UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

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.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018 N° 255

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Dépistage de la rétinopathie des prématurés chez les grands prématurés : cohorte Epipage 2

Présentée et soutenue publiquement

le 18 octobre 2018

Par

Thibaut CHAPRON

Né le 16 avril 1988 à Seattle (États-Unis)

Dirigée par Mme Le Docteur Héloïse Torchin, CCA-AHU

Jury :

M. Le Professeur Ramin Tadayoni, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Francine Behar-Cohen, PU-PH

M. Le Professeur Pierre-Yves Ancel, PU-PH

M. Le Docteur Georges Caputo, PH

CC BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

Remerciements

A mes maitres,

Aux membres du jury,

Professeur Tadayoni,

Merci pour votre disponibilité et pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury. Je ne suis pas passé dans le service de Lariboisière, je le regrettes souvent, l'internat passe si vite finalement. Merci pour votre enseignement chirurgical et celui des membres de votre service entre deux patients au bloc de Cochin.

Professeur Behar-Cohen,

Merci de juger ce jour mon travail. Merci pour ces discussions entre deux patients et le soir à la sortie du service qui transmettent l'envie d'explorer l'inconnu, d'aller au bout de nos impressions que l'on ne peut avoir qu'en discutant avec nos patients.

Professeur Ancel,

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire, cette bienveillante famille de l'unité de Tenon. Je ne pensais pas que cette année de master m'aurait autant plue. Merci d'avoir cru dans notre projet de recherche, présenté tardivement mais fruit de réflexions anciennes datant de mon semestre en gynécologie - obstétrique.

Docteur Caputo,

Merci de la confiance que vous m'accordez et de m'accueillir dans votre service. Trois semestres d'interne dans la famille Caputo et pourtant encore tant à maitriser. J'ai appris auprès de vous ce que l'on ne retrouve dans aucune vidéo ou livre. Veuillez accepter ma profonde admiration pour vos talents de chirurgien, votre humanité et patience auprès des enfants qui pour beaucoup après tant d'années sont devenus comme les vôtres. C'est auprès de vous que j'ai pris gout à la rétine. Qui sait si je n'étais pas passé en ophtalmologie chez vous en premier semestre, je ne serais peut être pas devant vous ce jour présentant une thèse d'ophtalmologie.

Docteur Torchin, chère Héloïse,

Merci de m'avoir pris par la main dans le monde de l'épidémiologie et des statistiques, dans ton monde d'Epipage 2. Effectivement, je me souviendrai toute ma vie des variables et formules SAS comme une nouvelle langue apprise. Merci pour tes conseils, ta patience et l'intelligence de tes remarques ; j'ai tant appris à tes cotés. Désolé pour ces rendus en retard qui finalement t'auront crée surement plus d'ulcères qu'à moi-même. Je te souhaite tout le bonheur possible personnel et professionnel.

A ma famille,

A mes parents qui m'ont accompagnés, soutenus et ont toujours respectés mes choix.

A mes frères Matthieu, Henri, Alexis.

A Papi et Babeth qui m'ont transmis l'envie de découvrir et comprendre le monde qui nous entoure. A Mamie et Dadi.

A ma maraine Lili et mon parrain Jean Pierre

A Ariane que j'aime

A mes amis, à ceux que je vois toujours et à ceux que la vie a éloignés.

A tous mes maitres qui font ce que je suis maintenant

A mon grand oncle le Pr Charles Chapron qui m'a le premier fait découvrir le monde de la médecine où travailler passionne et donne sens. Ton humanité, ta rigueur chirurgicale et scientifique font de toi un modèle de médecin auquel j'aimerais ressembler.

Au Dr Frank Ashburn qui le premier m'a donné gout à l'ophtalmologie.

Au Pr Patrick Berche pour sa porte toujours ouverte aux étudiants et ses conseils qui permettent de découvrir toutes les possibilités et expériences que peuvent offrir une vie de médecin. J'aurais malgré tout choisi l'ophtalmologie mais je me serais intéressé tout de même à la santé publique.

Au Pr Emiliana Borrelli et toute son équipe qui m'ont acceuillis. Vous m'avez donné le goût de la recherche. Désolé de ne pas voir continué dans la souris.

Au Dr Emmanuelle Florens qui m'a montré ce qu'est être médecin

Au Dr Gilles Cohen sans qui je n'aurais jamais rencontré Ariane.

Au Pr Martin Chalumeau et son équipe qui m'ont appris à ne pas avoir peur des enfants. Merci pour ton enseignement et de m'avoir poussé à la fin de l'internat à changer mon fusil d'épaule : passer de la génétique moléculaire à la santé publique.

A toute l'équipe du service de psychiatrie de Corentin-Celton pour cette découverte qui aura changer ma pratique médicale.

A mes internes Martin et Guillaume, au Dr Philippe Blanche, au Pr Loic Guillevin, au Pr Dominique Salomon, au Dr Benjamin Terrier, au Dr Alice Berezne et au Pr Luc Mouthon pour leur enseignement de la rigueur du raisonnement médical et de l'examen clinique.

A toute l'équipe du Dr Georges Caputo pour mes premiers pas en ophtalmologie. Merci au Dr Pascal Dureau pour m'avoir pris par la main tout jeune interne, tu m'as transmis ta passion des enfants et de l'ophtalmologie. Merci Au Dr Georges Caputo pour l'apprentissage de la rigueur nécessaire à avoir dans l'examen clinique, pour toutes ces leçons de chirurgie que l'on ne comprend parfois que plusieurs semestres après. Ce fut un honneur d'apprendre à vos cotés. Au Dr Evelyne Ewenczyl pour sa patience lors de mes premières chirurgies de strabisme. Au Dr Catherine Edelson pour tous ses petits conseils. Au Dr Aude Affortit pour la richesse de son enseignement. Au Dr Chrysanthi Basdekidou pour sa disponibilité lorsque j'étais perdu. Au Dr Amandine Barjol pour tous ses conseils d'ophtalmo-pédiatre que personne n'ose dire. A mes co-internes Kim, Fatima, Christelle, Umberto pour leur aide au cours de ce premier semestre.

Au service du Pr Marc Dommergue, toute son équipe : Dr Sabine Macron, Dr Marine Driessen, Dr Mona Rahmati, Dr Jodie Cornet, Dr Anne Fortin, Dr Danielle Vauthier pour leur accueil en temps qu'externe puis interne. Merci au Pr Jackie Nizard c'est finalement grâce à un article que tu m'avais donné à présenter que j'ai eu l'idée plus tard de cette thèse.

Au Dr Emmanuel Héron, Dr Fouzia Mantout, Dr Marie-Hélène Errera, toute l'équipe de médecine interne des quinze-vingts. Que de cas passionnants et uniques, ce fut un semestre très riche.

Au Pr Jean-Yves Artigou pour ses conseils et sa bienveillance envers les internes. Au Pr Isabelle Cochereau pour son écoute des internes et sa patience lors des nombreuses réunions. Au Pr Barham Bodaghi pour ses conseils avisés.

Au Pr Jean-Paul Renard, au Pr Jean-Marie Giraud, au Dr Remi Rosenberg, au Dr Jean Remi Fenolland, au Dr Hussam El Chehab pour avoir accompagné mes premiers pas en consultation autonome et en phaco. Merci à mes co-internes Dr Marie Marechal et Dr Maxime Delbarre pour tous ces moments partagés. Merci au Pr Phuc Le Hoang pour ces consultations du vendredi après-midi qui m'ont appris qu'il fallait toujours croire le patient et que l'examen du fond d'œil devait être au moins aussi long que l'interrogatoire.

Au Pr Antoine Brezin qui en fin d'externat m'a remis en contact avec l'ophtalmologie et m'a transmis sa passion. Puis qui interne m'a appris à interroger un patient, se servant de chaque indice pour trouver le suivant et pour votre apprentissage de la probabilité dans la démarche diagnostic. Au Pr Dominique Monnet, Dr Lamine Haddad, Dr Jean-Baptiste Daudin pour leur apprentissage si rigoureux de la chirurgie de la cataracte. Au Dr Sawsen Salah pour sa disponibilité et d'avoir pris le temps de l'enseignement alors que la période n'était pas facile.

Au Dr Catherine Boureau et au Dr Jean-Stanislas Roman qui m'ont appris qu'une chirurgie difficile c'est avant tout prendre son temps et suivre les règles.

Au Pr Eric Souied et toute son équipe pour leur apprentissage de l'ophtalmologie médicale en one to one et de la publication. Merci au Dr Gerard Mimoun pour tout ce tu m'a appris et qu'il n'est possible de lister. Au Dr Alexandra Miere pour sa patience, ses relectures et grâce à qui je n'ai pas laissé tombé. Au Dr Olivia Zambrowski, Dr Oudy Semoun, Dr Mayer Srour, Dr Florence Coscas, Dr Salomon Yves-Cohen.

Au Pr Baudoin et toute son équipe pour la richesse et la diversité de l'enseignement acquis en un semestre. Au Dr Pascale Hamard qui m'a tant appris en glaucome mais surtout qui m'a montré l'importance d'être systématique cliniquement et la rigueur du geste à acquérir en chirurgie pour obtenir cette reproductibilité de réussite que l'on doit offrir à nos patients.

Au Dr Alexis Pinel pour m'avoir pris par la main dans l'apprentissage de la rétine chirurgicale. Je te serai éternellement reconnaissant d'avoir pris le temps de me laisser opérer mais surtout de m'avoir fait comprendre la philosophie du DR et de m'avoir corrigé chaque geste qui n'allait pas. Je te souhaite tout le bonheur avec ta belle famille. Au Dr Fred Azan pour avoir été le maitre d'Alexis, je ne pourrais compter le nombre de récurrence du « comme disait Fred ».
Au Dr Florence Metge qui m'a conforté dans mon gout pour la rétine chirurgicale. Merci pour ton enseignement plein de sens, tous tes conseils et ton humanité. J'ai hâte de continuer à échanger des films avec toi.

Au Pr Falissard pour avoir donner sens aux statistiques, mettre en évidence l'humain derrière les chiffres. A toute l'équipe de l'Inserm Epopée U1153 qui m'a accompagnée dans mon projet de recherche et cette thèse. Pr Pierre-Yves Ancel, Dr Héloise Torchin, Dr Elsa Lorthe, Mme Laetitia Marchand-Martin, Dr Mathilde Lethouzey, Mme Valérie Benhammou, Merci au Pr Elsa Kermorvant-Duchemin et Mélanie Durox pour leur relecture.

A toutes le équipes rencontrées en Guyane. Il y aura dans ma vie un avant et un après ces 6 mois passés dans ce département si envoutant et accueillant. Au Dr Paul Brousse, reçoit toute mon admiration pour le travail que tu réalises au quotidien au service des centres de santé. Au Dr Henri Daelens, au Dr Max Gerard, au Dr Qiuhua Zhang. A tous les médecins et personnels des centres de santé.

Enfin, merci à toute l'équipe de rétine de l'Hotel-Dieu et maintenant Cochin pour ces 6 mois. Merci au Dr Raphael Thouvenin pour m'avoir transmis ce que tu savais au bloc et en consultation. Merci pour ta confiance et ton calme. Le dernier binôme a une signification affective je pense particulière et je suis content que tu m'aie montré la voie à suivre pour être un chef j'espère aussi formidable que toi.

Table des matières

REMERCIEMENTS **2**

INTRODUCTION **11**

PREMIERE PARTIE : GENERALITE SUR LA RETINOPATHIE DES PREMATURES **12**

CHAPITRE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES **1313**
1.1.1 VASCULOGENESE NORMALE 13
1.1.2 FACTEURS IMPLIQUES DANS LA NEOVASCULARISATION ANORMALE 14
1.1.3 FACTEURS DE RISQUE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES 17
1.1.4 OXYGENOTHERAPIE ET RETINOPATHIE DES PREMATURES 18
CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES **19**
1.2.1 EN FRANCE 20
1.2.2 EN EUROPE 22
1.2.3 DANS LES PAYS DEVELLOPES HORS EUROPE 26
1.2.4 DANS LE RESTE DU MONDE DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT 26
CHAPITRE 3 : CLASSIFICATION DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES **27**
1.3.1 CLASSIFICATION DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES 27
1.3.2 CLASSIFICATION PRONOSTIQUE OU LE TRAITEMENT D'UN RISQUE 31
CHAPITRE 4 : TRAITEMENT PREVENTIF DU DECOLLEMENT DE RETINE TRACTIONNEL **33**
1.4.1 TRAITEMENT HISTORIQUE PAR CRYOTHERAPIE 33
1.4.2 TRAITEMENT PAR PHOTOCOAGULATION AU LASER ARGON 34
1.4.3 TRAITEMENT PAR INJECTION INTRA VITREENNE D'ANTI VEGF (IVT) 34
1.4.4 TRAITEMENT NON SPECIFIQUES 36
CHAPITRE 5 : TRAITEMENT CHIRURGICAL DU DECOLLEMENT DE RETINE TRACTIONNEL **37**
1.5.1 VITRECTOMIE 38
1.5.2 CERCLAGE 39
CHAPITRE 6 : RESULTATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS **40**

DEUXIEME PARTIE : LES ENJEUX DU DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES **41**

CHAPITRE 1 : GENERALITES **41**
CHAPITRE 2 : LE DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES EN FRANCE **41**
CHAPITRE 3 : LE DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES DANS LE MONDE **43**
CHAPITRE 4 : EVALUATION DE L'INTERET D'UN DEPISTAGE **43**
CHAPITRE 5 : PLACE DE LA CAMERA GRAND CHAMP DANS LE DEPISTAGE DE LA ROP EN FRANCE **45**
CHAPITRE 6 : PERSPECTIVES PERMETTANT UNE AMELIORATION DU DEPISTAGE DE LA ROP EN FRANCE **45**
CHAPITRE 7 : MALVOYANCE LIEE A LA PREMATURITE **45**
2.7.1 HISTOIRE DE LA CECITE DANS NOTRE SOCIETE 46
2.7.2 RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE ET SOCIOLOGIQUE DE LA CECITE 47
2.7.3 LEGISLATION CONCERNANT LE HANDICAP 48
2.7.4 ANNONCE DU HANDICAP VISUEL ET ACCOMPAGNEMENT 49
2.7.5 REPRESENTATION, MESURE ET CONSEQUENCE DU HANDICAP VISUEL 50
2.7.6 SOLUTIONS PALLIATIVES DU HANDICAP VISUEL 51
2.7.7 ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE DES STADES 4B ET 5 51
2.7.8 COUT ENTRAINE PAR LE HANDICAP VISUEL DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES 52

TROISIEME PARTIE : DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES CHEZ LES GRANDS PREMATURES : A PARTIR DE LA COHORTE EPIPAGE 2 53

CHAPITRE 1 : OBJECTIFS 53
CHAPITRE 2 : PATIENTS ET METHODES 54
3.2.1 ETHIQUE 54
3.2.2 DESIGN DE L'ETUDE ET POPULATION 54
3.2.3 CRITERES DE JUGEMENT 56
3.2.4 CARACTERISTIQUES INDIVIDUELLES 56
3.2.5 CARACTERISTIQUES DES NEONATOLOGIES 57
3.2.6 ANALYSE STATISTIQUE 57
3.2.7 ETUDE COMPLEMENTAIRE CONCERNANT L'ETUDE DES CRITERES DE DEPISTAGE A PARTIR DE L'ETUDE EPIPAGE 2 59
CHAPITRE 3 : RESULTATS 59
3.3.1 COMPLIANCE AUX RECOMMANDATIONS DE DEPISTAGE ET DETERMINANT DE LA REALISATION DU FOND D'OEIL 59
3.3.2 COMPLIANCE AUX RECOMMANDATIONS DE DEPISTAGE ET DETERMINANT CONCERNANT LE DELAI DE REALISATION DU PREMIER FOND D'OEIL 65
3.3.3 CARACTERISTIQUES DES ENFANTS EXCLUS 70
3.3.4 SIMULATION DE L'IMPACT DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS 2015 SUR LES DONNEES EPIPAGE 2 71

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION 72

CHAPITRE 1 : GENERALITES 72
CHAPITRE 2 : AVANTAGE ET LIMITE DE NOTRE POPULATION ET DE L'UTILISATION DE LA COHORTE EPIPAGE 2 72
CHAPITRE 3 : COMPARAISONS AUX ETUDES INTERNATIONALES 73
CHAPITRE 4 : REFLEXIONS SUR LES CAUSES D'UN DEPISTAGE IMPARFAITEMENT REALISE 74
CHAPITRE 5 : PLACE DU DEPISTAGE REALISE PAR IMAGERIE GRAND CHAMP 75
CHAPITRE 6 : REFLEXIONS SUR L'INTERPRETATION DES FACTEURS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES 76
CHAPITRE 7 : HETEROGENEITE DES PRATIQUES ET FACTEURS ORGANISATIONNELS 76
CHAPITRE 8 : PISTES D'AMELIORATION DES PRATIQUES 77
CHAPITRE 9 : INDICES FAISANT CRAINDRE UNE AUGMENTATION DU NOMBRE DE PATIENTS A TRAITER 78
CHAPITRE 10 : IMPACT DES MODIFICATIONS DES RECOMMANDATIONS 79

CONCLUSION 80

BIBLIOGRAPHIE 82

SERMENT D'HIPPOCRATE 94

Et sans voir, sans penser, les yeux clos déjà sur le sommeil que j'attends,
je réflechis aux mots qui pourraient, véritablement, décrire un clair de lune.
Les anciens auraient dit qu'il est blanc ou d'argent.
Mais la fausse blancheur d'un clair de lune possède bien des couleurs.
Si je me levais de mon lit pour jeter un regard à travers les vitres froides,
je sais bien que, dans les hauteurs solitaires,
le clair de lune est d'une blancheur grise, bleutée, d'un jaune fané

Fernando Pessoa, le livre de l'intranquilité ; paragraphe 151

Introduction

Au cours de la dernière décennie, la survie des enfants prématurés (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) s'est améliorée. Cependant ces enfants demeurent vulnérables aux complications néonatales pouvant entrainer des séquelles neuro-développementales sur le long terme.

La rétinopathie des prématurés (ROP, Retinopathy Of Prematurity) affecte 20 à 40 % des nouveau-nés prématurés et constitue la première cause de cécité évitable chez l'enfant. [1-7] Il s'agit d'un trouble vasoprolifératif secondaire à l'immaturité de la vascularisation périphérique au moment de la naissance avant terme.[8,9] Un traitement précoce de la ROP au stade pré-seuil de type 1 permet de réduire de manière significative l'évolution anatomique défavorable (définie comme la présence d'un décollement de rétine atteignant le pôle postérieur ou plus étendu) ainsi que la perte de vision.[10] Par conséquent, le dépistage de la ROP par examen du Fond d'Oeil (FO) et le respect du calendrier de dépistage sont essentiels afin de pouvoir réaliser un traitement préventif du décollement de rétine tractionnel à temps.

Les indications du FO, variables d'un pays à l'autre, ont évolué au cours du temps vers une réduction de la limite supérieure d'âge gestationnel et de poids de naissance. En France en 2011, le dépistage par ophtalmoscopie indirecte au casque ou par imagerie grand champ était recommandé pour tous les prématurés nés avant 32 Semaines d'Aménorrhée (SA), pour tous ceux dont le poids de naissance était inférieur ou égal à 1500g, ainsi que ceux ayant eu besoin d'une oxygénothérapie prolongée. La semaine recommandée de dépistage était de 31 semaines d'âge Post Menstruel pour les nourrissons nés avant 27 SA et à quatre semaines de vie pour ceux nés à 27 SA ou plus.[11]

Nous avons étudié le dépistage de la ROP en France en utilisant les données de l'étude Epipage-2, une cohorte nationale d'enfants nés entre 22 et 34 SA en France en 2011.[12] Notre objectif était d'étudier chez les grands prématurés nés avant 32 SA la prévalence de la réalisation du FO ainsi que les facteurs individuels et liés aux centres associés à sa réalisation. Notre deuxième objectif visait à évaluer le respect du calendrier de réalisation du premier FO.

Première partie : Généralité sur la rétinopathie des prématurés

La rétinopathie des prématurés (ROP, Retinopathy Of Prematurity) se caractérise par le développement d'une néovascularisation pré rétinienne anormale au bord de la rétine non vascularisée, pouvant se compliquer d'un décollement de rétine tractionnel. L'histoire naturelle aboutit à sa rétractation en arrière du cristallin (forme historique de fibroplasie rétrolentale décrite par Terry en 1942).[13] Dans un premier temps, l'oxygénothérapie intensive avait permis une amélioration de la survie des enfants prématurés et/ou de petit poids, mais a conduit à des complications visuelles lourdes du fait de l'explosion du nombre de ROP et de leur sévérité. Le lien avec l'oxygénothérapie ne fut découvert que plus tard dans les années 1950. Le contrôle strict de l'oxygénothérapie a permis de diminuer la fréquence de la ROP sans toutefois l'éradiquer, et ce au prix d'une augmentation transitoire de la mortalité et de complications neurologiques sévères .[14-18] Actuellement, la ROP redevient un enjeu de santé publique dans le monde. Premièrement, la réanimation de nouveau-nés de plus en plus immatures dans les pays développés a mis en évidence un taux incompressible de ROP et ce malgré les progrès de la prise en charge réanimatoire.[19] Deuxièmement la ROP émerge dans les pays en voie de développement, du fait du développement de la réanimation néonatale et des problèmes d'oxygénation intensive évoqués ci-dessus.[20-22] Le traitement préventif du décollement de rétine tractionnel par cryothérapie puis par photocoagulation laser ont permis de réduire le taux d'évolution anatomiquement défavorable et de diminuer ainsi le taux de cécité secondaire.[10,23,24] Le traitement par Injection Intra Vitréenne (IVT) d'anti Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est en cours d'évaluation et sera abordé dans la suite.[25]

Chapitre 1 : Physiopathologie et facteurs de risque de la rétinopathie des prématurés

La physiopathologie de la ROP est fortement liée à l'oxygénation de la rétine avec deux phases successives. La première phase est caractérisée par un arrêt du développement capillaire rétinien et par une dégénérescence microvasculaire. Ces deux événements sont la conséquence de l'hyperoxémie consécutive à la naissance, due à l'hyperoxie relative (passage du milieu intra-utérin au milieu extra utérin) ou directe (oxygenothérapie). La deuxième phase est l'apparition d'une néovascularisation pré rétinienne anormale suite à l'ischémie secondaire à la maturation rétinienne et à l'augmentation des besoins métaboliques. Les principaux facteurs de cette néovascularisation sont le VEGF et l'IGF-1.[26]

1.1.1 Vasculogenèse normale

Le développement vasculaire de la rétine s'effectue de manière centrifuge à partir du nerf optique et débute à la 15ème Semaine de Gestation (SG) par la pénétration de l'artère hyaloïdienne dans la cupule optique. Deux bourgeons principaux donneront naissance aux branches supérieure et inférieure de l'artère centrale de la rétine à partir d'un renflement de la base de l'artère hyaloïdienne. La vascularisation se poursuit ensuite vers la périphérie. Elle atteindra l'équateur à 28 SG, l'aura nasale à 32 SG et l'aura temporale à 38 SG. [27]

Les vaisseaux rétiniens se développent en suivant la différenciation des cellules nerveuses rétiniennes. Le développement des astrocytes dont la migration est centrifuge provoque une hypoxémie physiologique induisant une sécrétion de VEGF. Cette sécrétion physiologique de VEGF permet le développement des vaisseaux rétiniens superficiels guidés par des cellules endothéliales sensibles aux facteurs de régulation et situées sur le bourgeon du vaisseau en développement. En arrière du front de migration, l'apport en oxygène stabilise le réseau vasculaire. Secondairement, l'activation fonctionnelle des photorécepteurs et l'augmentation de leur métabolisme provoquent une nouvelle phase d'hypoxémie dans les tissus rétiniens profonds et la sécrétion de VEGF par les cellules de Muller, qui entraîne le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux en profondeur de la rétine, formant le réseau vasculaire interne.[11,28] (figure 1).

Le VEGF est le principal médiateur de l'angiogenèse rétinienne via plusieurs isoformes résultant de l'épissage alternatif d'un gène unique. Le facteur de croissance

placentaire IGF-1 joue également un rôle important par l'activation du VEGF.

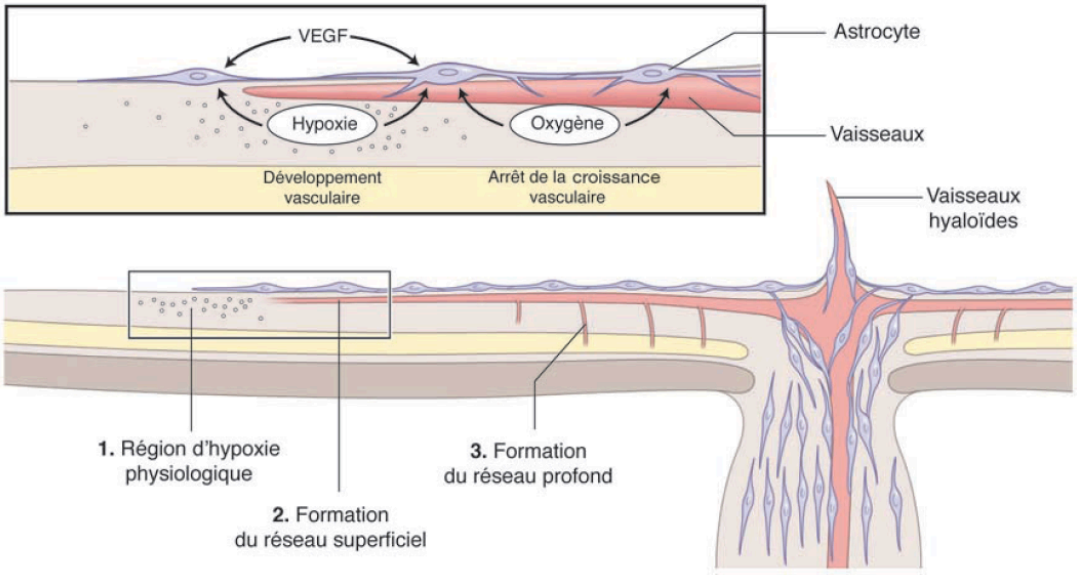


Figure 1 : Représentation schématique du rôle de l'oxygène et des astrocytes dans le développement du réseau vasculaire rétinien. La différenciation neuronale provoque une hypoxie physiologique qui induit la sécrétion de VEGF par les astrocytes, qui eux-mêmes migrent du disque optique vers la périphérie de la rétine. Cette sécrétion de VEGF permet le développement des vaisseaux rétiniens superficiels. En arrière du front de migration, l'apport en oxygène stabilise le réseau vasculaire. L'activation fonctionnelle des photorécepteurs provoque une nouvelle hypoxie dans les tissus rétiniens profonds, ainsi que l'expression de VEGF par les cellules gliales de Müller et le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux, qui forment le réseau vasculaire rétinien interne. (D'après Saint-Geniez M., 2002)

1.1.2 Facteurs impliqués dans la néo-vascularisation anormale

En cas de prématurité, la naissance survient avant la vascularisation complète de la rétine. La rétine en voie de développement reçoit alors un apport anormalement élevé d'oxygène du fait du passage au milieu extérieur, et ce d'autant plus qu'une oxygénothérapie est utilisée au cours de la réanimation (30-35 mmHg *in utero* contre 55-80 mmHg en extra utérin).

