

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Prise en charge de la Rétinopathie du prématuré

Ce PNDS a été dirigé par le
Pr Alejandra DARUICH et le Pr Dominique BREMOND-GIGNAC

**Centre de Référence des
Maladies Rares en Ophtalmologie – OPHTARA
Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades**



21 décembre 2023

Liste d'abréviations	4
Synthèse pour le médecin traitant et le généraliste	5
1. Introduction	9
1.1 Thème et objectifs du PNDS	9
1.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	9
1.3 Définition de la rétinopathie du prématuré (ROP)	9
1.4 Épidémiologie	10
1.5 Classification et formes cliniques	10
2 Dépistage de la ROP	14
2.1 Qui dépister	14
2.2 Quand dépister	15
2.3 Comment dépister	16
3 Indications de traitement	17
3.1 Qui traiter	17
3.2 Quand traiter	18
3.3 Annonce du diagnostic et information des parents	19
3.4 Comment traiter	20
3.4.1 Laser.....	20
Qui traiter par laser.....	20
Contre-indications au laser	20
Comment traiter par laser	20
Résultats et taux d'échec	22
Complications	22
Réactivation	24
3.4.2 Anti-VEGF	24
Taux de succès	24
Qui traiter par anti-VEGF	26
Choix de la molécule et de la dose	27
Contre-indications aux anti-VEGF	28
Comment traiter par anti-VEGF	28
Complications et risques.....	30
Taux de réactivation.....	32
3.5 Suivi à court terme et détection de réactivations	32
3.6 Retraitement.....	34
3.7 Chirurgie	34

3.7.1	Qui traiter	34
3.7.2	Comment traiter	35
	Le cerclage et l'indentation	35
	La vitrectomie ¹⁵¹	35
3.7.3	Résultats et taux d'échec.....	36
3.7.4	Complications	36
3.8	ROP de type 2 non régressive.....	37
4	Recommandations pour le suivi à long terme.....	37
5	Centres de compétences pour traiter une ROP.....	39
6	Annexes	40
7	Références bibliographiques	41

Liste d'abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AG : Age gestationnel

AROP: Agressive Retinopathy of Prematurity

ETROP : Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

HAS: Haute Autorité de Santé

ICROP: International Classification of Retinopathy Of Prematurity

IVT: Injection intra-vitréenne

OCT: Tomographie par cohérence optique

OR : odds ratio

PAR : Zones de rétine avasculaire persistantes

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

ROP : Rétinopathie du prématuré

SA : semaines d'aménorrhées

VEGF : Vascular endothelial growth factor

Synthèse pour le médecin traitant et le généraliste

La maladie

La rétinopathie du prématuré (ROP) est une de principales causes de cécité infantile, dont l'incidence est croissante en raison de l'augmentation de la survie des nouveau-nés extrêmement prématurés. Elle reste cependant une maladie rare dans ses formes sévères. En France, environ 30% des prématurés de moins de 31 semaines d'aménorrhées (SA) développent une ROP, et environ 3% nécessitent un traitement.

Il s'agit d'une pathologie multifactorielle du développement rétinien, notamment du développement du réseau vasculaire rétinien. En cas de prématurité, la vascularisation de la rétine n'est pas complète à la naissance. Le tissu rétinien non vascularisé devient ischémique ce qui entraîne une activation de signaux de réparation vasculaire responsable d'une néo-vascularisation pré-rétinienne. Cette néovascularisation pathologique peut, en l'absence de traitement, entraîner des complications telles qu'un décollement de rétine compromettant gravement le pronostic visuel. Son contrôle est actuellement la principale cible du traitement, que ce soit par la destruction de la rétine ischémique au moyen d'une photocoagulation laser ou par l'injection intravitréenne d'un anti- *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Ces traitements, lorsqu'ils sont adaptés et administrés en temps opportun, entraînent une chute significative de l'incidence de la cécité.

Le dépistage

Le dépistage de la ROP est essentiel afin de détecter les nourrissons pouvant bénéficier d'un traitement précoce.

Qui dépister ?

En France, le groupe d'experts de ce PNDS propose la mise à jour des recommandations et préconise un dépistage de la ROP pour les nouveau nés :

- Dont le terme est < 31 semaines d'aménorrhées (SA)
- Et/ou avec un poids de naissance < 1251 grammes

Quand dépister ?

Pour les nourrissons nés à :

- ≤ 27 SA : le dépistage doit être réalisé à 31 SA
- > 27 SA : le dépistage doit être réalisé à 4 semaines de vie.

Le rythme de surveillance sera déterminé en fonction de la sévérité de la ROP, avec un intervalle variant de moins d'une semaine à trois semaines.

L'arrêt des examens doit être basé sur l'âge post-menstruel et les résultats du fond d'œil, à savoir :

- une vascularisation complète de la rétine à proximité immédiate de l'ora serrata sur 360 degrés
- un âge de 45 SA en l'absence de ROP aux examens précédents
- une régression de la ROP (sans tissu vasculaire anormal capable de réactivation et de progression en zone II ou III).

Le suivi sera plus prolongé en cas de ROP non régressive ou en cas de traitement préalable.

Comment dépister ?

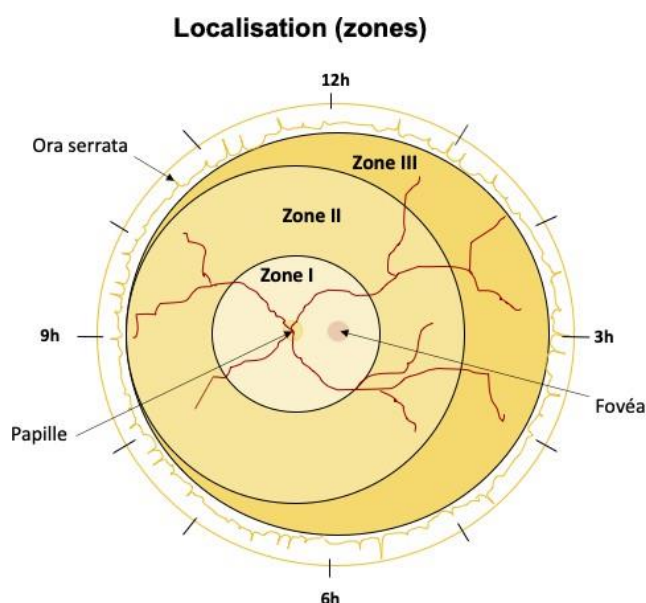
Les examens du fond d'œil sont effectués à l'aide d'un blépharostat adapté au nouveau-né après instillation d'un anesthésique local sous dilatation pupillaire.

Une anesthésie locale (Oxybuprocaine) associée aux mesures non pharmacologiques contre la douleur (solution sucrée, succion non nutritive, cocooning, présence de l'infirmière de néonatalogie) est indispensable, mais elle peut s'avérer insuffisante chez certains nouveau-nés.

Il existe 2 moyens de dépistage, l'ophtalmoscopie indirecte au casque (avec lentille 28 ou 30 dioptries), et imagerie rétinienne par caméra ultra grand champ. La première doit être effectuée obligatoirement par un ophtalmologiste entraîné. Les rétinophotographies ultra grand champ, dont de nombreuses études ont confirmé la validité et la précision diagnostique, peuvent être effectuées par un soignant formé, puis lues à distance par un ophtalmologiste expert, qui pourra identifier, avec précision, le stade et la localisation des lésions de ROP afin de les classer. Les rétinophotographies ultra grand champ sont considérées par ce groupe d'experts comme le gold standard pour le dépistage de la ROP puisqu'elles permettent une meilleure détection de la ROP, sa documentation et un meilleur suivi de sa progression. En outre elles facilitent la télémédecine et l'enseignement.

La classification de la maladie

La ROP est caractérisée par 3 éléments - la zone, le stade et la présence d'une maladie plus-définis par l'International Classification of Retinopathy Of Prematurity (ICROP). La classification précise de la maladie est essentielle pour le suivi et les indications de traitement. La rétine est divisée en trois zones circulaires : la zone I a pour centre la papille et pour rayon deux fois la distance inter-papillomaculaire ; la zone II a pour centre la papille et pour rayon la distance papille - ora serrata nasale ; la zone III correspond à la rétine temporale non comprise dans la zone II. La sévérité de la ROP est ensuite classée en 5 stades.



Sévérité (stades)

Stade 1	Ligne de démarcation
Stade 2	Bourrelet de démarcation
Stade 3	Néovascularisation extrarétinienne
Stade 4	Décollement de rétine partiel
Stade 5	Décollement de rétine total
Stade plus	Tortuosité + dilatation vasculaire en Zone 1
Stade pré-plus	Forme moins marquée de stade « plus »
Forme agressive	Forme sévère, de localisation postérieure, évolution rapide, ne progressant pas par les stades classiques, avec une tortuosité et une dilatation vasculaires disproportionnés

Le traitement

Qui traiter ?

Les indications du traitement de la ROP incluent la ROP de type 1 définie par l'étude Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP) et la ROP agressive (A-ROP) incluse dans la Classification internationale de la ROP en 2005, après la fin de l'essai ETROP.

Indications du traitement de la ROP:

1) ROP de type 1 ETROP (ROP « pré seuil à haut risque »):

- Zone I, tout stade avec maladie plus ou ROP stade 3 sans maladie plus
- Zone II, ROP stade 2 ou 3 avec maladie plus

2) ROP agressive (A-ROP)

Quand traiter ?

Les patients présentant une A-ROP ou une ROP de type 1 doivent donc être traités le plus rapidement possible.

Comment traiter ?

La prise en charge de la ROP nécessite l'intervention d'une équipe multidisciplinaire composée d'ophtalmo-pédiatres, de chirurgiens vitréo-rétiniens, des néonatalogistes, d'anesthésistes pédiatriques, d'infirmières et d'orthoptistes, au sein d'une structure adaptée au nouveau-né prématuré.

