



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Bilan orthoptique et résultats réfractifs au fil des 5 premières  
années de vie chez les enfants nés prématurés ayant présenté ou  
non une rétinopathie. Impact du traitement.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2021 à 18h  
au Pôle Recherche  
par **Charlotte JAILLARD**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT**

**Directeur de thèse :**

**Docteur Marion SUKNO**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Liste des abréviations

AG *Âge gestationnel*

BEAT-ROP *Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity*

CH/CHU *Centre hospitalier/Centre hospitalier universitaire*

CRYO-ROP *Cryotherapy for retinopathy of prematurity*

D *Dioptrie*

EPO *Érythropoïétine*

ETROP *Early treatment for retinopathy of prematurity*

HTIC *Hypertension intracrânienne*

IGF-1 *Insulin like growth factor 1*

IVT *Injection intra-vitréenne*

MAP *Menace d'accouchement prématuré*

OMS *Organisme mondial de la santé*

PDN *Poids de naissance*

RCIU *Retard de croissance intra-utérin*

RETCAM *RetCam® de Clarity, rétinographie numérique spécialisée*

ROP *Retinopathy of prematurity (Rétinopathie des prématurés)*

SA *Semaine d'aménorrhée*

SMUR *Structures mobiles d'urgence et de réanimation*

VEGF *Vascular endothelial growth factor*

# Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>1</b>
---------------------	----------

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
---------------------------	----------

<b>I. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE RETINOPATHIE DES PREMATURES</b> .....	<b>3</b>
A. PREMATURETE .....	3
a. Définition, épidémiologie .....	3
b. Niveaux de prématurité.....	3
c. Causes .....	4
d. Comorbidités.....	4
B. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES .....	5
a. Généralités.....	5
b. Vasculogénèse normale.....	6
c. Vasculogénèse anormale et néo-vascularisation de la prématurité .....	7
C. FACTEURS DE RISQUE ET PISTES DE PREVENTION .....	9
a. Age gestationnel, poids de naissance, facteurs nutritionnels.....	10
b. L'oxygénothérapie et le stress métabolique .....	10
c. Facteurs de risques anténataux.....	11
<b>II. CLASSIFICATION DE LA RETINOPATHIE</b> .....	<b>11</b>
A. LOCALISATION ET ETENDUE .....	11
B. STADES.....	12
C. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE OU LE TRAITEMENT D'UN RISQUE .....	13
<b>III. DEPISTAGE</b> .....	<b>15</b>
A. PREMIER EXAMEN .....	15
B. SURVEILLANCE .....	16
<b>IV. TRAITEMENT DE LA ROP</b> .....	<b>18</b>
A. TRAITEMENT HISTORIQUE PAR CRYOTHERAPIE.....	18
B. TRAITEMENT PAR PHOTOCOAGULATION AU LASER ARGON.....	18
C. TRAITEMENT PAR INJECTION INTRA VITREENNE D'ANTI VEGF (IVT) .....	19
D. VITRECTOMIE .....	20
E. EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS.....	21
a. Photocoagulation laser .....	21
b. IVT d'anti-VEGF.....	21
<b>V. OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE</b> .....	<b>23</b>
A. AVENIR VISUEL DE L'ENFANT PREMATURE EN L'ABSENCE DE RETINOPATHIE .....	23
B. AVENIR VISUEL DE L'ENFANT PREMATURE EN CAS DE RETINOPATHIE NON TRAITEE .....	24
C. AVENIR VISUEL DE L'ENFANT PREMATURE AVEC RETINOPATHIE TRAITEE .....	24

<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>26</b>
------------------------------------	-----------

<b>I. DESCRIPTION DE L'ETUDE</b> .....	<b>26</b>
A. TYPE D'ETUDE.....	26
B. POPULATION .....	26
<b>II. VARIABLES ETUDIEES</b> .....	<b>29</b>
A. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE, COMORBIDITES .....	29
B. VARIABLES DE SUIVI .....	29
a. Variables .....	29
b. Spécificités des groupes analysés.....	31
c. Comparaison entre les groupes .....	31
<b>III. ANALYSES STATISTIQUES</b> .....	<b>32</b>

## **RESULTATS..... 32**

<b>I. POPULATION .....</b>	<b>32</b>
<b>II. COMORBIDITES NEONATALES DE LA COHORTE D'ETUDE ET DES DIFFERENTS GROUPES.....</b>	<b>33</b>
A. ÂGES GESTATIONNELS ET POIDS DE NAISSANCE DANS LE GROUPE TOTAL .....	33
a. Âges gestationnels .....	33
b. Poids de naissance .....	34
B. COMORBIDITES NEONATALES DES DIFFERENTS GROUPES D'ETUDES .....	34
a. Groupe sans ROP par rapport au groupe avec ROP .....	34
b. Comorbidités des 5 groupes d'étude .....	37
C. COMORBIDITES SIGNIFICATIVEMENT ASSOCIEES A LA PRESENCE ET LA SEVERITE DE LA ROP.....	38
<b>III. SUIVI.....</b>	<b>40</b>
A. NOUVEAU-NES A RISQUE SANS ROP.....	40
a. Acuité visuelle inférieure à 6/10 <sup>ème</sup> à l'âge de 3 ans.....	40
b. Bilan orthoptique et données réfractives.....	41
B. NOUVEAU-NES AVEC ROP NON TRAITEES : CORRELATION ENTRE LE STADE DE RETINOPATHIE ET LA SPHERE .....	42
C. GROUPES TRAITES : IVT PAR RAPPORT A IVT PUIS LASER.....	44
a. Moyenne des sphères à l'âge de 3 ans .....	44
b. Acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 3 ans .....	44
D. COMPARAISON DES GROUPES .....	45
a. Sphère .....	45
b. Cylindre.....	51
c. Strabisme .....	51
d. Acuité visuelle, amblyopie et correction optique .....	53
e. Nystagmus .....	57
E. ÉVOLUTION EN CAS DE PRISE EN CHARGE DIFFERENTE ENTRE LES DEUX YEUX.....	58
F. CORRELATION ENTRE LA PRESENCE D'UN STADE VASCULAIRE PRE-PLUS OU PLUS ET L'ÉVOLUTION DE LA SPHERE ..	59

## **DISCUSSION ..... 62**

<b>I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....</b>	<b>62</b>
<b>II. GROUPE DES NOUVEAU-NES A RISQUE SANS ROP.....</b>	<b>63</b>
<b>III. GROUPE DES NOUVEAU-NES AVEC ROP NON TRAITEES .....</b>	<b>64</b>
<b>IV. GROUPES D'ENFANTS TRAITES .....</b>	<b>64</b>
<b>V. COMPARAISON ENTRE LES GROUPES.....</b>	<b>65</b>
A. SPHERES ET CYLINDRES.....	65
B. ACUITES VISUELLES MOYENNE ET DU MEILLEUR ŒIL.....	67
C. STRABISME ET AMBLYOPIE .....	68
<b>VI. ÉVOLUTION EN CAS DE PRISE EN CHARGE DIFFERENTE ENTRE LES DEUX YEUX .....</b>	<b>70</b>
<b>VII. STADE VASCULAIRE ET EVOLUTION DE LA SPHERE AU COURS DU TEMPS .....</b>	<b>71</b>
<b>VIII. BIAIS ET LIMITES DE NOTRE ETUDE .....</b>	<b>73</b>

## **CONCLUSION..... 74**

## **BIBLIOGRAPHIE ..... 77**

## **ANNEXES ..... 80**

## RÉSUMÉ

**Contexte** : De nombreuses études rapportent l'efficacité de la prise en charge de la rétinopathie du prématuré qui permet d'éviter une évolution anatomique défavorable. Peu d'études décrivent par contre les résultats fonctionnels, notamment le bilan orthoptique et les données réfractives, de ces enfants, traités ou non, au cours du suivi.

**Méthode** : Nous avons analysé 112 nouveau-nés qui présentaient les critères de dépistage de ROP à la naissance. Quatre groupes ont été constitués : sans ROP, avec ROP non traitées, ROP traitées par IVT et ROP traitées par IVT puis laser. Les caractéristiques néonatales de ces enfants ont été recueillies. Les paramètres de suivi analysés et comparés aux âges de 1, 3 et 5 ans, étaient les suivants : la sphère, le cylindre, l'acuité visuelle, l'orthoporie, le strabisme, l'amblyopie, le nystagmus et le port d'une correction optique.

**Résultats** : On note 29% d'acuités visuelles inférieures à 6/10ème à l'âge de 3 ans et 17,7% de strabismes dans le groupe « à risque sans ROP ». Il existe une corrélation linéaire significative ( $\beta=-0,5$  ;  $p=0,01$ ) entre la gravité de la ROP et l'évolution de la sphère au cours du temps indépendante du traitement. Il n'y a pas de différence significative entre les sphères moyennes des groupes traités par rapport au groupe avec ROP non traitées. L'acuité visuelle des groupes traités est comparable à celle du groupe avec ROP non traitées mais moins bonne que celle du groupe sans ROP. On note une proportion de strabismes plus importante dans les groupes avec ROP par rapport au groupe sans ROP et de nystagmus dans le groupe traité par IVT seule par rapport au groupe sans ROP. La proportion d'amblyopies est équivalente entre les groupes. Lorsqu'un œil a été traité et l'autre non, le développement visuel des deux yeux dans les suites est comparable. Un nombre significatif de réfractions au-delà de la moyenne du groupe est constaté en cas de « maladie plus » diagnostiquée.

**Conclusion** : Un enfant né prématuré est à risque de moins bon développement visuel. La rétinopathie et son stade accentuent ce retard. Le traitement évalué ne modifie pas la réfraction et permet un développement comparable par rapport au groupe avec ROP non traitées. Il est important de classer avec précision la rétinopathie car l'évolution réfractive en dépend et des techniques de prévention et de prise en charge existent.

## INTRODUCTION

La rétinopathie des prématurés (ROP) affecte 20 à 40 % des nouveau-nés prématurés et constitue la première cause de cécité évitable chez l'enfant (1,2). Il s'agit d'un trouble vasoprolifératif secondaire à l'immaturation de la vascularisation périphérique au moment de la naissance avant terme.

Son incidence augmente avec la survie de nouveau-nés extrêmement prématurés. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle du développement de la rétine et du réseau vasculaire rétinien, impliquant des facteurs oxygène-dépendants et nutritionnels. La multiplicité des facteurs participant à la survenue de la ROP plaide en faveur de stratégies préventives complémentaires et synergiques.

La ROP nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Celle-ci inclut un dépistage systématique dont les modalités actuelles font appel à une caméra grand-champ. La plupart des ROP évoluent spontanément favorablement avec le temps mais certains stades sont à risques d'évolution défavorable et nécessitent une prise en charge thérapeutique.

Le traitement de référence de la ROP demeure la photocoagulation au laser. Il peut être associé ou remplacé par les injections intravitréennes d'anticorps anti-VEGF, en cours d'évaluation, ou à la chirurgie pour les stades avancés. Un traitement précoce 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. Ces différentes modalités thérapeutiques ont cependant un impact anatomique et fonctionnel nécessitant une surveillance spécifique au long cours.

Le suivi à long terme est également justifié car tout prématuré présente un risque accru d'amblyopie, de troubles réfractifs (myopie, astigmatisme), oculomoteurs (strabisme), neurovisuels (déficience visuelle) et de la vision des couleurs (3).

L'objectif de ce travail était d'étudier le bilan orthoptique et les résultats réfractifs au fil des 5 premières années de vie d'enfants nés prématurés, ayant ou non développé une ROP. Parmi ceux ayant eu une ROP traitée, nous avons tenté de déterminer l'impact du traitement entrepris.

## I. Physiopathologie et facteurs de risque de rétinopathie des prématurés

### A. Prématurité

#### a. Définition, épidémiologie

Un enfant est considéré comme prématuré s'il naît avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Le terme d'une grossesse normale correspondant à 41 SA. La prématurité 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 (4). Sa prévalence est estimée entre 7 et 8% des naissances en France.

#### b. Niveaux de prématurité

Il existe trois niveaux de prématurité selon l'OMS : la prématurité moyenne quand la naissance survient entre la 32<sup>ème</sup> et la 36<sup>ème</sup> SA, la grande prématurité quand la naissance survient entre la 28<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> SA et la très grande prématurité pour les naissances survenant avant 28 SA (5). La très grande majorité des nouveau-nés prématurés (85%) naît entre 32 et 37 SA. Les naissances avant 28 SA représentent environ 5% des nourrissons prématurés.

### c. Causes

On distingue la prématurité spontanée (60%) de la prématurité induite (40%), résultant d'une décision médicale d'arrêter la grossesse avant son terme pour une raison de péril maternel ou de péril foetal.

#### 1. Prématurité spontanée

- Causes maternelles : facteurs de risque de menace d'accouchement prématuré (MAP) (antécédents de MAP, multiparité, conditions socio-économiques défavorables, tabagisme et toxiques, âge maternel inférieur à 18 ans et supérieur à 35 ans), causes générales (infections, maladies chroniques), malformations utérines.
- Causes foetales : grossesse multiple, hydramnios.
- Annexielles : chorioamniotite, rupture prématurée des membranes, hydramnios.
- Idiopathiques.

#### 2. Prématurité induite

- Causes maternelles : prééclampsie avec signes de gravité, hématome rétro placentaire, placenta prævia hémorragique, décompensation de pathologie générale.
- Causes foetales : RCIU sévère, allo-immunisation rhésus, asphyxie.

### d. Comorbidités

Le nouveau-né prématuré présente une immaturité de ses fonctions physiologiques à l'origine de comorbidités :

- Cérébrales : hémorragies intraventriculaires, leucomalacie périventriculaire, apnées.
- Pulmonaires : maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho-pulmonaire.
- Cardiaque : persistance du canal artériel.
- Digestives : entérocolite ulcéronécrosante, difficultés d'alimentation.
- Hépatiques : ictère, hypoglycémie.

- Métaboliques : anémie, hypocalcémie, hypoglycémie.
- Immunitaires : infections nosocomiales.

Sur le plan ophtalmologique, l'enfant prématuré est exposé à la naissance au risque de rétinopathie du prématuré.

## B. Physiopathologie de la rétinopathie des prématurés

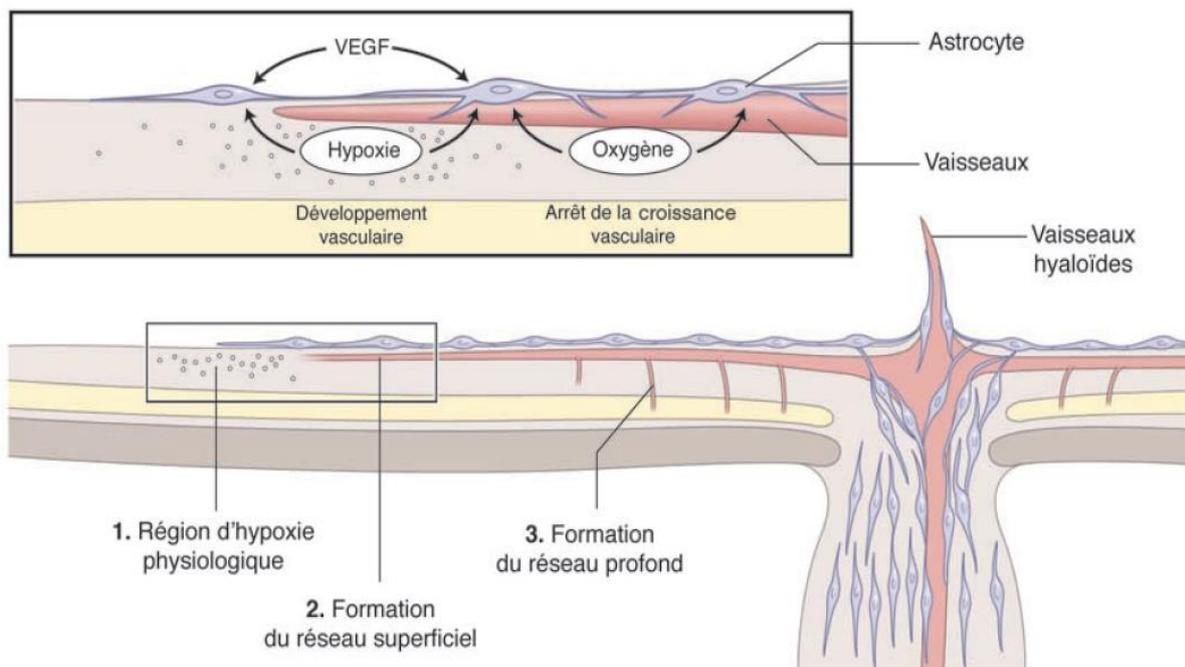
### a. Généralités

La ROP est une pathologie multifactorielle du développement rétinien, notamment du réseau vasculaire rétinien. Celui-ci débute entre la 14<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA) et se poursuit jusqu'au terme, progressant de la papille vers la périphérie de la rétine, atteinte vers la 36<sup>e</sup> SA pour la rétine nasale, et vers la 40<sup>e</sup> SA pour la rétine temporale. En cas de prématurité, la vascularisation rétinienne est inachevée à la naissance, laissant des zones avasculaires faire le lit de la ROP. Celle-ci 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 et/ou d'hémorragies (6).

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 (oxygénothérapie). 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 (7).

## b. Vasculogénèse normale

Le développement vasculaire de la rétine s'effectue de manière centrifuge à partir du nerf optique et débute à la 15<sup>ème</sup> semaine de gestation par la pénétration de l'artère hyaloïdienne dans la cupule optique. La vascularisation se poursuit ensuite vers la périphérie. Elle atteindra l'équateur vers 28 SA, l'aura nasale vers 36 SA et l'aura temporale à 40 SA (8). 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. 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 (9) (**figure 1**).



**Figure 1 : Représentation schématique du rôle de l'oxygène et des astrocytes dans le développement du réseau vasculaire rétinien (D'après Saint-Geniez M., 2002).**

### c. Vasculogénèse anormale et néo-vascularisation de la prématurité

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 pour la réanimation (30-35mmHg in utéro contre 55-80mmHg en extra-utérin).

#### 1. Phase vaso-occlusive

La première phase de la ROP est dite vaso-occlusive. L'hyperoxémie relative ou iatrogène induit une chute du taux de VEGF et d'érythropoïétine (EPO), entraînant un arrêt du développement et une oblitération des capillaires rétiniens en formation ainsi qu'une apoptose des cellules endothéliales.

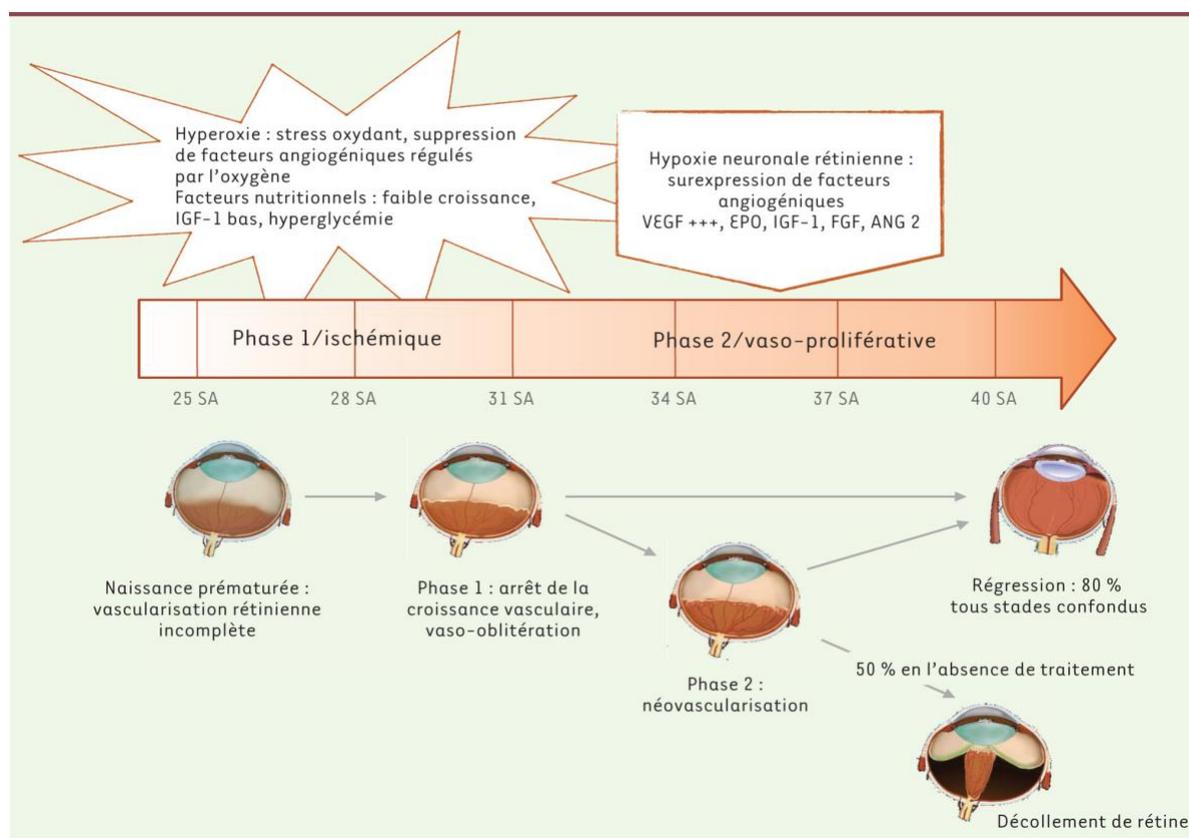
D'autres médiateurs cellulaires jouent également un rôle clé. En particulier, l'arrêt des échanges placentaires suite à la naissance fait chuter les taux d'IGF-1 (activateur de la voie du VEGF dans les cellules endothéliales VEGF dépendantes) et d'IGFBP-3 (protéine de liaison de l'IGCF-1 améliorant la survie des vaisseaux) (10). Ces médiateurs non oxygénodépendants 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 (11).

## 2. Phase vaso-proliférative

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 (8,12,13). L'activation de cette prolifération anormale est proche de la vascularisation physiologique, avec cependant une surproduction d'agents pro-angiogéniques (VEGF, FGF-2, EPO, IGF-1, IL-8, PlGF, angiogénine...) et une inhibition de facteurs angiostatiques (thrombospondine-1, PEDF, TGF- $\beta$ , angiostatine, endostatine...) (**figure 2**).

Le contrôle de cette phase vaso-proliférative 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 : Physiopathologie de la rétinopathie du prématuré. Les deux phases et les principaux mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans le développement de la ROP.**

### C. Facteurs de risque et pistes de prévention

La rétinopathie du prématuré (ROP), responsable de la majorité des séquelles visuelles des anciens prématurés, est une des principales causes évitables de cécité infantile (14), avec plus de 30 000 cas de malvoyance dans le monde en 2010 (15). Son incidence varie selon le niveau des soins néonataux et des ressources disponibles. En France et en Europe, environ 30 % des prématurés de moins de 31 semaines d'âge gestationnel développent une ROP, et 5 % nécessitent un traitement (16,17).

Dans un premier temps, l'oxygénothérapie intensive avait permis une amélioration de la survie des enfants prématurés et/ou de petits poids, mais a conduit à des complications visuelles lourdes du fait de l'explosion du nombre de ROP et de leur sévérité. 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 (18–20).

Actuellement, la ROP redevient un enjeu de santé publique dans le monde. Tout d'abord, 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 en réanimation (21). De nos jours, la grande majorité des unités de réanimation spécialisées peuvent prendre en charge des enfants à partir de 24 semaines d'âge gestationnel (AG), pesant très souvent entre 500 et 1000 grammes. Par ailleurs, la ROP émerge dans les pays en voie de développement. Cela peut s'expliquer par le développement de la réanimation néonatale et les problèmes d'oxygénation intensive évoqués ci-dessus (22).

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

a. Age gestationnel, poids de naissance, facteurs nutritionnels

Age gestationnel et poids de naissance sont corrélés. Cependant, le petit poids de naissance semble bien être un facteur de risque indépendant de ROP. Son impact est probablement plus faible que celui de l'âge gestationnel (23). Nous avons étudié ces données dans notre cohorte.

Le faible âge gestationnel, le faible poids à la naissance et la qualité de la croissance post-natale ont été identifiés comme des facteurs de risque majeurs de la ROP, révélant le rôle important de facteurs de croissance d'origine placentaire, comme l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) et une de ses protéines de transport, l'IGFBP-3 (*IGF-Binding Protein-3*), dans le développement vasculaire rétinien. Chez le nouveau-né prématuré, des concentrations plasmatiques basses d'IGF-1 et d'IGFBP3 sont associées à la survenue d'une rétinopathie sévère (10,24,25).

b. L'oxygénothérapie et le stress métabolique

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.

Une hyperoxygénation de la rétine est un facteur reconnu dans la genèse de la ROP : l'oxygénothérapie mal contrôlée en a en effet été historiquement le premier facteur de risque identifié. Les mécanismes impliqués comprennent à la fois des lésions induites par le stress oxydant et nitro-oxydant, et la réduction du taux des facteurs de croissance vasculaire comme le VEGF et l'érythropoïétine (EPO) (20).

Les infections néonatales tardives sont également un facteur de risque de ROP. Cette augmentation du risque pourrait être due à l'expression de médiateurs de l'inflammation ainsi qu'à une augmentation des besoins métaboliques systémiques (26).

