosité artériolaire des vaisseaux rétiniens au pôle postérieur et ce dans au moins deux quadrants horaires. Une

dilatation des vaisseaux iriens ainsi que des opacités vitréennes et une dilatation pupillaire médiocre peuvent également être observées.

Le stade pré-plus quant à lui englobe les anomalies vasculaires du pôle postérieur qui restent insuffisantes pour un classement en stade plus. Ces atteintes sont plus à risque d'évoluer vers un stade plus véritable et nécessitent donc une surveillance accrue.

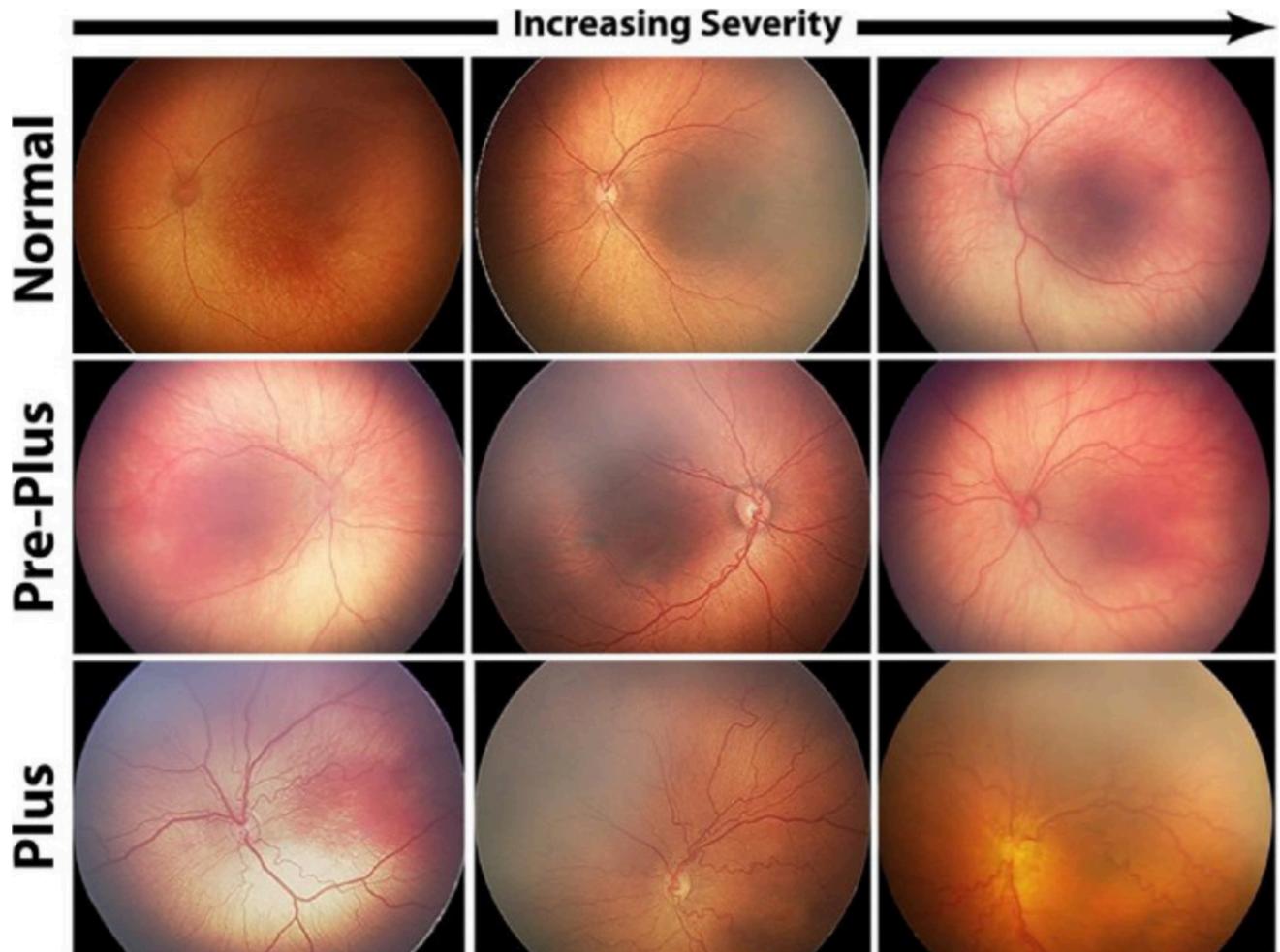


Figure 9 : Photographies de fonds d'œil classés normaux pour la ligne du haut, en stade pré-plus pour la ligne du milieu et en stade plus pour la ligne du bas d'après un consensus de plusieurs ophtalmologistes experts (>3). Pour chaque ligne, on observe une tortuosité et une dilatation vasculaire croissante de gauche à droite, illustrant ainsi les changements vasculaires progressifs qui peuvent s'observer dans la ROP

Source : Brittni A. Scruggs et al. – Artificial Intelligence in ROP Diagnosis (56)

I.5.4. Forme agressive de ROP

Cette forme de ROP est définie pour la première fois en 2005 dans la classification ICROP revisitée. La définition est par la suite modifiée par l'ICROP3. L'évolution vers un stade V en l'absence de traitement est rapide et ne suit pas le continuum physiopathologique des différents stades. Un seul examen du fond d'œil suffit à son diagnostic et la mise en place d'un traitement doit être rapide.

L'AP-ROP est caractérisée par sa localisation postérieure en zone I, par une dilatation veineuse et une tortuosité artériolaire soit un stade plus présent dans les quatre quadrants. Des shunts vasculaires peuvent être observés y compris dans la rétine vascularisée.

La classification ICROP3 suggère d'abandonner le terme AP-ROP au profit du terme plus général de rétinopathie du prématuré agressive (A-ROP : aggressive retinopathy of prematurity). Cette nouvelle dénomination permet de prendre en compte des formes de ROP agressives avec un stade plus marqué dans les quatre quadrants et des shunts vasculaires au delà de la zone I. Ces formes sont de plus en plus observées notamment dans des pays en voie de développement et des difficultés étaient rencontrées pour leur classification et leur prise en charge thérapeutique (57).

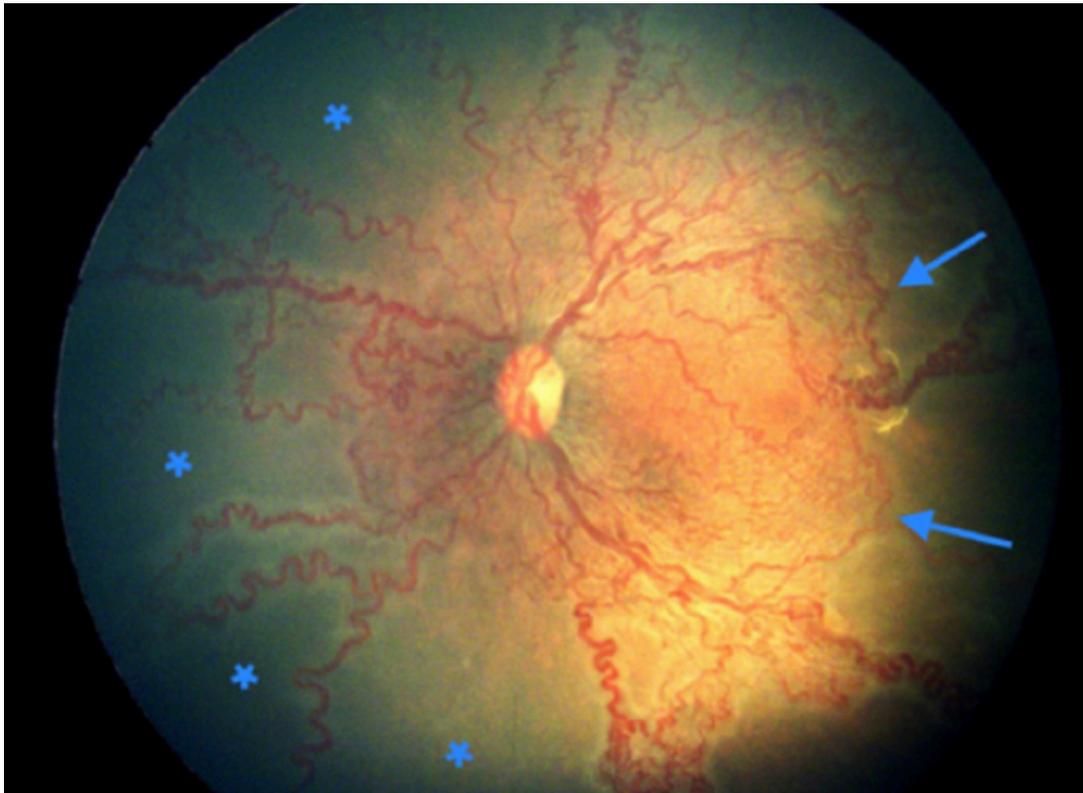


Figure 10 : Photographie du fond d'œil retrouvant une forme agressive de ROP avec une localisation postérieure en zone I. Il existe des shunts capillaires (flèches bleues) et des zones de rétine périphériques totalement dépourvues de réseau capillaire (astérisques bleus).

Source : Vinekar A. et al – Impact of improved neonatal care on the profile of ROP in rural neonatal centers in India (58)

I.6. Traitements et indications

Les traitements disponibles dans la ROP peuvent basiquement être divisés en deux catégories. D'un côté nous avons les traitements ayant pour objectif d'empêcher une évolution des lésions vers un stade 4 ou 5 avec les conséquences anatomiques et fonctionnelles qui en découlent. D'autre part, nous retrouvons les traitements chirurgicaux ayant pour but une ré application rétinienne dans les formes évoluées avec décollement de rétine avéré.

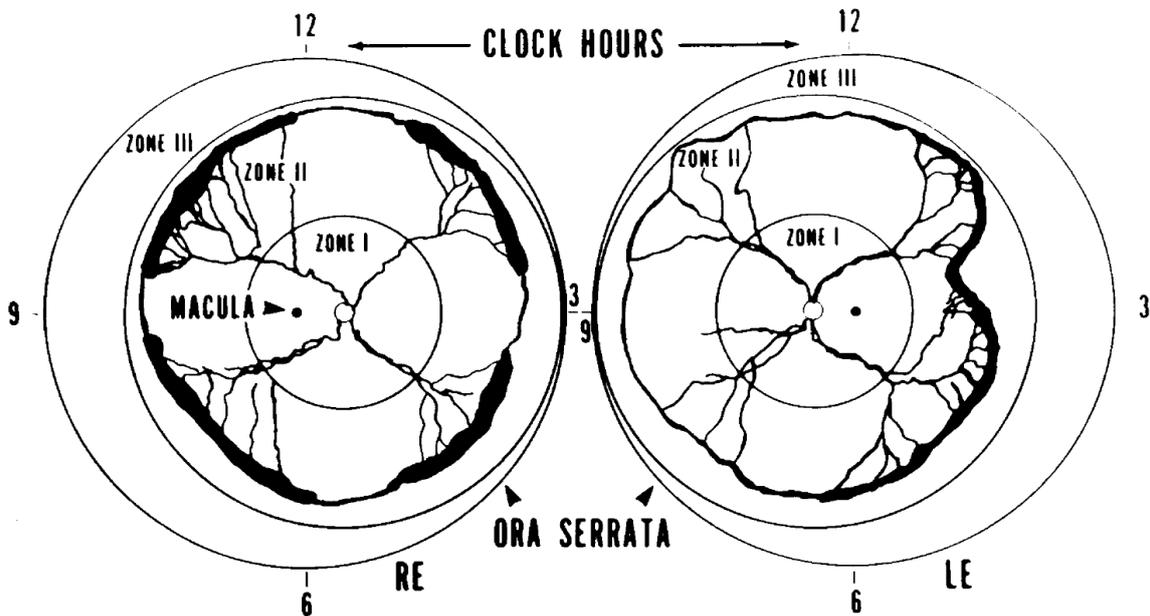
I.6.1. Indications

Toutes formes confondues, la rétinopathie du prématuré évolue vers une régression spontanée dans 85% des cas. Environ 7% des nouveau-nés de poids de naissance inférieur à 1250 grammes atteignent le stade seuil (59).

Le stade seuil est défini pour la première fois par l'étude CRYO-ROP (multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity) (44). Ce fut la première étude multicentrique avec une méthodologie rigoureuse évaluant la possibilité d'un traitement dans la ROP. Elle s'appuie directement sur la classification ICROP validée quelques années plus tôt. Le stade seuil représente le stade de rétinopathie du prématuré jugé comme nécessitant un traitement, et permettant le recrutement du nouveau-né dans l'étude CRYO-ROP. Il correspond au stade où la probabilité d'une évolution défavorable de la ROP, vers un décollement de rétine tractionnel est de 50%.

Il correspond à :

- Un stade 3 sur 8 méridiens contigus, associé à un stade Plus
- Un stade 3 sur 5 méridiens non contigus, associé à un stade Plus
- En zone I ou II



Source : CRYO-ROP Cooperative Group

Ces indications de traitement ont été élargies en 2004 suite aux résultats de l'étude ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) (60). Cet élargissement a été permis par des progrès thérapeutiques majeurs, avec réduction des effets secondaires du traitement.

L'étude ETROP définit le stade pré-seuil, qui correspond aux formes avec une probabilité d'évolution défavorable vers un stade IV ou V d'au moins 15%. Il est subdivisé en deux sous-types.

Le stade pré-seuil de type 1 comprend :

- Tout stade de ROP en zone I associé à un stade Plus
- Un stade 3 en zone I sans stade Plus associé
- Un stade 2 ou 3 en zone II associé à un stade Plus

Le stade pré-seuil de type 2 comprend quant à lui :

- Un stade 1 ou 2 en zone II sans stade Plus associé
- Un stade 3 en zone II sans stade Plus associé

Cette étude évaluait les résultats subjectifs en terme d'acuité visuelle ainsi que les résultats anatomiques. Un traitement ablatif précoce réduisait de 19,8% à 14,3% les résultats visuels défavorables, et réduisait de 15,6% à 9% la survenue d'un décollement de rétine atteignant la macula.

Actuellement, les indications de traitement concernent les atteintes classifiées en stade seuil ou en stade pré-seuil de type 1.

I.6.2. Les traitements dits préventifs

L'utilisation de ces traitements repose sur la physiopathologie de la ROP. Ils visent à réduire la production de VEGF afin de limiter la prolifération des néovaisseaux et ainsi d'empêcher l'évolution vers un décollement de rétine tractionnel. Ils sont directement tirés des traitements existants pour les autres types de rétinopathies ischémiques. Actuellement, les deux traitements disponibles sont la photocoagulation au laser Argon des zones de rétine avasculaires et les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF.

I.6.2.1. Les débuts

Le premier traitement proposé, par photocoagulation à l'arc xenon a été décrit en 1968 au Japon (61).