La première phase de la ROP est dite vaso-occlusive. L'hyperoxémie relative ou iatrogène provoque une chute du taux de VEGF et d'erythropoïetine (EPO), entrainant un arrêt du développement et une oblitération des capillaires rétiniens en formation ainsi qu'une apoptose des cellules endothéliales. Le VEGF est le principal médiateur angiogénique. Cependant, sa production ou inhibition dans la ROP s'accompagne également d'une régulation d'autres médiateurs cellulaires moins oxygénodépendants. En particulier, l'arrêt des échanges placentaires suite à la naissance fait chuter les taux d'IGF-1 (activateur de la voie du VEGF dans les cellules endothéliales VEGF dépendantes) et d'IGFBP-3 (protéine de

liaison de l'IGCF-1 améliorant la survie des vaisseaux).[29] Ces facteurs non oxygéno-dépendants expliquent certains facteurs de risque de la ROP, comme le poids de naissance ou la prise pondérale des premières semaines.

L'accès au milieu aérien provoque également une augmentation du stress oxydatif avec un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses anti-oxydantes encore immatures au sein de la rétine. Ce stress oxydatif participe aux phénomènes d'occlusion capillaire en entraînant une altération des protéines, des acides nucléiques et des lipides membranaires présents en grande quantité dans le tissu rétinien. Les peroxydes en particulier augmentent la production de thromboxane A2 et de facteurs d'activation plaquettaire, provoquant une vasoconstriction et une toxicité endothéliale directe.

La production de Monxyde d'Azote (NO) est également augmentée dans la première phase de la ROP via une augmentation de l'expression de la NO synthétase endothéliale. Le NO interagit avec les radicaux libres, formant le NO2 et le peroxynitrite particulièrement toxique. Il induit également une induction de l'expression de facteurs anti-angiogéniques tel que la thrombospondine. L'hypercapnie, via l'augmentation de la NO synthétase endothéliale, serait ainsi également impliquée dans la physiopathologie de la ROP.[30,31] Actuellement, peu de traitements visent à cibler les phénomènes vaso-occlusifs. Les études et méta-analyses concernant l'efficacité de traitements systémiques visant cette première phase de la ROP ont été décevantes (cf partie 1.4.3). Une des voies de recherche particulièrement intéressante consisterait à agir en amont de la néo-vascularisation via un traitement systémique ou local (collyre, IVT). Ce type de traitement pourrait peut-être également diminuer les complications de la ROP non liées à la néo-vascularisation (strabisme, myopie …).

La seconde phase est dite phaso-prolifération. Secondairement, le tissu non vascularisé devient d'autant plus ischémique que les besoins en oxygène augmentent avec la maturation de la rétine, notamment via l'activité des photorécepteurs. L'ischémie entraîne alors l'activation de signaux de réparation vasculaire responsable de la néo-vascularisation pré rétinienne anormale à la limite de la zone avasculaire.[32-35] L'activation de cette prolifération anormale est proche de la vascularisation physiologique, avec cependant avec une surproduction d'agents pro-angiogéniques (VEGF, FGF-2, EPO, IGF-1, IL-8, PIGF, angiogénine…) et une inhibition de facteurs angiostatiques (thrombospondine-1, PEDF, TGF-β, angiostatine, endostatine …), selon des mécanismes présentant des points communs avec la rétinopathie diabétique.[36] Ainsi, la mise en évidence d'un mécanisme physiopathologique ou d'un facteur de risque dans l'une peut être retrouvé dans l'autre. Le stress hypoxique va également provoquer une surproduction de succinate (métabolite du cycle de krebs) et

d'adenosine (secondaire à la production d'ATP) dont des récepteurs sont principalement présents au niveau des cellules ganglionnaires, activant la synthèse de facteurs angiogéniques.[37,38] Le contrôle de cette phase vaso-prolifférative est actuellement la principale cible thérapeutique via la destruction de la rétine ischémique par le laser argon ou via l'injection intra vitréenne d'anti-VEGF.

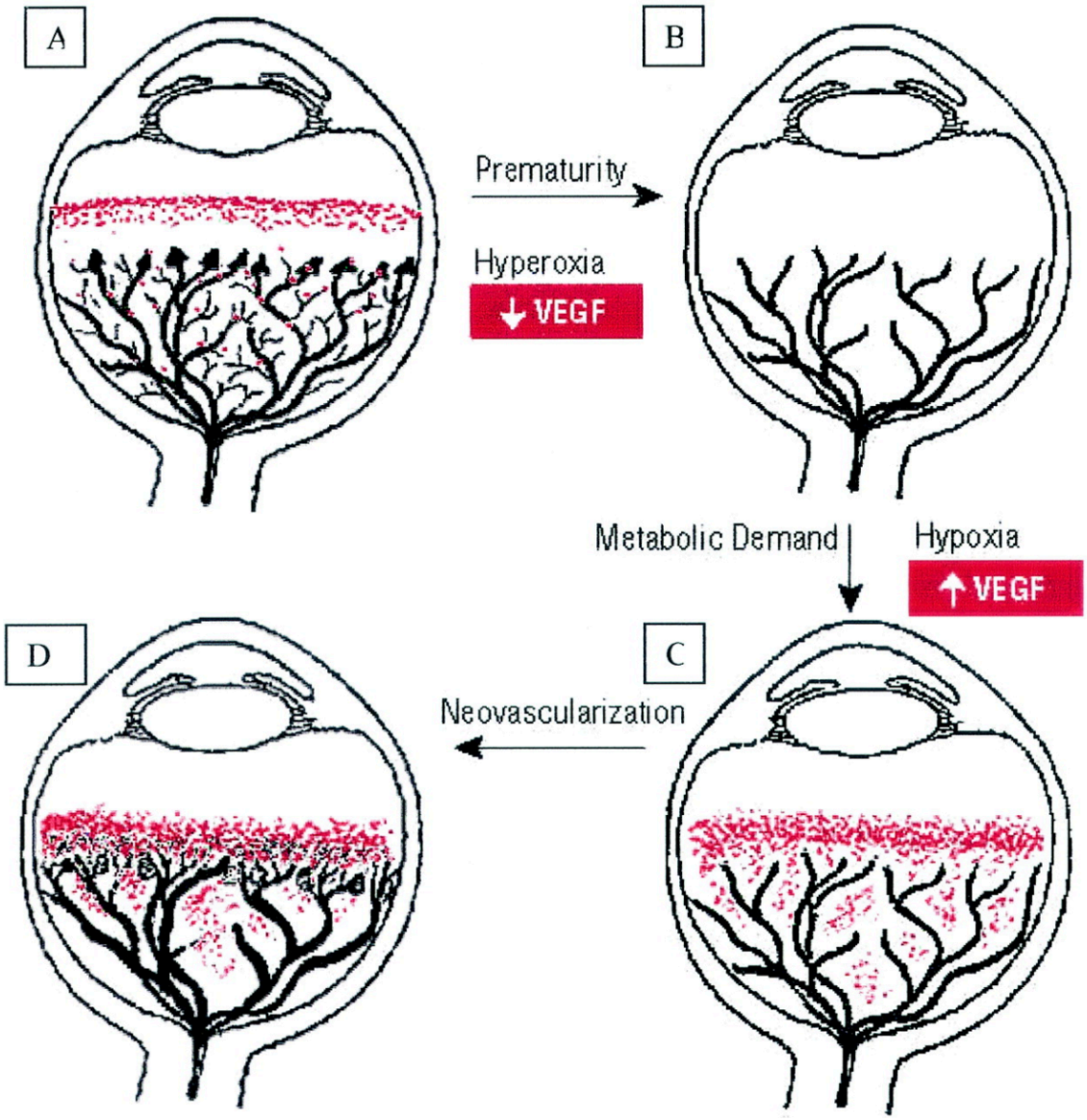


Figure 2 : Rôle supposé du VEGF. A : Le développement normal des vaisseaux rétiniens serait stimulé par la production de VEGF (indiqué en rouge) présent avant le développement du système vasculaire. B : Dans la première phase de la ROP, l'exposition à l'hyperoxie relative du milieu extra uterin après la naissance interrompt le gradient d'hypoxémie physiologique dans la rétine immature, conduisant à une régulation négative de la production de VEGF avec vaso-oblitération et arrêt de la croissance des vaisseaux. C : Lorsque la demande métabolique de la rétine en développement augmente, les parties non perfusées de la rétine deviennent hypoxémiques et surproduisent le VEGF. D : En réponse à la surproduction de VEGF, une néo-vascularisation se développe. Si la production de VEGF persiste, la ROP progressera. Si les taux diminuent, une régression peut se produire. (d'après Chow. et al)

1.1.3 Facteurs de risque de la rétinopathie des prématurés

Les principaux facteurs de risque de ROP sont un âge gestationnel bas, un petit poids de naissance et l'oxygénothérapie post natale.

Age gestationnel et poids de naissance sont corrélés. Le petit poids de naissance a longtemps été le principal facteur de risque reconnu de ROP. Avec l'avènement de l'échographie permettant une datation de la grossesse plus précise qu'avec la date des dernières règles ou la hauteur utérine, l'âge gestationnel est devenu le premier facteur de risque de ROP car il est hautement prédictif de la proportion de rétine non vascularisée à la naissance de l'enfant. Cependant, le petit poids de naissance semble bien être un facteur de risque indépendant de ROP, bien que son impact soit probablement plus faible que celui de l'âge gestationnel.[39]

Le risque de ROP est plus important lorsque le poids de naissance n'est pas approprié à l'âge gestationnel, c'est à dire en cas de Retard de Croissance Intra Uterin (RCIU).[26,39-41] Le rôle du RCIU comme facteur de risque chez les prématurés d'âge gestationnel > 29 SA reste cependant controversé.[42-44]

Les autres facteurs de risque de ROP sont en lien d'une part avec l'hyperoxie rétinienne secondaire à la naissance à la phase initiale, et d'autre part aux pathologies responsables d'un apport métabolique préférentiel vers d'autres organes (défaillance hémodynamique, infection néonatale, cardiopathie …). Le rôle majeur de l'oxygénothérapie dans les pratiques de réanimation néonatale sera détaillé séparément.

Comme vu précédemment, le facteur de croissance IGF-1 est lié à la physiopathologie de la ROP. Un faible taux sérique d'IGF-1 chez les enfants prématurés est associé à la sévérité de la ROP ainsi qu'à des anomalies de développement cérébral.[29] La concentration plasmatique d'IGF-1 dépend de la nutrition et diminue en cas de jeûne prolongé, d'infection ou de stress.[45] La corrélation entre la prise de poids en période néonatale et le taux sérique d'IGF-1 rend possible l'utilisation d'algorithmes prédictifs de survenue et de sévérité de la ROP basés sur la prise pondérale des enfants prématurés. Le principal objectif de ces algorithmes est de diminuer le nombre de FO à réaliser tout en maintenant la probabilité de manquer une ROP sévère la plus faible possible.[42,46]

Plusieurs éléments font craindre que l'hyperglycémie néonatale ainsi que l'utilisation d'insuline entraînent une augmentation du risque de ROP. En effet, sur des modèles murins, une hyperglycémie néonatale entraîne une rétinopathie ischémique proche de la ROP ainsi qu'une inflammation et une dégénérescence des neurones dans la rétine.[47] Son implication comme facteur de risque cliniquement relevant reste pour le moment controversée.[48-53] Une étude en cours réalisée à partir de la cohorte Epipage 2 irait dans le sens d'une influence de

l'hyperglycémie sur la présence et la sévérité de la ROP. Par ailleurs, l'hypercapnie semble chez la souris provoquer des dégénérescences micro-vasculaires. Cependant, chez l'homme, les méta-analyses sur l'hypercapnie permissive (visant à réduire de façon globale la morbi-mortalité des prématurés) ne semblent pas montrer de sur-risque de développer une ROP.[54-56]

De manière intéressante, il a été retrouvé une association entre ROP sévère et saison pendant la conception et la gestation du prématuré. Des modèles murins de ROP retrouve également cette corrélation.[57,58](Yang et al. poster ARVO 2018). Cette association pourrait être en lien avec un taux sérique de vitamine D plus faible chez la mère. Il a été également retrouvé une association entre taux sérique de vitamine D chez les prématurés et gravité de la ROP.[59]

Les infections néonatales tardives sont également un facteur de risque de ROP.[60,61] Cette augmentation du risque pourrait être due à l'expression de médiateurs de l'inflammation ainsi qu'à une augmentation des besoins métaboliques systémiques.

La transfusion de globules rouges a été un facteur de risque discuté mais semblerait ne pas être incriminée.[62-64] De même, la Cochrane ne retrouve pas d'augmentation du risque de ROP sévère en cas d'administration d'EPO dans les 8 premiers jours de vie.[65]

L'administration tardive de stéroïdes (>7 jours) en post-natal est associée à une augmentation du risque de ROP sévère sans augmentation significative du risque de cécité, alors que leur administration précoce est associée à une diminution du risque.[66,67]

L'impact des facteurs maternels pendant la grossesse sur la sévérité de la ROP reste discuté. L'hypertension artérielle gravidique et la chorioamniotite ne semblent pas être un facteur de risque d'après les différentes méta-analyses.[68-70] A contrario, le diabète maternel semble être un facteur de risque de ROP et ressortait également dans des études préliminaires réalisées sur les données d'Epipage 2 (résultats non présentés).[71]

1.1.4 Oxygénothérapie et rétinopathie des prématurés

Comme vu précédemment, l'oxygénothérapie et son contrôle sont historiquement très liés au dépistage et à la gravité de la ROP.

Les études SUPPORT (Surfactant, Positive Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial), BOOST II (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) et COT (Canadian Oxygen Trial), reprises dans la méta-analyse NEOPROM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis), ont inclus près de 5000 enfants randomisés en deux groupes : objectifs de saturation

en oxygène (SaO2) faible (85-89%) ou élevée (91-95%) dans les 24 premières heures de vie. Dans le groupe de SaO2 faible (comparé au groupe de SaO2 élevée), le risque relatif de décès était de 1,41 (IC95% [1,14-1,74]) et celui de ROP sévère de 0,74 (IC95% [0,59-0,92]). Il n'y avait pas de différence significative pour la dysplasie broncho-pulmonaire, les lésions cérébrales sévères et la persistance d'un canal artériel.[72] Une méta-analyse réalisée par la Cochrane retrouvait, avec les mêmes objectifs de saturation sur les deux premières semaines de vie, une augmentation du nombre de ROP sévères mais pas d'augmentation du taux de cécité. Viser des objectifs bas de SaO2 entraînait par ailleurs une augmentation de la mortalité.[73] La SaO2 optimale chez le grand prématuré reste donc difficile à déterminer, que ce soit dans les premières heures de vie ou dans les semaines qui suivent.[74,75] Par ailleurs, l'inhalation de monoxyde d'azote ne semble pas augmenter le risque de ROP.[76]

Chapitre 2 : Epidémiologie de la rétinopathie des prématurés

La prématurité (naissance avant 37 SA) touche 10% des naissances dans le monde et est la cause la plus fréquente de mortalité néonatale, ainsi que la deuxième cause de mortalité de l'enfant de moins de 5 ans.[77,78] Les résultats des études épidémiologiques présentent une extrême variabilité du fait de différences méthodologiques, et notamment de différences dans l'âge gestationnel d'inclusion et des prises en charge réanimatoires, qui influent sur le taux de survie et de complications. L'utilisation moins fréquente de l'oxygénothérapie, en partie facilitée par l'administration anténatale de corticoïdes qui accélèrent la maturation pulmonaire et l'utilisation postnatale de surfactant en cas de maladie des membranes hyalines, ont permis une stabilisation du nombre de ROP malgré une augmentation de la survie, voire une diminution du taux et de la gravité des ROP.[79-84] L'évolution rapide de la réanimation néonatale avec la prise en charge de prématurés <26SA rend cependant ces observations potentiellement caduques. Certaines études commencent à évoquer un possible taux incompressible de ROP nécessitant un traitement sans que l'on ait encore réalisé suffisamment d'études épidémiologiques pour le confirmer.[19]

1.2.1 En France

Il existe peu de données nationales concernant la ROP. L'étude prospective de cohorte Epipage 2 réalisée en 2011 retrouvait une incidence de ROP de 23% chez les survivants à l'âge du dépistage pour les prématurés nés avant 28SA et de 3,5% pour ceux nés entre 28 et

31 SA. La ROP sévère (stade 3 ou plus) concernait 4% des enfants nés avant 28 SA et 0,1% de ceux nés entre 28 et 31 SA. Dans la première étude Epipage, également prospective et réalisée en 1997, le diagnostic de ROP tout stade confondu concernait 7,8% des enfants nés avant 33 SA et éligibles à un dépistage selon les recommandations alors en vigueur.

Une étude rétrospective réalisée dans les services de néonatalogie de Dijon et Strasbourg (centres de type III) entre 2011 et 2015 a analysé les fonds d'œil réalisés à l'aide d'une caméra grand champ chez des prématurés nés soit avant 32 SA, soit avec un poids inférieur à 1500g, ou de poids compris entre 1500 et 2000 et nécessitant une assistance cardio-respiratoire ou cliniquement instables.[85] Cette étude sur 795 prématurés a retrouvé une incidence de ROP de 22% et la nécessité d'un traitement pour 3% des enfants. Les enfants transférés dans d'autres services de néonatalogie ont été exclus de l'analyse, ce qui a pu entraîner une surestimation de l'incidence globale de la ROP, puisque les enfants transférés avaient un âge gestationnel plus élevé et moins de comorbidités que les enfants non transférés. De façon intéressante, 111 des 174 cas (64%) de ROP n'avaient pas été détectés lors du premier FO ; parmi les 24 patients présentant une ROP de type 1, aucun signe de ROP n'avait été rapporté lors du premier FO. Cela rappelle la nécessiter de répéter les examens tant que la périphérie temporale n'est pas vascularisée. En effet, la ROP peut survenir de façon différée par rapport au premier dépistage de la ROP et les conditions d'examen sont souvent difficiles à l'âge du premier FO. L'âge moyen de découverte de la ROP était de 33,7 +/- 1,6 SA chez les enfants nés avant 29 SA ; aucun enfant né après 29 SA n'a eu besoin de traitement de la ROP.

Les études réalisées sur le territoire français sont résumées dans le tableau 1.[85-88] On observe une grande variabilité du taux de ROP diagnostiquées et traitées, alors que l'âge gestationnel moyen est similaire. Cette variabilité pourrait être due à une fluctuation d'échantillonnage liée aux faibles effectifs pour plusieurs de ces études, à des modalités de dépistage et de traitement variables, à des populations avec un risque de ROP différent à âge gestationnel égal.

Auteurs	Années d'inclusion	Lieu de l'étude	Caractéristiques de la population incluse	Inclusion (nb enfants)	Age gestation-nel moyen	Méthode dépistage	Incidence de ROP	Incidence de ROP traités
Pallot C. et al.	2011-2015	Dijon Strasbourg	< 32 SA < 1500g 1500-2000g et facteurs de risque	795	29,1 +/- 1,9	Imagerie grand champ	21,9%	2,9%
Lala-Gitteau E. et al.	2002-2004	Tours	< 33 SA < 1500g	161	29,6	Verre Layden	15%	2,5%
Beby F. et al.	2002	Lyon	< 32 SA < 1500g	94	28,8 +/- 2,3	Casque	22,3%	0%
Sommer D. et al.	2001-2002	Rheims	< 32 SA < 1500g	145	ND	Imagerie grand champ	5,5%	3,4%
Conrath JG. et al.	1997-1999	Marseilles	< 33 SA < 1500g	502	ND	Casque	9,4%	0,8%
Gaugler C. et al.	1988-1997	Strasbourg	< 33 SA	1184	ND	Casque	9% en 1997 18% en 1988	ND
Ancel PY. Et al.	2011	26 régions françaises	AG< 32 SA	N = 3077	29 (pondérée)	Casque Imagerie grand champ	8% sévère 1%	0,6%

Tableau 1 : Epidemiologie de la ROP en Fra,ce AG : âge gestationnel. PN : poids de naissance. SA : semaine d'aménorrhée.

1.2.2 En Europe

Plusieurs études de cohorte à grande échelle ont été menées en Europe.

Les résultats de l'étude EPICE regroupant les enfants nés avant 32 SA entre 2011 et 2012 dans 16 régions de 11 pays européens et sortis vivants des services de néonatologie, illustrent la variabilité des taux de ROP sévère (stade 3 ou plus) entre pays européens, ces taux allant de 0,3% pour la région Ile de France à 10,3% en Pologne. Les chiffres concernant la France sont issus de la cohorte Epipage 2 à partir de laquelle notre étude est réalisée.[89] Ces différences diminuaient d'ampleur après ajustement sur les caractéristiques maternelles et néonatales mais demeuraient significatives. Cette variabilité peut s'expliquer par une prédisposition à la ROP possiblement différente selon l'origine géographique, mais également par des différences de prises en charge proposées aux grands prématurés: (Tableau 2, figure 3) :

- Les pratiques médicales concernant notamment l'oxygénothérapie et les objectifs de saturation en oxygène
- La prise en charge active d'enfants à plus haut risque de comorbidités : petit âge gestationnel (réanimation dès 22-23 SA par exemple en Suède), anomalies congénitales ou acquises

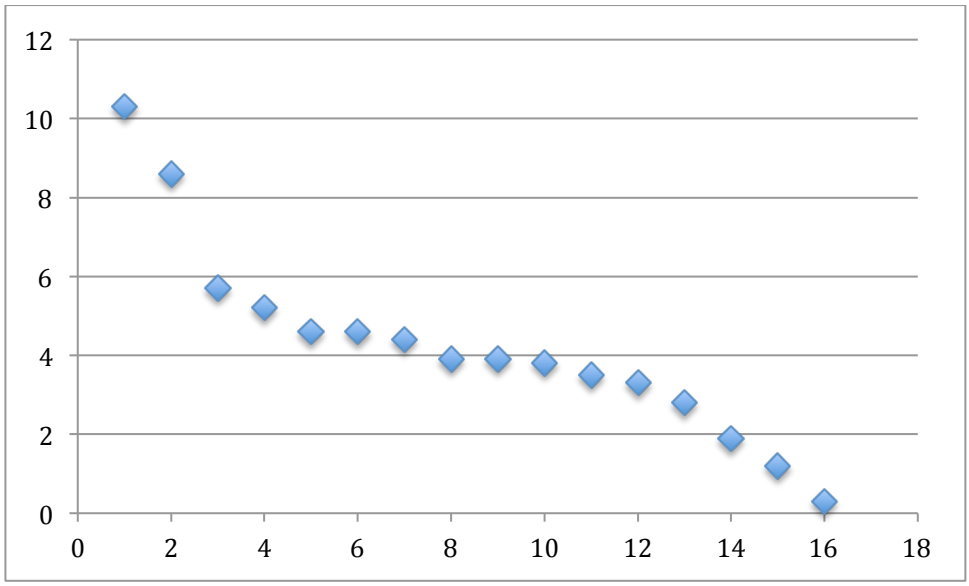
Cette hétérogénéité entre régions souligne l'existence d'une marge de progrès probable pour faire diminuer la prévalence de la ROP sévère.

De plus, au-delà de la comparaison entre pays, la connaissance du taux de ROP pourrait permettre d'adapter les critères de dépistage à l'épidémiologie de cette pathologie dans chaque pays / chaque région, l'objectif étant de détecter la ROP avec une sensibilité proche de 100% (dépistage de tous les cas de ROP) tout en gardant une spécificité acceptable (en évitant au maximum des FO non nécessaires).