### c. Facteurs de risques anténataux

Il existe également des facteurs de risque anténataux incluant l'anémie maternelle, le diabète gestationnel, le retard de croissance intra-utérin, la chorioamniotite, la gémellarité et la rupture prolongée des membranes (11).

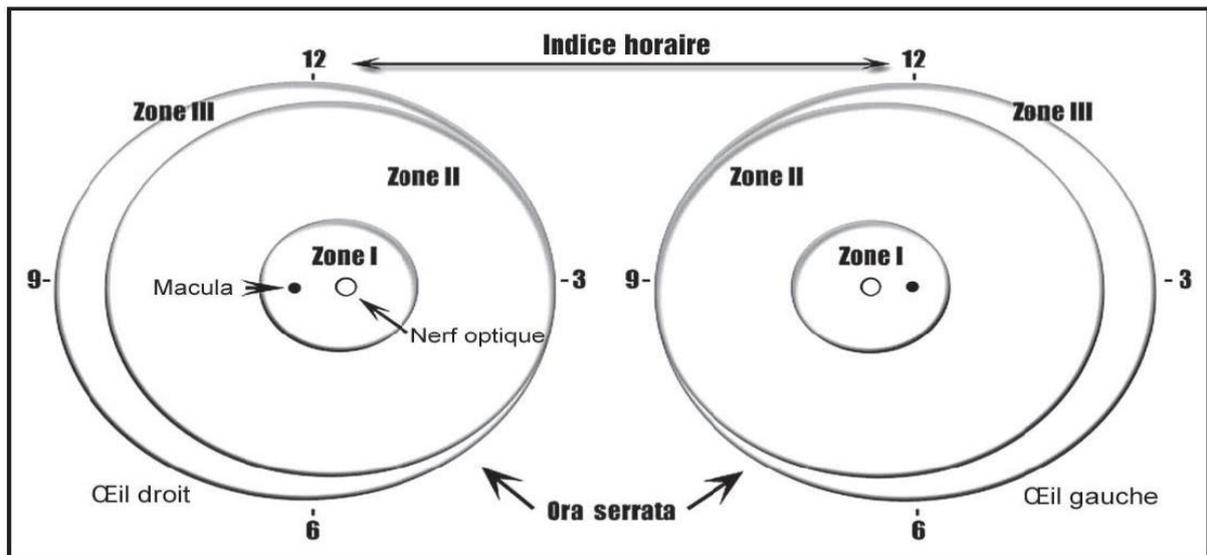
## II. Classification de la rétinopathie

La classification internationale des ROP modifiée en 2005, définit les ROP selon la localisation antéro-postérieure de l'atteinte (zones), leur étendue en quadrants horaires et l'aspect de la jonction entre la rétine saine et la rétine avasculaire (stades). Elle définit également les stades « pré-plus » et « plus » caractérisés par une dilatation et une tortuosité vasculaire plus ou moins marquées.

### A. Localisation et étendue

- **La zone I** est la zone centrale dont le rayon est le double de la distance inter-papillomaculaire.
- **La zone II** s'étend des limites de la zone I jusqu'à l'ora serrata en nasal et l'équateur anatomique en temporal.
- **La zone III** est représentée comme le croissant résiduel antérieur à la zone II en périphérie temporale.

L'étendue de la maladie est indiquée par le nombre de méridiens horaires (par secteurs de 30°) impliqués parmi les 12 (**figure 3**).



**Figure 3 : Classification de la ROP : zones et étendue.**

## B. Stades

Cinq stades sont utilisés pour décrire la sévérité de la maladie (**tableau 1**). Les trois premiers stades reposent sur les anomalies observées à la jonction de la rétine vascularisée et la rétine avasculaire. Les deux stades les plus sévères, 4 et 5, dépendent de la présence et de l'étendue d'un décollement de rétine. Certains de ces stades sont illustrés sur des images Retcam du CHU de Lille en **Annexe 1**.

Description et stades de la rétinopathie du prématuré	
Stade 1	Ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée
Stade 2	Bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation
Stade 3	Prolifération fibrovasculaire ou néovascularisation extra-rétinienne s'étendant jusqu'au vitré
Stade 4	Décollement partiel de la rétine
Stade 5	Décollement total de la rétine
Maladie plus	Majoration de la dilatation et de la tortuosité des vaisseaux rétiniens postérieurs sur au moins deux quadrants de la rétine
Maladie pré-plus	Majoration de la dilatation et de la tortuosité vasculaires, mais insuffisante pour poser un diagnostic de maladie plus
RDP de type 1	Zone I – RDP, quel que soit le stade, avec maladie plus et RDP de stade 3 sans maladie plus Zone II – RDP de stade 2 ou 3 avec maladie plus
RDP de type 2	Zone I – RDP de stade 1 ou 2 sans maladie plus Zone II – RDP de stade 3 sans maladie plus

**Tableau 1 : Description des stades et types de la rétinopathie du prématuré.**

### C. 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 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 4099 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 » de 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) (27).

Ainsi, L'ETROP définit deux types de stade pré-seuil (**tableau 2**). Actuellement, seul le type 1 est considéré comme nécessitant un traitement :

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

- **Stade pré-seuil de type 2** : stade 1 ou 2 en zone I, ou stade 3 en zone II, sans maladie plus.

Le type 1 comprend également une 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.

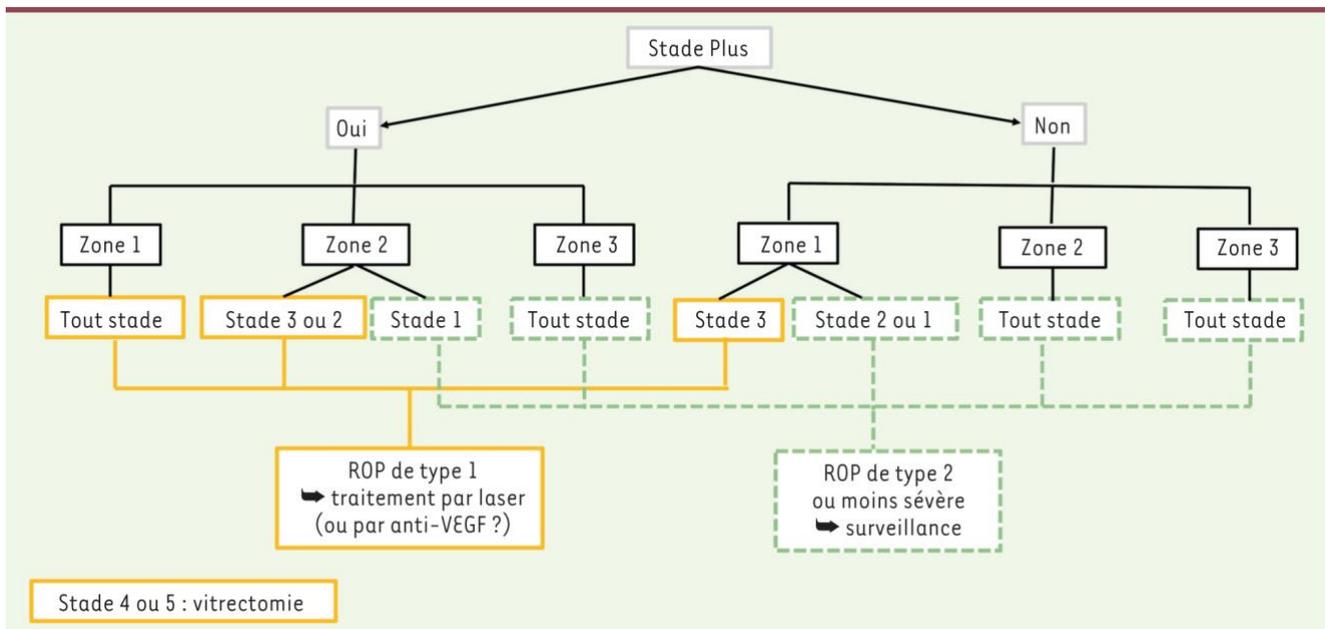
• <b>Forme agressive postérieure (« rush disease »)</b>	Vascularisation se termine en zone I ou II très postérieure et s'accompagne d'un stade + dans tous les quadrants	
• <b>Seuil</b>	Stade 3+ zone I ou II sur 5 quadrants continus ou 8 quadrants cumulés	
• <b>Pré-seuil de type I</b>	Stade I+ zone I Stade 2+ zone I Stade 3+ zone I Stade 3- zone I	Stade 2+ zone II Stade 3+ zone II
• <b>Pré-seuil de type 2</b>	Stade I- zone I Stade 2- zone I	Stade 3 - zone II
• <b>Autres</b>		Stade I+ zone II Stade I- zone II Stade 2- zone II + tous les stades en zone III

**Tableau 2 : Classification en seuil et pré-seuil à des fins thérapeutiques.**

Doivent être traités (**figure 4**) les prématurés ayant une ROP de type 1 :

- En zone I, quel que soit le stade s'il existe une forme « plus »
- En zone I au stade 3 sans forme « plus »
- En zone II aux stades 2 et 3 s'il existe une forme « plus ».

Les rétinopathies du prématuré agressives postérieures (AP-ROP) constituent des formes sévères à identifier et traiter en urgence afin d'éviter leur progression jusqu'au stade 5 (stade de décollement total de la rétine).



**Figure 4 : Arbre décisionnel pour la prise en charge de la rétinopathie du prématuré. L'indication de traitement est définie par la maladie pré-seuil de type 1 (ROP en zone 1 tout stade avec maladie plus ou stade 3 sans maladie plus et ROP en zone 2 stade 2 ou 3 avec maladie plus).**

### III. Dépistage

#### A. Premier examen

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.

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. 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 prolongé d'inotropes) (28).

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 (Jeanne de Flandre) : néosynéphrine 2,5% et mydriaticum 0,5% : 1 goutte 3 fois à 10 minutes d'intervalle, à débiter 45 minutes avant le fond d'œil. Une goutte d'atropine 0,3% peut être utilisée afin de faciliter la dilatation chez les enfants mélanodermes.

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. Afin de réduire la pénibilité de l'examen, il est nécessaire de réaliser une anesthésie topique par oxybuprocaine associé à la succion non nutritive de glucose avec emmaillotage (29).

## B. Surveillance

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 (**tableau 3**). 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.

1 semaine ou moins	ROP stade 1 ou 2 dans la Zone 1 ROP stade 3 en Zone II
1-2 semaines	Vascularisation immature dans la Zone 1 ROP stade 2 dans la Zone 2 ROP régressive dans la Zone 1
2 semaines	ROP stade 1 dans la Zone 2 ROP régressive dans la Zone 2
2-3 semaines	ROP stade 1 ou 2 dans la Zone 3 ROP régressive dans la Zone 3

**Tableau 3 : Intervalle des examens de suivi selon la sévérité de la ROP. Le premier dépistage doit avoir lieu à 31 SA (semaine d'aménorrhée) si le terme est < 27 SA et à 4 semaines de vie si le terme est  $\geq$  27 SA. Le dépistage se poursuit jusqu'à vascularisation complète ou régression de la ROP dans les formes modérées. Le suivi est plus prolongé après traitement.**

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 est réalisé aux âges de 1, 3 et 5 ans. Nous avons analysé ces bilans de suivi dans notre cohorte.

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 28 SA 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.

## IV. Traitement de la ROP

Comme décrit précédemment, la constatation d'un stade pré-seuil de type 1 ou d'une forme agressive postérieure lors du dépistage implique d'instaurer un traitement. L'objectif est d'arrêter la prolifération des néo-vaisseaux afin d'éviter des complications visuelles. Elle consiste à détruire de manière irréversible les cellules rétiniennes produisant du VEGF dans la rétine périphérique avasculaire et/ou à inhiber directement le VEGF.

### A. Traitement historique par cryothérapie

La photocoagulation à l'arc xénon a été le premier traitement proposé en 1968, suivi par la cryothérapie (30). 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 (31,32).

### B. Traitement par photocoagulation au laser argon

Le traitement, effectué sous anesthésie générale, a pour but la destruction de la rétine avasculaire et ischémique, pour diminuer la production de VEGF. Elle résulte d'impacts laser presque confluent réalisés sur toute la rétine avasculaire. Le taux d'échec est inférieur à 9 % (33) dans les 9 semaines post-traitement.

La complication la plus sévère à long-terme est le développement d'une myopie, dont le degré semble corrélé au nombre d'impacts reçus et à l'extension de la ROP (34).

Ses indications sont bien établies et reposent sur les résultats de deux essais thérapeutiques majeurs, CRYO-ROP et ETROP, mentionnés précédemment. L'étude ETROP ayant permis de définir le seuil actuel d'indication de traitement (ROP de type 1).

### C. 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.

L'utilisation des anticorps anti-VEGF dans le traitement de phase proliférative de la ROP est en cours d'évaluation. Très peu d'essais randomisés évaluant l'efficacité de ces anticorps dans la ROP ont été publiés. Une méta-analyse récente suggère une efficacité similaire au traitement laser (34). Mais de nombreuses interrogations persistent, notamment concernant la posologie optimale et la sécurité à long terme.

L'étude randomisée et contrôlée BEAT-ROP (35) a montré la supériorité à court terme du traitement par le bévacizumab en intravitréen (0,625 mg) par rapport à la photocoagulation laser dans la ROP de stade 3+ en zone I. Cette étude doit être néanmoins interprétée avec prudence car elle présente des limites méthodologiques. Récemment, l'étude Rainbow (36) a montré une tendance (non significative) à la supériorité du traitement par le ranibizumab (0,2 mg) sur celui par laser dans les ROP en zone I, stade 1+, 2+, 3, ou 3+, ou en zone II stade 3+, ou ROP agressive postérieure, ainsi qu'une moindre incidence de résultats structuraux défavorables à court terme.

La Société Française d'Ophtalmologie a recommandé en 2015 de réserver leur utilisation au cas par cas, aux formes postérieures agressives (AP-RDP), certains stades plus et certains stades 3 en zone I quand la zone avasculaire est grande, afin de différer le laser qui, effectué précocement, exposerait à une réduction importante du champ visuel.

Au CHU de Lille, à Jeanne de Flandre, le traitement par IVT est réalisé en première intention. Ce traitement présente l'avantage de permettre à la vascularisation de progresser vers la périphérie et de préserver ainsi le champ visuel périphérique (37). De plus, en pratique, les IVT peuvent être réalisées sous sédation courte en réanimation ou dans le service de néonatalogie, permettant parfois d'éviter chez ces nouveau-nés très instables, un transfert par le SAMU pédiatrique au bloc ophtalmologique et la réalisation d'une anesthésie générale.

Le ranibizumab (Lucentis®) et le bevacizumab (Avastin®) sont les 2 molécules anti-VEGF qui sont utilisées, même si aucune ne bénéficie actuellement d'une autorisation de mise sur le marché pour cette pathologie. Au CHRU de Lille, le bevacizumab est le traitement utilisé en raison de sa délivrance hospitalière. Il présente l'avantage de pouvoir être préparé par la pharmacie à une concentration adaptée à l'injection chez le nourrisson. La posologie administrée au CHU de Lille est de 0,625 mg dans 0,025 ml à injecter.

#### D. Vitrectomie

Dans les stades avancés avec décollement de rétine (stades 4 et 5), le recours à la chirurgie par vitrectomie est nécessaire. Le but principal de cette approche est la libération de points critiques de traction rétinienne, sans provoquer de déhiscence, qui conduit à un pronostic dévastateur chez le prématuré. La ré-application de la rétine, avec préservation du cristallin et fixation visuelle centrale, est obtenue dans environ 90 % des ROP en stade 4A (38). Bien que, pour la ROP en stade 5, la chirurgie soit complexe, un succès anatomique peut être observé dans un tiers des cas, mais avec un pronostic visuel limité (39). Réservée aux stades sévères, les modalités actuelles de dépistage et le traitement précoce permettent souvent d'éviter cette alternative invasive.

## E. Effets indésirables des traitements

### a. Photocoagulation laser

La prise en charge par photocoagulation laser est habituellement pratiquée par un ophtalmologue pédiatre (à Lille, un rétinologue) et nécessite un équipement adapté ainsi qu'un anesthésiste spécialisé dans la prise en charge de patients prématurés. L'anesthésie peut durer plusieurs heures, et augmente ainsi le risque d'arrêt cardio-respiratoire chez des nouveau-nés particulièrement fragiles. Le transfert de ces enfants est réalisé par le SMUR.

A court terme, il existe un risque de brûlure irienne ou cornéenne ainsi que d'hémorragie du segment antérieur. La pression intra-oculaire peut également s'élever.

A long terme, les complications les plus sévères sont le développement d'une myopie ainsi que la réduction du champ visuel proportionnellement à la surface traitée. On note également un nombre plus important de strabismes (34) (**tableau 4**).

### b. IVT d'anti-VEGF

Les anticorps anti-VEGF sont administrés par injection intra-vitréenne (IVT), qui expose aux risque d'endophtalmie et de cataracte.

Un avantage potentiel des anticorps anti-VEGF, par rapport au laser, serait la moindre incidence de myopie à long-terme (34), puisque la rétine périphérique n'est pas détruite et le champ visuel périphérique théoriquement préservé. Cependant, 55 % des yeux traités par le bévacizumab en monothérapie présentent une vascularisation rétinienne incomplète en périphérie (> 2 diamètres papillaires, soit environ 2 mm) ainsi que des ramifications anormales, ou shunts (40) . De plus, en cas de ROP de stade 3, des récives ont été rapportées plus tardivement que celles observées après le laser conventionnel (16 versus 6 semaines) (41), dans presque 80

% des cas (38). Des taux de récurrence plus élevés après traitement par le ranibizumab ont été également rapportés dans des études rétrospectives (42).

L'incertitude sur les effets systémiques potentiels à long terme des anticorps anti-VEGF doit être prise en compte lors de la décision thérapeutique. En effet, il existe un passage dans la circulation sanguine de ces anticorps après IVT chez le prématuré. La clairance du bévacizumab présent dans la circulation nécessite plusieurs semaines. Or, le VEGF est indispensable au développement cérébral, rénal et pulmonaire. Des inquiétudes se sont faites jour à la suite de la publication d'études épidémiologiques montrant une association entre traitement par anticorps anti-VEGF et anomalies neuro-développementales à long terme (43). Ces données restent toutefois à confirmer d'autant qu'une étude récente de 2020 réfute cette association (44) (**tableau 4**).

Dans ce contexte, les anticorps anti-VEGF semblent devoir être privilégiés dans certains cas, notamment devant une ROP en zone I avec une vascularisation maculaire incomplète ; chez des prématurés trop fragiles pour supporter l'anesthésie générale et la procédure laser (13) (cette situation est souvent observée en cas de ROP type 1, zone I avec atteinte respiratoire sévère associée) ; ou encore en cas de faible visualisation empêchant la réalisation du laser (en l'absence de décollement de rétine). Il est toutefois préférable d'éviter les anticorps anti-VEGF en cas d'atteinte neurologique ou de suivi complexe. Par ailleurs, les anticorps anti-VEGF sont contre-indiqués dans les stades 4 et 5, car ils risquent de provoquer une contraction des membranes néovasculaires et d'aggraver un décollement de rétine.

En pratique, à Jeanne de Flandre, les IVT sont employées en première intention car elles présentent une bonne efficacité. Ce traitement ne nécessite pas le transfert ou l'anesthésie générale d'un nouveau-né fragile. Les IVT semblent par ailleurs

entraîner peu d'effets secondaires. En cas d'inefficacité ou d'efficacité insuffisante, le laser est utilisé secondairement.

Effets indésirables	A court terme	A long terme
Traitement		
Laser argon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brûlure irienne, cornéenne</li> <li>• Hémorragie du segment antérieur</li> <li>• Hypertonie intraoculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction du champ visuel</li> <li>• Myopisation</li> </ul>
IVT d'anti-VEGF (étape de réalisation <a href="#">Annexe 2</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endophtalmie</li> <li>• Contraction de membrane néovasculaire</li> <li>• Irritations de surface</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataracte</li> <li>• Récidive tardive</li> <li>• Systémiques ?</li> </ul>

**Tableau 4 : Effets secondaires à court et à long termes des traitements entrepris.**

## V. Objectifs de notre étude

### A. Avenir visuel de l'enfant prématuré en l'absence de rétinopathie

En l'absence de rétinopathie, la prématurité est un facteur de risque de survenue d'une amétropie, d'un strabisme et d'une amblyopie. Une incidence accrue de myopie faible est retrouvée en l'absence de rétinopathie dans de nombreuses études historiques avec des pourcentages variant de 4,3% à 15,9% (45). Cette myopie intervient le plus souvent dans la première année de vie avec des équivalents sphériques faibles. Dans cette étude, nous avons tenté de mettre en évidence ces atteintes et les caractéristiques cliniques de l'enfant potentiellement associées. Ce groupe constituait ainsi notre groupe contrôle « à risque sans ROP », c'est-à-dire présentant les critères de dépistage de ROP mais sain.

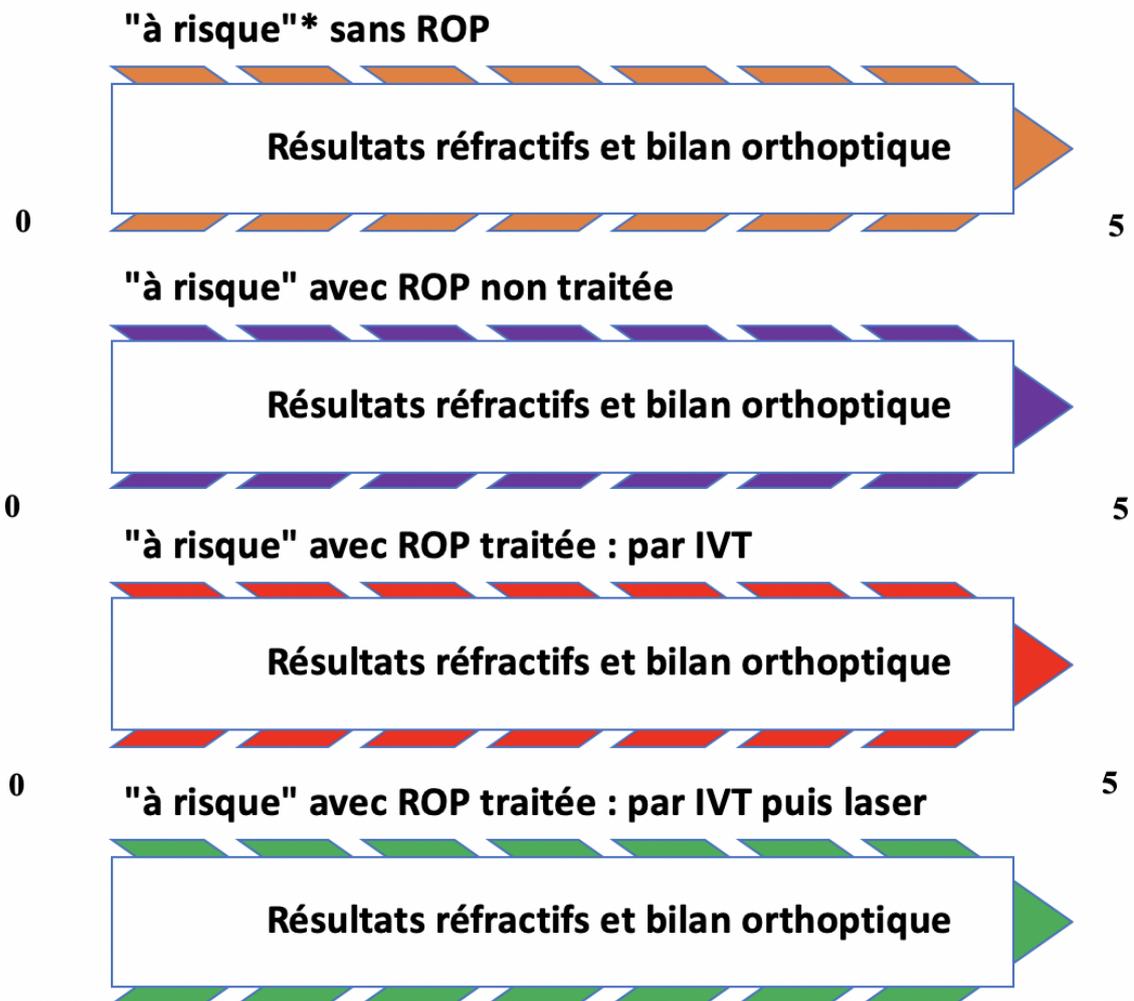
## B. Avenir visuel de l'enfant prématuré en cas de rétinopathie non traitée

D'après les données de la littérature, la fréquence de la myopie forte est directement corrélée au stade de rétinopathie, même en l'absence de traitement. Nous avons ainsi analysé l'évolution réfractive de ces prématurés présentant une ROP non traitée au cours du temps.

## C. Avenir visuel de l'enfant prématuré avec rétinopathie traitée

Les avancées thérapeutiques et les progrès de la prise en charge de la rétinopathie des prématurés ont permis une réduction significative de l'évolution anatomique défavorable et du nombre de cécités légales. Ces traitements nécessitent cependant une surveillance prolongée. Ils présentent en effet des effets indésirables avec retentissement possible sur l'avenir visuel de l'enfant.