L'utilisation de la cryothérapie a ensuite été discutée (62), jusqu'à ce que l'étude CRYO-ROP démontre son efficacité aussi bien sur le plan anatomique que fonctionnel. Cette étude multicentrique, prospective a été réalisée en 1986 dans 23 centres aux Etats-Unis. 3862 nouveau-nés prématurés de moins de 1251 grammes ont été inclus et ont bénéficié de fond d'yeux de dépistage à la recherche d'une ROP. 172 enfants ont été identifiés avec une ROP de stade seuil bilatérale et ont été randomisés : un œil déterminé de manière aléatoire était traité par cryothérapie et l'autre servait de témoin. Le critère de jugement principal était défini par la survenue d'un décollement de rétine atteignant la macula – soit un stade 4B au minimum – et était évalué en aveugle à 3 mois du traitement. Les résultats publiés en 1988 retrouvaient 43,0 % de décollement de rétine maculaire dans le groupe contrôle, versus 21,8% dans le groupe ayant bénéficié de cryothérapie. Une nouvelle évaluation, à un an, avec cette fois un critère de jugement non plus anatomique mais fonctionnel à l'aide de

cartes d'acuité visuelle, retrouvait une évolution défavorable dans 47,4% des yeux du groupe contrôle versus 25,7% des yeux ayant bénéficié du traitement (63).

La cryothérapie était appliquée de manière transclérale sur les zones avasculaires rétinienne antérieures aux lésions de ROP, nécessitant une incision conjonctivale pour les atteintes les plus postérieures. La sonde délivre du froid, qui détruit la rétine périphérique ischémisée. En moyenne, 50 cryoapplications étaient réalisées par œil. Les protocoles d'anesthésie, générale avec ou sans intubation ou simplement locale diffèrent en fonction des centres.

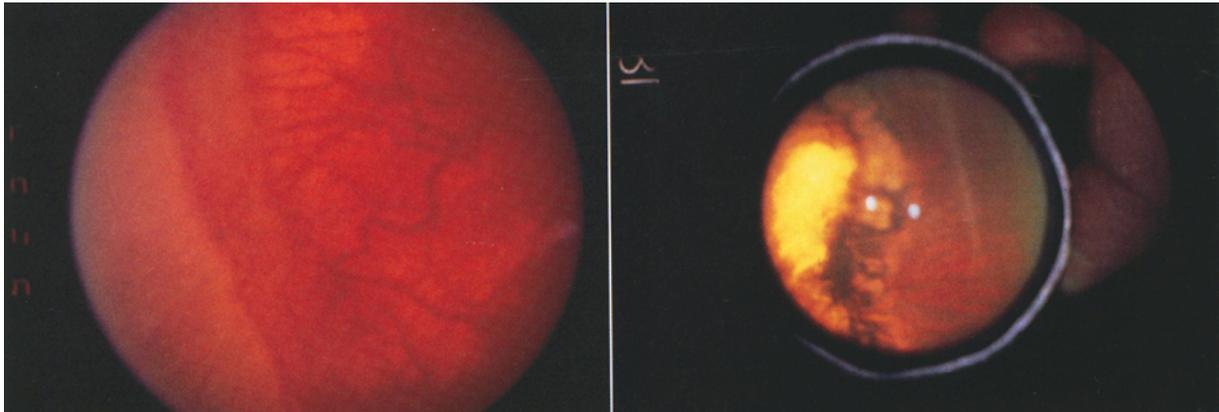


Figure 12 : A gauche : Photographie du fond d'œil retrouvant une ROP de stade 3 en zone II associée à un stade plus. A droite : aspect de la rétine périphérique après cryothérapie. On note la régression de la prolifération vasculaire ainsi que la disparition du stade plus.

Source : Mc NAMARA et al. – Laser photocoagulation for stage 3+ ROP (64)

Ce traitement n'est pour autant pas dénué de risques pour les nouveau-nés. Des complications locales, comme des lacérations conjonctivales, atteintes musculaires, amincissement scléral majeur ou hémorragies intra vitréennes, sont recensées mais aussi des complications sur le plan général avec des bradycardies, hypoxémie et détresse respiratoire (65).

De fortes myopies étaient observées chez les nouveau-nés prématurés mais les études réalisées à l'époque (66), (67) n'ont pas pu mettre en évidence le rôle propre de la cryothérapie.

De plus, les résultats de suivi à 10 ans (68) ont montré que 44,4% des yeux ayant été traités par cryothérapie avaient une acuité de 20/200 ou moins.

Ces protocoles sont aujourd'hui abandonnés au profit de traitements plus modernes.

I.6.2.2. La photocoagulation par laser

Le traitement par photocoagulation rétinienne au laser est actuellement le traitement de référence de la ROP seuil et pré-seuil de type 1.

Il existe différents types de lasers oculaires, qui émettent chacun une longueur d'onde spécifique avec différentes implications thérapeutiques. Leurs noms proviennent de la

substance active utilisée, par exemple le gaz d'argon pour le laser argon ou le grenat d'yttrium-aluminium pour le laser YAG (69).

Divers types de lasers ont été étudiés dans la ROP pour réaliser la photocoagulation. Les principaux lasers utilisés aujourd'hui sont le laser vert argon (longueur d'onde de 488 à 528 nm)(64) (70), et le laser diode (longueur d'onde de 810 nm) (71),(72). Des études se sont récemment intéressées à l'utilisation du laser vert Nd-YAG (grenat d'yttrium-aluminium dopé au néodyme) à fréquence doublée de 532 nm (73), (74) pour des raisons de coût et d'accessibilité notamment dans les pays en développement. Les résultats en termes d'efficacité et de sûreté étaient similaires.

La procédure se déroule sous anesthésie générale, à l'aide d'un laser transpupillaire fixé au microscope opératoire et d'une lentille contact pour visualiser le fond d'œil. Le traitement nécessite une indentation sclérale pour traiter la zone avasculaire antérieure au bourrelet jusqu'à l'ora serrata.

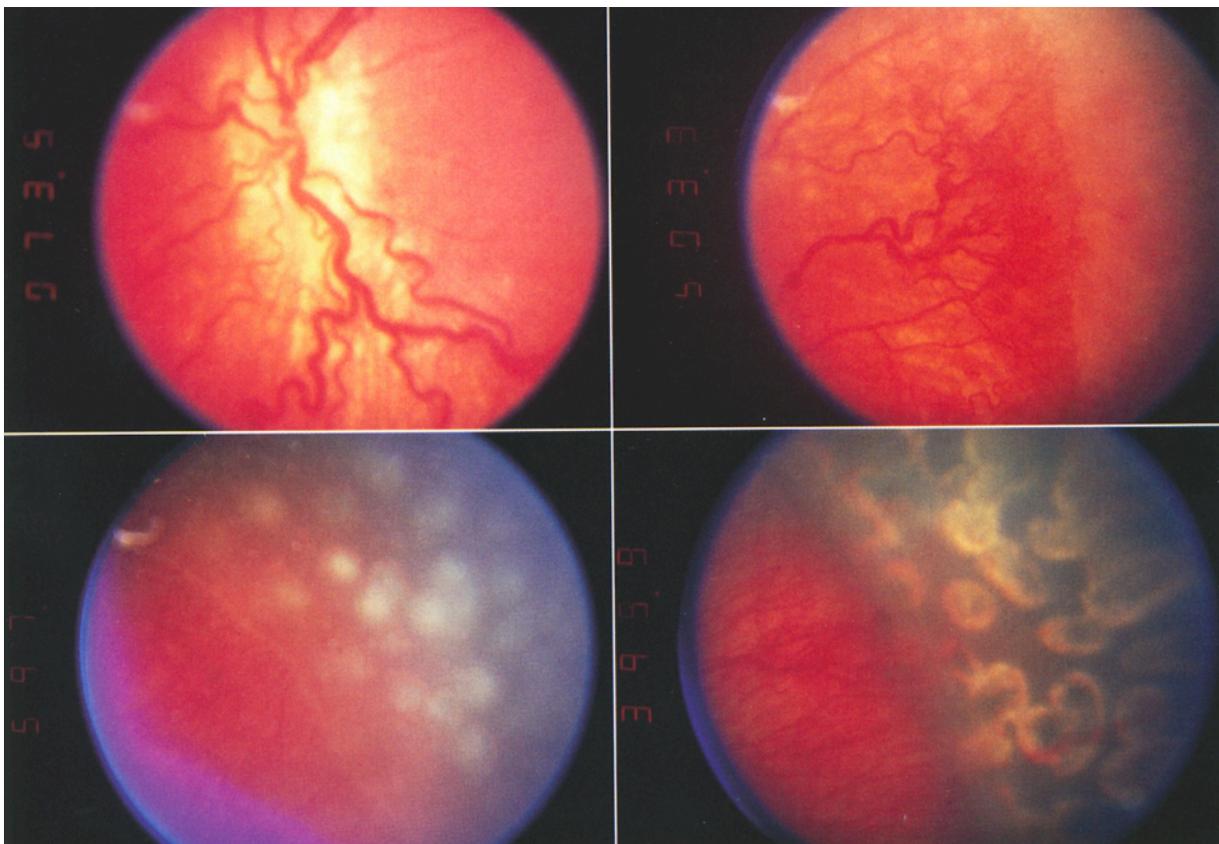


Figure 13 : En haut : Photographie du fond d'œil montrant une ROP de stade 3+ en zone II. En bas à gauche : aspect immédiat après photocoagulation au laser Argon des zones avasculaires. En bas à droite : aspect à une semaine, on note la régression de la prolifération fibrovasculaire extra-rétinienne ainsi que la diminution de la tortuosité vasculaire.

Source : Mc NAMARA et al. – Laser photocoagulation for stade 3+ ROP (64)

La photocoagulation au laser a progressivement supplanté la cryothérapie (64) jusqu'à l'effacer complètement en raison d'une amélioration des résultats visuels, ainsi que d'une nette diminution des effets indésirables. Une étude comparative, prospective, randomisée de nouveau-nés avec une ROP seuil bilatérale bénéficiant d'un œil traité par laser et l'autre par

cryothérapie retrouvait des acuités visuelles mesurées à 6 ans supérieures à 20/50 de manière 6,91 fois plus élevées dans le groupe laser que dans le groupe cryothérapie (75), (76).

Même si de fortes myopies restent très fréquemment observées lors du suivi de nouveau-nés prématurés (77), que ce soit avec une ROP de stade seuil ou non, le traitement par photocoagulation laser semblerait en diminuer l'incidence comparé à la cryothérapie (78), (79).

Le traitement laser comporte également un avantage pour les formes agressives postérieures de ROP localisées en zone I qui étaient difficilement accessibles par cryothérapie (57), (80), même si les résultats en termes d'acuité visuelle restaient médiocres.

Une méta-analyse publiée par l'AAO (American Academy of Ophthalmology) en 2012 (81) reprend les données disponibles de la littérature qui comparent laser versus cryothérapie, et conclut à une supériorité de la photocoagulation rétinienne par laser en matière de facilité d'administration, de taux de complications et d'efficacité.

I.6.2.3. Injections intra-vitréennes d'anti-VEGF

Le Bévacizumab a été approuvé pour la première fois en 2004 par la Food and Drug Administration (FDA), pour une utilisation en intraveineux dans le cancer colique métastatique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant. Il se lie au VEGF et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs situés à la surface des cellules endothéliales. Cette neutralisation de l'activité biologique du VEGF inhibe la formation d'autres néovaisseaux, fait régresser ceux existants et normalise les vaisseaux restants.

L'utilisation d'un anti-VEGF, le Bévacizumab, en injection intra-vitréenne (IVT) dans la ROP a été validée en 2011 lors de la publication des résultats de l'étude BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) (82). De premières études avaient été réalisées dès les années 2007 et 2008 sur des petites séries de patients avec des formes de ROP postérieures inaccessibles au laser (83), (84).

L'étude BEAT-ROP est un essai clinique prospectif, multicentrique, contrôlé et randomisé. 150 nouveau-nés avec une ROP de stade 3+ en zone I ou zone II postérieure ont été répartis aléatoirement dans un groupe « traitement conventionnel par laser » ou dans le groupe « IVT de Bévacizumab, 0,625mg dans 0,025 ml de solution ». Le critère de jugement principal était une récurrence de la ROP dans un ou dans les deux yeux nécessitant un retraitement avant l'âge de 54 SA. Un effet significatif du traitement IVT versus laser a été trouvé pour les ROP situées en zone I ($P=0,003$) mais pas pour les ROP situées en zone II postérieure ($P=0,27$).

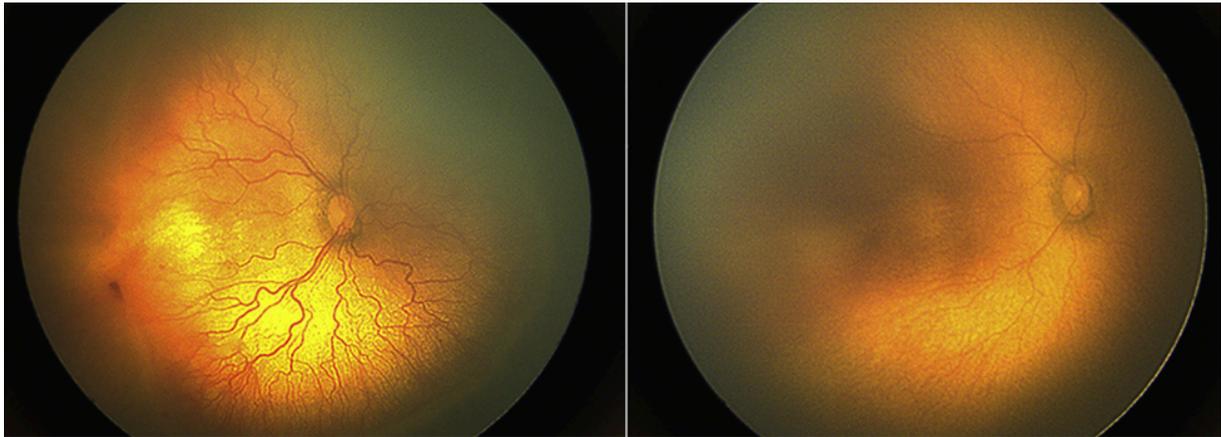


Figure 14 : Photographie grand angle du fond d'œil réalisée avec caméra grand champ montrant la régression du stade Plus (à gauche) après injection intra vitréenne d'anti VEGF (à droite)

Source : ICROP – 3rd Edition

Le traitement par IVT d'anti VEGF présente de plus d'autres avantages. L'injection peut être réalisée au lit du patient, sans nécessité de transfert vers un centre spécialisé évitant ainsi les risques liés au déplacement du nouveau-né. La procédure peut s'effectuer sous anesthésie locale et sédation légère. Des procédures de traitement combiné ont également été étudiées avec IVT de Bêvacizumab puis traitement laser dans un second temps (85) : les anti-VEGF permettent de réduire l'orage angiogénique, d'attendre que la zone de rétine vascularisée progresse et ainsi de réduire l'étendue de la zone à traiter par laser. Les anti VEGF semblent également diminuer le risque de forte myopie (86), (87).

