



HAL
open science

Évaluation du dépistage des enfants à risque de rétinopathie du prématuré de type 1 par l'algorithme WINROP® dans une cohorte du Centre Hospitalier Sud Francilien

Alexis Pinel

► **To cite this version:**

Alexis Pinel. Évaluation du dépistage des enfants à risque de rétinopathie du prématuré de type 1 par l'algorithme WINROP® dans une cohorte du Centre Hospitalier Sud Francilien. *Organes des sens.* 2015. dumas-01160472

HAL Id: dumas-01160472

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01160472v1>

Submitted on 5 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N°18

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Evaluation du dépistage des enfants à risque de rétinopathie
du prématuré de type 1 par l'algorithme WINROP®
dans une cohorte du Centre Hospitalier Sud Francilien

Présentée et soutenue publiquement
le 30 mars 2015

Par

PINEL, Alexis

Né le 7 décembre 1984 à Toulouse (31)

Dirigée par Mme Le Docteur Barjol, Amandine

Jury :

M. Le Professeur Bodaghi, Bahram	Président
Mme Le Professeur Cochereau, Isabelle	Membre
M. Le Professeur Biran, Valérie	Membre
M. Le Docteur Caputo, Georges	Membre
Mme Le Docteur Granier, Michelle	Membre
Mme Le Docteur Soudée, Sophie	Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bahram BODAGHI,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier du service d'ophtalmologie du CHU de la Pitié-Salpêtrière,

Coordinateur du DHU « Vision et Handicaps »,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

Je vous remercie également de m'avoir accueilli dans votre service lors de mes premiers pas en ophtalmologie et de m'avoir transmis votre passion pour cette spécialité.

Vous êtes un modèle de rigueur, de savoir et de dynamisme. Je suis très fier de me compter parmi vos élèves.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma reconnaissance et de ma grande admiration.

A Madame le Professeur Valérie BIRAN,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier du service de néonatalogie du CHU Robert Debré,

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce sujet où collaborent pédiatres et ophtalmologistes.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Isabelle COCHEREAU,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier du service d'ophtalmologie du CHU Bichat et de la Fondation
Ophtalmologique Adolphe de Rothschild,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Docteur Amandine BARJOL,

Praticien titulaire du service d'ophtalmologie pédiatrique de la Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild et praticien adjoint du service d'ophtalmologie du CHU Robert Debré,

Merci d'avoir accepté la direction de cette thèse dont tu es à l'initiative.

C'est avec plaisir que j'ai pu apprendre à tes côtés.

Je te remercie pour tes précieux conseils, tes relectures et ta disponibilité. Je suis très heureux de pouvoir à nouveau collaborer prochainement avec toi dans le service.

Reçois dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon amitié.

Au Docteur Michelle GRANIER

Chef de service de néonatalogie du Centre Hospitalier Sud Francilien,

Je vous remercie pour votre aide qui m'a permis de réaliser ce travail. Sans votre collaboration enthousiaste, ce projet n'aurait pas vu le jour.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

J'adresse également mes remerciements à toute votre équipe médicale, paramédicale et aux secrétaires du service de néonatalogie du Centre Hospitalier Sud Francilien. Merci pour leur accueil, pour la rigueur de leur travail et l'efficacité de leur aide.

Au Docteur Georges CAPUTO,

Chef de service d'ophtalmologie pédiatrique de la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

C'est un immense privilège que vous m'accordez en me permettant de poursuivre ma formation à vos côtés. Je suis très fier et honoré de rejoindre votre équipe et de poursuivre ce travail passionnant. J'espère ne jamais décevoir la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Docteur Sophie SOUDEE,

Praticien Hospitalier du service de néonatalogie du CHU Robert Debré,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce sujet commun aux pédiatres et aux ophtalmologistes et vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'espère que nous pourrons collaborer prochainement à la suite de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression des mes sincères remerciements.

A mes maîtres et mes aînés, pour la confiance qu'ils m'ont accordée et leur savoir qu'ils m'ont transmis

Monsieur le Professeur Phuc LE HOANG et son équipe,

Monsieur le Professeur Bahram BODAGHI,

Dr Nathalie CASSOUX,

Dr Christine FARDEAU,

Dr Valérie TOUITOU,

Dr Neil ABI-AYAD,

Dr Laurent LE.

Merci de m'avoir transmis la passion de l'ophtalmologie.

Dr CAPUTO et son équipe,

Dr Florence METGE,

Dr Pascal DUREAU,

Dr Aude AFFORTIT,

Dr François AUDREN,

Dr Catherine EDELSON,

Dr Céline FAURE,

Dr Alexandra GUEZ,

Merci de m'avoir fait découvrir cette spécialité si vaste avec autant de rigueur et d'enthousiasme. Merci pour cette très riche année d'internat à vos côtés.

Dr Elisabeth BODARD-RICKELMAN et son équipe,

Dr Brigitte BEGO, Dr Marlène OSTENDORF, Dr Jean-Claude LE GUILLOUX : Merci pour votre accueil et votre gentillesse.

Dr Vincent PIERRE-KAHN et son équipe,

Dr Bertrand SONIGO,

Beaucoup de souvenirs de cette année 2012 avec vous. Il y a eu un avant, et un après Foch.

A toute l'équipe de l'Hôtel Dieu :

Dr Stéphane BERTIN, merci pour ton exemple et ton humour. J'ai appris à parler aux patients grâce à toi.

Dr Olivier OFFRET, un grand MERCI pour tes enseignements, tes conseils et ton soutien quotidien. Tu m'as fait comprendre ce que c'est d'être chirurgien. Ces moments passés, sont parmi les meilleurs de mon internat.

Merci aussi au Dr Elodie BOUSQUET pour ses encouragements et sa sympathie.

Docteur Frédéric AZAN, merci pour tes conseils, comme je dis toujours.

Dr Matthieu LEHMANN, Dr Pierre-Raphaël ROTHSCHILD, Dr Chadi MEHANNA, quelle énergie !

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe NORDMANN et son équipe, au Dr Raphaël ADAM, au Dr Jad AKESBI, au Dr Thibault RODALLEC, au Dr Clémence VIREVIALLE, au Dr Brivaël LEDU et à l'ensemble du CHNO des Quinze-Vingts : quels talents ! Je vous admire.

A mes cointernes, les moments passés ensemble resteront gravés dans ma mémoire : MERCI Anne-Laure, Patrick, Juliette, Fabiana, mes meilleurs co-internes, je pense très souvent à ces débuts d'internat !

Vincent, merci pour tes conseils et ton enthousiasme. Chrysanthi, merci pour ta bonne humeur ! Maxime, merci pour ton efficacité.

Merci Audrey, je garde beaucoup de très bons moments passés avec toi. J'admire ta manière de s'occuper des souris à l'animalerie !

A Manar, Valérie, Margaux, Ali, Raphaël, Pierre, Lyes, Ora, Benjamin, Manal, Mounia, Armelle, Armelle, Christophe, Laura, Naïma, Anthony, Romain. Quel inventaire !

A Lucie, une amie très chère.

Tu m'as énormément aidé dans ce travail. Merci pour ton aide, ton soutien, tes relectures et tes conseils avisés. Quelles compétences !

A mes amis qui m'ont connu bien avant de devenir docteur : Matthieu, Wissem, Rachid, François, Marjorie, Rebecca, Christine.

Et à ceux qui m'ont aidé à le devenir : Adeline, Ingrid, Névine, Jean-Emmanuel, Emmanuel, Nader.

A mes sous-colleurs d'internat : Alexandre et Julien : on ira loin.

A Anne-Marie et Vahé, merci pour votre aide.

A mes parents qui m'ont soutenu depuis le début,

A ma sœur, Clémence, quelle force !

A mon frère, Nicolas, qui est toujours là pour moi.

A ma première année d'internat à St Antoine et à Versailles sans quoi ma vie ne serait pas celle d'aujourd'hui. Elle paraît déjà si loin. Jessica le sait très bien. Quel chemin parcouru depuis !

A Jessica, la femme de ma vie. Merci de me soutenir à tous les moments, à toutes les étapes. C'est quoi notre prochain projet ?

A Arthur et Léopold, un miracle tous les deux.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIERES	15
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	18
TABLE DES TABLEAUX	19
1. INTRODUCTION.....	20
1.1 GENERALITES SUR LA RETINOPATHIE DES PREMATURES.....	21
1.1.1 PHYSIOPATHOLOGIE	21
1.1.1.1 Développement vasculaire rétinien normal.....	21
1.1.1.2 Angiogenèse et rétinopathie du prématuré.....	22
1.1.1.3 Modèles animaux	24
1.1.1.4 Facteurs de risque de la rétinopathie du prématuré.....	25
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES.....	26
1.1.3 CLASSIFICATIONS DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES.....	27
1.1.3.1 Classification clinique	27
1.1.3.2 Classification topographique.....	28
1.1.3.3 Classification pronostique	29
1.1.4 TRAITEMENT DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES ET PREVENTION DU DECOLLEMENT DE RETINE.....	30
1.1.4.1 Notion de stade seuil	30
1.1.4.2 Le traitement historique : la cryothérapie	30
1.1.4.3 Le traitement actuel : la photocoagulation laser.....	31
1.1.4.4 Le stade pré-seuil	32
1.1.4.5 Traitements généraux	33
1.1.4.6 Anti-VEGF	33
1.1.4.7 Traitement chirurgical : vitrectomie et cerclage	34
1.1.5 RESULTATS ANATOMIQUES ET PRONOSTIC VISUEL	35
1.1.6 LA MALVOYANCE LIEE A LA PREMATURITE	35
1.2 LE DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES	36
1.2.1 RECOMMANDATIONS DU DEPISTAGE DE LA ROP EN FRANCE	36
1.2.2 LES CONTRAINTES LIEES AU DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES.....	37
1.2.3 LA MODIFICATION DES RECOMMANDATIONS PERMETTRAIT DE DIMINUER LE NOMBRE D'ENFANTS A DEPISTER	38
1.2.4 INTERET DE L'UTILISATION DE LA CAMERA RETCAM® EN TELEMEDECINE POUR LE DEPISTAGE DE LA ROP	39
1.2.5 DEPISTAGE DE LA ROP A L'AIDE DE L'ALGORITHME WINROP®	41

<u>2. PARTIE EXPERIMENTALE: EVALUATION DU DEPISTAGE D'ENFANTS A RISQUE DE RETINOPATHIE DU PREMATURE DE TYPE 1 PAR L'ALGORITHME WINROP®</u>	45
2.1 OBJECTIFS	46
2.2 PATIENTS ET METHODES	46
2.2.1 PATIENTS	46
2.2.2 METHODES	47
2.2.3 STATISTIQUES	48
2.2.4 ETHIQUE.....	48
2.3 RESULTATS	49
2.3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	49
2.3.2 LE DEPISTAGE DE LA ROP PAR RETCAM®	52
2.3.3 DEPISTAGE DES ENFANTS A RISQUE DE ROP DE TYPE 1 PAR L'ALGORITHME WINROP® 54	
2.3.4 WINROP® IDENTIFIE LES ENFANTS A RISQUE DE ROP DE TYPE 1 AVEC UNE SENSIBILITE DE 85,7% ET UNE VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE DE 98%.....	56
2.3.5 CARACTERISTIQUES DES ENFANTS ATTEINTS DE ROP	59
2.3.6 UN CAS DE FAUX NEGATIF : UN ENFANT TRAITE POUR ROP DE TYPE 1 N'A PAS ETE DEPISTE PAR WINROP®.....	60
2.3.7 ANALYSE DES CAS DE FAUX POSITIFS DE ROP DE TYPE 1 DEPISTES PAR WINROP®	62
2.3.8 WINROP® ENVOIE UN SIGNAL PRECOCE SI L'ENFANT EST A RISQUE DE ROP DE TYPE 1 ET PEUT PERMETTRE DE DIMINUER LE NOMBRE DE FOND D'YEUX DE DEPISTAGE.....	65
<u>DISCUSSION</u>	68
<u>CONCLUSION</u>	84
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	86
<u>ABREVIATIONS ET ACRONYMES</u>	100
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	102
<u>RESUME</u>	104

Table des illustrations

Figure 1: Physiopathologie de la rétinopathie des prématurés : évolution en deux phases	23
Figure 2 : Evolution dans le temps de la réponse vasculaire rétinienne à l'hyperoxie.....	24
Figure 3 : Stades de la rétinopathie des prématurés	28
Figure 4 : Classification topographique de la rétinopathie des prématurés	28
Figure 5 : Comparaison entre une rétine normale et un stade "plus"	29
Figure 6 : Aspect de la rétine après photocoagulation laser.....	31
Figure 7 : Retcam® utilisée pour le dépistage de la ROP	40
Figure 8 : Page d'accueil du site de l'université de Gothenburg qui permet d'accéder au logiciel WINROP®	41
Figure 9 : Logiciel en ligne WINROP® : captures d'écran.....	43
Figure 10 : Diagramme d'inclusion des patients	49
Figure 11: Diagramme des résultats de dépistage des enfants à risque de ROP par WINROP®.	57
Figure 12 : Rétinophotos Retcam de Jumeau 1 atteint de ROP type 1 non dépisté par WINROP®	61
Figure 13 : Comparaison de la date de l'alarme "High risk" entre le groupe des vrais positifs et des faux positifs.....	64
Figure 14: Répartition de la population en fonction des délais entre l'alarme	67
Figure 15 : Valeurs prédictives positives et négatives de WINROP® en fonction de la prévalence de la ROP	73
Figure 16: Courbes de poids des enfants Jumeau 1 et Jumeau 2	78
Figure 17 : Feuille de calcul Excel de ROPScore [105]	80
Figure 18 : Nomogramme de détermination du risque de ROP sévère de l'étude CHOP ROP [107].....	81

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de la rétinopathie des prématurés	27
Tableau 2 : Indications thérapeutiques dans la rétinopathie des prématurés	32
Tableau 3: Caractéristiques de la population étudiée.....	51
Tableau 4: Caractéristiques cliniques des enfants atteints de ROP.....	53
Tableau 5 : Caractéristiques des enfants en fonction du statut WINROP®.....	55
Tableau 6 : Tableau de contingence avec calculs de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative de WINROP® pour identifier la ROP de type 1	58
Tableau 7 : Alarme WINROP® en fonction du stade de ROP et de la prise en charge	59
Tableau 8 : Caractéristiques de l'enfant qui a développé une ROP de type 1 dans le groupe « Low risk ».....	61
Tableau 9 : Caractéristiques de patients faux positifs et vrais négatifs du test WINROP®	63
Tableau 10 : Délais et nombre de fond d'yeux réalisés dans les 2 groupes «High risk» et «Low risk».....	66
Tableau 11 : Etudes publiées évaluant l'algorithme WINROP® pour prédire le risque de rétinopathie sévère du prématuré	71

Introduction

1.1 Généralités sur la rétinopathie des prématurés

La rétinopathie des prématurés (Retinopathy Of Prematurity : ROP) est une des causes principales de déficience visuelle évitable de l'enfant (1,2). Elle a été décrite en 1942 sous sa forme évoluée appelée fibroplasie rétrolentale chez des enfants nés prématurément qui présentaient un comportement de cécité vers l'âge de 4 à 6 mois (3). Il s'agissait de formes sévères avec décollement de rétine total rétracté en arrière du cristallin. Le rôle de l'oxygénothérapie a été suspecté dans les années 1950 lorsque son usage sans restriction a conduit à une épidémie de ROP (4). Ensuite, l'utilisation restreinte de l'oxygénothérapie (objectif de saturation 60-70%) a été associée à une surmortalité (5). Les études récentes ont montré qu'un niveau de saturation en oxygène entre 90 et 95% permettait de diminuer la morbi-mortalité avec un taux acceptable de ROP (6-8).

1.1.1 Physiopathologie

La ROP correspond à une interruption du développement vasculaire et neuronal rétinien chez l'enfant prématuré avec mise en place de mécanismes compensatoires pathologiques aboutissant à une vascularisation aberrante de la rétine (9). Les proliférations néovasculaires évoluent vers le décollement de rétine tractionnel et la fibroplasie rétrolentale responsables de cécité.

1.1.1.1 Développement vasculaire rétinien normal

Le développement vasculaire rétinien débute vers la quinzième semaine d'aménorrhée (SA) et progresse de façon centrifuge de la papille vers la périphérie rétinienne (10). La vascularisation rétinienne est compétente à 36 SA pour la rétine nasale et à 40 SA pour la rétine temporale. En cas de naissance prématurée, la croissance vasculaire rétinienne est incomplète et sa progression est altérée par de nombreux paramètres dont le taux d'oxygénation tissulaire.

1.1.1.2 Angiogenèse et rétinopathie du prématuré

La ROP se développe en deux phases (9,11). La première phase est ischémique, déclenchée par l'arrêt du développement capillaire rétinien et une dégénérescence des vaisseaux existants. La vascularisation rétinienne est inhibée par l'hyperoxie, la suppression des nutriments et des facteurs de croissance fournis par la mère in-utero. La croissance vasculaire s'arrête et les besoins métaboliques augmentent réalisant une hypoxie rétinienne.

La deuxième phase est néovasculaire favorisée par des facteurs oxygène-dépendants et des facteurs indépendants de l'oxygène (figure 1) (12).

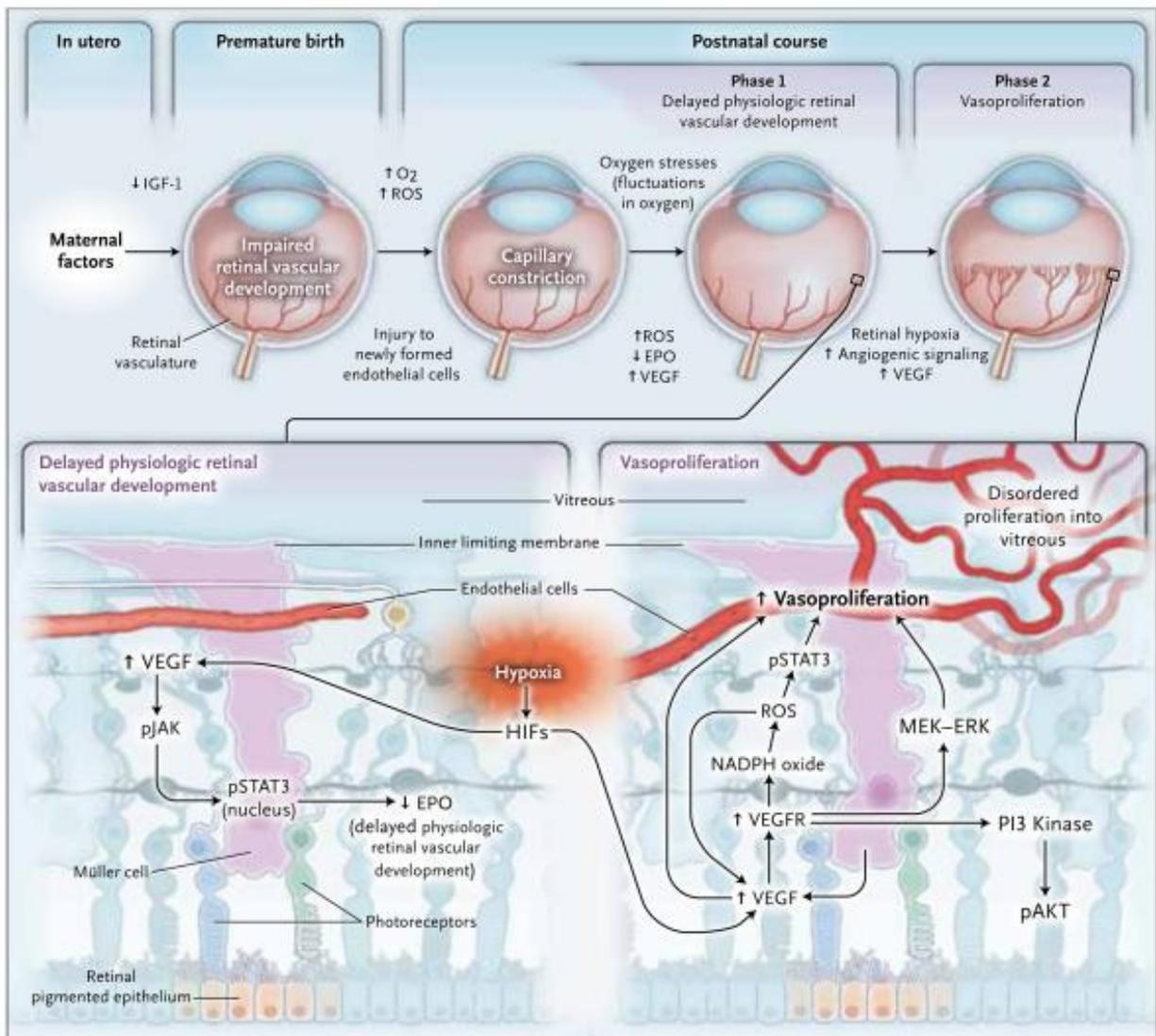
Les facteurs oxygène-dépendants comprennent les lésions induites par le stress oxydant et nitro-oxydant (13). En réponse à l'état d'hypoxie rétinienne, le facteur de transcription HIF-1 α régulé par l'oxygène est stabilisé, ce qui active la sécrétion de facteurs de croissance tels que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et l'érythropoïétine (EPO) qui stimulent la néovascularisation rétinienne.

Les facteurs indépendants de l'oxygène sont liés à la croissance et sont principalement dus à un déficit en hormones de croissance comme l'IGF-1. Chez le prématuré, le taux d'IGF-1 sérique chute par la perte de l'apport maternel et la faible production endogène (14). Or l'IGF-1 joue un rôle important dans la croissance vasculaire induite par le VEGF. Le faible taux d'IGF-1 empêche le développement des vaisseaux rétiniens associé à une hypoxie et une accumulation de VEGF localisée. Avec la croissance et l'augmentation de l'âge, la production endogène d'IGF-1 s'élève ce qui permet au VEGF de produire son effet prolifératif néovasculaire (14). Le taux d'IGF-1 peut aussi être altéré par un stress, une infection ou la faim (15). Certaines études in vivo ont aussi mis en évidence un rôle de la glycémie dans l'aggravation de l'ischémie rétinienne par le biais de l'inflammation microgliale intrarétinienne (16).