Certaines complications telles que la myopie forte induite par la cryothérapie ou le laser ainsi que la réduction du champ visuel périphérique ont été décrites dans de multiples études. Peu de données concernant les effets à long terme des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF, modalité thérapeutique plus récente, sont rapportées dans la littérature. En dehors des changements réfractifs, il existe par ailleurs peu de données concernant le développement visuel de l'enfant en cas de ROP traitée. Dans cette étude, nous avons donc tenté de mettre en évidence l'impact du traitement par IVT ou IVT suivie de laser sur les résultats réfractifs et le bilan orthoptique de ces enfants (**figure 5**).



**Figure 5 : Objectifs de notre étude : résultats réfractifs et bilan orthoptique au fil des 5 premières années de vie en fonction de la présence ou non de ROP, sa sévérité, ainsi que son traitement.**

Ainsi, nous avons analysé de manière rétrospective une cohorte de 112 nouveau-nés prématurés qui présentaient les critères de dépistage de ROP. Parmi ces enfants, nous avons étudié l'évolution du bilan orthoptique et des résultats réfractifs au fil des 5 premières années de vie en fonction de la présence ou non d'une ROP et de sa sévérité. En cas de traitement, nous avons examiné le retentissement de celui-ci.

# MATERIELS ET METHODES

## I. Description de l'étude

### A. Type d'étude

Notre étude est une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, portant sur des nouveau-nés avec critères de dépistage de ROP. Ils ont été dépistés au Centre Hospitalier Universitaire de Lille ou aux centres hospitaliers de Roubaix, Valenciennes et Calais. En cas de traitement, ils ont été pris en charge au CHU de Lille. Le suivi a ensuite été assuré au CHU de Lille, au CH de Valenciennes, Roubaix, Boulogne ou Dunkerque lors de leurs 5 premières années de vie.

### B. Population

115 nouveau-nés qui présentaient les critères de dépistage de ROP de 2011 ont été inclus. Pour rappel, ces critères étaient définis par : ***un nouveau-né prématuré né avant 32 SA et/ou de poids de naissance inférieur à 1500g et/ou ayant nécessité une oxygénothérapie longue.***

Selon les recommandations thérapeutiques, les nouveau-nés de stade clinique ROP de type 1 (**tableau 5**) ou présentant une forme agressive postérieure avaient reçus, sauf évènement intercurrent, un traitement. Pour rappel, la forme agressive postérieure se définit par une vascularisation se terminant en zone I ou II accompagnée d'un stade « plus » dans les 4 quadrants.

Description et stades de la rétinopathie du prématuré	
Stade 1	Ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée
Stade 2	Bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation
Stade 3	Prolifération fibrovasculaire ou néovascularisation extra-rétinienne s'étendant jusqu'au vitré
Stade 4	Décollement partiel de la rétine
Stade 5	Décollement total de la rétine
Maladie plus	Majoration de la dilatation et de la tortuosité des vaisseaux rétiens postérieurs sur au moins deux quadrants de la rétine
Maladie pré-plus	Majoration de la dilatation et de la tortuosité vasculaires, mais insuffisante pour poser un diagnostic de maladie plus
RDP de type 1	Zone I – RDP, quel que soit le stade, avec maladie plus et RDP de stade 3 sans maladie plus Zone II – RDP de stade 2 ou 3 avec maladie plus
RDP de type 2	Zone I – RDP de stade 1 ou 2 sans maladie plus Zone II – RDP de stade 3 sans maladie plus

**Tableau 5 : Description des stades et types de la rétinopathie du prématuré.**

Parmi ces enfants qui remplissaient les critères de dépistage de ROP, nous avons ainsi défini 3 groupes :

- « à risque » sans ROP (groupe contrôle)
- « à risque » avec ROP non traités
- « à risque » avec ROP traités

Les nouveau-nés traités que nous avons analysés sont nés à partir de 2014. Dès cette période le traitement par IVT a débuté au CHU de Lille et a ensuite été privilégié en première intention. Cette alternative thérapeutique semblait en effet intéressante étant donné le nombre et la gravité des myopies rapportés après traitement laser. Par ailleurs, nous avons ainsi les images Retcam (Retcam Shuttle, Clarity) du fond d'œil.

Nous avons exclu les nouveau-nés ayant présenté un décollement de rétine et pris en charge chirurgicalement pour ne pas perturber les données réfractives. Les enfants ayant été traités uniquement par laser n'ont pas été inclus car nous avons trop peu de données.

Le traitement évalué a donc été : injection intra-vitréenne ou injection intra-vitréenne suivie de traitement laser en cas d'inefficacité thérapeutique ou efficacité insuffisante de l'IVT.

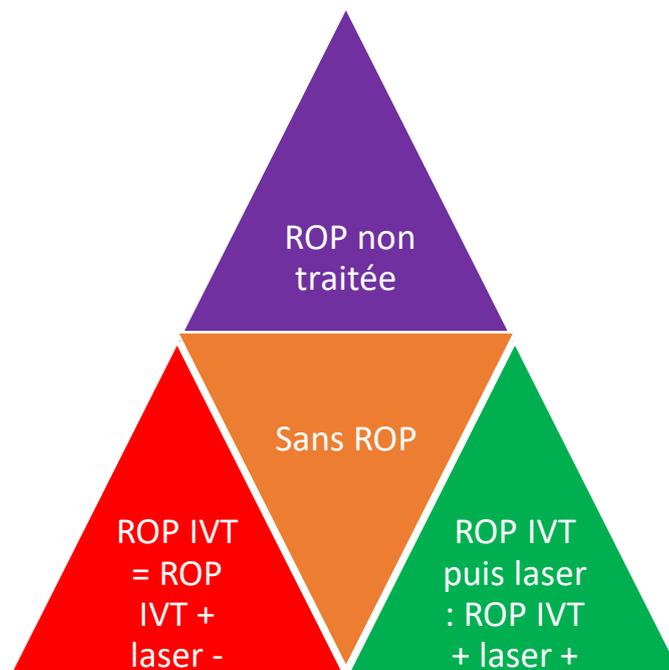
Ainsi, les 35 nouveau-nés de notre étude traités, sont nés de 2014 à 2019 afin d'assurer un minimum d'un an de suivi. Secondairement à l'IVT, 8 enfants ont reçu du laser en cas d'inefficacité thérapeutique ou efficacité insuffisante. Parmi le groupe d'enfants traités, nous avons donc les sous-groupes :

- **Traités avec IVT**
- **Traités avec IVT puis laser**

Nous avons par ailleurs établi des classes de gravité de ROP pour toute rétinopathie :

- **Grave (3)** : ROP de type 1
- **Intermédiaire (2)** : ROP de type 2, stade 2 en zone II
- **Peu grave (1)** : stade 1 en zone II, ROP en zone III

Les 4 groupes étudiés sont illustrés **figure 6**.



**Figure 6 : Groupes de nouveau-nés de notre étude avec critères de dépistage de ROP de 2011.**

## II. Variables étudiées

Nous avons analysé les caractéristiques générales et le suivi de ces différents groupes et sous-groupes d'enfants au cours du temps.

### A. Caractéristiques générales de la population étudiée, comorbidités

Nous avons récolté les données concernant le **stade maximal de ROP** de l'enfant lorsque celle-ci était présente ainsi que l'existence ou non d'un **stade pré-plus ou plus** sur les images de Retcam et le dossier de l'enfant.

Pour chaque groupe, nous avons analysé :

- **La répartition des sexes**
- **L'âge gestationnel moyen**
- **Le poids de naissance moyen**
- **Le score d'APGAR<sup>1</sup> moyen (moyenne à 1, 5 et 10 minutes de vie)**
- **Le nombre de fœtus**
- **L'antécédent de retard de croissance intra-utérin**
- **La nécessité de soins intensifs néonataux**

→ *Nous avons étudié l'association entre ces caractéristiques néonatales et la présence ou non de ROP ainsi que sa sévérité.*

### B. Variables de suivi

#### a. Variables

Les données réfractives et les résultats du bilan orthoptique ont été analysés pour chaque enfant et par groupe. Ces données ont été recueillies à l'âge de 1 et/ou 3 et/ou 5ans en fonction des informations disponibles dans le dossier de l'enfant.

---

<sup>1</sup> Le score d'APGAR : avec 5 critères cotés de 0 à 2 : coloration, respiration, tonus, réactivité, fréquence cardiaque. Le score reflète la fonction circulatoire et respiratoire ainsi que l'état neurologique du nouveau-né. La cotation est systématique à 1 mn et 5 mn. Dans certains cas, elle peut être refaite à 10 mn de vie pour juger d'une évolution. Le score normal est supérieur à 7 à 1 et 5 mn de vie.

Certaines variables ont été analysées pour chaque œil de l'enfant séparément :

- **La sphère**
- **Le cylindre**
- **L'acuité visuelle**
  - En raison du manque de données et de difficultés pour homogénéiser les résultats, les acuités mesurées avec le *test du bébé vision*<sup>2</sup> de même que les acuités visuelles de près n'ont pas été gardées dans l'analyse.
  - A l'âge de 3 ans, l'acuité visuelle a été mesurée de loin avec l'*échelle de Sander-Zanlongui*<sup>3</sup>.
  - A l'âge de 5 ans, l'acuité visuelle a été mesurée de loin avec l'*échelle de Sander-Zanlongui* ou de *Monoyer*<sup>4</sup> en fonction des aptitudes à la lecture de l'enfant.
- **La phorie**
- **La tropie**

Les autres paramètres ont été étudiés pour chaque enfant en considérant ensemble les deux yeux :

- **Anisométrie**
- **Amblyopie**
- **Strabisme**
- **Port de lunettes**
- **Nystagmus**

---

<sup>2</sup> Test du bébé vision : ou technique du regard préférentiel, évaluation par résolution. Permet surtout de rechercher une asymétrie de réponse.

<sup>3</sup> Echelle d'acuité visuelle de Sander-Zalongui : échelle logarithmique, reconnaissance de 9 dessins placés à une distance de 2,5m.

<sup>4</sup> Echelle de Monoyer : échelle d'acuité visuelle de loin, utilisant des lettres, placée à une distance de 3 ou 5m.

#### b. Spécificités des groupes analysés

Dans le groupe contrôle, **« à risque sans ROP »**, nous avons étudié à l'aide des paramètres de suivi : les proportions d'acuités visuelles trop faibles pour l'âge, de strabismes et de myopie.

→ *Nous avons tenté de déterminer les fragilités de cette population, « à risque sans ROP », par rapport à une population de même âge qui n'avait pas les critères de dépistage de ROP à la naissance.*

Dans le groupe **avec ROP non traitée**, nous avons analysé la corrélation entre le stade de rétinopathie et l'évolution de la sphère au cours du temps.

→ *Nous avons recherché l'influence du stade de rétinopathie sur l'évolution négative de la sphère au fil du temps.*

Nous avons comparé **les groupes traités** par IVT seule et celui traité par IVT suivi de laser en termes de sphère et d'acuité visuelle.

→ *Les résultats réfractifs et fonctionnels sont-ils différents entre les deux groupes traités ? Quelle est l'évolution en cas d'échec de traitement par IVT et de traitement secondaire par laser ?*

#### c. Comparaison entre les groupes

Les paramètres de suivi ont été comparés entre le groupe contrôle et les autres groupes d'étude. Nous avons par ailleurs regardé l'association entre la présence d'un stade vasculaire pré-plus ou plus et l'évolution de la sphère.

→ *Quel est le profil évolutif de l'enfant qui a présenté une ROP non traitée ou une ROP traitée par rapport au groupe contrôle ?*

→ *Existe-t-il une corrélation entre la présence d'un stade vasculaire pré-plus ou plus et l'évolution de la sphère ?*

### III. Analyses statistiques

Pour l'analyse statistique des données nous avons utilisé Pandas et Statsmodels qui sont deux modules de statistique et d'analyse de données du logiciel Python.

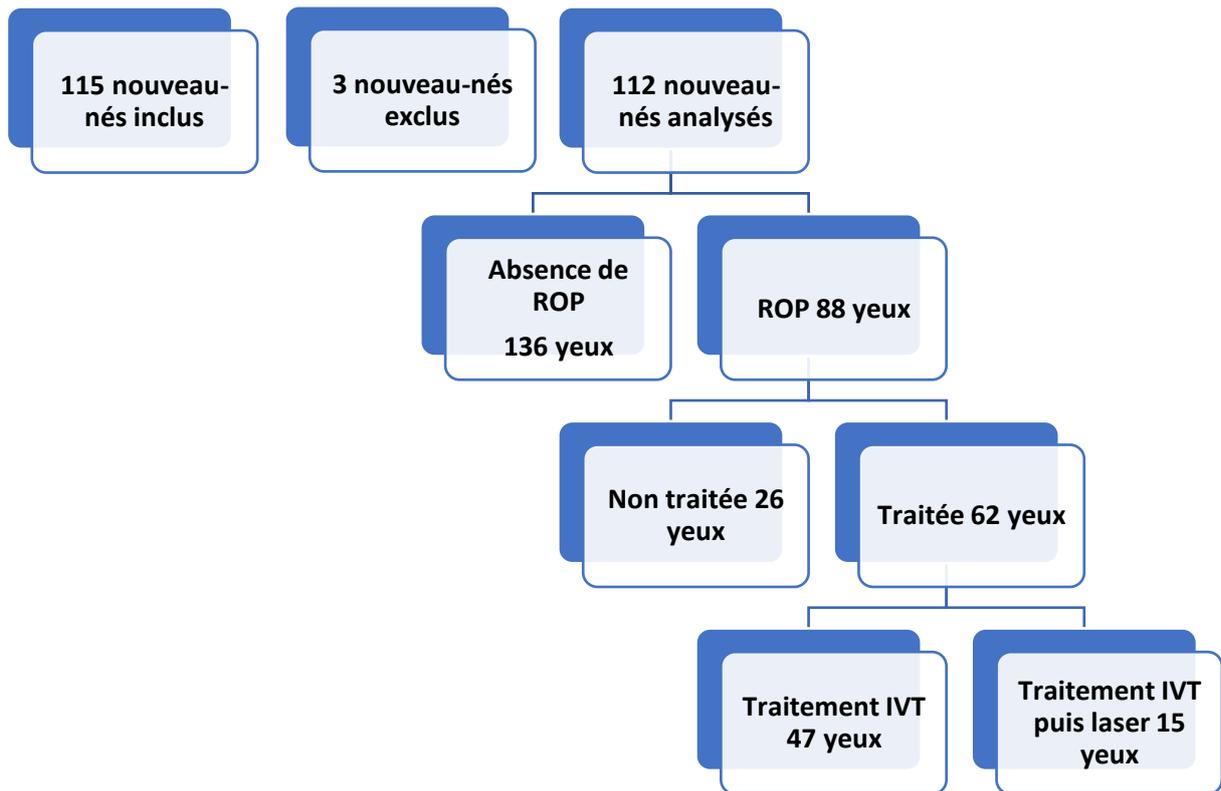
Pour les graphiques et les visualisations nous avons utilisé le module de visualisation statistique Seaborn. La comparaison de la différence de variables continues a été réalisée à l'aide du test t de Student, celle de la différence de proportions avec le test z et toutes les p-values mentionnées sont issues de modélisations gaussiennes de nos données. Le seuil de significativité retenu était de  $p < 0,05$ .

Afin de mettre en évidence la présence de données « extrêmes » ou « outliers », nous avons utilisé la distance de Cook. Pour comparer des variances, nous avons appliqué le test d'égalité des variances de Bartlett.

## RESULTATS

### I. Population

Nous avons inclus initialement 115 nouveau-nés. Trois nouveau-nés ayant présenté un décollement de rétine et pris en charge chirurgicalement ont été exclus. Nous avons donc 112 nouveau-nés analysés. La **figure 7** illustre la répartition des groupes.



**Figure 7 : Population de notre étude.**

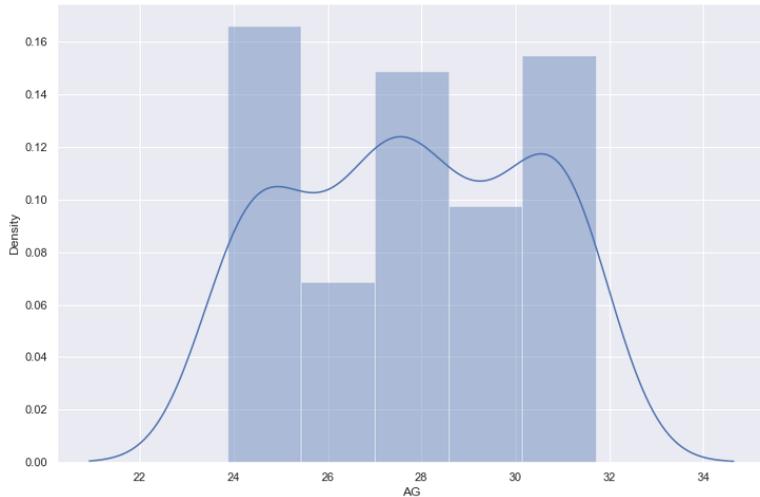
Dans chaque groupe, certains yeux n'ont pas pu être analysés en raison de données manquantes pour certaines des caractéristiques du suivi. Nous reportons pour chaque analyse le nombre d'yeux finalement observés dans les tableaux.

## II. Comorbidités néonatales de la cohorte d'étude et des différents groupes

### A. Âges gestationnels et poids de naissance dans le groupe total

#### a. Âges gestationnels

L'âge gestationnel moyen était de 27,8 semaines d'aménorrhée (SA). Le terme le plus bas était de 23,9 SA, le plus haut de 31,7 SA (**tableau 6, histogramme 1**).



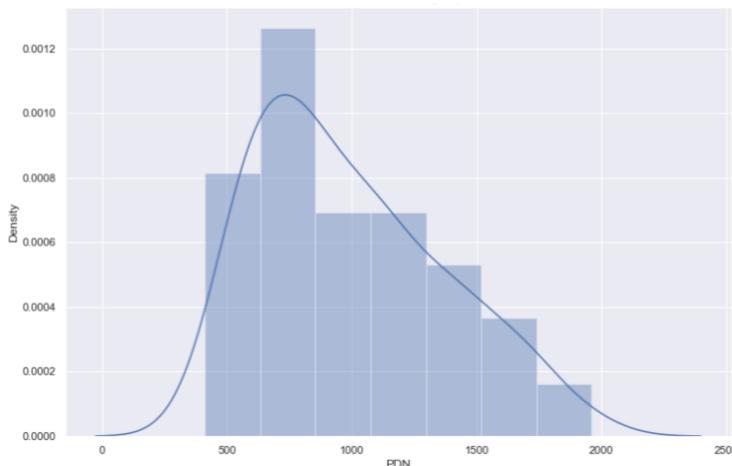
	AG
n	112
Moyenne (SA)	27,8
Minimum	23,9
Maximum	31,7
Écart type	2,5

**Tableau 6 : Age gestationnel dans le groupe total.**

**Histogramme 1 : distribution des âges gestationnels (AG) dans le groupe total.**

b. Poids de naissance

Le poids de naissance moyen était de 994,9 g, le poids minimal 413 g et le poids maximal 1960 g (**tableau 7, histogramme 2**).



	PDN
n	112
Moyenne (g)	994,9
Minimum	413
Maximum	1960
Écart type	374,1

**Tableau 7 : Poids de naissance dans le groupe total.**

**Histogramme 2 : distribution des poids de naissance (PDN) dans le groupe total.**

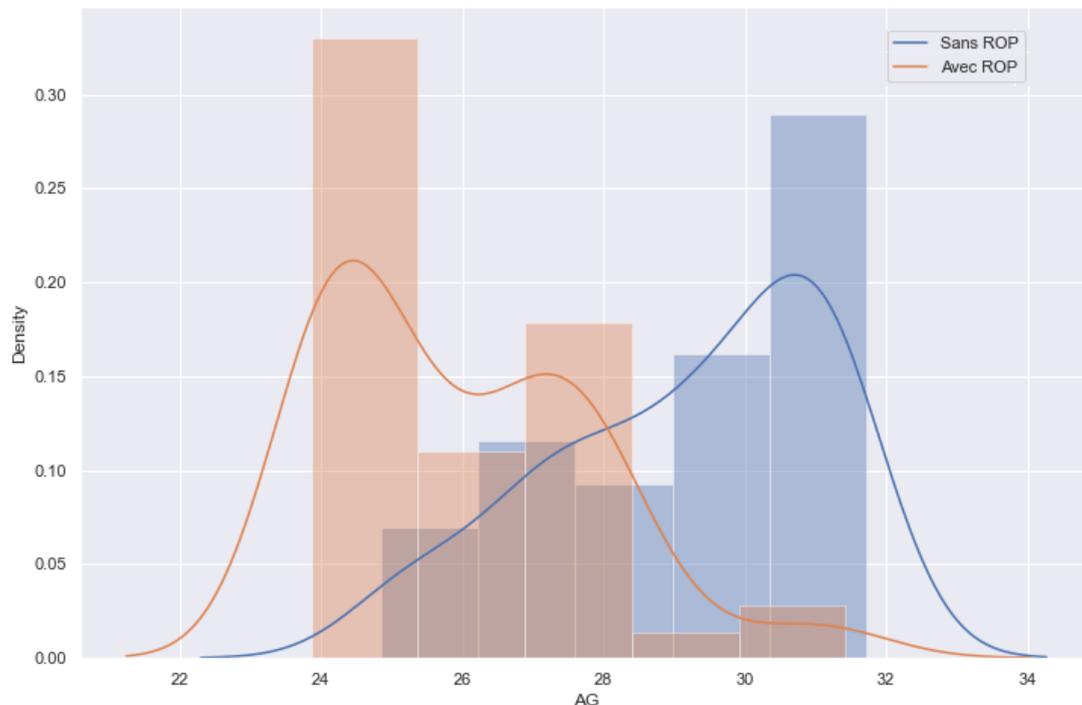
B. Comorbidités néonatales des différents groupes d'études

a. Groupe sans ROP par rapport au groupe avec ROP

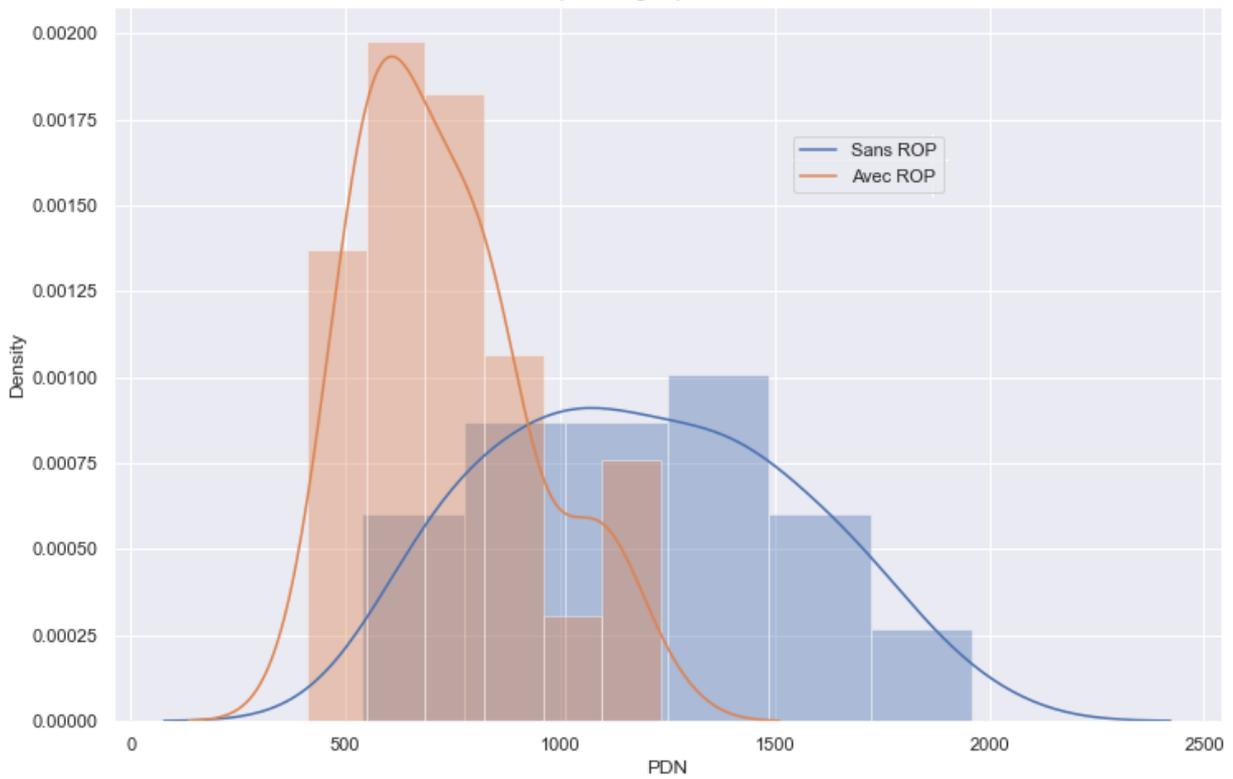
	AG (SA)	PDN (g)	APGAR moyen (/10)	RCIU (%)	Sexe (fille) (%)
Sans ROP	29,21	1194,44	8,16	0,19	0,53
Avec ROP	25,95	732,98	5,95	0,32	0,52
Différence	3,26	461,46	2,21	-0,13	0,01
p-value	1,91E-14	7,82E-13	0,004	0,15	0,91

**Tableau 8 : Comorbidités néonatales des groupes avec ROP par rapport à sans ROP.**

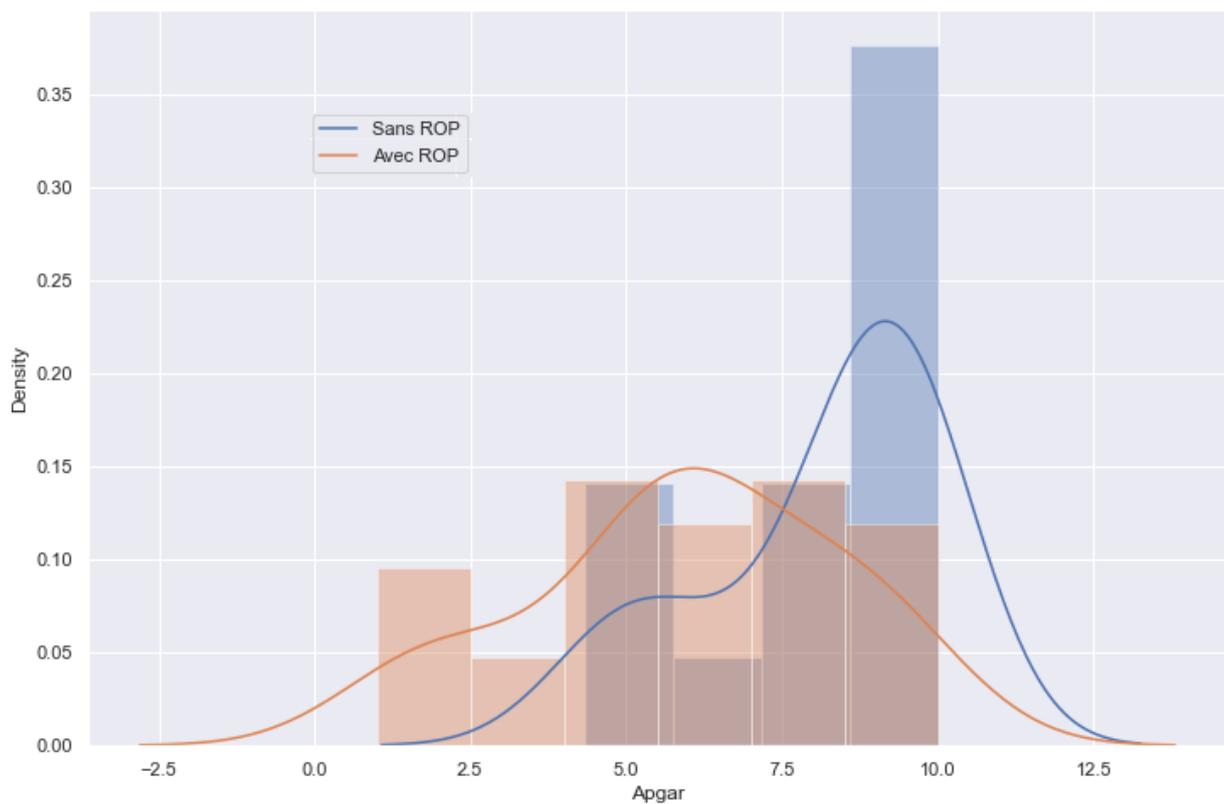
L'âge gestationnel, le poids de naissance et l'APGAR moyen étaient significativement plus faibles dans le groupe avec ROP par rapport au groupe sans ROP avec un seuil de p-value retenu de  $p=0,05$  (**tableau 8, histogrammes 3,4 et 5**). Il existe une tendance non significative, au seuil retenu, de proportion de RCIU plus importante dans le groupe avec ROP par rapport au groupe sans ROP ( $p=0,15$ ) (**tableau 8**).