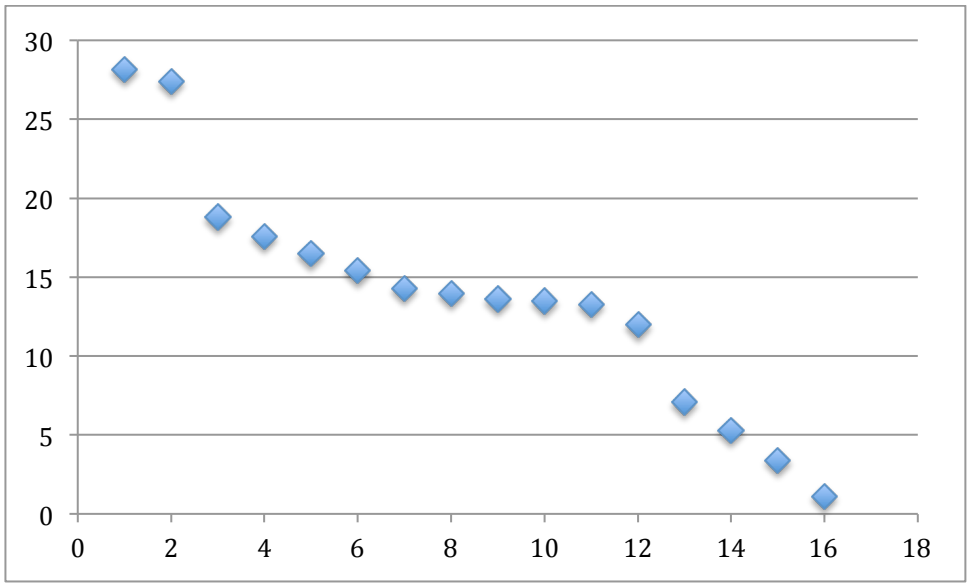
Pays - Region	Taux de ROP stade 3 ou plus chez <32SA	Morbidité sévère hors Dysplasie bronchopulmonaire (ROP stade 3 ou plus) chez < 32SA	Dysplasie broncho-pulmonaire sévère chez < 32SA	Taux de ROP stade 3 ou plus chez < 28SA	Taux de ROP stade 3 ou plus entre 28 et 31 SA inclus
Toutes régions confondues	3,7% 236/6308	10,6% 663/6238	5,5% 278/5039	12,7% 198/1565	0,8% 38/4743
Belgique - Flandres	3,8% 24/637	10,1% 61/604	4,8% 31/643	16,5% 21/127	0,6% 3/510
Danemark - Est	3,3% 9/276	9,0% 24/268	12,4% 33/267	7,1% 6/84	1,6% 3/192
Estonie	8,6% 12/140	15,0% 21/140	3,6% 5/140	28,2% 11/39	1,0% 1/101
France - Nord	1,9% 5/267	7,9% 21/267	8,2% 20/244	5,3% 4/75	0,5% 1/192
France – Ile de France	0,3% 2/724	6,4% 46/722	4,0% 28/694	1,1% 2/174	0% 0/550
Allemagne - Hesse	4,4% 23/524	9,7% 51/525	5,2% 27/524	13,6% 21/154	0,5% 2/370
Italie - Lazio	5,2% 24/461	11,6% 54/465	3,5% 16/458	18,8% 18/96	1,6% 6/365
Italie - Emilia	4,6% 18/391	10,0% 39/389	4,4% 17/386	17,6% 18/102	0% 0/289
Pays Bas – Est-Central	1,2% 4/326	9,2% 30/326	7,3% 24/327	3,4% 3/87	0,4% 1/239
Pologne – Wielkopolska	10,3% 24/234	23,5% 55/234	1,3% 3/236	27,4% 17/62	4,1% 7/172
Portugal – Nord	5,7% 14/246	11,4% 28/246	5,3% 13/246	15,4% 10/65	2,2% 4/181
Portugal – Lisbonne	3,9% 14/359	11,4% 41/359	5,0% 18/359	14,3% 13/91	0,4% 1/239
UK - Nord	4,6% 16/351	11,2% 37/330	10,2% 29/283	14,0% 13/93	1,2% 3/258
UK – Est	2,8% 14/507	11,6% 58/502	ND	12,0% 13/108	0,3% 1/399
UK – Yorkshire and Humber	3,9% 25/637	12,6% 80/633	ND	13,5% 20/148	1,0% 5/489
Suede - Stockholm	3,5% 8/228	7,5% 17/228	6,0% 14/232	13,3% 8/60	0% 0/168

Tableau 2 : présentation des principaux résultats de l'étude EPICE

Enfants nés avant 32 SA



Enfants nés avant 28 SA



Entre 29 et 31 SA inclus

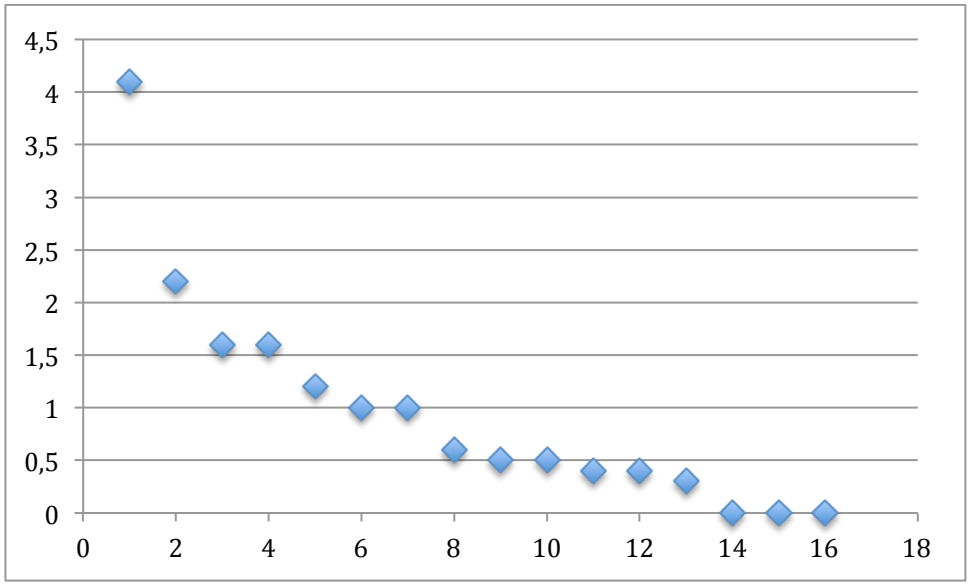


Figure 3 : Hétérogénéité de l'incidence des ROP sévères (stade 3 ou plus) : chaque losange bleu représente l'incidence de ROP sévère dans une région classé de la plus grande incidence à la plus faible

1.2.3 Dans les pays développés hors Europe

De nombreux pays développés ont organisé une surveillance épidémiologique de la prématurité et de ses complications, dont la ROP, principalement par la constitution de registres : New Zealand Neonatal Network (ANZNN) pour l'Australie et la Nouvelle Zélande, Canada Neonatal Network (CNN) au Canada, Japan Network au Japon. Le groupe iNeo regroupe les réseaux de Néonatalogie de plusieurs pays développés : Australie Nouvelle Zélande, Canada, Finlande, Israël, Italie, Japon, Espagne, Suède, Suisse et Royaume-Uni. Une étude de ce groupe a comparé la prévalence de ROP et de ROP sévère nécessitant un traitement entre pays chez les enfants nés avant 28 SA et avec un poids de naissance inférieur à 1500 g. Le taux ajusté était plus faible pour la Suisse (4,3%) et plus élevé pour le Japon (30,4%) après prise en compte de différents facteurs de risque. Les autres pays avait un taux ajusté de ROP traitée autour de 10% Il est cependant difficile de dire si ces différences sont dues aux pratiques de soins, de diagnostic ou à des seuils de traitement variables.[19]

Certaines études ont tenté de comparer la morbi-mortalité entre pays. Hossain et al. a retrouvé après ajustement un risque plus faible de ROP sévère stade 3 ou plus en Australie et Nouvelle Zélande en comparaison avec le Canada (OR 0,71 IC 95% [0,61-0,83]) et Darlow et al. des différences significatives entre les services de néonatalogie du réseau ANZNN.[90,91]

1.2.4 Dans le reste du monde dans les pays en voie de développement

La ROP est devenue une cause préoccupante de cécité dans plusieurs pays de faible ou moyen niveau économique. Alors que les pays développés ont mis en place des techniques de réanimation, des politiques de dépistage et de traitement de la ROP permettant de diminuer le risque de cécité, cela n'est pas encore le cas dans la plupart des pays ayant accédés plus récemment à la possibilité de prendre en charge des enfants grands prématurés. Sur l'année 2010 par exemple, l'incidence de la cécité ou d'une malvoyance sévère secondaire à la ROP a été estimée à 32 000 cas dans le monde ; l'Inde contribuait pour environ 10% de ces cas, avec 5000 cécités et 2900 malvoyances sévère secondaires à la ROP.[92]

Il est essentiel de ne pas transposer directement les recommandations de dépistage des différentes sociétés savantes nord-américaines ou européennes à ces pays. Dans une étude prospective réalisée de janvier 2015 à Mai 2016 au Pakistan, parmi 172 enfants nés avant 36 SA et/ou pesant moins de 3000g à la naissance, 4 enfants nés après 32 SA et 1 enfant de poids de naissance supérieur à 2000 g avaient développé une ROP. De plus, 3 enfants nés à 32 SA

et ayant un poids de naissance de 1733 g en moyenne (1400-2000) ont présenté une ROP stade 5 (2 enfants) ou stade 4B (1 enfant).[93] Une étude turque retrouvait parmi 5920 enfants présentant une ROP de 2011 à 2016, 36 enfants de poids de naissance > 1500g dont la ROP avait nécessité un traitement (ROP type 1 et forme agressive postérieure), dont 24 enfants né à 32 SA ou plus.[94] Une étude chinoise retrouvait entre 2006 et 2014 12 enfants de poids de naissance > 1250 g présentant une ROP type 1 (dont 3 enfants nés à 32SA et plus).[95] Enfin, une étude réalisée au Brésil en 2002 retrouvait parmi les 3437 enfants inclus, 15 enfants avec un stade 3 nés entre 32 et 34 SA, 1 enfant avec un stade 4 et 5 enfants avec un stade 3 nés après 34 SA. Les auteurs concluaient qu'il était préférable de garder comme critère de dépistage systématique un âge gestationnel inférieur à 36 SA ou un poids de naissance inférieur à 1501g.[96]

Chapitre 3 : Classification de la rétinopathie des prématurés

La classification de la ROP établie en 1984 puis clarifiée en 2005 permet de standardiser la prise en charge diagnostique, thérapeutique et pronostique. Elle permet ainsi d'identifier les enfants à plus haut risque de cécité afin de leur proposer un traitement préventif du décollement de rétine tractionnel.[77,78]

1.3.1 Classification de la rétinopathie

La classification de la ROP comprend actuellement 3 éléments : un stade clinique, une zone topographique et la présence ou non d'un stade dit « plus ».

La classification clinique comporte 5 stades :

- Stade 1 : ligne de démarcation signant la limite de la vascularisation rétinienne
- Stade 2 : bourrelet évoquant une néo-vascularisation intra-rétinienne
- Stade 3 : bourrelet et présence d'une néo-vascularisation extra-rétinienne
- Stade 4 a) : décollement de rétine partiel excluant la macula
- Stade 4 b) : décollement de rétine incluant la macula
- Stade 5 : décollement de rétine total

La classification topographique divise le champ rétinien en trois zones. La zone I correspond à un cercle dont le centre est le nerf optique et dont le rayon vaut deux fois la

distance inter papilo-maculaire. La zone II a pour centre le nerf optique et pour rayon la distance papille - ora serrata nasale. La zone III comprend le reste du champ rétinien (Figure 4).

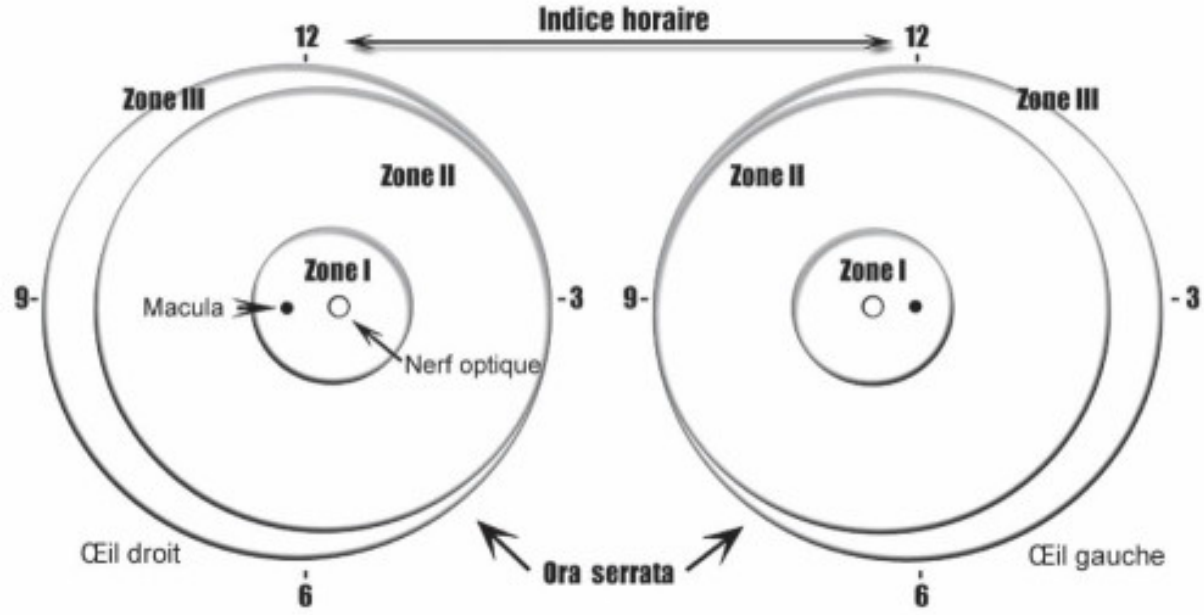


Figure 4 : définition des zones dans la classification de la ROP

A cette stadification s'ajoute le stade dit « plus » (+) reflétant le degré d'activité de la rétinopathie à partir de la tortuosité des vaisseaux rétiniens. Il est défini par la présence d'une dilatation et d'une tortuosité des vaisseaux rétiniens sur au moins deux quadrants de la papille à partir de photographies de référence. Le stade dit « pré-plus » indique une dilatation vasculaire supérieure à la normale mais non suffisante pour poser un diagnostic de stade « plus ». Comme nous le verrons par la suite, le stade « plus » ou « pré-plus » est actuellement le critère principal de traitement.

Différents exemples tirés du rapport de la SFO 2011 intitulé décollement de rétine sont présentés ci-dessous.

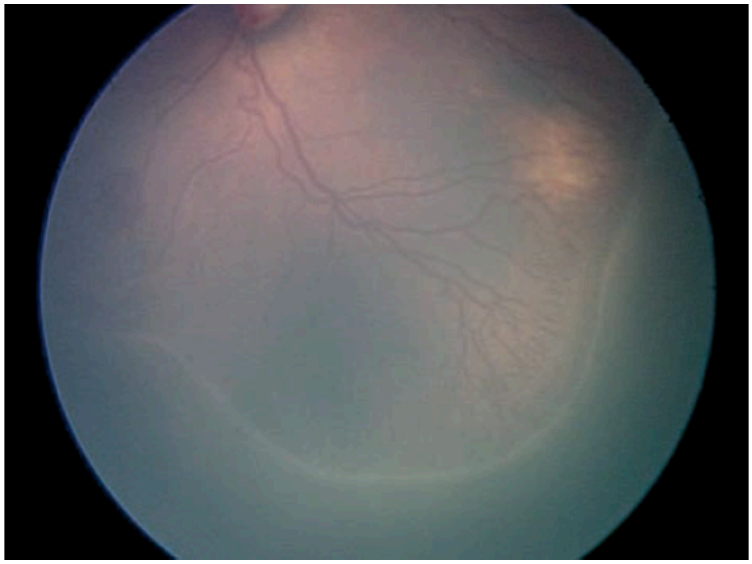


Photo 1 : Rétinopathie des prématurés de stade 2 avec bourrelet rétinien, limite postérieure de zone II

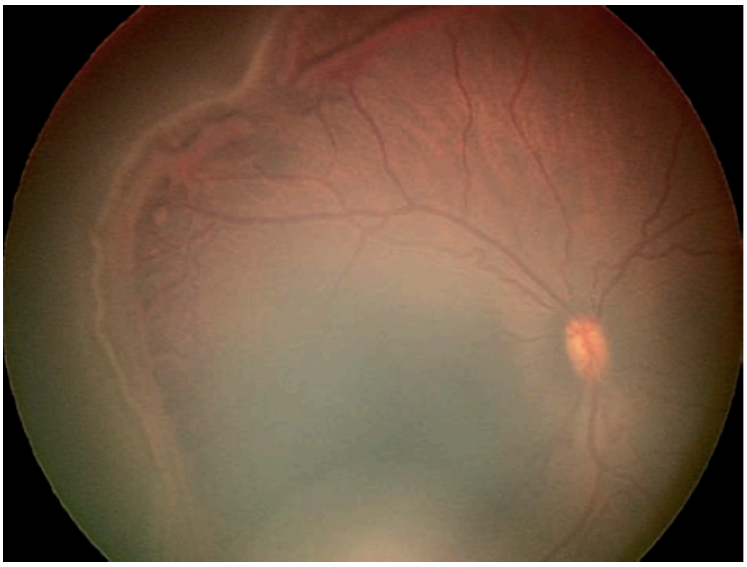


Photo 2 : Présence d'un bourrelet et d'une vascularisation intra vitréenne définissant le stade 3, zone II

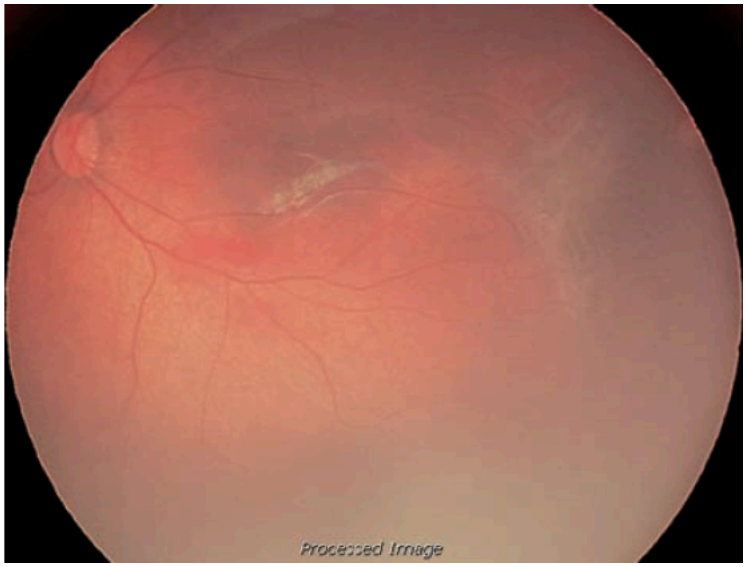


Photo 3 : Décollement de rétine tractionnel n'incluant pas la macula définissant le stade 4a

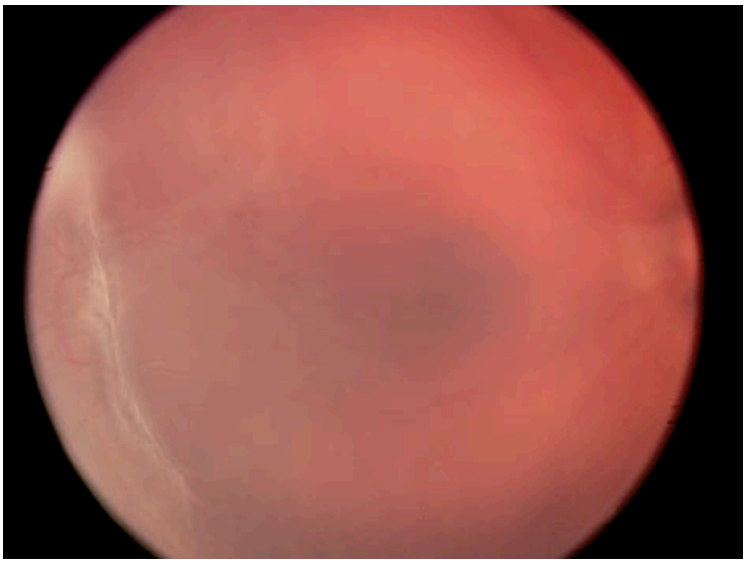


Photo 4 : Décollement de rétine tractionnel incluant la macula, stade 4b

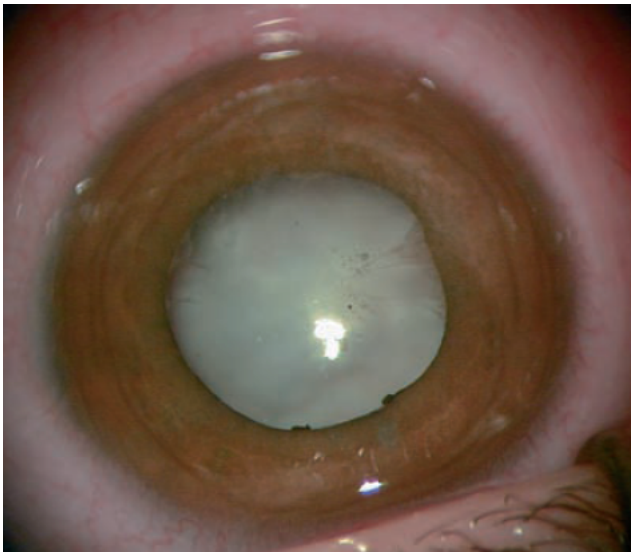


Photo 5 : Fibroplasie retro-lentale, stade 5

Photo 6 : Photographie de référence du stade dit « plus »

1.3.2 Classification pronostique ou le traitement d'un risque

Les stades 1 et 2 sont des stades modérés qui régressent spontanément dans 80 à 90% des cas avec une vascularisation complète jusqu'à l'ora avant 44 SA. Le stade 3 et les stades « plus » sont ceux à surveiller étroitement car pouvant évoluer vers un stade 4 ou 5.

La définition d'une classification a permis d'estimer la probabilité d'évolution vers le décollement de rétine tractionnel. La notion de seuil a été proposée afin de définir des critères probabilistes justifiant un traitement préventif. Ainsi, dans la cohorte américaine de l'étude CRYO-ROP portant sur une population de 4 099 enfants de moins de 1251 g et de moins de 32 SA, la notion de seuil correspondait au stade où la probabilité d'évolution défavorable de la maladie était de 50%, soit avec les critères de l'époque un stade 3 sur cinq méridiens non contigus ou sur huit méridiens contigus, associé à un stade « plus ».

Par la suite, lorsque le laser a remplacé le traitement par cryothérapie et a permis de réduire les complications iatrogènes, il a été proposé d'abaisser le seuil de risque à partir duquel le patient était traité. Le stade « pré-seuil » type 1 définit ainsi un sous-groupe d'enfants ayant un risque supérieur à 15% d'évolution vers le stade seuil ; ce risque est calculé à partir d'algorithmes utilisant les facteurs de risque connus de ROP (âge gestationnel et poids de naissance, oxygénothérapie, race, grossesse gémellaire, complications). Le traitement précoce suivant ces nouvelles indications a permis de faire diminuer le taux d'échecs anatomiques à 6 ans (définis comme la présence d'un décollement de rétine au pôle

postérieur ou plus étendu) de 15,2 à 8,9% (p<0,001) et d'échecs fonctionnels à 6 ans (définis comme une acuité visuelle < 1,85 cycles par degrés) de 32,8 à 25,1% dans l'étude « Early Treatment for Retinopathy of Prematurity » (ETROP).[97]

Le traitement consiste à détruire la rétine ischémique qui produit les facteurs de croissance vasculaire, entraînant la disparition des vaisseaux pré-rétiniens. Un traitement réalisé pour un risque de 15% d'évolution vers le stade seuil peut paraître excessif, mais se justifie devant la gravité du décollement de rétine tractionnel, qui lorsqu'il est présent, évolue quasi inexorablement vers le stade 5 (fibroplasie retrolentale) et la cécité. Les critères de l'étude ETROP sont toujours utilisés comme critères de traitement, même si le niveau de risque d'évolution défavorable a probablement évolué depuis 2003, du fait de l'amélioration de la prise en charge périnatale des grands prématurés, mais également des changements des caractéristiques de la population des prématurés (réanimation et survie d'enfants nés à des termes plus précoces).

Ainsi, L'ETROP définit deux types de stade pré-seuil. Actuellement, seul le type 1 est considéré comme devant nécessiter un traitement:

- Stade pré-seuil de type 1 : tout stade « plus », ou stade 3 en zone I
- Stade pré-seuil de type 2 : stade 1 ou 2 en zone I, ou stade 3 en zone II

Le traitement des enfants au stade pré-seuil de type 1 entraîne dans la cohorte ETROP une augmentation du nombre de traitement global de 3% par rapport au seul traitement des stades seuils définis dans l'étude CRYO-ROP.

Le type 1 comprend également la forme clinique particulière appelée « forme agressive postérieure » (AP-ROP) définie par une localisation postérieure et un stade « plus » majeur des 4 quadrants, malgré une néo-vascularisation modeste au bord de la zone ischémique. Cette forme se retrouve principalement chez les enfants de très petit poids de naissance. En l'absence de traitement, elle évolue habituellement en quelques semaines vers un stade 5, sans toujours passer par le stade 3 avec bourrelet marqué et vascularisation intra vitréenne. On peut ainsi retrouver uniquement une néo-vascularisation plane à la jonction rétine vascularisée – rétine ischémique. L'AP-ROP serait due à la présence de shunts au sein de la rétine et non uniquement à des shunts au niveau du bord de l'ischémie ; l'avènement des traitements par anti-VEGF a permis d'en améliorer le pronostic ainsi que les complications d'un traitement laser extensif (champ visuel et myopie induite). [98]

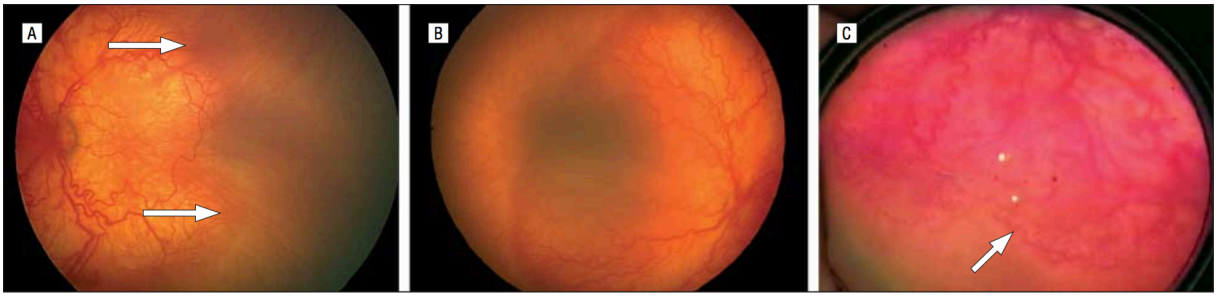


Photo 7 : illustration d'une forme agressive postérieure, l'absence de bourrelet est à noter

Chapitre 4 : Traitement préventif du décollement de rétine tractionnel

Le traitement préventif du décollement de rétine tractionnel par destruction de la rétine ischémique a montré son efficacité grâce à plusieurs études de grande échelle à la méthodologie rigoureuse. Le principe repose sur la diminution de la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques après destruction de la rétine ischémique, entraînant la régression des néo-vaisseaux pré-rétiniens, ce qui diminue le risque de décollement de rétine tractionnel. Historiquement, la destruction de la rétine se faisait par cryothérapie ; actuellement l'utilisation du laser argon est préférée car son efficacité est comparable avec un taux de complications iatrogènes plus faible.

1.4.1 Traitement historique par cryothérapie

La photocoagulation à l'arc xenon a été le premier traitement proposé en 1968, suivi par la cryothérapie.[99] L'efficacité de la cryothérapie a été discutée jusqu'à la publication de l'étude CRYO-ROP mettant en évidence son efficacité indiscutable tant au niveau anatomique que fonctionnel.[24,100-103] Dans cette étude, les yeux des enfants ayant une indication bilatérale de traitement étaient randomisés : un œil tiré de manière aléatoire était traité par cryothérapie tandis que l'œil controlatéral continuait son évolution naturelle et servait de témoin. Les résultats de cette étude de grande échelle sont présentés dans le Tableau 4. L'échec anatomique est défini par la présence d'un décollement de rétine impliquant le pôle postérieur ou plus étendu. Cependant, les résultats sont limités par la forte proportion d'acuité visuelle en dessous de 20/200.