Cependant, des questions subsistent quant à la généralisation de ce protocole dans la ROP. Les effets secondaires systémiques à long terme sont encore méconnus (87), (88). Le VEGF est indispensable au développement normal de l'organisme et il a été démontré que les nouveau-nés traités par IVT d'anti VEGF présentaient des taux sériques de VEGF effondrés pendant les deux mois suivant l'injection (89). D'autres études ont également retrouvé des récurrences plus tardives de ROP chez les nouveau-nés traités par IVT en comparaison à une photocoagulation rétinienne au laser (90), (91). Ces récurrences semblent plus tardives que celles observées lors d'un premier traitement par laser (92), (93), nécessitant une surveillance prolongée.

D'autres molécules d'anti-VEGF comme le Ranibizumab sont également étudiées dans des essais randomisés en comparaison à un traitement par photocoagulation rétinienne au laser (94).

Actuellement, le Bêvacizumab ne possède pas d'AMM dans le traitement de la ROP bien que les effets bénéfiques sur les formes agressives postérieures soient largement admis (84), (95).

I.6.3. Les traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux sont réservés aux ROP de stade 4A ou plus avec complications rétinienne à type décollement de rétine. Ils ont deux objectifs : tout d'abord un objectif fonctionnel en essayant de préserver une acuité visuelle la plus élevée possible même si les

résultats sont limités et un objectif anatomique afin de préserver l'esthétisme avec une cornée transparente et en évitant la phtyze du globe oculaire.

I.6.3.1. La vitrectomie

La vitrectomie est aujourd'hui la procédure de référence dans la prise en charge des décollements de rétine survenant lors d'une ROP. Elle a pour objectif de lever les tractions pré-rétiniennes afin de permettre une ré application rétinienne progressive et de diminuer la charge intra oculaire en facteurs angiogéniques. L'utilisation d'une solution de tamponnement type mélange gazeux expansif n'est classiquement pas réalisée. En cas d'évolution favorable, la rétine se réappliquera progressivement suite à la levée des tractions vitréennes.

La chirurgie s'effectue via trois orifices de sclérotomie réalisés à l'aide de trocars mis en place à 1,5mm du limbe. Différents calibres ont été utilisés, de 23G, 25G voire 27G sans recommandations claires à ce jour.

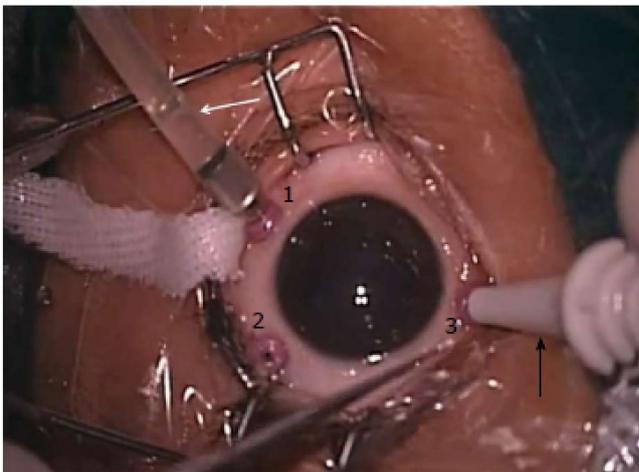


Figure 15 : Photographie peropératoire d'un œil bénéficiant d'une vitrectomie. Les chiffres 1, 2 et 3 représentent les orifices de sclérotomie. La flèche blanche désigne la ligne d'infusion par laquelle un flux de solution salée isotonique permet de maintenir la pression intra-oculaire. La flèche noire désigne un trocart permettant de mettre en place les orifices de sclérotomie.

Source : Parag K Shah et al. - Outcomes of transconjunctival sutureless 27-gauge vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity (96)

Dans certains cas avec une combinaison de stade 4 et de forme agressive de ROP avec stade Plus associé, une IVT d'anti-VEGF peut être réalisée en préopératoire, afin de diminuer l'activité néovasculaire et de simplifier la procédure chirurgicale (97). La vitrectomie doit alors être réalisée dans les 7 jours car les anti-VEGF peuvent entraîner une contraction de la membrane fibro-vasculaire qui accélérerait le décollement de rétine tractionnel (98).

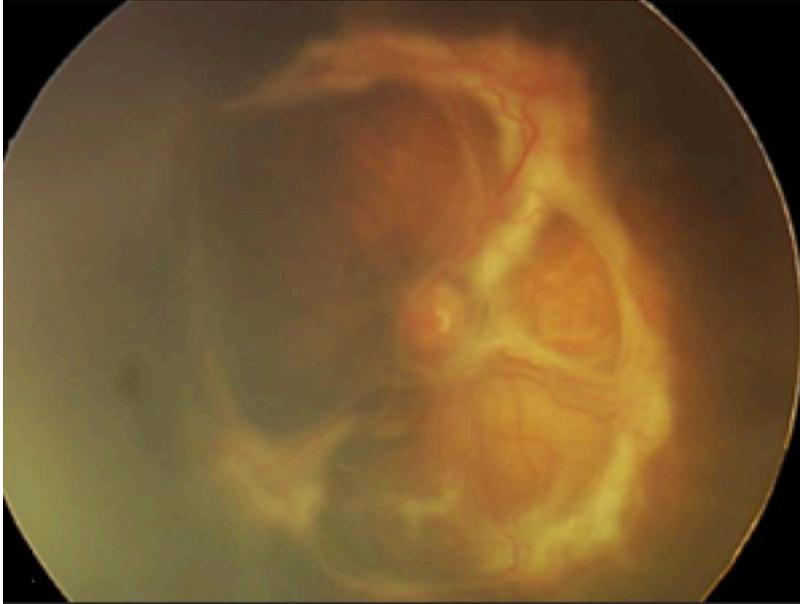


Figure 16 : Photographie d'un fond d'œil illustrant le phénomène de contraction des membranes fibrovasculaires avec décollement de rétine progressif une semaine après l'injection intra-vitréenne de Bévacilizumab chez un nouveau né avec une forme agressive postérieure de ROP.

Source : Yonekawa et al. – The cutting edge of retinopathy of prematurity care : expanding the boundaries of diagnosis and treatment (99)

Une procédure combinée avec extraction du cristallin peut être réalisée en cas d'opacités cristalliniennes associées à des adhérences fibreuses rétro-cristalliniennes. Le pronostic fonctionnel de ces procédures combinées est inférieur à celui des vitrectomies simples, l'aphaïque secondaire étant forte pourvoyeuse d'amblyopie anisométrique (100), (101), nous rappelant l'intérêt d'un dépistage et d'une prise en charge précoce.

Les résultats fonctionnels sont certes limités mais de nombreuses études ont démontré qu'une prise en charge chirurgicale permettait de conserver des acuités visuelles au moins égales à perception lumineuse et diminuait le risque de cécité (102), (103). Plus la prise en charge chirurgicale est précoce – c'est à dire des vitrectomies avec épargne cristalliniennes dans des stades 4A – meilleurs sont les résultats fonctionnels (104), (105).

Les risques liés à l'anesthésie générale dans cette population de nouveau-nés extrêmement fragiles sont également importants (106), (107). De récentes études multicentriques internationales se sont attachées à démontrer l'intérêt et l'absence de surrisque de procédures chirurgicales bilatérales (108), (96).

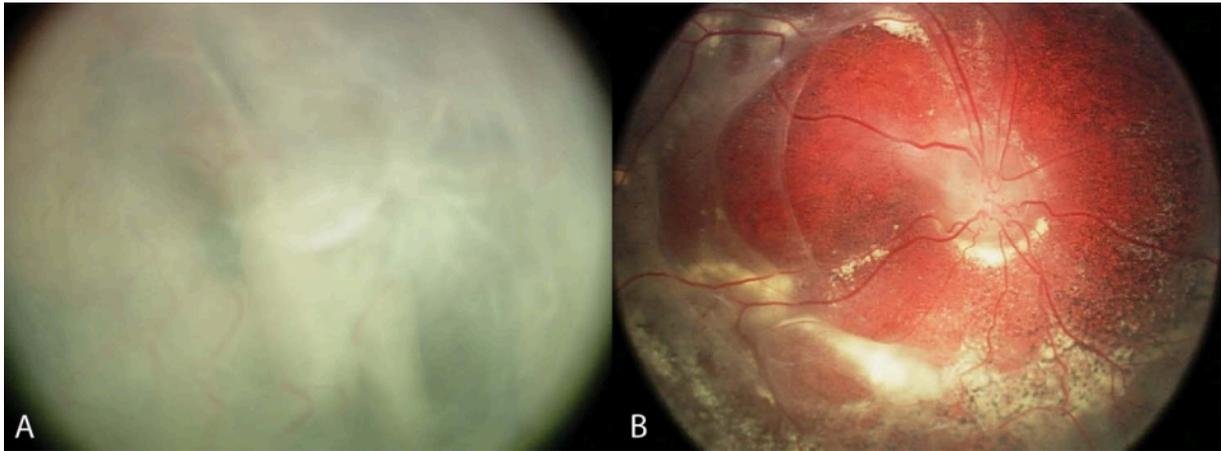


Figure 17 : A : Photographie d'un fond d'œil avec décollement de rétine total soit une ROP de stade 4B. B : Photographie du fond d'œil plusieurs mois après réalisation d'une procédure combinée vitrectomie + ablation cristallinienne. L'acuité visuelle est estimée à perception lumineuse.

Source : Yonekawa et al. – The cutting edge of retinopathy of prematurity care : expanding the boundaries of diagnosis and treatment (99)

I.6.3.2. Le cerclage chirurgical ou indentation sclérale

Le cerclage chirurgical était la technique de référence avant les progrès technologiques ayant permis l'avènement de la vitrectomie (109), (110).

La procédure consiste à placer une bande de silicone à l'équateur du globe oculaire, sur 360°, permettant ainsi de relâcher les tractions périphériques et conduisant à une réapplication rétinienne progressive. Cette chirurgie ne nécessite pas l'ouverture du globe oculaire.

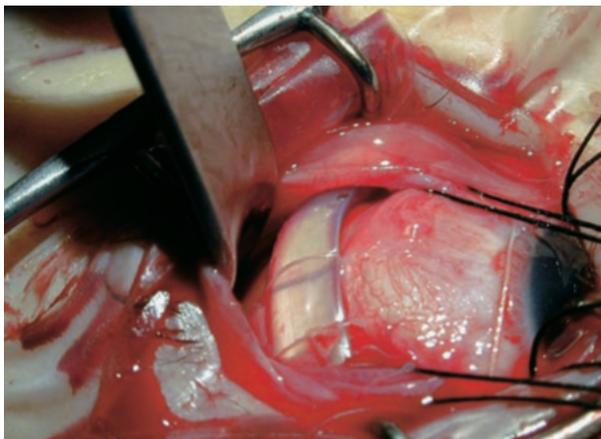


Figure 18 : Photographie peropératoire avec mise en place d'une indentation sclérale par bande de silicone.

Source : Pr Caputo et al. - Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) - Décollements de rétine 2011

Cependant, la compression chronique induite conduit à des effets délétères à long terme avec modification de la croissance du globe oculaire et développement d'une forte myopie axiale, rendant nécessaire une réintervention pour ablation du matériel dans l'année suivant la première intervention chirurgicale (111).

De nos jours, la vitrectomie avec épargne cristallinienne est préférée à l'indentation sclérale devant de meilleurs résultats anatomiques et un nombre moins important de récurrences (112). Cette technique reste néanmoins intéressante et est toujours à l'étude, notamment dans les stades IV-A, avec de nouvelles méthodes d'indentation segmentaire qui auraient des résultats anatomiques similaires à la vitrectomie avec une réduction des effets indésirables (113).

I.7. Dépistage

La ROP est une pathologie dont la physiopathologie et l'évolution naturelle sont bien connues et accessibles à la prévention. La prévention primaire comprend le suivi de grossesse codifié, la surveillance des facteurs de risque de prématurité, la maturation pulmonaire anténatale par corticoïdes en cas de menace d'accouchement prématurée et une régulation des apports en oxygène en cas de naissance prématurée. La prévention secondaire consiste en un dépistage organisé par examen du fond d'œil, chez une population cible à un moment défini. Il existe différents critères de dépistage en fonction des pays. Cette prévention secondaire est fondamentale car elle permet d'identifier les sujets à risque d'évolution défavorable nécessitant une intervention thérapeutique. L'enjeu est également celui d'éviter des examens inutiles potentiellement stressants chez des nouveau-nés fragiles. La prévention tertiaire est représentée par les traitements décrits ci-dessus avec pour objectif de limiter l'évolution de lésions préexistantes (laser, anti VEGF) ou de tenter de préserver une fonction visuelle la moins mauvaise possible.

I.7.1. Indications du dépistage

Les critères de dépistage sont définis de manière nationale par les différentes sociétés savantes. Ils reposent sur les principaux facteurs de risque connus de la ROP qui sont l'AG et le PN, ainsi que l'utilisation prolongée d'oxygène ou d'inotropes.

Les critères de dépistage en France ont été mis à jour en 2015 par la SFO (Société Française d'Ophtalmologie) (114). Le dépistage de la ROP concerne à ce jour :

- Les nouveau-nés d'AG < 31 SA quelque soit le PN
- Les nouveau-nés de PN < 1251 grammes
- Les nouveau-nés de PN entre 1250 et 2000 grammes si facteurs de risque associés comme oxygénothérapie ou usage prolongé d'inotropes.

Aux Etats-Unis, l'American Academy of Pediatrics (AAP) et l'AAO fixent les seuils de dépistage à un PN < 1500 grammes ou un AG < 30 SA ou des nouveau-nés entre 1500 et 200 grammes avec un état clinique instable (115).

En Suède, le dépistage est recommandé pour les nouveau-nés avant 31 SA, sans critère de poids (116).

Les recommandations canadiennes sont actuellement similaires aux recommandations françaises et concernent les nouveau-nés d'AG < 31 SA ou de PN < 1251 grammes et les nouveau-nés avec un état clinique instable (117).

Cette notion d'état clinique instable ou d'usage d'oxygène prolongé ou d'usage d'inotrope prolongé reste malgré tout non codifiée et assez floue, laissant une part de subjectivité dans les critères de dépistage.

Il n'existe à ce jour pas de critères précis pour le dépistage de la ROP dans les pays en voie de développement et pas de plan national de dépistage organisé. Il n'est par ailleurs pas possible d'utiliser les critères en place dans les pays industrialisés, l'épidémiologie de la ROP y étant totalement différente.

I.7.2. Quand réaliser l'examen ?

Le moment de dépistage de la ROP par fond d'œil fait également consensus et a été précisé pour la France dans les dernières recommandations de la SFO en 2015.

Le premier fond d'œil doit être réalisé à 31 semaines d'âge corrigé pour les nouveau-nés avant 27 SA et à 4 semaines de vie pour les nouveau-nés \geq 27 SA.

Tableau 2 : Recommandations françaises pour réalisation du premier FO de dépistage

Source : Recommandation SFO – 2015 (114)

Terme de naissance en SA	Date du premier FO en âge corrigé
< 27	31
27	31
28	32
29(114)	33
30	34

De la même manière, le rythme de suivi est également très codifié en fonction des atteintes observées lors du premier examen. C'est l'ophtalmologiste qui établit la date du prochain fond d'œil.