**Histogramme 3 : distribution des âges gestationnels dans les groupes avec et sans ROP.**



**Histogramme 4 : Distribution des poids de naissance dans les groupes avec et sans ROP.**



**Histogramme 5 : Distribution de l'APGAR moyen dans les groupes avec et sans ROP.**

b. Comorbidités des 5 groupes d'étude

i. Caractéristiques néonatales des groupes sans ROP et avec ROP non traitée

Le **tableau 9** illustre les caractéristiques néonatales des groupes sans ROP et avec ROP non traitée. L'âge gestationnel moyen et le poids de naissance moyen sont plus faibles dans le groupe avec ROP non traitée. On note par ailleurs que les proportions de RCIU et d'hospitalisations en soins intensifs pendant la période néonatale sont plus élevées dans le groupe avec ROP non traitée par rapport au groupe contrôle sain.

	Sexe (fille) (%)	AG (SA)	PDN (g)	APGAR moyen (score sur 10)	Grossesse multiple (%)	RCIU (%)	Soins intensifs (%)
<b>Total</b>	52,7	27,8	994,9	6,7	37,5	25	69,7
<b>Sans ROP</b>	53,1	29,2	1194,4	8,2	43,8	18,8	52,3
<b>ROP non traitée</b>	50	27	779,4	8,3	21,4	25	90

**Tableau 9 : Caractéristiques néonatales des groupes sans ROP et avec ROP non traitées.**

ii. Comparaison des caractéristiques néonatales des groupes traités

	AG (SA)	PDN (g)	APGAR moyen (score sur 10)	RCIU (%)	Sexe Fille (%)
<b>ROP IVT + Laser -</b>	25,71	740,81	6,17	0,33	0,65
<b>ROP IVT + Laser +</b>	24,86	626,25	5,00	0,38	0,12
<b>Différence</b>	0,85	114,56	1,17	-0,05	0,53
<b>p-value différence</b>	0,19	0,12	0,29	0,83	0,01

**Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques néonatales des groupes traités.**

S'il existe une tendance à un âge gestationnel, un poids de naissance et APGAR moyen plus faible dans le groupe de nouveau-nés ayant été traité par IVT et qui ont nécessité secondairement du laser par rapport au groupe IVT seule, les différences de ces valeurs ne sont pas significatives au seuil de  $p=0,05$ . Le pourcentage de RCIU apparaît par ailleurs comparable entre ces 2 groupes. Le pourcentage de garçons est

par contre significativement plus élevé dans le groupe IVT suivie de laser par rapport au groupe IVT seule ( $p=0,01$ ) (**tableau 10**).

### C. Comorbidités significativement associées à la présence et la sévérité de la ROP

A partir de ces précédentes données et à l'aide d'une régression multivariée, nous avons cherché à mettre en évidence les corrélations entre les comorbidités relevées pour chaque nouveau-né et la présence d'une ROP.

La variable à expliquer était donc la présence et la sévérité de la ROP. Les variables explicatives testées étaient : l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'antécédent de RCIU, la multiparité et l'APGAR moyen à la naissance.

Pour chaque variable explicative nous avons calculé la proportion de la variance ( $R^2$ : coefficient de détermination) de la présence et sévérité de ROP qu'elle explique en utilisant une régression linéaire. Les coefficients de régression  $\beta$  indiquent de combien la valeur de notre variable dépendante (ROP et sa sévérité) augmente ou diminue en moyenne pour une augmentation de nos variables explicatives (comorbidités).

Les variables significativement associées à la présence et la gravité de ROP étaient l'âge gestationnel (faible), l'APGAR moyen (faible), le poids de naissance (faible) et le RCIU (proportion élevée). Plus les valeurs de ces variables varient dans leur sens respectif, plus la présence et sévérité de ROP augmentent.

	Coefficient $\beta$	Test statistique	IC 95%	p-value
<b>AG</b>	<b>-0,66</b>	-6,794	[-0.85, -0.47]	1,16E-11
<b>APGAR moyen</b>	<b>-0,40</b>	-2,538	[-0.70, -0.09]	0,01
<b>Multiparité</b>	-0,08	-0,804	[-0.27, 0.11]	0,42
<b>PDN</b>	<b>-0,61</b>	-6,247	[-0.8, -0.41]	4,38E-10
<b>RCIU</b>	<b>0,22</b>	2,009	[0.01, 0.43]	0,05

**Tableau 11 : Régression linéaire et coefficients de corrélation entre comorbidités néonatales et présence et sévérité de ROP.**

En analyse multivariée, l'âge gestationnel reste significativement associé à la présence de rétinopathie quand on ajuste sur le poids de naissance et le RCIU. De la même manière, l'antécédent de RCIU est significativement associé à la présence de ROP quand on ajuste sur l'âge gestationnel.

Le poids de naissance ajusté sur l'âge gestationnel et le RCIU ajusté sur l'âge gestationnel et le poids de naissance ne sont pas associés au seuil de significativité retenu à la présence d'une ROP (**tableau 12**).

Régression multiple		AG, RCIU	AG,PDN	AG, PDN, RCIU	AG, PDN, APGAR	AG, APGAR
AG	$\beta$	<b>-0,692</b>	<b>-0,475</b>	<b>-0,64</b>	-0,25	<b>-0,44</b>
	IC95%	[-0.90, -0.48]	[-0.78, -0.17]	[-1.05, -0.23]	[-0.70, 0.21]	[-0.78, -0.1]
	p-value	1,10E-10	0,002	0,002	0,28	0,01
APGAR	$\beta$				-0,229	-0,214
	IC95%				[-0.57, 0.11]	[-0.55, 0.12]
	p-value				0,18	0,21
Multiparité	$\beta$					
	IC95%					
	p-value					
PDN	$\beta$		-0,236	-0,07	-0,27	
	IC95%		[-0.54, 0.07]	[-0.52, 0.39]	[-0.69, 0.15]	
	p-value		0,13	0,78	0,21	
RCIU	$\beta$	<b>0,221</b>		0,2		
	IC95%	[0.011, 0.431]		[-0.09, 0.48]		
	p-value	0,04		0,18		

**Tableau 12 : Régression multiple et analyse multivariée de la corrélation entre comorbidités et présence et sévérité de ROP. Les corrélations significatives sont en gras.**

La « qualité » de prédiction ( $R^2$ ) de la présence et sévérité de ROP en fonction des variables analysées est exposée **tableau 13**. On note par exemple que l'âge gestationnel seul permet de prédire 43% de la variabilité de la présence et la sévérité d'une ROP et qu'associé au poids de naissance et à l'antécédent de RCIU, ils prédisent ensemble 53% de la variabilité de celles-ci.

Coefficient de détermination	R <sup>2</sup>
AG	0,43
PDN	0,37
RCIU	0,05
APGAR	0,16
Grossesse multiple	0,006
AG, PDN	0,46
AG, APGAR	0,38
AG, RCIU	0,52
AG, PDN, RCIU	0,53
AG, PDN, APGAR	0,36
AG, PDN, Grossesse multiple	0,46

**Tableau 13 : Coefficient de détermination : pourcentage de la variance de la présence et sévérité de ROP expliqué par les variables étudiées.**

### III. Suivi

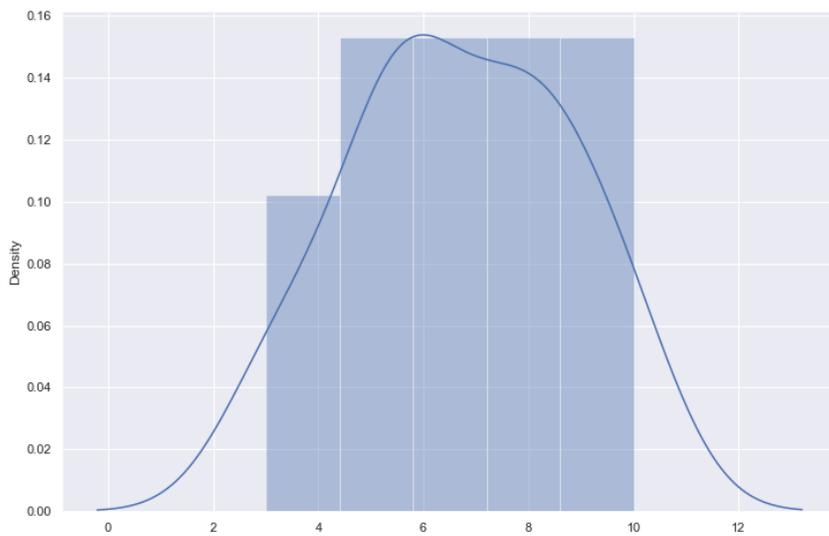
Nous disposons des données de suivi de 93 enfants à l'âge de 1 an (âge moyen 1,2 an), 76 enfants à l'âge de 3 ans (âge moyen 2,8 ans) et 39 enfants à l'âge de 5 ans (âge moyen 4,92 ans).

#### A. Nouveau-nés à risque sans ROP

##### a. Acuité visuelle inférieure à 6/10<sup>ème</sup> à l'âge de 3 ans

Nous avons analysé dans ce groupe à l'âge de 3 ans : la distribution des acuités visuelles, l'acuité visuelle moyenne ainsi que le pourcentage d'enfants qui avaient une acuité visuelle inférieure à 6/10<sup>ème</sup>.

Parmi les 56 yeux analysés l'acuité visuelle moyenne était de 6,7/10. L'acuité visuelle minimale de 3/10<sup>ème</sup>, l'acuité visuelle maximale de 10/10<sup>ème</sup>. Par ailleurs, **29 %** des enfants présentaient une **acuité inférieure strictement à 6/10<sup>ème</sup>** (histogramme 6, tableau 14).



Acuité visuelle à 3 ans	
<b>n (observations)</b>	56
<b>Moyenne</b>	6,70
<b>Ecart Type</b>	2,10
<b>Maximum</b>	10
<b>Minimum</b>	3
<b>% de patients avec AV &lt; 6</b>	29

**Tableau 14 : Acuité visuelle à 3 ans.**

**Histogramme 6 : Distribution AV à 3 ans, nouveau-nés à risque sans ROP.**

b. Bilan orthoptique et données réfractives

Parmi les 64 enfants du groupe à risque sans ROP, **17,7%** (11 enfants) présentaient un **strabisme** et **10,9%** étaient **amblyopes**.

Par ailleurs, **6,25 %** (4 enfants) des 64 enfants examinés étaient **myopes** (myopie <-0,5 sur au moins un œil). Cette myopie s'étendait de -3,08 à -0,63 dioptries (**tableau 15**).

Myopie	Nombre d'observations	Moyenne	Écart Type	Médiane	Minimum	Maximum
<b>Sphère &lt; -0.5</b>	4	-1,68	1,17	-1,5	-3,08	-0,63

**Tableau 15 : Myopie <-0,5 dans le groupe de nouveau-nés à risque sans ROP.**

## B. Nouveau-nés avec ROP non traitées : corrélation entre le stade de rétinopathie et la sphère

Dans ce groupe, nous avons tenté de déterminer la corrélation entre la gravité de la rétinopathie et la sphère moyenne au cours du suivi. Nous avons 26 yeux atteints de rétinopathie et non traités (**tableau 16**).

Pour rappel, nous avons définis 3 groupes de gravité comme suit :

- **Grave (3)** : ROP de type 1
- **Intermédiaire (2)** : ROP de type 2, stade 2 en zone II
- **Peu grave (1)** : stade 1 en zone II, ROP en zone III

Les yeux non traités de gravité 1 et 2 ne répondaient pas aux critères de traitement. Les 4 yeux non traités du groupe 3 répondaient aux critères de traitement mais le pronostic vital de ces enfants a empêché leur prise en charge thérapeutique ophtalmologique et la rétinopathie a finalement régressé spontanément.

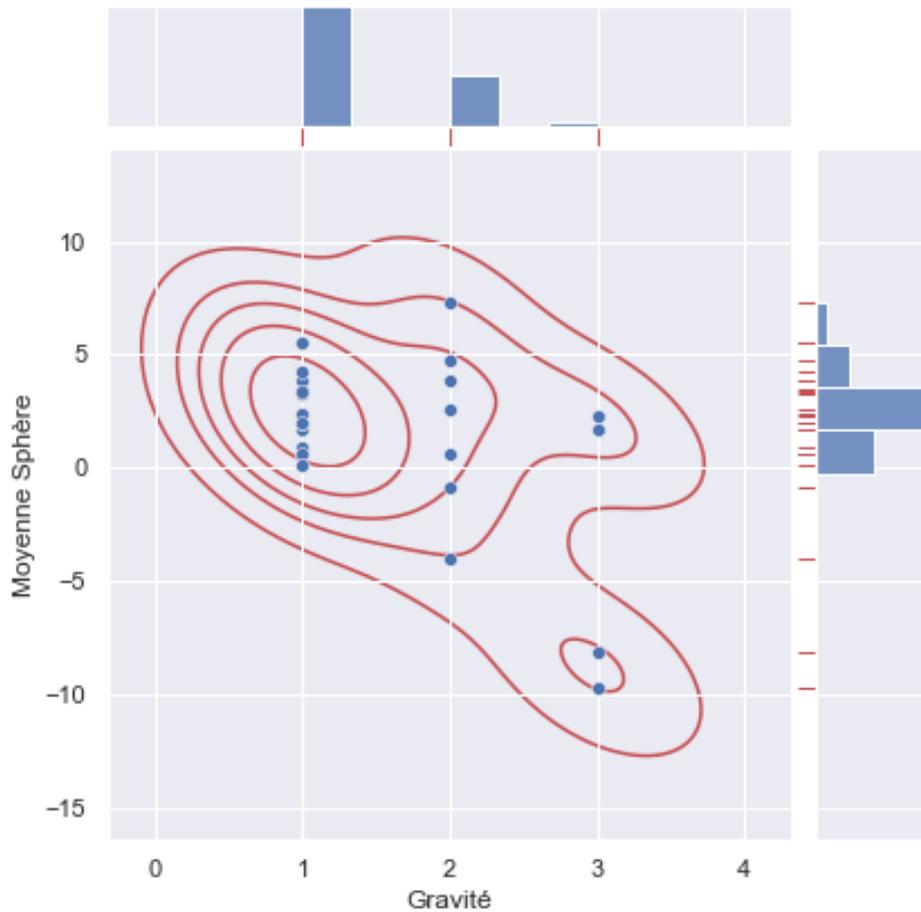
Répartition par gravité	1	2	3
Nombre observations	15	7	4
%	58	27	15

**Tableau 16 : répartition par gravité de rétinopathie dans le groupe ROP non traité.**

Il existe une corrélation linéaire significative ( $p=0,01$ ) de 50% entre la gravité de la ROP et la sphère moyenne au cours du suivi (**tableau 17**). Plus l'enfant à un stade grave de rétinopathie plus sa sphère moyenne est faible. Le nuage de point **figure 8** illustre de la même manière cette donnée. En effectuant une multirégression et en ajustant sur l'âge gestationnel et le poids de naissance, la gravité de ROP reste significativement corrélée ( $p=0,03$ ) à l'évolution négative de la sphère au cours du temps.

Corrélation linéaire	
Nombre d'observations	26
Corrélation ( $\beta$ )	-0,50
IC 95%	[-0,89 -0.12]
p-value coefficient corrélation	0,01

**Tableau 17 : Corrélation linéaire : gravité de la rétinopathie et sphère moyenne au cours du suivi.**



**Figure 8 : Nuage de point : sphère moyenne en fonction du stade de gravité de ROP : 1,2 ou 3 dans le groupe avec ROP non traitée.**

→ *Il existait une corrélation linéaire significative entre la gravité de la ROP et la sphère moyenne au cours du suivi (la sphère moyenne en fonction de la gravité de la ROP dans le groupe total est rapportée en [Annexe 3](#)).*

### C. Groupes traités : IVT par rapport à IVT puis laser

#### a. Moyenne des sphères à l'âge de 3 ans

La sphère moyenne à l'âge de 3 ans était de +0,73 dioptries dans le groupe traité par IVT puis laser et de +0,53 dioptries dans le groupe traité par IVT seule. Il n'existait pas de différence significative ( $p=0,9$ ) entre les moyennes des sphères des 2 groupes à l'âge de 3 ans (**tableau 18**).

Sphère à 3 ans	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	Différence	p-value
n	12	32		
Moyenne	0,73	0,53	0,2	0,9
Ecart type	2,13	4,21		
Minimum	-5,25	-11,25		
Maximum	2,75	7,50		

**Tableau 18 : Sphères à l'âge de 3 ans dans les groupes traités.**

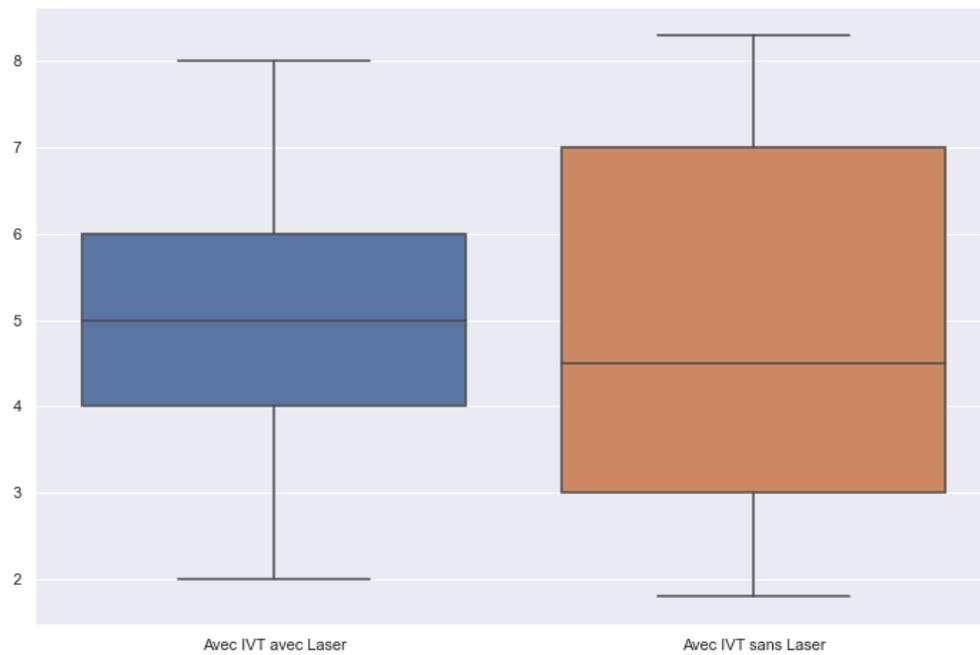
#### b. Acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 3 ans

De la même manière, il n'existait pas de différence significative entre les acuités visuelles du meilleur œil à l'âge de 3 ans pour les deux groupes (différence : 0,03/10<sup>ème</sup>, p-value : 0,98, **tableau 19**).

La boîte à moustache présentée **figure 9** met en évidence que 50% des enfants du groupe traité par IVT sans laser avaient une acuité visuelle du meilleur œil comprise entre 3 et 7/10<sup>ème</sup> et que 50% des enfants du groupe traité par IVT puis laser avaient une acuité visuelle du meilleur œil comprise entre 4 et 6/10<sup>ème</sup>.

AV/10 meilleur œil à l'âge de 3 ans	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	différence	p-value
n	5	12		
Moyenne	5	4,97	0,03	0,98
Ecart type	2,24	2,22		
Minimum	2	1,8		
Maximum	8	8,3		

**Tableau 19 : AV du meilleur œil à l'âge de 3 ans dans les groupes traités.**



**Figure 9 : Répartition des acuités visuelles du meilleur œil à l'âge de 3 ans dans les groupes traités : moustache bleue : IVT puis laser, moustache orange : IVT seule.**

→ *Il n'existait pas de différence significative entre les sphères moyennes à l'âge de 3 ans et l'acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 3 ans entre les groupes d'enfants traités par IVT et traités par IVT puis laser.*

#### D. Comparaison des groupes

##### a. Sphère

##### 1. Moyennes au cours du suivi

Les sphères moyennes des groupes traités par IVT et IVT puis laser étaient respectivement de 0,53 dioptries et 0,73 dioptries à l'âge de 3 ans et de -0,41 dioptries et 0,13 dioptries à l'âge de 5 ans. Le groupe contrôle, sans ROP, avait une sphère moyenne de 2,61 dioptries à l'âge de 3 ans et 3,74 dioptries à l'âge de 5 ans. Quant

au groupe avec ROP non traité, sa sphère moyenne était de 1,31 dioptrie à l'âge de 3 ans et 0,97 dioptrie à l'âge de 5 ans (**tableau 20**).

La significativité des différences de moyennes de sphères est illustrée sur la matrice des p-values **figure 11**. La significativité est d'autant plus grande que les p-values sont dans les couleurs chaudes.