% Echec anatomique					% acuité < 20/200	
	3 mois	1 an	5 ans	10 ans	5 ans	10 ans
Groupe contrôle	51,4%	47,4%	45,4%	47,9%	45,4%	62,1%
Groupe traité	31,1%	25,7%	26,9%	27,2%	26,9%	44,4%

Tableau 4 : résultats de l'étude CRYO-ROP

1.4.2 Traitement par photocoagulation au laser argon

La photocoagulation par laser argon a progressivement remplacée la cryothérapie du fait d'une meilleur tolérance avec moins de myopie secondaire (15% après laser contre 47% après cryothérapie) et de meilleurs résultats fonctionnels.[23,104,105] La différence, en terme de tolérance notamment, est si importante qu'un petit nombre d'études a suffi pour démontrer sa supériorité sur la cryothérapie.[106-109] Après traitement par photocoagulation, la ROP régresse dans 85 à 90% des yeux traités et une acuité visuelle supérieure à 20/40 est observée dans plus de 70% des cas.[110,111] Cependant, des cataractes ont été décrites dans 1% des cas après administration trans-pupillaire du laser.[112] Comme vu précédemment, la diminution des effets secondaires du traitement a permis un traitement de patients présentant un risque plus faible et donc une réalisation plus précoce de ce traitement. Ce traitement plus précoce a alors montré une diminution du risque d'évolution anatomique et fonctionnelles défavorables.[97]

1.4.3 Traitement par injection intra vitréenne d'anti VEGF (IVT)

Comme expliqué ci-dessus, le rôle du VEGF est primordial dans la physiopathologie de la maladie et son inhibition semblait donc une voie de traitement prometteuse. Les anti-VEGF sont des anticorps monoclonaux qui inhibent spécifiquement le VEGF. Actuellement, leur indication de prédilection est la forme agressive postérieure (AP-ROP) ainsi que la ROP

en zone I. Dans le premier cas, les anti-VEGF sont utilisés dans le but de réduire l'orage angiogénique. Dans le deuxième cas, ils permettent d'attendre que la zone de rétine vascularisée augmente afin de réduire la zone de rétine à traiter par laser. De plus, l'Injection Intra Vitréenne est de réalisation simple ; elle peut être réalisée au lit de l'enfant sans le transférer dans un centre spécialisé, ce qui est particulièrement intéressant devant les risques liés au transfert. L'étude BEAT-ROP randomisant 150 enfants présentant un stade 3 « + » en zone I ou II comparait une injection intra vitréenne de bevacizumab à la photocoagulation par laser argon sur le risque de récidive de la ROP avant 54 semaines d'âge post menstruel. Elle retrouvait 6 cas (4%) de récurrence dans le groupe bevacizumab et 32 cas (22%) dans le groupe laser (p=0,002). La différence entre les deux groupes était significative dans le sous-groupe zone I (p=0,003) mais pas dans le sous-groupe zone II (p=0,27). Le risque estimé de récurrence étant cependant beaucoup plus faible en zone II (autour de 1% contre 10% en zoneI).[113114] L'utilisation d'injection d'anti VEGF permet une conservation du champ visuel périphérique et une réduction de la myopie. Cependant après un engouement initial, la survenue de récidives tardives (non incluses dans les études citées précédemment pour lesquelles le délai de suivi était plus faible) de plusieurs semaines après les injections (jusqu'à 35 semaines) ont quelque peu freiné ses indications.[115] Le bénéfice pour l'AP-ROP est par contre largement admis.[116] Plusieurs revues de la littérature et méta-analyse ont été réalisées pour les autres formes de ROP. Les anti VEGF engendreraient moins de complications oculaires, principalement par une diminution de la myopie induite (OR 0,29 [0,10-0,82], p=0,02), mais induiraient plus de retraitement (OR 2,52 [1,37-4,66], p=0,003) avec une nécessité de surveillance prolongée contrairement au traitement laser.[117,118]

Ces résultats sont cependant controversés car ils diffèrent d'une revue de la littérature à une autre et les niveaux de preuve sont faibles voire très faibles devant le risque principalement de biais de détection pour la majorité des études réalisées (lié à l'absence d'aveugle pour l'allocation du traitement et l'évaluation du critère de jugement principal).[119] L'étude Cochrane réalisée en 2018 par Sankar et al. retrouve un risque plus faible de décollement de rétine lors d'un traitement combiné IVT/laser par rapport à un traitement laser seul (niveau de preuve faible).[119]

Après injection d'anti-VEGF, les niveaux de VEGF circulant sont réprimés pendant 8 à 12 semaines sans que l'on connaisse pour le moment l'impact réel sur le développement des organes et sur le développement psychomoteur bien que la littérature semble rassurante.[114,118] Ainsi, l'incertitude quant à l'innocuité des anti-VEGF à long terme, amène les auteurs des différentes méta-analyses à ne pas recommander leur utilisation en routine, que ce soit en

remplacement ou en complément du laser. Une AMM suite à l'étude RAINBOW devrait sortir début 2019 permettant un traitement hors protocole de recherche.[120] Dans le cas où un traitement par anti-VEGF serait réalisé, il faudrait surveiller le FO à long terme et réaliser un traitement complémentaire par laser ou une nouvelle IVT en cas de récurrence.

1.4.4 Traitements non spécifiques

Le principal traitement général permettant une diminution de l'incidence et de la gravité de la ROP est probablement l'utilisation du surfactant du fait de l'amélioration de l'état pulmonaire du nouveau-né prématuré. Très peu d'études contrôlées randomisées ont analysé la ROP comme critère de jugement. Cependant, les bénéfices du traitement par surfactant, sur la diminution de la mortalité notamment, sont largement admis et la réalisation de nouvelles études visant à randomiser ce traitement ne seraient pas éthiquement acceptables.[80]

L'administration de vitamine E, par son effet antioxydant, diminue significativement le taux de ROP de stade 3. Cependant, elle augmente par ailleurs le risque de sepsis et d'hémorragie intraventriculaire.[121] Son utilisation en pratique quotidienne n'est donc pas recommandée. L'administration de D-pénicillamine n'a quant à elle pas montré d'efficacité dans la prévention de la ROP après méta-analyse.[122]

D'après les modèles physiopathologiques, l'administration d'oxygène dans la phase 2 néovasculaire de la ROP pourrait diminuer l'hypoxémie responsable de la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques dont le VEGF. Cependant, l'étude randomisée STOP-ROP publiée en 2000 n'a pas montré de modification de l'évolution des ROP stade seuil vers la maladie proliférante dans le groupe ciblant des taux de saturation en oxygène (Sa02) de [96 - 99%] par rapport au groupe avec un objectif de Sa02 conventionnel de [89 - 94%] pendant au moins deux semaines - sans pour autant augmenter non plus le nombre d'enfant à traiter.[123]

Une méta-analyse récente de la Cochrane a rapporté un niveau de preuve faible ou modéré pour l'utilisation prophylactique des bêtabloquants dans la prévention de la ROP ou pour en diminuer sa gravité, avec de nombreux biais dans les études réalisées. Au vu des risques systémiques de l'utilisation des bêtabloquants, les auteurs ne recommandaient pas leur utilisation en dehors d'un protocole de recherche.[124] Une étude de phase II est actuellement en

cours afin d'évaluer le bénéfice d'un traitement en collyre des bêtabloquants avec une possible diminution des effets secondaires par rapport à la voie systémique.[125]

L'augmentation de la nutrition chez les grands prématurés ne s'accompagne pas d'une augmentation de la prise de poids, possiblement du fait de leur incapacité à augmenter leur production d'IGF-1. L'apport exogène d'IGF-1 améliore la prise de poids et pourrait diminuer le risque de ROP tout comme l'alimentation par le lait maternel.[29,45,126,127] Une nutrition des nouveau-nés riche en acides aminés a permis une diminution du nombre de ROP sans différence significative sur les ROP sévères. Cette association est cependant de faible niveau de preuve et est à mettre en regard avec les effets secondaires de ce régime.[128] De même, les interventions sur le contrôle de la glycémie et l'utilisation d'insuline restent controversées comme vu dans le chapitre n°1.

Chapitre 5 : Traitement chirurgical du décollement de rétine tractionnel

Un traitement chirurgical est à considérer devant toute ROP de stade 4 ou 5. Les principales indications et principes de chirurgie sont présentés ci-dessous. Le principe de la chirurgie est de libérer les tractions antero-postérieures et tangentielles à l'aide d'un pelage de la fibrose rétinienne le plus complet possible tout en s'arrêtant au moment adéquat afin de limiter le risque de déhiscences iatrogènes.

L'objectif de la chirurgie est premièrement de garder un aspect esthétique de l'œil en prévenant le contact du cristallin avec l'endothelium, ce qui entraînerait une opacification cornéenne, ainsi que de réduire le risque et de retarder la phtyse oculaire. Cet objectif est habituellement atteint lors du traitement chirurgical. Le deuxième objectif est de maintenir ou retrouver une vision la plus haute possible. En cas de décollement rétinien atteignant la fovea, le pronostic fonctionnel est habituellement sombre. Cependant, la perception des mouvements (acuité visuelle à voie bouger la main) à la place d'une simple perception lumineuse change de manière radicale la perception de l'environnement et les possibilités de déplacement de l'enfant.

1.5.1 Vitrectomie

La vitrectomie permet de diminuer la charge intra oculaire en facteurs angiogéniques, de libérer directement les tractions pré-rétiniennes et de permettre une réapplication rétinienne et maculaire plus rapide. Le cristallin sera dans la mesure du possible préservé afin de limiter le risque d'amblyopie. De manière générale, les résultats sont d'autant meilleurs qu'il s'agit d'une rétinopathie peu active, essentiellement fibreuse, après évolution défavorable d'une photocoagulation rétinienne, rappelant ainsi l'importance du dépistage et d'un traitement laser des ROP type 1 le plus précoce possible.[129]

En cas de stade 4a, le traitement chirurgical doit se discuter devant une évolution possiblement rapide vers un stade 5, et ce d'autant plus qu'un stade « plus » est présent, qu'il existe un trouble vitréen ou un soulèvement du bourrelet.[130] Le développement de la vitrectomie préservant le cristallin a permis de bons résultats chirurgicaux dans les stades 4a remplaçant progressivement le cerclage. La pose des trocards devra être cependant prudente devant la possible rétraction antérieure de la rétine dans la zone de décollement. En cas de stade plus actif, en raison du risque de saignement per opératoire, une photocoagulation des zones ischémiques sera réalisée et la chirurgie sera différée une fois le cap de l'angiogenèse floride passé.

En cas de stade 4b, une chirurgie préservant le cristallin sera tentée dans la mesure du possible. De façon fréquente, la présence d'une prolifération fibreuse adhérente à la face postérieure du cristallin nécessite son ablation diminuant ainsi le risque de blessure rétinienne lors de la pose des trocards et permettant lors de la vitrectomie un pelage de la fibrose antérieure. En cas de décision de lensectomie, les sclérectomies sont réalisées aux limbes. Des crochets à iris sont régulièrement nécessaires avant l'ablation du cristallin principalement afin de permettre un accès satisfaisant à la périphérie antérieure dans la suite de la chirurgie. Le cristallin sera aspiré prudemment au vitréotome après ouverture en coupe de la capsule antérieure. Il sera ensuite réalisé une ablation complète de la capsule à l'aide d'une pince endoculaire 25G avec broutage dans le même temps de la zonule au vitreotome. Une dissection bimanuelle à l'aide de deux pinces et de ciseaux passant à travers deux iridectomies réalisées à 3 et 9h permet par un pelage prudent de la fibrose pré-rétinienne et de dégager progressivement la rétine jusqu'au nerf optique. L'ablation totale de la fibrose n'est pas une nécessité absolue à la réussite chirurgicale, il sera ainsi nécessaire avant tout de ne pas réaliser

de déhiscences rétiniennes iatrogènes mis en évidence par l'effet schlieren grevant le pronostic de la chirurgie du fait de l'importance de la rétraction rétinienne présente et donc de l'impossibilité de réalisé une pexie efficace. Différencier fibrose et rétine peut être difficile notamment lors du pelage antérieur, il faut alors pour cela rechercher le caractère réfringent des fibres rétiniennes. Une attention particulière sera également accordée à la préservation dans la mesure du possible des vaisseaux rétiniens parfois détachés du plan rétinien. La réapplication n'est pas immédiate en fin d'intervention et survient dans les semaines suivant la chirurgie en cas de succès. Il peut persister par ailleurs un pli maculaire sec souvent stable dans le temps et une ischémie rétinienne importante avec vaisseaux déshabités rendant le pronostic fonctionnel défavorable. Il n'est pas rare que malgré son affaissement de retrouver un décollement de rétine persistant, le caractère convexe oriente vers une origine rhegmatogene principalement secondaire à des déchirures iatrogènes per-opératoire. Le développement de fibroscopes endoculaires de plus en plus performant permet un accès à la périphérie antérieure et pourrait réduire par la suite le nombre de chirurgie nécessitant un sacrifice du cristallin.

En cas de contact irido-cornéen lié à l'effondrement de la chambre antérieure, une opacité cornéenne survient rapidement. Cette opacification peut gêner grandement la visibilité per opératoire et cette gêne est facilement sous-estimée lors de l'examen en consultation. Une chirurgie dite à ciel ouvert peut alors être réalisée. Une trépanation cornéenne est réalisée. Une fois la cornée déposée, on réalise une ablation du cristallin en un bloc permettant l'accès à la fibrose pré-rétinienne. Le pelage de la fibrose périphérique est alors aisé tandis que celle postérieure est souvent difficile à peler dans son intégralité. La cornée est ensuite remise en place à l'aide de points séparés.

1.5.2 Cerclage chirurgical

Avant les progrès technologiques, le cerclage chirurgical était la technique de référence. Il permettait de relâcher les tractions périphériques tout en conservant le cristallin. Les résultats anatomiques et fonctionnels étaient variables avec une réapplication dans 70% des cas pour les stades 4 et dans 40% des cas pour les stades 5.[131,132] On utilise habituellement une bande type 240 (2,5x0,6mm) nuée à l'équateur avant ou après ponction de la chambre antérieure. Une section de la bande est nécessaire entre l'âge de 6 mois et un an afin de permettre la croissance du globe et de supprimer la strangulation. Malgré la section précoce,

le cerclage entraine une myopie pouvant être très importante. Cette technique a petit à petit été abandonnée au profit de la vitrectomie seule. L'association de la vitrectomie au cerclage n'a pas montré de bénéfice.[133]

Chapitre 6 : Résultats anatomiques et fonctionnels

Comme vu précédemment, le traitement précoce par laser argon des ROP pré-seuil de type 1 permet un résultat anatomique à 6 ans dans 91,1% des cas et une acuité visuelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) supérieure à 20/200 dans 74,9% des cas.[97]

En cas de stade 4a, il est obtenu une réapplication dans 90% des cas avec une récupération fonctionnelle particulièrement satisfaisante du fait de la conservation de l'état maculaire. Environ 75% des yeux ont alors une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/80 après chirurgie préservant le cristallin.

Dans les stades 4b peu sévères, une réapplication est obtenue dans 85 à 92% des cas. L'enjeu est alors de réduire au maximum la déformation maculaire lors de la réapplication de cette dernière.[134,135]

Dans les stades 4b sévères et stades 5, une réapplication du pôle postérieure est obtenue dans 50 à 75% des cas selon la littérature. La persistance d'un pli sec est possible avec une évolution stable dans le temps. Dans la majorité des cas la macula peut être aplanie mais le résultat fonctionnel reste souvent médiocre quel que soit le résultat anatomique.[136] Le pronostic fonctionnel sera d'autant plus satisfaisant que l'enfant est opéré tôt entre l'âge de 4 et 6 mois.

En cas de chirurgie à globe ouvert, le taux de succès chirurgical chute à 39%.[137-140]

En cas de succès chirurgical, le taux de complications est relativement modéré. Il peut survenir une hypertonie secondaire à l'aphaquie traitée médicalement et en cas d'échappement par cycloaffaiblissement. Des décollements de rétine tardifs rhegmatogènes ont été décrits.[141]

Partie 2 : Les enjeux du dépistage de la rétinopathie des prématurés

Chapitre 1 : Généralités

Comme pour tout dépistage, l'objectif est d'identifier tous les enfants à risque d'évolution défavorable et nécessitant un traitement laser tout en diminuant le nombre de fonds d'œil à réaliser, source de stress pour l'enfant examiné et consommateur de temps médical.

Chapitre 2 : Le dépistage de la rétinopathie des prématurés en France

En 2011, le dépistage concernait tous les prématurés nés avant 32 SA et/ou de poids de naissance inférieur à 1500g et/ou ayant nécessité une oxygénothérapie longue. Le fond d'œil de manière habituelle est réalisé par ophtalmoscopie indirecte à l'aide du casque de Schepens avec une lentille de 28 ou 30 dioptries, par ophtalmoscopie directe à l'aide d'un verre de « Layden » ou à l'aide d'une caméra grand champ. La pupille est dilatée par instillation de collyre mydriatique selon le protocole suivant : néosynéphrine 2,5% 1 goutte 30 min avant l'examen et mydriaticum 0,5% 1 goutte 25 et 20 min avant l'examen. L'utilisation d'atropine est à proscrire devant le risque de troubles digestifs et d'entérocolite ulcéro-nécrosante. Le premier fond d'œil est réalisé à 31 Semaines Post Menstruelles (SPM) pour les enfants nés à 27 SA et moins et à 4 semaines de vie pour ceux nés à 28 SA et plus.[11] Afin de réduire la pénibilité de l'examen, il est recommandé de réaliser une anesthésie topique par oxybuprocaine associé à la succion non nutritive de glucose.[142]

L'examen de contrôle du FO dépend alors des anomalies. Un contrôle est préconisé dans un délai d'une semaine ou moins en cas de ROP stade 1 ou 2 en zone I ou de ROP stade 3 en zone II ; d'une à deux semaines en cas de vascularisation immature (stade 0) en zone I ou de stade 2 en zone II ou de ROP régressive en zone I ; de deux semaines en cas de ROP stade 1 en zone II ou de ROP régressive en zone II et enfin de deux ou trois semaines en cas de ROP stade 1 ou 2 dans la zone III et de ROP régressive dans la zone III. La surveillance du FO sera

ainsi prolongée jusqu'à régression de la ROP sévère et vascularisation complète de la rétine. En cas de traitement, le FO sera contrôlé jusqu'à pigmentation du laser et affaissement du bourrelet.

Les critères de qualité pour la réalisation du FO quelle que soit la méthode utilisée sont la visualisation à la fois du pôle postérieur, des quatre vaisseaux sortant de la papille à la recherche d'une dilatation, ainsi que la visualisation de la périphérie si possible jusqu'à l'ora serrata dans les quatre quadrants.

Devant le risque accru de troubles réfractifs, oculomoteurs ou neurovisuels, un bilan ophtalmologique systématique avec un bilan orthoptique, une réfraction sous cycloplégie et un fond d'œil sont réalisés vers l'âge de 1 an, 3 ans et 5 ans.

En 2015, les recommandations de dépistage ont été modifiées par la Société Française d'Ophtalmologie afin de réduire le nombre de FO nécessaires tout en maintenant une détection maximale des ROP nécessitant un traitement laser. La population cible est actuellement l'enfant prématuré né avant 31 SA et ou de poids de naissance inférieur à 1251 g et/ou de 1250 à 2000 g si présence de facteurs de risque de ROP (oxygénothérapie prolongée, sepsis, usage prolongée d'inotropes).[143]

La France compte environ 784 000 naissances en France. On estime le taux de naissances prématurées à 6% soit environ 48 000 enfants nés avant 37 SA. Parmi les enfants prématurés, 10% sont nés avant 32 SA et 5% avant 28 SA, soit environ 4800 grands prématurés et 2450 très grands prématurés.[144] Le nombre d'enfants à dépister était ainsi estimé en 2011 autour de 4 800. On estime qu'en moyenne chaque enfant recevra 5,4 fonds d'œil soit au total environ 26 000 FO annuels pour le dépistage de la ROP en France.[145]

Certains algorithmes tel que WINROP ont été développés afin de réduire le nombre de FO à réaliser en se basant sur la prise de poids lors des premières semaines de vie, qui est corrélée comme nous l'avons vu aux taux sériques d'IGF-1.[146,147] Cependant, l'utilisation en pratique clinique courante est limitée par l'absence de validation au sein de la population française par une étude de grande ampleur. Un poster à l'ARVO 2018 par Padidam et al. présentait des simulations d'algorithmes d'optimisation du dépistage de la ROP à partir du registre américain et canadien. Testant plusieurs algorithmes ainsi que leurs combinaisons, les auteurs proposaient de conserver des règles systématiques basées sur l'âge gestationnel, le poids de naissance et les autres facteurs de risque, et d'utiliser l'algorithme WINROP uniquement afin de rattraper des enfants ne rentrant plus dans les recommandations de dépistage, mais devenant à risque du fait d'une prise poids anormalement basse. Cette

nouvelle attitude semble être également confirmée par une étude présentée à la SFO 2018 par Wirth et al.

Chapitre 3 : Le dépistage de la rétinopathie des prématurés dans le monde

Les recommandations françaises sont relativement proches des recommandations d'autres pays.

Les recommandations anglaises différencient dépistage recommandé et obligatoire. Les prématurés nés avant 32 SA ou de poids de naissance <1500g devraient être dépistés pour la ROP, alors que ceux nés avant 31SA ou de poids <1251g doivent être dépistés.[148]

Les recommandations américaines, après avoir proposé un *cut off* à 29 SA, recommandent actuellement un dépistage pour tous les prématurés né avant 31SA ou de poids de naissance <1500g et rappellent sa nécessité pour tous les enfants ayant présenté un état clinique instable lors de leur hospitalisation et ce quel que soit l'âge gestationnel ou le poids de naissance.[149,150]

Les recommandations suédoises donnent la directive de dépister tous les enfants prématurés nés avant 31 SA sans consignes spécifiques concernant le poids de naissance. Cette attitude repose sur l'importance moindre du poids de naissance sur le risque prédictif de rétinopathie au sein des études épidémiologiques suédoises.[151]

Les recommandations canadiennes quant à elles préconisent un FO pour les enfants nés avant 31 SA ou de poids de naissance < 1251 g, ainsi que pour les enfants plus âgés présentant des facteurs de risques de ROP (sans toutefois les détailler).[152]

Peu de pays en voie de développement ont établi de critères précis de dépistage. Comme vu dans la partie 1, les critères adoptés par les pays les plus développés ne peuvent alors être adoptés du fait d'une épidémiologie différente de la ROP avec des stades sévères survenant chez des prématurés nés après 32 SA.

Chapitre 4 : Evaluation de l'intérêt d'un dépistage

Evaluer la pertinence et la performance d'un dépistage par une étude est un exercice complexe. Afin d'estimer l'intérêt d'un dépistage, on se base souvent sur les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS): une pathologie particulièrement grave et

fréquente, la présence d'un traitement qui réalisé précocement améliore le pronostic du patient, une réalisation du dépistage n'entrainant pas une balance bénéfice-risque défavorable, un coût pour la société acceptable. Le dépistage de la ROP présente des particularités par rapport aux campagnes organisées de dépistage. Premièrement il ne s'adresse qu'à une partie de la population considérée comme à risque. Deuxièmement, la fenêtre de traitement préventif du décollement de rétine est restreinte avec un résultat d'autant meilleur que le traitement est réalisé tôt. Troisièmement, l'examen de dépistage sera amené à être répété tant que la périphérie temporale n'est pas complétement vascularisée.

La ROP, de par sa gravité entrainant une cécité totale, et de la présence d'un traitement préventif par laser, rentre dans ce cadre. Cependant, sa rareté ainsi que les points évoqués ci-dessus entraînent la réalisation d'un nombre important de FO pour un faible nombre de patients à traiter. La relative innocuité du FO au casque ou à l'aide de l'imagerie grand champ en fait un examen acceptable, mais les aspects logistiques et la disponibilité de l'ophtalmologiste rendent sa mise en pratique souvent compliquée.[153]

Rothschild et al. a évalué le modèle économique du dépistage de la rétinopathie des prématurés au Mexique et aux Etats-Unis rapporté à l'année 2004.[154] L'inclusion de 52 enfants aux USA et 43 enfants au Mexique scolarisés en milieu spécialisé ou consultant dans un service spécialisé en ophtalmo pédiatrie a permis d'évaluer le gain potentiel en termes d'impact économique si le dépistage de la ROP était réalisé à 100%. Etaient inclus les coûts directs du dépistage (augmentation du nombre de FO et du nombre de traitement) et les économies sur les coûts directs et indirects réalisées par la prévention de la cécité. L'estimation du bénéfice économique d'un dépistage parfait par rapport à la réalité observée (à partir du recueil des enfants handicapés visuels n'ayant pas reçu un dépistage conforme) était estimée à 5 556 dollars par enfant soit un total de 207 millions de dollars aux USA et de 3 628 dollars par enfant soit 206 millions de dollars au Mexique par an.

En complément, l'intérêt d'un soin ou d'un examen de dépistage passe actuellement par l'évaluation standardisé du coût de la procédure par année de vie pondérée à la qualité de vie (QALY: quality-adjusted life year).[155] En Angleterre, le QALY est ainsi le critère principal dans la prise de décision de remboursement d'un soin ou d'un examen. Dunbar et al. a ainsi estimé le coût du dépistage et du traitement préventif par photocoagulation laser de la ROP aux Etats-Unis de 2004 à 2006 par QALY. Le coût global du dépistage (hors dépenses liées à l'anesthésie générale) était évalué à 650$/QALY et à 1565$/QALY après ajustement sur l'évolution de la valeur monétaire.[156] Ce coût par QALY est très favorable tout comme le rapport coût/efficacité.[157]

Chapitre 5 : Place de la camera grand champ dans le dépistage de la ROP

Ce point sera spécifiquement traité dans la partie 4 au vu des résultats de notre étude.

Chapitre 6 : Perspectives permettant une amélioration du dépistage de la ROP en France

Ce point sera spécifiquement traité dans la partie 4 au vu des résultats de notre étude.