Tableau 3 : Rythme de suivi selon les recommandations françaises

Source : Recommandations SFO – 2015

Suivi à une semaine ou moins	<ul style="list-style-type: none"> • ROP de stade 1 ou 2 en zone I • ROP de stade 3 en zone II
Suivi d'une à deux semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Vascularisation incomplète en zone I sans signe de ROP visualisé • ROP de stade 2 en zone II • ROP régressive en zone I
Suivi à deux semaines	<ul style="list-style-type: none"> • ROP de stade 1 en zone II • ROP régressive en zone II
Suivi à deux à trois semaines	<ul style="list-style-type: none"> • ROP de stade 1 ou 2 en zone III • ROP régressive en zone III

I.7.3. Comment réaliser l'examen ?

L'obtention d'une large dilatation pupillaire est indispensable à la réalisation d'un fond d'œil de qualité qui doit s'attacher à dépister des atteintes périphériques. Il existe au sein de la pharmacopée plusieurs molécules utilisables pour obtenir une dilatation pupillaire. En néonatalogie, deux molécules sont principalement utilisées : le tropicamide (Mydriaticum) et la phényléphrine (Néosynéphrine). Le tropicamide est un parasympholytique qui inhibe le sphincter de l'iris. Il est utilisé au dosage de 0,5%, avec instillations répétées dont la fréquence varie en fonction des centres. En cas de dilatation insuffisante, une à deux instillations de phényléphrine diluée à 2,5% sont effectuées. Cette molécule est un sympathomimétique qui stimule le muscle dilatateur de l'iris.

Une fois une large dilatation obtenue, il existe plusieurs manières de visualiser le fond d'œil (FO).

La technique la plus ancienne consiste en une ophtalmoscopie indirecte réalisée au casque à l'aide de lentilles de puissance pouvant varier entre 20 et 45 dioptries. La lentille la plus utilisée est celle de 28 dioptries, elle permet un champ de vision variant de 53° à 69°.

Les avantages de cette technique sont sa simplicité de réalisation et le faible coût du matériel nécessaire. Néanmoins, elle nécessite des opérateurs ophtalmologistes entraînés, pouvant réaliser l'examen au lit du patient et sans possibilité d'enregistrer les images. Elle a longtemps été considérée comme le gold-standard du dépistage de la ROP, mais l'augmentation du nombre de nouveau-nés prématurés et donc du nombre de fonds d'yeux nécessaires ainsi que les progrès technologiques réalisés ont permis, dès les années 2000, l'émergence de nouveaux moyens de dépistage (118).



Figure 19 : Réalisation d'un fond d'œil au casque

Source : Rapport SFO d'ophtalmologie pédiatrique - 2017

Il existe un grand nombre de caméras d'imagerie rétinienne disponibles avec différentes caractéristiques. Certaines nécessitent une dilatation, d'autres sont non mydriatiques, certaines ont un dispositif de verre contact, d'autres effectuent l'enregistrement d'images sans contact. Le champ de visualisation varie également, pouvant aller jusqu'à 200 degrés pour des dispositifs ultra grand champ (119).

En plus de la capture de clichés par enregistrement vidéo du fond d'œil, certaines machines sont également équipées d'autres fonctions.

Certains dispositifs ont en effet la possibilité de réaliser des clichés angiographiques du fond d'œil, après injection intraveineuse d'un produit de contraste la fluorescéine. Cet examen permet de quantifier de façon objective les zones d'ischémie rétinienne et de détecter des modifications rétiniennes qui ne seraient pas encore visibles sur des clichés standard, comme une fuite de produit de contraste ou un retard de temps de transit bras-œil (120), (121).

Ce module angiographie est également très utile pour les examens de surveillance après traitement, permettant la détection précoce de récurrence ou d'insuffisance de traitement (122).

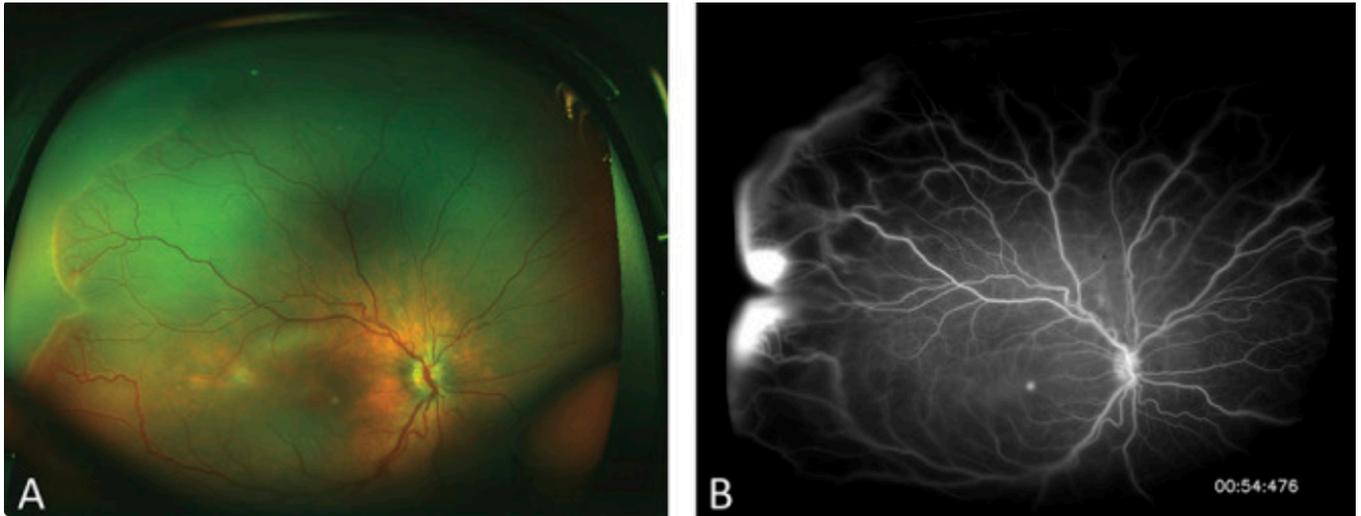


Figure 20 : A : Photographie du fond d'œil retrouvant une ROP en zone II avec bourrelet. La présence d'une néovascularisation extra rétinienne est difficile à juger sur ce cliché seul. B : Cliché angiographique du même fond d'œil avec extravasation importante produit de contraste au pied du bourrelet permettant la classification en stade III. Clichés effectués par la caméra Optos ultra wide field

Source : Mao et al, 2020 (123)

Certaines caméras comportent également depuis peu un module OCT (Optical Coherence Tomography) ou un modèle couplé OCT-A (OCT-Angiographie). Ces techniques permettraient de détecter des modifications micro vasculaires de manière précoce dans la ROP (124) mais leur utilisation en pratique courante n'est pas encore codifiée.

La réalisation de clichés du fond d'œil nécessite la mise en place d'un blépharostat afin de maintenir l'ouverture palpébrale. Ce dispositif est potentiellement douloureux et stressant pour les nouveau-nés (125). Une prise en charge de la douleur est indispensable, de manière médicamenteuse avec anesthésie topique par collyre anesthésiant type oxybuprocaine mais également par l'utilisation de solutions sucrées et d'emballotage avec la collaboration d'un membre de l'équipe paramédicale de néonatalogie (126).

Le principal avantage de ces dispositifs est la possibilité d'enregistrement des images pour analyse ultérieure.

Comme décrit précédemment, la population prématurée est en augmentation. On considère de plus que chaque enfant prématuré né avant 32 SA nécessitera la réalisation de 5,4 FO en moyenne (116), ce qui représente donc un volume d'examens très important pour peu d'ophtalmologistes qualifiés. Pour pallier cela, de nombreuses stratégies de télémédecine se mettent en place (127), (128). Les clichés sont réalisés au lit du patient par du personnel paramédical de néonatalogie entraîné dans les différents centres puis sont ensuite analysés de manière centralisée, à distance, par des ophtalmologistes experts.

II. Evaluation d'un nouveau protocole de dépistage de la rétinopathie du prématuré dans une maternité de niveau III au CHU de Limoges

II.1. Introduction

Le Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, avec son Hôpital Mère Enfant, comprend une maternité de niveau III, seule de la région qui couvre un large bassin de population. Il bénéficie d'un service de réanimation pédiatrique ainsi que d'un service de soins de néonatalogie. En 2020 il a accueilli 2542 nouveau-nés soit 6,96 naissances par jour (129).

Le dépistage de la ROP y est effectué en collaboration étroite entre l'équipe d'ophtalmologie et l'équipe de néonatalogie. Le protocole de dépistage a récemment été révisé suite à de nombreux échanges entre nos deux équipes.

De manière historique, le dépistage de la ROP était réalisé par un ophtalmologiste, au lit du patient, dans le service de néonatalogie, à la demande des pédiatres à l'aide d'un casque et d'une lentille 28 dioptries.

En adéquation avec l'évolution récente des moyens techniques de dépistage, l'hôpital a choisi de se doter en mars 2021 d'une caméra d'imagerie rétinienne type Babycam®.

Cette avancée a été l'occasion de réviser en profondeur nos pratiques et a également abouti à l'établissement d'un nouveau protocole de dilatation, mis en place en février 2022.

La dilatation pupillaire des nouveau-nés était jusque-là obtenue avec instillations répétées de tropicamide, à raison d'une goutte toutes les 10 minutes, une heure avant l'examen. Malheureusement des dilatations moyennes voire médiocres étaient trop souvent obtenues, gênant la réalisation de l'examen avec, en conséquence, de possibles retards diagnostiques et une répétition des examens, chronophage pour les équipes et source de stress pour les enfants. Le nouveau protocole de dilatation repose sur l'ajout de phényléphrine diluée à 2,5% avec instillation d'une goutte 30 minutes avant l'examen, à répéter à 10 minutes en cas de dilatation insuffisante jusqu'à 3 fois maximum.

Ce travail de thèse est l'occasion d'un premier retour sur les résultats de ce nouveau protocole de dépistage.

II.2. Matériels et méthodes

Cette étude a été menée sur les nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie au CHU de Limoges, de janvier 2018 à juillet 2022. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, de type cohorte monocentrique. Les dossiers ont été récupérés grâce au codage « Prématurité » et « RCIU » dans les motifs d'hospitalisation. Un tri a été effectué pour ne conserver que les nouveau-nés remplissant les critères de dépistage définis dans les recommandations de la SFO de 2015.

Ainsi, les nouveau-nés d'AG < 31 SA ou de PN < 1251 grammes ou ayant un état clinique instable motivant une demande de fond d'œil par les pédiatres ont été inclus dans l'étude.

Les caractéristiques cliniques de chaque enfant inclus ont été extraites des dossiers de néonatalogie. Nous avons pris en compte :

- L'âge gestationnel
- Le poids de naissance
- La présence d'une broncho dysplasie pulmonaire et sa sévérité
- La présence d'une hémorragie intra-ventriculaire

La présence d'une broncho dysplasie a été définie comme une oxygéo-dépendance à J28 de vie (130). Sa sévérité était qualifiée de légère si une respiration en air ambiant était acquise à 36SA, de modérée si la FiO2 nécessaire était inférieure ou égale à 30% et de sévère si la FiO2 nécessaire était supérieure à 30% (131).

Concernant le dépistage de la ROP, les données ont été extraites des dossiers d'ophtalmologie. Nous avons recueilli :

- Le mode de dépistage
- Le protocole de dilatation
- L'âge de réalisation du premier fond d'œil
- La qualité de la dilatation définie par les zones de rétine visualisées au fond d'œil
- La présence ou non d'une ROP

Les fonds d'yeux ont été réalisés par un ophtalmologiste, au lit du patient dans tous les cas. Les dépistages effectués à la Babycam nécessitent la mise en place d'un blépharostat afin de maintenir une bonne ouverture palpébrale et donc une prise en charge de la douleur adéquate. L'ophtalmologiste instille une goutte d'oxybuprocaine immédiatement avant l'examen. Il est accompagné d'une infirmière puéricultrice pour soins de nursing et administration de solution sucrée en cas de besoin.

L'objectif principal de cette étude vise à l'évaluation des progrès que permet ce nouveau protocole, en comparant l'incidence de cas de ROP dépistés au casque avec l'incidence retrouvée à l'aide de la Babycam.

Les objectifs secondaires portent sur l'évaluation des effets de la nouvelle méthode de dilatation tant en termes de zones de rétine visualisées qu'en nombre de cas de ROP

dépistés. Nous nous intéresserons également au moment de réalisation du dépistage, c'est à dire la date de réalisation du premier fond d'œil.

Enfin, nous étudierons les caractéristiques des nouveau-nés atteints de ROP afin de les comparer aux données de la littérature précédemment exposées.

II.3. Ethique

L'étude étant observationnelle et rétrospective, aucun avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) n'a été nécessaire. Lors du recueil de données, les informations sur les dossiers médicaux ont été anonymisées pour chaque enfant grâce à un code d'identification aléatoire.

II.4. Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées en ligne à l'aide du logiciel pvalue.io.

Les caractéristiques de la population étudiée ont été analysées. Les résultats ont été exprimés en moyenne +/- écart type standard et en médiane [premier quartile; troisième quartile] pour les variables quantitatives. Les résultats ont été exprimés en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Pour l'ensemble des calculs, les tests ont été réalisés de manière bilatérale et les degrés de significativités (p) inférieurs à 0,05 ont été considérés comme indiquant un test significatif. Malgré une large période de recrutement, il n'a pas été possible de réaliser d'analyses multivariées, le nombre de cas de ROP étant insuffisant (< 30). Des analyses univariées ont donc été réalisées.

Le critère de jugement principal a été évalué à l'aide d'un test exact de Fisher, les conditions d'application du Chi-2 n'étant pas respectées avec un effectif théorique trop faible. L'Odds-Ratio a été calculé au moyen d'un test de régression logistique simple, en prenant comme variable à expliquer « Présence d'une ROP » et comme variable explicative « Mode de dépistage ».

Les mêmes tests ont été utilisés pour les critères de jugement secondaires : « Présence d'une ROP en fonction du protocole de dilatation ».

L'étendue de la rétine visualisée en fonction du protocole de dilatation a été analysée grâce à un test du Chi-2.

Concernant l'âge de réalisation du premier FO en fonction du mode de dépistage, cette analyse a été réalisée par régression linéaire et à l'aide d'un test de Mann et Whitney.

II.5. Résultats

Au total, de janvier 2018 à juillet 2022, 293 nouveau-nés ont été éligibles à un dépistage de la rétinopathie des prématurés. 92 enfants ont été exclus : 23 pour décès avant réalisation du dépistage, 37 pour transfert dans un autre hôpital avant le dépistage sans données disponibles dans le dossier et 32 patients pour données manquantes. 201 nouveau-nés ont ainsi été inclus dans l'étude.