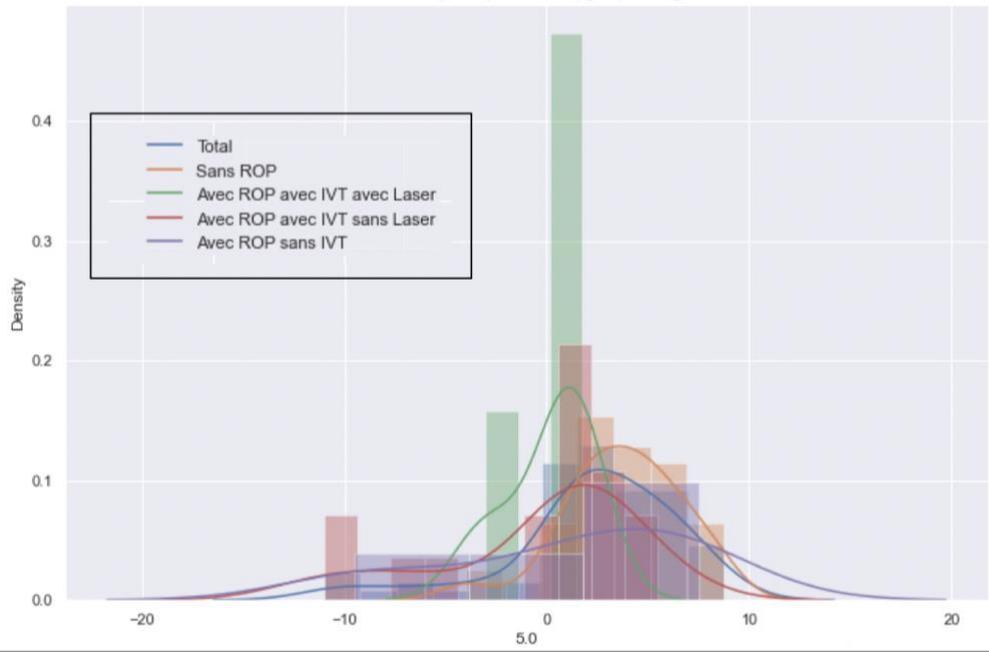
On note ainsi que :

- Il existe une différence significative de la sphère moyenne du groupe contrôle par rapport à celles des 2 groupes traités avec des  $p\text{-value} < 0,05$ . **Les groupes traités ont une sphère moyenne plus faible.**
- Il existe une **tendance à la significativité ( $p=0,068$ ) d'une différence de sphère entre le groupe contrôle et le groupe avec ROP non traitée.**
- Il n'existe par contre **pas de différence significative entre la sphère moyenne du groupe avec ROP non traitée par rapport à celles des 2 groupes traités.**

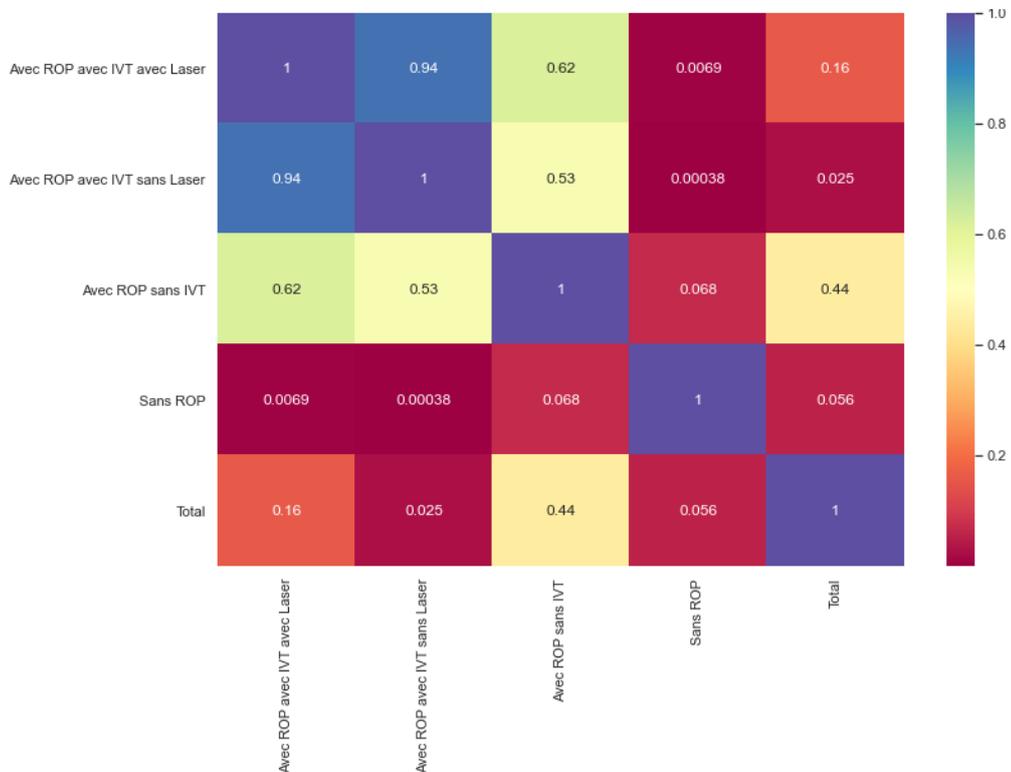
La **figure 10** illustre la distribution des sphères à l'âge de 5 ans.

	Sphère	Total	Sans ROP	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	Avec ROP sans IVT
<b>1 an</b>	n	166	97	14	34	21
	Moyenne	2,24	2,96	1,09	0,93	1,81
	Ecart-type	2,88	2,15	2	3,84	3,53
	Min	-8,5	-2,25	-4,5	-8,5	-8,25
	Max	8,75	8,75	3	7,25	6,5
<b>3 ans</b>	n	144	83	12	32	17
	Moyenne	1,84	2,61	0,73	0,53	1,31
	Ecart-type	3,44	2,62	2,13	4,21	5
	Min	-11,25	-4	-5,25	-11,25	-11,25
	Max	9,25	9,25	2,75	7,5	8
<b>5 ans</b>	n	73	43	4	17	9
	Moyenne	2,24	3,74	0,13	-0,41	0,97
	Ecart-type	4,29	2,89	2,15	4,96	6,31
	Min	-11	-4	-3	-11	-9,5
	Max	8,75	8,75	1,75	5,5	7,5

**Tableau 20 : Sphères au cours du suivi des groupes d'étude : moyenne, écart-type, minimum et maximum.**



**Figure 10 : Distribution des sphères pour les 5 groupes à l'âge de 5 ans.**



**Figure 11 : Matrice des p-values de la significativité de la différence des sphères moyennes des différents groupes.**

→ Il existe une sphère moyenne plus faible dans les groupes traités par rapport au groupe n'ayant pas présenté de rétinopathie.

→ Il n'existe par contre pas de différence significative entre les sphères moyennes des groupes traités et celle du groupe avec ROP non traitée.

## 2. Myopie

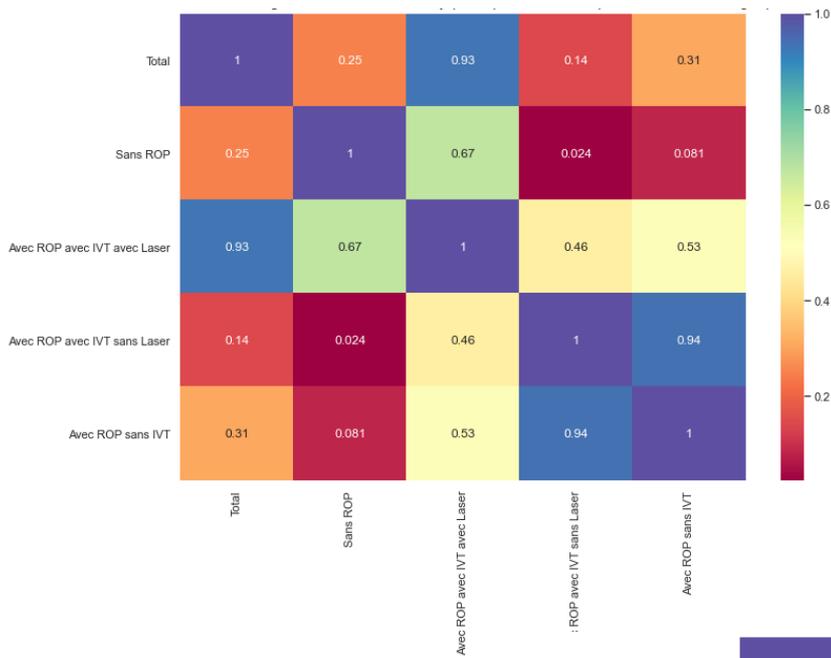
On note une proportion plus importante de myopies supérieures à 0,5 dioptrie dans le groupe traité par IVT seule par rapport au groupe contrôle sans ROP. Pour les myopies supérieures à 3 dioptries et supérieures à 6 dioptries, le groupe traité par IVT seule et le groupe avec ROP non traitée ont une proportion statistiquement plus importante par rapport au groupe contrôle. On remarque sur les matrices de p-values que la différence de proportion est d'autant plus significative que le degré de myopie est important (**tableau 21, figure 12,13 et 14**).

Quand on analyse la répartition des degrés de myopies par groupe (**figure 15**), on constate que :

- **Le groupe sans ROP a une prédominance de myopies les plus faibles** (entre 0,5 et 3 dioptries).
- **Le groupe avec ROP non traitée a une prédominance de myopies fortes.**
- Les enfants du groupe traité par IVT puis laser sont tous myopes entre 3 et 6 dioptries.
- Les enfants du groupe traité par IVT seule sont répartis de façon plus homogène entre les différents degrés de myopies.

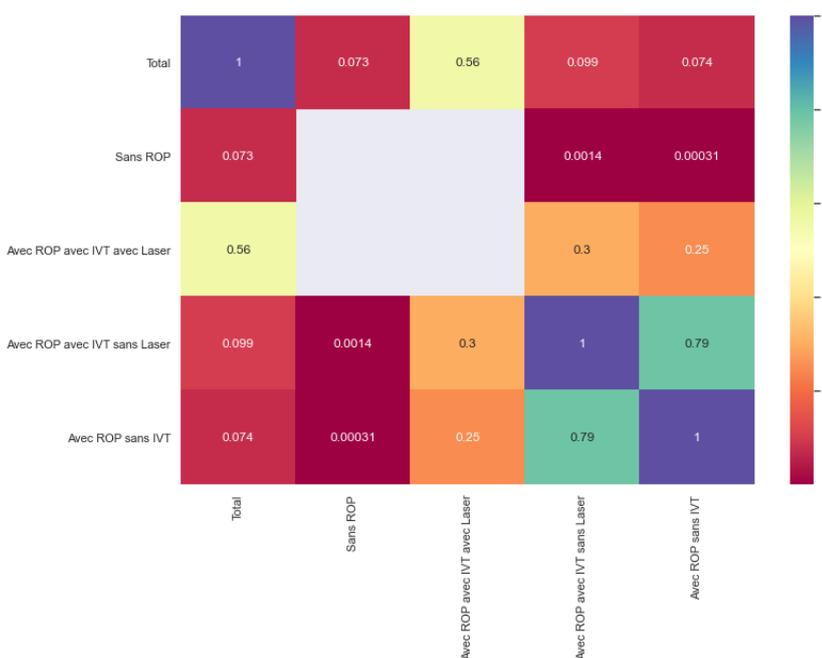
Myopies (dioptrie)	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	ROP sans IVT	Sans ROP	Total
n	14	40	21	131	206
% > 0.5	0,07	0,15	0,14	0,05	0,08
% > 3.0	0,07	0,13	0,10	0,02	0,05
% > 6.0	0	0,075	0,10	0	0,02

**Tableau 21 : Répartition par groupe des degrés de myopies en pourcentages.**

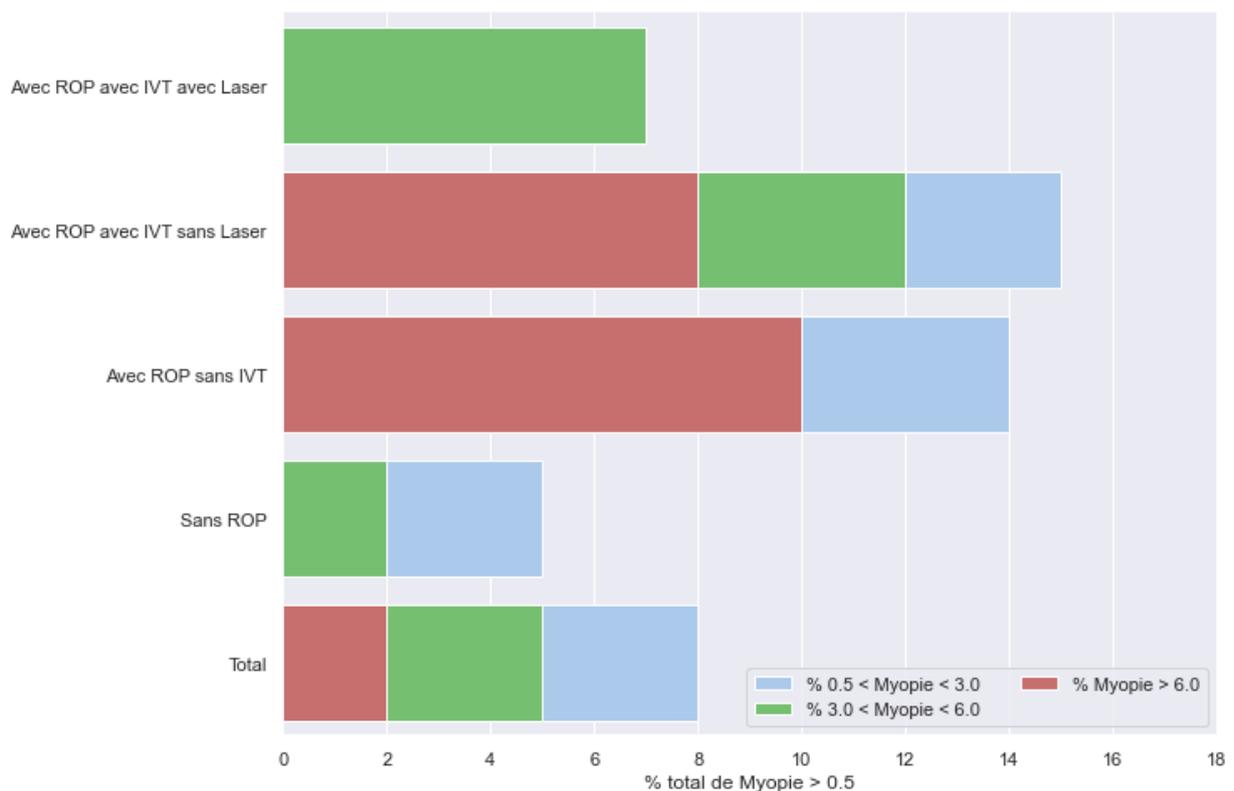


**Figure 12 : Matrice des p-values des différences de proportion de myopies supérieures à 0,5 dioptrie entre les groupes**

**Figure 13 : Matrice des p-values des différences de proportion de myopies supérieures à 3 dioptries entre les groupes**



**Figure 14 : Matrice des p-values des différences de proportion de myopies supérieures à 6 dioptries entre les groupes**



**Figure 15 : Répartition par groupe des degrés de myopies.**

- ➔ *Il existe une proportion plus importante de myopies, d'autant plus qu'elles sont élevées, dans les groupes traités par IVT seule et avec ROP non traitées par rapport au groupe sans ROP.*
- ➔ *La proportion de myopies inférieures à 6 dioptries (-0,5 à -6 dioptries) était équivalente entre les groupes traités par IVT seule, traités par IVT puis laser et avec ROP non traitées.*
- ➔ *Il n'existait pas de myopies fortes dans les groupes sans ROP et avec ROP traitées par IVT puis laser.*

### b. Cylindre

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les cylindres moyens pour les différents groupes aux âges de 1 an, 3 et 5 ans (**tableau 22**).

Cylindre moyen	Total	Sans ROP	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	Avec ROP sans IVT
<b>1 an</b>	-0,97	-0,88	-1,23	-1,10	-0,88
<b>3 ans</b>	-0,86	-0,80	-0,90	-0,98	-0,94
<b>5 ans</b>	-0,98	-0,99	-1,38	-0,85	-0,94

**Tableau 22 : Cylindres moyens aux âges de 1, 3 et 5 ans des différents groupes.**

### c. Strabisme

Dans le groupe traité par IVT seule, 36% des enfants présentaient un strabisme. La moitié de ces strabismes étaient convergents, l'autre moitié divergents.

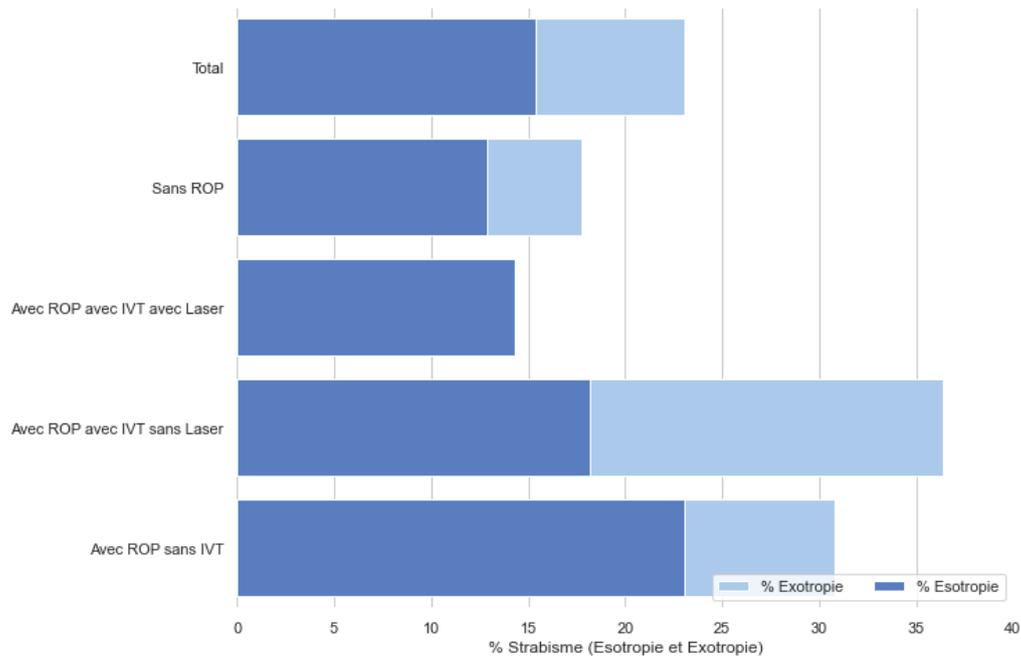
Dans le groupe traité par IVT puis laser, 100% des strabismes étaient des esotropies.

Dans le groupe avec ROP non traitée, on note 31% de strabismes dont 75% d'esotropies (**tableau 23, figure 16**).

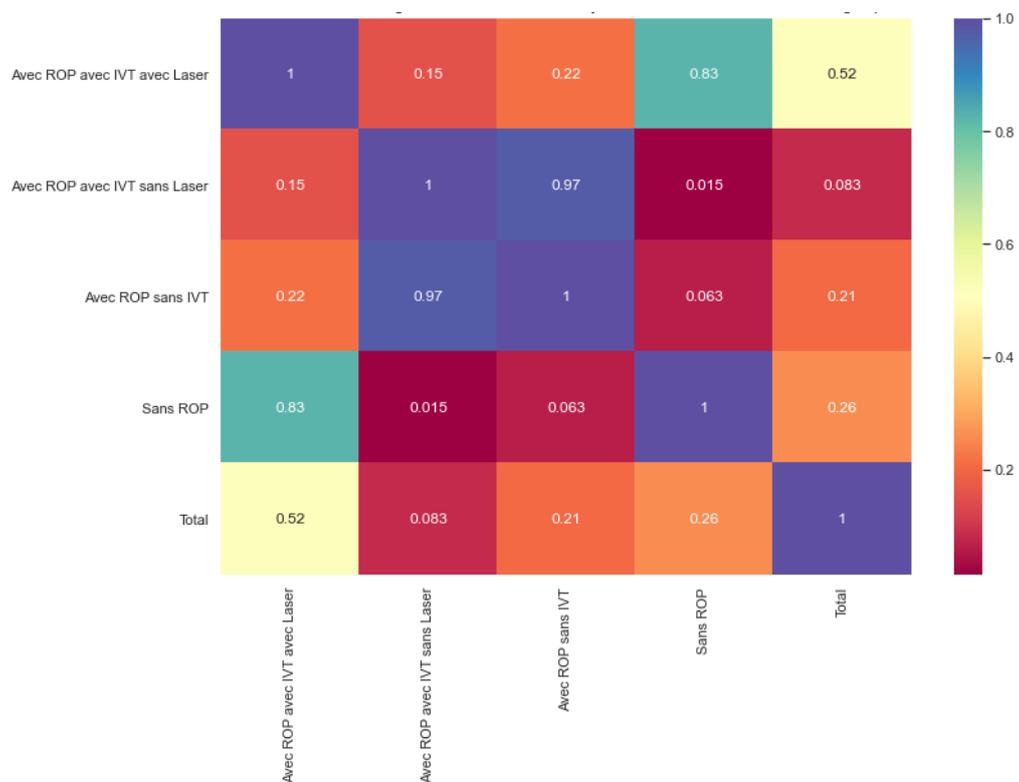
Par rapport au groupe contrôle sain, il existait une proportion significativement plus importante de strabismes dans le groupe avec ROP traitée par IVT seule ( $p=0,015$ , **figure 17**). Le groupe avec ROP non traitée semble également présenter ( $p=0,063$ ) une proportion plus importante que le groupe contrôle sain.

Strabisme	Total	Sans ROP	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	ROP sans IVT
<b>Nombre d'observations</b>	104	62	7	22	13
<b>% strabisme</b>	<b>0,23</b>	<b>0,18</b>	<b>0,14</b>	<b>0,36</b>	<b>0,31</b>
<b>% strabisme Esotropie</b>	0,67	0,73	1	0,5	0,75
<b>% strabisme Exotropie</b>	0,33	0,27	0	0,5	0,25

**Tableau 23 : Proportions de strabismes dans les différents groupes, répartition entre eso- et exotropies.**



**Figure 16 : Strabisme : répartition entre eso- et exotropies entre les différents groupes.**



**Figure 17 : Matrice des p-values des différences de proportions de strabismes entre les groupes.**

d. Acuité visuelle, amblyopie et correction optique

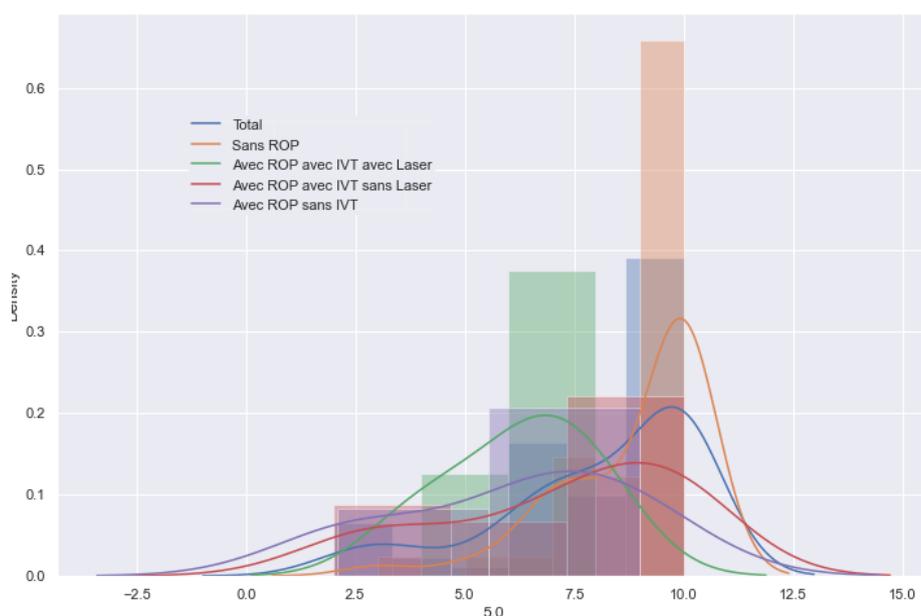
1. Acuité visuelle moyenne

**L'acuité visuelle moyenne au cours du suivi était significativement plus faible pour les groupes traités par rapport au groupe contrôle sans ROP.** En effet, les p-values respectives des différences d'acuités visuelles moyennes du groupe traité par IVT seule (AV 3 et 5 ans : 4,73 et 7,24/10<sup>ème</sup>) et du groupe traité par IVT puis laser (AV 3 et 5 ans : 4,4 et 6,25/10<sup>ème</sup>) par rapport au groupe contrôle sain (AV 3 et 5 ans : 6,74 et 8,87/10<sup>ème</sup>) étaient de  $p=1,3 \times 10^{-0,4}$  et  $p=6,9 \times 10^{-0,5}$  (**tableau 24, figure 19**)

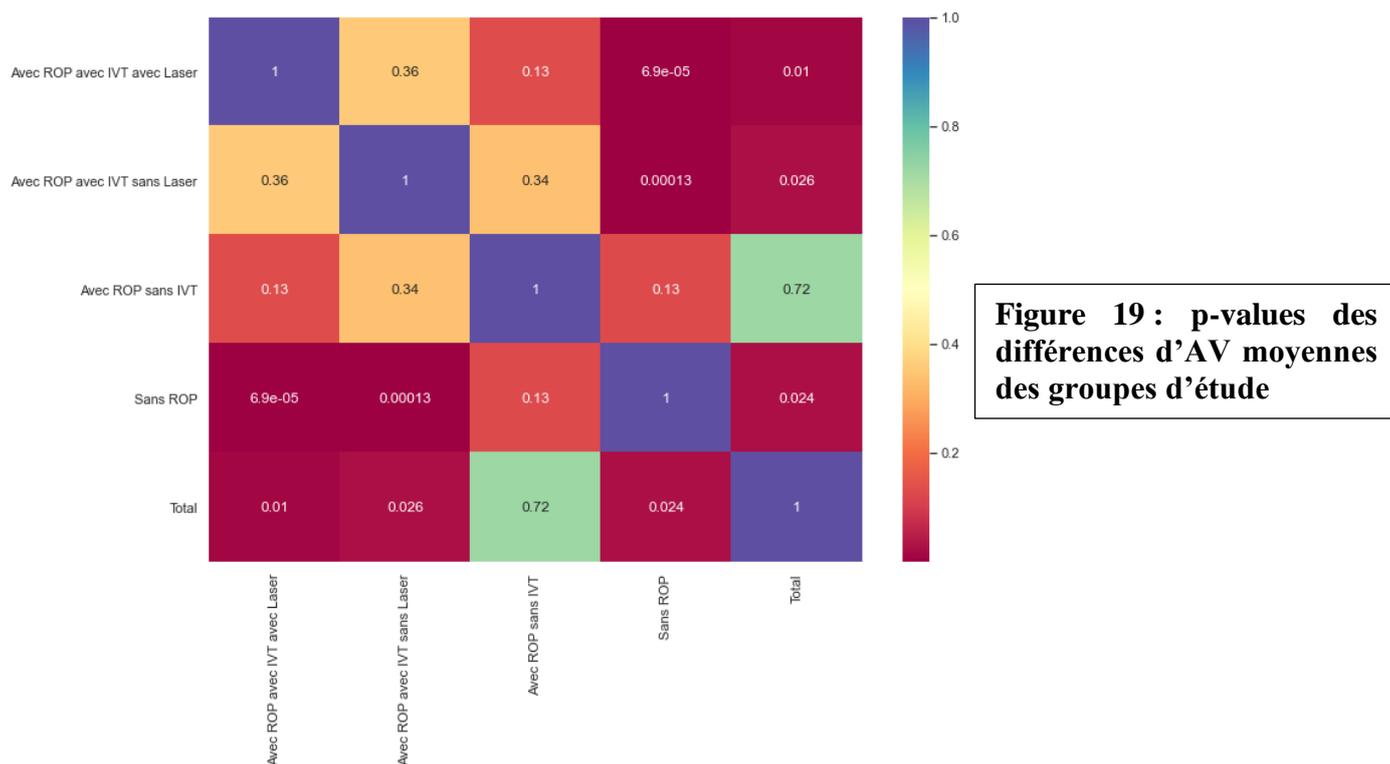
La distribution des acuités visuelles moyennes à l'âge de 5 ans des différents groupes est illustrée **figure 18**.