Figure 1: Physiopathologie de la rétinopathie des prématurés : évolution en deux phases

by Hartnett *et al*, NEJM, 2012 (12)

Lors de la naissance prématurée, le développement vasculaire rétinien est retardé, aboutissant à une périphérie rétinienne avasculaire (phase 1 ischémique), Ensuite la prolifération vasculaire dans le vitré apparaît à la jonction entre la rétine vascularisée et la rétine non vascularisée (phase 2 néovasculaire).

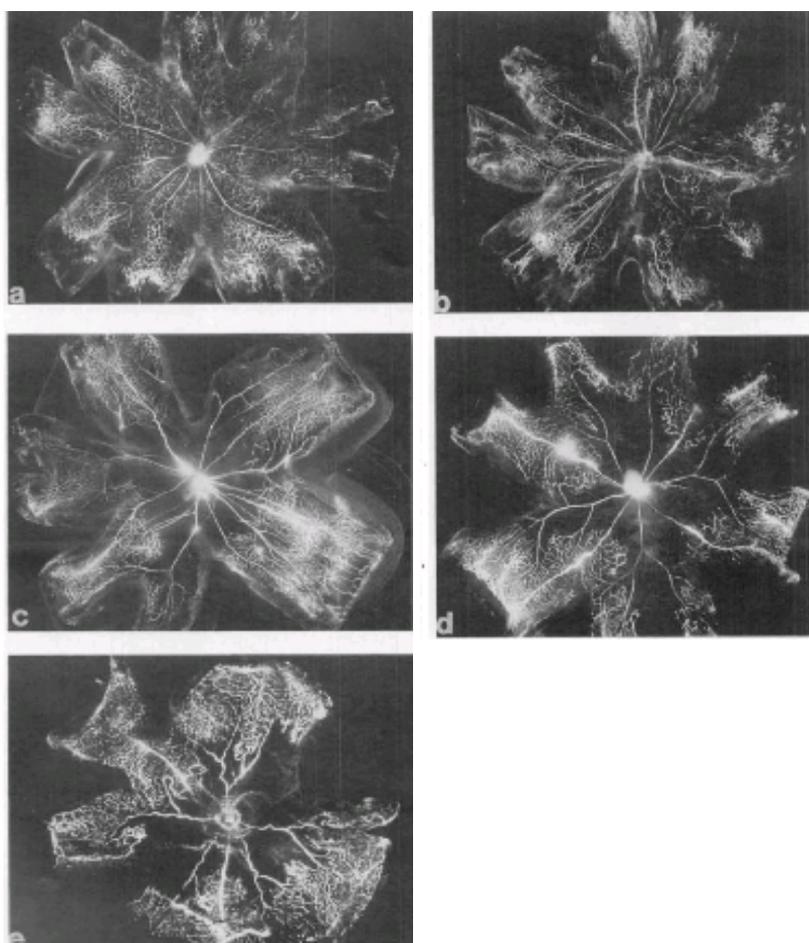


1.1.1.3 Modèles animaux

Il n'est pas possible d'étudier directement les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu dans une rétine d'enfant prématuré. Pour pallier cela, plusieurs modèles animaux permettent de mettre en évidence les mécanismes physiopathologiques de la ROP car les souris, les rats et les chats ont une vascularisation rétinienne incomplète à la naissance comme les enfants prématurés. La vascularisation rétinienne se complète en postnatal chez ces animaux. Le modèle murin OIR « Oxygen-Induced Retinopathy » décrit par LE Smith *et al* en 1994 (17) mieux comprendre la physiopathologie de la ROP. Il montre que l'exposition séquentielle de rats nouveau-nés à 75% d'oxygène pendant 5 jours puis à l'air ambiant favorise la prolifération néovasculaire à la jonction de la rétine vascularisée et de la rétine avasculaire (figure 2). Cette néovascularisation est favorisée par les facteurs de croissance induits par l'hyperoxie (VEGF et EPO notamment) (10).

Figure 2 : Evolution dans le temps de la réponse vasculaire rétinienne à l'hyperoxie

Montage à plat de rétine de souris, avec perfusion de fluorescéine-dextran, d'après LE Smith, IOVS, 1994 (17)
A : rétine normale à P7 (7 jours de vie), on observe les zones périphériques avasculaires,
B : rétine à P7 après 8 h d'hyperoxie, on remarque la diminution de la perfusion centrale,
C : rétine à P7 après 24 h d'hyperoxie, diminution plus marquée de la perfusion centrale,
D : rétine à P12 après 5 jours d'hyperoxie, diminution plus importante de la perfusion centrale,
E : rétine à P14 après 5 jours d'hyperoxie, suivie par 2 jours en air ambiant : apparition d'une tortuosité et de dilatations vasculaires avec la persistance d'un non perfusion centrale.



1.1.1.4 Facteurs de risque de la rétinopathie du prématuré

Il existe des facteurs de risque de ROP qui sont modifiables et non modifiables. En effet, le petit poids de naissance (inférieur à 1500g), l'âge gestationnel (inférieur à 32 SA) sont des facteurs de risque majeurs de ROP non modifiables (18).

Le principal facteur de risque modifiable est le taux d'oxygénothérapie permettant de limiter le risque de ROP tout en maintenant la survie. La gestion de cet équilibre entre un niveau élevé d'oxygénothérapie dans la période postnatale précoce pour favoriser la survie de l'enfant et un taux faible d'oxygène pour prévenir l'apparition d'une ROP est délicate. Les études SUPPORT et BOOST II ont tenté de répondre à cette question. L'étude SUPPORT a montré que le groupe d'enfants avec une cible d'oxygénothérapie élevée (SaO₂ 91-95%) avait un taux de mortalité plus faible (16% contre 20%) et une proportion de ROP plus élevée (18% contre 9%) que le groupe avec une cible d'oxygénothérapie plus faible (SaO₂ 85-89%) (8). L'étude BOOST II a montré qu'en visant une saturation en oxygène inférieure à 90% chez les grands prématurés (avant 28 SA), on diminuait le taux de ROP au prix d'une augmentation de la mortalité à 36 SA. Un objectif de saturation en oxygène supérieur à 90% est donc nécessaire chez ces enfants (7).

Les autres facteurs de risques modifiables mis en évidence sont : la faible prise de poids postnatale et le taux faible d'IGF-1 (19). Ces facteurs de risques ont été la base de l'élaboration du logiciel WINROP® (Weight, IGF-1, Neonatal Retinopathy of Prematurity) pour le dépistage des enfants à risque de ROP de type 1.

Les faibles apports alimentaires et les apports nutritionnels du prématuré sont des facteurs de risque important de survenue d'une ROP. En effet, il est démontré chez l'animal un rôle de l'apport en acide gras oméga-3 polyinsaturés pour réduire l'angiogenèse pathologique (20).

Le déséquilibre métabolique est également un facteur de risque de ROP. L'hyperglycémie est fréquente dans les premières semaines de vie (21) et nécessite parfois un traitement par insuline. L'hyperglycémie est fortement corrélée au développement d'une ROP et de son mauvais pronostic anatomique et fonctionnel (22).

Les autres facteurs de risque mis en évidence sont : la grossesse multiple, la septicémie, la dysplasie broncho-pulmonaire, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, les complications neurologiques (hémorragie intraventriculaire) et des facteurs ethnico-génétiques (23)

1.1.2 Epidémiologie de la rétinopathie des prématurés

La prématurité touche 10% des naissances dans le monde (avant 37 SA) (24). La naissance prématurée est la cause la plus fréquente de mortalité néonatale et la deuxième cause de mortalité de l'enfant de moins de 5 ans (25).

On estime qu'environ 50 000 enfants souffrent de cécité liée à la rétinopathie des prématurés (26). Les études épidémiologiques retrouvent entre 10 à 37% de cécité chez les enfants prématurés. Les causes sont multiples, dont la ROP et la cécité d'origine corticale (27). Il est difficile de comparer l'incidence de la ROP à partir des études publiées car le taux varie substantiellement selon la méthodologie de l'étude, l'âge gestationnel d'inclusion, le taux de survie et les traitements mis en place. L'incidence de la ROP est très variable : environ 60% en France à près de 90 % aux USA chez les prématurés de moins de 27 SA tous stades confondus. Les formes sévères touchent de 10 à 45% des moins de 27 SA. On estime que 10 à 17 % des enfants prématurés de moins de 32 SA reçoivent un traitement pour ROP dans les pays industrialisés (28).

La ROP est désormais de plus en plus fréquente dans les pays émergents tels que l'Inde et la Chine du fait de la meilleure survie des prématurés. On estime que deux tiers des enfants malvoyants à la suite d'une ROP sont issus de pays en voie de développement (26). La ROP est responsable de 6 à 18% de cécité légale dans les pays industrialisés alors qu'elle en représente jusqu'à 39% dans les pays en voie de développement (29).

Les progrès de la réanimation néonatale ont permis de réduire considérablement l'atteinte rétinienne. L'utilisation des corticoïdes chez la mère dans les cas de menace d'accouchement prématuré qui accélèrent la maturation pulmonaire et l'utilisation de surfactant chez l'enfant sont des aspects majeurs de ces progrès. Toutefois, la meilleure survie des enfants de faible poids de naissance (inférieur à 1000 g) qui sont plus fréquemment atteints de rétinopathie des prématurés, explique la faible évolution du taux des stades 1 à 3 au cours du temps.

Le taux de ROP augmente dans les pays en développement car les prématurés sont exposés à des facteurs de risque qui sont dans une large mesure, mieux contrôlés dans les pays développés (26).

1.1.3 Classifications de la rétinopathie des prématurés

La classification de la ROP est nécessaire pour standardiser la prise en charge diagnostique, thérapeutique et pronostique. Elle permet surtout de définir les stades à haut risque de progression vers la cécité (30,31).

1.1.3.1 Classification clinique

La ROP est une pathologie du développement vasculaire rétinien qui évolue en 5 stades cliniques. Le stade 1 est caractérisé par l'apparition d'une ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée. Le stade 2 est caractérisé par la présence d'une néovascularisation intrarétinienne prenant l'aspect d'un bourrelet au niveau de la ligne de démarcation. Les stades 1 et 2 correspondent à des formes modérées de ROP et l'évolution se fait vers la régression dans 80 à 90% des cas avec une poursuite du développement capillaire rétinien et une vascularisation complète avant 44 SA. A l'inverse, la rétinopathie peut évoluer vers le stade 3 qui correspond à l'apparition d'une néovascularisation extrarétinienne.

Le stade « plus » encore appelé « plus disease » correspond aux formes plus actives, avec des artères tortueuses et des veines dilatées. En l'absence de traitement, ces formes évoluent dans 50% des cas vers un décollement de rétine tractionnel et la cécité (stade 4a, si décollement de rétine partiel sans atteinte maculaire, stade 4b si atteinte maculaire, et stade 5 si décollement de rétine total). Certaines formes particulièrement agressives postérieures (AP-ROP) peuvent évoluer vers le stade 5 en quelques jours (tableau 1, figure 3).

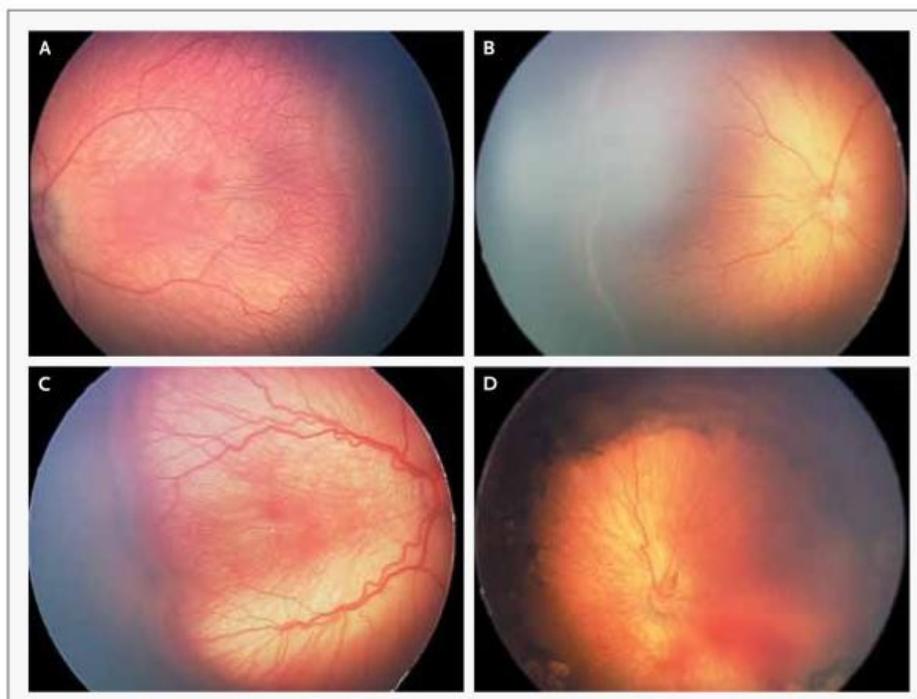
Tableau 1 : Classification de la rétinopathie des prématurés

Stade 1	Ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée
Stade 2	Bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation
Stade 3	Prolifération ou néovascularisation fibro-vasculaire extrarétinienne
Stade 4	Décollement partiel de la rétine
Stade 5	Décollement total de la rétine
Maladie « pré-plus »	Plus de tortuosité vasculaire que la normale, mais insuffisante pour poser un diagnostic de maladie plus
Maladie « plus »	Dilatation et tortuosité vasculaire artérielle d'au moins deux quadrants de l'œil

Figure 3 : Stades de la rétinopathie des prématurés

Exemples en zone 2 by Hartnett *et al*, NEJM, décembre 2012

- A : Ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avasculaire et la rétine vascularisée (stade 1)
- B : Bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation entre la rétine vascularisée et la rétine avasculaire (stade 2)
- C : Bourrelet avec néovascularisation fibro-vasculaire extrarétinienne (stade 3)
- D : Décollement de rétine localisé (stade 4 A)

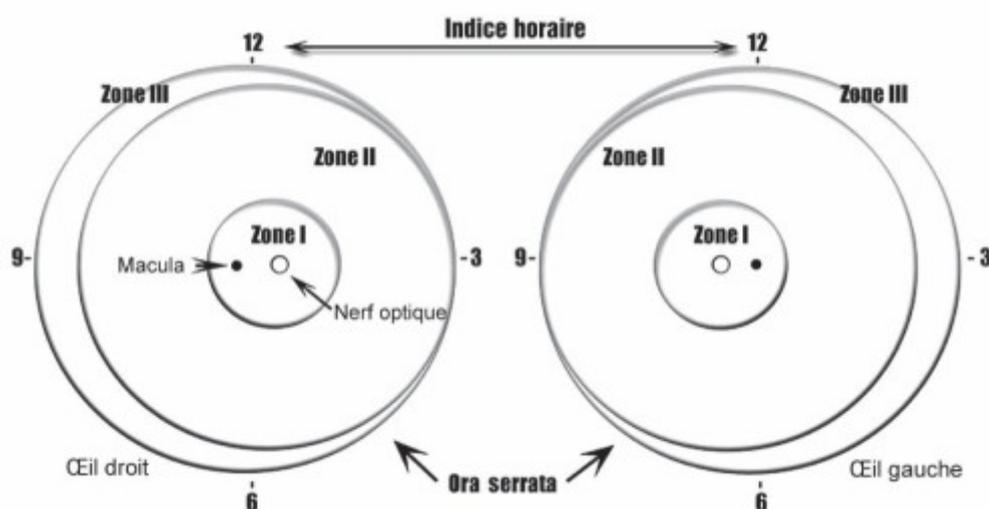


1.1.3.2 Classification topographique

La localisation des lésions rétinienne est classée en trois zones : la zone I définie par un cercle centré sur la papille, dont le rayon est le double de la distance inter-papillo-maculaire ; la zone II correspond à un cercle s'étendant jusqu'à l'ora serrata nasale ; la zone III représente la périphérie temporelle (figure 4) (30).

Figure 4 : Classification topographique de la rétinopathie des prématurés

By International classification of retinopathy of prematurity, 1984 (30).



1.1.3.3 Classification pronostique

Les stades 1 et 2 sont des stades modérés qui régressent spontanément. Dans le stade 3, la néovascularisation extrarétinienne peut devenir plus sévère et évoluer vers un stade 4 ou 5 (détachement de rétine total) conduisant à la cécité. La présence de dilatations vasculaires augmentées et d'une tortuosité des vaisseaux au pôle postérieur sur au moins deux quadrants de la papille constitue le stade « plus » qui est un signe d'évolution péjoratif (figure 5).

Les investigateurs de l'étude "Early Treatment for Retinopathy of Prematurity" (ETROP) ont reclassé les ROP en 2 types en fonction du risque d'évolution défavorable: le type 1 qui nécessite un traitement, et le type 2 qui nécessite un suivi rapproché (32).

La ROP type 1 comprend les ROP avec atteinte :

- en zone I, quel que soit le stade avec un stade « plus »,
- en zone I, stade 3 avec ou sans stade « plus »
- en zone II, stade 2 ou 3 avec stade « plus ».

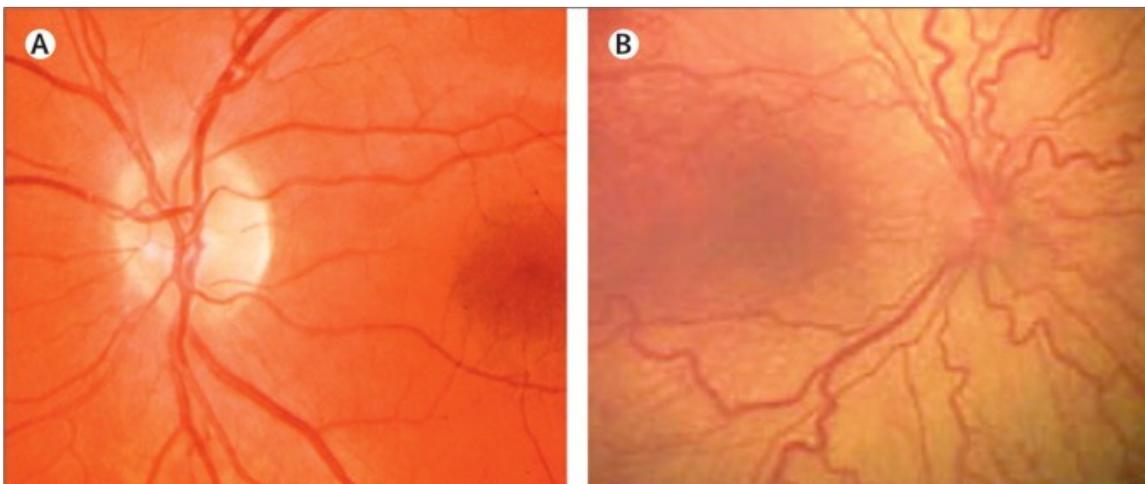
La ROP de type 2 comprend les ROP avec atteinte :

- en zone I, stade 1 ou 2 sans stade « plus »
- en zone II, stade 3 sans stade « plus ».

Le type 1 comprend aussi les formes agressives de rétinopathie chez les enfants avec un poids de naissance extrêmement faible (rétinopathie du prématuré agressive postérieure ou AP-ROP) qui implique une activité néovasculaire centrale associée à un stade « plus » (31).

Figure 5 : Comparaison entre une rétine normale et un stade "plus"

Le stade « plus » (B) est caractérisé par des dilatations veineuses, une augmentation de la tortuosité artérielle des vaisseaux postérieurs par rapport à une rétine normale (A) (d'après la classification internationale de la ROP, 1984, révisée en 2005 (31,33))



1.1.4 Traitement de la rétinopathie des prématurés et prévention du décollement de rétine

La prévention du décollement de rétine passe par un dépistage des formes précoces de la maladie justifiant un traitement. Le principe du traitement est de détruire les zones rétiniennes ischémiques, afin de faire régresser les néovaisseaux extra rétiniens et supprimer leurs complications tractionnelles.

1.1.4.1 Notion de stade seuil

L'étude CRYO-ROP, dont les premiers résultats ont été publiés en 1988 puis en 1990, a permis de définir le stade seuil de la ROP à partir d'une population de 4099 prématurés de moins de 1251 grammes (g) et de moins de 32 SA (34,35). Ce seuil a été défini comme correspondant au stade où la probabilité d'évolution défavorable de la maladie est de 50% : il s'agit du stade 3 sur cinq méridiens contigus ou huit non contigus, associé à un stade « plus ».

1.1.4.2 Le traitement historique : la cryothérapie

La photocoagulation à l'arc xénon a été le premier traitement proposé en 1968 (36), suivi par la cryothérapie, largement étudiée au cours des décennies suivantes. Elle fut proposée en 1972, mais le doute sur son efficacité a subsisté jusqu'à la publication des premiers résultats de l'étude CRYO-ROP en 1988 (34). Dans cette étude, un œil était sélectionné de façon aléatoire pour être traité par cryothérapie « pendant que l'autre œil continuait son évolution naturelle et servait de contrôle ». L'étude CRYO-ROP a montré qu'à 1 an, 50% des yeux contrôles évoluaient de façon péjorative (décollement de rétine du pôle postérieur ou plus étendu) contre 25% des yeux traités par cryothérapie. Les résultats fonctionnels montraient également à 5 ans que 45% des yeux non traités avec une acuité visuelle <20/200 contre 26% des yeux traités et une diminution de 17% des cas de cécité à 10 ans. Mais la proportion de patients efficacement traités par cryothérapie et présentant une acuité visuelle supérieure à 20/40 reste faible dans les différentes études, ce qui souligne les limites de ce traitement.