Chapitre 7 : Malvoyance liée à la prématurité

La ROP représente 6 à 30% des cécités légales de l'enfant dans les pays développés et jusqu'à 39% dans les pays en voie de développement. [9,158,-160] Ainsi une étude suédoise incluant les enfants présentant une cécité nés de 1998 à 2008, retrouvait la ROP comme étiologie principale dans 24% des cas. Chez les enfants de cette étude présentant une ROP, 53% avaient des lésions cérébrales sévères, 11% une épilepsie, 64% une déficience mentale, 58% des troubles du spectre de l'autisme, 18% des déficiences moteurs et 6% une surdité.[161] La ROP n'est cependant pas la seule cause de malvoyance chez l'ancien prématuré.[162] En effet, les complications neurologiques telles que la leucomalacie périventiculaire et l'hémorragie intra ou périventriculaire peuvent entraîner une cécité corticale ainsi que l'atrophie optique secondaire à une hydrocéphalie ou une hypertension intra crânienne. L'étude suédoise EXPRESS retrouve une cécité bilatérale toute cause confondue chez 1% des prématurés <27SA nés entre 2004 et 2007 et une déficience visuelle chez 3% d'entre eux.[163] En comparaison l'étude Epipage 2 réalisée chez les moins de 32SA en 2011 en France retrouvait un taux de déficience visuelle de 2% et un taux de cécité de 0,4% dont 50% était bilatérale. Dans le sous-groupe des enfants de moins de 27SA le taux de déficience visuelle était de 4%, de cécité de 0,4% dont 50% de bilatérale. (données non publiées)

Il est retrouvé au cours des dernières années une augmentation des lésions associées à la ROP sévère surtout d'origine neurologique entrainant des handicaps multiples sensoriels visuels et moteurs responsables d'une diminution importante de la qualité de vie.[164-167]

Les enfants prématurés présentent également des troubles réfractifs : myopie, hypermétropie et astigmatisme, ainsi que de strabisme (13,5% des enfants nés à moins de 1500g et jusqu'à 50% des enfants atteints de ROP sévères en présentent un.[163,168,169]). Des myopies possiblement sévères peuvent également être secondaire à la photocoagulation de la ROP.[170,171] Peuvent également survenir des anomalies de la vision des reliefs, des altérations du champ visuel (potentiellement secondaires aux atteintes rétiniennes et aux complications neurologiques) ainsi que des anomalies de la vision des couleurs.[172] L'étude Epipage 2 retrouvait chez les moins de 32SA 7% de strabisme et un port de correction optique dans 8% des cas (données non publiées).

2.7.1 Histoire de la cécité dans notre société

La perception du handicap est l'héritage de notre histoire. Dans la civilisation antique ou au cours du moyen âge, la cécité est empreinte de mysticisme et vue comme une atteinte divine. En Grèce antique, les enfants handicapés ou difformes était « exposés » c'est à dire abandonnés en dehors de la ville et laissés à la volonté des dieux : la pression de sélection était augmentée mais l'eugénisme n'était pas total. Ainsi, le dieu Héphaïstos représente bien la possibilité malgré la difformité physique d'une possibilité d'existence y compris au sein des immortels du mont Olympe. Les Romains ont ensuite légiféré de manière précise la gestion du handicap. Un enfant handicapé pouvait être tué dans les 8 premiers jours de sa naissance, si cela n'était pas le cas l'enfant était confié à l'état et pris en charge dans une institution. La nécessité d'une assistance aux aveugles sans être légiféré persiste durant le Moyen-Age sous l'influence de l'Eglise et des principes de charité chrétienne. Il a été ainsi crée par Saint Louis en 1264 à Paris la maison des trois cents aveugles (quinze-vingts). Les aveugles pouvaient ainsi recevoir des soins et avaient le droit à la mendicité dans l'enceinte de Paris.

Au siècle des lumières, les philosophes se sont intéressés au développement chez les aveugles des autres sens et se sont interrogés sur leur capacité à voir avec le toucher et à acquérir une mémoire dite extra-ordinaire. Ce questionnement nouveau fait suite aux siècles

durant lesquels la vision était considérée comme un sens primordial à la genèse des connaissances. Diderot publie à ce moment la « Lettre sur les aveugles à l'usage de ceux qui voient » en 1749 s'interrogeant sur habitude, expériences acquises et connaissance innée notamment au travers du récit d'un aveugle opéré de la cataracte et retrouvant la vue.

Le passage d'une attitude d'assistance à une attitude d'intégration date de l'après première guerre mondiale suite au grand nombre de mutilés de guerre. La législation oblige ainsi les entreprises à recruter des mutilés de guerre à partir du 26 avril 1924. C'est par le même processus que les américains ont commencé à s'intéresser au handicap visuel conduisanr à l'instauration d'un ministère pécifique pour les vétérans de guerre.

2.7.2 Retentissement psychologique et sociologique de la cécité

La présence d'une cécité chez l'enfant en dehors de tout handicap associé entraine un retard du développement psychomoteur. Les personnes aveugles de naissance ont ainsi intéressés les philosophes comme modèles pour définir le rôle de la vison dans l'accès à la connaissance. Le retard du développement psychomoteur montrerait alors le rôle primordial de la perception visuelle directe dans l'accès à la connaissance réelle. S'oppose à cela, la théorie de la connaissance par description développée notamment par Milligan, philosophe aveugle. Ainsi, même si l'accès à une perception du monde est plus difficile, la stimulation par la parole a ainsi été montrée comme permettant l'acquisition du langage chez l'enfant aveugle de naissance et la connaissance de son environnement par perception indirecte (description de l'entourage, toucher, audition, gout …).[173,174] Lors de nos consultations d'ophtalmologie des prématurés présentant une ROP stade 4b ou 5 bilatérale, nous insistons auprès des parents sur l'importance d'une stimulation verbale de l'enfant. Cet aspect est parfois problématique dans certains schémas familiaux où l'enfant handicapé est rejeté ou délaissé et ce quelque soit le milieu social. L'information alors délivrée par le praticien censé rendre la vue peut être d'autant mieux intégrée qu'elle peut renvoyer alors dans l'imaginaire des parents à la possibilité de compensation du handicap visuel par le développement possiblement « extra-ordinaire » d'autres sens.

Lors de nos consultations de prématurés déficients visuels, il est important de garder à l'esprit le risque accru de troubles du spectre autistique ainsi que de troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité.[175] La prise en compte du point de vue d'autrui est compromise par

la cécité et les troubles neurologiques, empêchant l'enfant d'avoir accès à la perception par la vision d'une attention partagée (par la connaissance de la position du regard de la mère et du pointage).[176,177] L'ophtalmologiste a un regard nouveau sur l'enfant qu'il suit moins souvent que son médecin traitant et peut alors être le lanceur d'alerte. Il est cependant important de différencier alors autisme et répercussion de la cécité pouvant entrainer des symptômes appartenant au spectre autistique pouvant disparaître avec l'âge (mouvements stéréotypés, bébé trop calme du fait d'une attitude d'écoute, déficit dans la perception du faire semblant et de la perception du symbolisme).[178]

L'impact de la déficience visuelle est majeur chez les prématurés où le risque de handicap multiple est important. Ainsi une étude française réalisée chez 9 dyades mère-enfant (3 enfants standards, 3 enfants déficients visuels et 3 enfants déficients visuels avec un handicap associé) mettait en évidence une communication riche et une interaction satisfaisante dans le groupe des enfants déficients visuels mais une qualité de la communication compromise lorsqu'un autre déficit s'ajoutait à la déficience visuelle.[179] Ces données sont en accord avec l'étude de Ozyurt et al. retrouvant une augmentation du score d'anxiété et de dépression chez des mères ayant un prématuré atteint de ROP sans handicap associé mais pas de différence significative en terme d'attachement et de capacité à s'occuper de son enfant.[180] L'enfant déficient visuel n'est pas seulement moins développé que ses camarades sains de même âge, il présente surtout un développement qui lui est propre, et qui est différent passant par des étapes différentes et chronologiquement désordonnés. Ce processus sera alors d'autant plus complexe qu'il existe d'autres déficits associés.[1811,82] L'acquisition chez ces enfants peut alors être particulièrement déficitaire et partielle avec un risque plus élevé d'isolement social.[173,183]

2.7.3 Législation concernant le handicap

Deux grandes lois en France régissent le handicap. La première dite loi d'orientation en faveur des personnes handicapées, date du 30 juin 1975 et précise leur prise en charge comme « une obligation nationale ».[184] Elle a défini ainsi un ensemble d'institutions, de lieux de vie, de mesures de protection au travail et de prestations financières visant à faciliter l'insertion des enfants présentant une déficience visuelle.

Cette loi a été complétée par celle du 11 février 2005 portant sur l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées.[185] Cette dernière

crée les Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) dont l'objectif est de coordonner et de concentrer dans un même lieu la multitude d'acteurs créés par la loi de 1975. Il est de même accordé une attention particulière à l'individualisation des prestations et surtout des volontés des patients par la rédaction d'un « projet de vie » faisant entrer les aspirations de vie (professionnelles, familiales, sociales) dans l'évaluation des besoins et non plus uniquement la mesure d'une incapacité et une étude de l'environnement (principalement via les ressources financières familiales). La scolarisation des enfants handicapés, l'intégration dans le milieu du travail et le droit à une accessibilité des bâtiments et des transports en commun sont également renforcés. Le droit opposable à une scolarisation normale est institué deux ans plus tard.

En complément de l'Etat, les initiatives personnelles et associatives ont également été un phénomène important avec par exemple l'ouverture en 1875 par Valentin Haüy d'une école pour jeunes aveugles gratuite et accessible à tous.

2.7.4 Annonce du handicap visuel et accompagnement

L'annonce du handicap visuel chez le prématuré peut être vécue de façon particulièrement traumatique par les parents. Les parents étant voyants, il se représente cette cécité comme une perte de vision alors qu'il s'agira dans la majorité des cas d'un enfant aveugle dès la naissance. Le ressenti souvent très négatif d'une ROP sévère fait ainsi écho aux théories freudiennes où la perte de vision est un traumatisme particulièrement violent. Cette annonce est d'autant plus délicate qu'elle intervient à un moment où les fonctions vitales de l'enfant peuvent être défaillantes et où le pronostic neurologique peut être réservé. L'annonce d'une ROP sévère peut entrainer des symptômes dépressifs chez les parents et diminuer l'attachement maternel.[180] Il est alors indispensable d'avoir un discours vrai tout en trouvant le moment adéquat en concertation avec l'équipe de néonatologie, d'inclure au discours les possibilités de suppléance, et de proposer un accompagnement psychologique si nécessaire. La vision est la voie d'accès privilégiée à la connaissance et les parents interrogent souvent l'ophtalmologiste sur les capacités à suivre un parcours scolaire normal. De manière identique, le praticien doit alors avoir un discours empathique mais vrai incluant également la possibilité de performances intellectuelles plus basses et ne pas se retrancher derrière son rôle uniquement de médecin de la vision. Cette annonce du handicap visuel peut être vécue très différemment par les familles avec des attitudes de surprotection ou de rejet de l'enfant

prématuré. Nous insistons bien lors des consultations de suivi sur la nécessité d'une stimulation de l'enfant et l'importance de ne pas le laisser seul.[186]

2.7.5 Représentation, mesure et conséquence du handicap visuel

La France a été précurseur dans l'identification et la palliation du handicap visuel : création de l'hôpital des quinze-vingts par Saint-Louis, création d'une école pour jeunes aveugles par Valentin Haüy, mise au point d'un langage en relief par Louis Braille.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), à travers la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) a défini de manière très précise la malvoyance selon l'acuité visuelle et le champ visuel en 5 stades. Les stades I et II englobent la malvoyance et les stades III, IV et V la cécité. En France, la cécité légale est définie comme une acuité visuelle inférieure à 1/20. Une basse vision est quant à elle définie comme une acuité inférieure à 3/10. L'étude Epipage 2 retrouvait ainsi à l'âge de 2 ans 0,4% d'enfants nés avant 32 SA présentant une cécité dont la moitié bilatérale toutes causes confondues (ROP ou neurologique).

Le développement d'outils de mesure du handicap permet non seulement une mesure objective rendant la comparaison inter-patients et la comparaison intra-patient au cours du suivi évolutif possible, mais surtout une personnalisation obligatoire et nécessaire à sa prise en charge. Un outil de mesure ne doit pas seulement lister les atteintes anatomiques mais en définir leurs conséquences. En effet, une même lésion peut entraîner des comportements réactionnels très différents en fonction de la personne. Il existe peu d'échelles spécifiques au handicap visuel. Une échelle spécifique à la vision de l'enfant le Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ), a été validée dans une population d'enfant présentant une cécité secondaire à la ROP. Le développement de telles échelles permet également l'étude de critères composites dans les études sans avoir à multiplier les critères de jugement.[187]

Se pose également la question de la stigmatisation du handicap visuel représenté dans notre société par la canne blanche. S'ensuit une réaction ambivalente de surprotection et de rejet (nous renvoyons à notre peur de perte de la vision). Un des signes inconscients en est la parole souvent modulée chez les soignants lors des consultations : voix chuchotée ou au contraire augmentée de volume, articulation excessive sans lien avec le handicap visuel. Dans ce sens une enquête réalisée par Harris Interactive pour l'association « les auxiliaires des aveugles » sur la perception de la cécité par la population française en 2013 rapportait une

perception du handicap visuel égale à un handicap moteur ou mental. Les personnes aveugles sont ainsi perçues comme en difficulté dans tous les domaines de la vie.

2.7.6 Solutions palliatives du handicap visuel

La compensation du handicap visuel peut parfois être délaissé par le corps médical. La consultation chez l'ophtalmologiste d'un enfant prématuré déficient visuel renvoie celui-ci à un sentiment inconscient d'échec de sa profession. Des solutions palliatives existent et peuvent être mises en place précocement : apprentissage du braille, chien d'aveugle, canne blanche. Un travail conjoint avec la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) et les associations permettent leur mise en place précoce. Le développement technologique des outils adressés au grand public avec une adaptation aux déficients visuels (smartphone, tablette électronique) devient une aide efficace et facilement accessible à tous. Ils permettent par exemple une lecture à voix haute des messages, une dictée efficace ou un agrandissement personnalisable des caractères.

2.7.7 Enjeux de la prise en charge chirurgicale des stades 4b et 5

La vision n'est pas limitée à l'acuité visuelle, elle comprend également la perception des couleurs, des formes et surtout des mouvements. Ainsi, la chirurgie des stades 4b et 5 reste justifiée non seulement d'un point de vue esthétique afin de maintenir la trophicité du globe et la transparence de la cornée mais surtout dans l'espoir de conserver une perception des mouvements. La perception des mouvements fait une grande différence par rapport à la simple perception lumineuse permettant une interaction avec l'environnement et des déplacements. Cette conservation est d'autant plus importante que l'enfant présente souvent de multiples handicaps associés dont neurologique réduisant déjà la capacité de représentation spatiale globale de son environnement.[188]

2.7.8 Cout entrainé par le handicap visuel de la rétinopathie des prématurés

Une revue de la littérature réalisée par Petrou et al. analyse l'impact économique de la prématurité et de la cécité induite pour la société.[189] Le coût de la prématurité aux USA etait ainsi estimé à 26,2 milliards de dollars soit 51 600 dollars par enfant prématuré. Ce coût est une moyenne, la grande prématurité représentant 6% des naissances prématurées mais deux tiers des coûts. Le coût de la présence d'un handicap nécessitant la prise en charge en institution a été estimé à 2200 dollars par enfants et par an. La perte de productivité du fait d'un handicap secondaire à la prématurité est quand à elle estimée à 11 200 dollars par enfant prématuré. Le cout annoncé lors de ces études est bien souvent sous-estimé du fait de la difficulté d'évaluer les répercussion et le cout pour les parents.

Partie 3 Dépistage de la Rétinopathie des prématurés chez les grands prématurés : à partir de la cohorte Epipage 2

Chapitre 1 : Objectifs

En France en 2011, le dépistage par ophtalmoscopie indirecte au casque ou par imagerie grand champ était recommandé pour tous les prématurés nés avant 32 Semaines d'Aménorrhée (SA), pour tous ceux dont le poids de naissance était inférieur ou égal à 1500g ainsi que pour ceux ayant eu besoin d'une oxygénothérapie prolongée. La semaine recommandée de dépistage était de 31 semaines Post Menstruelles (PM) pour les nourrissons nés avant 27 SA et à quatre semaines post natales pour ceux nés à 27 SA ou plus.[11] De nombreuses études internationales ont été réalisées pour déterminer les seuils de dépistage de la ROP afin de diminuer le nombre de FO à réaliser tout en gardant une sécurité maximale au vu du risque de cécité.[148,190,191] Cependant, il existe peu d'études réalisées en France et dans le monde concernant la compliance au dépistage notamment avant la mise à jour de nouvelles recommandations.[192,193]

Il nous semblait également important de rechercher les déterminants associés à une réalisation correcte ou non du dépistage en France afin de pouvoir potentiellement les corriger et ainsi améliorer la qualité des soins.

Bien que l'organisation du dépistage de la ROP dans les services de néonatologie soit compliquée et implique un grand nombre de FO à réaliser pour un faible nombre d'enfants nécessitant un traitement, un dépistage de qualité reste nécessaire devant le risque de cécité. Quelques enfants nés en France sont encore adressés en centre de référence avec des ROP de stade 4 ou 5 non dépistée, dépistée trop tard ou dont l'atteinte avait été initialement sous-estimée. On retrouve ainsi dans le suivi à 1 an de Epipage 2 deux nourrissons nés à 24 et 26 SA ayant nécessité une chirurgie intra oculaire sans traitement laser préalable alors qu'ils avaient reçu un FO à l'âge recommandé de dépistage.

Comme vu précédemment, le traitement préventif par laser argon, sans pour autant supprimer le risque d'évolution défavorable, permet de réduire significativement le risque de cécité, et ce d'autant plus qu'il est réalisé précocement.[97,194,195] Une alternative par IVT

d'anti-VEGF en remplacement ou en complément du laser est en cours d'évaluation mais le recul est encore insuffisant.[115,117]

Nous avons ainsi étudié le dépistage de la ROP en France en utilisant les données de l'étude Epipage-2, une cohorte nationale en population générale de nourrissons nés entre 22 et 34 SA en France en 2011.[12] Notre objectif était ainsi d'étudier chez les grands prématurés nés avant 32 SA, la prévalence de la réalisation du FO ainsi que les facteurs individuels et liés aux centres associés à sa réalisation. Notre deuxième objectif visait à évaluer le respect du calendrier de réalisation du premier FO.

Chapitre 2 : Patients et méthode

3.2.1 Ethique

Le recrutement et la collecte de données ont été réalisés après information des familles et recueil du consentement éclairé. Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (N°911009) et par les comités d'éthiques appropriés (CCTIRS 10.626, CPP Ile-de-France SC-2873).

3.2.2 Design de l'étude et population

Nos données ont été extraites de la cohorte Epipage-2. Il s'agit d'une étude nationale, prospective en population concernant les naissances vivantes, les naissances sans vie et les interruptions médicales de grossesse entre 22 et 34 SA en France au cours de l'année 2011. Un suivi des enfants a été prévu jusqu'à l'âge de 12 ans avec une collecte d'informations aux âges corrigés de 1, 2, 5, 8 et 12 ans. Une seule région représentant 2% des naissances n'a pas participé à l'étude. Les durées d'inclusion différaient en fonction de l'âge gestationnel : elles étaient de 8 mois pour les naissances entre 22 et 26 SA et 6 mois pour celles entre 27 et 31 SA. Un échantillon additionnel incluant des prématurés nés entre 32 et 34 SA a également été inclus avec une période de recrutement de 5 semaines, ainsi qu'un groupe contrôle d'enfants nés à terme ou proches du terme issus de la population de l'Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE).[196] La période d'inclusion différentielle a été choisie afin de déterminer 1) la fréquence des événements indésirables avec une précision de 20%, 2) de démontrer une différence concernant le pronostic entre les différents âges gestationnels avec

une puissance de 80% et 3) de développer des projets spécifiques pour les enfants nés très grands prématurés.

Les inclusions ont eu lieu entre le 28 Mars et le 31 Décembre 2011. Le taux d'inclusion initiale était de 92,6% parmi les nourrissons éligibles nés entre 22 et 26 SA et de 93,6% chez ceux nés entre 27 et 31 SA.

Pour notre étude, nous avons considéré les enfants nés avant 32 SA, sans malformation sévère et vivants à l'âge du premier examen recommandé de dépistage. Au total, 3238 nourrissons étaient admissibles. Nous avons exclu par la suite les enfants pour lesquels il manquait des informations concernant la réalisation du FO (N=28) ou la date du premier examen de dépistage (N=123). Lorsque l'unité de néonatologie en charge de l'enfant au moment de l'âge recommandé de dépistage n'était pas indiquée, l'enfant a également été exclu (N=10). Au final, 3077 enfants ont été analysés (figure 5). Parmi eux, 2169 ont reçu au moins un FO permettant l'exploration du timing de réalisation pour ce sous-groupe.

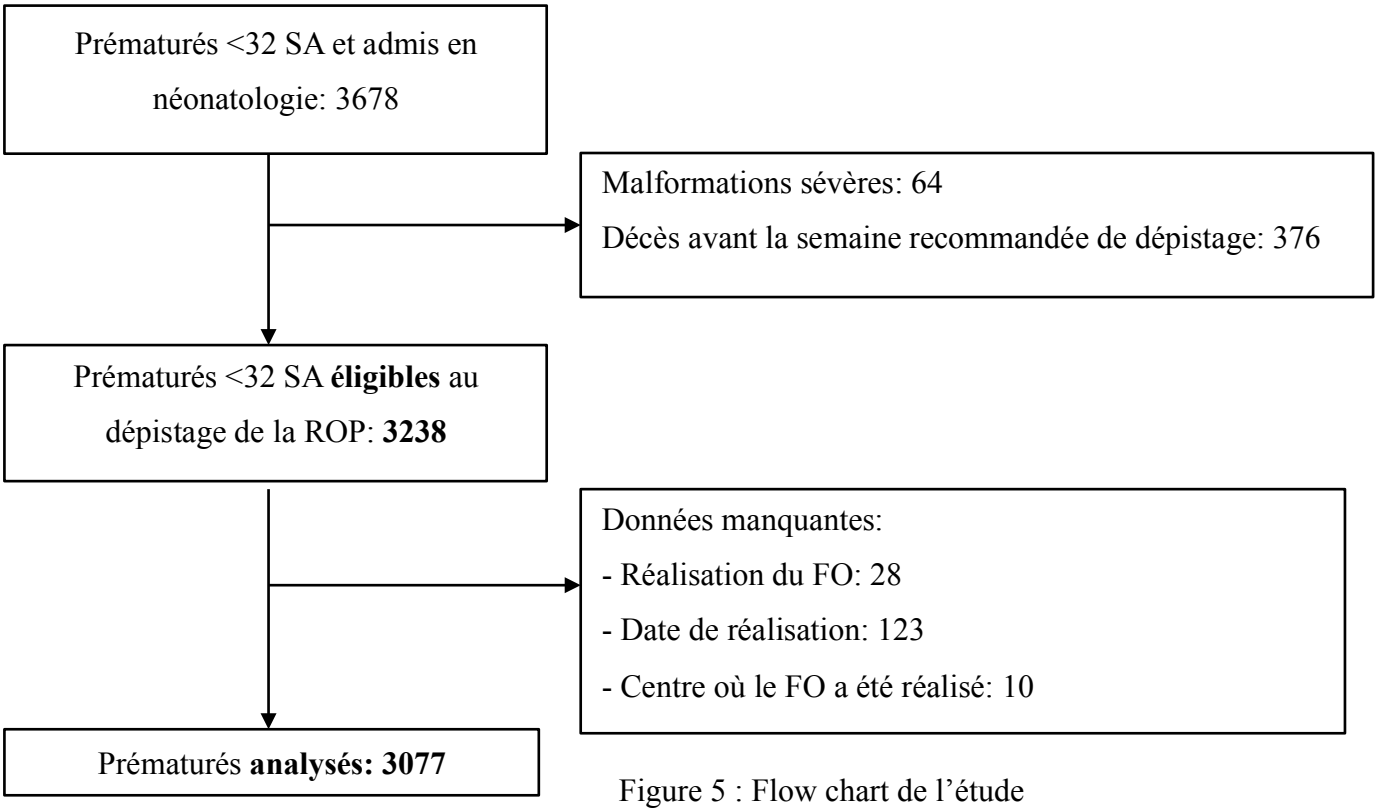


Figure 5 : Flow chart de l'étude

3.2.3 Critères de jugement

Les critères de jugement étaient 1) la réalisation d'un dépistage de la ROP par examen du fond d'œil et 2) pour les nourrissons dépistés, le respect du timing du FO selon les recommandations françaises en 2011. A cet effet, nous avons considéré un premier FO réalisé avec un délai de plus de deux semaines par rapport à la semaine recommandée de dépistage :comme en retard car entraînant une perte de chance dans la prise en charge du patient en cas de ROP nécessitant un traitement laser. Lorsque plusieurs FO ont été effectués, seul le premier a été considéré pour cette étude.

3.2.4 Caractéristiques individuelles

Un ensemble de données détaillées concernant la grossesse, l'accouchement et la période néonatale ont été recueillies prospectivement et de façon standardisée à partir des dossiers médicaux. Les facteurs suivants ont été considérés et étudiés pour notre étude : données maternelles sociales et démographiques (pays de naissance, couverture d'assurance maladie, niveau d'éducation, catégorie socioprofessionnelle), caractéristiques de la grossesse (âge gestationnel, poids à la naissance et poids à la naissance pour l'âge gestationnel en z-score[197], Retard de Croissance Intra Utérin défini comme l'association de plusieurs critères parmi une estimation de poids fœtal inférieure au 10ème percentile, un arrêt de la croissance fœtale ou des anomalies Doppler pendant la grossesse[198]), des caractéristiques néonatales :

- lésions cérébrales sévères (hémorragie intraventriculaire associée à une dilatation ventriculaire, hémorragie intra-parenchymateuse ou leucomalacie périventriculaire kystique.[199])
- dysplasie broncho-pulmonaire sévère (supplémentation en oxygène pendant au moins 28 jours et assistance ventilatoire ou oxygénothérapie avec FiO2 ≥ 30% à 36 semaines d'âge post menstruel.[200])
- entérocolite ulcéro-nécrosante de stade II ou III selon la classification de Bell[201]
- sepsis précoce et tardif (sepsis précoce défini par une hémoculture ou une culture de liquide céphalo rachidien positive jusqu'à 72 heures de vie ; sepsis tardif défini par au moins une hémoculture positive pour des pathogènes communs ou 2 hémocultures positives pour le staphylocoque coagulase négatif après 72 heures de vie.[202,203])
- utilisation de catécholamines au cours du séjour en néonatalogie.