AV/10-Groupe	Total		ROP -		ROP + IVT -		ROP IVT + laser +		ROP IVT + laser -	
Age (année)	3	5	3	5	3	5	3	5	3	5
n	101	69	61	41	9	7	10	4	21	17
Moyenne	6,04	8,04	6,74	8,87	6,1	6,16	4,4	6,25	4,73	7,24
Écart type	2,5	2,32	2,17	1,69	3,48	2,71	2,17	1,71	2,34	2,77
Min	0,5	2	2	3	0,5	2,1	2	4	1	2
Max	10	10	10	10	10	9	8	8	8,3	10

**Tableau 24 : Acuités visuelles des différents groupes à aux âges de 3 et 5 ans.**



**Figure 18 : Distribution de l'acuité visuelle moyenne à l'âge de 5 ans dans les différents groupes.**



**Figure 19 : p-values des différences d'AV moyennes des groupes d'étude**

## 2. Acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 3 et 5 ans

**A l'âge de 3 ans, l'acuité visuelle moyenne du meilleur œil du groupe traité par IVT seule était significativement plus faible que celle du groupe contrôle sans ROP avec une p-value de 0,013. Il n'existait pas de différence significative d'acuité visuelle du meilleur œil à 3 ans entre les autres groupes (tableau 25).**

AV meilleur œil à l'âge de 3 ans	n	Moyenne	Ecart type	Min	Max
<b>Total</b>	54	6,26	2,37	1,8	10
<b>Sans ROP</b>	28	<b>6,87</b>	2,06	3	10
<b>ROP IVT + Laser +</b>	5	5	2,24	2	8
<b>ROP IVT + Laser -</b>	12	<b>4,97</b>	2,22	1,8	8,3
<b>Avec ROP sans IVT</b>	8	6,93	3,05	2	10

**Tableau 25 : Acuités visuelles du meilleur œil à l'âge de 3 ans.**

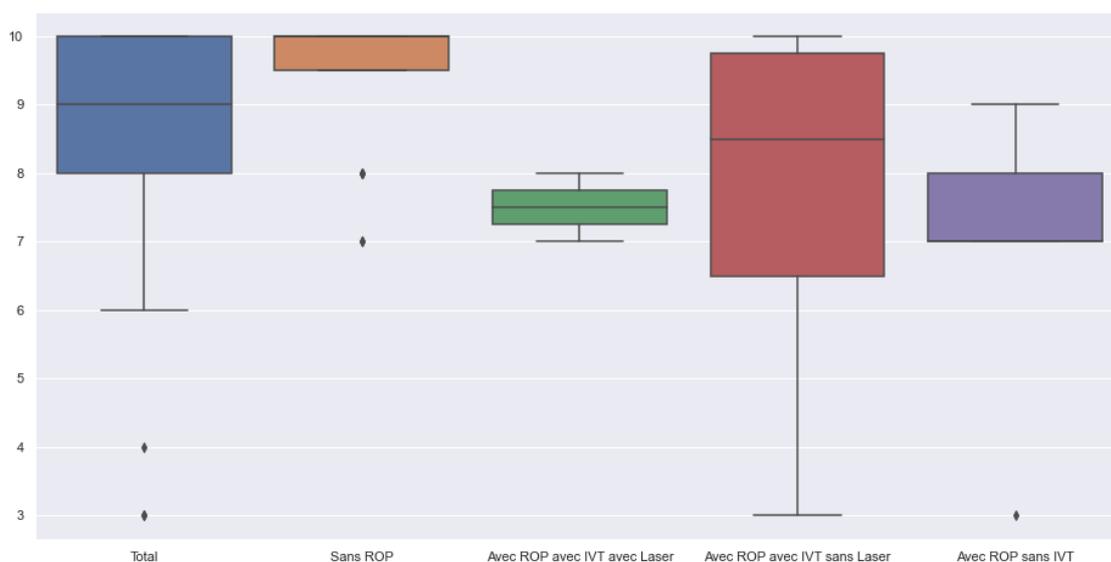
**A l'âge de 5 ans, on note par contre que les groupes d'enfants traités par IVT seule, par IVT puis laser et le groupe atteint de rétinopathie non traitée ont une acuité visuelle moyenne du meilleur œil significativement plus petite que**

celle du groupe contrôle sans ROP. Les différences respectives sont de 1,9/10<sup>ème</sup>, 1,7/10<sup>ème</sup> et 2,6/10<sup>ème</sup> (tableaux 26,27, figure 21).

On note une médiane des meilleures acuités plus élevée dans le groupe traité par IVT seule (8,5/10<sup>ème</sup>) par rapport aux autres groupes traité par IVT puis laser (7,5/10<sup>ème</sup>) et au groupe avec ROP non traitée (7,5/10<sup>ème</sup>) (figure 20).

AV meilleur œil à 5 ans	n	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
<b>Total</b>	37	8,49	1,98	3	10
<b>Sans ROP</b>	20	9,4	1,10	7	10
<b>ROP IVT + Laser +</b>	2	7,5	0,71	7	8
<b>ROP IVT + Laser -</b>	10	7,7	2,54	3	10
<b>Avec ROP sans IVT</b>	5	6,8	2,28	3	9

**Tableau 26 : Acuité visuelle moyenne du meilleur œil à l'âge de 5 ans.**



**Figure 20 : Graphique en moustaches : répartition des acuités visuelles du meilleur œil à l'âge de 5 ans par groupe. Premier et troisième quartiles, médianes, min, max.**

Différence AV meilleur œil 5 ans	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	ROP sans IVT	Sans ROP	Total
<b>ROP IVT + Laser +</b>	0	0,2	-1	1,9	1
<b>ROP IVT + Laser -</b>	-0,2	0	-1,2	1,7	0,8
<b>ROP sans IVT</b>	1	1,2	0	2,9	2
<b>Sans ROP</b>	-1,9	-1,7	-2,6	0	-0,9
<b>Total</b>	-1	-0,8	-2	0,9	0

**Tableau 27 : Différence d'acuités visuelles moyennes du meilleur œil à l'âge de 5 ans. AV groupe vertical – AV groupe horizontal.**



**Figure 21 : p-values des différences des acuités visuelles du meilleur œil à l'âge de 5 ans entre les groupes.**

### 3. Amblyopie

**Nous avons exclu de l'analyse les yeux présentant une amblyopie organique.** Dans notre population les 5 yeux qui présentaient : un ptosis congénital, une taie cornéenne ainsi qu'une opacification capsulaire d'implant n'ont pas été analysés. Deux enfants présentant respectivement une cécité corticale et une atrophie optique séquelle d'HTIC ont par ailleurs été exclus de l'analyse.

Il n'existait **pas de différence significative de proportion d'enfants amblyopes entre les différents groupes par rapport au groupe contrôle (tableau 28).**

Amblyopie	Total	Sans ROP	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	ROP sans IVT
<b>n</b>	112	64	8	26	14
<b>% Amblyopie</b>	<b>0,14</b>	<b>0,11</b>	<b>0,13</b>	<b>0,23</b>	<b>0,14</b>
<b>% avec Anisométrie</b>	<b>0,56</b>	0,29	1	0,67	1
<b>% sans Anisométrie</b>	<b>0,44</b>	0,71	0	0,33	0
<b>p-value différence % amblyopie /sans ROP</b>	0,53	1	0,9	0,14	0,73

**Tableau 28 : Amblyopie dans les différents groupes et proportions d'anisométries parmi les enfants amblyopes.**

Parmi les enfants amblyopes, 56% présentaient une anisométrie supérieure à 1 dioptrie entre les deux yeux (**tableau 28**).

Quand on analyse les 44% d'enfants amblyopes qui n'étaient pas anisométriques, 100% de ceux-ci avaient un strabisme. Par ailleurs, dans ce groupe, la sphère moyenne était significativement plus élevée par rapport au reste de la population. En effet, la différence de sphère moyenne était de 2,34 dioptries (**tableau 29**).

Amblyopie sans anisométrie/Reste de la population		Sphère (dioptrie)	Strabisme (%)
n	Amblyopie sans anisométrie	7	7
	Reste de la population	98	97
moyenne	Amblyopie sans anisométrie	<b>4,33</b>	1,0
	Reste de la population	<b>1,99</b>	0,18
Différence		<b>2,34</b>	0,82
p-value significativité différence		0,03	1,26 <sup>E-07</sup>

**Tableau 29 : Amblyopie sans anisométrie : comparaison de la sphère moyenne et de la proportion de strabisme par rapport au reste de la population.**

#### 4. Correction optique

Il existait une proportion de port de correction optique plus importante dans le groupe atteint de rétinopathie mais non traité par rapport au groupe contrôle. Les différences de proportions n'étaient pas différentes dans les autres groupes (**tableau 30**).

Correction optique	Total	Sans ROP	ROP IVT + Laser +	ROP IVT + Laser -	ROP sans IVT
n	104	63	6	22	13
%	0,47	<b>0,38</b>	0,50	0,59	<b>0,69</b>
p-value différence/sans ROP	0,26	1	0,57	0,09	0,04

**Tableau 30 : Proportions de port de correction optique dans les groupes et comparaison par rapport au groupe sans ROP.**

#### e. Nystagmus

Il existe une proportion de nystagmus plus importante dans le groupe traité par IVT seule par rapport au groupe contrôle ( $p=0,02$ ) (**tableau 31**).

Nystagmus	Total	Sans ROP	ROP + IVT + Laser +	ROP + IVT + Laser -	ROP sans IVT
n	102	60	7	22	13
% Nystagmus	0,07	<b>0,03</b>	0	<b>0,18</b>	0,08
p-value différence/sans ROP	0,35	1	0,63	0,02	0,48

**Tableau 31 : Proportions de nystagmus dans les groupes et différences par rapport au groupe sans ROP.**

#### E. Évolution en cas de prise en charge différente entre les deux yeux

On remarque qu'en cas de traitement d'un œil et rétinopathie non traitée de l'autre œil, l'œil non traité a une sphère moyenne plus faible : 2,57 dioptries dans le groupe traité contre 1,14 dioptries dans le groupe non traité. Par ailleurs, lorsqu'il existe un strabisme ou une amblyopie, l'œil atteint est dans tous les cas l'œil non traité (**tableau 32**). Nous avons ainsi un enfant amblyope de son œil non traité, un enfant exotrope de son œil non traité et un autre enfant dont l'œil non traité était esotrope.

Œil	Sphère (dioptrie)		Cylindre (dioptrie)		Esotropie (%)		Exotropie (%)		Amblyopie (%)	
	traité	non traité	traité	non traité	traité	non traité	traité	non traité	traité	non traité
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Moyenne/%	<b>2,57</b>	<b>1,14</b>	-0,93	-1,09	0	0,20	0	0,20	0	0,20
Écart-Type	1,90	3,25	0,91	1,12	0	0,45	0	0,45	0	0,45
Min	0	-4	-2,33	-2,92						
Max	5,38	4,75	0	0						

**Tableau 32 : Moyennes des données réfractives et proportions de strabismes et amblyopies chez les enfants ayant eu un œil traité et l'autre non.**

Les données de sphère et de stade de ROP des 5 enfants ayant eu un œil traité et l'autre non sont rapportées **tableau 33**.

Enfant	Sphère moyenne		Différence traité – non traité	Stade rétinopathie	
	Œil traité	Œil non traité		Œil traité	Œil non traité
<b>1</b>	0	0,63	-0,63	3 préplus zone II	2 moins zone II
<b>2</b>	2,38	1,75	0,63	2 plus zone II	2 moins zone III
<b>3</b>	2,5	-4	6,5	3 préplus zone II	2 préplus zone II
<b>4</b>	2,58	2,58	0	3 plus zone II	2 moins zone II
<b>5</b>	5,38	4,75	0,63	2-3 préplus zone II	2 zone II

**Tableau 33 : Données de sphères et stades de ROP chez les enfants ayant eu un œil traité et l'autre non.**

## F. Corrélation entre la présence d'un stade vasculaire pré-plus ou plus et l'évolution de la sphère

Nous avons coté 1 le stade vasculaire plus, 0,5 le stade vasculaire pré-plus et 0 lorsqu'il était absent. Nous avons ainsi calculé le stade vasculaire moyen (Stade Vasc) par groupe :  $(1 \times \text{nombre de stades plus} + 0,5 \times \text{nombre de stade pré-plus}) / \text{nombre d'yeux dans le groupe}$ .

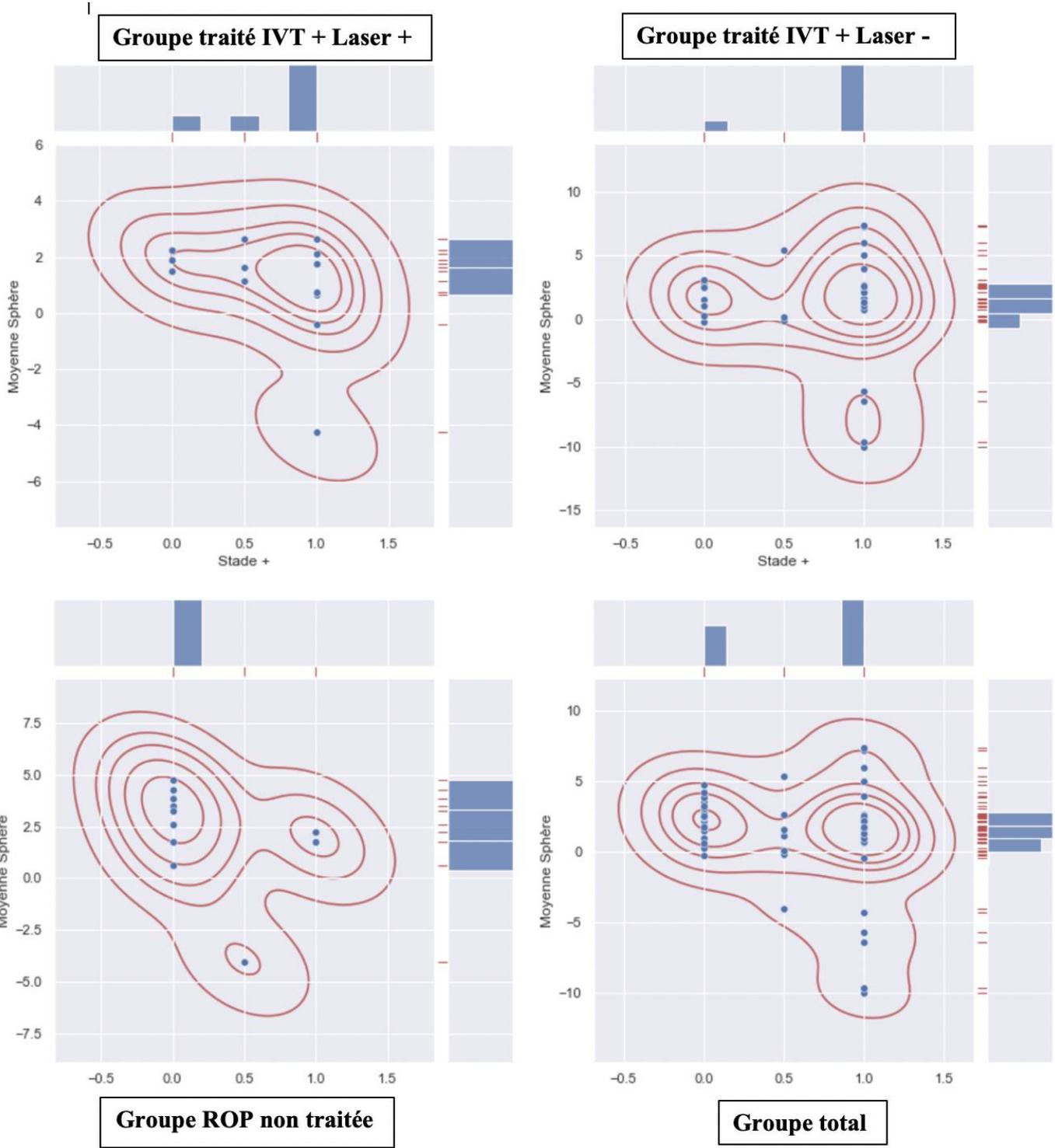
La sphère de l'œil analysé était la moyenne des sphères recueillies lors des examens de suivi disponibles (1 et/ou 3 et/ou 5 ans).

		n	Moyenne	Écart Type	Médiane	Minimum	Maximum
Total	Stades Vasc moyen	61	0,62	0,45	1	0	1
	Sphère tous stades	61	1,30	3,22	1,67	-10	7,38
	Sphère Stade 1	34	<b>0,85</b>	3,93	1,5	<b>-10</b>	7,38
	Sphère Stade 0,5	8	0,84	2,67	0,63	<b>-4</b>	5,38
	Sphère Stade 0	19	<b>2,29</b>	1,35	2,5	-0,25	4,75
ROP non traitée	Stades Vasc moyen	11	0,23	0,41	0	0	1
	Sphère tous stades	11	1,07	1,75	1,56	-4,25	2,63
	Sphère Stade 1	8	<b>0,50</b>	2,15	0,75	<b>-4,25</b>	2,63
	Sphère Stade 0,5	2	1,79	0,76	1,63	1,13	2,63
	Sphère Stade 0	1	<b>1,88</b>	0,38	1,88	1,50	2,25
ROP IVT + laser –	Stades Vasc moyen	36	0,72	0,42	1	0	1
	Sphère tous stades	36	1,10	3,82	1,44	-10	7,38
	Sphère Stade 1	24	<b>0,88</b>	4,54	1,50	<b>-10</b>	7,38
	Sphère Stade 0,5	8	1,67	1,24	2	-0,25	3,08
	Sphère Stade 0	4	<b>1,34</b>	2,69	0,06	-0,13	5,38
ROP IVT + laser +	Stades Vasc moyen	14	0,68	0,42	1	0	1
	Sphère tous stade	14	1,07	1,75	1,56	-4,25	2,63
	Sphère Stade 1	8	<b>0,5</b>	2,15	0,75	<b>-4,25</b>	2,63
	Sphère Stade 0,5	3	1,79	0,67	1,63	1,23	2,63
	Sphère Stade 0	3	<b>1,88</b>	0,38	1,88	1,5	2,25

**Tableau 34 : Stade vasculaire moyen par groupe et sphère moyenne par groupe en fonction du stade vasculaire. Sphères médianes, minimales et maximales.**

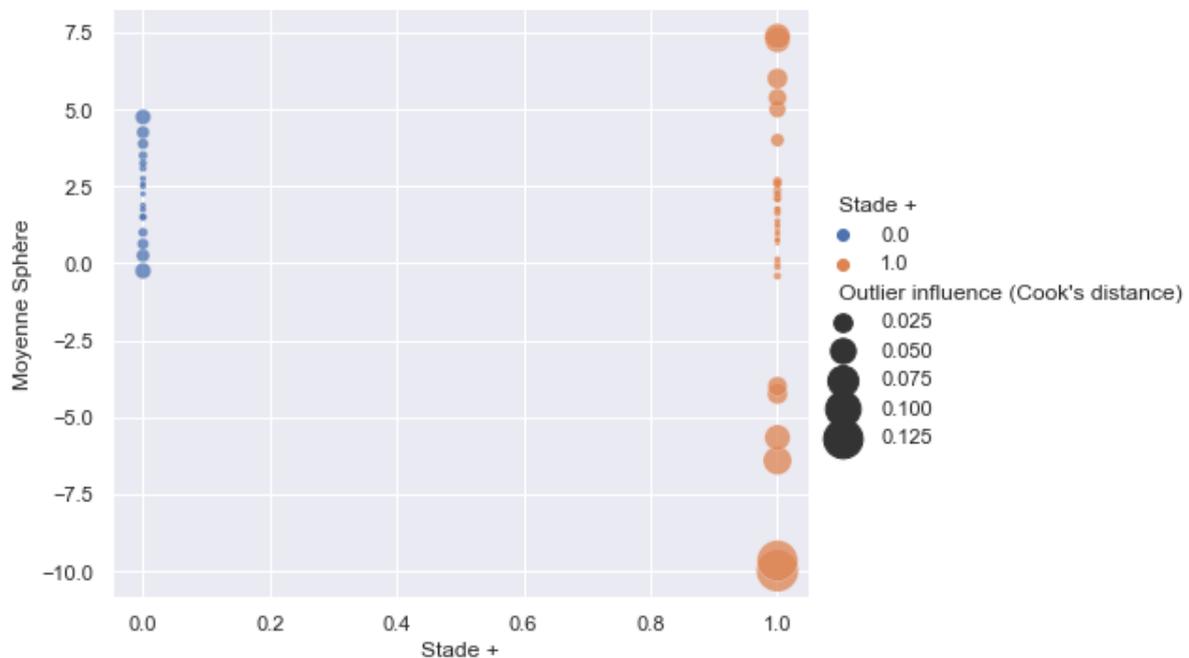
On constate que les sphères moyennes sont plus faibles dans chaque groupe en cas de stade vasculaire plus par rapport au stade 0. Nous n'avons cependant **pas mis en évidence de corrélation linéaire significative entre le stade vasculaire élevé et une sphère plus faible** (coefficient  $\beta = -0,21$ , IC95% [-0.46, 0.042]).

Quand on analyse les sphères moyennes maximales par groupe, on note par contre que les myopies fortes apparaissent uniquement en cas d'existence d'un stade vasculaire pré-plus ou plus et pour tous les groupes (**tableau 34, figure 22**).



**Figure 22 : Nuages de points : Pour chaque groupe : répartition des yeux selon leurs sphères moyennes et leurs stades vasculaires nul (0), pré-plus (0,5) ou plus (1) au cours du suivi.**

Nous avons regroupé les stades pré-plus et plus (stade pré-plus ou plus = stade « + ») et analysé à l'aide de la distance de Cook à quel point ces données s'écartaient de la moyenne (« outliers »). La **figure 23** met en évidence pour le stade « + » la présence d'outliers significatifs (grande distance de Cook). **Ces fortes myopies étaient donc bien des données extrêmes par rapport au nuage de points.**



**Figure 23 : Distance de Cook : « Outliers » en dehors du nuage de points dans le groupe 1 (stade vasculaire « + ») avec sphères très négatives.**

Afin d'évaluer si la présence de ces données « extrêmes » (« outliers ») était significative, nous avons effectué un test d'égalité des variances de Bartlett. Celui-ci était très significatif statistiquement ( $p=2,3 \times 10^{-5}$ ). Ainsi, en cas de **stade pré-plus ou plus** il existe une **probabilité significative que certains enfants présentent une myopie très au-delà de la myopie moyenne du groupe (tableau 35).**

Sphère	n	Moyenne	Écart type	Variance
Stade vasculaire 0	19	2,29	1,35	1,81
Stades vasculaires 0,5 ou 1	42	0,85	3,70	13,67
Différence variance Sphère				11,86
p-value différence variance				0,000023

**Tableau 35 : Test d'égalité des variances de Bartlett dans le groupe total. Comparaison des variances entre le groupe vasculaire 0 et les groupes avec stades vasculaires 0,5 ou 1.**

## DISCUSSION

### I. Caractéristiques de la population étudiée

Les premiers résultats de notre étude confortent le fait que notre cohorte était bien représentative d'une population de nouveau-nés à risque de ROP. On retrouve en effet, de manière significative, chez les enfants présentant une ROP, un âge gestationnel plus jeune, un poids de naissance plus petit, un antécédent de RCIU plus fréquent par rapport au groupe sain. Par ailleurs, une donnée intéressante de notre étude est que l'APGAR<sup>1</sup> moyen (moyenne du score à 1, 5 et 10 minutes) était significativement plus faible chez les nouveau-nés atteints de rétinopathie. En effet, le score reflète les fonctions respiratoire et circulatoire du nouveau-né et on peut supposer que les nouveau-nés avec faibles scores sont plus fragiles sur le plan de l'oxygénation. Ils nécessitent souvent une prise en charge ventilatoire secondaire plus lourde qui contribue à l'hyperoxie relative, facteur de risque majeur de ROP (7).