Les différentes modalités de traitement comprennent la photocoagulation laser, les injections d'anti-VEGF et la chirurgie vitréo-rétinienne. Le choix thérapeutique relève d'une décision pluridisciplinaire qui prend en compte :

- La sévérité de la ROP (type de ROP, zone, stade)
- L'âge gestationnel, l'état général et les comorbidités de l'enfant
- Les contre-indications aux différents traitements
- La possibilité d'un suivi rapproché et prolongé

Le suivi

A court terme

Un suivi attentif est nécessaire chez les nourrissons traités. Pour ceux ayant bénéficié d'une photocoagulation au laser, un contrôle sera effectué à 4-6 semaines si une régression est constatée à 2 semaines post-traitement. En cas de régression complète à 4-6 semaines, le risque de récurrence étant minime, le suivi sera programmé à 3 et 6 mois. Pour les nourrissons traités par anti-VEGF, le succès du traitement n'est pas établi tant que la vascularisation n'est

pas complète, sans présence de maladie active ou d'éléments tractionnels cliniquement significatifs. Une surveillance clinique jusqu'à 75 SA est suggérée, en particulier chez ceux présentant des facteurs de risque. De plus, une angiographie à la fluorescéine sous anesthésie générale peut être indiquée après 60 SA pour identifier des zones de rétine avasculaire persistantes (PAR) ou des anomalies vasculaires, éventuellement nécessitant un traitement complémentaire au laser.¹¹⁰

A long terme

Le suivi ophtalmologique à long-terme des patients ayant présenté une ROP est d'une importance capitale, indépendamment des modalités thérapeutiques reçues, car des réactivations de la maladie ont été observées tardivement, même à l'adolescence et à l'âge adulte.

Le suivi à long terme des prématurés est également justifié, car ceux-ci, qu'ils aient développé ou non une ROP, présentent un risque accru d'amblyopie, de troubles réfractifs (comme la myopie, l'astigmatisme et anisométrie), oculomoteurs (tels que le strabisme, le nystagmus), neurovisuels (y compris la déficience visuelle), et de la vision des couleurs.

Le dépistage des troubles réfractifs, d'une amblyopie, d'un strabisme et des anomalies rétinienne est donc essentiel chez le prématuré :

- **Chez tous les enfants prématurés ayant été dépisté pour la ROP**, un bilan ophtalmologique et orthoptique, avec cycloplégie et fond d'œil, est recommandé en France avant 12 mois, puis à 2,5-3 ans et à 4-5 ans.
- **Chez les enfants ayant présenté une ROP traitée** (avis d'expert), un examen ophtalmologique et orthoptique tous les 6 mois jusqu'à 3 ans, puis une fois par an jusqu'à l'adolescence avec adaptation des examens selon les résultats fonctionnels et anatomiques devrait être proposé au minimum.

Rôle du médecin généraliste

1. Veiller à la prise en charge et à ce que le suivi du patient soit assuré par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités de l'enfant prématuré et de la ROP conformément aux recommandations de ce PNDS
2. Assurer le dépistage des troubles ophtalmologiques chez l'enfant prématuré en lien avec les équipes référentes
3. Maintenir une communication étroite avec les équipes référentes pour la prise en charge du handicap visuel : orienter le patient vers les acteurs et/ou structures adaptées et l'aider pour l'accès à ses droits administratifs et sociaux.
4. Mettre en relation les parents avec les ophtalmologistes référents des centres de maladies rares et les associations de patients.

1. Introduction

1.1 Thème et objectifs du PNDS

La rétinopathie du prématuré (ROP, ORPHA : 90050), responsable de la majorité des séquelles visuelles des anciens prématurés, est la principale cause évitable de cécité infantile dans les pays à revenu élevé et intermédiaire.¹ Elle reste cependant une maladie rare dans ses formes sévères. Bien que les recommandations relatives au dépistage de la maladie soient bien établies en France, la prise en charge en cas de ROP nécessitant un traitement est moins codifiée, d'autant plus que l'arsenal thérapeutique inclut l'utilisation des médicaments ayant récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette prise en charge complexe requiert le concours multidisciplinaire d'ophtalmo-pédiatres, de chirurgiens vitréo-rétiniens, des néonatalogistes, d'anesthésistes pédiatriques, d'infirmières et d'orthoptistes, au sein d'une structure adaptée au nouveau-né prématuré. Il existe un réel besoin d'unifier les pratiques nationales autour de cette pathologie, avec une demande forte des différents acteurs de cette prise en charge.

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est de présenter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins des prématurés nécessitant un traitement pour une ROP. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge de cette maladie sur l'ensemble du territoire. Les principales indications au traitement, les différentes modalités de traitement incluant la photocoagulation laser, les injections d'anti-VEGF et la chirurgie vitréo-rétinienne, seront revues afin d'établir des recommandations de bonne pratique pour leur réalisation et pour le suivi post-traitement.

1.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Sa coordination a été assurée par le Pr Alejandra Daruich et Pr Dominique Bremond-Gignac (Centre de Référence OPHTARA, Annexe 1 et 2). Le groupe de rédacteurs a inclus 8 référents ophtalmologistes des différentes régions de France, 2 référents néonatalogistes et 1 référente anesthésiste pédiatrique (Annexe 1), tous impliqués dans la prise en charge de la ROP. Les rédacteurs ont eu la charge d'effectuer la recherche bibliographique, l'analyse et la synthèse de la littérature et la rédaction d'une première version du PNDS.

Un groupe de travail multidisciplinaire incluant 10 référents ophtalmologistes des différentes régions de France, 3 référents néonatalogistes, 1 référente anesthésiste pédiatrique et 1 orthoptiste (Annexe 1) a été constitué afin de discuter, corriger et/ou valider la première version du PNDS. L'intégration des modifications et la finalisation du PNDS a été effectuée par les coordinateurs avant sa diffusion.

1.3 Définition de la rétinopathie du prématuré (ROP)

La ROP est une pathologie ophtalmologique spécifique de la prématurité qui en l'absence de dépistage et de traitement peut entraîner une cécité définitive. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle du développement rétinien, notamment du développement du réseau

vasculaire rétinien.² En cas de prématurité, la naissance survient avant la vascularisation complète de la rétine. Une première phase est dite vaso-occlusive. Elle est caractérisée par l'interruption de la progression du lit capillaire rétinien associée à une dégénérescence des vaisseaux existants, favorisée par l'exposition du nouveau-né à des facteurs endogènes et exogènes, tels que l'hyperoxie. 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. Cette seconde phase est dite vaso-proliférative. Son contrôle est actuellement la principale cible thérapeutique via la destruction de la rétine ischémique par une photocoagulation laser ou via l'injection intravitréenne d'un anti-VEGF. Ces traitements, lorsqu'ils sont réalisés à temps permettent une chute drastique du risque de décollement de rétine et de cécité.^{3,4}

1.4 Épidémiologie

En l'absence de registre existant, peu de données épidémiologiques existent en France. Elles se limitent actuellement aux cohortes Epipage-1⁵⁻⁹ et 2¹⁰ réalisées en population générale chez des enfants nés respectivement en 1997 et en 2011 et à des études de service monocentriques¹¹⁻¹³ ou multicentriques.^{14,15} L'incidence de ROP rapportée se situe entre 8 et 33,1% des cas dépistés, avec un pourcentage de ROP traitées entre 0,6 et 6,6%. Les comparaisons entre les études sont difficiles car les populations ne sont pas identiques ainsi que les critères de traitements (Annexe 3).

1.5 Classification et formes cliniques

La ROP est caractérisée par 3 éléments - la zone, le stade et la présence d'une maladie plus-définis par l'International Classification of Retinopathy Of Prematurity (ICROP) qui en est actuellement à sa troisième édition.² La stadification précise est essentielle afin d'homogénéiser le suivi et les indications de traitement mais reste subjective avec une variabilité de classification importante extra et intra observateurs bien mise en évidence par la littérature.¹⁶⁻¹⁹

La rétine est divisée en trois zones circulaires. La zone définit le secteur de rétine le plus postérieur affecté par la ROP. La zone I a pour centre la papille et pour rayon deux fois la distance inter-papillomaculaire. La zone II a pour centre la papille et pour rayon la distance papille - ora serrata nasale. Elle comprend en son sein la zone II postérieure définie comme 2 diamètres papillaires en avant de la zone I. La zone III correspond à la rétine temporale non comprise dans la zone II. Un schéma permet d'illustrer les différentes zones (Figure 1).

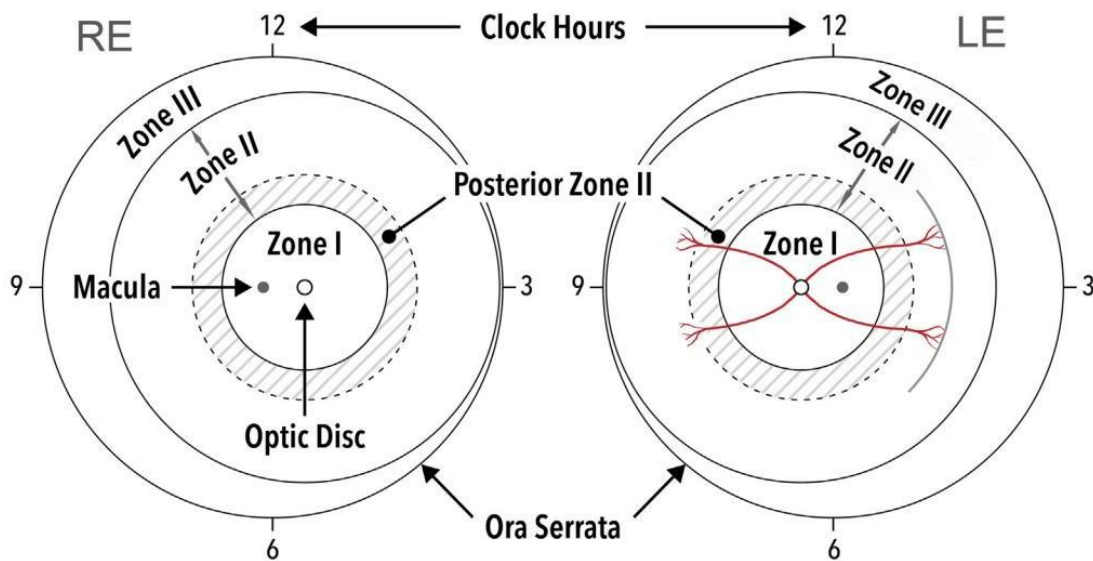


Figure 1 : Représentation schématique des zones de rétine pour la stadification de la ROP à partir de ICROP3. D'après Chiang et al.

Une notion introduite par ICROP3 est la possibilité d'atteinte d'une zone par « notch ». Parfois une partie réduite de la zone I, moins de 2 quadrants horaires, donne une classification en zone I alors que la majorité de l'atteinte est en zone II. Il est maintenant recommandé de préciser la zone la plus postérieure atteinte en utilisant la terminologie « notch ». Un exemple d'atteinte en zone I par « notch » est présenté Figure 2.