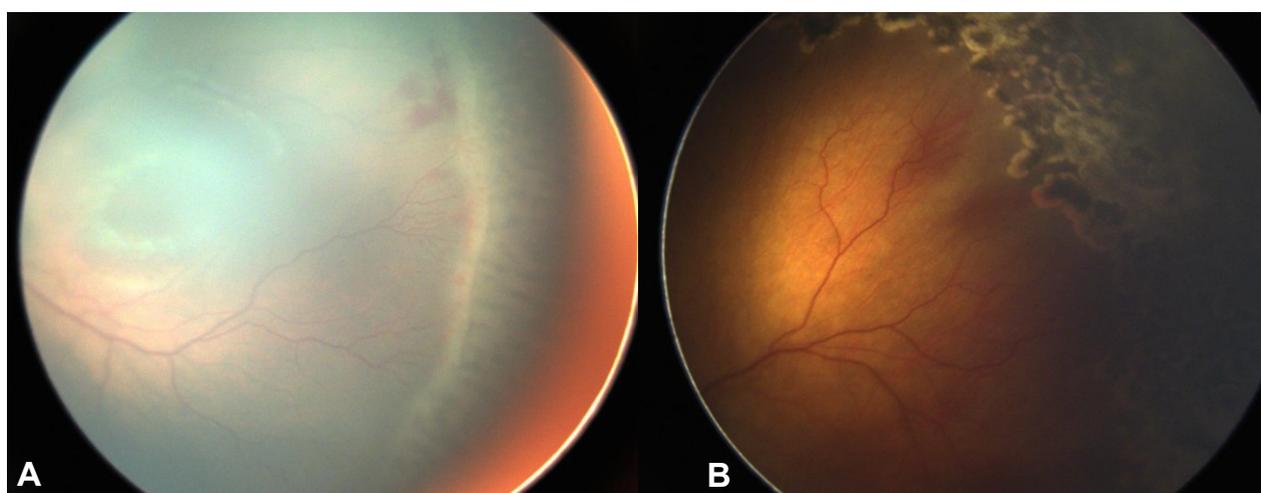
1.1.4.3 Le traitement actuel : la photocoagulation laser

La photocoagulation laser est devenue ensuite le traitement de référence. Elle permet de détruire les zones de rétine ischémique et de stopper la néovascularisation en inhibant la sécrétion de VEGF induite par l'ischémie. Elle est réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale par un ophtalmologiste entraîné. Le laser laisse des impacts blancs qui se pigmenteront en 2 à 3 semaines. Un contrôle du fond d'œil est nécessaire après laser afin de vérifier la régression du bourrelet et/ou du stade « plus ». Celui-ci peut persister plusieurs semaines après traitement (figure 6).

Le traitement par laser est mieux toléré que la cryothérapie, induit moins de myopie secondaire (15% après laser contre 47% après cryo-application) (37) et donne des résultats fonctionnels supérieurs à la cryothérapie. Cette efficacité est notamment observée dans les rétinopathies postérieures touchant la zone 1 et sans bourrelet, classiquement de pronostic plus réservé de par leur potentiel évolutif. Son efficacité est telle que seules quelques études randomisées de faible effectif ont été nécessaires à affirmer sa supériorité, en particulier en termes de tolérance, par rapport à la cryo-application (38,39). La rétinopathie régresse dans 85 à 90% des yeux traités et une acuité visuelle supérieure à 20/40 est observée dans plus de 70% des cas (40,41).

Figure 6 : Aspect de la rétine après photocoagulation laser

A : aspect blanc post laser immédiat, B : aspect pigmenté cicatriciel du laser
(Clichés : Dr Caputo)



1.1.4.4 Le stade pré-seuil

L'efficacité du traitement laser de la ROP au stade seuil a conduit certains auteurs à proposer un traitement plus précoce basé sur la définition d'un stade pré-seuil. L'étude ETROP publiée en 2003 a défini le stade pré-seuil type 1 (encore appelé type 1) avec indication de traitement par photocoagulation laser : rétinopathie de stade « plus » ou stade 3 en zone I, ou rétinopathie de stade 2 « plus » ou 3 « plus » en zone II. Dans ce cas, le risque d'évolution vers une rétinopathie sévère est supérieur à 15% et justifie le traitement laser (32,42). L'étude ETROP montre qu'un traitement précoce au stade pré-seuil type 1 permet de réduire significativement le taux d'échec anatomique à 6 ans de 15,2% à 8,9%. Le stade pré-seuil type 2 (encore appelé type 2) justifie une surveillance rapprochée bihebdomadaire (tableau 2).

Tableau 2 : Indications thérapeutiques dans la rétinopathie des prématurés

Stade pré-seuil type 1 ou ROP type 1 : traitement par photocoagulation laser
Tout stade « plus » en zone I
Stade 3 en zone I
Stade 2 ou 3 ET stade « plus » en zone II
Stade pré-seuil type 2 ou ROP type 2 : Surveillance bihebdomadaire et laser si évolution vers type 1
Stade 1 ou 2 sans stade « plus » en zone I
Stade 3 sans stade « plus » en zone II

1.1.4.5 Traitements généraux

De nombreuses études ont infirmé le rôle de certains facteurs ou adjuvants proposés. La vitamine E par son rôle antioxydant diminue le taux de rétinopathie de stade 3 « plus » au prix d'une augmentation du risque de sepsis et d'entérocolite ulcéro-nécrosante (43).

En théorie, l'oxygénothérapie dans la phase 2 néovasculaire de la ROP pourrait diminuer les concentrations élevées de facteurs de croissances tels que le VEGF, responsables des proliférations néovasculaires. L'étude randomisée STOP-ROP publiée en 2000 n'a rapporté aucune modification de la progression de la ROP stade seuil vers la maladie proliférante après avoir augmenté la saturation en oxygène de 96 à 99% par rapport au niveau conventionnel de 89 à 94% pendant au moins deux semaines(44). Cette hyper oxygénothérapie n'avait pas non plus réduit le nombre d'enfants nécessitant un traitement.

1.1.4.6 Anti-VEGF

Le rôle des facteurs angiogéniques, notamment du VEGF sécrété par la rétine ischémique est primordial dans la physiopathologie de la maladie. Les anti-VEGF sont une famille d'anticorps monoclonaux qui inhibent spécifiquement le VEGF. Le bevacizumab est utilisé dans les formes agressives postérieures (AP-ROP, stade « plus » marqué sans réel bourrelet) ou dans les rétinopathies en zone I afin de différer le laser et d'augmenter la surface de rétine vascularisée. Une seule étude randomisée est disponible, qui a montré l'efficacité à court terme des anti-VEGF comparés au laser dans les stades avec forte activité angiogénique (stade « plus ») (45). Le principal intérêt des anti-VEGF, par rapport à la photocoagulation laser, est la facilité de mise en œuvre d'une part (injection possible au lit du malade), et la poursuite de la croissance vasculaire après l'injection, permettant ainsi d'accroître la surface de rétine utile. Cependant, des récives tardives nécessitant un traitement sont décrites jusqu'à un âge de 69 SA (35 semaines après l'injection) (46), une surveillance rapprochée et prolongée pendant les mois qui suivent l'injection est donc nécessaire. Un complément par photocoagulation laser est souvent requis. Les effets à long terme sont encore mal évalués, notamment sur les développements pulmonaire et cérébral, dans lesquels le VEGF est impliqué (45).

1.1.4.7 Traitement chirurgical : vitrectomie et cerclage

La vitrectomie est réservée aux stades avec décollement de rétine, partiel ou total (stades 4a, 4b et 5). Elle permet de lever les tractions s'exerçant sur la rétine, ce que le laser ne peut pas faire. Une photocoagulation laser préalable, ou une injection intravitréenne d'anti-VEGF peut être souhaitable afin de préparer au mieux l'intervention (47). Cependant, l'injection intravitréenne d'anti-VEGF favorise la rétraction des néovaisseaux et doit être suivie rapidement par la vitrectomie (dans les 7 jours idéalement).

L'avantage de la vitrectomie est de diminuer la charge intraoculaire en facteurs angiogéniques. Le cristallin sera conservé dans la mesure du possible afin de ne pas grever le pronostic visuel par une aphakie fortement amblyogène (48). La chirurgie est délicate en raison du risque hémorragique en phase hyper aiguë. Les résultats sont d'autant meilleurs qu'il s'agit d'une rétinopathie peu active essentiellement fibreuse après évolution d'une photocoagulation rétinienne incomplète.

Le cerclage consiste à placer une bande de silicone à l'équateur du globe afin de limiter les tractions vitréo-rétiniennes. Il a pour intérêt d'être moins agressif que la vitrectomie car il s'agit d'une chirurgie par voie externe sans effraction du globe oculaire. Le cristallin est donc préservé. Il devra cependant être sectionné entre 6 et 12 mois après sa mise en place afin d'éviter le développement d'une myopie secondaire.

Actuellement, le cerclage est délaissé au profit de la vitrectomie, avec ou sans conservation du cristallin (49).

1.1.5 Résultats anatomiques et pronostic visuel

La plupart des connaissances concernant le pronostic des enfants atteints de ROP provient des études CRYO-ROP et ETROP (32,50). Les formes sévères de ROP aboutissent souvent à une déficience visuelle à long terme avec cécité dans les cas les plus sévères. Dans les stades 4a, la rétine peut être réappliquée dans près de 90% des cas et environ 75% des patients ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 2,5/10 si le cristallin a pu être conservé. En revanche, pour les stades 4b et 5, seule la macula peut parfois être aplanie et, quel que soit le résultat anatomique, l'acuité visuelle reste très médiocre dans la majorité des cas (51). Dans les ROP où seul le traitement laser a été requis, le pronostic anatomique est bon puisque, après un suivi moyen de 33 mois, 92% des enfants ont une rétine à plat et 70 % ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10(51). Sans traitement, les formes de ROP non prolifératives régressent mais sont aussi associées à un risque de malvoyance.

1.1.6 La malvoyance liée à la prématurité

Les enfants nés prématurés ont un risque de malvoyance plus élevé qu'un enfant né à terme. En effet, les complications neurologiques telles que la leucomalacie périventriculaire, l'hémorragie intra ou périventriculaire, ou l'atrophie optique secondaire à une hydrocéphalie, s'ajoutent à la prématurité qui prive le système neuro-visuel de l'environnement intra-utérin nécessaire à sa maturation. Ces complications sont responsables d'une cécité corticale.

Outre les complications liées à la ROP, on observe une prévalence importante de troubles réfractifs à type de myopie chez les enfants traités par photocoagulation laser (52,53). La prématurité est aussi un facteur de risque d'hypermétropie et d'astigmatisme.

La prématurité est un des facteurs de risque les plus communs de strabisme dans la population (54). Celui-ci est retrouvé chez 13,5% des enfants atteints nés à moins de 1500 g et jusqu'à 50% des enfants atteints de ROP sévères(55). Par ailleurs, 80% des enfants aux antécédents de ROP sévères développent un strabisme dans les 6 premières années de vie (55).

La malvoyance des enfants prématurés est aussi liée à des atteintes de la fonction visuelle par l'amblyopie (52), l'altération de la vision du relief, l'altération de la vision des contrastes, l'altération du champ visuel (liée aux lésions rétinienne et aux complications neurologiques) (56), et des anomalies de la vision des couleurs.

Avec ou sans traitement, les troubles réfractifs ainsi que les strabismes sont plus fréquents au décours d'une ROP que dans la population générale. Un suivi ophtalmologique rapproché et prolongé est donc nécessaire.

1.2 Le dépistage de la rétinopathie des prématurés

L'objectif du dépistage est d'identifier tous les enfants à risque de ROP d'évolution défavorable et nécessitant un traitement, tout en minimisant le nombre d'examens, source de stress pour l'enfant et consommateur de temps médical.

1.2.1 Recommandations du dépistage de la ROP en France

Le dépistage de la ROP en France est bien codifié, il concerne les prématurés nés avant 32 SA et/ou de poids de naissance inférieur à 1500 g. Le dépistage de la ROP se fait par un examen ophtalmoscopique indirect (au casque de Schepens avec une lentille de 28 ou 30 dioptries). La pupille est dilatée au préalable par instillation de collyres mydriatiques (tropicamide et néosynéphrine diluée, en évitant l'atropine responsable de troubles digestifs). Le premier examen est effectué entre 31 et 33 SA d'âge corrigé ou entre 4 et 6 semaines de vie (le plus tard des deux). Ensuite, l'examen du fond d'œil est contrôlé toutes les 2 semaines jusqu'à que la rétine soit complètement vascularisée (aux alentours du terme théorique). Le suivi est rapproché avec des contrôles hebdomadaires ou bihebdomadaires dans les formes sévères (pré-seuil type 2).

Il s'agit d'un examen stressant et douloureux chez ces enfants fragiles sur le plan cardio-respiratoire avec un risque de bradycardie et désaturation, et un risque d'iléus digestif lié aux collyres(57,58).

L'examen ophtalmoscopique est une procédure relativement longue, nécessitant la présence d'un ophtalmologiste expérimenté et disponible pour réaliser un nombre important d'examens. Dans l'état actuel de la démographie médicale, tous les enfants prématurés ne peuvent pas bénéficier du dépistage car dans certaines zones géographiques, il n'y a pas d'ophtalmologiste compétent dans ce domaine. La validation et la mise en place de protocoles de télémédecine permettrait de pallier cette problématique.

1.2.2 Les contraintes liées au dépistage de la rétinopathie des prématurés

Sur 800 000 naissances par an France, on estime qu'il y a 1,3% de prématurés de moins de 32 SA soit environ 10 000 enfants par an. Tandis qu'aux USA, sur 3,9 millions de naissances, 28000 enfants naissent prématurément dont 14 000 à 16 000 prématurés sont atteints de ROP. Parmi eux, environ 1500 développeront un stade seuil nécessitant un traitement et entre 400 à 600 enfants évolueront vers la cécité malgré le traitement (59). La population à dépister comprend donc un effectif très important d'enfants pour un nombre final restreint d'enfants à traiter.

D'autre part, le nombre de fond d'yeux à réaliser est en moyenne de 5,4 examens par enfant (60). Il permet de dépister dans moins de 10% des cas une ROP potentiellement grave nécessitant un traitement pour éviter l'évolution vers la cécité. Concernant les prématurés en France, un calcul théorique rapide aboutit à 50 000 examens par an pour dépister environ 500 à 1000 ROP sévères par an en France. Le rendement diagnostique est donc faible et il n'y a pas assez d'ophtalmologistes pour assurer ce dépistage systématique.

Le délai de réalisation du dépistage est aussi problématique car le résultat visuel est fortement corrélé à la prise en charge précoce.

L'ensemble de ces contraintes (nombre de patients et fréquence des examens) constitue donc un frein à la réalisation d'un dépistage exhaustif de la ROP car il nécessite un temps médical trop important.

Ainsi pour optimiser la prise en charge des enfants prématurés, il est nécessaire de mieux cibler les enfants à risque. Un examen de dépistage idéal permettrait de dépister précocement les enfants à haut risque de ROP sévère, de diminuer le nombre d'enfants à dépister et le nombre d'examens à réaliser tout en permettant un accès plus facile au dépistage.

1.2.3 La modification des recommandations permettrait de diminuer le nombre d'enfants à dépister

Il semble nécessaire de diminuer le nombre d'enfants à dépister pour réduire la population cible du dépistage.

Dans la plupart des pays développés, le dépistage de la ROP se fait en routine pour les enfants nés avant 32 SA. Malheureusement, dans plusieurs régions du monde (les pays en voie de développement notamment) les recommandations de dépistage de la ROP sont inexistantes et les enfants ne sont pas systématiquement dépistés. Or les seuils de dépistage établis de l'âge gestationnel entre 30 et 35 SA et du poids de naissance entre 1500 et 2000 g sont dépendants de la qualité des soins intensifs de néonatalogie disponibles. Il est donc nécessaire que chaque pays mette à jour les recommandations en fonction de son offre de soins et de sa population d'enfants propre.

L'évolution des critères de réalisation du dépistage de la ROP doit se faire en fonction des données épidémiologiques et démographiques. Aux USA, les recommandations ont récemment évolué et préconisent un dépistage pour les enfants de moins de 1500 g de poids de naissance ou d'âge gestationnel de moins de 30 SA et pour les enfants plus matures qui ont une évolution clinique instable après la naissance(61). En Suède, les recommandations ont aussi été modifiées avec la baisse du seuil de l'âge gestationnel de 32 à 31 SA (62).

Ces évolutions récentes ont pour objectif de diminuer le nombre d'enfants à dépister.

1.2.4 Intérêt de l'utilisation de la caméra Retcam® en télémedecine pour le dépistage de la ROP

La télémedecine permet un meilleur accès au dépistage de la ROP. L'utilisation de la caméra Retcam® (Clarity Medical System, Inc, Pleasanton, CA, USA) permet d'acquérir des images numériques en couleurs du fond d'œil « grand champ » en utilisant une fibre-optique permettant la visualisation de la rétine de l'enfant prématuré. Ce système fournit des clichés « grand champ » avec une vue à 120° ce qui est bien plus élevé qu'à l'ophtalmoscopie indirecte à l'aide de la lentille 28 dioptries (champ de vision 63°). Le module vidéo permet aussi d'obtenir une image dynamique où l'on peut ensuite sélectionner le cliché désiré. Les images sont ensuite stockées pour être exploitées (figure 7).

Plusieurs études ont déjà validé l'utilisation de photographies du fond d'œil par caméra digitale Retcam®. En effet, les performances diagnostiques sont excellentes pour dépister la ROP de type 1 : Ells *et al* a montré en 2003 une sensibilité de 100%, une spécificité de 96%, une valeur prédictive positive de 92% et une valeur prédictive négative de 100% pour dépister les ROP de type 1 (63).

Il est démontré que l'examen du fond d'œil par caméra digitale est associé à un stress significativement plus faible qu'un examen ophtalmoscopique indirect classique (accélération de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, et augmentation de la pression artérielle) (64). Le fond d'œil par ophtalmoscopie indirecte est un examen douloureux qui doit être accompagné de nursing et de mesures permettant de soulager ces douleurs (anesthésie topique, et mesures non pharmacologiques telles que l'administration de sucrose oral, le cocooning)(65–67).

La télémedecine permet aussi de centraliser l'analyse des clichés qui sont interprétés à distance par des ophtalmologistes experts. Il y a donc potentiellement moins de variabilité inter-observateur que dans le cas de l'ophtalmoscopie indirecte (68). Les cas douteux peuvent également être soumis à une décision collégiale ce qui évite une perte de temps et de chance pour l'enfant.

L'académie Américaine de pédiatrie a publié en 2015 des recommandations liées à l'utilisation de la télémedecine pour le dépistage de la ROP en considérant l'excellente spécificité et sensibilité de son utilisation. Mais la visualisation de l'extrême périphérie rétinienne est mauvaise, notamment chez les faibles âges gestationnels car ces enfants ont des petits yeux avec plus de troubles des milieux. Ils concluent donc que la télémedecine doit servir en complément de l'ophtalmoscopie indirecte mais pas en remplacement (69). Les avantages de la télémedecine sont l'évaluation objective du fond d'œil, la possibilité de

dépister plus d'enfants en renforçant la surveillance de la ROP, l'amélioration de l'information des parents et du personnel médical et la diffusion plus facile de l'expérience des spécialistes de la ROP. Les inconvénients de la télémédecine sont le coût élevé et la nécessité de formation du personnel afin de déléguer les examens à réaliser. Il s'agit d'une collaboration multidisciplinaire qui est longue à mettre en pratique.

Figure 7 : Retcam® utilisée pour le dépistage de la ROP

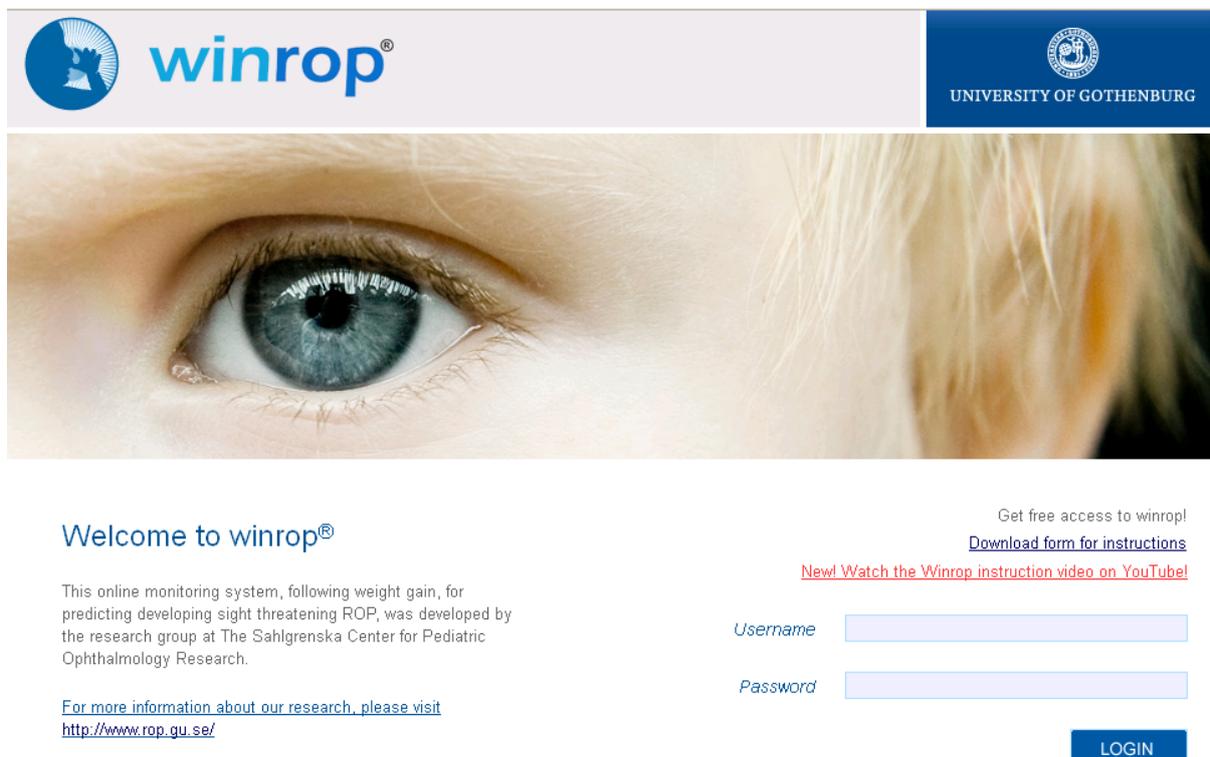


1.2.5 Dépistage de la ROP à l'aide de l'algorithme WINROP®

De nombreux cliniciens affirment que l'évolution postnatale d'un prématuré est critique pour le développement de la ROP et des autres complications néonatales. Malheureusement, les modalités actuelles du dépistage de la ROP sont basées exclusivement sur le terme et le poids de naissance, et ne prennent pas en considération l'évolution extra-utérine de l'enfant.