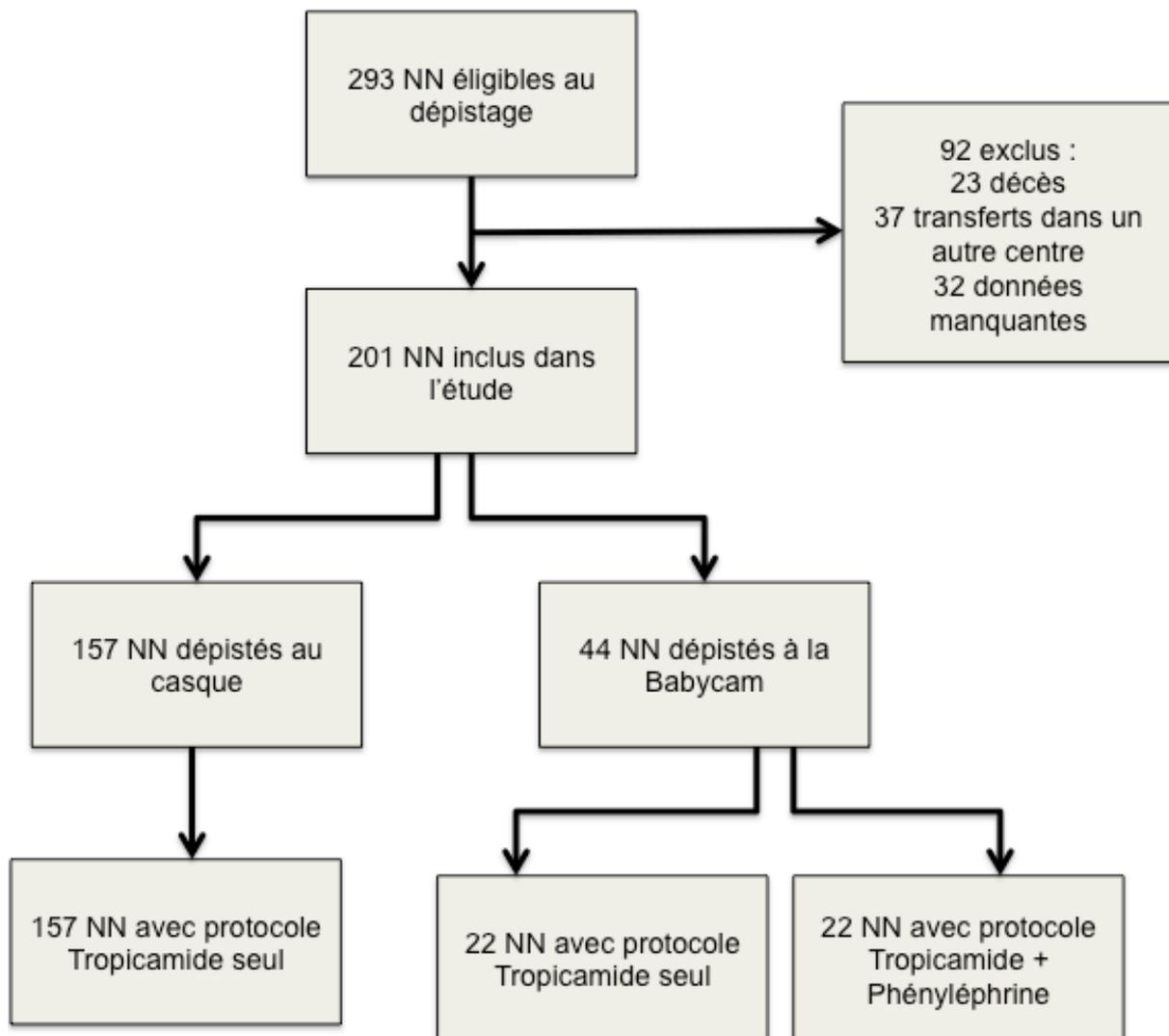


Figure 21 : Flow chart de l'étude. NN : Nouveau-nés

II.5.1. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de notre cohorte de NN sont détaillées dans les tableaux ci-dessous. L'âge de naissance médian était de 29 SA et le PN médian de 1115 grammes

Tableau 4 : Caractéristiques de la population étudiée : variables quantitatives

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-Q75]	Min	Max	n
Age de naissance en SA	28.9 (2.26)	29.0 [27.0; 31.0]	24.0	35.0	201
Poids de naissance en grammes	1148 (364)	1115 [860; 1380]	465	2340	201

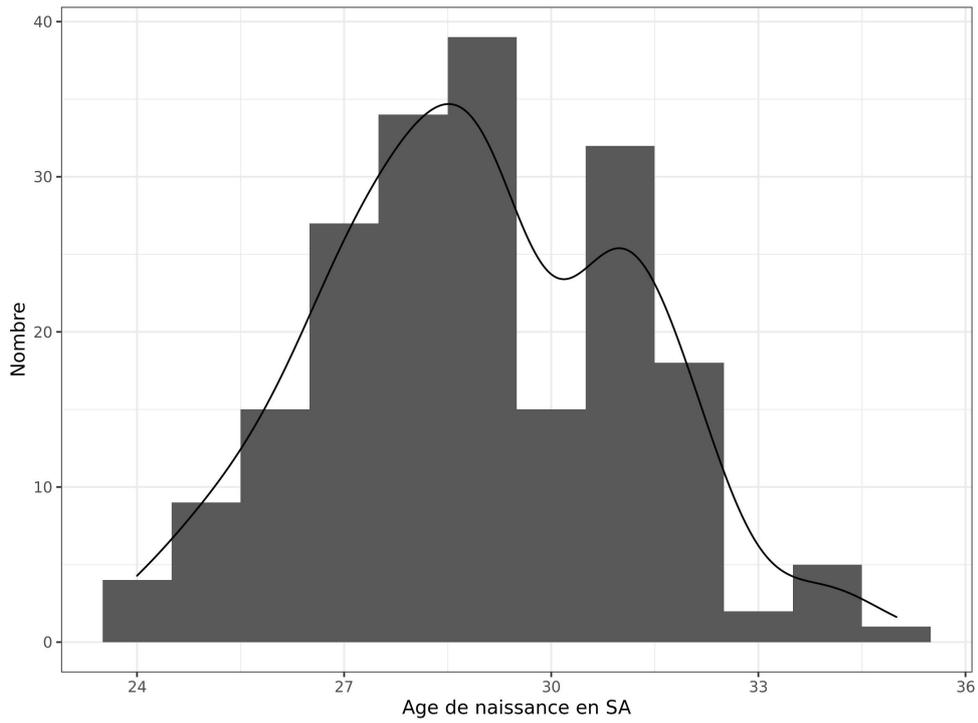


Figure 22 : Représentation graphique des AG dans notre cohorte

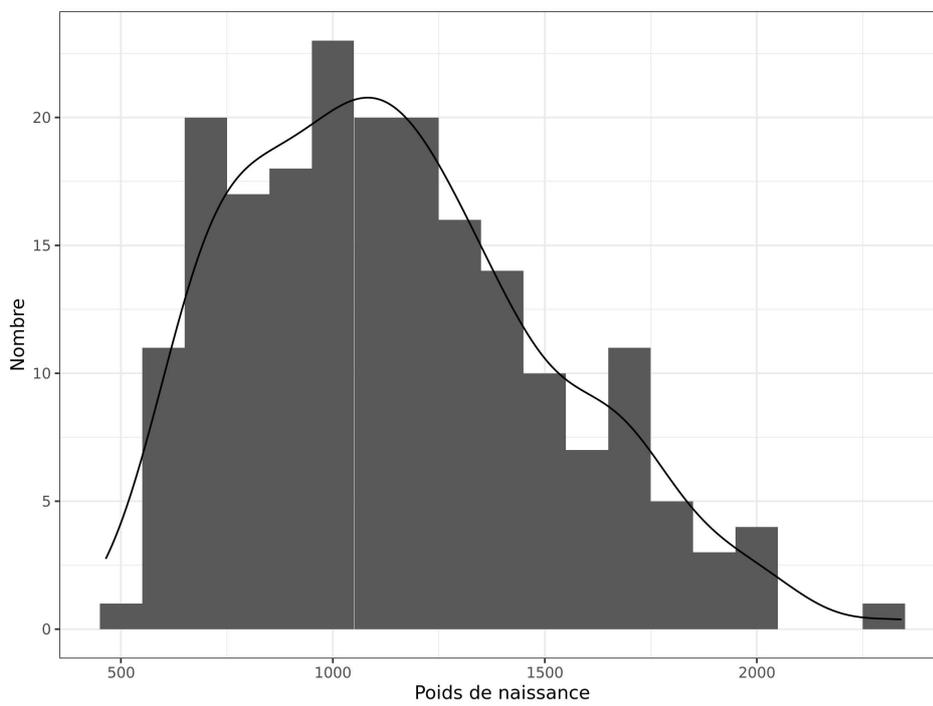


Figure 23 : Représentation graphique des PN dans notre cohorte

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée : variables qualitatives

	Classe	n (%)
Sexe	Féminin	103 (51%)
	Masculin	98 (49%)
Hémorragie intra-ventriculaire	Non	165 (82%)
	Oui	36 (18%)
Bronchodysplasie	Absence	81 (40%)
	Légère	48 (24%)
	Modérée	43 (21%)
	Sévère	29 (14%)

II.5.2. Réalisation du dépistage

Les différents aspects de la réalisation du dépistage ainsi que les résultats obtenus sont détaillés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 6 : Caractéristiques de la réalisation du dépistage : variable quantitative

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-Q75]	Min	Max	n
Age du 1er FO (SA)	36.9 (5.23)	36.0 [34.0; 38.0]	30.0	70.0	201

Tableau 7 : Caractéristiques de la réalisation du dépistage : variables qualitatives

		n (%)
Mode de dépistage	Casque	157 (78%)
	Babycam®	44 (22%)
Protocole de dilatation	Tropicamide seul	179 (89%)
	Tropicamide + Phényléphrine	22 (11%)
Zones visualisées	Zone I seulement	47 (23%)
	Zones I et II seulement	83 (41%)
	Zones I, II et III	71 (35%)
Rétinopathie du prématuré	Oui	12 (6%)
	Non	189 (94%)

Sur notre cohorte de 201 nouveau-nés, 12 cas de ROP ont été identifiés soit une incidence de 6%.

La dilatation était jugée médiocre avec uniquement la zone I visualisée dans 23% des cas, moyenne à correcte dans 41% des cas et excellente avec une visualisation jusqu'en zone III dans 35% des cas.

II.5.3. Critère de jugement principal

L'objectif principal de notre étude était de déterminer si le nombre de cas de ROP dépistés a été augmenté depuis l'utilisation de la Babycam.

Tableau 8 : Résultat du critère de jugement principal, analyse univariée

		Absence de ROP	Présence d'une ROP	n	p	test
Mode de dépistage, n	Casque	154 (81%)	3 (25%)	157	<0.001	Fisher
	Babycam®	35 (19%)	9 (75%)	44		
		189 (100%)	12 (100%)	201		

Ainsi, au risque 5%, il existe une relation statistiquement significative entre mode de dépistage et présence d'une ROP ($p < 0,001$).

Tableau 9 : Résultat du critère de jugement principal, régression logistique simple

		Odds-Ratio	p
Mode de dépistage	Babycam versus Casque	13.2 [3.72; 61.8]	<0.001

La proportion de ROP identifiée est plus élevée lorsque le dépistage est effectué à l'aide de la Babycam, en comparaison à un dépistage effectué au casque (OR = 13,2 ; $p < 0,001$).

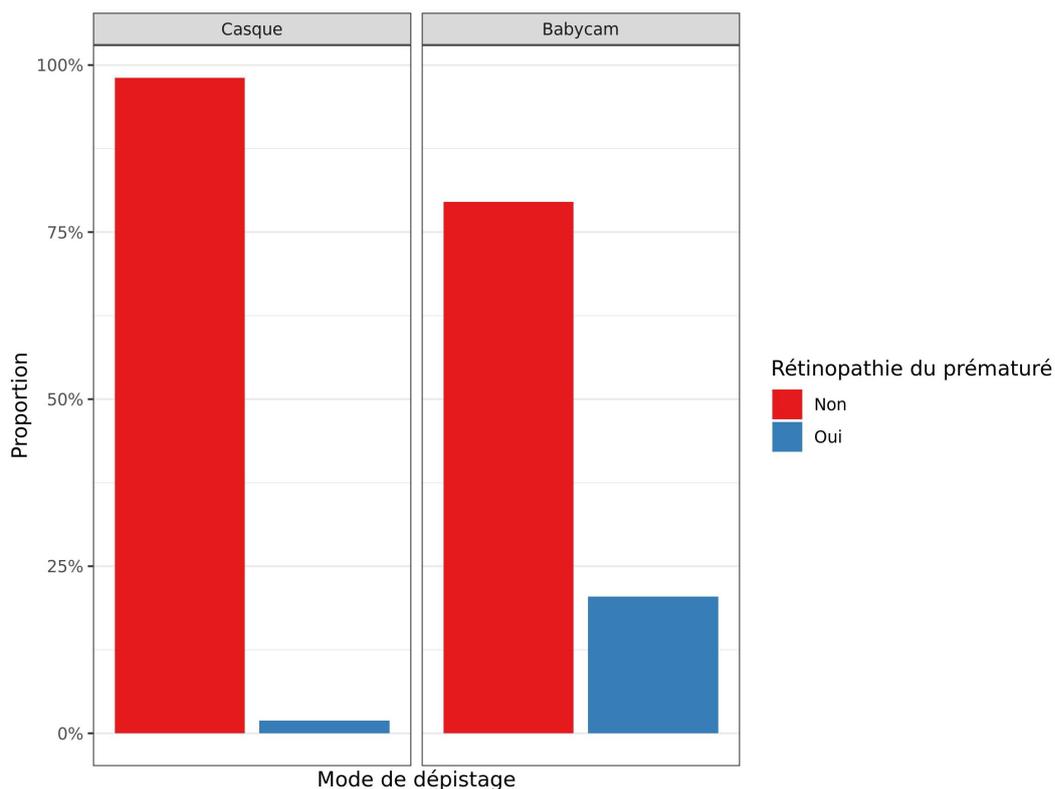


Figure 24 : Représentation graphique de la proportion de ROP diagnostiquées en fonction du mode de dépistage

II.5.4. Objectifs secondaires

II.5.4.1. Rôle de la dilatation

Une régression logistique simple avec comme variable à expliquer « Présence d'une ROP » et comme variable explicative « Protocole de dilatation » a été réalisée. L'analyse a été effectuée de manière univariée.

Tableau 10 : Résultat d'analyse univariée - Effet du protocole de dilatation sur le diagnostic de ROP

		Absence de ROP	Présence d'une ROP	n	p	test
Dilatation	Tropicamide seul	176 (93%)	3 (25%)	179	<0.001	Fisher
	Tropicamide + Phényléphrine	13 (7%)	9 (75%)	22		
Total		189 (100%)	12 (100%)	201		

Tableau 11 : Résultat du critère de jugement secondaire - régression logistique simple

		Odds-Ratio	p
Dilatation	Tropicamide + Phényléphrine versus Tropicamide seul	40.6 [10.7; 201]	<0.001

Au risque 5%, il existe une relation statistiquement significative entre la présence d'une ROP et le protocole de dilatation utilisé. La proportion de ROP diagnostiquée est plus élevée dans le groupe Tropicamide + Phényléphrine que dans le groupe Tropicamide seul (OR = 40,6 ; p < 0,001).