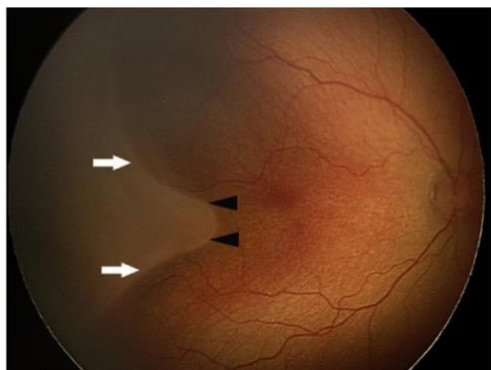


Figure 2 : Atteinte en zone I par « notch » d'une ROP. Les flèches noires représentent la zone la plus postérieure de ce stade 1 en zone I de moins de 2 quadrants horaires. Le reste de l'atteinte est en zone II postérieure. Ce patient sera classé zone I par « notch ». D'après Chiang et al.

La sévérité de la ROP est ensuite classée en 5 stades :

- Stade 1 : ligne de démarcation entre rétine vasculaire et avasculaire
- Stade 2 : bourrelet de démarcation
- Stade 3 : néovascularisation extra-rétinienne (Figure 3 et 4)
- Stade 4 : décollement de rétine partiel– stade 4A si la macula est préservée, stade 4B si la macula est également décollée (Figure 5)
- Stade 5 : décollement de rétine total (Figure 6)

Les stades ne représentent pas le critère principal de traitement. La définition d'un stade 3 lorsque la ROP est en zone I reste cependant encore un critère de traitement. La différenciation d'un stade 2 et 3 n'est pas toujours évidente en l'absence d'angiographie à la fluorescéine et se fera parfois sur la présence de signes indirects tels que l'apparition d'hémorragies ou un épaissement rapide d'un bourrelet rétinien (Figure 3 et 4).

La présence d'une maladie « plus » joue en revanche un rôle prédominant dans la décision de traitement et est un meilleur indicateur de l'activité et l'évolutivité de la ROP. La maladie « plus » est définie à partir d'une image de référence historique (Figure 7) comme la dilatation et la tortuosité majeure à la fois des artères et des veines dans deux quadrants ou plus de rétine.²⁰ La classification ICROP3 change le paradigme d'évaluation en proposant une évaluation de la maladie « plus » sur l'ensemble de la zone I et non plus uniquement en péri-papillaire ou par quadrants sans pour autant changer la définition précise de la maladie « plus ».

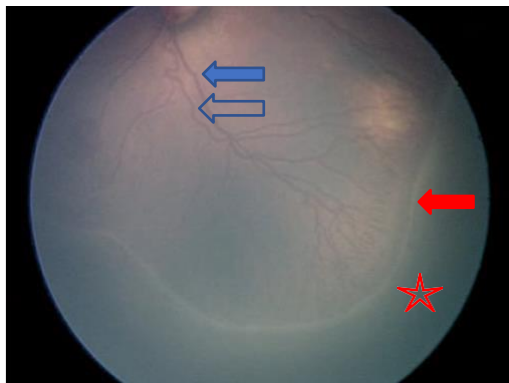


Figure 3 : ROP stade 2 à 3, zone II postérieure, maladie « plus ». Présence d'un bourrelet en zone II postérieure ainsi que d'une maladie « plus » avec dilatation marquée des veines (flèche bleue pleine) et tortuosité et légère dilatation des artères (flèche bleue vide) avec au contact du bourrelet (flèche rouge) une majoration de la dilatation et tortuosité des deux types de vaisseaux (étoile rouge vide). Ces éléments font suspecter une néovascularisation extra-rétinienne.

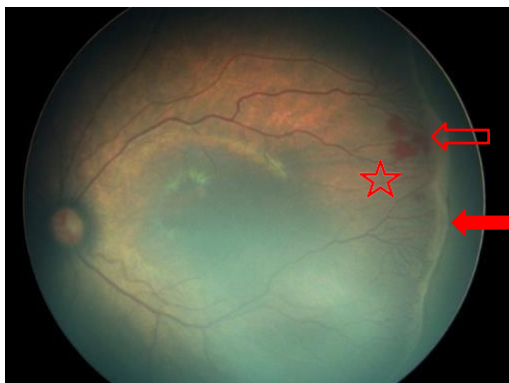


Figure 4 : ROP stade 3, zone II. Le bourrelet est épais (flèche rouge pleine) avec des hémorragies (flèche rouge vide) et des dilatations des vaisseaux (étoile rouge vide) à son contact. Ces signes font craindre une néovascularisation extra-rétinienne qui pourrait être confirmée par un examen angiographique à la fluorescéine.



Figure 5: ROP stade 4B. Présence d'un décollement de rétine (étoile rouge vide) incluant la macula (étoile bleue vide) qui apparaît étirée et ectopique.

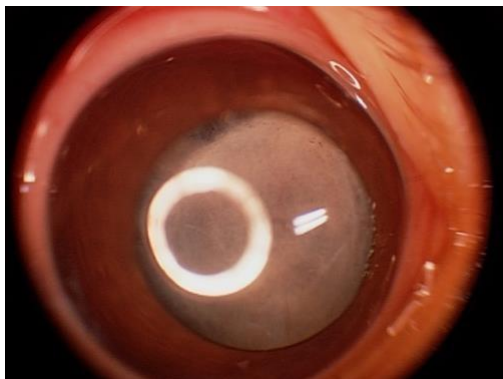


Figure 6 : ROP stade 5. Le décollement de rétine est total avec une fibroplasie rétrolentale. L'examen échographique permettra de préciser l'aspect de l'entonnoir de rétine décollée.

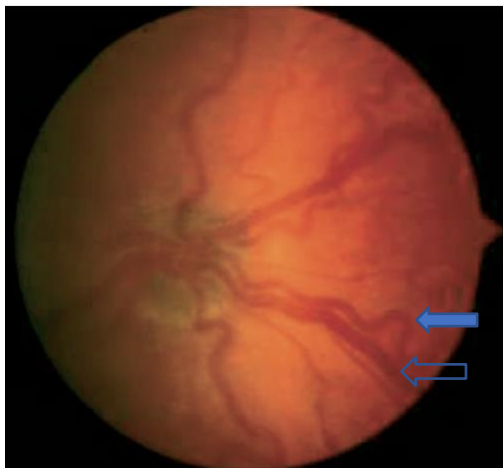


Figure 7 : Image de référence de la maladie « plus » dans la ROP. Les veines (flèche bleue pleine) et artères (flèche bleue vide) sont dilatées et tortueuses dans les quatre quadrants. D'après the original committee for the classification of retinopathy of prematurity, 1984.

De nombreuses anomalies vasculaires ne rentrent pas dans la définition de la maladie « plus » soit parce qu'un seul type de vaisseaux est dilaté soit parce qu'un seul quadrant est atteint soit parce que la dilatation ou la tortuosité ne sont pas suffisantes pour les classer en maladie « plus ». Ces anomalies vasculaires sont depuis longtemps appelées « **pré-plus** » et ont été incluses récemment dans ICROP3. Surtout la dernière mise à jour reconnaît le caractère subjectif de l'évaluation tant inter qu'intra observateur et réaffirme le continuum de la

maladie « plus ».^{2,21} Des techniques d'analyse d'image utilisant l'intelligence artificielle pourraient améliorer l'objectivité et la reproductibilité de l'évaluation.²²

Une entité clinique particulière est l'« Aggressive Retinopathy of Prematurity » (AROP) (Figure 8) caractérisée par une maladie plus marquée et un arrêt vasculaire sans bourrelet franc avec des larges plages non vascularisées et de nombreux shunts artério-veineux. Sa reconnaissance est importante car l'évolution ne se fera pas au travers de la succession des stades classiques. Le décollement de rétine peut ainsi apparaître très rapidement sans pouvoir toujours observer au préalable la constitution d'un bourrelet. La classification ICROP3 a supprimé le caractère postérieur de la maladie. En effet, la localisation en zone postérieure (zone I) est relativement constante dans les pays à revenus élevés alors que des localisations en zone I et en zone II sont également observées dans des pays à revenus intermédiaires.

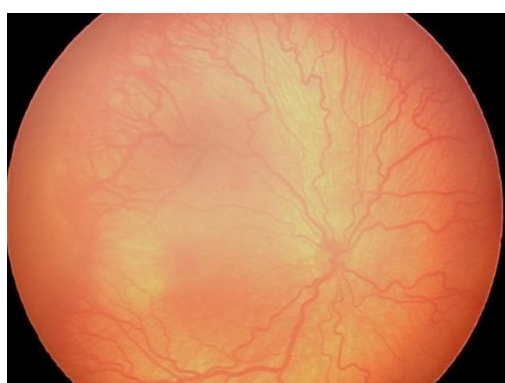


Figure 8: Aggressive ROP (AROP). Présence de boucles vasculaires et shunts artério-veineux. La limite entre rétine vascularisée et rétine non vascularisée est floue sans bourrelet bien défini.