Enfin, les transferts entre unités de néonatologie ont été analysés (transfert au cours des deux semaines précédant ou suivant la semaine de dépistage recommandée).

L'équipe de coordination d'Epipage 2 a utilisé un système centralisé pour surveiller et valider l'inclusion ainsi que la récolte des données.

3.2.5 Caractéristiques des unités de néonatologie

Chacune des 272 unités de néonatologie appartenant aux régions d'inclusion (100% de retour de questionnaires) a rempli un questionnaire décrivant les caractéristiques de l'unité et ses protocoles de soin. Pour cette étude, nous avons considéré 1) le niveau de la néonatologie (niveaux 1 à 3 : unités de niveau 1 ne disposant pas de plateau technique dédié au nouveau-né, les unités 2a correspondent aux unités de néonatologie où des soins peuvent être dispensés 24h/24h et avec la présence d'au moins un respirateur, les unités de niveau 2b présentant une unité de soins continus et les unités de niveau 3 présentant une réanimation néonatale) ; 2) le statut public ou privé de l'hôpital ; 3) la méthode de dépistage de la ROP et 4) le nombre de nourrissons nés avant 32 SA inclus dans cette étude pour chaque unité, reflétant de manière indirecte l'activité en FO de l'unité (3 groupes séparés en terciles). Concernant la méthode de dépistage de la ROP, nous avons identifié 4 politiques distinctes à partir du questionnaire: absence de dépistage systématique chez les moins de 32 SA, dépistage systématique par imagerie grand champ, dépistage systématique par ophtalmoscopie indirecte au casque et méthode de dépistage non précisée. Les unités déclarant à la fois l'utilisation d'un système d'imagerie grand angle et de l'ophtalmoscopie indirecte au casque ont été classées dans le groupe de dépistage par imagerie grand champ.

Afin d'étudier les caractéristiques liées au centre, chaque enfant a été relié à l'unité de néonatologie où le premier FO avait été effectué ; si aucun FO n'avait été réalisé avant la sortie, l'enfant a été relié à l'unité néonatale dans laquelle il était pris en charge lors de la semaine de dépistage recommandée. En cas de FO réalisé en retard chez un enfant transféré durant la période de réalisation du FO, il a été décidé de lier l'enfant au centre ayant réalisé le FO.

3.2.6 Analyses statistiques

Nous avons effectué 2 analyses indépendantes. La première incluant 3077 patients a étudié la réalisation ou non du dépistage de la ROP par un examen du FO. La seconde

analyse, incluant uniquement les nourrissons dépistés, a analysé si l'examen du FO avait été effectué à temps ou en retard. Pour chaque analyse, nous avons évalué la prévalence de réalisation par âge gestationnel.

Nous avons étudié l'association entre le critère de jugement de chaque analyse et les caractéristiques individuelles catégorielles avec une analyse bivariée par chi2 et une régression logistique ajustée sur l'âge gestationnel. Des modèles mixtes ont ensuite été construits pour tenir compte de la nature hiérarchique des données avec les nourrissons (niveau 1) nichés dans les unités de néonatologie (niveau 2). Un premier modèle avec intercept aléatoire pour chaque centre et n'incluant aucune variable prédictive nous a permis d'estimer la variance initiale entre unités. Des caractéristiques individuelles ont été incluses dans le deuxième modèle (modèle 2) pour étudier l'association des variables concernant le nourrisson avec la pratique de dépistage (réalisation d'un FO ou non et timing de réalisation) et pour estimer la variance résiduelle au niveau des unités après ajustement pour les variables individuelles. Nous avons utilisé pour cela la variation proportionnelle de la variance (VPV = [var(modèle1)- var(modèle2)]/var(modèle1)) pour évaluer dans quelle mesure les différences entre unités concernant le dépistage de la ROP pouvaient être expliquées par des différences de distribution des caractéristiques individuelles entre les centres. Enfin, des caractéristiques liées au centre ont été ajoutées (modèle 3) pour étudier leur association avec le dépistage de la ROP. Là encore, la variance résiduelle entre unités a été évaluée et la VPV entre le modèle 2 et le modèle 3 a été calculée. Les variables ont été sélectionnées en fonction de leur pertinence clinique et des résultats de la littérature. Le z-score du poids de naissance a été inclus en tant que variable continue après vérification de sa log-linéarité. L'âge gestationnel a été classé en 3 groupes : 23-26, 27-28 et 29-31 SA. Aucun enfant éligible n'était né à 22 SA ; il n'y avait qu'un seul enfant né à 23 SA qui a été regroupé avec les enfants nés à 24 SA. Deux variables décrivant différents aspects du statut socio-économique ont été sélectionnées : pays de naissance maternel et catégorie socio professionnelle. Le volume d'activité de l'unité néonatale pour l'examen du FO et le niveau de l'unité étaient corrélés ; nous avons cependant conservé les deux variables et vérifié l'absence d'interaction.

Parce que seulement 340/3077 (11,0%) des enfants dans l'analyse 1 et 243/2169 (11,2%) des enfants dans l'analyse 2 présentaient des données manquantes pour les variables utilisées dans les modèles mixtes, nous avons effectué les analyses sur les cas complets. Nous avons comparé les enfants présentant des données manquantes sur la réalisation du FO, la

date de l'examen et le centre lié à l'enfant (N=161) et les enfants présentant au moins une donnée manquante (N= 340) pour les variables incluses dans le modèle mixte aux cas complets (N=2737).

Les variables catégorielles ont été analysées par des tests du chi 2. Les variables continues ont été décrites par la moyenne et l'écart type (SD) et ont été analysées par le test t de Student. Les pourcentages, moyennes et odds ratio bruts (OR avec des intervalles de confiance à 95%) ont été pondérés par période de recrutement. La significativité a été fixée à $p \leq 0,05$. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SAS v9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

3.2.7 Etude complémentaire concernant l'étude des critères de dépistage à partir de l'étude Epipage 2

L'objectif de cette partie n'était pas de valider ou invalider les nouvelles recommandations mais de réaliser une étude exploratoire sur le nombre de FO pouvant être évités par les nouveaux critères de dépistage à l'aide de simulations à partir de la population de la cohorte Epipage 2. L'inclusion dans Epipage 2 était différentielle, il était de 8 mois pour les naissances entre 22 et 26 SA, 6 mois pour celles entre 27 et 31 SA, 5 semaines pour les naissances entre 32 et 34 SA. Afin que les résultats reflètent la population générale, les pourcentages ont été pondérés et l'ensemble de la population des moins de 34 SA a été incluse dans cette sous analyse.

Chapitre 3 : Résultats

3.3.1 Compliance aux recommandations de dépistage et déterminants de la réalisation du fond d'œil

Au total, 2169/3077 (70,5%) des prématurés éligibles ont reçu un dépistage de la ROP. La réalisation du FO diminuait avec l'augmentation de l'âge gestationnel, de 96,4% à 24 SA à 49,9% à 31 SA (Figure 6). Après ajustement sur l'âge gestationnel, le dépistage de la ROP était significativement associé au z-score de poids de naissance, au retard de croissance intra-utérin, à la morbidité néonatale comprenant les lésions cérébrales sévères, la dysplasie broncho-pulmonaire sévère, l'entérocolite ulcéro-nécrosante et les sepsis tardifs, l'utilisation

de catécholamines et le transfert entre unités néonatales au cours de la période de dépistage (Tableau 5). Le dépistage de la ROP était également associé à des facteurs socio-économiques comprenant la catégorie socioprofessionnelle, le pays de naissance de la mère et le type de couverture médicale.

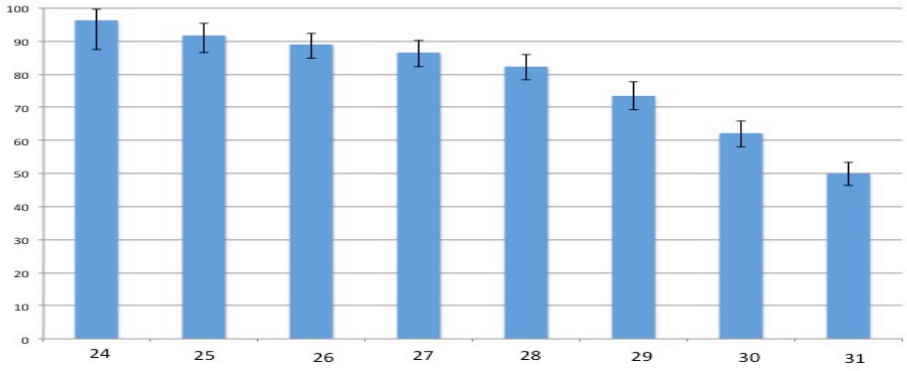


Figure 6: Réalisation du FO par âge gestationnel. Les données sont des pourcentages avec des intervalles de confiance à 95%

	Réalisation du fond d'oeil (N=2169)			Ajusté sur l'âge gestationnel		
	n/N	%	p	OR	95% CI	p
Sexe			.17			.06
Male	1149/1604	70.7		1	-	
Femelle	1020/1473	68.4		0.86	[0.73-.1.01]	
Poids de naissance en z-score (moy, SD)	-0.93	1.45	<.001	0.83	[0.78-0.87]	<.001
RCIU			<.001			<.001
Oui	364/479	75.9		1.77	[1.40-2.25]	
Non	1641/2373	68.0		1	-	
Grossesse			.09			.10
Simple	1446/2081	68.6		1	-	
Multiple	723/996	71.7		1.16	[0.98-1.38]	
Catégories socio-professionnelles			<.01			<.001
Cadres	458/619	72.9		1	-	
Classe intermédiaire	443/605	72.4		0.93	[0.72-.1.21]	
Administratif, fonction publique, étudiants	544/798	67.4		0.72	[0.57-0.92]	
Employés de service	294/419	69.3		0.71	[0.53-0.94]	
Ouvriers	253/369	67.3		0.69	[0.52-0.93]	
Sans profession	53/97	54.3		0.33	[0.21-0.54]	
Niveau d'éducation maternelle			.62			.53
< Lycée	679/968	69.4		0.85	[0.68-1.07]	
Lycée	439/612	70.6		0.92	[0.71-1. 17]	
Bac +1 ou 2	392/540	71.7		0.97	[0.74-1.25]	
Bac +3 ou plus	535/732	72.1		1	-	
Pays de naissance maternel			.02			<.01
France	1642/2316	70.0		1	-	
Autres pays européens	59/76	77.2		1.17	[0.64-2.22]	
Afrique du nord	187/259	71.2		1.16	[0.86-1.56]	
Autres pays d'Afrique	168/237	69.0		0.66	[0.66-1.20]	
Autres	92/158	58.3		0.35	[0.35-0.74]	
Couverture assurance maladie			.05			<.01
Sécurité sociale	1736/2455	69.8		1	-	
Couverture Médicale Universelle	174/250	68.8		0.85	[0.63-1.62]	
Aide Médicale d'Etat	20/38	49.6		0.29	[0.15-0.58]	
Sans couverture	15/24	60.4		0.58	[0.25-1.31]	
Transfert*			<.001			<.001
Oui	299/562	52.7		0.47	[0.38-0.57]	
Non	1870/2515	73.5		1	-	
Lésions cérébrales sévères			<.001			.03
Oui	136/163	82.6		1.64	[1.06-2.54]	
Non	2005/2873	68.9		1	-	
Bronchodysplasie sévère			<.001			<.001
Oui	211/227	92.9		3.03	[1.77-5.20]	
Non	1879/2745	67.7		1	-	
Entérocolite nécrosante			<.001			<.01
Oui	95/110	86.0		2.35	[1.31-4.22]	
Non	2061/2940	69.2		1	-	
Sepsis précoce			.84			.81
Oui	43/60	71.0		1.08	[0.60-1.95]	
Non	2075/2936	69.8		1	-	
Sepsis tardif			<.001			<.001
Oui	595/706	83.5		1.61	[1.27-2.05]	
Non	1467/2179	66.6		1	-	
Utilisation de catécholamine			<.001			
Oui	335/394	84.0		1.44	[1.06-1.97]	.02
Non	1770/2591	67.6		1	-	

***** Transfert entre unités neonatales dans les 2 semaines avant et après la semaine recommandée de dépistage.
Les pourcentages sont pondérés selon la période de recrutement.
RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin IUGR; OR, odds ratio; 95% CI, 95% intervalle de confiance.

Table 1 : Charactéristiques des enfants associées à la réalisation du FO

Durant la période de recrutement d'EPIPAGE 2, 229 unités néonatales en France ont pris en charge au moins un nourrisson né avant 32 SA et vivant à l'âge du dépistage de la ROP. Dans l'ensemble, 89 unités (38,9%) étaient de niveau 1 ou 2a, 74 (32,3%) étaient de niveau 2b et 66 (28,8%) étaient de niveau 3 (tableau 6). Le nombre d'enfants inclus dans l'étude variait de 1 à 77 pour chaque unité de néonatologie. Concernant la politique de dépistage de chaque centre, 28 unités néonatales (12,2%) ont déclaré utiliser un système d'imagerie grand champ et 152 (66,4%) réaliser un dépistage par ophtalmoscopie indirecte ; 28 (12,2%) ne réalisaient pas de dépistage systématique pour les prématurés nés avant 32 SA et 21 (9,2%) n'avaient pas répondu à cette partie du questionnaire. Il était noté une grande variabilité entre les unités néonatales dans le dépistage de la ROP et ce quel que soit leur niveau (Figure 7).

	n/N	%
Unités néonatales		
Niveau 1 and 2a	89/229	38.9
Niveau 2b	74/229	32.3
Niveau 3	66/229	28.8
Statut de l'hôpital		
Universitaire	43/229	16.1
Publique	151/229	65.0
Privé	35/229	15.3
Nombre d'inclusions par centre (terciles)		
1–2 enfants	71/229	31.0
3–11 enfants	80/229	34.9
≥ 12 enfants	78/229	34.1
Politique de dépistage de la ROP		
Pas de dépistage systématique < 32 SA	28/229	12.2
Ophtalmoscopie indirecte	152/229	66.4
Système d'imagerie grand champ	28/229	12.2
Non connue	21/229	9.2

Tableau 6 : Caractéristiques des unités de néonatalogie

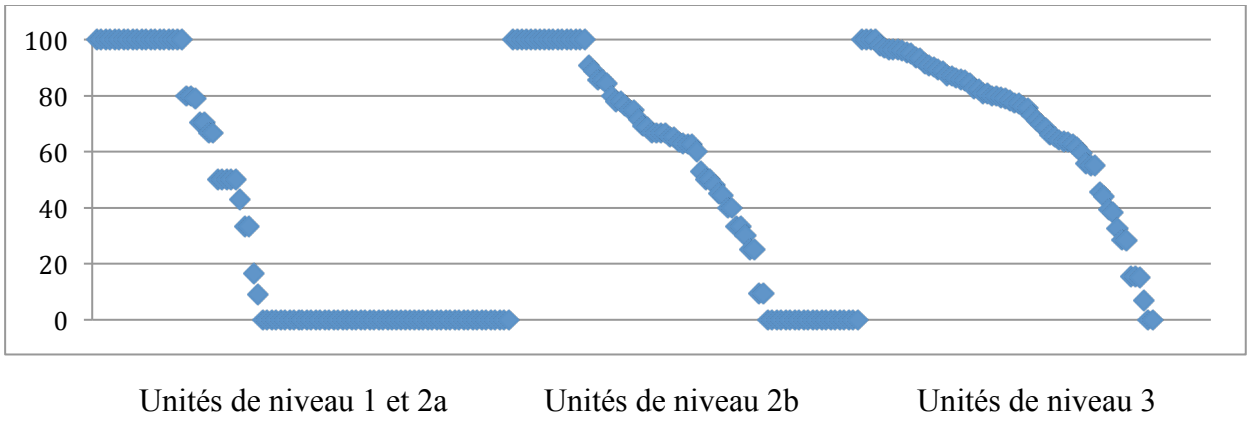


Figure 7 : Pourcentage du nombre de FO réalisé parmi les enfants éligibles dans chaque unité de néonatologie. Chaque point représente une unité néonatale.

Dans le modèle mixte (tableau 7), les caractéristiques liées au nourrisson associées à un examen du FO étaient l'âge gestationnel faible et le z-score du poids à la naissance. L'association entre réalisation du FO et comorbidités restait significative pour la dysplasie broncho-pulmonaire sévère et les lésions cérébrales sévères. Ne pas être dépisté était associé également au fait d'être transféré dans une autre unité néonatale au cours de la période de dépistage. Les associations avec le pays de naissance maternel et la catégorie socioprofessionnelle n'étaient plus significatives. En ce qui concerne les caractéristiques de centre, la probabilité d'être dépisté était augmentée par l'utilisation de l'imagerie grand champ (OR 2,65 IC95% [1,17-6,01]) comparé à sa réalisation par ophtalmoscopie indirecte. La probabilité d'être dépisté était également plus élevée dans les unités néonatales avec un volume important de FO à réaliser. Aucune association n'a été retrouvée concernant le niveau et le statut administratif de l'unité néonatale. La variance globale entre les unités n'était pas expliquée par les facteurs liés au nourrisson (0%) mais était expliquée en partie par les caractéristiques de centre (30,9%).

	Model 1	Modèle 2: + caractéristiques des enfants			Modèle 3: + caractéristiques de centres		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Ages gestationnel (semaines aménorrhée)				<.001			<.001
24-26		14.90	[8.96–24.79]		13.93	[8.36–23.22]	
27-28		6.12	[4.35–8.61]		5.66	[4.03–7.95]	
29-31		1	-		1	-	
Poids de naissance (z-score)		0.78	[0.72–0.85]	<.001	0.79	[0.73–0.86]	<.001
Sexe: fille vs garçon		0.91	[0.72–1.14]	.42	0.93	[0.74–1.17]	.55
Dysplasie broncho-pulmonaire sévère		3.09	[1.50–6.38]	<.01	3.10	[1.51–6.39]	<.01
Lésion cérébrale sévère		2.25	[1.17–4.32]	.01	2.43	[1.26–4.71]	<.01
Entérocolite nécrosante		1.86	[0.83–4.17]	.14	1.81	[0.81–4.03]	.15
Pays de naissance maternel				.91			.90
France		1	-		1	-	
Autres pays européens		1.34	[0.63–2.86]		1.31	[0.62–2.79]	
Afrique du nord		1.10	[0.74–1.65]		1.05	[0.71–1.57]	
Autres pays d'Afrique		1.02	[0.64–1.62]		1.04	[0.65–1.66]	
Autre		0.90	[0.53–1.53]		0.85	[0.50–1.43]	
Catégories socioprofessionnelles				.12			.13
Cadres		1	-		1	–	
Classe intermédiaire		0.96	[0.67–1.37]		0.99	[0.70–1.42]	
Administratif, fonction publique, étudiants		0.86	[0.62–1.37]		0.87	[0.62–1.21]	
Service		0.60	[0.40–0.89]		0.61	[0.41–0.90]	
Ouvriers		0.70	[0.46–1.07]		0.71	[0.47–1.08]	
Sans profession		0.80	[0.38–1.65]		0.80	[0.39–1.65]	
Transfert durant période de dépistage		0.46	[0.34–0.62]	<.001	0.49	[0.36–0.66]	<.001
Politique de dépistage de la ROP							<.001
Pas de dépistage systématique					0.03	[0.01–0.09]	
Ophtalmoscopie indirecte					1	-	
Système d'imagerie grand champ					2.65	[1.17–6.01]	
Inconnue					0.40	[0.10–1.58]	
Niveau de l'unité néonatale							.35
Niveau 1 et 2a					1.92	[0.54–6.80]	
Niveau 2b					2.08	[0.77–5.59]	
Niveau 3					1	-	
Statut de l'hôpital							.37
Universitaire					1	-	
Publique					1.42	[0.65–3.11]	
Privé					0.80	[0.25–2.54]	
Nombre d'inclusions							.09
1–2 enfants					0.27	[0.07–0.94]	
3–11 enfants					0.38	[0.14–1.00]	
≥ 12 enfants					1	-	
Variance	2.57	2.72 (p<.001)			1.88 (p<.001)		
Variance expliquée		0%			30.9%		

ROP, retinopathie du prématuré; OR, odds ratio; 95% CI, 95% intervalle de confiance.

Tableau 7 : Résultat du modèle mixte sur la réalisation du FO

3.3.2 Compliance aux recommandations et déterminants concernant le délai de réalisation du premier FO

Pour les nourrissons dépistés, nous avons étudié le délai de réalisation du premier FO. Au total, 1641/2169 (75,7%) nourrissons ont été dépistés dans un délai acceptable par rapport aux recommandations françaises de 2011 (i.e. pas plus de 2 semaines après la semaine recommandée de dépistage). En cas de retard, celui-ci était en moyenne de 3,6 semaines +/- 2,7. Il était plus précisément en moyenne de 4,4 semaines +/- 3,0 chez les 22-26 SA et de 3,5 +/- 2,5 chez les 27-31 SA. Le taux de dépistage dans un délai acceptable diminuait de 77% à 24 SA à 59% à 27 SA puis augmentait de 27 SA à 31 SA (figure 8). La réalisation d'un dépistage à temps après ajustement sur l'âge gestationnel était significativement associée à un z score de poids de naissance plus élevé. Un retard de dépistage était significativement associé à une dysplasie broncho-pulmonaire sévère, une entérocolite nécrosante, un sepsis tardif et l'utilisation de catécholamines (tableau 8). Nous n'avons trouvé aucune association entre le délai de dépistage et les données sociodémographiques. Cependant, il y avait une grande variabilité entre les unités néonatales concernant ce délai (figure 10).

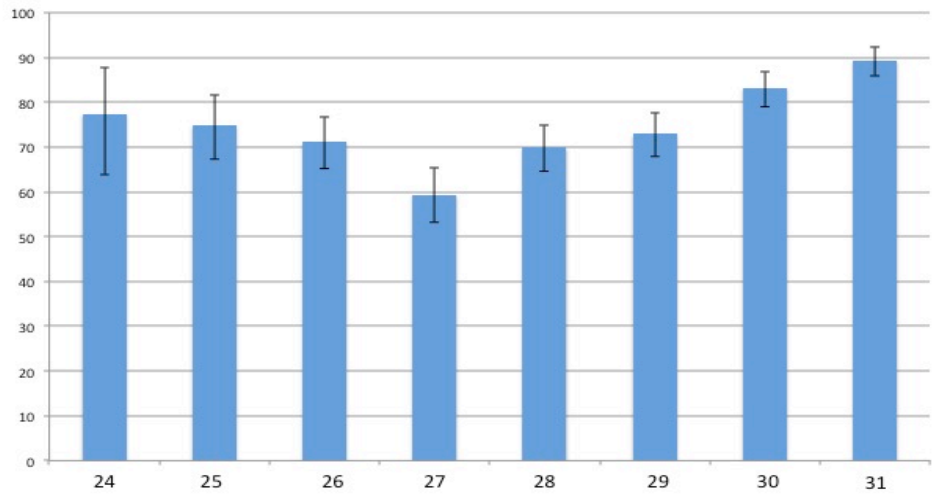


Figure 8 : réalisation du FO à temps par âge gestationnel, en pourcentage et intervalle de confiance à 95%.

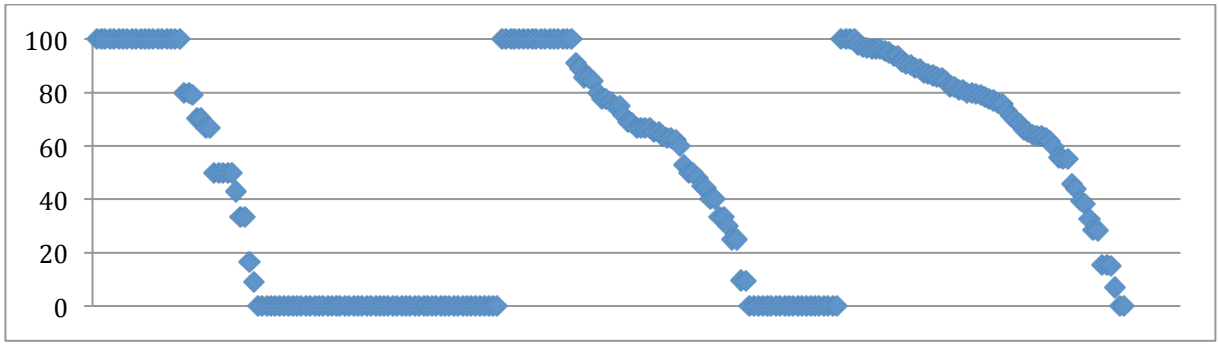


Figure 10 : Pourcentage des FO réalisés à temps parmi les enfants éligibles dans chaque néonatologie. Chaque point représente une unité néonatale.

	Réalisation du fond d'œil à temps (N=1641)			Ajusté sur l'âge gestationnel		
	n/N	%	p	OR	95% CI	p
Sexe			.30			.06
Garçon	879/1149	76.7		1	-	
Fille	762/1020	74.8		0.92	[0.76-1.13]	
Poids de naissance en z-score (moyenne, SD)	-0.93	1.47	<.001	1.18	[1.10-1.27]	<.001
RCIU			<.001			<.001
Oui	223/335	65.6		0.62	[0.48-0.81]	
Non	1370/1770	77.6		1	-	
Grossesse			.58			.77
Simple	1098/1446	76.2		1	-	
Multiple	543/723	75.1		0.97	[0.78-1.20]	
Catégories socio-professionnelles			.62			.79
Cadres	359/458	78.5		1	-	
Classe intermédiaire	326/443	73.7		0.79	[0.58-1.08]	
Administratif, fonction publique, étudiants	411/544	75.9		0.88	[0.65-1. 19]	
Employés de service	220/294	74.7		0.90	[0.64-1.28]	
Ouvriers	192/253	76.1		0.90	[0.62-1.30]	
Sans profession	38/53	71.6		1	-	
Niveau d'éducation maternelle			.64			.28
< Lycée	513/679	75.9		1.00	[0.77-1.31]	
Lycée	345/439	78.8		1.19	[0.88-1.62]	
Bac +1 ou 2	287/392	73.4		0.87	[0.64-1.18]	
Bac +3 ou plus	404/535	75.4		1	-	
Pays de naissance maternel			.40			.25
France	1248/1642	76.2		1	-	
Autres pays européens	49/59	83.0		1.75	[0.87-3.55]	
Afrique du nord	135/187	72.2		0.77	[0.54-1.10]	
Autres pays d'Afrique	123/168	72.8		0.90	[0.63-1.29]	
Autres	67/92	74.3		0.86	[0.53-1.38]	
Couverture assurance maladie			.06			.09
Sécurité sociale	1321/1736	76.3		1	-	
Couverture Médicale Universelle	120/174	68.7		0.71	[0.51-1.00]	
Aide Médicale d'Etat	14/20	70.0		0.83	[0.31-2.21]	
Sans couverture	14/15	92.7		5.14	[0.70-37.94]	
Transfert*			.49			.11
Oui	221/299	74.2		0.79	[0.59-1.06]	
Non	1420/1870	76.1		1	-	
Lésions cérébrales sévères			.40			.81
Oui	99/136	72.6		0.95	[0.64-1.42]	
Non	1518/2005	75.9		1	-	
Dysplasie broncho-pulmonaire sévère			<.001			<.001
Oui	117/211	54.3		0.41	[0.30-0.56]	
Non	1462/1879	77.9		1	-	
Entérocolite nécrosante			<.01			<.01
Oui	60/95	62.6		0.55	[0.35-0.86]	
Non	1572/2061	76.4		1	-	
Sepsis précoce			.12			.11
Oui	37/43	86.0		2.02	[0.86-4.73]	
Non	1567/2075	75.7		1	-	
Sepsis tardif			<.001			<.01
Oui	414/595	69.1		0.73	[0.57-0.92]	
Non	1151/1467	78.7		1	-	
Utilisation de catécholamine			<.001			<.01
Oui	223/394	65.6		0.68	[0.51-0.90]	
Non	1370/1770	77.6		1	-	

* Transfert entre unités néonatales dans les 2 semaines avant et après la semaine recommandée de dépistage.
Les pourcentages sont pondérés selon la période de recrutement.
RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin; OR, odds ratio; 95% CI, 95% intervalle de confiance.