Dans les groupes traités, on note qu'il existe une tendance à un âge gestationnel et un poids de naissance plus faible dans le groupe qui a nécessité secondairement à l'IVT une prise en charge complémentaire par laser. Par ailleurs, on remarque une proportion plus importante de RCIU dans le groupe traité par IVT suivie de laser par rapport au groupe ayant reçu une injection intravitréenne seule. Ces différences n'ont cependant pas été significatives au seuil de  $p=5\%$ . On constate une proportion de garçons significativement plus importante dans le groupe traité ayant eu un échec de l'IVT seule.

Les résultats de la multirégression soulignent l'importance de ces facteurs de risque. On note ainsi que la connaissance de l'âge gestationnel, du poids de naissance et de l'antécédent de RCIU permet de prédire 53% de la variabilité de la présence et sévérité de la ROP. Par ailleurs, l'antécédent de RCIU ajusté sur l'âge gestationnel et

le poids de naissance semble bien représenter un facteur de risque indépendant de ROP même si les données ont manqué de significativité pour le démontrer ( $p=0,18$ ).

## II. Groupe des nouveau-nés à risque sans ROP

Dans le groupe de nouveau-nés à risque sans rétinopathie, 29% des enfants présentaient à l'âge de 3 ans une acuité visuelle inférieure à 6/10<sup>ème</sup>, acuité que nous avons considérée comme minimale pour l'âge. Dans la littérature, Holmström retrouve, à 3 ans et demi, une incidence de 34% d'acuités visuelles inférieures à 7/10<sup>ème</sup> chez 128 enfants ne présentant pas de ROP, comparativement à 6% dans le groupe contrôle d'enfants de mêmes âges nés à terme.

Par ailleurs, Holmström rapporte dans sa série 5,9% de strabisme chez les prématurés sans rétinopathie contre 3% chez les enfants nés à terme (46). De la même manière, dans l'étude de Gallo, 9,9% des enfants nés prématurés ont un strabisme contre 2,1% chez les enfants nés à terme (47). Nous retrouvons dans notre étude 17,7% de strabisme et 10,9% d'amblyopie chez ces enfants nés prématurément et qui n'ont pas développé de rétinopathie. Il est possible que le taux de strabisme ait été surestimé car les enfants suivis en milieu hospitalier ont probablement plus d'atteintes ophtalmologiques que des enfants nés prématurés, de mêmes âges, et suivis en ville. Cependant, on peut souligner que ces enfants ont un risque conséquent d'avoir un moins bon développement visuel par rapport à des enfants nés à terme et nécessitent une surveillance ophtalmologique rapprochée.

Dans notre étude, à l'âge de 3 ans, 6,25% des enfants de ce groupe étaient myopes. La myopie s'étendait de -3,08 dioptries à -0,63 dioptries. Une incidence accrue de myopie faible est retrouvée en l'absence de rétinopathie, dans de nombreuses études historiques, avec des pourcentage variant de 4,3% à 15,9% (45). Dans l'étude de Gallo, sur 528 enfants nés prématurés, 33 sont myopes (6,3%) alors

que dans le groupe des 1047 enfants nés à terme, seuls 18 enfants sont myopes (1,8%). Nos résultats concordent donc bien avec cette incidence accrue de myopies faibles en cas de prématurité.

### III. Groupe des nouveau-nés avec ROP non traitées

Nous avons mis en évidence une corrélation linéaire significative entre la gravité de la rétinopathie initiale et la sphère moyenne au cours du temps. Nous avons ainsi analysé le groupe d'enfants ayant présenté une rétinopathie et n'ayant pas reçu de traitement. Cela permettait d'éliminer le fait que le traitement soit responsable de l'évolution réfractive. En fonction de la gravité de sa rétinopathie, que nous avons reparti en 3 grades, nous avons regardé l'influence de celle-ci sur la sphère moyenne. On note en effet que plus l'enfant a une rétinopathie initiale grave plus sa sphère moyenne est faible au cours du suivi.

Nous avons conforté ce résultat en effectuant une multirégression et en ajustant sur l'âge gestationnel et le poids de naissance dans les groupes de gravités différentes. La gravité de la ROP restait significativement associée à une sphère moyenne plus faible quand on ajustait sur ces variables. Nous avons analysé ce résultat dans le groupe total, incluant donc les enfants n'ayant pas présenté de rétinopathie (gravité 0), et ceux-ci présentaient en effet les sphères les plus élevées (**Annexe 3**).

### IV. Groupes d'enfants traités

L'étude ETROP (Early Treatment for ROP Study) (27) avait rapporté que la présence d'une rétinopathie sévère était un facteur de risque de myopie forte, mais que l'incidence de la myopie était d'autant plus importante qu'un traitement avait été

réalisé par laser. Cette modalité thérapeutique avait supplanté le traitement initial par cryothérapie, lui-même inducteur de myopies encore plus fréquentes et plus sévères.

Dans l'étude de Roohipoor de 2016 (série de 150 yeux), on retrouve une dérive myopique de 2,6 dioptries dans tous les yeux traités par laser (48). Dans notre étude, la sphère moyenne à l'âge de 3 ans du groupe traité par IVT seule était de 0,73 dioptries et de 0,53 dioptries dans le groupe traité par IVT puis laser. La différence des moyennes de sphères n'était pas significative entre les deux groupes. Par ailleurs, on remarque que la plupart des myopies ont des équivalents sphériques faibles. En effet, dans les yeux traités par IVT puis laser, un seul œil présente une myopie supérieure à 3 dioptries (0,07%) et dans le groupe traité par IVT seule, 5 yeux avaient une sphère comprise entre -3 et -6 dioptries (0,13%) et seuls 3 une sphère supérieure à 6 dioptries (0,075%).

Ainsi, il semblerait que lorsque le traitement laser est appliqué secondairement à une injection intravitréenne, celui-ci n'induit pas de « shift » myopique comme celui rapporté dans la littérature. Ce résultat peut être dû au fait qu'en cas de traitement secondaire par laser, celui-ci est appliqué sur une surface rétinienne moins importante et plus périphérique. Dans l'étude de Roohipoor, on note en effet que les myopisations sont d'autant plus sévères que le laser a été appliqué postérieurement (48). L'acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 3 ans était par ailleurs comparable entre les deux groupes d'enfants traités.

## V. Comparaison entre les groupes

### A. Sphères et cylindres

Lorsque l'on compare la sphère moyenne des différents groupes, on constate que les groupes traités (comparables entre eux comme rapporté plus haut) avaient une sphère moyenne significativement plus faible que le groupe contrôle n'ayant pas

présenté de rétinopathie. Par rapport au groupe avec ROP non traitée, les enfants traités avaient une sphère moyenne plus faible mais la différence n'était pas significative au seuil de  $p=0,05$ . Ces données reflètent probablement le fait que ce sont bien la rétinopathie et son stade qui semblent responsables des équivalents sphériques plus faibles. La sphère moyenne est plus faible dans les groupes traités car les rétinopathies sont les plus graves et on ne met pas en évidence de différence significative avec le groupe avec ROP non traitée car les enfants de ce dernier groupe présentent également l'influence de leur rétinopathie sur leur sphère.

De la même manière on note une proportion de myopies plus importante dans les groupes traités par IVT seule et avec ROP non traitées par rapport au groupe contrôle. Nous manquons probablement de données pour montrer une différence significative dans le groupe traité par IVT puis laser par rapport au groupe contrôle. On remarque que la proportion de myopies comprises entre 0,5 et 6 dioptries était comparable entre les groupes traités par IVT seule, traité par IVT puis laser et avec ROP non traitée. Quand on analyse la répartition de ces myopies, on constate que les enfants du groupe sans ROP présentaient tous des équivalents sphériques inférieurs à 3 dioptries. Dans le groupe avec ROP non traitée, il existait une prédominance de myopies fortes.

Ces résultats confortent le fait que la rétinopathie semble responsable de l'évolution sphérique négative et donc de myopisations. On peut par ailleurs souligner que les myopies fortes repérées dans le groupe traité par IVT ne semblent pas avoir été favorisées par le traitement car la proportion était comparable dans le groupe avec ROP non traitée.

Nous n'avons pas mis en évidence dans l'étude de différences entre les cylindres moyens des différents groupes.

## B. Acuités visuelles moyenne et du meilleur œil

L'acuité visuelle moyenne des groupes traités était plus faible par rapport au groupe sans ROP. On retrouvait en effet environ 2/10<sup>ème</sup> de moins à l'âge de 3 ans et 1,5/10<sup>ème</sup> de moins à l'âge de 5 ans par rapport au groupe sans ROP. Si à 3 ans on constate que l'acuité visuelle moyenne du meilleur œil du groupe traité par IVT seule était plus faible que celle du groupe sans ROP, à l'âge de 5 ans les trois groupes traités par IVT seule, traités par IVT puis laser et avec ROP non traitées ont une acuité visuelle moyenne du meilleur œil plus faible que celle du groupe sans ROP.

Quand on analyse plus précisément ces résultats on remarque que la différence d'acuité visuelle du meilleur œil se réduit à l'âge de 5 ans entre les groupes traités et le groupe sans ROP. Par ailleurs, si l'acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 3 ans était comparable entre les groupes avec ROP non traitées et sans ROP, l'acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 5 ans est significativement plus faible dans le groupe avec ROP non traitées à l'âge de 5 ans. On note de plus que la médiane d'acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 5 ans était meilleure dans le groupe traité par IVT seule (8,5/10<sup>ème</sup>) par rapport au groupe avec ROP non traitée (7,5/10<sup>ème</sup>).

Ainsi, si on peut supposer qu'il existe un développement visuel moins bon dans les groupes traités par rapport au groupe sans rétinopathie, l'écart se réduit quand l'enfant grandit et il s'agit peut-être d'un retard de développement visuel plutôt que d'une atteinte visuelle fixée. A l'inverse, l'acuité visuelle moyenne du groupe avec ROP non traitées est comparable aux âges de 3 et 5 ans et la médiane d'acuité visuelle du meilleur œil à l'âge de 5 ans est la plus faible dans ce groupe. La présence d'une rétinopathie, indépendamment du traitement, apparaît donc comme un facteur de risque de développement visuel moins bon, sous réserve d'un nombre limité d'analyses dans ce groupe.

### C. Strabisme et amblyopie

Nous avons rapporté plus haut que les enfants nés prématurés sans rétinopathie ont un risque de strabisme majoré par rapport à des enfants nés à terme. On retrouve dans notre étude une proportion de strabismes plus importante dans le groupe traité par IVT seule et le groupe avec ROP non traitée par rapport au groupe de prématurés sans ROP. Il semble donc y avoir un sur-risque de strabisme en cas de rétinopathie traitée ou non. On constate par ailleurs que parmi les strabismes, la proportion d'exotropies est importante dans le groupe traité par IVT seule (50% des strabismes) par rapport au groupe total (33%).

On rappelle que les nouveau-nés des groupes avec rétinopathies avaient en moyenne un âge gestationnel de 27 SA dans le groupe avec ROP non traitée et de 25 SA dans les groupes traités. Le poids de naissance moyen chez ces enfants était de 700g. Ces nouveau-nés étaient donc particulièrement fragiles sur le plan général et présentaient des comorbidités importantes notamment sur le plan neurologique. On sait que certaines anomalies cérébrales prédisposent au strabisme infantile, telles que les lésions du cortex pariéto-occipital et de la substance blanche sous-jacente, les hémorragies périventriculaires et intraventriculaires (49). Nous avons retrouvé dans les dossiers analysés une proportion significative de ces pathologies chez les nouveau-nés avec rétinopathie. On peut donc supposer qu'une partie des strabismes diagnostiqués était d'origines centrale ou supranucléaire et n'avait pas une cause ophtalmologique primitive. Cela peut expliquer le nombre de strabismes plus important, notamment divergents, dans les groupes avec rétinopathies. De la même manière, on note une proportion de nystagmus plus importante dans le groupe traité par IVT seule. On peut également s'interroger sur l'origine centrale de ceux-ci.

Nous avons comparé les proportions d'amblyopies fonctionnelles<sup>5</sup> dans les différents groupes. Nous avons pour cela exclu de l'analyse les amblyopies organiques. Alors que nous avons constaté que la proportion de strabismes était plus importante dans les groupes avec rétinopathies par rapport au groupe contrôle, nous n'avons pas mis en évidence de différence de pourcentages d'amblyopie entre les groupes. Ces résultats appuient notre hypothèse selon laquelle une part des strabismes diagnostiqués dans les groupes avec rétinopathie n'ont pas une origine ophtalmologique primitive. Par ailleurs, le traitement de la rétinopathie ne semble pas augmenter le risque d'amblyopie fonctionnelle.

Les causes d'amblyopie fonctionnelles sont : l'amblyopie de privation de contraste en cas d'amétropie importante (hypermétropie forte le plus souvent), l'amblyopie sur anisométrie et le strabisme où l'amblyopie est antidioptrique avec suppression d'une des deux images (50). Nous avons analysé la répartition de ces causes d'amblyopie parmi les amblyopies diagnostiquées dans chaque groupe. Dans l'ensemble du groupe d'étude, 56% des enfants amblyopes ont une anisométrie supérieure à une dioptrie. Le pourcentage d'anisométrie est toutefois très différent entre les groupes. En effet, alors que tous les enfants amblyopes des groupes avec ROP traitées par IVT puis laser et avec ROP non traitées ont une anisométrie et que dans le groupe traité par IVT seule, 70% des enfants amblyopes sont anisométriques, dans le groupe avec ROP non traitées, seuls 30% des enfants amblyopes sont anisométriques. Nous avons donc regardé chez les 44% d'enfants amblyopes qui n'avaient pas d'anisométrie la proportion de strabisme et la sphère moyenne. On constate que 100% de ces enfants ont un strabisme et que leur sphère moyenne est significativement plus élevée par rapport à celle du reste de la population

---

<sup>5</sup> Amblyopie fonctionnelle : baisse de la vision d'un œil par rapport à l'autre alors qu'il n'est retrouvé aucune anomalie anatomique de l'œil ou des voies visuelles (50).

(2,34 dioptries de différence). Nous avons rapporté plus haut que la rétinopathie influence la sphère de l'enfant négativement. Ainsi, il paraît cohérent que s'il existe une amblyopie fonctionnelle chez un enfant ayant présenté une rétinopathie, celle-ci soit causée majoritairement par une anisométrie plutôt que par une hypermétropie forte plus ou moins associée à un strabisme. On peut d'ailleurs se demander si ces enfants amblyopes et anisométropes n'avaient pas un stade de rétinopathie différent entre leurs deux yeux, ce qui aurait pu influencer l'anisométrie.

## VI. Évolution en cas de prise en charge différente entre les deux yeux

Afin d'ajuster le plus possible sur les éventuels facteurs confondants, nous avons évalué les données réfractives et le bilan orthoptique des deux yeux d'un même enfant si celui-ci avait reçu un traitement différent pour chaque œil. Cinq enfants de notre série avaient reçu pour un œil un traitement par IVT seule, l'autre œil ayant présenté une ROP régressive spontanément. On constate que la sphère moyenne des yeux traités était plus élevée de 1,43 dioptries par rapport à celle des yeux non traités. Sur les 5 enfants observés, 4 enfants avaient une différence de sphères entre les deux yeux d'environ 0,60 dioptries et on ne notait chez eux aucune myopie. Le 5<sup>ème</sup> enfant avait par contre un œil non traité myope de -4 dioptries et la différence de sphère avec son œil traité était de 6,5 dioptries (réfraction moyenne de l'œil traité +2,5 dioptries). Chez ce dernier enfant, on remarque par ailleurs que son œil non traité était à la fois ésoptrope et amblyope. On note une exotropie d'un œil non traité chez les 4 autres enfants.

Sur les 5 enfants observés, 4 enfants étaient donc emmétropes avec une sphère moyenne dans les normes basses pour l'âge. La différence de réfraction entre les deux yeux ayant eu une prise en charge différente était faible. Ce résultat appuie de

nouveau le fait que le traitement par anti-VEGF ne semble pas influencer la sphère. Par ailleurs, le seul strabisme constaté dans ce groupe était une exotropie sur un œil non traité. Le 5<sup>ème</sup> enfant avait par contre une myopie consécutive (-4D), une ésoptropie et une amblyopie de son œil non traité. Quand on regarde le stade de rétinopathie maximal diagnostiqué sur cet œil il était de 2 en zone II avec stade vasculaire pré-plus. Il s'agissait du seul enfant du groupe ayant eu une « maladie plus » diagnostiquée sur son œil non traité et on peut s'interroger sur le lien entre ces anomalies vasculaires ayant régressé spontanément et l'évolution réfractive de cet œil dans les suites.

## VII. Stade vasculaire et évolution de la sphère au cours du temps

Nous avons ainsi analysé s'il existait une corrélation entre le stade vasculaire et la sphère moyenne au cours du temps. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation linéaire significative entre le stade vasculaire élevé et l'évolution négative de la sphère au cours du temps. En effet les sphères moyennes dans chaque groupe apparaissent comparables quelle que soit la sévérité du stade vasculaire. Par contre, on remarque que dans tous les groupes, traités ou non, si un enfant présentait une myopie « extrême » par rapport à la réfraction moyenne du groupe, celui-ci avait eu au fond d'œil le diagnostic d'un stade vasculaire pré-plus ou plus (« maladie plus »). A l'aide de la distance de Cook, analyse statistique permettant de repérer les « outliers », données s'écartant du nuage de points, nous avons confirmé que ces données étaient bien très au-delà des valeurs moyennes. Par ailleurs, la variance, c'est-à-dire l'écart à la moyenne, était significativement plus élevée dans le groupe qui avait eu une « maladie plus » (pré-plus ou plus) diagnostiquée au fond d'œil ( $p=2,3 \times 10^{-5}$ ). Nous pouvons donc nous interroger sur le lien entre la présence d'anomalies vasculaires au

fond d'œil à l'âge du dépistage et le risque de développer de façon non systématique une myopie importante dans les suites.

En 2008, Graham E Quinn avait analysé dans une étude la prévalence de la myopie et de la myopie forte dans un groupe de 401 enfants ayant participé à l'étude ETROP (27) au cours de leurs 3 premières années de vie. Il s'agissait donc tous d'enfants ayant présenté une rétinopathie de stade préseuil de type 1 (51). Dans les résultats de cette étude on remarque que les prévalences de la myopie et de la myopie forte sont plus élevées en cas de persistance au fond d'œil de séquelles de rétinopathie et notamment d'anomalies des vaisseaux temporaux. Il serait intéressant de déterminer à l'aide de fond d'yeux « grand champ » si ces anomalies existent chez les enfants qui ont des myopies importantes et si ces enfants avaient présenté ou non une « maladie plus » lors des fonds d'yeux de dépistage. Il est en effet possible qu'en cas de dilatations veineuses et tortuosités artérielles initiales des vaisseaux rétiniens, des séquelles vasculaires au fond d'œil apparaissent dans les suites.

Le repérage des anomalies vasculaires du fond d'œil est déterminant lors du dépistage de la ROP car il permet de classer la rétinopathie en termes de gravité et cela a un impact thérapeutique dans les suites. Il a été rapporté une grande variabilité entre experts pour classer le stade vasculaire. Ainsi, avec l'avènement de l'intelligence artificielle (IA), des algorithmes utilisant des réseaux de neurones ont été établis et permettent de détecter et classer de façon reproductible ces anomalies vasculaires. En 2018, Brown a en effet montré, en confrontant un algorithme d'intelligence artificielle entraîné sur 5511 fond d'œil à 8 ophtalmologistes experts pour la classification de la « maladie plus » de 100 fond d'yeux, que celui-ci faisait au moins aussi bien voir mieux que les experts pour classer les fond d'yeux avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 94% (52). Si ces logiciels d'IA ne doivent pas remplacer

l'évaluation par le clinicien du fond d'œil, ils constituent une aide précieuse en cas de doute pour classer la « maladie plus » car on connaît les impacts thérapeutique, anatomique et fonctionnel qui peuvent en découler.

Par ailleurs, si le diagnostic d'un stade « pré-plus » n'est actuellement pas suffisant pour définir une « maladie plus » et donc indiquer un traitement dans certains cas, les indications de traitement sont en train d'être révisées sur le plan international et la présence d'un stade « pré-plus » devrait peser plus lourdement dans la décision thérapeutique. Il apparaît en effet comme un facteur pronostique indépendant et un marqueur de l'aggravation future de la maladie dans de nombreuses études (53).

## VIII. Biais et limites de notre étude

Comme rapporté plus haut, il peut y avoir eu un biais de sélection pour les paramètres de suivi du groupe de nouveau-nés nés prématurés mais n'ayant pas présenté de ROP. En effet, l'identification des dossiers s'est faite de façon manuelle à partir des fiches de consultation d'enfants suivis en milieu hospitalier. Il se peut que des enfants nés prématurés mais suivis en ville aient un meilleur comportement visuel.

Pour limiter le biais de classement, nous avons réinterprété les fonds d'yeux qui pouvaient avoir été réalisés dans des hôpitaux et par des praticiens différents. Cependant, malgré une classification standardisée de la ROP, la définition du stade, de la zone et surtout du stade de l'activité vasculaire reste subjective et il peut y avoir eu des erreurs de classement.

Certains paramètres de suivi étaient manquants pour des enfants de l'étude et cela peut constituer un biais d'information. Nous avons tenté de limiter ce biais en récupérant de façon exhaustive les données de suivi des hôpitaux périphériques.

Les comorbidités neuro-développementales des enfants nés grands prématurés peuvent avoir constitué un biais de confusion pour l'évaluation de l'acuité

visuelle. Les difficultés de communication potentielles avec ces enfants ont peut-être contribué à sous-estimer l'acuité. De la même manière, les strabismes et nystagmus de causes centrales sont plus fréquents chez ces enfants. Pour limiter le biais de confusion lié aux amblyopies organiques, nous les avons exclus de l'analyse.

L'objectif de notre étude n'était pas d'évaluer l'impact neuro-développemental d'une injection d'anti-VEGF et de son éventuel passage systémique. Cependant, même si les résultats des études en cours semblent rassurants (44), il paraît essentiel de confirmer ces données.

## CONCLUSION

La ROP est la première cause de cécité évitable chez l'enfant. L'objectif des grandes études qui ont permis de définir le stade à partir duquel le traitement était indiqué était d'éviter une évolution anatomique mais également fonctionnelle défavorable. La prise en charge consiste donc à dépister en repérant les facteurs de risques, traiter s'il y a indication puis suivre l'enfant de façon rapprochée.

Notre étude a mis en évidence qu'indépendamment de la présence d'une rétinopathie, l'enfant né prématuré est à risque d'anomalies du développement visuel dans les suites. En effet, l'incidence de strabismes, de myopies faibles et de moins bonnes acuités visuelles était supérieure à celles d'un enfant de même âge né à terme.

Nous avons mis en évidence une corrélation linéaire significative entre la gravité de la ROP et la sphère moyenne au cours du suivi. Ainsi en cas de ROP, plus celle-ci est grave, plus la sphère évolue négativement. Il paraît donc essentiel de dépister chez ces enfants une évolution éventuelle vers une myopie.

Le traitement par IVT seule ou IVT suivie de laser n'entraîne pas de « shift myopique » comme celui rapporté fréquemment en cas de traitement laser seul. Si on

rapporte des récurrences plus fréquentes et plus tardives dans la littérature en cas de traitement par IVT, ce traitement n'est pas responsable de myopisations dans notre étude. Par ailleurs, même en cas de récurrence et de traitement secondaire par laser, l'enfant n'est pas plus myope et son acuité visuelle est comparable par rapport au traitement IVT seule. On note que les équivalents sphériques des groupes avec ROP non traitées et traitées sont comparables. On peut donc même dire que ce traitement ne semble pas influencer la sphère.

L'acuité visuelle était plus faible dans les groupes ayant présenté une rétinopathie par rapport au groupe sans ROP. On constate qu'il s'agit plutôt d'un retard de développement dans les groupes traités car l'écart se réduit quand l'enfant grandit. Par ailleurs, les comorbidités neuro-développementales d'un enfant né grand prématuré contribuent probablement aux moins bonnes réponses aux tests d'acuités. De la même manière, si on note une proportion plus importante de strabismes chez les enfants ayant présenté une rétinopathie, il est possible que certains de ces strabismes aient une origine centrale secondaire à des complications neurologiques périnatales. On remarque que la proportion était comparable dans les groupes avec ROP traitées ou non. Par ailleurs, la proportion d'amblyopie fonctionnelle était équivalente entre les groupes, d'origine probablement différente par contre.