2 Dépistage de la ROP

2.1 Qui dépister

(Recommandation Grade A)

En raison de l'évolution séquentielle, par stades, de la rétinopathie du prématuré (ROP) et de l'existence de traitements permettant de réduire le risque de perte visuelle, les enfants nés prématurément doivent être dépistés pour éviter un retard de prise en charge.^{23,24}

En France, le groupe d'experts du PNDS propose la mise à jour des recommandations et préconise un dépistage de la rétinopathie du prématuré pour les nouveau nés :

- **Dont le terme est inférieur à 31 semaines d'aménorrhées (SA)**
- **Et/ou avec un poids de naissance inférieur à 1251 grammes**

Les recommandations du dépistage varient selon les pays (Annexe 4). Par exemple, l'American Academy of Pediatrics 2018,²³ propose un dépistage pour les nouveau nés :

- Dont le terme est inférieur à 31 semaines d'aménorrhées
- Et/ou avec un poids de naissance < à 1500 grammes

- Et/ou avec un poids de naissance compris entre 1500 et 2000 grammes s'il existe des facteurs de risque : oxygénothérapie prolongée ou sans surveillance de la saturation et hypotension ayant nécessité une prise d'inotropes.²⁵

2.2 Quand dépister

(Recommandation Grade A)

Le programme de dépistage de la rétinopathie du prématuré (ROP) permet de donner des recommandations sur le calendrier de dépistage, de suivi et de traitement.²³ Il est fondé sur l'essai multicentrique CRYO-ROP,²⁶ confirmé par l'étude Light-ROP²⁷ et permet de détecter la ROP avant qu'elle ne se complique de décollement de rétine, tout en minimisant le nombre d'exams potentiellement traumatisants pour les enfants.²⁸

L'initiation du dépistage de la ROP en phase aiguë doit être basée sur l'âge post-menstruel du nourrisson c'est-à-dire l'âge gestationnel à la naissance additionné à l'âge chronologique.²⁶

Tableau 1 : Date du premier examen du fond d'œil en fonction de l'âge gestationnel, chronologique et post-menstruel à la naissance, selon les recommandations de l'American Academy of Pediatrics^{23,27} et la Société Française d'Ophtalmologie²⁹

Terme à la naissance en semaines d'aménorrhées	Âge du premier examen, en semaines selon l'âge chronologique	Âge du premier examen, en semaines selon l'âge post-menstruel
22	9	31
23	8	31
24	7	31
25	6	31
26	5	31
27	4	31
28	4	32
29	4	33
30	4	34
Plus de 30 SA avec des facteurs de risque	4	-

Les auteurs de rapports récents sur les algorithmes néonataux, tels que WIN-ROP,³⁰ Co-ROP,³¹ CHOP-ROP³² et G-ROP,³³ prennent en compte des facteurs autres que le poids à la naissance et l'âge post-menstruel. Ces facteurs comprennent une prise de poids rapide en post-natal et peuvent être utiles pour sélectionner les nourrissons à risque de ROP qui devraient être dépistés, ainsi que pour éliminer certains nourrissons du dépistage malgré leur conformité aux critères de dépistage. Cependant, la substitution de ces algorithmes aux mesures de dépistage n'est pas justifiée par la littérature actuelle, et il n'est pas établi que ces critères s'appliquent aux populations internationales. Les critères nationaux du dépistage de la ROP doivent être adaptés à la population locale et se reposer sur des études récentes de population.³⁴

Des examens de contrôle doivent ensuite être recommandés par l'ophtalmologiste examinateur, sur la base des résultats du fond d'œil, classés selon la « Classification internationale des rétinopathies du prématuré revisitée » (ICROP3).²

Le calendrier de suivi suivant est suggéré comme étant acceptable pour la plupart des nourrissons, mais certains d'entre eux peuvent nécessiter une fréquence d'examens modifiée.

Tableau 2 : Calendrier de suivi de la rétinopathie du prématuré ²³

Suivi d'une semaine ou moins	- Zone I : vascularisation immature, pas de ROP - Zone I : ROP stade 1 ou stade 2 - Rétine immature s'étendant de la zone postérieure II, près de la limite zone I-II - Présence présumée d'A-ROP (Aggressive Retinopathy of Prematurity) - ROP stade 3, zone I nécessitant un traitement
Suivi d'une à deux semaines	- Zone II postérieure : vascularisation immature - Zone II : ROP de stade 2 - Zone I : ROP en régression sans équivoque
Suivi de deux semaines	- Zone II : ROP de stade 1 - Zone II : pas de ROP, vascularisation immature - Zone II : ROP en régression sans équivoque
Suivi de deux à trois semaines	- Zone III : ROP stade 1 ou 2 - Zone III : ROP en régression

L'arrêt des examens du fond d'œil doit être fondé sur l'âge post-menstruel et les résultats du fond d'œil, soit :

- une vascularisation complète de la rétine à proximité immédiate de l'ora serrata sur 360 degrés
- un âge post-menstruel de 45 semaines en l'absence de ROP aux examens précédents
- une régression de la ROP (sans tissu vasculaire anormal capable de réactivation et de progression en zone II ou III).

Le suivi sera plus prolongé en cas de ROP non régressive (voir partie 3.8) ou si un traitement a été effectué (voir partie 3.5).

2.3 Comment dépister

(Recommandation Grade B)

Selon les recommandations en vigueur, les examens du fond d'œil sont effectués à l'aide d'un blépharostat adapté au nouveau-né après instillation d'un anesthésique local sous dilatation pupillaire.²⁹ La dilatation pupillaire doit-être commencée 30 à 60 minutes avant l'examen. Elle est obtenue par l'instillation de collyres mydriatiques (Tropicamide 0,5% et Néosynéphrine 2,5%) ou l'utilisation d'inserts ophtalmiques.^{13,29,35}

Les examens du fond d'œil sont une source de stress intense et sont probablement douloureux pour les nouveau-nés, notamment à cause de l'usage d'un blépharostat, de l'intensité de la lumière appliquée sur un œil en mydriase et de possibles manœuvres d'indentation. Une anesthésie locale (Oxybuprocaine) associée aux mesures non pharmacologiques contre la douleur (solution sucrée, succion non nutritive, cocooning, présence de l'infirmière de

néonatalogie) est indispensable, mais elle peut s'avérer insuffisante chez certains nouveau-nés.³⁶⁻⁴⁰ L'adjonction d'un morphinique a été proposée par certains mais la balance efficacité/risque n'apparaît pas favorable et il n'existe pas de consensus pour cette pratique.^{41,42}

Il existe 2 moyens de dépistage, l'ophtalmoscopie indirecte au casque (avec lentille 28 ou 30 dioptries), et imagerie rétinienne par caméra ultra grand champ. La première doit être effectuée obligatoirement par un ophtalmologiste entraîné.²³ Les rétinophotographies ultra grand champ, dont de nombreuses études ont confirmé la validité et la précision diagnostique, peuvent être effectuées par un soignant formé, puis lues à distance par un ophtalmologiste expert,⁴³⁻⁴⁶ qui pourra identifier, avec précision, le stade et la localisation des lésions de ROP afin de les classer.² Les rétinophotographies ultra grand champ sont considérées par ce groupe d'experts comme le gold standard pour le dépistage de la ROP puisqu'elles permettent une meilleure détection de la ROP¹³, sa documentation et un meilleur suivi de sa progression, en plus de permettre la télémedecine et de faciliter l'enseignement.

3 Indications de traitement

3.1 Qui traiter

(Recommandation Grade A)

Les premières indications pour le traitement de la ROP ont été établies sur la base des résultats de l'étude CRYO-ROP.²⁶ L'étude CRYO-ROP a évalué 291 nourrissons présentant une ROP « seuil » (threshold) définie comme une ROP stade 3 sur au moins 5 quadrants horaires continus ou 8 quadrants horaires discontinus en zone 1 ou zone 2 avec maladie plus. Elle a permis de montrer, avec un recul de plus de 15 ans, que la destruction de la rétine avasculaire par cryothérapie (qui a été remplacée depuis par le laser) permet de diminuer le risque d'évolution vers des résultats anatomiques défavorables (notamment décollement de rétine) de 48% en l'absence de traitement à 27%, avec une diminution parallèle du risque d'acuité visuelle <1/10 de 62 à 44%.

L'étude Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP)³ a montré, à 9 mois, une réduction significative de l'évolution vers un résultat anatomique défavorable avec un traitement précoce par rapport à l'étude CRYO-ROP. En effet, le pourcentage d'yeux traités pour une ROP pré-seuil à haut risque présentant un résultat défavorable était de 9,1%, comparé à 15,6% pour les yeux traités de manière conventionnelle. De plus, les taux d'acuité visuelle défavorable, définis comme des écarts supérieurs à 4 écarts-types par rapport à la moyenne pour l'âge évalués par les cartes d'acuité visuelle type Teller, étaient de 14,5 % pour les yeux traités pour une ROP pré-seuil à haut risque et de 19,5 % pour les yeux traités de manière conventionnelle. Cet étude a introduit la définition de ROP de type 1 ou pré-seuil à haut risque, élargissant ainsi les indications de traitement. La ROP de type 1 (ou « pré seuil à haut risque ») était définie comme: (1) ROP en zone I avec n'importe quel stade accompagné d'une maladie plus, ou (2) ROP en zone I, stade 3 sans maladie plus, ou (3) ROP zone II, stade 2 ou 3 avec maladie plus. La ROP de type 2 était définie comme une ROP dans la zone I, stade 1 ou 2 sans maladie plus, ou dans la zone 2, stade 3 sans maladie plus. Il est essentiel de noter que l'étude ETROP a révélé à 6 ans, une acuité visuelle inférieure à

2,5/10^{ème} (<6,4 cycles / degrés) chez 16% des yeux traités au stade pré-seuil en cas de ROP de type 1 par rapport à 25% des yeux traités au stade seuil. Cependant, le pourcentage de patients avec déficience visuelle sévère (<2,5/10^{ème}) étaient plus élevé dans les yeux traités au pré-seuil que dans les yeux traités au seuil (21,3% vs 15,9%) en cas de ROP de type 2.⁴⁷ Par conséquent, une surveillance étroite sans intervention supplémentaire est recommandée pour les yeux atteints de ROP de type 2.

Les lignes directrices actuellement utilisées pour déterminer les indications du traitement de la ROP sont donc celles de l'étude ETROP :

ROP de type 1 ETROP, aussi connue comme « pré seuil à haut risque » **ayant une indication thérapeutique:**

- Zone I, tout stade avec maladie plus ou ROP stade 3 sans maladie plus
- Zone II, ROP stade 2 ou 3 avec maladie plus

ROP de type 2 ETROP, aussi connue comme « pré seuil », nécessitant une **surveillance rapprochée:**

- Zone I, ROP stade 1 ou 2 sans maladie plus
- Zone II, ROP de stade 3 sans maladie plus

La ROP agressive-postérieure a été incluse dans la Classification internationale de la ROP en 2005, après la fin de l'essai ETROP.⁴⁸ Elle est désormais appelée **ROP agressive (A-ROP).**²

L'A-ROP est considérée comme une forme rapidement progressive de ROP qui survient généralement dans la zone I ou dans la zone II postérieure, avec une maladie plus dans les quatre quadrants, et qui présente généralement une forme de ROP de stade 3 mal définie, elle **est incluse dans les critères de traitement.**

Dans les situations où l'un des 2 yeux répond aux critères de traitement, une décision doit être prise concernant le traitement de l'autre œil, en tenant compte des risques et des bénéfices à traiter inutilement un œil ou à exposer le nourrisson à la possibilité de deux séances de soins (avis d'expert).⁴⁹

3.2 Quand traiter

(Recommandation Grade B)

Les patients présentant une A-ROP ou une ROP de type 1 doivent donc être traités le plus rapidement possible. Les résultats de l'étude CRYO-ROP suggèrent que plus la ROP progresse rapidement, plus le risque d'une évolution défavorable est élevé.²⁶ Les formes agressives de ROP présentent une progression particulièrement rapide.⁵⁰ Dans l'étude ETROP les patients présentant une ROP pré-seuil ou seuil ont été traités dans les 48-72 heures suivant le diagnostic.³ Ce délai a été utilisé dans la conception de l'étude pour maximiser la différence entre les groupes et ne visait pas à établir une ligne directrice de traitement.⁵¹ Cependant, il s'agit d'une fenêtre thérapeutique optimale justifiant son intégration en pratique clinique chaque fois que possible.