Table 8 : caractéristiques liées aux enfants associées avec la réalisation du FO à l'âge recommandé de dépistage versus avec retard

Dans le modèle mixte (tableau 9), les caractéristiques associées à un dépistage à temps étaient un âge gestationnel élevé. Un retard de dépistage était associé à un faible z-score de poids de naissance et à des comorbidités (dysplasie broncho-pulmonaire et entérocolite nécrosante). Le pays de naissance de la mère, son statut socioéconomique et un transfert entre centres au cours de la période de dépistage n'étaient pas associés au délai de réalisation du premier FO. Concernant les caractéristiques de centre, la probabilité d'être dépisté à temps augmentait avec l'utilisation de l'imagerie grand angle (OR 2,20 IC95 [1,06-4,58]) par rapport à l'utilisation d'une ophtalmoscopie indirecte. Les caractéristiques du nourrisson et du centre n'expliquaient pas la variance globale entre les unitésè

	Modèle 1	Modèle 2: + caractéristiques des enfants			Modèle 3: + caractéristiques de centres		
		OR	[95% CI]	p	OR	95% CI	p
Ages gestationnel (semaines aménorrhée)				<.001			<.001
24-26		0.47	[0.32–0.69]		0.43	[0.29–0.63]	
27-28		0.26	[0.19–0.36]		0.24	[0.18–0.34]	
29-31		1	-		1	-	
Poids de naissance (z-score)		1.16	[1.05–1.27]	<.01	1.17	[1.07–1.28]	<.001
Sexe fille vs garçon		0.89	[0.69–1.16]	.40	0.88	[0.68–1.15]	.35
Dysplasie broncho pulmonaire sévère		0.38	[0.25–0.57]	<.001	0.37	[0.24–0.56]	<.001
Lésion cérébrale sévère		1.06	[0.63–1.80]	.82	1.06	[0.63–1.80]	.83
Entérocolite nécrosante		0.31	[0.17–0.57]	<.001	0.29	[0.16–0.54]	<.001
Pays de naissance maternel				.54			.56
France		1	-		1	-	
Autres pays européens		2.00	[0.85–4.68]		1.96	[0.84–4.60]	
Afrique du nord		0.91	[0.58–1.41]		0.91	[0.59–1.42]	
Autres pays d'Afrique		1.08	[0.66–1.77]		1.10	[0.67–1.79]	
Autre		1.18	[0.61–2.28]		1.16	[0.60–2.24]	
Catégories socioprofessionnelles				.97			.98
Cadres		1	-		1	-	
Classe intermédiaire		0.92	[0.62–1.35]		0.95	[0.64–1.41]	
Administratif, fonction publique, étudiants		0.98	[0.67–1.44]		1.00	[0.68–1.46]	
Service		1.11	[0.71–1.73]		1.13	[0.72–1.77]	
Ouvriers		1.08	[0.68–1.73]		1.09	[0.68–1.74]	
Sans profession		0.96	[0.40–2.31]		1.04	[0.43–2.50]	
Transfert durant période de dépistage		0.99	[0.66–1.48]	.96	1.24	[0.82–1.87]	.31
Politique de dépistage de la ROP							.01
Pas de dépistage systématique					0.14	[0.03–0.73]	
Ophtalmoscopie indirecte					1	-	
Systeme d'imagerie grand champ					2.20	[1.06–4.58]	
Inconnue					1.85	[0.30–11.20]	
Niveau de l'unité néonatale							.11
Niveau 1 and 2a					0.25	[0.07–0.91]	
Niveau 2b					0.55	[0.23–1.33]	
Niveau 3					1	-	
Statut de l'hôpital							.14
Universitaire					1	-	
Publique					0.71	[0.35–1.43]	
Privé					0.31	[0.10–0.99]	
Nombre d'inclusions							.71
1–2 enfants					1.77	[0.42–7.47]	
3–11 enfants					1.08	[0.43–2.71]	
≥ 12 enfants					1	-	
Variance	1.36		3.78 (p<.001)			3.96 (p<.001)	
Variance expliquée			0%			0%	

Transfert entre deux unités de néonatologie dans les deux avant ou après la semaine recommandée de dépistage
ROP, rétinopathie du prématuré; OR, odds ratio; 95% CI, 95% intervalle de confiance.

Table 9 : Analyse à l'aide d'un modèle mixte des caractéristiques des enfants et des centres associées avec la réalisation d'un FO à temps

3.3.3 Caractéristiques des enfants exclus

Les nourrissons exclus en raison de données manquantes sur le statut du FO ou des variables incluses dans le premier modèle mixte étaient plus jeunes, présentaient une plus grande proportion de dysplasie broncho-pulmonaire sévère et avaient un statut sociodémographique plus défavorable que les nourrissons inclus. Ces données sont résumées dans le tableau 10.

	Enfants exclus pour données manquantes N=161		**Enfants exclus du modèle mixte** N=340		**Enfants inclus dans le modèle mixte** N=2737		
	moy	SD	moy	SD	Moy	SD	p
Age gestationnel (semaine)	28.7	2.0	28.5	2.0	28.8	2.0	<.01
Poids de naissance z-score	-0.85	1.4	-0.77	1.5	-0.87	1.4	.45
	n	%	n	%	n	%	p
Sexe masculin	88	54.6	173	50.8	1431	52.4	.72
Statut socio-économique							.03
Cadres	29	18.8	26	15.2	593	21.6	
Classe intermédiaire	23	15.5	33	19.4	572	21.0	
Administratif, fonction publique, étudiants	38	25.3	55	32.4	743	27.3	
Employés de service	28	18.2	25	14.5	394	14.3	
Ouvriers	23	15.0	21	12.2	348	12.6	
Sans profession	11	7.2	10	6.3	87	3.1	
Pays maternel de naissance							.13
France	128	81.5	232	75.2	2084	76.3	
Autre pays d'Europe	7	4.5	9	2.8	67	2.4	
Afrique du nord	7	4.3	21	6.7	238	8.8	
Autre pays d'Afrique	7	4.3	25	8.1	212	7.6	
Autre	8	5.3	22	7.2	136	5.0	
Lésion cerebrale sévère	8	4.9	24	7.8	139	4.8	.09
Dysplasie Bronchopulmonaire sévère	20	13.1	14	5.4	213	7.0	.01
Entérocolite nécrosante	7	4.6	14	4.3	96	3.5	.58

Les pourcentages ont été pondérés selon la période d'inclusion.

Tableau 10 : Caractéristiques des enfants exclus

3.3.4 Simulation de l'impact des nouvelles recommandations 2015 sur les données Epipage 2

Dans la cohorte EPIPAGE 2 et en appliquant les recommandations de 2011, environ 40% des prématurés de moins de 34 SA avaient une indication de dépistage de la ROP par FO. Sur cette même population, les recommandations de 2015 auraient conduit à indiquer le dépistage pour 30% des enfants nés avant 34 SA, soit un quart de moins. De plus, 46% des enfants non dépistés dans EPIPAGE 2 n'auraient pas été éligibles suivant les recommandations de 2015. Six prématurés nés à 31 SA pour lesquels une ROP a été diagnostiquée dans EPIPAGE 2 n'auraient pas été dépistés avec les recommandations 2015 : 1 présentait un stade 3, 1 un stade 2 et 4 un stade 1.

Partie 4 Discussion

Chapitre 1 : Généralité

En France en 2011, le taux global du dépistage de la ROP par examen du FO chez les nourrissons nés très prématurés (<32 SA) était de 70%. Les facteurs associés à une meilleure réalisation du dépistage étaient des caractéristiques individuelles (faible âge gestationnel et faible poids de naissance, morbidité néonatale), des facteurs organisationnels (absence de transfert entre unités néonatales durant la période de dépistage) et des caractéristiques de centre (protocole de dépistage et nombre de nourrissons inclus dans l'unité néonatale). Parmi les enfants dépistés, 76% l'ont été dans un délai acceptable. Les facteurs associés à la conformité au délai de dépistage ne correspondaient pas aux facteurs de risque de ROP: âge gestationnel élevé et poids de naissance, absence de morbidité néonatale (dysplasie broncho-pulmonaire sévère, entérocolite nécrosante) et caractéristiques de centre (utilisation d'une caméra grand champ).

Chapitre 2 : Avantages et limites de notre population et de l'utilisation de la cohorte Epipage 2

L'étude EPIPAGE-2 est une étude nationale de cohorte en population. Elle nous a permis d'évaluer les pratiques de dépistage de la ROP sur un grand échantillon, représentatif des grands prématurés recrutés sur une courte période de temps. La collecte prospective de données avec un suivi strict a permis de récolter de nombreuses variables fiables concernant des données sociodémographiques, des données cliniques individuelles et des informations organisationnelles.

Les recommandations de dépistage de la ROP en 2011 concernaient tous les enfants prématurés nés avant 32 SA, mais également les prématurés modérés et tardifs présentant des facteurs de risque spécifiques comprenant un faible poids de naissance ou un besoin prolongé en oxygène. Cependant, nous avons étudié uniquement les nourrissons nés avant 32 SA chez lesquels le dépistage de la ROP devrait être systématique afin d'éviter une troncature de notre

population. En effet, les enfants nés après 34 SA n'ont pas été inclus dans l'étude EPIPAGE-2 alors que certains pourraient être éligible à un dépistage.

Comme d'autres études basées sur les prématurés,[204,205] nous avons exclu les enfants présentant des malformations sévères. Environ 5% des nourrissons admissibles ont été exclus en raison de données manquantes reliées à la réalisation du FO et 10% de plus ont été exclus en raison de données manquantes sur les covariables utilisées dans les modèles mixtes. Les enfants inclus dans les modèles mixtes avaient un âge gestationnel plus élevé et des taux plus faibles de morbidités néonatales (dysplasie broncho-pulmonaire sévère) que ceux exclus, ce qui peut avoir conduit à une légère sous-estimation des taux d'examen de FO. Cependant, cet effet pourrait être contrebalancé par le statut socioéconomique légèrement plus favorable. Cette sélection concernait peu de nourrissons et ne biaisait probablement pas les associations entre les caractéristiques des enfants et des centres avec la réalisation du dépistage de la ROP.

Chapitre 3 : Comparaison aux études internationales

Nous avons trouvé un taux de dépistage global de la ROP de 70%. Ce taux est inférieur à ceux rapportés dans d'autres études européennes et américaines avec des critères similaires.[192,193,206] Ces différences pourraient être dues à un système de dépistage de la ROP moins efficace en France que dans les autres pays, mais pourrait également être lié aux différences de conception des études. Van Sorge et al. a trouvé un taux de dépistage de 83% dans une cohorte aux Pays-Bas. Cependant, l'éligibilité et l'inclusion des nourrissons étaient basées sur une déclaration des réanimateurs prenant en charge les nourrissons. Bain et al. a rapporté un taux de 87,2% de FO réalisés en Californie mais l'étude excluait les enfants transférés ou sortis à domicile avant l'examen, ce qui aurait pu conduire à une surestimation des taux de dépistage de la ROP car ces enfants sont le plus à risque d'avoir un dépistage non réalisé.[193,207] Wong et al. a trouvé un taux de 83,3% en Angleterre basé sur des données de registre, potentiellement moins exhaustives que celles d'une cohorte prospective, étant donné que les centres participant au registre peuvent être plus intéressés par le dépistage et se conformer davantage aux recommandations.

Chapitre 4 : Réflexions sur les causes d'un dépistage imparfaitement réalisé

Les déterminants d'un dépistage de la ROP comprenaient des caractéristiques individuelles telles qu'un faible âge gestationnel, un faible poids de naissance et des morbidités néonatales. Cela reflète probablement le fait que les soignants accordent une attention particulière à ce que les nourrissons présentant un risque accru de ROP soient effectivement dépistés. Ces facteurs associés à de bonnes pratiques de dépistage chez les nourrissons étaient similaires dans d'autres études.[192,193] L'association du transfert de l'enfant avec la non réalisation du FO a été retrouvé également dans d'autres études montrant la difficulté logistique du dépistage et la potentielle perte d'information potentielle lors du transfert.[193]

Nous avons considéré que la réalisation du dépistage plus de 2 semaines après la semaine recommandée de dépistage représentait une perte de chance pour le patient et l'exposerait à des séquelles potentiellement irréversibles en cas de ROP sévère.[10] Les patients présentant le risque le plus élevé de ROP (les enfants les plus immatures et ceux atteints de morbidités néonatales sévères) étaient également ceux avec la plus forte probabilité d'un examen différé du FO. Ceci pourrait s'expliquer par 1) la crainte des effets systémiques des gouttes utilisées pour la dilatation[208] ; 2) les praticiens pourraient retarder le dépistage des enfants qu'ils jugent trop instables pour la réalisation du FO ; 3) la priorité donnée aux complications vitales, retardant ainsi l'examen du FO. Nous n'avons trouvé aucun lien significatif entre l'exécution du dépistage à temps et la présence d'un transfert pendant la période de dépistage ainsi qu'avec le niveau de l'unité néonatale, le statut hospitalier ou le volume d'activité sauf pour les unités de niveau 1 et 2a qui étaient associées à une réalisation du FO en retard.

Chapitre 5 : Place du dépistage réalisé par imagerie grand champ

L'utilisation de l'imagerie grand champ était associée à de meilleurs taux de dépistage. Plusieurs points pourraient l'expliquer. Premièrement, l'imagerie grand angle peut être réalisée par des pédiatres ou des infirmières qualifiées plutôt que par des ophtalmologistes, de sorte que le dépistage ne dépende pas de la présence d'un ophtalmologiste en particulier dans les centres ne disposant pas d'un service d'ophtalmologie. Deuxièmement, l'acquisition de ce système d'imagerie pourrait refléter l'intérêt de l'unité pour le dépistage de la ROP et donc une meilleure compliance aux recommandations. L'utilisation de l'imagerie grand champ a également été associée à une meilleure synchronisation du dépistage avec moins de FO réalisés en retard probablement pour les mêmes raisons exposées ci dessus.

La validité du dépistage est maintenant démontré, par rapport à l'examen au casque pour une ROP de type 1, considéré jusqu'ici comme le gold standard, la sensibilité d'un dépistage par caméra grand champ a ainsi été estimée à 100% et sa spécificité à 96%.[209,210] De plus, les mesures de paramètres indirects (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle) suggèrent une diminution du stress et de la douleur liés à l'examen du FO.[211] Cependant, le dépistage par telemedecine peut être perçu négativement par les parents du fait de la perte de contact avec l'ophtalmologiste. Cela pourrait être résolu par un passage de l'ophtalmologiste par exemple tous les 15 jours pour un entretien avec les parents des prématurés atteints de ROP ou la réalisation de teleconsultations.[212]

La numérisation des images a l'avantage également de permettre un suivi évolutif plus précis qu'un schéma d'autant plus si l'examinateur varie d'un examen à l'autre ainsi que la présentation en staff d'images permettant une décision collégiale de la prise en charge.[213] De plus, la diminution du nombre d'ophtalmologistes formés à l'ophtalmopédiatrie ces dernières années justifie une optimisation des ressources existantes.

Le coût important du système reste cependant un frein majeur à son développement en France. Les Etats-Unis ont évalués que le dépistage par camera grand champ permettait de générer des économies par rapport au dépistage au casque.[157] Le cout de temps médical y est cependant plus onéreux qu'en France.

Chapitre 6 : Réflexions sur l'interprétation des facteurs socio-démographiques

De façon non attendue, les critères sociaux ressortaient significativement associés à la réalisation du FO dans les modèles bivariés. Ainsi, les classes sociodémographiques les moins aisées étaient associées à une non réalisation du FO plus fréquente ($p<0.001$). Il en était de même avec le pays de naissance ($p<0,01$) et le fait d'être couvert par l'AME (OR=0, 39 IC95 [0,1-0,6]). Ces différences disparaissaient dès l'introduction des variables liées à l'enfant (modèle 2), faisant suspecter la présence de variables de confusion. Le croisement des classes socioéconomiques avec les caractéristiques des enfants mettait en évidence une plus grande proportion de RCIU parmi les milieux socioéconomiques les plus défavorisés, sans association avec les principales complications néonatales.

Chapitre 7 : Hétérogénéité des pratiques et facteurs organisationnels

Nous n'avons trouvé aucune association entre le dépistage de la ROP et le statut administratif hospitalier, mais un volume d'activité élevé était associé à des taux de dépistage plus élevés. Cela pourrait être expliqué par une meilleure organisation du dépistage dans ces centres du fait du volume important de FO à réaliser. En France, les soins périnataux sont organisés en réseaux constitués d'unités néonatales de niveau 1 à 3. La plupart des enfants très prématurés doivent naitre et être hospitalisés initialement dans des unités de niveau 3 mais peuvent être transférés secondairement dans des unités de niveau 2 ou 1. Ces transferts, qui ont souvent lieu entre 30 et 36 SA, soit pendant la période où l'enfant devrait être dépisté, est apparu dans notre étude comme un facteur organisationnel de non réalisation du FO. Par ailleurs, les taux de dépistage allaient de 100% à 0% et ce de façon indépendante du niveau de l'unité, montrant une grande hétérogénéité des pratiques entre les centres. La proportion de la variance entre unités expliquée par notre modèle était d'environ 30%, donc d'autres facteurs n'ont pas été pris en compte, par exemple des facteurs non collectés dans l'étude EPIPAGE 2. Cependant, ce constat pourrait également refléter l'hétérogénéité des soins, avec des politiques de dépistages dépendant directement des praticiens et des protocoles de départements alors qu'il existe des recommandations nationales.

Chapitre 8 : Pistes d'amélioration des pratiques

Les taux de réalisation du FO et l'hétérogénéité des pratiques entre les centres ont mis en évidence une marge d'amélioration possible. Nous avons identifié des facteurs modifiables associés au dépistage de la ROP chez les grands prématurés pouvant ainsi permettre d'améliorer les pratiques médicales. Ainsi l'hétérogénéité des pratiques semble s'expliquer davantage par les modalités de dépistage des unités et le volume d'activité que par leurs caractéristiques administratives. Une meilleure connaissance des praticiens sur la ROP, la sensibilisation aux avantages d'un dépistage opportun et aux indications du dépistage, une meilleure coopération entre les pédiatres et les ophtalmologistes semblent indispensables.

La création d'un livret d'information et de recueil du dépistage (sur le modèle du carnet de santé) nous semble également une solution intéressante. Il permettrait une sensibilisation des parents et des équipes soignantes ainsi qu'une communication exhaustive des informations en cas de transfert de l'enfant.

Il pourrait être également envisager, sur l'exemple des maladies infectieuses avec les réseaux sentinelles (GROG pour la grippe, réseau toxoplasmose…) ou la déclaration obligatoire, le développement d'un réseau ROP sévère avec une déclaration des ROP stade 4 et 5. L'objectif serait d'analyser les facteurs associés à une mise en défaut du dépistage et du traitement préventif du décollement de rétine afin de les corriger. De plus, l'initiation d'un registre, peu contraignant car concernant peu d'enfants, pourrait donner une dynamique positive à l'établissement d'un registre plus exhaustif.

L'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) dans le cadre de la certification des établissements de santé est également une voie intéressante d'amélioration de la qualité du dépistage de la ROP. Cette thématique d'EPP pourrait être encouragé via les congrès ou les Agences Régionales de Santé.

Des solutions organisationnelles pourraient être également envisagées pour améliorer la conformité du dépistage de la ROP en France, telles que la diffusion de l'imagerie grand champ comme méthode de dépistage. Le coût du système d'imagerie grand champ est souvent une limitation à son utilisation. La diminution du prix d'achat par l'apparition d'une concurrence sur ce marché ainsi que le développement de systèmes portatifs permettent

d'envisager leur partage entre plusieurs unités, facilitant ainsi l'accès au dépistage à un plus grand nombre d'unités de néonatologie. Les Agences Régionales de Santé, qui définicent et financent des actions visant à promouvoir la santé et à prévenir le handicap et la perte d'autonomie, apparaissent comme un partenaire privilégié dans la mise en place de ces dispositifs.

Chapitre 9 : Indices faisant craindre à une augmentation du nombre de patients à traiter

Certains indices venant d'études épidémiologiques étrangères font suspecter une potentielle augmentation du nombre d'enfants à traiter. Jusqu'à présent, la France avait une politique de réanimation peu agressive et ainsi le taux de complications, y compris oculaires, restaient stables. La diminution de l'âge de réanimation était compensée en parallèle par une amélioration de la qualité de la réanimation du fait 1) d'une amélioration des connaissances sur l'oxygénothérapie, 2) d'une amélioration des technologies notamment avec l'usage du surfactant et 3) de l'amélioration des pratiques du fait de la réanimation de nourrissons de plus en plus jeunes. Cependant, certaines études font suspecter un effet seuil spécifique à la ROP entraînant une augmentation du nombre de traitements nécessaires en France si l'âge de prise en charge des nourrissons continue de diminuer et que la gravité des prématurés réanimés continue d'augmenter.[19,89] Il est important également de noter que la naissance prématurée augmente régulièrement en France passant de 4,5% en 1995 à 6,0% en 2016 avec une augmentation des enfants atteints de RCIU entre 2010 et 2016 passant de 10,1% à 10,8%.[214,215] Une hypothèse à ce phénomène pourrait être une augmentation de l'âge maternel lors de la grossesse et du nombre de grossesses gémellaires secondaires à la PMA dans les milieux favorisés. De plus, les départements français d'outre-mer où la précarité est importante avec un taux de prématurité de 11,7% ont subi une augmentation démographique importante ces dernières années, notamment en Guyane française et à Mayotte.[216]

Chapitre 10 : Impact des modifications des recommandations

Les recommandations françaises concernant le dépistage de la ROP ont changé en 2015. La réalisation du FO est maintenant requis pour les enfants nés avant 31 SA, pour ceux de poids de naissance < 1251g ou entre 1251 et 2000g en cas d'oxygénothérapie au long cours, de septicémie ou d'utilisation prolongée d'inotropes. Les recommandations n'ont pas changé en ce qui concerne le calendrier du FO. Les nourrissons nés à 31 SA étaient ceux avec le plus faible taux d'examen du FO (50%) en 2011 ; la plupart ne nécessiteraient pas de dépistage selon les directives de 2015. Ceci pourrait refléter la connaissance des praticiens des recommandations françaises à venir avant leur publication officielle. Cela pourrait cependant également refléter la meilleure santé apparente de ces enfants et donc une moindre inquiétude des soignants sur leur pronostic visuel. [148,149] La réduction du nombre d'examen du FO est un enjeu majeur avec le nombre croissant de naissances prématurés. Les études en cours devraient permettre d'évaluer la sécurité de la réduction de la limite de l'âge gestationnel pour le dépistage de la ROP.

Conclusion

Avoir un dépistage de qualité de la ROP reste un enjeu de santé publique devant la persistance de cas autochtones de ROP de stade 4 ou 5 nécessitant une prise en charge chirurgicale, dont certains auraient pu être évités. La cécité sévère résultant de cette atteinte ainsi que les coûts pour la société justifient un dépistage bien plus large que le nombre de sujets à traiter afin d'avoir une sensibilité proche de 100%. De plus, les éléments pouvant faire craindre une augmentation du nombre absolu de ROP impliquent d'améliorer la qualité du dépistage tout en réduisant le nombre de FO à réaliser au juste nécessaire.

Notre étude a mis en évidence un taux de réalisation du FO chez les prématurés de moins de 32 SA de 70%. Dans 76% des cas, le FO était réalisé avec plus de deux semaines de retard par rapport à la semaine recommandée de dépistage. Bien que la méthodologie des études diffère, la compliance en France reste très certainement moins bonne qu'en Californie, aux Royaume-Uni ou en Suède où les taux sont supérieurs à 80%.

La recherche de déterminants nous a permis d'identifier d'une part les facteurs liés aux caractéristiques de l'enfant et d'autre part ceux liés aux caractéristiques des centres. Ainsi, les enfants les plus à risque de ROP étaient les mieux dépistés mais également ceux dépistés le plus en retard avec une potentielle perte de chance en cas de ROP. Ce point a particulièrement intéressé nos collègues lors des présentations en congrès de cette étude. L'association de l'imagerie grand champ avec une meilleure compliance au dépistage pose aussi la question de son déploiement en France. Les limites actuelles liées au coût d'acquisition pourront être surmontées par une diminution du prix (nouveaux systèmes concurrents, appel d'offre mutualisé entre plusieurs hôpitaux pour négociation des prix) ainsi que par le partage de l'imagerie entre plusieurs unités, d'autant plus si l'arrivé sur le marché de systèmes portatifs de qualité se confirme.