L'algorithme WINROP® (Weight, Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Neonatal, Retinopathy Of Prematurity) a été créé par Löfqvist *et al*, du centre Sahlgrenska de l'université de Gothenburg en Suède. Il a été développé pour prédire le risque individuel de ROP en prenant en considération l'évolution postnatale de l'enfant (70,71). Une interface en ligne est accessible sur le site internet www.winrop.com rendant ainsi facilement disponible cet outil de prédiction aux cliniciens ; il suffit d'indiquer les mesures de poids hebdomadaires (figure 8).

Figure 8 : Page d'accueil du site de l'université de Gothenburg qui permet d'accéder au logiciel WINROP®



winrop®

UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Get free access to winrop!
[Download form for instructions](#)
[New! Watch the Winrop instruction video on YouTube!](#)

Welcome to winrop®

This online monitoring system, following weight gain, for predicting developing sight threatening ROP, was developed by the research group at The Sahlgrenska Center for Pediatric Ophthalmology Research.

[For more information about our research, please visit http://www.rop.gu.se/](http://www.rop.gu.se/)

Username

Password

LOGIN

WINROP® reposait initialement sur le suivi de la prise de poids postnatale du prématuré et du taux sérique d'IGF-1, qui sont associés au risque de développer une ROP, d'après l'étude publiée en 2003 par Hellström *et al* (19). Biologiquement, le taux d'IGF-1 sérique est corrélé avec la croissance fœtale et postnatale(72,73). Ainsi, la mesure de la croissance postnatale est un moyen indirect d'évaluer le risque de ROP. Löfqvist *et al* ont montré en 2006 l'association entre l'évolution extra-utérine de l'enfant, en termes de prise de poids (mesures hebdomadaires du poids) et du taux sérique d'IGF-1, et le risque de développer une ROP (70). De plus, la mesure du poids est un acte simple, rapide, peu coûteux, reproductible et effectué en routine alors que la mesure du taux d'IGF-1 nécessite un prélèvement sanguin et un dosage en laboratoire. Les premières études combinaient les mesures du poids postnatal et les taux hebdomadaires d'IGF-1. Mais il est désormais démontré que le programme WINROP® est valide également en se basant uniquement sur la mesure du poids hebdomadaire. WINROP® apparaît donc comme un outil simple et rapide accessible aux cliniciens pour évaluer le risque de ROP.

WINROP® est basé sur un modèle statistique de prédiction du risque de ROP à partir des ralentissements dans la prise de poids postnatale, développé sur une cohorte de 79 prématurés suédois en 2006 (70). A partir de mesures de poids hebdomadaires, WINROP® calcule chaque semaine les différences entre les prises de poids normales attendues et celles observées. Les valeurs attendues sont celles estimées sur un échantillon d'enfants ne développant pas de ROP ou des formes minimales de ROP (70). Lorsque les écarts accumulés dépassent un seuil, une alarme est donnée pour indiquer que l'enfant est à risque de développer une ROP menaçant la vision et requérant un traitement.

Afin de rendre disponible ce modèle de prédiction complexe, ses développeurs ont créé une application-web (<http://www.winrop.com>) permettant aux cliniciens d'entrer pour chaque enfant le poids de naissance, l'âge gestationnel et les mesures hebdomadaires du poids. WINROP® fournit ensuite une simple indication du statut à faible risque « low risk » ou risque élevé « High risk » pour l'enfant de développer une ROP nécessitant un traitement (figure 9).

Figure 9 : Logiciel en ligne WINROP® : captures d'écran.

Le dossier de chaque enfant apparait avec la courbe de poids. L'alarme « Low risk » et « High risk » est donnée immédiatement lors du recueil hebdomadaire du poids. Voici l'exemple de 2 enfants nés à 26+3 SA et 25+4 SA.

winrop®
Group: Paris
User: amandinebarjol@hotmail.com

New Patient My Patients Archive Export Logout

Boy 35 weeks and 3 days at the latest measurement
20120918
Birth hospital: chsf

This patient is considered at low risk of developing sightthreatening ROP.
Calculation valid at week 35 post-menstrual age.

Edit patient Final ROP Comments Archive patient

Delete patient

GA at birth: **26 wk + 3 d**
Birth weight: **880 g**

Add new measurement

Date:
Weight:

Save

Week	Date	Weight	Warnings
26	2012-09-18	880 g	
x 27	2012-09-25	880 g	
x 28	2012-10-02	1000 g	
x 29	2012-10-09	1160 g	
x 30	2012-10-16	1360 g	
x 31	2012-10-23	1630 g	
x 32	2012-10-30	1980 g	
x 33	2012-11-06	2150 g	
x 34	2012-11-13	2470 g	
x 35	2012-11-20	2700 g	

ver winrop-3.0

winrop®
Group: Paris
User: amandinebarjol@hotmail.com

New Patient My Patients Archive Export Logout

Girl 39 weeks and 4 days at the latest measurement
20130727
Birth hospital: chsf

The patient is considered at high risk of developing sight-threatening ROP.
Calculation valid at week 28 post menstrual age and onwards.

Edit patient Final ROP Comments Archive patient

Delete patient

GA at birth: **25 wk + 4 d**
Birth weight: **700 g**

Add new measurement

Date:
Weight:

Save

Week	Date	Weight	Warnings
25	2013-07-27	700 g	
x 26	2013-08-03	705 g	
x 27	2013-08-10	875 g	
x 28	2013-08-17	835 g	
x 29	2013-08-24	955 g	
x 30	2013-08-31	1065 g	
x 31	2013-09-07	1220 g	
x 32	2013-09-14	1370 g	
x 33	2013-09-21	1530 g	
x 34	2013-09-28	1780 g	
x 35	2013-10-05	1940 g	
x 36	2013-10-12	2100 g	
x 37	2013-10-19	2240 g	
x 38	2013-10-26	2300 g	
x 39	2013-11-02	2600 g	

feedback

ver winrop-3.0.2

Les auteurs suggèrent que WINROP® doit être utilisé en complément et non pas en remplacement du dépistage standard à l’ophtalmoscopie indirecte.

Dans le cadre d’une étude, où une seule mesure hebdomadaire du poids (de la naissance à 32 SA) était réalisée, WINROP® a identifié les 35 cas sur 353 enfants de l’étude qui ont développé une ROP nécessitant un traitement et 76% de ceux qui n’ont pas développé de ROP sévère (74). Une étude multicentrique concernant environ 2000 enfants aux USA et au Canada a montré une sensibilité de 98,6% et une valeur prédictive négative de 99,7%, ce qui suggère que le nombre d’exams ophtalmoscopiques de dépistage peut être considérablement réduit lorsque WINROP® est associé au dépistage traditionnel (75). WINROP® identifie les enfants à risque de ROP sévère de manière précoce, en moyenne 3 semaines après la naissance (et dès la première semaine) ce qui suggère l’importance de la prise de poids précoce chez l’enfant prématuré.

L’évaluation de WINROP® s’est étendue à près de 10 000 enfants en Suède, USA, Canada, Brésil, Suisse, Mexique, Corée du Sud, Chine et Ecosse. Les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives) sont variables dans les études publiées, car les populations ne sont pas homogènes et surtout les moyens de réanimation néonatale sont variables d’un centre à un autre et d’un pays à un autre.

Par ailleurs, il n’y a aucune publication concernant l’évaluation en France de WINROP®.

L’objectif principal de ce travail est d’évaluer les performances diagnostiques de WINROP® sur une cohorte d’enfants prématurés de moins de 32 SA en Ile de France.

Partie expérimentale: évaluation du dépistage d'enfants à
risque de rétinopathie du prématuré de type 1 par l'algorithme
WINROP®

2.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer rétrospectivement la capacité de l'algorithme de prise de poids postnatal WINROP® à identifier les enfants à risque de développer une rétinopathie du prématuré menaçant la vision (ROP de type 1). Les performances du test sont évaluées avec l'estimation de la sensibilité, de la spécificité, de la valeur prédictive positive et négative de l'algorithme WINROP ® dans la population étudiée.

Les objectifs secondaires sont d'analyser les cas de faux négatifs et de faux positifs et de mesurer la précocité du dépistage de la ROP grâce à l'utilisation de WINROP®. De plus, le nombre de fond d'yeux évitables chez les enfants à faible risque de ROP de type 1 est calculé.

2.2 Patients et méthodes

2.2.1 Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a inclus les enfants consécutifs nés à moins de 32 SA et hospitalisés dans le Centre Hospitalier Sud Francilien à Corbeil-Essonnes. Tous les enfants étaient hospitalisés dans les services de réanimation et de soins intensifs de néonatalogie et ont bénéficié d'un dépistage de la ROP par clichés RET-CAM entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2013. Cent seize enfants ont été dépistés pendant cette période. L'âge gestationnel était calculé à partir des examens échographiques réalisés avant 20 SA. La mesure du poids était réalisée tous les jours. Les enfants étaient pesés en dehors de l'incubateur sur une balance digitale propre à chaque enfant. Les données obstétricales et néonatales ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients, au moyen d'un formulaire de recueil standardisé.

L'algorithme WINROP® nécessite que l'enfant soit né entre 23 et 32 SA et que la prise de poids hebdomadaire soit compatible avec un gain physiologique <450 grammes /semaine. Les critères de non inclusion sont : terme imprécis, terme de naissance supérieur à 32 SA, décès avant 40 SA, courbe de poids incomplète avec données manquantes. Les enfants présentant une hydrocéphalie ont aussi été exclus du fait d'une prise de poids excessive non physiologique. L'ensemble des enfants inclus ont remplis les critères pour l'analyse par le logiciel WINROP®.

2.2.2 Méthodes

Le dépistage de la ROP commençait à partir de la cinquième semaine de vie et continuait jusqu'à la vascularisation complète de la rétine ou la régression de la ROP (76). L'examen de dépistage consistait en des rétinoscopes Retcam® du fond d'œil des enfants après dilatation pupillaire selon un calendrier et un protocole définis. Les clichés Retcam® étaient réalisés par un médecin pédiatre et une infirmière puéricultrice. Les clichés étaient réalisés chez un enfant éveillé, sous anesthésie topique après dilatation pupillaire par tropicamide et néosynéphrine diluée (1 goutte, 1 heure avant puis 30 minutes avant) et mise en place d'un écarteur à paupières (blépharostat). Pendant la réalisation des clichés, on réalisait une surveillance hémodynamique et de la douleur. Les clichés étaient télétransmis dans le service d'ophtalmologie pédiatrique de la fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild où ils étaient analysés dans les 24 heures par un des quatre ophtalmo-pédiatre experts. Pour les cas difficiles, une décision collégiale était prise.

Le diagnostic de la rétinopathie (stade, topographie) était transmis au pédiatre par le centre ophtalmologique avec la prise en charge recommandée (indication thérapeutique, surveillance, arrêt du suivi). La classification internationale de la ROP était utilisée pour le diagnostic (30). Les recommandations « Early treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group » étaient suivies pour le traitement (32). Selon les recommandations, la ROP de type 1 nécessite un traitement. Elle est définie par un stade « plus » en zone I quel que soit le stade ; une ROP de stade 3 en zone 1 avec ou sans stade « plus » ; et une ROP en zone II de stade 2 ou 3 avec stade « plus ». Dans cette étude, nous avons étudié la capacité de WINROP® de prédire la ROP de type 1. On retenait pour chaque enfant le stade de l'œil le plus atteint pour classer la ROP. Si un enfant présentait une ROP de type 1 selon les critères ETROP, un traitement était réalisé (photocoagulation rétinienne laser, injection intravitréenne d'anti-VEGF ou vitrectomie).

Le système WINROP® de surveillance en ligne utilise le gain de poids hebdomadaire longitudinal pour identifier les enfants à risque de développer une ROP de type 1. Pour chaque enfant, l'âge gestationnel, le poids de naissance, et le poids hebdomadaire sont rétrospectivement entrés dans WINROP® depuis la naissance jusqu'à 39 SA ou jusqu'au déclenchement d'une alarme le cas échéant.

L'algorithme WINROP® calcule les différences entre le gain de poids hebdomadaire attendu et le gain de poids observé. Ces données sont calculées et accumulées à chaque actualisation des données de poids. Une alarme est déclenchée si la valeur observée devient supérieure à

une valeur seuil, indiquant que l'enfant est à risque de ROP sévère. Le résultat WINROP® est soit « Low risk » (pas d'alarme) soit « High risk » (alarme). Les enfants inclus étaient donc répartis en deux groupes : le groupe « High risk » et le groupe « Low risk ».

2.2.3 Statistiques

La première partie de notre étude était descriptive. Les caractéristiques (sexe, terme, poids de naissance, etc.) des enfants inclus ont été analysées. Les résultats ont été exprimés en moyenne +/- écart type standard et en médiane [premier quartile – troisième quartile] noté [Q1- Q3] pour les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, les résultats ont été exprimés en effectifs et pourcentages.

Ensuite, l'algorithme WINROP® a été évalué en calculant la sensibilité (probabilité que l'alarme « High risk » sonne, si l'enfant a une ROP de type 1), la spécificité (probabilité que l'alarme « High risk » ne sonne pas, si l'enfant ne développe pas de ROP de type 1). La valeur prédictive positive (probabilité que l'enfant développe une ROP de type 1 si l'alarme « High risk » est déclenchée) et la valeur prédictive négative (probabilité que l'alarme « High risk » ne sonne pas, si l'enfant ne développe pas la ROP de type 1) ont été calculées à partir du groupe étudié et de la prévalence de la ROP de type 1 dans notre cohorte.

Les variables ont été comparées entre les groupes avec le test non paramétrique de Mann-Witney ou de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et le test de Fischer ou de χ^2 pour les variables qualitatives. Les tests étaient réalisés de façon bilatérale et les degrés de signification (p) inférieures à 0,05 étaient considérés comme indiquant un test significatif.

La version 5 du logiciel Graphpad prism® a été utilisée pour toutes ces analyses.

2.2.4 Ethique

Le caractère observationnel et rétrospectif de cette étude n'a pas nécessité d'avis de Comité de Protection des personnes.

L'accès au logiciel WINROP® a été autorisé par l'université de Gothenburg après une demande officielle par le Dr Amandine Barjol (accès sécurisé par identifiant personnel et mot de passe).

Les données des patients ont été rendues anonymes lors du recueil de données et sur le logiciel WINROP® lors de la saisie des données de chaque enfant.

2.3 Résultats

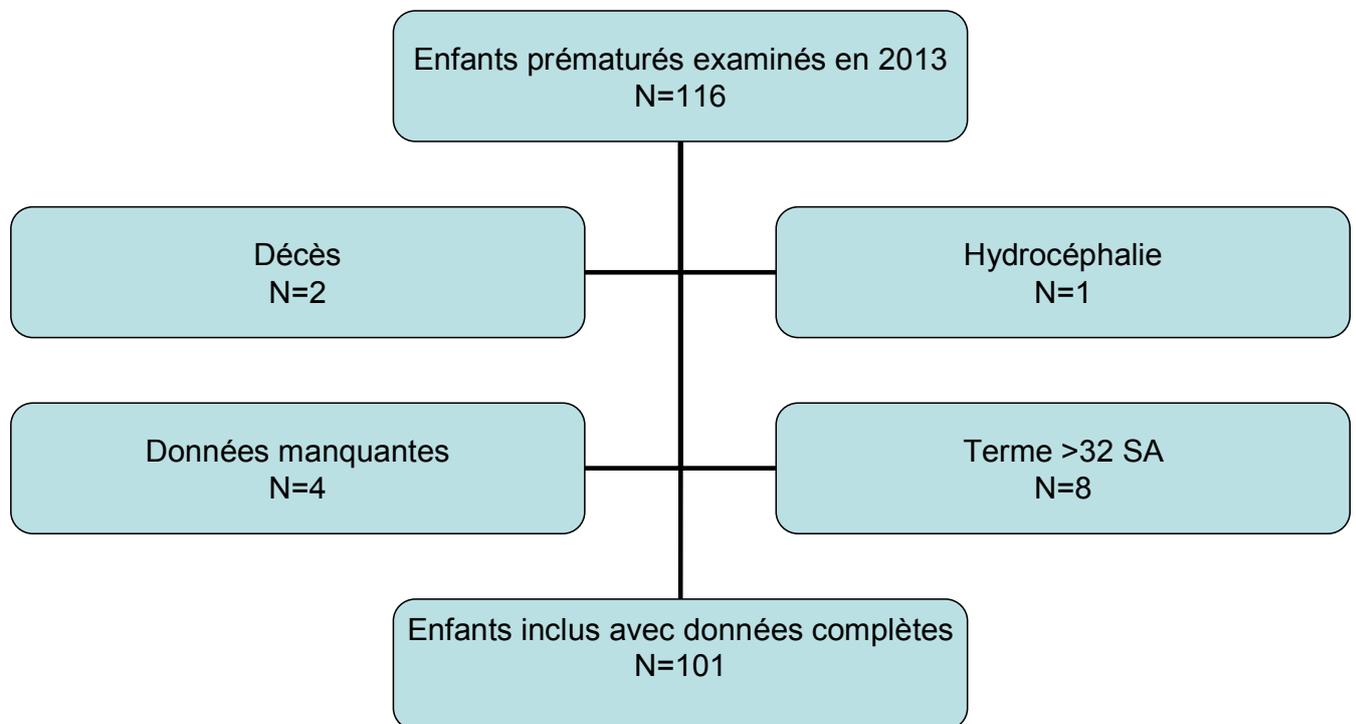
2.3.1 Caractéristiques de la population

Dans notre étude, 116 enfants ont bénéficié du dépistage de la ROP au Centre hospitalier Sud Francilien en 2013.

Quinze enfants ont été exclus de la population qui a fait l'objet de cette étude rétrospective pour les raisons suivantes : décès avant 38 SA pour 2 enfants, terme à la naissance supérieur à 32 SA pour 8 enfants, hydrocéphalie chez 1 enfant et courbes de poids incomplètes chez 4 enfants. Les courbes de poids incomplètes chez 4 enfants s'expliquent par des transferts interhospitaliers pour complications ou rapprochement familial (un enfant transféré de Guadeloupe à 2 mois de vie, un enfant transféré à 1 mois de vie avec un terme de naissance approximatif (grossesse non suivie), 1 enfant transféré pendant cinq mois à l'Hôpital Bécclère et 1 enfant transféré à l'hôpital Bicêtre pendant 2 mois).

Au total, 101 enfants ont remplis les critères d'éligibilité de l'algorithme WINROP® et ont été inclus pour l'analyse (figure 10).

Figure 10 : Diagramme d'inclusion des patients



Dans la population des 101 enfants inclus dans cette étude, 51% étaient de sexe masculin. Le terme médian était de 28,7 SA et le poids de naissance médian était de 1035 g (tableau 3). Sur les 101 enfants inclus, 55 enfants (54%) ont développé une ROP tous stades confondus.

Les enfants atteints de ROP avaient un terme de naissance médian plus petit que les enfants non atteints de ROP (27,7 SA contre 30,2 SA, $p < 0,0001$). Une tendance identique est observée pour le poids de naissance médian : 905 g chez les enfants atteints de ROP contre 1273 g chez les enfants non atteints ($p < 0,0001$).

Il y avait 18 enfants issus de grossesses gémellaires (18%) et 22 enfants avec un retard de croissance intra-utérin (RCUI) (22%). Le nombre de jour d'alimentation parentérale médian était de 21 jours. Il était plus élevé chez les enfants atteints de ROP (29 jours contre 15,5 jours chez les enfants non atteints, $p < 0,0002$). Les taux de complications liées à la prématurité étaient les suivants : 46 cas de septicémies (45%), 18 cas d'entérocolites ulcéro-nécrosantes (18%), 51 cas de bronchodysplasie à 36 SA (51%), 13 cas de canal artériel fermé chirurgicalement (13%), 47 cas d'anémie transfusée (47%) et 34 cas d'hémorragie intraventriculaire (34%).

L'analyse des taux de complications entre les groupes « ROP » et « pas de ROP » a montré une différence significative pour les critères : bronchodysplasie à 36 SA ($p = 0,0003$), durée de la nutrition parentérale (médiane à 29 jours dans le groupe ROP contre 15,5 jours dans le groupe pas de ROP, $p = 0,0002$), anémie nécessitant transfusion ($p = 0,0048$) et hémorragie intraventriculaire ($p = 0,0337$). Ces complications sont plus fréquentes dans le groupe « ROP ».

Il n'y avait pas de différence significative retrouvée entre les deux groupes pour les critères suivants : sexe ratio ($p = 0,55$), gémellité ($p = 0,61$), retard de croissance intra-utérin ($p = 0,81$), septicémie ($p = 0,16$), entérocolite ulcéro nécrosante ($p = 0,61$), et canal artériel opéré ($p = 0,13$).

Tableau 3: Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Enfants	Pas de ROP	ROP
Total	101 (100%)	46 (46%)	55 (54%)
Sexe			
masculin	52 (51%)	22 (48%)	30 (55%)
Terme (SA)			
Médiane	28,71	30,21	27,71
[Q1 – Q3]	[26,86-30,57]	[28,43-31,04]	[25,86-29,71]
Poids de naissance (g)			
Médiane	1035	1273	905
[Q1 – Q3]	[852 – 1358]	[977-1549]	[770-1150]
Gémellité	18 (18%)	7 (15%)	11 (20%)
RCIU	22 (22%)	9 (19,5%)	13 (23,6%)
Alimentation parentérale (jours)			
Médiane	21	15,5	29
[Q1 – Q3]	[13 – 34]	[9 – 25,5]	[18 – 41]
Sepsis (hémoculture positive)	46 (45,5%)	17 (36,9%)	29 (52,7%)
Entérocolite ulcéro-nécrosante	18 (17,8%)	7 (15,2%)	11 (21,5%)
Bronchodysplasie 36 SA	51 (50,5%)	14 (30,4%)	37 (67,3%)
Canal artériel opéré	13 (12,8%)	3 (6,5%)	10 (18,2%)
Anémie transfusée	47 (46,5%)	14 (30,4%)	33 (60%)
Hémorragie intraventriculaire	34 (33,6%)	10 (21,7%)	24 (43,6%)

2.3.2 Le dépistage de la ROP par Retcam®

Tous les enfants de la cohorte ont subi les examens de dépistage de la ROP par la Retcam® selon le protocole décrit. La population d'enfants a été répartie en trois groupes selon le stade de la ROP de l'œil le plus atteint : les ROP de type 1 et type 2 qui correspondent aux stades de ROP décrits selon l'étude ETROP. Les autres cas de ROP sont les cas de ROP peu sévères (aussi appelées ROP non type 1 et non type 2, notées « ROP autres » dans le tableau 4. Les ROP « autres » sont les stades de ROP : stade 1 en zone II, stade 2 en zone II sans stade plus, stade 1, 2 ou 3 en zone III. Ces enfants ont eu une évolution spontanément favorable de la ROP jusqu'à la vascularisation complète de la rétine. Les caractéristiques cliniques des enfants atteints de ROP sont décrites dans le tableau 4.