3.3 Annonce du diagnostic et information des parents

L'annonce d'une maladie grave chez un enfant est un événement profondément émotionnel et bouleversant pour les parents. En abordant la situation avec empathie, une communication claire et un soutien continu, les professionnels de santé peuvent aider les parents à traverser ce parcours difficile.

- Empathie : Il est crucial d'aborder la situation avec empathie, en reconnaissant l'impact émotionnel que de telles annonces peuvent avoir sur les parents. Faire preuve d'attention peut aider à créer un environnement favorable pendant cette période difficile.
- Communication claire : des informations claires et précises doivent être fournies concernant :
 - Le rationnel du traitement
 - Comment et où le traitement doit être effectué et par qui
 - Les options thérapeutiques, leur taux de succès et leur effets indésirables, ainsi que les complications potentielles
 - La nécessité potentielle d'un traitement supplémentaire
 - L'importance du suivi et la nécessité d'une compliance de la part de la famille
 - Le pronostic et la possibilité d'une déficience visuelle

Il est essentiel d'utiliser un langage clair tout en étant sensible à l'état émotionnel des parents. Il faudrait éviter le jargon médical et proposer de répondre à toutes les questions qu'ils pourraient avoir.

- Écoute active : Il faudrait donner aux parents l'occasion d'exprimer leurs préoccupations et leurs questions et écouter activement leurs émotions, pour leur permettre de traiter l'information reçue.
- Prise de décision collaborative : Il est nécessaire d'impliquer les parents dans le processus de prise de décision en discutant des stratégies de traitement potentielles. Il est important de respecter leurs souhaits tout en offrant des conseils basés sur l'expertise médicale.
- Fournir du soutien et des ressources : Offrir des ressources, des groupes de soutien ou des services de conseil qui peuvent aider les parents à faire face au diagnostic. Leur donner accès à des informations fiables et les mettre en contact avec d'autres familles confrontées à des défis similaires peut être précieux.
- Soutien continu : Reconnaître que le cheminement suivant un diagnostic de maladie grave est continu. Offrir un soutien continu et une communication régulière, en veillant à ce que les parents sentent qu'ils ont une source de confiance vers laquelle se tourner pour obtenir des conseils et de l'aide.
- Information écrite : La transmission des fiches informatives aux parents peut faciliter la compréhension de la prise en charge (Annexe 5).

Il est important de noter que chaque famille et chaque individu peuvent réagir différemment et que des facteurs culturels et personnels peuvent influencer leurs réactions. La sensibilité à ces facteurs et l'adaptation de l'approche en conséquence sont cruciales.

3.4 Comment traiter

3.4.1 Laser

Dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de la ROP, la cryothérapie n'est plus couramment utilisée pour traiter la ROP depuis la fin des années 1980 parce qu'elle provoque plus d'inflammation que le laser. En outre, il a été démontré que la photocoagulation par laser permettait d'obtenir des résultats thérapeutiques sur l'évolution de la ROP et sur le pronostic visuel à long terme plus favorables que la cryothérapie.^{52,53} Le traitement laser a pour but la destruction de la rétine avasculaire et ischémique, pour diminuer la production de VEGF. La photocoagulation laser a l'avantage d'être complétée en une seule séance et d'avoir un effet durable.

Qui traiter par laser

(Recommandation Grade A)

Les indications du traitement par laser dans la ROP reposent sur les résultats de l'étude clinique ETROP³ publiée en 2003 et qui a établi les directives du traitement de la **ROP de type 1 (ou pré-seuil)** :

- **une ROP en zone I, tout stade avec maladie plus**
- **une ROP en zone I, tout stade 3 sans maladie plus**
- **une ROP en zone II, stade 2 ou 3 avec maladie plus**

Contre-indications au laser

Elles regroupent les contre-indications à l'anesthésie générale prolongée (durée moyenne de procédure 60-90 minutes) chez un enfant instable sur le plan général et les enfants présentant une opacité des milieux rendant l'accès au fond d'œil difficile.

Comment traiter par laser :

Prise en charge anesthésique

(Recommandation Grade C- Avis d'expert)

Les prématurés qui sont traités par photocoagulation laser sont exposés à un risque élevé d'événements indésirables peropératoires et postopératoires, en particulier cardio-respiratoires. En effet, les enfants nécessitant un traitement pour ROP présentent presque toujours des comorbidités, notamment respiratoires, susceptibles de décompensation (dysplasie broncho-pulmonaire).⁵⁴ La procédure en elle-même peut être associée à un stress systémique et/ou des douleurs importants lors de la manipulation du globe oculaire (pose du blépharostat, indentation), liés au rayon laser lui-même, ou en cas de brûlure accidentelle du

bord de la pupille si sa dilatation est limitée ou encore occasionner des mouvements intempestifs du globe oculaire ou de la tête de l'enfant. La qualité de l'analgésie lors de l'intervention est donc essentielle.

Les différentes enquêtes publiées indiquent qu'il existe une grande variabilité de pratiques concernant le mode d'anesthésie utilisé pour la photocoagulation laser.⁵⁵⁻⁵⁷ Si certaines équipes, en particulier dans les pays aux ressources limitées en anesthésie pédiatrique, effectuent le laser sous anesthésie locale (parfois associée à une sédation intraveineuse) et en maintenant l'enfant en ventilation spontanée, cette pratique n'est pas recommandée car elle est associée à un contrôle de la douleur insuffisant et un plus grand risque d'instabilité cardio-respiratoire (bradycardie, apnées, désaturations) que la sédation-analgésie profonde ou l'anesthésie générale (Annexe 6).⁵⁸⁻⁶⁰ L'adjonction à l'anesthésie locale d'une solution sucrée orale n'a pas d'effet.⁶¹ Certaines équipes effectuent une anesthésie locorégionale par injection sous-ténoïenne mais le niveau de preuve concernant la qualité de l'analgésie obtenue est faible⁶² et cette technique n'empêche pas les mouvements oculaires.

Aucune des deux autres modalités anesthésiques utilisées, la sédation-analgésie et l'anesthésie générale, ne s'avère supérieure l'une à l'autre en termes de sécurité et de contrôle de la douleur : les résultats des études publiées sont inconstants concernant l'incidence des événements cardiorespiratoires per et post-opératoires selon le type d'anesthésie et des molécules administrées (Annexe 6). La qualité de l'analgésie y a été rarement analysée par des scores de douleur validés. Le niveau de preuve de ces études, le plus souvent observationnelles et rétrospectives, et rarement comparatives, est en outre insuffisant pour recommander un protocole particulier. Le recours à l'intubation et la ventilation mécanique est inconstant dans les études publiées (geste effectué en ventilation spontanée, en ventilation non invasive ou parfois en ventilation contrôlée sur dispositif supra-glottique, tel que le masque laryngé). Néanmoins, les complications cardio-respiratoires semblent plus fréquentes quand le geste est effectué en ventilation non invasive ou en ventilation spontanée qu'en ventilation mécanique.⁶³ Une intubation per-procédure est rapportée dans 6 à 7% des interventions commencées en ventilation spontanée ou non invasive.⁶⁴ Bien que la ré-intubation d'un enfant dysplasique comporte des risques de décompensation respiratoire, la ventilation mécanique permet d'adapter les doses de morphiniques aux scores de douleur de façon plus sécurisée, car les niveaux de sédation-analgésie requis pour le laser sont susceptibles d'entraîner rapidement une dépression respiratoire. De plus, la position de l'opérateur, qui réduit la visibilité et l'accès à la tête, peut gêner la surveillance de la ventilation. Pour ces raisons, les nouveau-nés devraient être ventilés sur tube trachéal ou masque laryngé pour l'intervention (avis d'expert). L'utilisation d'un masque laryngé permet probablement de limiter la durée de ventilation mécanique à la seule période opératoire, mais elle nécessite l'utilisation de molécules à courte durée d'action et une surveillance rapprochée de l'efficacité de la ventilation alvéolaire (risque de mobilisation du dispositif supra-glottique responsable de fuites et d'hypoventilation alvéolaire). Enfin, si limiter la durée de la ventilation mécanique est primordiale chez ces enfants, il faut noter qu'une extubation/ dé ventilation au bloc immédiatement au décours du geste est associée à un risque élevé d'apnées/bradycardie post-opératoires.⁵⁴ Dans tous les cas, une surveillance post-opératoire en réanimation/soins intensifs néonataux est recommandée pendant 24h minimum.

(Recommandation grade B)

Les systèmes utilisant l'ophtalmoscopie indirecte pour administrer le traitement laser sont soit portables reliés à un casque soit combinés avec l'utilisation d'un microscope opératoire. Les choix de longueur d'onde laser pour l'ablation de la rétine comprennent le laser infrarouge (810 nm) ou le laser vert (514 nm), le laser infrarouge étant associé à une absorption plus profonde.⁶⁵ Par contre, le risque pour le laser vert est l'absorption de l'énergie par les structures du segment antérieur, entraînant la formation d'une cataracte.⁶⁶ Cependant, la survenue d'une cataracte a également été rapporté après traitement par laser infrarouge.⁶⁷⁻⁶⁹ Il semble donc que les deux types de lasers, infrarouges ou verts, peuvent être utilisés dans le traitement de la ROP.⁷⁰ Les deux types de laser ont été utilisés dans l'étude ETROP. Les réglages initiaux sont établis à une puissance de 100-400 mW pendant 0,1-0,3 s. Le résultat per opératoire souhaité est une marque d'impact gris blanchâtre. La puissance est titrée de la rétine antérieure à la rétine postérieure afin d'éviter l'apparition de déchirures rétinienne.⁷¹ Le traitement cible l'ensemble de la rétine avasculaire antérieure au bourrelet, mais pas le bourrelet lui-même, et s'étend jusqu'à l'ora serrata.