Enfin, cette étude permet également de s'interroger, au vu de la grande hétérogénéité entre centres, sur les possibilités d'amélioration des pratiques. La sensibilisation des praticiens via des formations ainsi que le développement d'un livret spécifique au dépistage de la ROP seraient utiles tant pour les ophtalmologistes que pour les néonatologistes. De plus, une augmentation du nombre de professionnels formés au dépistage ou le développement de

la télémédecine avec lecture à distance par un centre de référence via l'imagerie grand champ permettraient de faciliter la réalisation du FO et donc la compliance au dépistage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr 2015;169:230–238.
2. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. JAMA 2009;301:2225–2233.
3. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). BMJ 2012;345:e7976.
4. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. BMJ 2008;336:1221–1223.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010;126:443–456.
6. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, et al. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. Pediatrics 2009;124:866–874.
7. Chiang M, Arons R, Flynn J, Starren J. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. Ophthalmology 2004:1317–25.
8. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. N C Med J 2017;78:124–128.
9. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, et al. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus 2012;16:501–507.
10. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2003;121:1684–1694.
11. Décollements de rétine | Elsevier Masson - Livres].
12. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. BMC Pediatr 2014;14:97.
13. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. Trans Am Ophthalmol Soc 1942;40:262–284.
14. 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 1952;35:1248–1253.
15. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD001077.
16. Polin RA, Bateman D. Oxygen-saturation targets in preterm infants. N Engl J Med 2013;368:2141–2142.
17. BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. N Engl J Med 2013;368:2094–2104.
18. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010;362:1959–1969.
19. Darlow BA, Lui K, Kusuda S, et al. International variations and trends in the treatment for retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 2017;101:1399–1404.

20. Hiraoka M, Watanabe T, Kawakami T, et al. [Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants: a Tokyo multicenter study]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2004;108:600–605.
21. Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. Clin Perinatol 2013;40:185–200.
22. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. Lancet Lond Engl 1997;350:12–14.
23. Connolly BP, Ng EYJ, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. Ophthalmology 2002;109:936–941.
24. Anon. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 1988;106:471–479.
25. Broxterman EC, Hug DA. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. Mo Med 2016;113:187–190.
26. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet Lond Engl 2013;382:1445–1457.
27. Offret H. Embryologie de l'oeil et de ses annexes. EMC premium encyclopedie.
28. Anon. Archipel - Catalogue Informatisé des BU de Toulouse. Available at: http://catalogue.biutoulouse.fr/ipac20/ipac.jsp?session=151465H71P6H9.60489&menu=search&profile=sicd&aspect=subtab675&npp=10&ipp=20&spp=20&ri=&source=~!biut&index=.GK&term=Saint-Geniez%202002 [Accessed December 30, 2017].
29. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. Pediatrics 2006;117:1930–1938.
30. Brooks SE, Gu X, Samuel S, et al. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:222–228.
31. Leduc M, Kermorvant-Duchemin E, Checchin D, et al. Hypercapnia- and trans-Arachidonic Acid-Induced Retinal Microvascular Degeneration: Implications in the Genesis of Retinopathy of Prematurity. Semin Perinatol 2006;30:129–138.
32. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2015;122:200–210.
33. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Semin Neonatol SN 2003;8:469–473.
34. Chow LC, Wright KW, Sola A, CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? Pediatrics 2003;111:339–345.
35. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 1996;114:1219–1228.
36. Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. J Cell Physiol 2000;184:301–310.
37. Sapieha P, Sirinyan M, Hamel D, et al. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. Nat Med 2008;14:1067–1076.
38. Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Behar-Cohen F, Chemtob S. Épidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie du prématuré. Arch Pédiatrie 2011;18:S79–S85.
39. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). Acta Paediatr Oslo Nor 1992 2010;99:978–992.
40. Pierce LM, Raab EL, Holzman IR, et al. Importance of birth weight as a risk factor for

severe retinopathy of prematurity when gestational age is 30 or more weeks. Am J Ophthalmol 2014;157:1227-1230.e2.
41. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. PloS One 2014;9:e109460.
42. Hellström A, Engström E, Hård A-L, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. Pediatrics 2003;112:1016–1020.
43. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1991;98:1628–1640.
44. Qiu X, Lodha A, Shah PS, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. Am J Perinatol 2012;29:87–94.
45. 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 2012;15:285–292.
46. Koçak N, Niyaz L, Ariturk N. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in preterm infants. J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus 2016;20:486–489.
47. Kermorvant-Duchemin E, Pinel AC, Lavalette S, et al. Neonatal Hyperglycemia Inhibits Angiogenesis and Induces Inflammation and Neuronal Degeneration in the Retina. PLOS ONE 2013;8:e79545.
48. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc 2011;31:251–257.
49. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, et al. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc 2014;34:453–457.
50. Lee JH, Hornik CP, Testoni D, et al. Insulin, Hyperglycemia, and Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. Am J Perinatol 2016;33:393–400.
51. Slidsborg C, Jensen LB, Rasmussen SC, et al. Early postnatal hyperglycaemia is a risk factor for treatment-demanding retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 2018;102:14–18.
52. Nicolaeva GV, Sidorenko EI, Iosifovna AL. Influence of the blood glucose level on the development of retinopathy of prematurity in extremely premature children. Arq Bras Oftalmol 2015;78:232–235.
53. Au SCL, Tang S-M, Rong S-S, et al. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. Sci Rep 2015;5:9091.
54. Ma J, Ye H. Effects of permissive hypercapnia on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in extremely low birth weight infants: a meta-analysis. SpringerPlus 2016;5:764.
55. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD002061.
56. Kamper J, Feilberg Jørgensen N, Jonsbo F, et al. The Danish national study in infants with extremely low gestational age and birthweight (the ETFOL study): respiratory morbidity and outcome. Acta Paediatr Oslo Nor 1992 2004;93:225–232.
57. Lockington D, Lavy TE, MacKinnon JR. Is retinopathy of prematurity seasonal? Implications for screening and treatment. Eye 2011;25:954.
58. Yang MB, Rao S, Copenhagen DR, Lang RA. Length of day during early gestation as a predictor of risk for severe retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2013;120:2706–2713.
59. Kabataş EU, Dinlen NF, Zenciroğlu A, et al. Relationship between serum 25-hydroxy vitamin D levels and retinopathy of prematurity. Scott Med J 2017;62:129–135.

60. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML et al. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN. Arch oph 2011 ;129(12) :1555-63.
61. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. Neonatology 2017;111:79–85.
62. Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr 1993;152:833–836.
63. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, et al. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. Pediatrics 1999;104:514–518.
64. Keir A, Pal S, Trivella M, et al. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. Transfusion (Paris) 2016.
65. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2017;11:CD004863.
66. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2017;10:CD001145.
67. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2017;10:CD001146.
68. Chan PYL, Tang S-M, Au SCL, et al. Association of Gestational Hypertensive Disorders with Retinopathy of prematurity: A Systematic Review and Meta-analysis. Sci Rep 2016;6:30732.
69. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. Neonatology 2014;105:189–199.
70. Uchida A, Miwa M, Shinoda H, et al. Association of Maternal Age to Development and Progression of Retinopathy of Prematurity in Infants of Gestational Age under 33 Weeks. J Ophthalmol 2014;2014:187929.
71. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, et al. Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants With Birth Weight of 1500 g or More. Am J Ophthalmol 2016;168:201–206.
72. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Neonatology 2014;105:55–63.
73. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD011190.
74. Lui K, Jones LJ, Foster JP, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD010239.
75. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2015;169:332–340.
76. Yang Y, Feng Y, Zhou X-G, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: An updated meta-analysis. J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci 2016;21:41.
77. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet Lond Engl 2008;371:75–84.
78. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, et al. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. BMC Pregnancy Childbirth 2010;10 Suppl 1:S1.

79. Repka MX, Hudak ML, Parsa CF, Tielsch JM. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1992;99:531–536.
80. Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, et al. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. Br J Ophthalmol 1996;80:420–424.
81. Rankin SJ, Tubman TR, Halliday HL, Johnston SS. Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. Br J Ophthalmol 1992;76:202–204.
82. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant Prophylaxis and Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 1993;111:618–620.
83. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. Acta Bio-Medica Ateneo Parm Organo Della Soc Med E Sci Nat Parma 1997;68 Suppl 1:75–79.
84. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500g at birth in Japan. Neonatology 2014;106:81–86.
85. Pallot C, Soudry Faure A, Charvy C, et al. Screening for Retinopathy of Prematurity: Insight into Optimizing Screening. Ophthalmic Res 2017.
86. Beby F, Burillon C, Putet G, Denis P. [Retinopathy of prematurity. Results of fundus examination performed in 94 preterm infants]. J Fr Ophtalmol 2004;27:337–344.
87. Conrath JG, Hadjadj EJ, Forzano O, et al. Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3-year study of 502 infants. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2004;41:31–34.
88. Gaugler C, Beladdale J, Astruc D, et al. [Retinopathy of prematurity: 10-year retrospective study at the University Hospital of Strasbourg]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr 2002;9:350–357.
89. Bonamy AKE, Zeitlin J, Piedvache A, et al. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed 2018:fetalneonatal-2017-313697.
90. Hossain S, Shah PS, Ye XY, et al. Outcome comparison of very preterm infants cared for in the neonatal intensive care units in Australia and New Zealand and in Canada. J Paediatr Child Health 2015;51:881–888.
91. Darlow BA, Elder MJ, Horwood LJ, et al. Does observer bias contribute to variations in the rate of retinopathy of prematurity between centres? Clin Experiment Ophthalmol 2008;36:43–46.
92. Blencowe H, Moxon S, Gilbert C. Update on Blindness Due to Retinopathy of Prematurity Globally and in India. Indian Pediatr 2016;53 Suppl 2:S89–S92.
93. Sadiq MAA, Karamat I, Khan AA. Retinopathy of prematurity in Pakistan. J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus 2016;20:541–542.
94. Gunay M, Celik G, Tuten A, et al. Characteristics of Severe Retinopathy of Prematurity in Infants with Birth Weight above 1500 Grams at a Referral Center in Turkey. PloS One 2016;11:e0161692.
95. Shan H, Ni Y, Xue K, et al. Type 1 Retinopathy of Prematurity and Its Laser Treatment of Large Preterm Infants in East China. PloS One 2015;10:e0144313.
96. Zin AA, Moreira MEL, Bunce C, et al. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. Pediatrics 2010;126:e410-417.
97. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2010;128:663–671.
98. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol Chic Ill

1960 2005;123:991–999.
99. Nagata M. [Therapeutic possibility in retrolental fibroplasia in the premature infant with light coagulation]. Ganka 1968;10:719–727.
100. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Contrast sensitivity at age 10 years in children who had threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2001;119:1129–1133.
101. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, et al. Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes: effect of retinal residua of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2006;124:199–202.
102. Palmer EA. Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol 1990;74:245–251.
103. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, et al. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2005;123:311–318.
104. Algawi K, Goggin M, O'Keefe M. Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 1994;78:612–614.
105. Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. Br J Ophthalmol 1996;80:998–1001.
106. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, et al. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1998;105:1628–1631.
107. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1991;98:576–580.
108. Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, et al. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. Br J Ophthalmol 1998;82:1254–1259.
109. Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. Am J Ophthalmol 2001;132:76–80.
110. Capone A, Diaz-Rohena R, Sternberg P, et al. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1993;116:444–450.
111. Récsán Z, Vámos R, Salacz G. Laser treatment of zone I prethreshold and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2003;40:204–207.
112. Campolattaro BN, Lueder GT. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1995;120:264–266.
113. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Retina Phila Pa 2008;28:831–838.
114. 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 2011;364:603–615.
115. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2012;130:1000–1006.
116. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye 2007;38:233–237.
117. Li Z, Zhang Y, Liao Y, et al. Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). BMC Ophthalmol 2018;18:19.

118. VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2017;124:619–633.
119. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst Rev 2018;1:CD009734.
120. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst Rev 2018;1:CD009734.
121. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial. J Pediatr 1989;114:827–838.
122. Qureshi MJ, Kumar M. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD001073.
123. Anon. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics 2000;105:295–310.
124. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:CD011893.
125. Filippi L, Cavallaro G, Berti E, et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol 0.2% eye drops in newborns with a precocious stage of retinopathy of prematurity (DROP-ROP-0.2%): a multicenter, open-label, single arm, phase II trial. BMC Pediatr 2017;17:165.
126. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:5804–5808.
127. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. Nutrients 2018;10.
128. Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, et al. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:CD005949.
129. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. Retina Phila Pa 2010;30:S32-36.
130. Hartnett ME. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. Retina Phila Pa 2003;23:322–329.
131. Hinz BJ, de Juan E, Repka MX. Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1998;105:1827–1830.
132. Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1994;101:23–26.
133. 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 Phila Pa 2004;24:753–757.
134. Capone A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. Ophthalmology 2001;108:2068–2070.
135. Hubbard GB, Cherwick DH, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2004;111:2274–2277.
136. Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. Retina Phila Pa 2008;28:839–846.
137. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA, Holz ER. Anatomical success rate after primary three-port lens-sparing vitrectomy in stage 5 retinopathy of prematurity. Retina Phila Pa

2006;26:724–728.
138. Cusick M, Charles MK, Agrón E, et al. Anatomical and visual results of vitreoretinal surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. Retina Phila Pa 2006;26:729–735.
139. Er H. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. Retina Phila Pa 2004;24:658; author reply 658-659.
140. Zilis JD, deJuan E, Machemer R. Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. Ophthalmology 1990;97:821–826.
141. Hartnett ME, Gilbert MM, Hirose T, et al. Glaucoma as a cause of poor vision in severe retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1993;231:433–438.
142. Disher T, Cameron C, Mitra S, et al. Pain-Relieving Interventions for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. Pediatrics 2018;142.
143. Anon. RECOMMANDATIONS FRANÇAISES POUR LE DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES - PDF. Available at: https://docplayer.fr/19824265-Recommandations-francaises-pour-le-depistage-de-la-retinopathie-des-prematures.html [Accessed September 17, 2018].
144. INSERM D. Enquête nationale périnatale Rapport 2016: les naissances et les établissements situation et évolution depuis 2010. 2017.
145. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, et al. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP - a national quality register. Acta Ophthalmol (Copenh) 2015;93:265–268.
146. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2006;124:1711–1718.
147. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, et al. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2010;128:443–447.
148. Wilkinson AR, Haines L, Head K, et al. UK retinopathy of prematurity guideline. Eye Lond Engl 2009;23:2137–2139.
149. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013;131:189–195.
150. American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2001;108:809–811.
151. van Sorge AJ, Termote JUM, Simonsz HJ, et al. Outcome and quality of screening in a nationwide survey on retinopathy of prematurity in The Netherlands. Br J Ophthalmol 2014;98:1056–1060.
152. Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. Paediatr Child Health 2016;21:101–108.
153. Gilbert C, Wormald R, Fielder A, et al. Potential for a paradigm change in the detection of retinopathy of prematurity requiring treatment. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed 2016;101:6–9.
154. Rothschild MI, Russ R, Brennan KA, et al. The Economic Model of Retinopathy of Prematurity (EcROP) Screening and Treatment: Mexico and the United States. Am J Ophthalmol 2016;168:110–121.
155. Harris J. QALYfying the value of life. J Med Ethics 1987;13:117–123.
156. Dunbar JA, Hsu V, Christensen M, et al. Cost-utility analysis of screening and laser treatment of retinopathy of prematurity. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus 2009;13:186–190.

157. Jackson KM, Scott KE, Graff Zivin J, et al. Cost-utility analysis of telemedicine and ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity management. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2008;126:493–499.
158. Courtright P, Hutchinson AK, Lewallen S. Visual impairment in children in middle- and lower‐income countries. Arch Dis Child 2011;96:1129–1134.
159. Tan Z, Chong C, Darlow B, Dai S. Visual impairment due to retinopathy of prematurity (ROP) in New Zealand: a 22-year review. Br J Ophthalmol 2015;99:801–806.
160. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. Arch Dis Child 2017;102:853–857.
161. Verdier K de, Ulla E, Löfgren S, Fernell E. Children with blindness – major causes, developmental outcomes and implications for habilitation and educational support: a two-decade, Swedish population-based study. Acta Ophthalmol (Copenh) 2018;96:295–300.
162. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. Eye Lond Engl 2007;21:1254–1260.
163. Holmström GE, Källen K, Hellström A, et al. Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation: the extremely preterm infants in sweden study. JAMA Ophthalmol 2014;132:182–189.
164. Quinn GE, Dobson V, Saigal S, et al. Health-related quality of life at age 10 years in very low-birth-weight children with and without threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2004;122:1659–1666.
165. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. N Engl J Med 2000;343:378–384.
166. Hack M, Taylor HG. Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehavioral function. JAMA 2000;284:1973–1974.
167. Molloy CS, Anderson PJ, Anderson VA, Doyle LW. The long-term outcome of extremely preterm (<28 weeks' gestational age) infants with and without severe retinopathy of prematurity. J Neuropsychol 2016;10:276–294.
168. Robaei D, Rose KA, Kifley A, et al. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. Ophthalmology 2006;113:1146–1153.
169. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, 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 Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus 2011;15:536–540.
170. 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 Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008;12:157–162.
171. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, et al. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. Br J Ophthalmol 2006;90:456–460
172. Harvey EM, Dobson V, Luna B, Scher MS. Grating acuity and visual-field development in children with intraventricular hemorrhage. Dev Med Child Neurol 1997;39:305–312.
173. Galiano AR, Portalier S. Les fonctions du langage chez la personne aveugle. Méta-analyse de la relation entre connaissance et langage, Abstract. L'Année Psychol 2009;109:123–153.
174. Galiano AR, Portalier S, Baltenneck N, et al. Étude pragmatique des compétences référentielles des personnes aveugles, Abstract. Bull Psychol 2012;Numéro 518:129–139.
175. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. Pediatrics 2018;141.
176. Gepner B. Vers une approche interdisciplinaire, intégrative et personnalisée des troubles de la constellation autistique. In: *Autismes et psychanalyses*. ERES; 2014:205–235.

177. Portalier S. Le triptyque de la déficience visuelle : affordance, vicariance et résilience, The trilogy of visual deficiency; affordance, vicariousness and resilience. Enfance 2014:5–17.
178. Hobson RP, Lee A. Reversible autism among congenitally blind children? A controlled follow-up study. J Child Psychol Psychiatry 2010;51:1235–1241.
179. Demingeon-Pessonneaux S, Brossard A, Portalier S. Influence du handicap dans la relation mère – enfant déficient visuel, Summary. Devenir 2007;19:35–46.
180. Özyurt G, Özyurt A, Ozturk T, et al. Evaluation of maternal attachment, self-efficacy, levels of depression, and anxiety in mothers who have babies diagnosed with retinopathy of prematurity. Ophthalmic Epidemiol 2018;25:140–146.
181. Ryckman J, Hilton C, Rogers C, Pineda R. Sensory processing disorder in preterm infants during early childhood and relationships to early neurobehavior. Early Hum Dev 2017;113:18–22.
182. Hyman L. Vygotsky's Crisis: Argument, context, relevance. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci 2012;43:473–482.
183. Pereira MP. Contrasting views on the pragmatic abilities of blind children. Enfance 2014:73–88.
184. Anon. Loi n° 75-534 du 30 juin 1975 d'orientation en faveur des personnes handicapées. Available at: [Accessed September 16, 2018].
185. Anon. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. Available at: [Accessed September 16, 2018].
186. ElHassan NO, Bai S, Gibson N, et al. The impact of prematurity and maternal socioeconomic status and education level on achievement-test scores up to 8th grade. PloS One 2018;13:e0198083.
187. Birch EE, Cheng CS, Felius J. Validity and reliability of the Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus 2007;11:473–479.
188. Lewis V, Norgate S, Collis G. Les capacités de représentation d'un enfant aveugle congénital entre un et sept ans, SUMMARY Representation in a congenitally totally blind child between one and seven years. Enfance 2002;54:291–307.
189. Petrou S, Eddama O, Mangham L. A structured review of the recent literature on the economic consequences of preterm birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F225-232.
190. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, et al. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP - a national quality register. Acta Ophthalmol (Copenh) 2015;93:265–268.
191. Quinn GE, Barr C, Bremer D, et al. Changes in Course of Retinopathy of Prematurity from 1986 to 2013: Comparison of Three Studies in the United States. Ophthalmology 2016;123:1595–1600.
192. Wong HS, Santhakumaran S, Statnikov Y, et al. Retinopathy of prematurity in English neonatal units: a national population-based analysis using NHS operational data. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99:F196-202.
193. Bain LC, Dudley RA, Gould JB, Lee HC. Factors associated with failure to screen newborns for retinopathy of prematurity. J Pediatr 2012;161:819–823.
194. Repka MX, Tung B, Good WV, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2006;124:24–30.
195. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Trans Am Ophthalmol Soc 2004;102:233–248; discussion 248-250.

196. Vandentorren S, Bois C, Pirus C, et al. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. BMC Pediatr 2009;9:58.
197. Ego A, Prunet C, Blondel B, et al. Customized and non-customized French intrauterine growth curves. II - Comparison with existing curves and benefits of customization. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris 2016:165–76.
198. Delorme P, Goffinet F, Ancel P-Y, et al. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. Obstet Gynecol 2016;127:40–48.
199. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol 2009;8:110–124.
200. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723–1729.
201. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978;187:1–7.
202. Anon. Haute Autorité de Santé - Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272226/fr/diagnostic-et-traitement-curatif-de-l-infection-bacterienne-precoce-du-nouveau-ne [Accessed July 25, 2018].
203. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002;110:285–291.
204. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F139-144.
205. Evans DJ, Levene MI. Evidence of selection bias in preterm survival studies: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F79-84.
206. van Sorge AJ, Termote JUM, Simonsz HJ, et al. Outcome and quality of screening in a nationwide survey on retinopathy of prematurity in The Netherlands. Br J Ophthalmol 2014;98:1056–1060.
207. Ziakas NG, Cottrell DG, Milligan DW, et al. Regionalisation of retinopathy of prematurity (ROP) screening improves compliance with guidelines: an audit of ROP screening in the Northern Region of England. Br J Ophthalmol 2001;85:807–810.
208. Bolt B, Benz B, Koerner F, Bossi E. A mydriatic eye-drop combination without systemic effects for premature infants: a prospective double-blind study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1992;29:157–162.
209. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. Ophthalmology 2003;110:2113–2117.
210. Wang SK, Callaway NF, Wallenstein MB, et al. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol 2015;50:101–106.
211. Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfai H, et al. Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardiorespiratory indices: a comparison of indirect ophthalmoscopy and retcam imaging. Ophthalmology 2006;113:1547–1552.
212. Lee J-Y, Du YE, Coki O, et al. Parental perceptions toward digital imaging and telemedicine for retinopathy of prematurity management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 2010;248:141–147.
213. Chiang MF, Keenan JD, Starren J, et al. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 2006;124:322–327.
214. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, et al. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2017;46:701–713.

215. INSERM D. Enquete Nationale Perinatale Rapport 2016: les naissances et les établissements situation et évolution depuis 2010. 2017. Available at: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf.
216. Prunet C, Goffinet F, Blondel B. [Medical care and perinatal health in twin pregnancies: situation in 2010 and recent trends in France]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2015;44:184–193.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Titre en français : **DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES CHEZ LES GRANDS PREMATURES : COHORTE EPIPAGE**

Résumé (français) : La rétinopathie du prématuré (ROP) est une maladie cécitante nécessitant un dépistage dont l'observance est rarement évaluée. L'objectif était de déterminer la prévalence de l'examen du fond d'œil (FO) chez les prématurés nés avant 32 SA ainsi que les facteurs enfants et centres associés au dépistage de la ROP en France. Pour ce faire, les données issues d'EPIPAGE-2, une cohorte observationnelle de prématurés nés en France en 2011, ont été analysés à l'aide de modèles mixtes.
Au total, 2169/3077 (70,5%) des enfants éligibles au dépistage ont subi un examen du FO (de 96% à 24 SA à 50% à 31 SA). Les caractéristiques infantiles associées à l'examen du FO étaient un faible âge gestationnel, un faible poids à la naissance, une dysplasie bronchopulmonaire sévère, des lésions neurologiques graves et un transfert vers une autre unité au moment du dépistage. La probabilité de dépistage était augmentée chez les nourrissons hospitalisés dans des unités utilisant l'imagerie grand angle (OR 2,65 [$IC_{95\%}$ 1,17-6,01]). Le niveau de soins, le statut administratif et le volume d'activité des unités n'étaient pas associés au dépistage de la ROP. Parmi les enfants dépistés, 1641/2169 (75,7%) ont été dépistés à temps. Avoir été dépisté à temps était associé à un âge gestationnel élevé et à l'utilisation de l'imagerie grand angle (OR 2,20, $IC_{95\%}$ [1,06-4,58]); un examen retardé était associé à un faible poids à la naissance, à une dysplasie bronchopulmonaire sévère et à une entérocolite nécrosante.
Pour conclure, les enfants les plus à risque de ROP étaient les mieux dépistés, mais souvent avec un retard. La meilleure compliance des unités néonatales utilisant l'imagerie grand champ plaide pour sa diffusion

Mots clés (français) : Rétinopathie des prématurés, dépistage, évaluation des pratiques, Epipage2, imagerie grand champ

Titre en anglais : **SCREENING FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY IN VERY PRETERM INFANTS: THE EPIPAGE-2 COHORT STUDY**

Abstract (english) : Retinopathy of prematurity (ROP) is a severe blinding disease requiring screening which compliance is rarely evaluated. The objective was to determine the prevalence of fundus examination in infants born very preterm and the individual- and center-related factors associated with ROP screening in France.

To do so, data were extracted from EPIPAGE-2, an observational cohort of prematures born in France in 2011. Children born before 32 WG without severe malformation alive at the recommended time for ROP screening were included and analyzed using mixed model.

In total, 2169/3077 (70.5%) of the children eligible for screening underwent a fundus examination (from 96% at 24 WG to 50% at 31 WG). The infant characteristics associated with fundus examination were small gestational age, low birth weight, severe bronchopulmonary dysplasia, severe neurological lesions and a transfer to another neonatal unit at the recommended screening schedule. Odd of screening was increased for infants hospitalized in units using wide-angle imaging (odds ratio [OR] 2.65 [95% confidence interval (CI) 1.17-6.01]). Level of care, administrative status and activity volume were not associated with ROP screening. Among screened children, 1641/2169 (75.7%) were screened on time. Screening performed on time was associated with high gestational age and use of wide-angle imaging (OR 2.20, 95% CI [1.06-4.58]); delayed examination was associated with low birth weight, severe bronchopulmonary dysplasia and necrotizing enterocolitis.

To conclude, children the most at risk for ROP were the best screened but often with a delay. The better compliance of neonatal units using wide-angle imaging systems supports its use

Keywords (english) : retinopathy of prematurity, screening program, practice evaluation, Epipage-2, cohort study, wide angle image

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06