La ROP tous stades confondus a été diagnostiquée chez 55 enfants (54%). Sept enfants ont développé une ROP de type 1 (dont un cas de stade IV bilatéral) nécessitant un traitement selon les critères de l'étude ETROP soit une prévalence de la ROP de type 1 de 7%. La ROP de type 2 a été diagnostiquée chez 13 enfants (13%), et les autres cas de ROP peu sévères chez 35 enfants (34%).

Le terme médian était plus faible dans le groupe ROP de type 1 que dans le groupe ROP de type 2 et que dans le groupe des « ROP autres » : 25,43 SA contre 26,43 SA et 28,71 SA ($p=0,0001$). La même tendance est retrouvée concernant le poids de naissance médian : 700 g dans le groupe ROP type 1 contre 825 g dans le groupe ROP type 2 contre 1060 g dans le groupe des « ROP autres » ($p=0,0001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour les critères suivants : sexe ratio ($p=0,45$ ns), le retard de croissance intra-utérin ($p=0,26$ ns) et hémorragie intraventriculaire ($p=0,55$ ns).

Le pourcentage d'enfants issus de grossesses gémellaires était significativement plus élevé dans le groupe « ROP type 1 » que dans le groupe « ROP type 2 » et le groupe des « ROP autres » : 57% contre 23% et contre 11,4% ($p=0,021$).

Les enfants atteints de « ROP de type 1 » ont des taux de complications néonatales significativement plus élevés que les enfants du groupe « ROP type 2 » et que les enfants du groupe des « ROP autres » en particulier : les septicémies (hémoculture positive) ($p=0,0009$), entérocolite ulcéro-nécrosante ($p<0,0001$), dysplasie broncho-pulmonaire ($p=0,0196$), canal artériel traité chirurgicalement ($p<0,0001$) et anémie nécessitant transfusion ($p=0,0023$).

Tableau 4: Caractéristiques cliniques des enfants atteints de ROP

Caractéristiques	ROP		
	Type 1	Type 2	Autres
Total (n=55)	7 (7%)	13 (13%)	35 (34%)
Sexe			
Masculin	5 (71%)	8 (62%)	17 (49%)
Terme (SA)			
Médiane	25,43	26,43	28,71
[Q1 – Q3]	[24,57-25,57]	[25,64-27,64]	[27,29-30,14]
Poids de naissance (g)			
Médiane	700,0	825,0	1060
[Q1 – Q3]	[650 - 855]	[730 - 897]	[890 - 1305]
Gémellité	4 (57%)	3 (23%)	4 (11,4%)
Retard de croissance intra-utérin	0	3 (23%)	10 (28,6%)
Alimentation IV (jours)			
Médiane	46	38	22
[Q1 – Q3]	[44 – 58]	[25 – 50,5]	[15 – 31]
Sepsis (hémoculture +)	7 (100%)	10 (76,9%)	12 (34,3%)
Entérocolite ulcéro-nécrosante	1 (14%)	8 (61,5%)	3 (8,5%)
Bronchodysplasie 36 SA	7 (100%)	11 (84,6%)	19 (54,3%)
Canal artériel opéré	4 (57%)	4 (30,8%)	2 (5,7%)
Anémie transfusée	7 (100%)	11 (84,6%)	15 (42,8%)
Hémorragie intraventriculaire	6 (85,7%)	4 (30%)	14 (40%)

2.3.3 Dépistage des enfants à risque de ROP de type 1 par l'algorithme

WINROP®

Le poids hebdomadaire de chacun des 101 enfants inclus était enregistré dans l'algorithme en ligne WINROP®. Pour 54 enfants (53%) une alarme « Low risk » (risque faible) était donnée. Tandis que pour 47 enfants (47%), une alarme « High risk » a été déclenchée (tableau 5).

La population d'enfants « High risk » avait un terme médian et un poids de naissance médian plus faibles (27,7 contre 29,8 SA et 850 g contre 1335 g) que les enfants du groupe « Low risk ». Le sex-ratio était 56% dans le groupe « Low risk » contre 47 % dans le groupe « High risk ». Dans le groupe « High risk », il y avait 10 cas d'entérocolites ulcéro-nécrosantes (22%) contre 9 cas dans le groupe « Low risk » (17%).

Il n'y avait pas de différence significative concernant la date de réalisation du premier fond d'œil de dépistage à la Retcam® entre les deux groupes (34,43 SA dans le groupe « High risk » contre 34,14 SA dans le groupe « Low risk », $p=0,81$ non significatif). La même tendance est retrouvée concernant le nombre de fonds d'yeux de dépistage réalisés (nombre de fond d'yeux médian [Q1-Q3] = 2 [1 – 4] dans le groupe « High risk » contre 2 [1-3] dans le groupe « Low risk », $p=0,16$ non significatif). Ce résultat prend en compte uniquement les fonds d'yeux de dépistage et non pas les fonds d'yeux de surveillance après traitement.

Il n'a pas été mis en évidence de différence concernant les modalités de dépistage de la ROP entre les deux groupes.

Tableau 5 : Caractéristiques des enfants en fonction du statut WINROP®
(Médiane [Q1-Q3])

Nombre d'enfants	Statut de l'alarme WINROP®		
	Total N=101	Low Risk N=54 (53%)	High Risk N=47 (47%)
Age gestationnel (SA)	28,71 [26,9–30,6]	29,79 [27,5- 30,9]	27,71 [25,9 – 30,1]
Poids de naissance (g)	1035 [852 – 1358]	1335 [1071 – 1549]	850 [740 – 955]
Sexe masculin (n) (%)	52 51,4%	30 55,55%	22 46,8 %
Date du premier fond d'œil (SA)	34,14 [32,93 – 35,43]	34,14 [33,00–35,32]	34,43 [32,43 – 36,00]
Nombre de fonds d'yeux réalisés			
Total (n, %)	263	129 (49%)	134 (51%)
Médiane [Q1-Q3]	2 [1 – 3]	2 [1 – 3]	2 [1 – 4]
Moyenne	2,60	2,39	2,85

2.3.4 WINROP® identifie les enfants à risque de ROP de type 1 avec une sensibilité de 85,7% et une valeur prédictive négative de 98%

La figure 11 montre la répartition des enfants en fonction du statut de l'alarme WINROP® et du stade de rétinopathie dépisté au fond d'œil.

Au total, une alarme « High risk » était signalée dans 85,7% (6/7) des enfants avec une ROP de type 1 (tableau 6). La spécificité était de 56,4% (53/94). La valeur prédictive négative était de 98% (53/54) et la valeur prédictive positive était de 12,8% (6/47).

Dans le groupe d'enfants avec une alarme « Low risk » (n=54), 1 enfant avait une ROP de type 1 traitée par photocoagulation laser, 4 enfants avaient une ROP de type 2, 19 enfants avaient une « ROP autre » et 30 enfants n'avaient pas de ROP. Les enfants atteints de ROP de type 1 et de type 2 avaient un terme compris entre 25+3 SA et 27+4 SA. Parmi les enfants nés après 29 SA qui avaient une alarme « Low risk », aucun n'avait de ROP de type 1 ni de type 2.

Dans le groupe d'enfants avec une alarme « High risk » (n=47), 6 enfants avaient une ROP de type 1 nécessitant un traitement, 9 enfants avaient une ROP de type 2, 16 enfants avaient une « ROP autre » et 16 enfants n'avaient pas de ROP. Parmi les 6 enfants traités du groupe « High risk », 4 avaient été traités par laser, 1 enfant par une injection intra vitréenne (IVT) d'Avastin® (bevacizumab) et 1 enfant traité par vitrectomie pour ROP stade IV.

Figure 11: Diagramme des résultats de dépistage des enfants à risque de ROP par WINROP®.

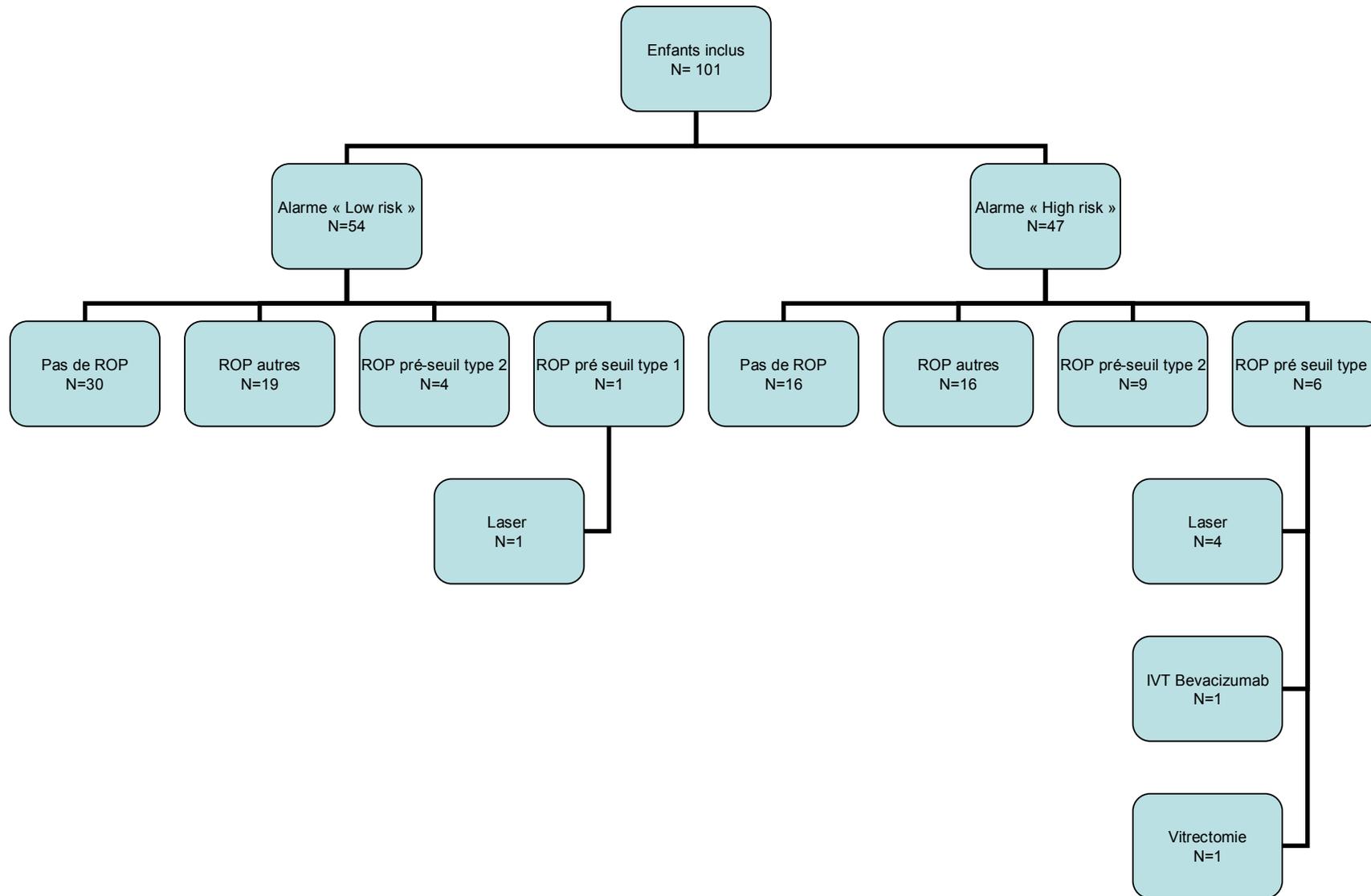


Tableau 6 : Tableau de contingence avec calculs de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative de WINROP® pour identifier la ROP de type 1

Catégorie de ROP	Statut de l'alarme			Sensibilité	Spécificité
	Alarme « High risk »	Alarme « Low Risk »	Total		
ROP type 1	6	1	7	85,7%	56,4%
ROP non type 1	41	53	94		
Total	47	54	101		
Valeur prédictive, %					
Valeur prédictive positive	12,8%				
Valeur Prédictive négative		98%			

2.3.5 Caractéristiques des enfants atteints de ROP

Les caractéristiques des cas de ROP sont décrites dans le tableau 7. Parmi les 7 enfants atteints de ROP de type 1, 1 enfant était dans le groupe « Low risk » (14%) et 6 enfants étaient dans le groupe « High risk » (86%).

Tous les enfants qui ont été traités présentaient un stade « plus » (n=7). Parmi ces 7 enfants, 6 ont été dépisté par l’algorithme WINROP® avec une alarme « High risk » (86%).

Parmi les 7 enfants qui ont développé une ROP de type 1, 5 enfants ont été traités par photocoagulation rétinienne au laser, 1 enfant a été traité par injection intravitréenne (IVT) d’anti-VEGF (Bevacizumab) et 1 enfant traité chirurgicalement par vitrectomie.

La date médiane du traitement était de 36,4 SA dans le groupe « Low risk » (n=1) contre 35,64 SA dans le groupe « High risk » (n=6).

Tableau 7 : Alarme WINROP® en fonction du stade de ROP et de la prise en charge

Caractéristiques	Total N=101	Low Risk N=54 (53%)	High Risk N=47 (47%)
ROP type 1			
N (%)	N=7	1 (14%)	6 (86%)
Stade « Plus »			
N (%)	N=7	1 (14%)	6 (86%)
Traitement			
Nombre (%)	N=7	1 (14%)	6 (86%)
Type de traitement		Laser (n=1)	Laser (n=4) IVT Avastin (n=1) Vitrectomie (n=1)
Date du traitement (SA)			
Médiane	35,71	36,43	35,64
[Q1-Q3]	[33,86 – 39,43] 36,51		[33,86-39,75]

2.3.6 Un cas de faux négatif : un enfant traité pour ROP de type 1 n'a pas été dépisté par WINROP®

WINROP® n'a pas déclenché d'alarme « High risk » pour 1 enfant diagnostiqué et traité pour une ROP de type 1 (1 cas sur 7 soit 14%). Il s'agit du seul cas faux négatif de notre étude. Il s'agissait d'un enfant de sexe masculin (que nous appellerons Jumeau 1) né à 25+3 SA d'une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique dont la sœur jumelle (que nous appellerons Jumeau 2) a développé une ROP de type 2 non traitée. Jumeau 1 était eutrophe avec un poids de naissance de 855g (80^{ème} percentile). La rétinopathie était prédominante sur l'œil gauche avec une atteinte de stade 3 en zone II avec stade « Plus ». La figure 12 montre l'aspect de la rétinopathie avant traitement. Il a été traité par photocoagulation rétinienne au laser dans les deux yeux à 36+3 SA.

Son évolution s'est compliqué de dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA, d'entéropathie avec nécessité d'alimentation parentérale exclusive pendant 44 jours, de septicémie et d'hémorragie intraventriculaire de stade 3. Il a bénéficié d'une insulinothérapie pour intolérance glucidique pendant 10 jours. Le tableau 8 indique les caractéristiques de l'enfant Jumeau 1 traité pour ROP de type 1 mais non signalé par l'alarme WINROP®.

Sa sœur jumelle (Jumeau 2) est née à 825 g (75^{ème} percentile) et a présenté des complications digestives précoces avec une entérocolite ulcéro-nécrosante avec perforation digestive à J4 de vie. Ces complications ont impliqué une mauvaise prise de poids postnatale avec le déclenchement de l'alarme WINROP® « High risk » à 35 SA d'âge corrigé. Le suivi ophtalmologique a montré une ROP de type 2 (stade 2 en zone II) avec une évolution spontanée favorable.

Figure 12 : Rétinophotos Retcam de Jumeau 1 atteint de ROP type 1 non dépisté par WINROP®

A : Œil gauche : Stade « plus » : tortuosité artérielle et dilatations veineuses sur 2 quadrants
 B, C et D : Prolifération fibro-vasculaire extrarétinienne en zone II. Aspect de ROP de stade 3 en zone II avec stade « plus ». (Clichés Dr Caputo)

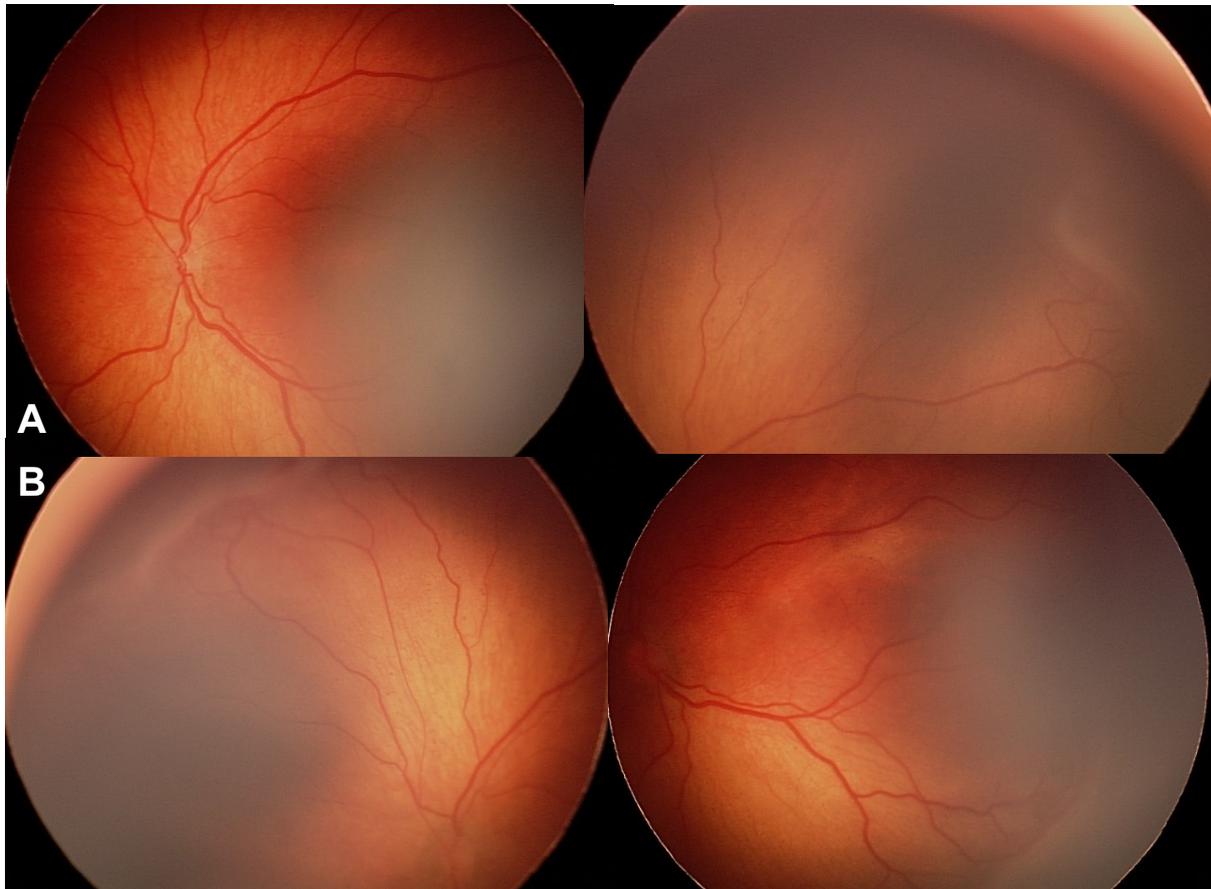


Tableau 8 : Caractéristiques de l'enfant qui a développé une ROP de type 1 dans le groupe « Low risk »

Enfant	Terme (SA)	Poids de naissance (grammes) percentile	Type de ROP	Evolution clinique
Sexe			Traitement	
			Date	
Jumeau 1	25+3 SA	855 g	ROP type 1	Dysplasie broncho-pulmonaire
Masculin		80 ^{ème} percentile	Laser	Canal artériel fermé chirurgicalement
			Date 36+3 SA	Alimentation parentérale exclusive 44 j
			dans les 2 yeux	Septicémies (2 cures d'antibiothérapie)
				Insulinothérapie (10 jours)
				Anémie transfusée (n=5)
				Hémorragie intraventriculaire grade III

2.3.7 Analyse des cas de faux positifs de ROP de type 1 dépistés par WINROP®

Parmi les 47 cas d'alarme « High risk », 41 enfants présentaient des formes modérées (ROP de type 2 ou des ROP autres) ou l'absence de ROP. Il s'agissait de cas de faux positifs (FP) (alarme « High risk et absence de ROP).

Il est intéressant de comparer cette population à celle de la population des vrais négatifs (VN) (alarme « Low risk » et ROP de type 2 ou ROP autre ou absence de ROP) pour tenter d'identifier les facteurs associés aux résultats faux positifs de WINROP® (tableau 9).

Les enfants du groupe des faux positifs avaient un poids de naissance médian et un terme médian significativement plus faibles que les vrais négatifs (PN= 890g contre 1335g, $p=0,0001$) et terme 28,4 SA contre 29,9 SA, $p<0,0321$). De plus, les caractéristiques suivantes étaient retrouvées plus fréquemment dans le groupe des faux positifs : gémellité ($p=0,01$), alimentation parentérale prolongée ($p<0,0001$), retard de croissance intra-utérin ($p<0,0001$), canal artériel opéré ($p=0,03$) et anémie transfusée ($p=0,001$). On peut supposer que ces facteurs sont associés au mauvais classement des patients faux positifs.