La densité de la photocoagulation rétinienne au laser peut avoir un impact significatif sur la capacité à contrôler la maladie car la rétine avasculaire et hypoxique dans la ROP sert de réservoir pour la production continue de facteurs de croissance (VEGF). Il est recommandé de procéder à une photocoagulation laser confluyente de la rétine avasculaire avec des impacts espacés d'une demi-largeur de spot à une largeur maximum.^{72,73}

Compte tenu de complications potentielles (voir ci-dessous) l'utilisation prophylactique des collyres stéroïdiens et mydriatiques peut être justifiée pendant 7 jours après traitement laser (avis d'expert).

Résultats et taux d'échec

Après traitement par laser bien conduit, le taux d'échec est inférieur à 9 % dans les 9 semaines post-traitement.³ La régression est généralement plus rapide après un traitement anti-VEGF (1-3 jours) qu'après photocoagulation laser (7-14 jours).⁷⁴ Les signes cliniques de régression post photoablation laser sont les suivants : amincissement et blanchiment du tissu néovasculaire, diminution des signes plus, réduction de la dilatation et de la tortuosité vasculaire et meilleure dilatation pupillaire.²

Ainsi un premier contrôle post-laser est à effectuer entre 5 et 9 jours post-opératoires. Le deuxième contrôle est à effectuer autour du 14^{ème} jour afin de déterminer la régression de la maladie ou la nécessité d'un traitement complémentaire (voir partie 3.5 et 3.6).

Complications

La thérapie ablative rétinienne, qu'il s'agisse de cryothérapie ou de laser rétinien, a été impliquée dans le développement de la myopie forte, mais le mécanisme qui sous-tend ce lien est encore mal élucidé. Le degré de myopie observé semble corrélé au nombre d'impacts reçus et à l'extension de la ROP. La myopie est présente selon les études entre 50-65 % des yeux traités par laser, 35-50% % d'entre eux présentant une myopie de plus de 4 dioptries. Il

a été démontré que la gravité croissante de la ROP contribue au développement de la myopie.⁷⁵

Les yeux atteints de ROP stade 3 traités au laser ou par cryothérapie développent significativement plus de myopie que les yeux atteints d'une ROP de stade inférieur n'ayant pas nécessité d'intervention ablative.⁷⁶⁻⁷⁸ Une méta-analyse de grande ampleur parue en 2023, reprenant les résultats d'études observationnelles a conclu que les yeux traités par photocoagulation laser ont développé significativement plus de myopie que les yeux traités par injections intravitréennes d'anti-VEGF.⁷⁹

Le traitement de la ROP par photocoagulation laser peut entraîner des complications, touchant à la fois les segments antérieurs et postérieurs (Tableau 3). L'une des plus importantes complications est le sous-traitement (traitement incomplet laissant des zones de rétine avasculaires non lasérisées, notamment jusqu'à l'ora) avec une persistance de la progression de la maladie.

Inversement, un surtraitement peut se produire lorsque les réglages de puissance sont trop élevés ou que la durée de traitement est trop longue : compte tenu de l'épaisseur réduite de la rétine antérieure par rapport à la rétine plus postérieure, une puissance moindre est souvent suffisante pour le traitement et des brûlures rétinienne trop intenses peuvent provoquer des déchirures rétinienne iatrogéniques. Un traitement sur-dosé peut également entraîner une hémorragie choroïdienne, des décollements de rétine exsudatifs et des hémorragies vitréennes.⁶⁵

Outre les complications au niveau du segment postérieur, le segment antérieur peut également être affecté par les effets directs et indirects des traitements par photocoagulation laser. La cornée et l'iris peuvent subir des brûlures directes.^{80,81} Dans de rares cas, une hémorragie du segment antérieur a été rapportée.⁸² Une inflammation légère à modérée peut également compliquer le traitement, pouvant entraîner des synéchies postérieures. Une complication potentiellement grave est l'ischémie du segment antérieur, pouvant conduire au développement ultérieur d'une opacification cornéenne, d'une hypotonie, de membranes pupillaires, d'une cataracte, voire aboutir à la phtyse du globe. Cette complication dévastatrice a fait l'objet de plusieurs propositions physiopathologiques, dont la photocoagulation des artères ciliaires longues postérieures, la dépression prolongée de la sclérotique par des praticiens peu expérimentés ou le traitement laser par inadvertance des structures du corps ciliaire. Malgré le traitement confluent requis dans le reste de la rétine avasculaire, certains auteurs ont suggéré, d'éviter l'ablation laser confluyente le long des méridiens horizontaux (3 et 9 heures), afin d'essayer d'éviter la destruction involontaire des artères ciliaires longues postérieures.⁸²

Des cataractes d'importance variable peuvent survenir lors d'un traitement au laser chez jusqu'à 1 % des nourrissons traités.^{66,83}

Il existe plusieurs cas rapportés dans la littérature décrivant une hypertonie oculaire survenue dans la période postopératoire à court terme après le traitement au laser de la ROP.⁸⁴ La pathogenèse du glaucome dans la ROP a fait l'objet de plusieurs mécanismes proposés, dont le développement incomplet du segment antérieur et la fermeture de l'angle secondaire à la ROP ou exacerbée suite au traitement laser de la ROP. Le traitement par laser peut induire des modifications structurelles du segment antérieur chez les nourrissons atteints de ROP et accroître leur susceptibilité à développer un glaucome secondaire.^{85,86} Il convient ainsi de procéder à un examen minutieux du segment antérieur chez les nourrissons atteints de ROP

afin d'exclure les facteurs de risque de glaucome, tels que les chambres antérieures étroites, la rubéose irienne et l'hypertension oculaire.

Tableau 3 : Complications oculaires du traitement laser de la ROP

-	Sous-traitement
-	Surtraitement (brûlures rétinienne, déchirures rétinienne)
-	Hémorragie choroïdienne, exsudation, hémorragie vitreuse
-	Brûlures cornéennes
-	Brûlures iriennes
-	Hémorragie du segment antérieur
-	Inflammation
-	Ischémie du segment antérieur (entraînant une opacification de la cornée, hypotonie, membrane pupillaire, cataracte ou phtyose)
-	Cataracte
-	Myopie/Anisométrie

Réactivation

Après traitement laser, la surveillance du fond d'œil doit être poursuivie jusqu'à cicatrisation complète des impacts avec obtention d'un aplatissement du bourrelet et une régression de la maladie plus, en raison du risque de réactivation de la maladie.

La réactivation est plus fréquente après un traitement anti-VEGF qu'après une régression spontanée et ne survient que rarement après une photocoagulation laser complète.⁷⁵

La réactivation peut se produire après une régression incomplète ou complète de la lésion originale de la ROP. Bien que l'intervalle maximum jusqu'à la réactivation reste inconnu, les données actuelles suggèrent qu'elle se produit le plus souvent entre la 37e et la 60e semaine d'âge post-ménstruel, en moyenne autour de la sixième semaine post traitement (voir partie 3.5).^{87 87-89}

3.4.2 Anti-VEGF

Taux de succès

La place des anti-VEGF dans le traitement de la ROP reste imparfaitement définie, faute de niveau de preuve suffisant (Annexe 7). Les anti-VEGF plus largement étudiés dans le traitement de la ROP sont :

- Le bevacizumab⁸⁸
- Le ranibizumab⁸⁹
- L'aflibercept⁹⁰

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF. Il inhibe toutes les isoformes du VEGF et sa demi-vie sérique est de 21 jours.⁹¹

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF, qui se lie spécifiquement aux isoformes VEGF-A, et sa demi-vie sérique est de 5,6 jours.⁹²

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante ayant une affinité pour les isoformes VEGF-A et PlGF. Sa demi-vie sérique est de 5 jours environ.⁹³

Le ranibizumab possède une AMM européenne pour le traitement de la ROP, mais il ne possède pas de remboursement en France suite à l'avis défavorable de la commission de transparence de l'HAS en 2020 (HAS Commission de la transparence. Avis du 15 avril 2020).

Aflibercept a récemment obtenu un avis favorable au remboursement hospitalier uniquement dans des situations spécifiques précisées ci-dessous et sa prescription doit être faite dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (HAS Commission de transparence. Avis du 19/07/2023).⁹⁴

Le bevacizumab a été le premier anti-VEGF à être utilisé et les publications étudiant le bevacizumab sont plus nombreuses (n=383, versus n=144 et n=43 pour ranibizumab et aflibercept respectivement).

L'étude randomisée contrôlée BEAT-ROP incluant 150 enfants a montré la supériorité (critère de jugement principal : survenue d'une récurrence nécessitant un re-traitement) à court terme (54 SA) du traitement par bevacizumab intravitréen (0,625 mg, n=75) par rapport à la photocoagulation laser (n=75) dans la ROP de stade 3+ en zone I (succès de 94 % vs 58% respectivement). La supériorité du bevacizumab par rapport au laser n'a pas été montrée pour la ROP en zone II. Cette étude publiée en 2011 doit être interprétée avec prudence en raison du taux de succès particulièrement faible dans le groupe laser.⁸⁸

Plus récemment, l'étude randomisée RAINBOW, critiquée elle aussi pour ses limites méthodologiques (l'évaluation du critère de jugement principal n'était pas en aveugle et n'était pas vérifiable par un expert indépendant pour une grande partie des enfants inclus car faite par ophtalmoscopie directe), a inclus des enfants présentant une ROP en zone I, stade 3, 1+, 2+, ou 3+ ou en zone II, stade 3+ ou une ROP agressive. Au total, 218 nourrissons (436 yeux) ont reçu un traitement initial par ranibizumab 0,2 mg (n=73, 146 yeux), ranibizumab 0,1 mg (n= 76, 152 yeux) et laser (n=76, 152 yeux). Cette étude, n'a pas montré de supériorité du ranibizumab 0,2 mg comparé au traitement par laser (succès 80% vs 66% respectivement), mais une moindre incidence de l'évolution anatomique défavorable à court terme.⁸⁹ De façon similaire à BEAT-ROP, des taux de succès étonnamment bas après traitement par laser dans cette étude, soulignent l'importance de la standardisation de la procédure laser qui reste opérateur-dépendante. L'étude d'extension à 2 ans montre qu'aucun enfant n'a développé de nouvelles anomalies anatomiques. L'incidence de forte myopie (> -5 dioptries) était significativement moins importante dans le groupe ranibizumab 0,2 mg par rapport au groupe laser (5% vs 20%). L'acuité visuelle n'a pas montré de différence significative parmi les groupes.⁹⁵