Cette forte association s'explique très probablement par la grande amélioration de la visibilité rétinienne avec ajout de phényléphrine.

Tableau 12 : Analyse univariée : Zones de rétine visualisées en fonction du protocole de dilatation utilisé

		Zone I seulement	Zones I et II seulement	Zones I, II et III	n	p	test
Dilatation	Tropicamide seul	47	81	51	179	<0.001	Chi2
	Tropicamide + Phényléphrine	0	2	20	22		
Total		47	83	71	201		

Au risque 5%, le test de Chi2 permet de conclure que le mode de dilatation a une influence sur le nombre de zones de rétine visualisées.

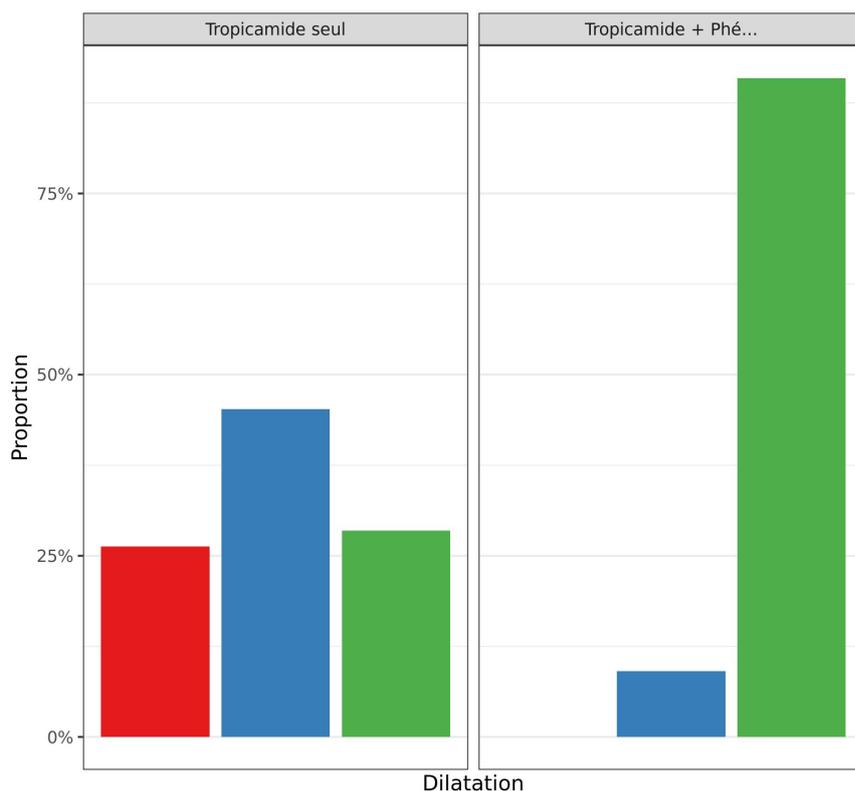


Figure 25 : Diagramme en barre représentant les proportions des différentes zones de rétine visualisées en fonction du protocole de dilatation utilisé. En rouge, représentation de la proportion de cas pour lesquels uniquement la zone I a été visualisée. En bleu, représentation des cas pour lesquels les zones I et II ont été visualisées. En vert, représentation des cas pour lesquels les zones I, II et III ont été visualisées, soit l'ensemble de la rétine.

II.5.4.2. Moment de réalisation du dépistage

Une analyse univariée a été réalisée avec comme variable à expliquer « âge du premier FO » et comme variable explicative « Mode de dépistage utilisé ».

Tableau 13 : Résultat du critère de jugement secondaire "Age de réalisation du premier FO en fonction du mode de dépistage" - Analyse univariée

		moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n	p	test
Mode de dépistage	Casque	37.6 (5.57)	36.0 [35.0 - 39.0]	30.0	70.0	157	<0.001	Mann- Whitney
	Babycam®	34.0 (2.00)	34.0 [33.0 - 35.0]	30.0	39.0	44		

Tableau 14 : Résultat du critère de jugement secondaire "Age de réalisation du premier FO en fonction du mode de dépistage" – Régression linéaire

		Coefficient	p
Mode de dépistage	Babycam versus Casque	-3.65 [-4.82; -2.71]	<0.01

Au risque de 5%, il existe une différence significative entre l'âge de réalisation du premier fond d'œil et le mode de dépistage utilisé.

L'âge de réalisation du premier FO en moyenne plus bas de -3,65 SA si le fond d'œil de dépistage est effectué à la Babycam® (p <0,01).

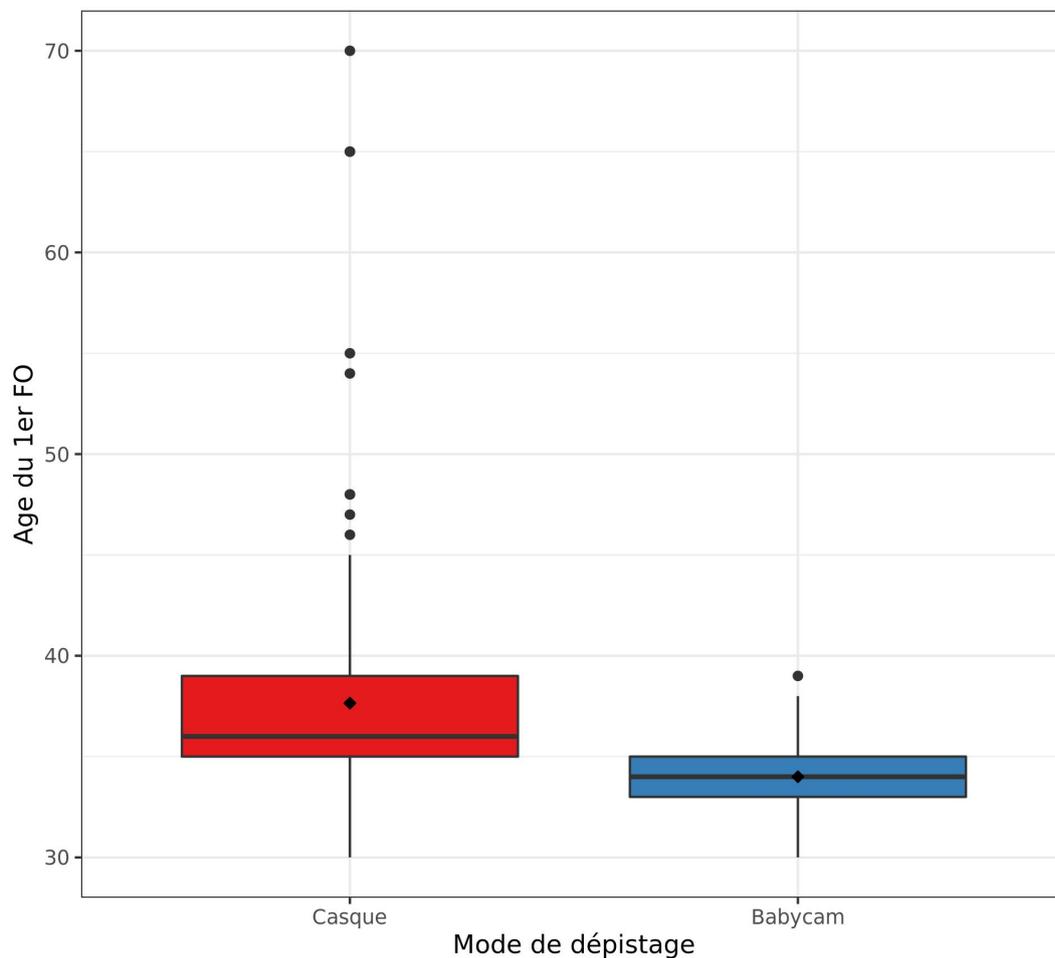


Figure 26 : Représentation graphique du résultat du critère de jugement secondaire " Age de réalisation du premier FO en fonction du mode de dépistage"

II.5.4.3. Caractéristiques des nouveau-nés atteints de ROP

Cette étude de cohorte a également permis une description plus précise des caractéristiques des nouveau-nés atteints de ROP.

Tableau 15 : Analyses univariées des caractéristiques des NN en fonction de la présence ou non d'une ROP

		Absence de ROP (n ₁ = 189)	Présence de ROP (n ₂ = 12)	n	p	Test
Age de naissance, médiane [Q25-Q75]		29.0 [28.0; 31.0]	25.5 [25.0; 27.0]	201	<0.001	Mann-Whitney
Poids de naissance, médiane [Q25-Q75]		1140 [880; 1400]	715 [650; 1020]	201	<0.001	Mann-Whitney
Hémorragie intra-ventriculaire	présence	29 (15%)	7 (58%)	36	<0.01	Fisher
	absence	160 (85%)	5 (42%)	165		
Bronchodysplasie	présence	109 (57,5%)	11 (91,5%)	120	<0.03	Fisher
	absence	80 (42,5%)	1 (8,5%)	81		
Sexe	Féminin	97 (51%)	6 (50%)	103	0.93	Chi2
	Masculin	92 (49%)	6 (50%)	98		

On trouve ainsi des différences significatives entre les variables AG, PN, hémorragie intra ventriculaire, bronchodysplasie, et la variable présence d'une ROP.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative sur le sexe.

Tableau 16 : Analyse univariée de la gravité d'une bronchodysplasie en fonction de la présence ou non d'une ROP

	Absence de ROP	Présence de ROP	n	p	test
Forme légère ou modérée de bronchodysplasie	86 (79%)	5 (45%)	91	<0.02	Fisher
Forme sévère de bronchodysplasie	23 (21%)	6 (55%)	29		
Total	109	11 (100%)	120		

En complément des conclusions précédentes, on peut aussi observer qu'en présence d'une bronchodysplasie, la gravité de ses formes n'est pas indépendante de la présence d'une ROP.

Les trois figures suivantes permettent la mise en évidence de l'influence de la présence de ROP sur les variables AG, PN et sévérité d'une bronchodysplasie.

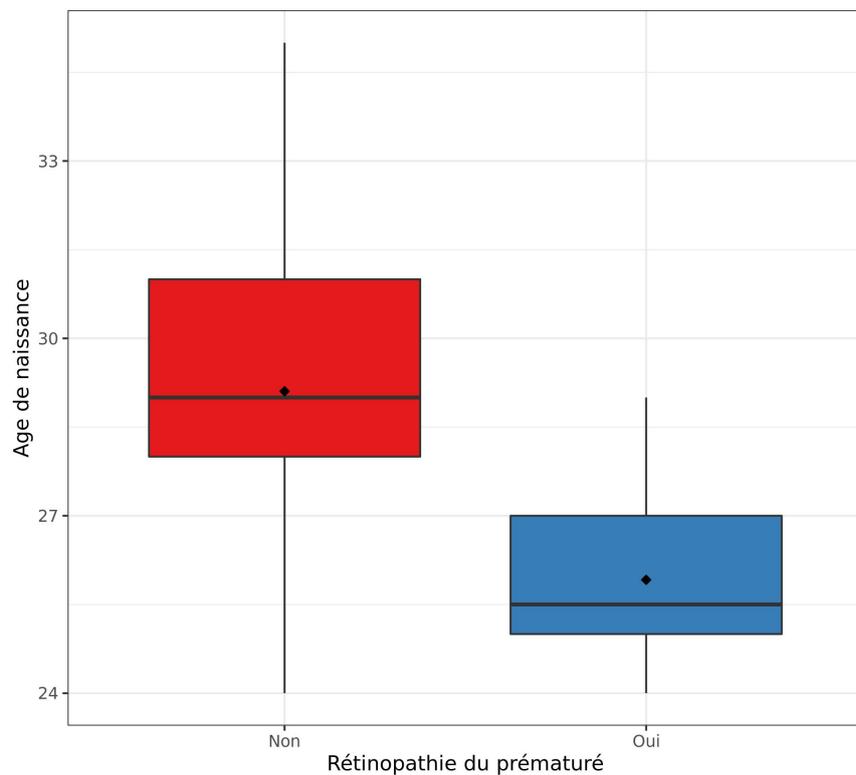


Figure 27 : Représentation graphique de la différence statistique d'AG entre les groupes de NN avec ROP(en bleu sur la figure) ou sans ROP (en rouge sur la figure) .

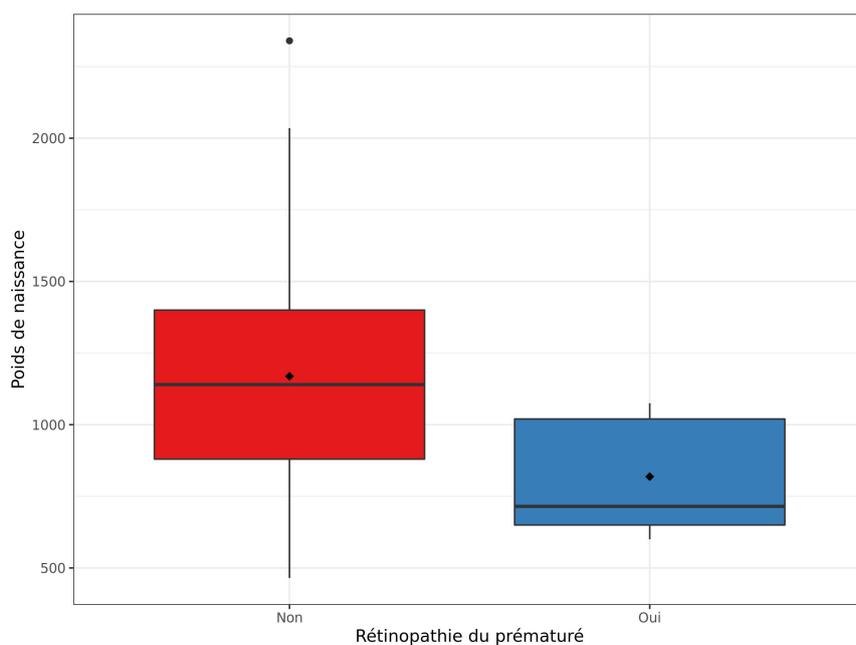


Figure 28 : Représentation graphique de la différence statistique de PN entre les groupes de NN avec ROP(en bleu sur la figure) ou sans ROP (en rouge sur la figure).