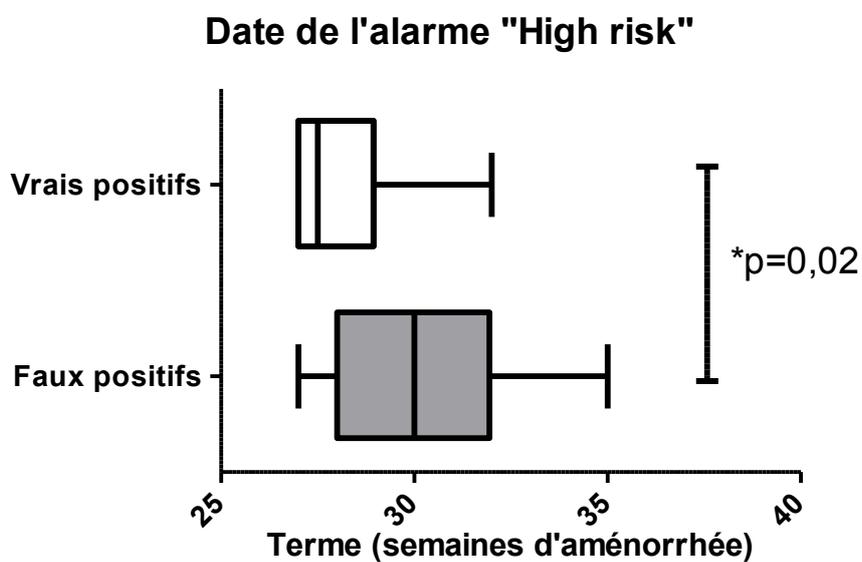
On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes pour les critères suivants : sexe ratio ($p=0,41$), septicémie ($p=0,21$), entérocolite ulcéro-nécrosante ($p=0,29$), dysplasie broncho-pulmonaire ($p=0,83$) et hémorragie intraventriculaire ($p=0,11$).

Tableau 9 : Caractéristiques de patients faux positifs et vrais négatifs du test WINROP®

	« High Risk » Faux positifs de ROP Type 1 (n=41)	« Low Risk » Vrais négatifs (n=54)	p
Sexe masculin	18 (44%)	29 (54%)	0,41
Age Gestationnel (SA)			
Médiane	28,4	29,9	0,03
[Q1 – Q3]	[26,9-30,3]	[27,7-30,9]	
Poids de naissance (g)			
Médiane	890	1335	<0,0001
[Q1 – Q3]	[770-990]	[1071-1550]	
Gémellité	5 (12%)	0	0,01
RCIU	21 (51%)	1 (2%)	<0,0001
Alimentation IV (jours)			<0,0001
Médiane	28	15	
[Q1 – Q3]	[19-38,5]	[9-23,5]	
Sepsis (hémoculture +)	20 (48%)	19 (35%)	0,21
ECUN	10 (24%)	8 (15%)	0,29
Bronchodysplasie 36 SA	15 (37%)	22 (40%)	0,83
Canal artériel opéré	7 (17%)	2 (4%)	0,03
Anémie transfusée	25 (61%)	15 (28%)	0,001
Hémorragie intraventriculaire	16 (39%)	12 (22%)	0,11

La comparaison entre le groupe des faux positifs et le groupe des vrais positifs donne également des différences entre ces groupes. La date médiane de l'alarme « High risk » est déclenchée à 27,5 SA dans le groupe des vrais positifs contre 30 SA dans le groupe des faux positifs ($p=0,02$) (figure 13).

Figure 13 : Comparaison de la date de l'alarme "High risk" entre le groupe des vrais positifs et des faux positifs



2.3.8 WINROP® envoie un signal précoce si l'enfant est à risque de ROP de type 1 et peut permettre de diminuer le nombre de fond d'yeux de dépistage

Le délai médian entre la naissance et l'alarme « High risk » était de 3 semaines (Q1-Q3 : 2-4). Trois enfants ont eu une alarme « High Risk » tardive à 10 semaines de vie. Parmi eux, 2 enfants avaient une ROP de type 2 non traitée et 1 enfant n'avait pas de ROP.

La date médiane de survenue de l'alarme « High risk » était 30 SA (Q1-Q3 : 28-32) (Tableau 10 et figure 14). Deux enfants ont eu une alarme à 34 SA et 1 enfant une alarme à 35 SA. Il s'agissait des enfants qui ont eu une alarme « High Risk » tardive à 10 semaines de vie.

Le délai médian entre la survenue de l'alarme « High risk » et le premier fond d'œil était de 4,4 semaines (Q1-Q3 : 2,7-6). 2 enfants ont eu une alarme « High Risk » qui s'est déclenché après le premier fond d'œil. Il s'agissait de 2 enfants qui ont eu une alarme tardive à 34 et 35 SA.

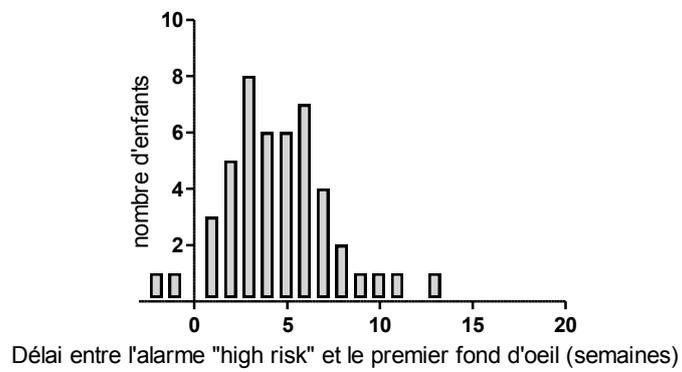
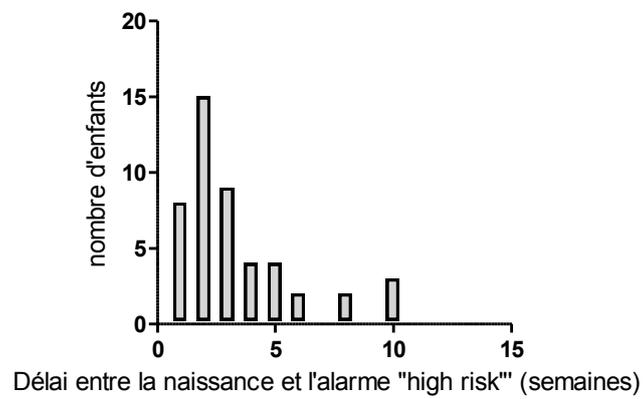
Le délai médian entre l'alarme « High risk » et la réalisation du traitement était de 8,1 semaines (Q1-Q3 : 6,9-9,4). Les enfants traités ont tous eu une alarme « High risk » au moins 7 semaines avant le traitement.

Au total pendant l'année 2013, période de l'étude, 263 examens du fond d'œil ont été réalisés sur les 101 enfants inclus soit en moyenne 2,6 fond d'yeux par enfant. Grâce à l'utilisation de l'algorithme WINROP®, seuls les 47 enfants sur 101 (47%) du groupe « High risk » auraient nécessité des examens ophtalmoscopiques, soit une réduction du nombre d'examen de 49% (129 fond d'yeux). En moyenne pour les enfants du groupe « Low risk », cela permettrait d'éviter 2,4 examens par enfant (Tableau 10).

Tableau 10 : Délais et nombre de fond d'yeux réalisés dans les 2 groupes «High risk» et «Low risk»

	Alarme « High Risk » N=47	Alarme « Low Risk » N=54
Délais entre la naissance et l'alarme « High risk » (semaines)		
Moyenne+/-écart type	3,4 +/-2,4	
Médiane [Q1 – Q3]	3 [1 – 4]	
Date de l'alarme « High risk (SA)		
Moyenne+/-écart type	30,0 +/-2,1	
Médiane [Q1 – Q3]	30 [28 - 32]	
Délais entre l'alarme « High risk » et le 1 ^{er} fond d'œil (semaines)		
Moyenne+/-écart type	4,7 +/-3	
Médiane [Q1 – Q3]	4,4 [2,7 – 6]	
Délais entre l'alarme « High risk » et le traitement (semaines)		
	N=6	
Moyenne+/-écart type	8,3 +/-1,6	
Médiane [Q1 – Q3]	8,1 [6,9 – 9,4]	
Nombre de fond d'yeux réalisés		
Total : n=263	134	129
Nombre de fond d'yeux évitables chez les enfants « Low risk »		
Moyenne+/-écart type		2,4+/-1,95
Médiane		2 [1 – 3]

Figure 14: Répartition de la population en fonction des délais entre l'alarme « High risk » et la prise en charge des enfants.



Discussion

Dans notre étude, 85,7 % des enfants atteints de ROP de type 1 nécessitant un traitement avaient un signal d'alarme « High risk » donné par l'algorithme WINROP®. Il s'agit d'un outil de dépistage avec une bonne sensibilité. Par contre, la spécificité est moyenne (56,4%) car il y a de nombreux faux positifs. La valeur prédictive négative est excellente (98%), ce qui est utile dans cette pathologie pour éliminer du dépistage la grande partie des enfants à risque faible. En effet, la ROP de type 1 est une pathologie avec une prévalence faible (de 3 à 18 % des enfants de moins de 32 SA dans les pays développés) (70,71,74,77-81) (Tableau 10). Dans l'évaluation de la performance d'un test, on privilégie surtout la sensibilité et la valeur prédictive négative pour les examens de dépistage. A l'opposé, on privilégie la spécificité et la valeur prédictive positive dans les tests diagnostiques. Les performances diagnostiques retrouvées ici sont donc conformes aux attentes que l'on a d'un test de dépistage avec une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative.

La population décrite dans notre étude retrouve des prématurés avec un terme médian de 28,7 SA, et un poids de naissance médian de 1035 g. Nous retrouvons une prédominance du sexe masculin qui est décrite depuis les premières description de la ROP en 1942 (3) et qui est aussi retrouvée par des publications plus récentes (18,82,83). Parmi la population de prématurés décrite dans notre étude, il y a une forte prévalence des grossesses multiples, des dysplasies broncho-pulmonaires, des entérocolites ulcéro-nécrosantes, de canal artériel opéré et d'hémorragie intraventriculaire (9). La prévalence de la ROP tous stades confondus est de 54% et de la ROP de type 1 est de 7%. Cela correspond aux données publiées sur l'épidémiologie de la ROP en France et la prévalence retrouvée est conforme aux études occidentales (75,81)

Les résultats des performances diagnostiques de WINROP® ont été le sujet d'une douzaine de publications depuis 2006 (tableau 11). Ces études sont difficiles à comparer entre elles car les populations décrites sont hétérogènes avec des poids de naissance et des termes différents selon les publications (enfants de 23 SA inclus ans dans les études suédoises et américaines (71,84)). En Suède et aux USA, 100% des sujets qui ont développé une ROP de stade 3 ont été identifiés par l'algorithme WINROP® contre 85% dans notre étude (70,71,74,81,84). Une hypothèse pour expliquer la sensibilité à 100% retrouvée en Suède est que l'algorithme WINROP® a été créé en se basant sur des données d'enfants suédois.

Nos résultats sont plus proches des études réalisées en Suisse, en Ecosse et en Corée du Sud (77,78,80). Par contre au Brésil en Chine et au Mexique, les résultats retrouvés n'étaient pas comparables car ils ont observé un taux non nul de ROP survenues chez des enfants nés entre 28 et 32 SA, ce qui n'est pas le cas dans notre étude(79,85,86). Il est difficile de comparer les résultats avec la population brésilienne publiée par Hard *et al* car la datation de certaines grossesses étaient imprécises (semaines arrondies et non calculées au jour près) ce qui a altéré les résultats de WINROP®. La prise en charge réanimatoire est également variable selon les pays. Le taux de complications plus élevé dans les pays en développement témoigne d'une réanimation moins efficiente dans ces pays en comparaison avec les USA et la Suède.

Tableau 11 : Etudes publiées évaluant l'algorithme WINROP® pour prédire le risque de rétinopathie sévère du prématuré

Auteurs	Pays	Année	N	Terme d'inclusion	Définition de ROP sévère	Prévalence sévère	ROP	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Löfqvist <i>et al</i>	Suède	2006	79	23,6-31,7 SA	Stade 3 ou ROP traitée	16%		100	84		
Löfqvist <i>et al</i>	Suède	2009	50	23-30,6 SA	ROP Type 1	18%		100	54	41	
Hellström <i>et al</i>	Suède	2009	353	<32 SA	Stade 3	10%		100	84	41	100
Wu <i>et al</i>	USA	2010	318	23-32 SA	Stade préseuil ou stade 3	9%		100	82	35	100
Härd <i>et al</i>	Brésil	2010	366	24-32 SA,	Stade 3	6%		91	55	11	99
Flückiger <i>et al</i>	Suisse	2011	376	<32 SA	Stade préseuil ou stade 3	3%		90	63	6	99
Wu <i>et al</i>	USA	2012	1706	22-31 SA	ROP type 1	9%		99	39	13	100
Zepeda-Romero <i>et al</i>	Mexique	2012	192	25-31 SA	ROP type 1	51%		85	27	54	53
Sun <i>et al</i>	Chine	2013	590	<32 SA	ROP type 1	14,4%		87,5			
Choi <i>et al</i>	Corée du Sud	2013	314	25-32 SA,	ROP type 1	11,4%		90	52	22	97
Piyasena <i>et al</i>	Ecosse	2014	410	moy 28,84 SA	ROP type 1	4%		87	63	9	99
Eriksson <i>et al</i>	Suède	2014	104	23+4 –32+1 SA,	ROP type 1	5%		100	59		
Ko <i>et al</i>	Taiwan	2015	148	<32 SA	ROP type 1	11,5%		64,7			

La sensibilité et la spécificité d'un test sont des propriétés propres au test et sont conditionnelles au fait d'être atteints ou non de la maladie, au contraire des valeurs prédictives. Les résultats de notre étude ont permis de calculer une valeur prédictive négative (VPN) de 98% et une valeur prédictive positive (VPP) de 12,8%. Or ces valeurs peuvent aussi être calculées directement à partir des valeurs de sensibilité et spécificité du test et de la prévalence de la maladie qui est variable selon les pays et les centres. Les définitions des valeurs prédictives sont les suivantes sachant que M correspond aux individus malade, S aux individus où le signe est présent :

$$\begin{aligned}
 VPP = Pr(M/S) &= \frac{Pr(S/M)Pr(M)}{Pr(S/M)Pr(M) + Pr(S/\bar{M})Pr(\bar{M})} \\
 &= \frac{Se \times Pr(M)}{Se \times Pr(M) + (1 - Sp) \times (1 - Pr(M))} \\
 \\
 VPN = Pr(\bar{M}/\bar{S}) &= \frac{Pr(\bar{S}/\bar{M})Pr(\bar{M})}{Pr(\bar{S}/M)Pr(M) + Pr(\bar{S}/\bar{M})Pr(\bar{M})} \\
 &= \frac{Sp \times (1 - Pr(M))}{(1 - Se) \times Pr(M) + Sp \times (1 - Pr(M))}
 \end{aligned}$$

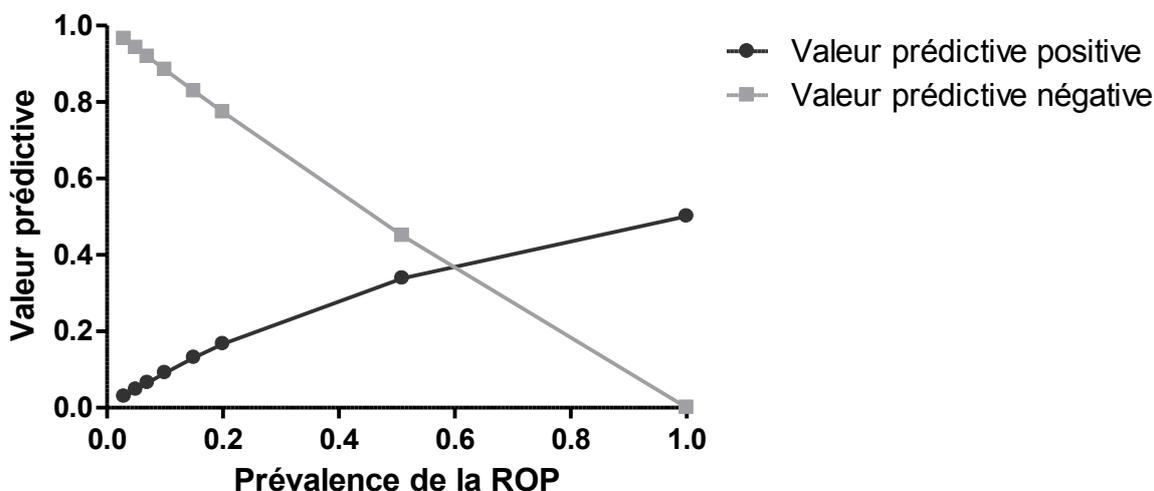
Dans notre étude, nous avons retenu la prévalence de la ROP de type 1 estimée dans l'échantillon (7%) pour le calcul des valeurs prédictives négative (98%) et positive (13%).

Un calcul théorique à l'aide des formules données ci-dessus permet de recalculer les valeurs prédictives positives et négatives. Selon les études publiées, la prévalence de la ROP de type 1 varie de 3% à 51%. En fonction des données épidémiologiques de prévalence de la ROP, on peut calculer pour une prévalence de 3%, une VPP de 29%, et une VPN de 96% alors que si la prévalence est de 20%, la VPP est de 17% et la VPN est de 77%. Dans une population donnée, plus la prévalence de la maladie est importante, plus le test a une bonne VPP et une mauvaise VPN.

La figure 15 illustre ces résultats : les performances diagnostiques de WINROP® retrouvées dans notre étude sont compatibles avec le dépistage d'une maladie avec une prévalence faible. On peut ainsi expliquer les résultats de l'étude mexicaine de Zepeda-Romero *et al* publiée en 2012 (79). La prévalence de la ROP était élevée dans cette étude (51%), donc les performances diagnostiques de WINROP® étaient décevantes (Se=85%, Sp=27%, VPN=53% et VPP=54%). WINROP® n'est donc pas un outil de dépistage adapté en cas de forte prévalence de la maladie. Cet outil semble plus adapté dans les pays de prévalence faible de la ROP, c'est-à-dire dans les pays où les conditions de réanimation néonatales assurent un niveau faible de prévalence de la ROP.

Figure 15 : Valeurs prédictives positives et négatives de WINROP® en fonction de la prévalence de la ROP

Le calcul a été réalisé à partir des valeurs de sensibilité (Se=85%) et de spécificité (Sp=56,4%) déterminé dans l'étude.



La mauvaise valeur prédictive positive du test (12,8%) est expliquée par un nombre important de faux positifs sur WINROP® avec 41 enfants dans le groupe « High risk » avec une ROP de type 2 ou un autre type de ROP peu sévère (cf. tableau 6 et 9). Peu d'études ont évalué les causes expliquant les cas de faux positifs de WINROP®. L'analyse des faux positifs de WINROP® est intéressante car il apparaît que certains critères pourraient favoriser le déclenchement de l'alarme « High risk » et expliquer les faux positifs. La gémellité et le retard de croissance intra-utérin sont significativement plus fréquents dans le groupe des faux positifs. Les autres facteurs associés dans le groupe des faux positifs sont l'alimentation parentérale prolongée, l'anémie transfusée et les cas de canal artériel traité chirurgicalement. Dans notre étude, ces facteurs de risque sont associés aux formes de ROP peu sévères ce qui n'est pas en accord avec la littérature car ce sont des facteurs de risque classique de ROP sévère (87,88). Le faible nombre de cas de ROP de type 1 de notre étude (n=6) peut expliquer ceci et constituer un biais dans l'interprétation de nos résultats.

L'utilisation de WINROP® est une méthode précoce pour dépister les enfants à risque de ROP de type 1. Dans notre étude, l'alarme « High risk » s'est déclenchée en moyenne à 3,5 semaines de vie. Ce signal apparaît en moyenne 2 mois (8,3 semaines) avant qu'un ophtalmologiste ne détecte au fond d'œil l'évolution défavorable de la ROP nécessitant un traitement. Ces résultats sont similaires à ceux décrits par Lundgren *et al* en Suède (89). La rétinopathie des prématurés doit être dépistée et traitée au moment approprié car si elle est détectée avant la progression, le traitement permet de prévenir le décollement de rétine(32). Ainsi, la précocité de l'alarme est un atout majeur de cet outil de dépistage.

Dans notre étude, nous avons suivi les enfants jusqu'à 39 SA comme dans les autres études publiées sur la validation de WINROP® (89). Les 2 alarmes tardives (34 et 35 SA) ont mis en évidence des cas de ROP de type 2 qui n'ont pas été traitées. Toutes les ROP sévères traitées ont eu une alarme avant 32 SA. Dans certains cas, l'alarme « High Risk » se déclenche plus tardivement (après 34 SA) mais ce sont des faux positifs avec des formes peu sévères (2 cas de ROP type 2 et 1 cas non atteint dans notre étude). C'est l'intérêt de WINROP® qui dépiste spécifiquement les formes sévères de façon précoce.

L'utilisation de WINROP® aura des conséquences cliniques directes sur la prise en charge des prématurés en permettant d'abord de diminuer le nombre de fond d'yeux de dépistage.

Du point de vue des ophtalmologistes, il serait intéressant de diminuer le nombre de fonds d'yeux de dépistage chez les prématurés. Il s'agit d'un examen douloureux, long et répété qui est source de stress pour l'enfant (instillation de collyres anesthésiants et mise en place d'un écarteur à paupières) (66). Il demande l'intervention d'un ophtalmologiste spécialisé et disponible pour réaliser les nombreux examens ce qui n'est pas toujours le cas en clinique.

Du point de vue des pédiatres, il y a aussi de nombreux avantages à diminuer les nombre d'examens de dépistage. Les prématurés sont des enfants dans des états hémodynamiques et respiratoires instables nécessitant des dispositifs d'assistance respiratoire, des cathéters centraux et ils sont peu mobilisables. L'examen physique et la manipulation de l'œil causent des modifications significatives du pouls, de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène(90). Un certain nombre d'entre eux font des épisodes de tachycardie et des détresses respiratoires lors de l'examen. Clarke *et al* (91) a montré que la mise en place d'un écarteur à paupière (Blépharostat) et l'indentation du globe pour l'examen ophtalmoscopique produisaient une modification significative de la pression artérielle. Laws *et al* (90) a étudié spécifiquement le dépistage de la ROP et a conclu que cet examen était en effet associé à de grandes modifications de la saturation en oxygène, de la pression artérielle et du pouls. L'utilisation des collyres mydriatiques est aussi iatrogène avec des risques d'iléus paralytique, d'insuffisance rénale aigue voire d'arrêt cardio-respiratoire (57,58,92). Une étude suédoise a montré que le cortisol salivaire est augmenté pendant l'examen et jusqu'à 30 minutes après l'examen (93). Ce sont des arguments pour les pédiatres et les ophtalmologistes pour tenter de diminuer le nombre de patients à dépister et diminuer le nombre d'examens à réaliser.