L'étude randomisée FIREFLEYE, parue cette année, n'a pas pu montrer la non-infériorité d'aflibercept 0,4 mg (0,01 mL) par rapport au traitement laser à 24 semaines, malgré des taux de succès (absence de ROP active et de résultats anatomiques défavorables) de 85.5% versus 82.1% pour le traitement laser.⁹⁰ 121 nourrissons prématurés atteints d'une ROP en zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou en zone II (stade 2+ ou 3+), ou d'une ROP agressive ont été inclus. Puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % de la différence intergroupe était ≤ 5 % (intervalle de confiance à 90 % de la différence intergroupe incluse - 5 %), le critère de réussite prédéfini de l'étude n'a pas été rempli et la non-infériorité de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser n'a pas été établie, malgré le taux de succès proche du

groupe laser. Des résultats intermédiaires d'extension à 2 ans d'âge chronologique dans l'étude FIREFLEYE next (non publiés) semblent montrer le maintien de la réponse clinique dans les deux groupes.⁹⁴

De façon similaire l'étude randomisée BUTTERFLEYE (non publiée) n'a pas pu montrer la non-infériorité d'aflibercept 0,4 mg (0,01 mL) par rapport au traitement laser à 52 semaines. Cette étude a inclus 87 prématurés dans le groupe Aflibercept 0.4 mg et 25 prématurés dans le groupe laser présentant une ROP en zone I (stades 1+,2+,3 ou 3+) ou zone II (stades 2+ ou 3+) ou une ROP agressive. Les taux de succès (absence de ROP active ou résultats anatomiques défavorables à 52 SA) étaient similaires parmi les groupes (79,6% Aflibercept vs 77,8% Laser, non significative).

Finalement une méta-analyse récente ⁹⁶ recommande l'utilisation des anti-VEGF en cas de ROP en Zone I (bevacizumab réduit le risque de retraitement de 67% par rapport au laser), et l'utilisation du laser en cas de ROP en Zone 2 (réduction du risque de retraitement de 62% par rapport à ranibizumab).

Qui traiter par anti-VEGF

(Recommandation grade B)

Les anti-VEGF sont indiqués dans certaines situations cliniques spécifiques, notamment dans les **ROP type 1 en zone 1 et les ROP agressives**. De plus, les anti-VEGF pourraient être une alternative au laser pour les **ROP type 1 en Zone II lorsque la photo-coagulation laser ou l'anesthésie générale ne sont pas réalisables :**

- Enfant instable, non transportable
- Anesthésie générale impossible
- Opacité cornéenne, cristallinienne
- Hémorragie intravitréenne.

La Commission de transparence de l'HAS a donné un avis favorable (Avis du 19/07/2023)⁹⁴ au remboursement hospitalier d'Aflibercept 0,4 mg uniquement dans ces situations spécifiques et à condition que sa prescription soit faite dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Ce choix thérapeutique doit donc relever d'une décision pluridisciplinaire qui prendra en compte :

- La sévérité de la ROP
- L'âge gestationnel de l'enfant (< 36 SA)⁹⁷
- L'état général et les comorbidités de l'enfant
- L'absence de contre-indications
- La possibilité d'assurer les bonnes conditions d'administration (voir ci-dessous, technique de réalisation)
- La possibilité d'un suivi rapproché et prolongé en raison du risque accru de récurrences tardives (voir section 3.5)

Choix de la molécule et de la dose

(Recommandation Grade C)

Choix de la molécule

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude randomisée contrôlée analysant l'efficacité des différents anti-VEGF dans le traitement de la ROP, ni les effets systémiques potentiels des anti-VEGF sur le long terme.

Une méta-analyse récente a montré que le taux de succès prédictif d'un seul traitement (probabilité de ne pas nécessiter un retraitement) était de 89,3% pour le laser, 87,0% pour le bevacizumab, 80,7% pour l'aflibercept et 74,0% pour le ranibizumab pendant un suivi minimum de 24 semaines et un suivi moyen de 83 semaines.⁹⁶

Il est cependant important de noter que le bevacizumab a une demi-vie sérique plus longue et une spécificité moindre puisqu'il inhibe toutes les isoformes du VEGF, tandis que le ranibizumab agit spécifiquement sur le VEGF-A et l'aflibercept sur le VEGF-A et PlGF (voir risques potentiels non connus ci-dessous).⁹³

Tableau 4 : Taux de succès des anti-VEGF en dépendant des molécules.

	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
ROP Type 1	87%	74%	81,9%
ROP Zone I	91,2%	78,3%	Non étudié

Selon les méta-analyses de Chang et al. 2022 et Beccasio et al. 2022

Le choix de la molécule sera déterminé par l'ophtalmologiste selon les conditions locales et les réglementations en vigueur.

Choix de la dose

Les dosages recommandés des anti-VEGF dans le traitement de la ROP sont :

- Bevacizumab 0,625 mg
- Ranibizumab 0,2 mg
- Aflibercept 0,4 mg

Le Bevacizumab est l'anti-VEGF le plus utilisé aux États-Unis (71.4%), à une dose de 0,625 mg dans 64% des cas.⁹⁸ Des doses inférieures (de 0.25mg à 0.004mg) de bevacizumab ont été également rapportées efficaces.^{99,100} Cependant, un problème important reste la préparation de ces doses beaucoup plus faibles à partir des formulations existantes (volume injecté très faible). De façon similaire des doses de 0,12 mg de ranibizumab ont été rapportées également efficaces que des doses de 0,20 mg.¹⁰¹

La recherche de la posologie optimale est d'autant plus importante qu'il persiste des incertitudes sur les effets systémiques potentiels des anti-VEGF (voir ci-dessous complications et risques). Une étude récente a montré que les concentrations plasmatiques de VEGF diminuent de 50 % ou plus par rapport aux niveaux avant le traitement, mais aucune association n'a été observée entre la dose initiale de bevacizumab administrée et les concentrations plasmatiques de VEGF à 2 ou 4 semaines après l'injection.¹⁰²

Contre-indications aux anti-VEGF

- Conditions locales défavorables : conjonctivite, dacryocystite, cellulite orbitaire ou toute infection oculaire active de moins de 5 jours^{89,90}
- Prolifération fibro-vasculaire (bourrelet saillant) : les anti-VEGF sont déconseillés car il existe un risque important de progression vers un décollement de rétine tractionnel.^{103,104}
- Comorbidités : les patients présentant des comorbidités neurologiques ont été exclus des principales études sur le sujet.^{89,90}

Comment traiter par anti-VEGF

(Avis d'expert)

Il n'existe pas de consensus concernant le lieu, le type d'anesthésie ou la technique d'injection dans le cadre de la ROP.

Lieu du geste :

Un rapport récent a montré des pratiques variables dans différents pays concernant les injections intra-vitréennes dans le cadre de la ROP.⁹⁸ Dans l'ensemble, les injections ont été majoritairement réalisées en unité néonatale de soins intensifs (80,5 %) plutôt qu'en clinique (15,8 %) ou au bloc opératoire (3,7 %).⁹⁸ Aux Etats-Unis le geste est en général pratiqué en unité de réanimation néonatale,¹⁰⁵ contrairement au Royaume-Uni où dans 50 % des cas les injections sont effectuées au bloc opératoire.⁵⁷

Le choix du lieu sera donc laissé à l'appréciation collégiale de l'ophtalmologiste, du pédiatre néonatalogiste et de l'anesthésiste selon les protocoles locaux. La réalisation du geste au bloc permet des conditions d'asepsie optimales, ainsi que le contrôle de l'injection au microscope opératoire. Si le geste est effectué en néonatalogie, la salle devra être préparée et nettoyée, dans les mêmes conditions d'asepsie pour l'injecteur, en présence d'un réanimateur néonatal ou anesthésiste. Un bio-nettoyage préalable de la chambre de l'enfant devrait être pratiqué en accord avec les procédures de l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'établissement. Le champ opératoire doit être préparé selon le même protocole qu'au bloc opératoire (avis d'expert).

Prise en charge anesthésique

La durée d'une injection intra-vitréenne est brève et la douleur générée est en partie attribuée à la pose du blépharostat et à la désinfection à la bétadine.¹⁰⁶

Les études concernant les modalités d'analgésie pour l'administration d'un anti-VEGF sont très peu nombreuses. Une anesthésie locale seule (tétracaïne) semble associée à un contrôle insuffisant de la douleur.¹⁰⁶ L'utilisation conjointe d'une sédation-analgésie par fentanyl (morphinique le plus utilisé dans les études) et midazolam et d'une curarisation est associée à des événements indésirables cardio-respiratoires fréquents.¹⁰⁷ L'utilisation de sufentanil, plus couramment utilisé en anesthésie pédiatrique, n'a pas été rapportée dans la littérature.

Une sédation vigile par propofol ou kétamine associée à une anesthésie locale, dont la tolérance respiratoire, dans d'autres indications,¹⁰⁸ est meilleure que la combinaison morphinique avec myorelaxant, pourrait être une alternative pour assurer le confort du nouveau-né pendant la procédure tout en évitant la ventilation mécanique (avis d'expert). Le propofol est contre-indiqué en cas de cardiopathie connue et/ou instabilité hémodynamique. Compte tenu de la fragilité des enfants prématurés, les doses doivent être moindres et une surveillance rapprochée de la pression artérielle est obligatoire. À ce jour, aucun effet neurotoxique à court ou moyen terme n'a été rapporté. Si des données expérimentales suggèrent des résultats contradictoires concernant d'éventuels effets neurotoxiques de la kétamine (à doses fortes et répétées), il n'existe pas de données cliniques sur la neurotoxicité de cette molécule aux doses habituellement utilisées pour l'anesthésie du nouveau-né. La kétamine a pour avantage de n'avoir pas ou peu d'effets hypotenseurs ou déprimeurs respiratoires mais pourrait exposer à un risque accru de laryngospasme par majoration des sécrétions oropharyngées.

L'administration d'atropine préalablement à l'injection peut contribuer à réduire la bradycardie due à la stimulation oculo-vagale, bien qu'aucune preuve n'ait été publiée dans la littérature pour étayer cette pratique (avis d'expert).