On ne note pas de différence sur le plan réfractif et en termes d'acuité visuelle quand les deux yeux d'un même enfant ayant eu une rétinopathie bilatérale ont eu une prise en charge différente sauf dans un cas de notre série. Ainsi les traitements par IVT seule ou IVT complétée par du laser semble apporter un résultat à la fois anatomique et fonctionnelle favorable. Un seul enfant a eu une évolution unilatérale défavorable de son œil non traité : myope, ésoptre et amblyope avec une anisométrie importante. Il s'agissait du seul œil non traité que nous avons observé

sur lequel un diagnostic de « maladie plus » avait été posé. Dans tous les groupes d'enfants avec ROP, nous avons observé que les myopies diagnostiquées très au-delà de la réfraction moyenne du groupe se retrouvaient spécifiquement dans les groupes ayant eu un diagnostic de « maladie plus ». Il serait intéressant d'établir quel mécanisme physiopathologique pourrait être à l'origine de cette association.

Dans tous les cas, un enfant ayant présenté une rétinopathie nécessite une surveillance ophtalmologique régulière dans les suites avec examen du fond d'œil et réfraction sous cycloplégie. En cas de découverte d'une amétropie significative ou d'un strabisme, une prise en charge précoce et adaptée pourra ainsi être proposée. On connaît en effet l'importance de dépister et rééduquer une amblyopie si elle existe afin de prévenir un handicap visuel définitif dans les suites. Par ailleurs, les myopies, dont la prévalence est en forte augmentation de nos jours, entraînent des complications ophtalmologiques sévères notamment lorsqu'elles sont importantes. Il est essentiel de les dépister pour adapter une correction optique et en cas de progression rapide éventuellement proposer des techniques de freination de la myopie en plein développement et dont les résultats sont très encourageants.

Le traitement par IVT plus ou moins complété d'un traitement laser semble apporter des résultats fonctionnels satisfaisants. Ce traitement ne semble pas perturber la réfraction et le bilan orthoptique de l'enfant au cours des premières années de vie. La rétinopathie et son stade apparaissent comme les véritables facteurs de risques de moins bon développement visuel. Cela souligne l'importance d'examens ophtalmologiques rapprochés puis d'un suivi prolongé en cas d'antécédent de rétinopathie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 1 sept 2010;126(3):443-56.
2. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of Extreme Prematurity: A Prospective Comparison of 2 Regional Cohorts Born 20 Years Apart. *Pediatrics*. 1 sept 2009;124(3):866-74.
3. Hellgren KM, Tornqvist K, Jakobsson PG, Lundgren P, Carlsson B, Källén K, et al. Ophthalmologic Outcome of Extremely Preterm Infants at 6.5 Years of Age: Extremely Preterm Infants in Sweden Study (EXPRESS). *JAMA Ophthalmol*. 1 mai 2016;134(5):555-62.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 5 janv 2008;371(9606):75-84.
5. Définition [Internet]. Disponible sur: <https://epipage2.inserm.fr/index.php/fr/prematurite-fr/definition-fr>
6. Daruich A, Bremond-Gignac D, Behar-Cohen F, Kermorvant E. Rétinopathie du prématuré : de la prévention au traitement. *médecine/sciences*. 1 oct 2020;36(10):900-7.
7. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The Lancet*. 26 oct 2013;382(9902):1445-57.
8. JCI - Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/42142>
9. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. oct 1995;1(10):1024-8.
10. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hård A-L, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal Head Growth Deficit Among Premature Infants Parallels Retinopathy of Prematurity and Insulin-like Growth Factor-1 Deficit. *Pediatrics*. 1 juin 2006;117(6):1930-8.
11. S. Milazzo, V. Promelle, "Rétinopathie des prématurés" chapitre 16, *Ophthalmologie pédiatrique : Rapport SFO 2017*, Elsevier Health Sciences, 2017. In.
12. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants? *Pediatrics*. 1 févr 2003;111(2):339-45.
13. Hartnett ME. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1 janv 2015;122(1):200-10.
14. de Verdier K, 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)*. mai 2018;96(3):295-300.
15. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. déc 2013;74 Suppl 1:35-49.
16. Chan H, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, Delyfer MN, Touboul D, Coste V, et al. Screening for retinopathy of prematurity by telemedicine in a tertiary level neonatal intensive care unit in France: Review of a six-year period. *J Fr Ophthalmol*. déc 2018;41(10):926-32.
17. Increased frequency of retinopathy of prematurity over the last decade and significant regional differences - Holmström - 2018 - *Acta Ophthalmologica* - Wiley Online Library [Internet]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13549>
18. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants | *NEJM* [Internet]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0911781>
19. Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants | *NEJM* [Internet]. Disponible sur:

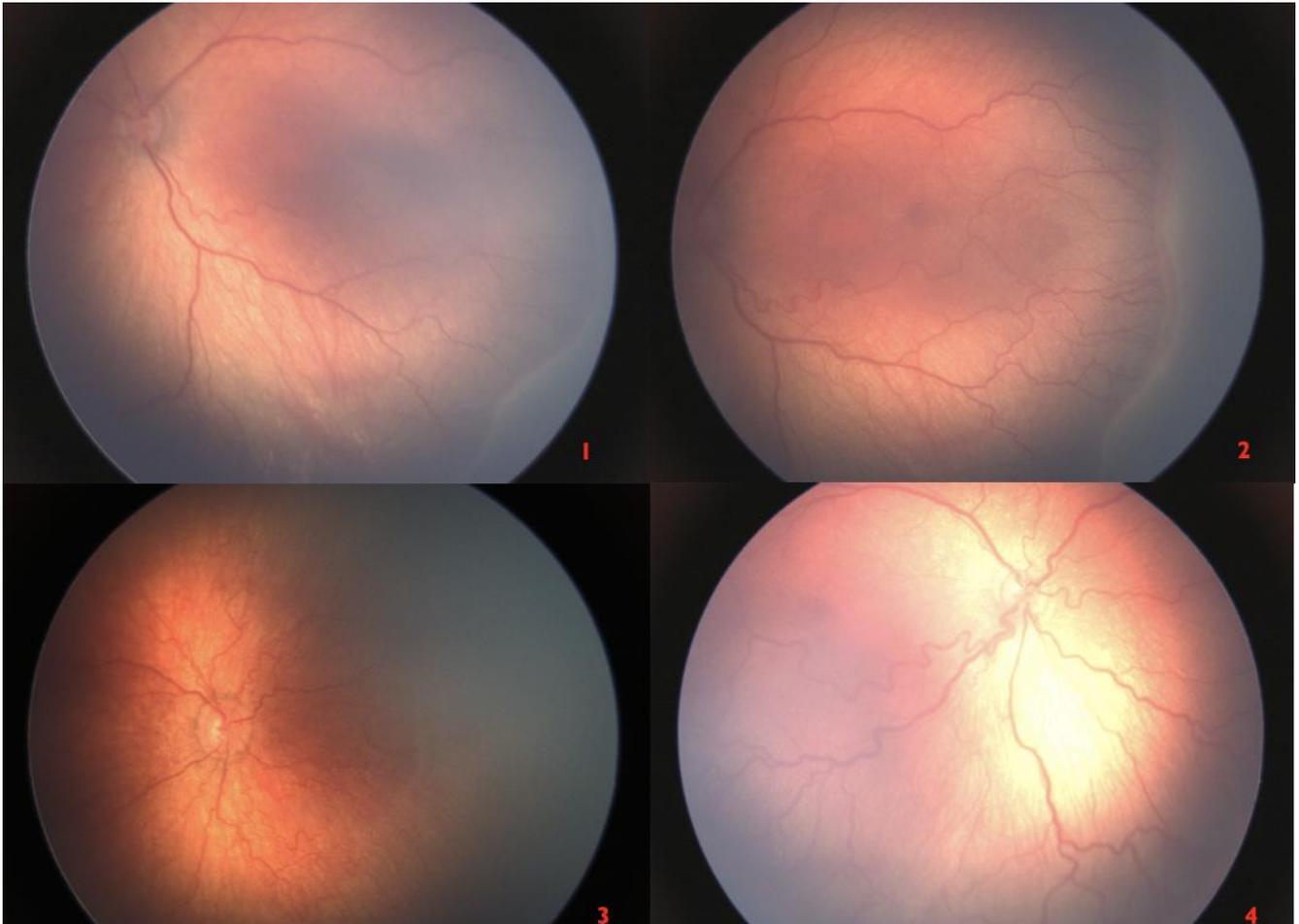
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1305534>

20. Stenson BJ. Oxygen Saturation Targets for Extremely Preterm Infants after the NeOProm Trials. *Neonatology*. 2016;109(4):352-8.
21. Darlow BA, Lui K, Kusuda S, Reichman B, Håkansson S, Bassler D, et al. International variations and trends in the treatment for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1 oct 2017;101(10):1399-404.
22. Zin A, Gole GA. Retinopathy of Prematurity-Incidence Today. *Clin Perinatol*. 1 juin 2013;40(2):185-200.
23. Pierce LM, Raab EL, Holzman IR, Ginsburg RN, Brodie SE, Stroustrup A. Importance of Birth Weight as a Risk Factor for Severe Retinopathy of Prematurity When Gestational Age Is 30 or More Weeks. *Am J Ophthalmol*. 1 juin 2014;157(6):1227-1230.e2.
24. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency Is Associated With Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth | American Academy of Pediatrics. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/112/5/1016.short>
25. Hellström A, Hård A-L, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics*. 1 avr 2009;123(4):e638-45.
26. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, Holmström G, Hård A-L, Smith LE, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017;111(1):79-85.
27. Final Visual Acuity Results in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol*. juin 2010;128(6):663-71.
28. RECOMMANDATIONS FRANÇAISES POUR LE DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DES PREMATURES. Disponible sur: <https://docplayer.fr/19824265-Recommandations-francaises-pour-le-depistage-de-la-retinopathie-des-prematures.html>
29. Pain-Relieving Interventions for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis | American Academy of Pediatrics. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/142/1/e20180401.short>
30. Nagata M. [Therapeutic possibility in retrolental fibroplasia in the premature infant with light coagulation]. *Ganka*. oct 1968;10(10):719-27.
31. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, 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. mars 2005;123(3):311-8.
32. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Hardy RJ, Tung B, Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 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. févr 2006;124(2):199-202.
33. Good WV. FINAL RESULTS OF THE EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURETY (ETROP) RANDOMIZED TRIAL. *Trans Am Ophthalmol Soc*. déc 2004;102:233-50.
34. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. - Abstract - Europe PMC. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7201341>
35. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 17 févr 2011;364(7):603-15.
36. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 26 oct 2019;394(10208):1551-9.

37. Wu A-L, Wu W-C. Anti-VEGF for ROP and Pediatric Retinal Diseases. *Asia-Pac J Ophthalmol.* juin 2018;7(3):145-51.
38. Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, Todorich B, Drenser KA, Trese MT, et al. THE CUTTING EDGE OF RETINOPATHY OF PREMATURITY CARE: Expanding the Boundaries of Diagnosis and Treatment. *RETINA.* déc 2017;37(12):2208-25.
39. Sen P, Bhende P, Rishi E, Gopal L, Jain S. ANATOMICAL AND VISUAL OUTCOMES IN STAGE 5 RETINOPATHY OF PREMATURITY WITH MICROINCISION VITRECTOMY SURGERY. *RETINA.* févr 2021;41(2):331-7.
40. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal Bevacizumab versus Laser Treatment in Type 1 Retinopathy of Prematurity: Report on Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology.* 1 nov 2014;121(11):2212-9.
41. Ittiara S, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ. Exudative retinopathy and detachment: A late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1 juin 2013;17(3):323-5.
42. Sukgen EA, Çömez A, Koçluk Y, Cevher S. The Process of Retinal Vascularization after Anti-VEGF Treatment in Retinopathy of Prematurity: A Comparison Study between Ranibizumab and Bevacizumab. *Ophthalmologica.* 2016;236(3):139-47.
43. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity by Treatment | American Academy of Pediatrics. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/144/2/e20183537>
44. Ahmed Kamran, Ali Anam S., Delwadia Neil, Greven Margaret A. Neurodevelopmental Outcomes Following Intravitreal Bevacizumab With Laser Versus Laser Photocoagulation Alone for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 1 avr 2020;51(4):220-4.
45. CAPUTO. Rétinopathie des prématurés et décollement de rétine de l'enfant en association avec la myopie. In: *Les Myopies, rapport SFO 2019.* 2019.
46. Holmström G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol.* févr 1999;83(2):143-50.
47. Gallo JE, Lennerstrand G. A population-based study of ocular abnormalities in premature children aged 5 to 10 years. *Am J Ophthalmol.* 15 mai 1991;111(5):539-47.
48. Roohipoor R, Karkhaneh R, Riazi Esfahani M, Alipour F, Haghghat M, Ebrahimiadib N, et al. Comparison of Refractive Error Changes in Retinopathy of Prematurity Patients Treated with Diode and Red Lasers. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2016;235(3):173-8.
49. Le Meur, Rémi. Epidémiologie et génétique. In: *Rapport SFO 2013 Strabismes.*
50. Rapport SFO - Strabisme. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/file\\_100014.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/file_100014.html)
51. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Hardy RJ, Tung B, Pedroza C, et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology.* juin 2008;115(6):1058-1064.e1.
52. Brown JM, Campbell JP, Beers A, Chang K, Ostmo S, Chan RVP, et al. Automated Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol.* 1 juill 2018;136(7):803-10.
53. Liu T, Tomlinson LA, Ying G-S, Yang MB, Binenbaum G, G-ROP Study Group. Treatment of non-type 1 retinopathy of prematurity in the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) study. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* déc 2019;23(6):332.e1-332.e6.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Illustration des images Retcam de différents stades de ROP

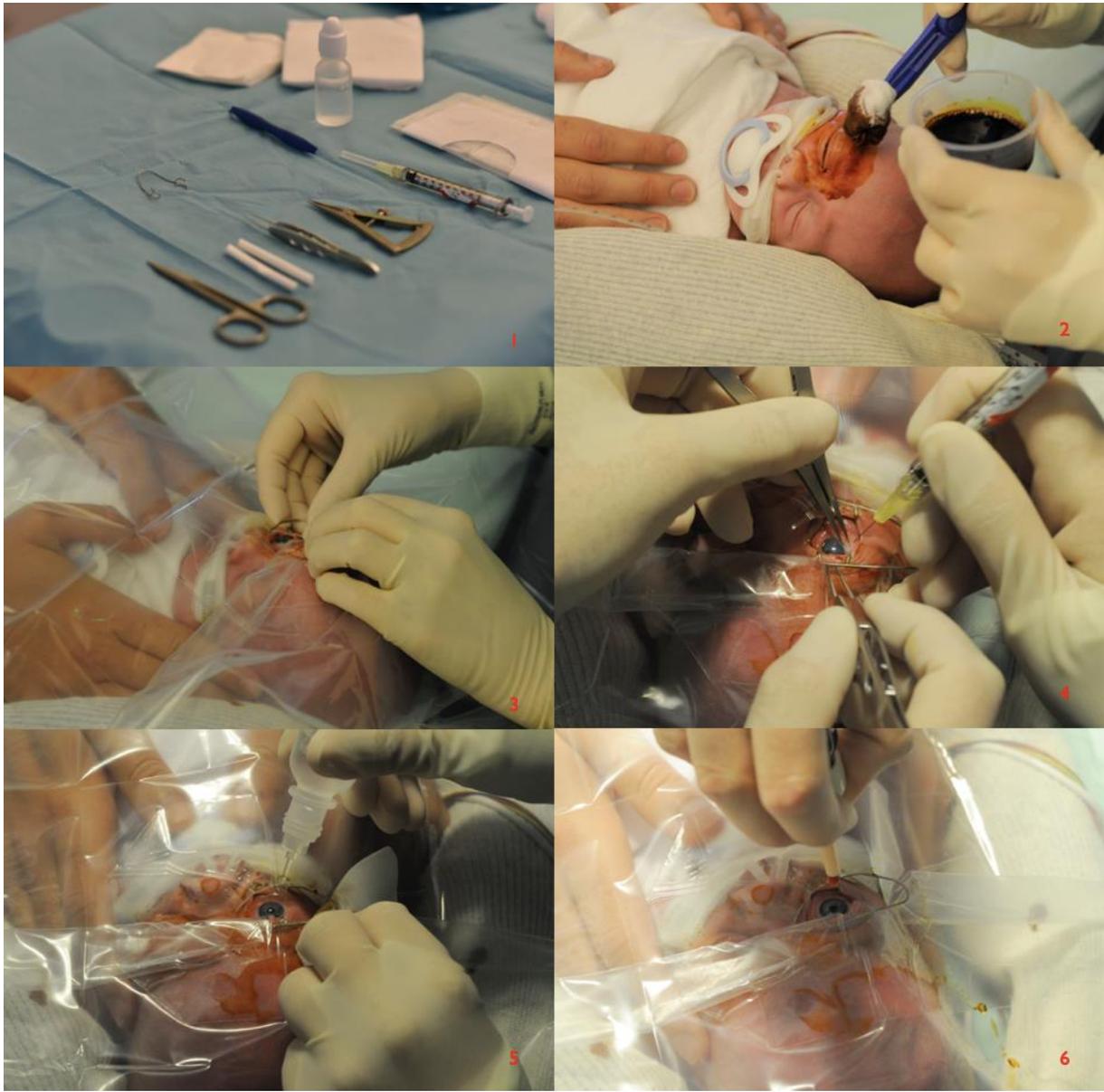


#### **Stades de la ROP :**

- 1. Stade 2 : bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation.**
- 2. Stade 3 : néovascularisation et/ou prolifération fibrovasculaire extrarétinienne s'étendant dans le vitré.**
- 3. Forme agressive postérieure : localisation postérieure et stade plus majeur des 4 cadrans.**
- 4. Stade « plus » : dilatations veineuses et tortuosité artérielles de plus de 2 cadrans.**

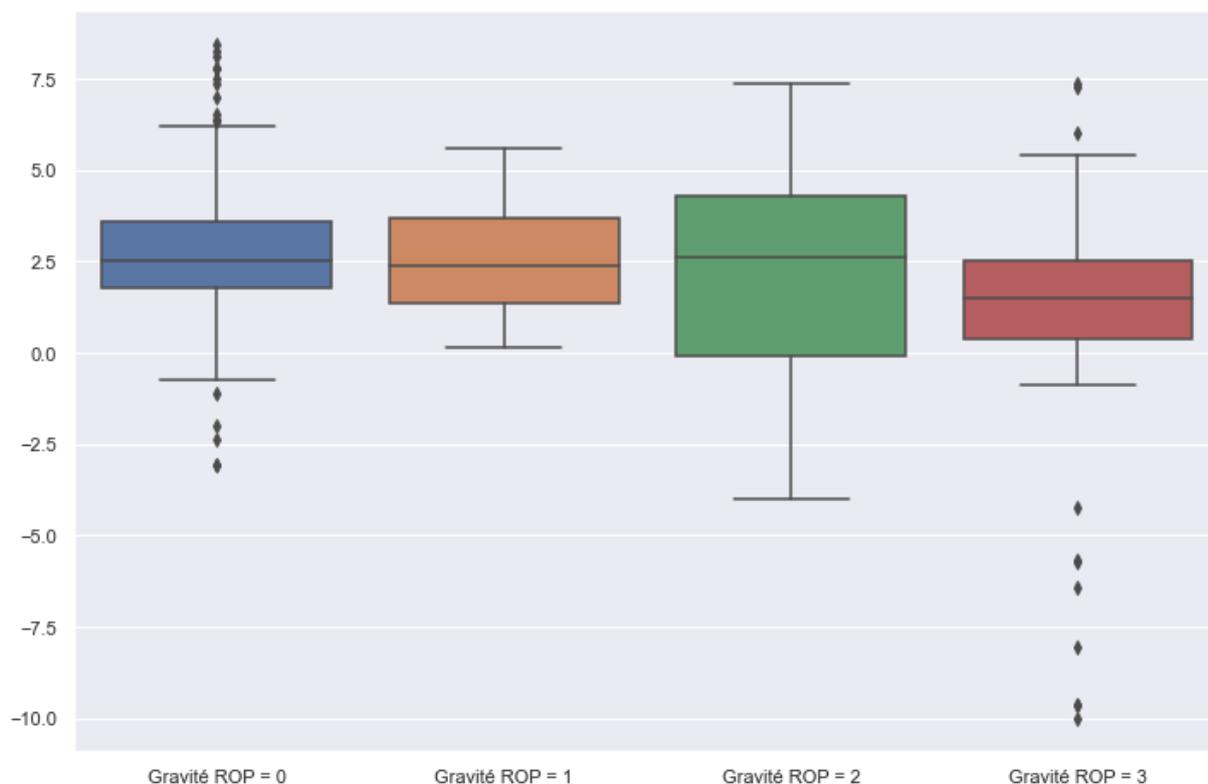
**(Crédit photo : CHRU Lille ; Dr ERNOULD)**

## ANNEXE 2 : ETAPES DE LA REALISATION D'UNE IVT



**Étapes de la réalisation d'une IVT : 1. Table ; 2. Désinfection cutanée à la Bétadine ; 3. Mise en place du champ opératoire et du blépharostat ; 4. Injection intravitréenne de bevacizumab ; 5. Rinçage au sérum physiologique ; 6. Antibiotique locale (Rifamycine). (crédit photo : CHRU Lille ; Dr ERNOULD)**

### ANNEXE 3 : SPHERE EN FONCTION DE LA GRAVITE DE LA ROP



**Figure 24 : Graphique en moustaches : Répartition des sphères en fonction de la gravité de la ROP dans l'ensemble du groupe d'étude.**

Sphère en fonction de la gravité de la ROP	n	Moyenne	Écart Type	Médiane	Minimum	Maximum
Gravité ROP = 0	131	2,73	2,19	2,5	-3,08	8,42
Gravité ROP = 1	15	2,65	1,73	2,38	0,13	5,58
Gravité ROP = 2	7	2,04	3,78	2,58	-4	7,33
Gravité ROP = 3	58	0,70	3,76	1,5	-10	7,38

**Tableau 36 : Statistiques de sphère en fonction de la gravité de la ROP : plus la ROP est grave, plus la sphère moyenne est faible. Les myopies fortes sont retrouvées dans le groupe le plus grave uniquement.**

**AUTEUR : Nom : JAILLARD**

**Prénom : Charlotte**

**Date de soutenance : 28 juin 2021**

**Titre de la thèse : Bilan orthoptique et résultats réfractifs au fil des 5 premières années de vie chez les enfants nés prématurés ayant présenté ou non une rétinopathie. Impact du traitement.**

**Thèse - Médecine - Lille « 2021 »**

**DES + spécialité : Ophtalmologie**

**Mots-clés : Rétinopathie, prématurité, IVT, bilan orthoptique, réfraction**

**Contexte** : De nombreuses études rapportent l'efficacité de la prise en charge de la rétinopathie du prématuré qui permet d'éviter une évolution anatomique défavorable. Peu d'études décrivent par contre les résultats fonctionnels, notamment le bilan orthoptique et les données réfractives, de ces enfants, traités ou non, au cours du suivi.

**Méthode** : Nous avons analysé 112 nouveau-nés qui présentaient les critères de dépistage de ROP à la naissance. Quatre groupes ont été constitués : sans ROP, avec ROP non traitées, ROP traitées par IVT et ROP traitées par IVT puis laser. Les caractéristiques néonatales de ces enfants ont été recueillies. Les paramètres de suivi analysés et comparés aux âges de 1, 3 et 5 ans, étaient les suivants : la sphère, le cylindre, l'acuité visuelle, l'orthoporie, le strabisme, l'amblyopie, le nystagmus et le port d'une correction optique.

**Résultats** : On note 29% d'acuités visuelles inférieures à 6/10ème à l'âge de 3 ans et 17,7% de strabismes dans le groupe « à risque sans ROP ». Il existe une corrélation linéaire significative ( $\beta = -0,5$  ;  $p = 0,01$ ) entre la gravité de la ROP et l'évolution de la sphère au cours du temps indépendante du traitement. Il n'y a pas de différence significative entre les sphères moyennes des groupes traités par rapport au groupe avec ROP non traitées. L'acuité visuelle des groupes traités est comparable à celle du groupe avec ROP non traitées mais moins bonne que celle du groupe sans ROP. On note une proportion de strabismes plus importante dans les groupes avec ROP par rapport au groupe sans ROP et de nystagmus dans le groupe traité par IVT seule par rapport au groupe sans ROP. La proportion d'amblyopies est équivalente entre les groupes. Lorsqu'un œil a été traité et l'autre non, le développement visuel des deux yeux dans les suites est comparable. Un nombre significatif de réfractions au-delà de la moyenne du groupe est constaté en cas de « maladie plus » diagnostiquée.

**Conclusion** : Un enfant né prématuré est à risque de moins bon développement visuel. La rétinopathie et son stade accentuent ce retard. Le traitement évalué ne modifie pas la réfraction et permet un développement comparable par rapport au groupe avec ROP non traitées. Il est important de classer avec précision la rétinopathie car l'évolution réfractive en dépend et des techniques de prévention et de prise en charge existent.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur ROULAND Jean-François**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur LABALETTE Pierre**

**Monsieur le Professeur TRUFFERT Patrick**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur SUKNO Marion**