Par ailleurs, l'utilisation de WINROP® n'est ni un acte diagnostique désagréable à supporter pour l'enfant et ses parents, la prise de poids faisant déjà partie de la prise en charge en place. Ceci constitue un point fort de ce test qui permettrait de soulager les enfants, les parents et l'équipe soignante.

La diffusion de l'outil WINROP® permettrait aussi de diminuer le nombre de transferts interhospitaliers d'enfants pour dépistage et traitement de la ROP en différant les examens chez les enfants instables. Il est montré qu'un certain nombre de patient atteints de ROP n'ont pas un suivi optimal selon le calendrier(94). L'identification des patients à haut risque permettrait d'assurer un suivi optimal pour diminuer les évolutions défavorables dues à des examens différés ou manqués.

Plusieurs études ont déjà montré que l'utilisation de WINROP® permettrait de diminuer le nombre d'examens du fond d'œil et ainsi de modifier le calendrier de dépistage. Wu *et al* (75) propose de réaliser un examen à 5 semaines de vie pour les enfants nés après 29 SA qui sont dans le groupe « Low risk ». S'il n'y a pas de ROP observée, le suivi est arrêté. Si la ROP est présente, le suivi habituel est réalisé. Pour les enfants de moins de 29 SA dans le groupe « Low risk » le nombre d'examen est diminué en fonction du jugement clinique s'il n'y a pas de ROP. Ce calendrier permettrait de diminuer le nombre d'examen pour 30% des enfants, tout en détectant 100% des ROP de type 1. Soit une diminution du nombre d'examen chez 65% des enfants nés après 29 SA et chez 16% des enfants nés avant 29 SA. L'étude SWEDROP (60) a montré que la modification des recommandations de dépistage de la ROP pour abaisser le seuil de dépistage à 31 SA ne modifie pas la nombre de cas de ROP dépisté ni le cas d'enfants traités. Il n'y avait eu dans cette étude aucun cas de ROP chez un enfant né après 30 SA. Les auteurs évoquent donc la possibilité de diminuer le seuil des recommandations du dépistage de la ROP à partir de 30 SA. Ces études récentes justifie la volonté de modifier les recommandations de dépistage de la ROP et montre que cela permet un dépistage efficace sans perte de chance pour les prématurés(60,62,95).

Un autre intérêt de WINROP® est qu'il prend en compte l'évolution postnatale de l'enfant pour déterminer le risque de ROP. De nombreux cliniciens pensent que l'évolution postnatale des enfants prématurés est déterminante dans l'apparition d'une ROP et des autres complications de la prématurité (96). La faible prise de poids postnatale est un facteur de risque de développer une ROP sévère (>stade 3) (97,98). Cependant, le dépistage actuel des maladies postnatales, dont la ROP, ne prend pas en compte l'état de santé extra-utérin de l'enfant mais uniquement des facteurs de risque non modifiables (terme et poids de naissance). L'algorithme de dépistage WINROP® a été développé en se basant sur le terme, le poids de naissance et la prise de poids hebdomadaire. Il repose sur l'évolution postnatale du poids de l'enfant pour prédire le risque individuel de ROP, en repérant les enfants à haut risque nécessitant un traitement. Il repère également ceux ayant un risque minimal et qui ne nécessiteraient donc moins, voire aucun examen du fond d'œil. C'est le premier outil qui peut permettre de guider le dépistage de la ROP en fonction d'un facteur de risque modifiable de ROP (9).

La prédiction d'une ROP peut aussi être un signal d'alerte pour la survenue d'autres complications néonatales. En effet, les comorbidités chez le prématuré ont souvent une association forte avec la ROP : comme les complications neurologiques, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, la bronchodysplasie pulmonaire et les bactériémies tardives (notion de pathologies en « cluster ») (23). Le signal donné par WINROP® peut donc aussi être un signal pronostic sur l'état général de l'enfant et la survenue de complications générales (99).

Plusieurs arguments montrent que WINROP® est un test de dépistage qui ne peut pas être utilisé seul. Il ne remplace donc pas l'examen du fond d'œil.

Dans notre étude, il y a eu un cas de faux négatif : un enfant atteint de ROP de type 1 ayant été traité qui n'a pas été dépisté par l'alarme WINROP®.

Il est important de décrire et d'analyser ce cas de faux négatif. Chez Jumeau 1, il n'y avait pas de cause évidente pour une prise de poids non physiologique qui induirait un faux négatif de WINROP® lors de l'examen rétrospectif de son dossier (hydrocéphalie ou syndrome œdémateux). Mais il avait eu un épisode d'entéropathie ayant nécessité d'alimentation parentérale exclusive pendant 44 jours. Il est démontré que la nutrition postnatale précoce est un facteur de la prise de poids et affecte la sévérité de la ROP (100). L'apport de lait humain augmente le taux d'IGF-1 et d'acides gras ω -3 qui ont un rôle protecteur contre la ROP(20,101). Il est montré que les enfants nécessitant un traitement de la ROP reçoivent plus de nutrition parentérale et moins de lait humain durant le premier mois postnatal, particulièrement pendant la deuxième semaine de vie (100) L'intolérance digestive prolongée avec utilisation d'une nutrition parentérale exclusive dans les premières semaines de vie peut donc être un facteur qui justifie une surveillance clinique standard de la ROP selon le calendrier de dépistage traditionnel, même si WINROP® n'indique aucune alarme. Par ailleurs, Jumeau 1 a présenté une intolérance glucidique nécessitant 10 jours d'insulinothérapie. Il s'agit d'un facteur de risque bien connu de ROP (16,102) qui peut également expliquer la survenue de ROP bien que l'alarme WINROP® ait été négative.

La comparaison de l'évolution de Jumeau 1 faux négatif avec sa sœur Jumeau 2 faux positif est intéressante (figure 16). Jumeau 2 avait une ROP de type 2 qui n'a pas été traité alors qu'elle avait une alarme « High risk ». Les deux enfants étaient eutrophes à la naissance (80 et 75^{ème} percentile). Jumeau 1 a eu une bonne évolution de sa courbe de poids malgré les complications néonatales sans déclencher l'alarme « High risk », alors que Jumeau 2 a déclenché l'alarme « High risk » tardivement à 35 SA d'âge corrigé. Jumeau 2 a présenté une entérocolite ulcéro-nécrosante sévère. Cette complication est aussi fréquente dans les groupes « High risk » et « Low risk ». Il n'est pas retrouvé dans la littérature de lien entre entérocolite ulcéro-nécrosante et alarme « High risk ». Le déclenchement de l'alarme chez Jumeau 2 semble plutôt lié à une stagnation de poids à l'arrêt de la nutrition parentérale et au passage à l'alimentation entérale exclusive à 34 SA d'âge corrigé. L'évaluation du risque de ROP ne doit donc pas se baser uniquement sur le terme, le poids de naissance et la prise de poids. Cet exemple de jumeaux illustre le fait que de nombreux facteurs systémiques, modifiables, peuvent favoriser la ROP.

Figure 16: Courbes de poids des enfants Jumeau 1 et Jumeau 2

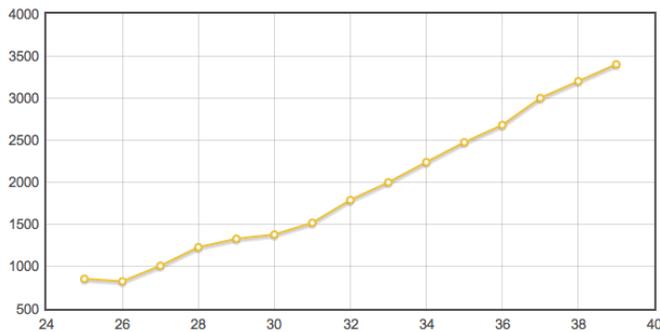
- (A) Courbe de poids de l'enfant faux négatif Jumeau 1 WINROP® : poids de naissance 855g, absence d'alarme « High risk »
- (B) Courbe de poids de la sœur jumelle Jumeau 2 : poids de naissance 825g, alarme « High risk » à 35 SA (flèche rouge) dans un contexte de stagnation du poids avec arrêt de la nutrition parentérale à 34 SA (flèche bleue)



This patient ~~B~~^A is considered at low risk of developing sightthreatening ROP.
Calculation valid at week 39 post-menstrual age.

[Edit patient](#)
[Final ROP](#)
[Comments](#)
[Archive patient](#)

[Delete patient](#)



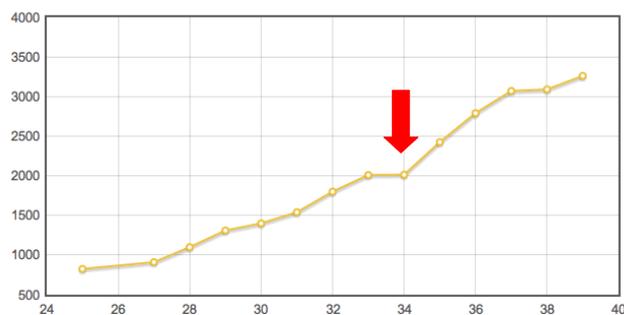
A



The patient ~~A~~^B is considered at **high risk** of developing sight-threatening ROP.
Calculation valid at week 35 post menstrual age and onwards.

[Edit patient](#)
[Final ROP](#)
[Comments](#)
[Archive patient](#)

[Delete patient](#)



B

En effet, dans la littérature plusieurs facteurs de risques sont associés au risque de développer une ROP dont notamment l'anémie nécessitant une transfusion ou le traitement par EPO. Le rôle protecteur de l'insulinothérapie est également évoqué en cas d'intolérance glucidique. L'ensemble de ces facteurs de risque peuvent expliquer les échecs de dépistage de WINROP® car il s'agit d'un outil qui ne prend qu'un seul élément en compte (le poids) pour évaluer le risque d'une maladie multifactorielle(82,83,102).

L'utilisation seule de WINROP® ne peut remplacer l'examen du fond d'œil qui reste l'examen gold standard pour dépister la ROP.

Le dépistage de la ROP a débuté dans les années 1980 lorsque que l'étude « Cryotherapy for Retinopathy Of Prematurity » (50) réalisée aux USA a rapporté le premier résultat positif de la cryothérapie qui était réalisée à l'état de stade seuil défini par des caractéristiques rétiniennes. Les recommandations de dépistage pour la ROP ont été introduites en France quelques années plus tard, basées sur une étude épidémiologique de l'incidence de la ROP et sur d'autres études internationales (103,104). En France, le dépistage de la ROP est recommandé pour tous les enfants nés à moins de 32 SA et de poids de naissance de moins de 1500 g.

WINROP® ne peut pas remplacer le dépistage de la ROP par l'examen du fond d'œil, mais il peut être un outil utile pour modifier les pratiques de dépistage. Lorsqu'un enfant est identifié à faible risque (« Low risk »), il pourrait être examiné moins fréquemment que les enfants à haut risque afin de limiter le nombre de fonds d'yeux.

Dans notre étude, la valeur prédictive négative de WINROP® est excellente (98%). Il apparaît que dans le groupe d'enfants nés après 29 SA et qui sont dans le groupe « Low risk », il n'y a pas de ROP de type 1 ni de type 2. On pourrait proposer de diminuer le nombre d'examens pour ces enfants à faible risque en ne réalisant qu'un fond d'œil de principe 4 à 5 semaines après la naissance à 33 semaines. En l'absence de ROP, on pourrait alors interrompre le suivi de ces enfants car le risque d'évolution défavorable semble minime d'après notre étude (aucun enfant ici). En ne réalisant qu'un seul fond d'œil chez les enfants du groupe « Low risk » cela diminuerait le nombre d'examen de 28 % dans notre cohorte. Mais ces propositions doivent d'abord être validées par des études prospectives de plus grande ampleur car le nombre de cas ici ne nous permet pas de conclure précisément.

Une des limites de WINROP® est qu'il n'inclut pas les enfants nés après 32 SA. Ceci exclut de fait les enfants plus matures qui sont à risque de ROP dans les pays en développement (85), où une réduction du poids du dépistage conventionnel serait bénéfique car la prévalence de la ROP augmente dans ces pays (1,26). Chaque pays se doit donc de définir ses propres critères en fonction de son épidémiologie et de son offre de soins.

D'autres algorithmes de prédiction du risque de ROP basés sur la prise de poids postnatale ont été développés. Eckert *et al* (105) a récemment publié un modèle moins complexe appelé ROPScore. Il consiste en une équation de régression logistique qui est utilisé pour calculer le risque de ROP une seule fois par enfant à 6 semaines de vie en utilisant une feuille de calcul Excel (figure 17). Ce modèle utilise le poids de naissance, le terme, et la prise de poids à 6 semaines, l'antécédent de transfusion sanguine et de ventilation mécanique. Dans une cohorte de 474 enfants au Brésil, ROPScore a une sensibilité de 98%, une spécificité de 56% pour dépister les ROP nécessitant un traitement(105).

Figure 17 : Feuille de calcul Excel de ROPScore (105)

BW (birth weight) in grams	1000	Use the birth weight in grams
GA (gestational age) in weeks	28	Use the gestational age in weeks
BLOOD TRANSFUSION (up to 6th week of life)	1	Use 0 for none or 1 for yes if the baby underwent any blood transfusion
OXYGEN IN MECHANICAL VENTILATION (up to 6th week of life)	1	Use 0 for none or 1 for yes if the baby underwent oxygen-therapy
WEIGHT AT COMPLETED 6 WEEKS OF LIFE	1400	Use the weight in grams measured at completed the 6th week of life
PROPORTIONAL WEIGHT GAIN	0.40	Automatic Calculation / Do not fill in
ROPScore	16.9	Automatic Calculation / Do not fill in

Higher the ROPScore = Higher the risk for developing ROP

Cutoff point for any stage ROP = 11 and for severe ROP = 14.5

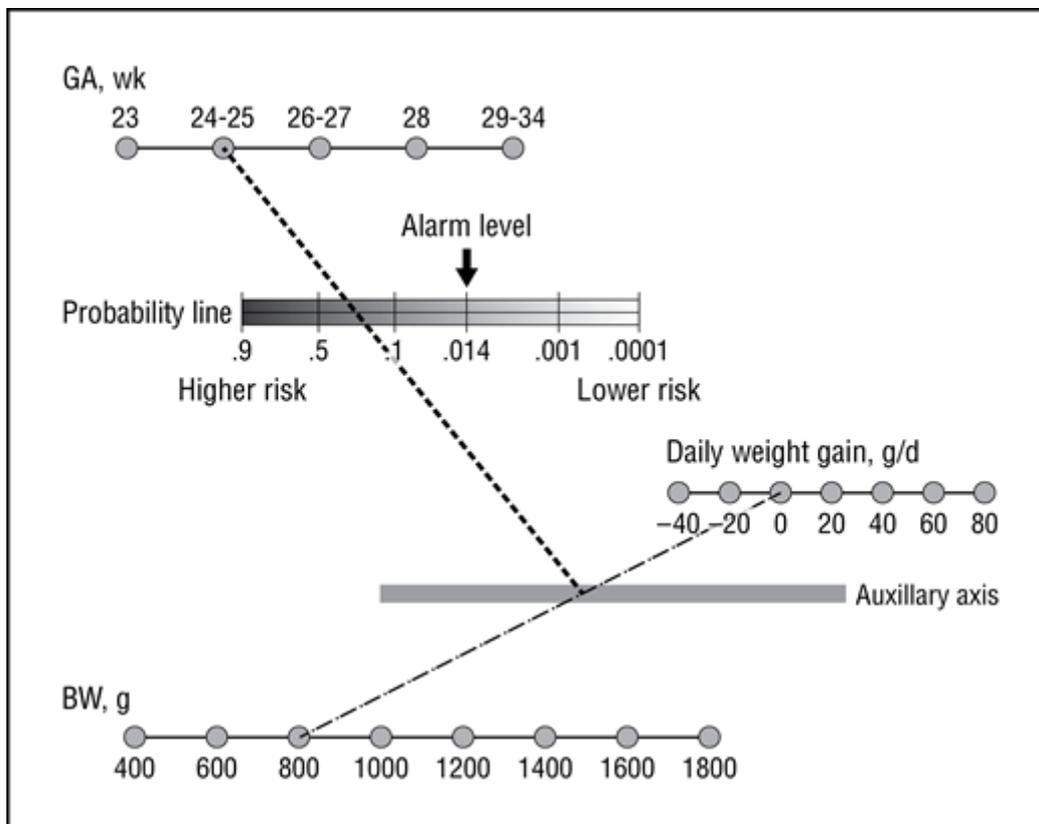
NPV (Negative predictive values) = 93% of not developing any stage of ROP and 99% of not developing severe ROP

NPV = probability of a patient with ROPScore below 11 of not developing any stage ROP

NPV = probability of a patient with ROPScore below 14.5 of not developing severe ROP

Binenbaum *et al* a développé en 2011 un modèle de régression logistique appelé PINT ROP (106) basé sur un recueil prospectif de données de 367 enfants d'une étude contrôlée randomisée « Premature Infants in Need of Transfusion » (PINT) pour développer un modèle comprenant la poids de naissance, le terme et le gain de poids quotidien. Si le risque de ROP prédit est supérieur au seuil, l'examen du fond d'œil est indiqué. PINT ROP a une sensibilité de 100% pour dépister les ROP traitées tout en réduisant de 30% le nombre d'examens des enfants à risque (106). La cohorte de l'étude PINT ROP était à haut risque de ROP. Les auteurs ont ensuite utilisé la même approche pour une cohorte de 524 enfants à bas risque de ROP, plus représentative de la population américaine dans un modèle appelé CHOP ROP (107). Ce modèle a une sensibilité de 100% pour dépister la ROP de type 1 tout en diminuant de 49% le nombre d'examens. Un nomogramme papier a été créé pour simplifier l'utilisation de ce modèle (figure 18) mais les auteurs signalent que des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir l'utiliser en clinique.

Figure 18 : Nomogramme de détermination du risque de ROP sévère de l'étude CHOP ROP (107)



Les problématiques de ces modèles de prédiction de risque sont multiples. La taille des échantillons, malgré des cohortes de 300 à 1700 enfants, est un facteur limitant. Même si la sensibilité est estimée à 100%, l'intervalle de confiance autour de cette estimation est probablement trop large pour que les cliniciens modifient leur prise en charge d'emblée. L'intervalle de confiance dépend du nombre de cas décrits dans l'étude pour établir le modèle. Il faut d'abord considérer que ces études ont pour but d'évaluer ces tests. On obtiendra la validation de ces tests grâce à plusieurs études avec un haut degré de précision de mesure de la sensibilité (intervalle de confiance étroit). Ensuite, des études des mises à jour des pratiques et des recommandations peuvent être entreprises. Plutôt que de remplacer les recommandations actuelles de dépistage, un modèle peut être utilisé en plus des recommandations, avec changement de fréquence de l'examen et du calendrier. WINROP® a été utilisé de cette manière en Suède. Cette validation est basée sur une haute sensibilité démontrée par plusieurs études. Néanmoins la généralisation des résultats (validité externe) des différents modèles WINROP® et CHOP ROP est limitée d'un pays à un autre. Ceci peut être expliqué par des différences physiopathologiques de ROP entre les pays en particulier pour les enfants qui présentent des ROP après 32 SA. Le taux d'IGF-1 est déjà augmenté et donc l'IGF-1 joue probablement un rôle beaucoup moins important dans la pathogenèse de la ROP. Cette hypothèse est relayée par les résultats de l'étude mexicaine de WINROP® publiée en 2012 avec 85% de sensibilité chez les enfants de <32 SA contre une sensibilité de 5% chez les enfants >32SA (79).

Une des forces de cette étude menée au Centre Hospitalier Sud Francilien est l'originalité du travail. Une étude avait été réalisée au CHU de Toulouse par le Dr Lequeux *et al* (présentation AFSOP) (108) mais il n'y avait aucun cas de ROP de type 1 traitée ce qui rend peu comparables les résultats. Par ailleurs, notre cohorte de patients inclus comprend un effectif relativement important d'enfants consécutifs sur une année (2013) avec un faible nombre de patients exclus ce qui renforce la cohérence des résultats. L'utilisation de la télémedecine avec la Retcam® permet d'objectiver les lésions rétiniennees et permet également des prises de décisions collégiales. Les décisions de traitement ne sont donc pas posées par un seul examinateur.

Cette étude comporte certaines limites. Elles sont principalement liées à son caractère rétrospectif et au faible nombre de cas de ROP de type 1. L'exclusion des patients décédés, bien que peu nombreux, constitue un biais de recrutement. Cette censure du suivi des patients décédés exclut de principe les enfants qui avaient un mauvais pronostic et probablement un risque élevé de ROP. C'est aussi le cas des enfants exclus pour données incomplètes car dans notre étude 2 enfants ont été exclus de l'analyse car il manquait des données suite à un séjour prolongé dans un autre service pour prise en charge de complications.

Poursuivre l'analyse des résultats sur l'année 2014 serait aussi intéressante pour observer si la prise en charge de ces patients évolue depuis la mise en place de la télémedecine dans ce centre. Une étude multicentrique permettrait de valider en externe ces résultats qui sont issus d'une cohorte d'un seul centre sur une période courte.

Des études prospectives avec des effectifs plus importants seront indispensables pour caractériser les performances diagnostiques de WINROP® à une échelle nationale et ainsi permettre l'évolution des recommandations du dépistage de la ROP en France.

Conclusion

L'algorithme WINROP® est une méthode qui identifie les nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA à risque de ROP de type 1 en se basant sur la prise de poids hebdomadaire. Les études déjà publiées pour valider son utilisation ont été effectuées en Suède, USA, Brésil, Suisse, Chine, Mexique, Corée du Sud et Ecosse. Ce travail est la première étude menée en France pour évaluer l'algorithme WINROP®.