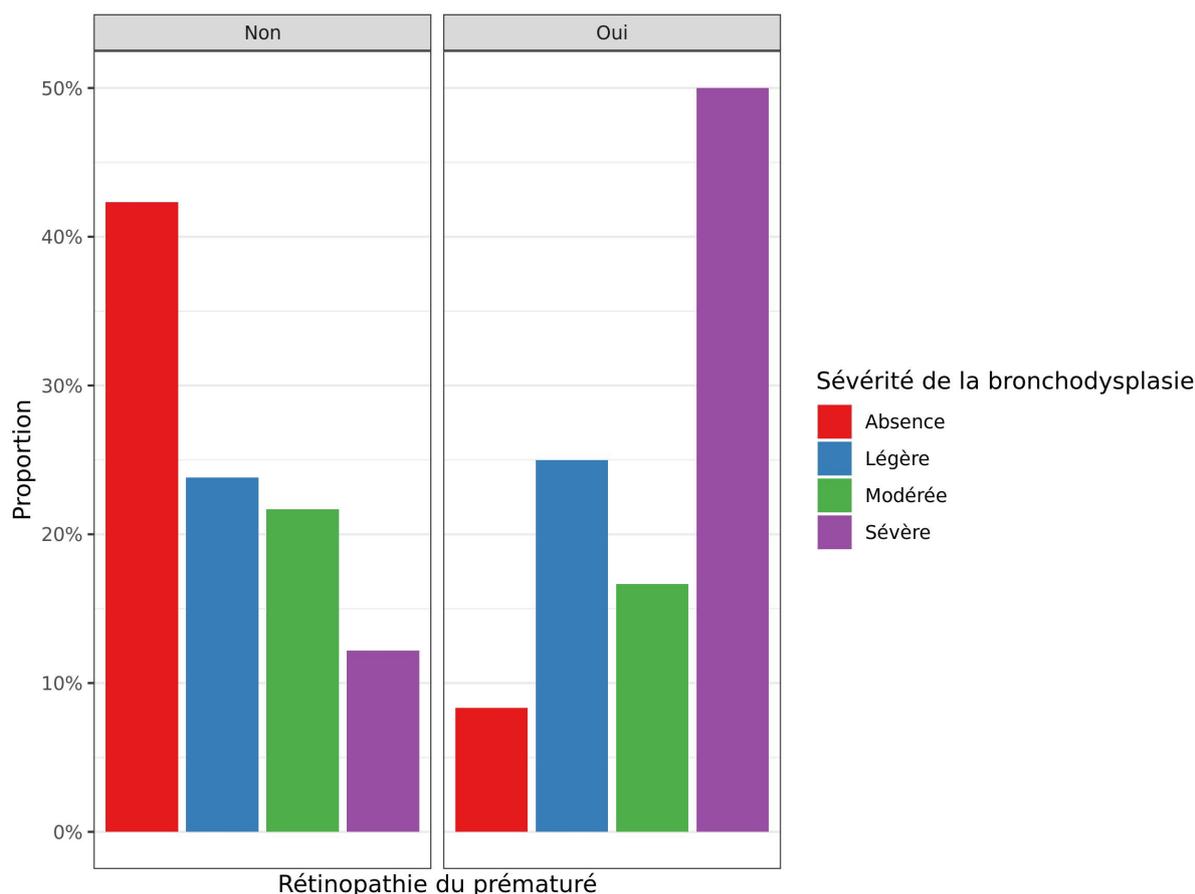


Figure 29 : Représentation graphique de la répartition chez les NN de l'absence et des formes de gravité de bronchodysplasie en fonction de la présence de ROP. Cette différence de répartition est significativement significative ($p < 0,01$, test de Fischer).

II.5.5. Discussion

Plusieurs enseignements sont à tirer de cette étude.

Tout d'abord, l'introduction du nouveau protocole montre une nette augmentation du nombre de cas dépistés.

L'introduction de la Babycam® se superpose avec une période où l'incidence de ROP, tous stades confondus, chez les nouveau-nés dépistés atteint 20,5 % alors qu'elle n'était que de 1,9 % chez les nouveau-nés dépistés au casque. Cette incidence observée de 20,5% est désormais nettement plus en phase avec les données de la littérature en France, précédemment exposées dans le tableau 1.

Par ailleurs, si les associations retrouvées sont fortes avec un Odds-Ratio de 13,2 ($p < 0,001$) entre dépistage au casque versus dépistage à la Babycam®, elles le sont également avec un Odds-Ratio de 40,6 ($p < 0,001$) entre dilatation tropicamide seul versus tropicamide + phényléphrine. Cette dernière donnée marque probablement le rôle primordial d'une bonne dilatation pupillaire.

Il est cependant difficile de déterminer l'influence propre de chacun des deux facteurs (utilisation de Babycam®, introduction de phényléphrine) qui n'a pas pu être évaluée de manière indépendante. En effet, le faible nombre de cas de ROP observés et la séquence temporelle de mise en place de ces deux éléments rendent difficile la réalisation d'analyses spécifiques.

Nous pouvons toutefois nous interroger sur la très faible incidence des cas de ROP rapportés avec dépistage au casque et permettre ainsi de relativiser l'ampleur des deux indicateurs précédents. Plusieurs éléments peuvent nous fournir des pistes d'explications. Tous les nouveau-nés examinés au casque avaient bénéficié d'une dilatation pupillaire par tropicamide seul avec une visibilité moyenne à médiocre la plupart du temps, pouvant fausser les examens en manquant une ROP périphérique en zone 2 ou 3. Cela renforce nos convictions quant au rôle primordial d'une bonne dilatation pupillaire, qui surpasse certainement le mode de dépistage utilisé. De plus, l'année 2020 a été marquée par la pandémie liée au COVID venue entraver le bon déroulement des consultations, avec report d'un nombre conséquent d'examens lorsque que le dépistage était encore effectué au casque.

Pour autant, Limoges n'a bien heureusement pas été le théâtre d'une nouvelle vague de cécité infantile et aucune complication de ROP évoluée n'a été détectée sur la période. Sur cette période de 4 ans et demi, 2 ROP pré-seuil de type 1 ont été identifiées avec transfert des nouveau-nés dans un centre de référence pour réalisation d'un traitement photo ablatif. Il existe en effet, comme décrit précédemment, une grande différence d'incidence entre les ROP tous stades confondus et les ROP de type seuil ou pré-seuil avec une grande majorité de ROP périphériques de régression spontanée. Il est tout à fait envisageable qu'un dépistage avec une visibilité moindre et réalisé de manière plus tardive n'ait pas permis d'identifier de manière exhaustive l'ensemble des cas, certains ayant involué naturellement avant d'avoir été diagnostiqués.

Cependant, il semble difficile d'envisager une nouvelle réduction des critères de dépistage qui ont déjà été ajustés en ce sens en 2015. Même si l'examen du fond d'œil peut-être parfois un moment de stress mal vécu par le nourrisson et par ses parents, il reste néanmoins dénué de risques et de réalisation aisée. Cet examen est de plus l'occasion d'une première rencontre avec les parents et de l'amorce du suivi ophtalmologique, d'une haute importance pour ces patients fragiles et exposés à d'autres pathologies ophtalmologiques.

Un autre élément de satisfaction de ce nouveau protocole de dépistage est l'âge de réalisation du premier fond d'œil. L'AG médian de notre cohorte était de 29 SA. Ainsi, selon les recommandations de la SFO, le dépistage devrait théoriquement débuter à 33 SA. Dans le groupe dépisté au casque, l'âge médian de réalisation était de 36 SA. Il était, dans le groupe dépisté à la Babycam, de 34 SA, se rapprochant ainsi des recommandations de bonnes pratiques.

Enfin, la description des caractéristiques des nouveau-nés atteints de ROP est en accord avec les données de la littérature détaillées précédemment, avec des patients plus fragiles sur le plan respiratoire et hémodynamique, d'AG et de PN plus faible.

Les limites de notre étude tiennent principalement à la faible incidence des cas de ROP observés, qui n'a pas permis la réalisation d'analyses multivariées, laissant possible l'existence de facteurs de confusion.

Le recueil rétrospectif des données a également entraîné un nombre d'exclusions important suite aux données manquantes.

De même, il n'a pas été possible d'analyser avec pertinence statistique les différentes formes de ROP dépistées en termes de zone ou de stade en raison d'effectifs faibles.

Enfin, l'étude de cohorte s'étendait de janvier 2018 à juillet 2022, soit un recul de seulement un an et 5 mois sur l'utilisation de la Babycam® et de 6 mois sur l'utilisation de la phényléphrine. Certes, des résultats prometteurs ont été mis en évidence, mais ils mériteront une analyse sur une durée plus longue.

Conclusion

Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique, menée au CHU de Limoges sur la période de janvier 2018 à juillet 2022, sur les nouveau-nés ayant les critères de dépistage de la ROP par fond d'œil, a permis une première évaluation du nouveau protocole de dépistage.

Nous avons montré une nette augmentation du nombre de cas dépistés, avec une significativité statistique forte, aussi bien pour le nouveau matériel de dépistage que pour le nouveau protocole de dilatation utilisé.

Ces premiers résultats prometteurs constituent d'ores et déjà une belle récompense pour les équipes impliquées dès le départ dans l'élaboration de ce nouveau protocole de dépistage ainsi que pour l'ensemble du personnel médical et paramédical mis à contribution dans l'application pratique de ses nouvelles modalités.

Cela doit bien entendu nous encourager à poursuivre nos efforts conjoints afin de nous conformer au mieux aux recommandations de bonne pratique dans l'intérêt de nos patients.

Références bibliographiques

1. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child*. sept 2017;102(9):853-7.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol*. août 2018;192:xxviii.
3. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 14 juill 1951;2(2):48-50.
4. Locke JC. Retrolental fibroplasia definitive role of oxygen administration in its etiology. *AMA Arch Ophthalmol*. janv 1954;51(1):73-9.
5. Banister P, Locke JC. The complete elimination of retrolental fibroplasia. *Can Med Assoc J*. 15 janv 1957;76(2):81-5.
6. Flynn JT. Retrolental fibroplasia: update. *Trans New Orleans Acad Ophthalmol*. 1986;34:293-325.
7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. juin 2012;379(9832):2162-72.
8. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. déc 2013;74(Suppl 1):35-49.
9. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. févr 2008;84(2):77-82.
10. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of fevelopment: implications for screening programs. *Pediatrics*. 1 mai 2005;115(5):e518-25.
11. Gilbert CE, Canovas R, Kocksch de Canovas R, Foster A. Causes of blindness and severe visual impairment in children in Chile. *Dev Med Child Neurol*. avr 1994;36(4):326-33.
12. Blencowe H, Moxon S, Gilbert C. Update on blindness due to retinopathy of prematurity globally and in India. *Indian Pediatr*. 7 nov 2016;53 Suppl 2:S89-92.
13. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Gilbert C. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? *Indian J Pediatr*. août 2009;76(8):801-4.
14. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. avr 2000;41(5):1217-28.
15. Masson E. Embryologie de l'oeil et de ses annexes [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em->

consulte.com/article/7633/embryologie-de-l-oeil-et-de-ses-annexes

16. Daruich A, Bremond-Gignac D, Behar-Cohen F, Kermorvant E. Rétinopathie du prématuré : de la prévention au traitement. *médecine/sciences*. oct 2020;36(10):900-7.
17. McLeod DS, Hasegawa T, Prow T, Merges C, Lutty G. The initial fetal human retinal vasculature develops by vasculogenesis. *Dev Dyn*. déc 2006;235(12):3336-47.
18. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. oct 1992;359(6398):843-5.
19. Dorrell MI, Aguilar E, Friedlander M. Retinal vascular development is mediated by endothelial filopodia, a preexisting astrocytic template and specific R-cadherin adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. nov 2002;43(11):3500-10.
20. Stone J, Itin A, Alon T, Pe'er J, Gnessin H, Chan-Ling T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*. 1 juill 1995;15(7):4738-47.
21. Milazzo S. Le traitement de la rétinopathie des prématurés. 2017;3.
22. Chen J, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. juin 2007;10(2):133-40.
23. Gothié E, Pouysségur J. HIF-1 : régulateur central de l'hypoxie. *médecine/sciences*. janv 2002;18(1):70-8.
24. Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res*. sept 2006;83(3):473-83.
25. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. oct 1995;1(10):1024-8.
26. Romagnoli C, Tesfagabir MG, Giannantonio C, Papacci P. Erythropoietin and retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. mars 2011;87:S39-42.
27. Yang X, Ze B, Dai Y, Zhu L, Chen C. The alteration and significance of Erythropoietin serum levels in preterm infants with Retinopathy of Prematurity. *Am J Perinatol*. août 2017;34(10):1020-5.
28. Hardy P, Peri KG, Lahaie I, Varma DR, Chemtob S. Increased nitric oxide synthesis and action preclude choroidal vasoconstriction to hyperoxia in newborn pigs. *Circ Res*. sept 1996;79(3):504-11.
29. Hardy P, Dumont I, Bhattacharya M, Hou X, Lachapelle P, Varma DR, et al. Oxidants, nitric oxide and prostanoïds in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy. *Cardiovasc Res*. 18 août 2000;47(3):489-509.
30. Zamora SA, Maret A. Vitamin E for ROP. *J Pediatr*. févr 1999;134(2):249.
31. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions to prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 1 avr 2016;137(4):e20153387.
32. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engström E, Hård AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation

with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 mai 2001;98(10):5804-8.

33. Bona G, Aquili C, Ravanini P, Gallina MR, Cigolotti AC, Zaffaroni M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and somatostatin in human fetus, newborn, mother plasma and amniotic fluid. *Panminerva Med*. mars 1994;36(1):5-12.
34. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Ha AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and Insulin-like Growth Factor I measurements in the prediction of Retinopathy of Prematurity. *ARCH OPHTHALMOL*. 2006;124:9.
35. Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum Insulin-Like Growth Factor I deficiency is associated with Retinopathy of Prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 1 nov 2003;112(5):1016-20.
36. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*. déc 1999;5(12):1390-5.
37. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engström E, Hård AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 mai 2001;98(10):5804-8.
38. Lofqvist C, Chen J, Connor KM, Smith ACH, Aderman CM, Liu N, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 juin 2007;104(25):10589-94.
39. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*. avr 2011;23(2):173-8.
40. Johnson AT, Kretzer FL, Hittner HM, Glazebrook PA, Bridges CD, Lam DM. Development of the subretinal space in the preterm human eye: ultrastructural and immunocytochemical studies. *J Comp Neurol*. 22 mars 1985;233(4):497-505.
41. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest*. 1 sept 2010;120(9):3022-32.
42. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. déc 2003;8(6):469-73.
43. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol*. 1 mars 2008;92(3):320-5.
44. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1 avr 1988;106(4):471.
45. De A, Padhi TR, Sutar S. Importance of birth weight as a risk factor for Severe Retinopathy of Prematurity when gestational Age Is 30 or more weeks. *Am J Ophthalmol*. sept 2014;158(3):645-6.
46. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmström G, Ley D, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PloS One*. 2014;9(10):e109460.

47. BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 30 mai 2013;368(22):2094-104.
48. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W, et al. NeOProm: Neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration study protocol. *BMC Pediatr.* 17 janv 2011;11:6.
49. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res.* déc 1994;36(6):724-31.
50. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and Retinopathy of Prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 1 févr 2004;24(2):82-7.
51. Saugstad OD. Oxygenation of the immature Infant: a commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits. *Neonatology.* 2018;114(1):69-75.
52. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1 août 1984;102(8):1130-4.
53. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol.* 1 juill 2005;123(7):991.
54. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* oct 2021;128(10):e51-68.
55. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.* 27 déc 2012;367(26):2515-26.
56. Scruggs BA, Chan RVP, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Artificial intelligence in Retinopathy of Prematurity diagnosis. *Transl Vis Sci Technol.* 10 févr 2020;9(2):5.
57. Shah P, Narendran V, Saravanan V, Raghuram A, Chattopadhyay A, Kashyap M, et al. Fulminate retinopathy of prematurity - Clinical characteristics and laser outcome. *Indian J Ophthalmol.* 2005;53(4):261.
58. Vinekar A, Jayadev C, Kumar S, Mangalesh S, Dogra M, Bauer N, et al. Impact of improved neonatal care on the profile of retinopathy of prematurity in rural neonatal centers in India over a 4-year period. *Eye Brain.* mai 2016;45.
59. Promelle V. Rétinopathie du prématuré. :7.
60. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:233-48; discussion 248-250.
61. Nagata M. [Therapeutic possibility in retrolental fibroplasia in the premature infant with light coagulation]. *Ganka.* oct 1968;10(10):719-27.
62. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E, Yassur Y. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol.* 1 oct 1980;64(10):758-62.

63. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome--structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. oct 1990;108(10):1408-16.
64. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. mai 1991;98(5):576-80.
65. Brown GC, Tasman WS, Naidoff M, Schaffer DB, Quinn G, Bhutani VK. Systemic complications associated with retinal cryoablation for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. juill 1990;97(7):855-8.
66. Seiberth V, Knorz MC, Trinkmann R. Refractive errors after cryotherapy in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica*. 1990;201(1):5-8.
67. Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowski D, Sherf I, Ben-Sira I. Myopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1 mars 1983;67(3):170-3.
68. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Ophthalmological outcomes at 10 Years. *Arch Ophthalmol*. 1 août 2001;119(8):1110.
69. Cordero I. Comprendre les lasers oculaires et les utiliser en toute sécurité. :2.
70. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. févr 1995;119(2):175-80.
71. Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, Friling R, Ehrlich R, Sherf I, et al. DIODE LASER TREATMENT OF RETINOPATHY OF PREMATURITY: Anatomical and Refractive Outcomes. *RETINA*. juin 2008;28(6):839-46.
72. Uparkar M, Sen P, Rawal A, Agarwal S, Khan B, Gopal L. Laser photocoagulation (810 nm diode) for threshold retinopathy of prematurity: a prospective randomized pilot study of treatment to ridge and avascular retina versus avascular retina alone. *Int Ophthalmol*. févr 2011;31(1):3-8.
73. Singh SR, Katoch D, Handa S, Kaur S, Moharana B, Dogra M, et al. Safety and efficacy of 532 nm frequency-doubled Nd-YAG green laser photocoagulation for treatment of retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. juin 2019;67(6):860-5.
74. Chhabra K, Kaur P, Singh K, Aggarwal A, Chalia D. Outcome of solid-state 532 nm green laser in high-risk retinopathy of prematurity at a tertiary care centre in India. *Int Ophthalmol*. févr 2018;38(1):287-91.
75. Connolly B. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity,. *Ophthalmology*. 1 sept 1998;105(9):1628-31.
76. Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am J Ophthalmol*. juill 2001;132(1):76-80.
77. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. *Ophthalmology*. mars 1992;99(3):329-40.
78. Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br J*

Ophthalmol. 1 nov 1996;80(11):998-1001.

79. Al-Ghamdi A, Albiani DA, Hodge WG, Clarke WN. Myopia and astigmatism in retinopathy of prematurity after treatment with cryotherapy or laser photocoagulation. *Can J Ophthalmol.* août 2004;39(5):521-5.

80. Katoch D, Dogra MR, Aggarwal K, Sanghi G, Samanta R, Handa S, et al. Posterior zone I retinopathy of prematurity: spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Can J Ophthalmol.* févr 2019;54(1):87-93.

81. Simpson JL, Melia M, Yang MB, Buffenn AN, Chiang MF, Lambert SR. Current role of cryotherapy in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* avr 2012;119(4):873-7.

82. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 17 févr 2011;364(7):603-15.

83. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, Buch M, Cardone S, Hess D, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina.* mars 2008;28(3):S13-8.

84. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye.* juin 2007;38(3):233-7.

85. Seo EJ, Lee JY. Functional and structural outcomes of temporal Zone II-sparing laser photocoagulation combined with intravitreal Bevacizumab in Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmol.* 27 sept 2018;2018:1-8.

86. Barnett JM, Hubbard GB. Complications of retinopathy of prematurity treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* sept 2021;32(5):475-81.

87. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 8 janv 2018.

88. Zayek M, Parker K, Rydzewska M, Rifai A, Bhat R, Eyal F. Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. *Am J Perinatol.* sept 2021;38:1158-66.

89. Wu WC, Lien R, Liao PJ, Wang NK, Chen YP, Chao AN, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* avr 2015;133:391-7.

90. VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, Hutchinson AK, Wilson LB, Lambert SR. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for primary treatment of type 1 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* mai 2017;124:619-33.

91. Li Z, Zhang Y, Liao Y, Zeng R, Zeng P, Lan Y. Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmol.* déc 2018;18:19.

92. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, Kong L, Smith LE, Hubbard GB, et al. A dosing study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* déc 2018;125(12):1961-6.

93. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of

- recurrent Retinopathy of Prematurity after intravitreal Bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology*. sept 2016;123(9):1845-55.
94. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 26 oct 2019;394(10208):1551-9.
95. Eftekhari Milani A, Hassanpoor N, Mousavi Mirkala M, Taheri A, Golizade A, Niyousha MR. Intravitreal bevacizumab injection in aggressive posterior retinopathy of prematurity compared with type I retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. févr 2020;40:477-82.
96. Shah PK, Prabhu V, Narendran V. Outcomes of transconjunctival sutureless 27-gauge vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *World J Clin Pediatr*. 8 févr 2018;7(1):62-6.
97. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina*. avr 2010;30(4):S32-6.
98. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. juill 2008;246:1061-3.
99. Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, Todorich B, Drenser KA, Trese MT, et al. The cutting edge of retinopathy of prematurity care: Expanding the boundaries of diagnosis and treatment. *Retina*. déc 2017;37(12):2208-25.
100. Capone A. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology*. nov 2001;108:2068-70.
101. Kychenthal A, Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Retina Phila Pa*. mars 2008;28:S65-68.
102. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J, et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. avr 1996;103:595-600.
103. Mintz-Hittner HA, O'Malley RE, Kretzer FL. Long-term form identification vision after early, closed, lensectomy-vitrectomy for stage 5 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. mars 1997;104:454-9.
104. Repka MX. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol*. 1 sept 2011;129:1175.
105. Özsaygılı C, Ozdek S, Ozmen MC, Atalay HT, Yalinbas Yeter D. Parameters affecting postoperative success of surgery for stage 4A/4B ROP. *Br J Ophthalmol*. nov 2019;103:1624-32.
106. Aoyama K, Kondou Y, Suzuki Y, Sakai H, Oshima M, Inada E. Anesthesia protocols for early vitrectomy in former preterm infants diagnosed with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Anesth*. août 2010;24(4):633-8.
107. Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia*. sept 2014;69:1009-22.
108. Yonekawa Y, Wu WC, Kusaka S, Robinson J, Tsujioka D, Kang KB, et al.

- Immediate sequential bilateral pediatric vitreoretinal surgery: An international multicenter study. *Ophthalmology*. août 2016;12:1802-8.
109. Greven C, Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. juin 1990;97:817-20.
110. Hinz BJ, de Juan E, Repka MX. Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. oct 1998;105:1827-30.
111. Choi MY, Yu YS. Efficacy of removal of buckle after scleral buckling surgery for retinopathy of prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. déc 2000;4(6):362-5.
112. Hartnett ME, Maguluri S, Thompson HW, McCOLM JR. Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity: *Retina*. oct 2004;24(5):753-7.
113. Zhong Y, Yang Y, Yin H, Zhao M, Li X, Liang J, et al. Evaluation of segmental scleral buckling surgery for stage 4A retinopathy of prematurity in China. *Front Med*. 3 août 2022;9:969861.
114. Recommandations françaises pour le dépistage de la Rétinopathie des prématurés_nov_15.pdf.
115. American Academy of Pediatrics section on ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists, Fierson WM, Saunders RA, et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 1 janv 2013;131:189-95.
116. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP – a national quality register. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. mai 2015;93(3):265-8.
117. Jefferies A. La rétinopathie des prématurés : Les recommandations de dépistage. *Paediatr Child Health*. déc 2010;15(10):671-4.
118. Salcone EM, Johnston S, VanderVeen D. Review of the use of digital imaging in Retinopathy of Prematurity screening. *Semin Ophthalmol*. nov 2010;25(5-6):214-7.
119. Valikodath N, Cole E, Chiang MF, Campbell JP, Chan RVP. Imaging in Retinopathy of Prematurity. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*. 2019;8(2):178-86.
120. Ng EYJ, Lanigan B, O'Keefe M. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. avr 2006;43(2):85-90.
121. Bayramoglu SE, Sayin N. Fluorescein angiography findings in treatment-naive premature infants with vitinal Vascular immaturity and persistent avascular retina. *Semin Ophthalmol*. 7 juin 2022;1-9.
122. Warren CC, Young JB, Goldberg MR, Connor TB, Kassem IS, Costakos DM. Findings in persistent Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 1 juill 2018;49(7):497-503.
123. Mao J, Shao Y, Lao J, Yu X, Chen Y, Zhang C, et al. Ultra-wide-field imaging and intravenous fundus fluorescein angiography in infants with retinopathy of prematurity. *Retina Phila Pa*. déc 2020;40(12):2357-65.

124. Campbell JP, Nudleman E, Yang J, Tan O, Chan RVP, Chiang MF, et al. Handheld optical coherence tomography angiography and ultra-wide-field optical coherence tomography in Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol.* sept 2017;135(9):977-81.
125. Mehta M, Adams GGW, Bunce C, Xing W, Hill M. Pilot study of the systemic effects of three different screening methods used for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* avr 2005;81:355-60.
126. Gal P, Kissling GE, Young WO, Dunaway KK, Marsh VA, Jones SM, et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother.* juin 2005;39:1029-33.
127. Athikarisamy SE, Patole S, Lam GC, Dunstan C, Rao S. Screening for retinopathy of prematurity (ROP) using wide-angle digital retinal photography by non-ophthalmologists: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* mars 2015;99:281-8.
128. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, Williams G, Leske DA, Fielden M, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Ophthalmology.* nov 2003;110:2113-7.
129. chiffres_cles_2020_light.pdf.
130. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1 déc 2005;116(6):1353-60.
131. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 1 nov 2004;114(5):1305-11.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

Introduction : La rétinopathie du prématuré (ROP) est l'une des principales causes évitables de cécité infantile. Il s'agit d'un trouble rétinien vasoprolifératif, pour lequel il existe des traitements précoces permettant de prévenir les évolutions défavorables. L'enjeu d'un dépistage codifié, réalisé à un instant défini et chez une population cible est donc majeur. L'objectif de cette étude est d'évaluer les premiers résultats de la mise en place d'un nouveau protocole de dépistage de la ROP au sein du CHU de Limoges. **Matériels et Méthodes :** Cette étude, observationnelle, rétrospective et monocentrique a été menée sur les nouveau-nés (NN), d'âge gestationnel (AG) < 31 SA ou de poids de naissance (PN) < 1251 grammes, ou ayant un état clinique instable motivant la réalisation d'un fond d'œil (FO) de dépistage, entre janvier 2018 et juillet 2022, au CHU de Limoges. Les données cliniques et les données relatives au dépistage ont été extraites des dossiers médicaux. **Résultats :** 293 NN ont été éligibles au dépistage sur cette période. 201 NN ont été inclus dans l'étude. Sur ces 201 NN, 157 ont été dépistés au casque et 44 ont été dépistés à la Babycam®. La dilatation pupillaire a été obtenue avec du tropicamide seul chez 179 NN et avec tropicamide + phényléphrine chez 22 NN. L'incidence de ROP était de 6% dans cette cohorte, de 1,9% dans le groupe dépisté au casque versus 20,5% dans le groupe dépisté à la Babycam. Ainsi, nous retrouvons une association statistiquement significative entre le mode de dépistage et la présence d'une ROP, avec un Odds-ratio (OR) de **13,2 [3,72 ; 61,8], p <0,001**. Il existe également une association forte entre ROP et mode de dilatation en faveur de l'association tropicamide + phényléphrine versus tropicamide seul : **OR = 40.6 [10.7; 201], p <0,001**. De plus, nous retrouvons une différence significative entre l'âge de réalisation du premier FO et le mode de dépistage utilisé, avec des FO réalisés plus précocement lorsque la Babycam® est utilisée : coefficient de régression linéaire de **-3.65 [-4.82; -2.71], p <0,01**. Enfin, les NN atteints de ROP présentaient des caractéristiques cliniques plus sévères en terme d'AG (**p <0,001**), de PN (**p <0,001**), de bronchodysplasie (**p <0,03**) et d'hémorragie intra-ventriculaire (**p <0,01**). **Conclusion :** Cette étude démontre une nette augmentation des cas de ROP dépistés depuis la mise en place du nouveau protocole, en adéquation avec les données de la littérature et les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie.

Mots-clés : Rétinopathie du prématuré, ROP, Babycam®, fond d'œil, dépistage, prématurité

ABSTRACT

Introduction : Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the leading preventable causes of childhood blindness. It is a vasoproliferative retinal disorder for which early treatment is available to prevent adverse outcomes. The challenge of codified screening, performed at a defined time and in a target population, is therefore major. The aim of this study is to evaluate the first results of a new screening protocol for ROP at the Limoges Hospital Center. **Materials and Methods :** This observational, retrospective, single-center study was conducted on newborns (NB), with gestational age (GA) < 31 SA or birth weight (BW) < 1251 grams, or with an unstable clinical course motivating the realisation of a screening fundus, between January 2018 and July 2022, at the Limoges Hospital Center. Clinical and screening data were extracted from medical records. **Results :** 293 NB were eligible for screening over this period. 201 NB were included in the study. Of these 201 NB, 157 were screened with indirect ophthalmoscopy and 44 were screened with Babycam®. Pupillary dilation was obtained with tropicamide alone in 179 NB and with tropicamide + phenylephrine in 22 NB. The incidence of ROP was 6% in this cohort, 1.9% in the indirect ophthalmoscopy group versus 20.5% in the Babycam® group. Thus, we find a statistically significant association between the mode of screening and the presence of ROP, with an Odds-Ratio of **13.2 [3.72; 61.8], p <0.001**. There was also a strong association between ROP and mode of dilation in favor of the combination of tropicamide + phenylephrine versus tropicamide alone: **OR = 40.6 [10.7; 201], p<0.001**. In addition, there was a significant difference between the age at which the first fundus was performed and the mode of screening used, with fundus performed earlier when Babycam® is used: linear regression coefficient of **-3.65 [-4.82; -2.71], p <0.01**. Finally, NB with ROP had more severe clinical features in terms of GA (**p <0.001**), PN (**p <0.001**), bronchodysplasia (**p <0.03**) and intraventricular hemorrhage (**p <0.01**). **Conclusion :** This study shows a significant increase in the number of cases of ROP detected, since the introduction of the new screening protocol, consistent with the data from the literature and with recommendations made by the French Society of Ophthalmology.

Keywords : Retinopathy of prematurity, ROP, Babycam®, fundus, screening, prematurity