WINROP® est un outil de dépistage accessible, peu coûteux et non invasif. Dans la population étudiée, la sensibilité de ce test est de 85% pour identifier les enfants atteints de ROP de type 1. La valeur prédictive négative est de 98% : il s'agit donc d'un test efficace pour identifier les enfants qui ne sont pas à risque. Son intérêt est qu'il se base sur un facteur de risque modifiable et facile à évaluer en pratique clinique : la prise de poids hebdomadaire. WINROP® repère précocement les enfants à haut risque de ROP de type 1 avant même que le premier fond d'œil n'ait été réalisé (2 mois avant en moyenne).

WINROP® apparaît comme un outil supplémentaire pour évaluer le risque de ROP actuellement basé sur le terme et le poids de naissance. C'est un outil intéressant car il prend en compte l'évolution postnatale de l'enfant pour évaluer son risque. Confirmer sa validité pourrait permettre de modifier les recommandations actuelles de dépistage de la ROP en ciblant mieux les enfants à risque. Ceci permettrait de diminuer le nombre d'exams ophtalmoscopiques consommateurs de temps médical et source de stress pour les enfants. Des études multicentriques et prospectives sont nécessaires pour valider cette hypothèse et déterminer le calendrier de dépistage le plus adapté à l'épidémiologie française de rétinopathie des prématurés.

Bibliographie

1. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS* [en ligne]. 2012 Dec;16(6):501–7. Disponible sur : <http://www.jaapos.org/article/S1091-8531%2812%2900344-8/abstract>
2. Caputo G, Metge-Galatoire F, Arndt C, Conrath J. *Décollement de rétine*, Issy les Moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2011, [en ligne], 579 p. Disponible sur : http://www.em-consulte.com/em/SFO/rapport_SFO_2011.pdf
3. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc.* [en ligne] 1942;40:262–84. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1315050/>
4. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol.* [En ligne] 1952 Sep;35(9):1248–53. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12976495>
5. Askie LM, Henderson-Smart DJ. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [En ligne]. 2000;(2):CD001077. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160188>
6. Polin RA, Bateman D. Oxygen-saturation targets in preterm infants. *N Engl J Med.* [En ligne] 2013 May 30;368(22):2141–2. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1305534>
7. 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.* [En ligne] 2013 May 30;368(22):2094–104. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1302298>
8. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* [En ligne] 2010 May 27;362(21):1959–69. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0911781>
9. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* [En ligne] 2013 Oct 26;382(9902):1445–57. Disponible sur : <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2960178-6/abstract>

10. Hartnett ME. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. [En ligne] 2015 Jan;122(1):200–10. Disponible sur : <http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2814%2900694-0/abstract>
11. Ashton N. Pathological basis of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. [En ligne] 1954 Jul;38(7):385–96. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1324373/>
12. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. [En ligne] 2012 Dec 27;367(26):2515–26. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208129>
13. Sennlaub F, Courtois Y, Goureau O. Inducible nitric oxide synthase mediates the change from retinal to vitreal neovascularization in ischemic retinopathy. *J Clin Invest*. [En ligne] 2001 Mar;107(6):717–25. Disponible sur : <http://www.jci.org/articles/view/10874>
14. 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*. [En ligne] 1999 Dec;5(12):1390–5. Disponible sur : http://www.nature.com/nm/journal/v5/n12/full/nm1299_1390.html
15. Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. [En ligne] 2012 May;15(3):285–92. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466924>
16. Kermorvant-Duchemin E, Pinel AC, Lavalette S, Lenne D, Raoul W, Calippe B, et al. Neonatal hyperglycemia inhibits angiogenesis and induces inflammation and neuronal degeneration in the retina. *PLoS ONE*. [En ligne] 2013;8(11):e79545. Disponible sur : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079545>
17. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. [En ligne] 1994 Jan;35(1):101–11. Disponible sur : <http://www.iovs.org/content/35/1/101.long>
18. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. [En ligne] 2005 Apr;115(4):990–6. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/115/4/990.long>
19. Hellström A, Engström E, Hård A-L, 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*. [En ligne] 2003

- Nov;112(5):1016–20. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/112/5/1016.long>
20. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med.* [En ligne] 2007 Jul;13(7):868–73. Disponible sur : <http://www.nature.com/nm/journal/v13/n7/abs/nm1591.html>
21. Dweck HS, Cassady G. Glucose intolerance in infants of very low birth weight. I. Incidence of hyperglycemia in infants of birth weights 1,100 grams or less. *Pediatrics*, [En ligne] 1974 Feb;189–95. disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4204573>
22. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol.* [En ligne] 2003 May;23(3):186–94. Disponible sur : <http://www.nature.com/jp/journal/v23/n3/full/7210879a.html>
23. Leviton A, Dammann O, Engelke S, Allred E, Kuban KCK, O’Shea TM, et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr.* [En ligne] 2010 Dec;99(12):1795–800. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20712837>
24. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* [En ligne] 2008 Jan 5;371(9606):75–84. disponible sur : <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2808%2960074-4/abstract>
25. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth.* [En ligne] 2010;10 Suppl 1:S1. Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/S1/S1>
26. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* [En ligne] 2008 Feb;84(2):77–82. Disponible sur : <http://www.earlyhumandev.com/article/S0378-3782%2807%2900238-1/abstract>
27. Jarjour IT. Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* [En ligne] 2014 Nov 4; disponible sur <http://www.pedneur.com/article/S0887-8994%2814%2900658-4/abstract>
28. 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.* [En ligne] 2013 Dec;74 Suppl 1:35–49. Disponible sur : <http://www.nature.com/pr/journal/v74/n1s/full/pr2013205a.html>

29. Courtright P, Hutchinson AK, Lewallen S. Visual impairment in children in middle- and lower-income countries. *Arch Dis Child*. [En ligne] 2011 Dec;96(12):1129–34. Disponible sur : <http://adc.bmj.com/content/early/2011/08/24/archdischild-2011-300093.abstract>
30. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 1984 Aug;102(8):1130–4. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1040449/>
31. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2005 Jul;123(7):991–9. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=417157>
32. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group null. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2003 Dec;121(12):1684–94. Disponible sur <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=415949>
33. Patz A. New international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. [En ligne] 1984 Jul;74(1):160–1. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6547527>
34. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 1988 Apr;106(4):471–9. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=637202>
35. Palmer EA. Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol*. [En ligne] 1990 Mar;74(3):245–51. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2209383>
36. Nagata M. [Therapeutic possibility in retrolental fibroplasia in the premature infant with light coagulation]. *Ganka*. [En ligne] 1968 Oct;10(10):719–27. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5755987>
37. Algawi K, Goggin M, O’Keefe M. Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. [En ligne] 1994 Aug;78(8):612–4. Disponible sur : <http://bjo.bmj.com/content/78/8/612.long>
38. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy

- of prematurity. *Ophthalmology*. [En ligne] 1998 Sep;105(9):1628–31. Disponible sur <http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2898%2999029-7/abstract>
39. Ng EYJ, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology*. [En ligne], 2002 May;109(5):928–934; discussion 935. <http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2801%2901017-X/abstract>
40. Capone A, Diaz-Rohena R, Sternberg P, Mandell B, Lambert HM, Lopez PF. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. [En ligne], 1993 Oct 15;116(4):444–50. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8213974>
41. Récsán Z, Vámos R, Salacz G. Laser treatment of zone I prethreshold and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. [En ligne], 2003 Aug;40(4):204–7. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908531>.
42. Onofrey CB, Feuer WJ, Flynn JT. The outcome of retinopathy of prematurity: screening for retinopathy of prematurity using an outcome predictive program. *Ophthalmology* [En ligne], 2001 Jan;108(1):27–34; discussion 34–35. Disponible sur: <http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2800%2900436-X/abstract>
43. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Otis C, Goldstein D, Sacks L, et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial. *J Pediatr*. [En ligne], 1989 May;114(5):827–38. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2654350>
44. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. [En ligne], 2000 Feb;105(2):295–310. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/105/2/295.long>
45. 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*. [En ligne], 2011 Feb 17;364(7):603–15. disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007374>
46. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. [En ligne], 2012 Aug;130(8):1000–6. Disponible sur: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1149509>

47. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa)*. [En ligne], 2010 Apr;30(4 Suppl):S32–36. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224474>
48. Capone A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology*. [En ligne], 2001 Nov;108(11):2068–70. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713081>
49. 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 (Philadelphia, Pa)*. [En ligne], 2004 Oct;24(5):753–7. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492630>
50. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics*. [En ligne], 1988 May;81(5):697–706. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2895910>
51. 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 (Philadelphia, Pa)*. [En ligne], 2008 Jun;28(6):839–46. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18536600>
52. Holmström G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children--a prospective population-based study up to 10 years of age. *J AAPOS*. [En ligne], 2008 Apr;12(2):157–62. Disponible sur : <http://www.jaapos.org/article/S1091-8531%2807%2900457-0/abstract>
53. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *Br J Ophthalmol*. [En ligne], 2006 Apr;90(4):456–60. Disponible sur <http://bjo.bmj.com/content/90/4/456.long>
54. Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. *Ophthalmology*. 2006 Jul;113(7):1146–53. Disponible sur : <http://www.aajournal.org/article/S0161-6420%2806%2900277-6/abstract>
55. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J AAPOS*. 2011 Dec;15(6):536–40. Disponible sur : <http://www.jaapos.org/article/S1091-8531%2811%2900532-5/abstract>

56. Harvey EM, Dobson V, Luna B, Scher MS. Grating acuity and visual-field development in children with intraventricular hemorrhage. *Dev Med Child Neurol*. [En ligne], 1997 May;39(5):305–12. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236696>
57. Lim DL, Batilando M, Rajadurai VS. Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity. *J Paediatr Child Health*. [En ligne], 2003 Jun;39(4):318–20. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755944>
58. Lee JM, Kodsi SR, Gaffar MA, Rubin SE. Cardiopulmonary arrest following administration of Cyclomydril eyedrops for outpatient retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. [En ligne], 2014 Apr;18(2):183–4. Disponible sur <http://www.jaapos.org/article/S1091-8531%2814%2900056-1/abstract>
59. National Eye Institute, Retinopathy of Prematurity, site du National Eye Institute [En ligne]. National Eye Insitute. [page consultée le 15 janvier 2015]. Disponible sur: <https://www.nei.nih.gov/health/rop>
60. 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*. [En ligne]. Prépublication électronique, , 2014 Jul 18, 4 pages. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044161>
61. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. [En ligne] 2013 Jan;131(1):189–95. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/1/189.long>
62. Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2012 Nov;130(11):1418–24. Disponible sur: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1390030>
63. 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*. [En ligne] 2003 Nov;110(11):2113–7. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597517>
64. Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfai H, Manoj B, Roberts D. Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardiorespiratory indices: a comparison of indirect ophthalmoscopy and retcam imaging. *Ophthalmology*. [En ligne] 2006 Sep;113(9):1547–52. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16828505>

65. Slevin M, Murphy JF, Daly L, O'Keefe M. Retinopathy of prematurity screening, stress related responses, the role of nesting. *Br J Ophthalmol*. [En ligne] 1997 Sep;81(9):762–4. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1722316/>
66. Dempsey E, McCreery K. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst [En ligne] Rev.* 2011;(9):CD007645. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901708>
67. Kandasamy Y, Smith R, Wright IMR, Hartley L. Pain relief for premature infants during ophthalmology assessment. *J AAPOS*. [En ligne] 2011 Jun;15(3):276–80. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641250>
68. Chiang MF, Keenan JD, Starren J, Du YE, Schiff WM, Barile GR, et al. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2006 Mar;124(3):322–7. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=417553>
69. Fierson WM, Capone A, american academy of pediatrics section on ophthalmology, american academy of ophthalmology, and american association of certified orthoptists, american academy of pediatrics section on ophthalmology american academy of ophthalmology and american association of certified orthoptists. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. [En ligne] 2015 Jan;135(1):e238–254. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/135/1/e238.short>
70. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård A-L, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2006 Dec;124(12):1711–8. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=418761>
71. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LEH. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2010 Apr;128(4):443–7. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=425275>
72. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, King RA, Haslam RR, Stuart MC, et al. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev*. [En ligne] 1986 Feb;13(1):37–46. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3956421>
73. Langford K, Nicolaidis K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod*.

- [En ligne] 1998 May;13(5):1389–93. Disponible sur: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/13/5/1389.long>
74. Hellström A, Hård A-L, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. [En ligne] 2009 Apr;123(4):e638–645. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/123/4/e638.long>
75. Wu C, Löfqvist C, Smith LEH, VanderVeen DK, Hellström A, WINROP Consortium. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2012 Aug;130(8):992–9. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059056/>
76. Austeng D, Källen KBM, Hellström A, Jakobsson PG, Johansson K, Tornqvist K, et al. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2011 Feb;129(2):167–72. Disponible sur: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=426909>
77. Choi J-H, Löfqvist C, Hellström A, Heo H. Efficacy of the screening algorithm WINROP in a Korean population of preterm infants. *JAMA Ophthalmol*. [En ligne] 2013 Jan;131(1):62–6. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1556868>
78. Flückiger S, Bucher HU, Hellström A, Löfqvist C, Sturm V, Arri SJ. [The early postnatal weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity]. *Klin Monbl Augenheilkd*. [En ligne] 2011 Apr;228(4):306–10. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484635>
79. Zepeda-Romero LC, Hård A-L, Gomez-Ruiz LM, Gutierrez-Padilla JA, Angulo-Castellanos E, Barrera-de-Leon JC, et al. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2012 Jun;130(6):720–3. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1182255>
80. Piyasena C, Dhaliwal C, Russell H, Hellstrom A, Löfqvist C, Stenson BJ, et al. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a birth cohort in South East Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. [En ligne] 2014 Jan;99(1):F29–33. Disponible sur : <http://fn.bmj.com/content/99/1/F29.long>
81. Eriksson L, Lidén U, Löfqvist C, Hellström A. WINROP can modify ROP screening praxis: a validation of WINROP in populations in Sörmland and Västmanland. *Br J*

- Ophthalmol. [En ligne] 2014 Jul;98(7):964–6. Disponible sur : <http://bj.o.bmj.com/content/98/7/964.long>
82. Nødgaard H, Andreassen H, Hansen H, Sørensen HT. Risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP) in northern Jutland, Denmark 1990-1993. *Acta Ophthalmol Scand.* [En ligne] 1996 Jun;74(3):306–10. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8828733>
83. 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.* [En ligne] 2014;9(10):e109460. Disponible sur : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109460>
84. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LEH, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* [En ligne] 2009 May;127(5):622–7. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=423087>
85. Hård A-L, Löfqvist C, Fortes Filho JB, Procianoy RS, Smith L, Hellström A. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol.* [En ligne] 2010 Nov;128(11):1432–6. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=426401>
86. Sun H, Kang W, Cheng X, Chen C, Xiong H, Guo J, et al. The use of the WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Neonatology.* [En ligne] 2013;104(2):127–32. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887600>
87. Lee JW, VanderVeen D, Allred EN, Leviton A, Dammann O. Prethreshold retinopathy in premature infants with intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* [En ligne] 2015 Jan;104(1):27–31. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196981>
88. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol.* [En ligne] 2011 Dec;129(12):1555–63. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1106496>
89. Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, Källén K, Holmström G, Hård A-L, et al. WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLoS ONE.* [En ligne] 2013;8(9):e73256. Disponible sur : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073256>

90. Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. [En ligne] 1996 May;80(5):425–8. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC505494/>
91. Clarke WN, Hodges E, Noel LP, Roberts D, Coneys M. The oculocardiac reflex during ophthalmoscopy in premature infants. *Am J Ophthalmol*. [En ligne] 1985 Jun 15;99(6):649–51. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4014388>
92. Shinomiya K, Kajima M, Tajika H, Shiota H, Nakagawa R, Saijyou T. Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *J Med Invest*. [En ligne] 2003 Aug;50(3-4):203–6. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678392>
93. Kleberg A, Warren I, Norman E, Mörelus E, Berg A-C, Mat-Ali E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics*. [En ligne] 2008 May;121(5):e1267–1278. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/121/5/e1267.abstract>
94. Kennedy KA, Wrage LA, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Evaluating retinopathy of prematurity screening guidelines for 24- to 27-week gestational age infants. *J Perinatol*. [En ligne] 2014 Apr;34(4):311–8. Disponible sur : <http://www.nature.com/jp/journal/v34/n4/full/jp201412a.html>
95. Mathew MRK, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye (Lond)*. [En ligne] 2002 Sep;16(5):538–42. Disponible sur : <http://www.nature.com/eye/journal/v16/n5/full/6700031a.html>
96. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. [En ligne] 2015 Feb 12; Disponible sur: <http://fn.bmj.com/content/early/2015/02/12/archdischild-2014-306816.long>
97. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. [En ligne] 2000 Dec;4(6):343–7. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11124668>
98. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. [En ligne] 2003 Feb;7(1):34–7. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12690367>

99. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics*. [En ligne] 2011 May;127(5):e1247–1257. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/127/5/e1247.long>
100. Porcelli PJ, Weaver RG. The influence of early postnatal nutrition on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev*. [En ligne] 2010 Jun;86(6):391–6. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561759>
101. Díaz-Gómez NM, Domenech E, Barroso F. Breast-feeding and growth factors in preterm newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. [En ligne] 1997 Mar;24(3):322–7. disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9138180>
102. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr*. [En ligne] 2013 May 16;13(1):78. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/78>
103. Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, Levene MI. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet*. [En ligne] 1988 Nov 26;2(8622):1235–8. Disponible sur : <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2888%2990820-3/abstract>
104. Fledelius HC, Rosenberg T. Retinopathy of prematurity. Where to set screening limits? Recommendations based on two Danish surveys. *Acta Paediatr Scand*. [En ligne] 1990 Oct;79(10):906–10. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2264462>
105. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)*. [En ligne] 2012 Mar;26(3):400–6. Disponible sur : <http://www.nature.com/eye/journal/v26/n3/full/eye2011334a.html#close>
106. Binenbaum G, Ying G, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*. [En ligne] 2011 Mar;127(3):e607–614. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065141/>
107. Binenbaum G, Ying G-S, Quinn GE, Huang J, Dreiseitl S, Antigua J, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol*. [En ligne] 2012 Dec;130(12):1560–5. Disponible sur : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1484682>
108. Lequeux L, Salmon L, Escandell E, *et al*. Utilisation du logiciel WINROP pour le dépistage de la rétinopathie du prématuré, expérience au CHU de Toulouse. [En ligne] 2013. Présentation AFSOP. Disponible sur:

https://www.google.fr/search?q=lequeux+winrop&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=DhfqVLHRLqqu7gbEGw (accessed 22 Feb2015).

Abréviations et Acronymes

AFSOP: Association Francophone de Strabologie et d'Ophtalmologie Pédiatrique

AP-ROP: Agressive Posterior Retinopathy of Prematurity

EPO: Erythropoïétine

ETROP: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

FP: Faux Positif

FN: Faux Négatif

g : gramme

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

IVT: Injection intravitréenne

ns : non significatif

OIR: Oxygen-Induced Retinopathy

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

ROP : Retinopathy Of Prematurity, rétinopathie des prématurés

SA: Semaine d'Aménorrhée

Se: Sensibilité

Sp: Spécificité

VN: Vrai Négatif

VPN: Valeur Prédictive Négative

VPP: Valeur Prédictive Positive

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

WINROP: Weight, IGF-1, Neonatal Retinopathy of Prematurity

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Résumé

Evaluation du dépistage des enfants à risque de rétinopathie du prématuré de type 1 par l'algorithme WINROP® dans une cohorte du Centre Hospitalier Sud Francilien.

Cette étude évalue dans une population française l'algorithme WINROP® récemment développé pour détecter les enfants à risque de rétinopathie du prématuré (ROP).

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus les prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) qui ont eu un dépistage de la ROP par RET-CAM entre janvier 2013 et décembre 2013 au Centre hospitalier Sud Francilien. Des mesures de poids hebdomadaires ont été analysées à l'aide de WINROP® pour prédire le risque de développer une ROP de type 1.

101 enfants ont été inclus dans l'étude. L'âge gestationnel médian à la naissance était de 28,7 SA et le poids de naissance médian était de 1035 g. 7% des enfants ont reçu un traitement pour une ROP de type 1. La sensibilité de WINROP® a été mesurée à 85,7% et la valeur prédictive négative à 98%. L'alarme a été enregistrée à une moyenne de 3,4 semaines d'âge postnatal.

Il s'agit de la première étude publiée évaluant WINROP® sur une cohorte de nouveau-nés prématurés en France. WINROP® apparaît comme un outil supplémentaire pour évaluer le risque de ROP actuellement basé sur le terme et le poids de naissance. Bien que certaines limites soient présentes, l'algorithme WINROP® pourrait améliorer l'efficacité de la prédiction de la ROP de type 1 et réduire la fréquence des examens du fond d'œil de dépistage.

Mots clés: Rétinopathie des prématurés, test de dépistage, algorithme clinique, ophtalmologie, néonatalogie, poids de naissance

Efficacy of the screening algorithm WINROP® in a french population of preterm infants.

This study evaluate the newly developped WINROP® algorithm aimed at detecting Retinopathy Of Prematurity (ROP) in a French population of preterm infants. This single-center retrospective study included premature infants born before 32 weeks of gestation and were screened for ROP by RET-CAM between January 2013 and December 2013 in Centre Hospitalier Sud Francilien. Weekly weight measurements were used in WINROP® to calculate the risk of developping Retinopathy Of Prematurity. 101 children were included. Their median gestationnal age at birth was 28,7 weeks and their median birth weight was 1035 g. 7% of children have received treatment for type 1 ROP. Sensitivity of WINROP® software was measured at 85,7% and the negative predictive value was measured at 98%. The alarm was registered at an average of 3,4 weeks postnatal age. This is the first published study evaluating WINROP® on a cohort of preterm infants in France. WINROP® appears as an additional tool to evaluate the risk of ROP currently based on the term and birth weight. Although some limitations are present, the WINROP® algorithm could improve the efficiency of the prediction of type 1 ROP and reduce the frequency of screening examinations.

Keywords: Retinopathy of prematurity, screening, clinical algorithm, ophthalmology, neonatology, birth weight

Intitulé et adresse de l'UFR

Université Paris Descartes-Paris 5, 15 rue de l'école de médecine, 75006 PARIS.