Technique de réalisation

Un rapport récent a montré des pratiques variables dans les différents pays concernant la technique d'injection intra-vitréenne d'anti-VEGF dans le cadre de la ROP.⁹⁸ La majorité des seringues n'étaient pas préremplies (66 %) et une aiguille de calibre 30 gauge était le plus couramment utilisée (51 %). Le site d'injection était variable, le quadrant temporal inférieur (51,3 %) étant le plus fréquemment choisi. La distance au limbe variait de 0,75 à 2 mm, 1 mm étant la plus courante (65 %). Un nettoyage avec de la bétadine à 5 % a été réalisé dans 71 % des cas, suivi par de la bétadine à 10 % (24 %). Un masque (85 %) et des gants (96 %) ont été souvent utilisés lors de l'injection, ainsi qu'un écarteur (95 %) et une goutte d'antibiotique post-injection (77 %). Le type d'antibiotique le plus couramment utilisé était une quinolone de troisième génération (ofloxacin, ciprofloxacine ou lévofloxacine) dans 39,6 % des yeux, suivi d'une quinolone de quatrième génération (moxifloxacine ou gatifloxacine) dans 25,8 % des yeux.

Le protocole SAFER-ROP a été préconisé par *Austin Retina Associates* et le *Bascom Palmer Eye Institute* suite à l'absence de complications chez 220 nourrissons ayant bénéficié de cette technique (Annexe 8).¹⁰⁵

Sur la base de ces rapports et des pratiques locales, ce groupe d'expert préconise le protocole suivant :

- Éliminer une infection locale (conjonctivite ou d'une obstruction du canal lacrymo-nasal avant injection)
 - Masque, charlotte, pyjama
 - Lavage des mains chirurgical
 - Casaque
 - Gants stériles
 - Fixation de la tête
 - Premier nettoyage de la peau à la bétadine ophtalmique 5%
 - Deuxième nettoyage de la peau et de culs-de sacs conjonctivaux à la bétadine ophtalmique 5% (temps de contact d'au moins 2 minutes)
 - Champ opératoire
 - Blépharostat
 - Aiguille 32 gauges courte de 4 mm ou à défaut une seringue hypodermique 30 gauges (ne pas enfoncer jusqu'à la garde, moitié de l'aiguille maximum).
- La Commission de transparence de l'HAS (Avis du 19/07/2023)⁹⁴ détermine que pour le traitement de prématurés le dispositif d'administration pédiatrique PICLEO en association avec la seringue préremplie pour administrer une dose unique de 0,4 mg d'affibercept (correspondant à 0,01 mL de solution injectable) doit être utilisé.
- S'assurer de l'immobilité de l'œil (utilisation d'une pince si nécessaire)
 - Point d'injection à 1 mm maximum du limbe
 - Aiguille verticale dirigée vers le nerf optique
 - Comprimer le point d'injection à l'aide d'un bâtonnet ou écouvillon, pour éviter le reflux de produit et l'hémorragie sous conjonctivale.
 - Bétadine ophtalmologique 5% à la fin du geste
 - Rinçage
 - Instillation d'une goutte de collyre antibiotique/antiseptique après injection
 - Recommencer entièrement la procédure si réalisation d'une injection dans l'œil adelphe
 - Surveillance rapprochée des complications à J1-2 et J5-7
 - Surveillance du fond d'œil hebdomadaire jusqu'à vascularisation complète ou stabilité au moins jusqu'à 75 SA¹⁰⁹
 - Contrôle agiographique et laser des zones avasculaires si nécessaire après 60 SA¹¹⁰

Complications et risques

Complications

Les complications les plus sévères sont⁸⁸⁻⁹⁰ :

- L'endophtalmie
- L'hémorragie intravitréenne
- L'inflammation intraoculaire
- La cataracte
- Le décollement de rétine

D'autres complications plus spécifiques aux injections chez les prématurés sont:

- La perte de produit avant injection
- L'hypertonie intra-oculaire immédiate¹¹¹⁻¹¹³

En cas de perte de produit avant l'injection, le FO de contrôle montrera une ROP inchangée, voire aggravée à 24-48 heures. Il faut dans ce cas discuter une nouvelle IVT ou un traitement par laser.

Une hypertonie transitoire de quelques minutes après le geste n'est pas rare, une buée épithéliale transitoire peut apparaître, associée à un globe hypertone au doigt. Une étude portant sur 30 yeux a montré une forte augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) immédiatement après injection de Conbercept 0.25 mg/0.025 mL, qui est diminuée en-dessous de 30 mmHg après 1 heure. Une autre étude portant sur 22 yeux a montré une forte augmentation de la PIO après injection de Bevacizumab (0,025ml) avec un retour à des valeurs < 21 mmHg dans les 15 minutes.¹¹² Des volumes de 0,025 mL semblent augmenter davantage la PIO que des volumes de 0,0125 mL.¹¹³ En cas d'hypertonie post injection, il faut masser légèrement le globe, en présence du médecin réanimateur ou anesthésiste et reconstrôler 10 minutes après (avis d'expert). En cas de persistance d'une hypertonie importante, une ponction passive de la chambre antérieure avec une aiguille 30 ou 32 G peut être effectuée (avis d'expert).

Risques potentiels non connus

Les effets du passage systémique des anti-VEGF ne sont pas encore bien connus et semblent contradictoires parmi les études.

Concernant la fonction pulmonaire, une étude rétrospective a suggéré que le traitement par bevacizumab intravitréen était associé à une dépendance ventilatoire plus longue chez les prématurés atteints de dysplasie broncho-pulmonaire (n=30/78 enfants).¹¹⁴ Cependant, une autre étude rétrospective contrôlée évaluant la fonction pulmonaire à J28 des enfants traités par bevacizumab (n=78) versus des enfants témoins appariés (n=78) n'a pas montré de différence parmi les groupes en termes de fonction pulmonaire globale, temps de l'intubation et durée de l'oxygénation.¹¹⁵ Une autre étude rétrospective contrôlée effectuée chez 118 enfants en âge scolaire n'a pas montré de différence dans la fonction pulmonaire entre les prématurés traités (n=33) ou pas par bevacizumab (n=35).¹¹⁶

Un risque accru d'anomalies neurodéveloppementales liées à l'utilisation des anti-VEGF a été suggéré, mais cela reste controversé.¹¹⁷⁻¹²⁵ Une méta-analyse récente (portant sur 14 études sur bevacizumab et 1 étude sur ranibizumab) a montré qu'un déficit cognitif modéré était plus fréquent après traitement par anti-VEGF qu'après traitement laser.¹²⁶ Une autre méta-analyse portant uniquement sur le traitement par bevacizumab a montré un risque plus élevé d'altération neurodéveloppementale sévère et de paralysie cérébrale par rapport à la photocoagulation laser.¹²⁷ En revanche, il n'y avait pas de différence significative parmi les groupes concernant les altérations neurodéveloppementales modérées et la perte auditive.¹²⁷ Une étude canadienne a montré sur 125 enfants, que le risque de présenter des altérations neurologiques graves était 3,1 fois plus élevé chez les prématurés de moins de 29 SA ayant reçu un traitement par bevacizumab par rapport à ceux ayant reçu un traitement laser à 18 mois.¹¹⁷ Cependant, une étude taiwanaise rétrospective portant sur une cohorte 2090 enfants ne montrait pas d'altération dans le développement neurologique des patients traités par

anti-VEGF (les noms des molécules n'étaient pas spécifiés dans la base de données) à 6, 12 et 24 mois.¹²⁸

Une mise à jour régulière de la bibliographie doit être effectuée, et les pratiques s'adapteront aux résultats des études à venir. Compte tenu des incertitudes sur le long terme concernant la tolérance, et les conséquences du passage systémique des anti- VEGF dans une population vulnérable, notamment sur le développement neurologique, la Commission de transparence de l'HAS a souhaité être destinataire des données finales à 5 ans d'âge chronologique de l'étude d'extension FIREFLEYE next.⁹⁴

Taux de réactivation

Les taux de réactivation varient selon les séries après traitement par anti-VEGF, ce qui pourrait être lié à la sévérité de la ROP, au moment du traitement, au type d'anti-VEGF et à la posologie utilisée.^{98,129,130} Le délai supérieur de réactivation après traitement par anti-VEGF se situe généralement entre 37 et 60 SA (voir partie 3.5).^{131,132}

3.5 Suivi à court terme et détection de réactivations

(Recommandation Grade B)

De multiples définitions des récurrences, récidives ou réactivations existent parmi les études. L'ICROP 3 définit:

- la régression : comme l'involution et la résolution de la maladie
- la réactivation : comme la récurrence des caractéristiques de la phase aiguë

Nous utiliserons le terme « échec du traitement » comme l'absence de régression de la maladie (à 1-3 jours post traitement par anti-VEGF et 7-14 jours post traitement laser) et/ou l'évolution vers un stade plus sévère.

Il n'est pas clairement établi quels enfants sont les plus à risque de développer une réactivation après le traitement.

Le taux d'échec après un traitement laser est inférieur à 9% dans les 9 semaines post-traitement.³ Il est souvent associé à un traitement incomplet avec des zones avasculaires non traitées.¹³³ D'autres facteurs ont été associés à un échec du traitement par photocoagulation laser : la septicémie, la ventilation mécanique, un faible âge gestationnel, une oxygénothérapie prolongée, un syndrome de détresse respiratoire et la persistance du canal artériel.

La réactivation est plus fréquente après un traitement par anti-VEGF qu'après une régression spontanée et ne survient que rarement après une photocoagulation laser complète.^{2,134}

Plusieurs facteurs de risque de réactivation après anti-VEGF ont été identifiés. Certains facteurs sont liés à la sévérité de la prématurité et incluent un faible âge gestationnel, un faible poids à la naissance, et un faible score d'Apgar. Les facteurs associés à la maladie comprennent une ROP en zone I ou une A-ROP, la présence d'une néovascularisation rétinienne étendue ou

d'une hémorragie pré-rétinienne avant traitement. D'autres facteurs de risque impliqués dans la réactivation de la ROP comprennent les naissances multiples, les besoins supplémentaires en oxygène après traitement et une durée d'hospitalisation plus longue.^{135,136}

L'étude RAINBOW a montré la survenue d'une réactivation nécessitant un traitement additionnel dans 2 % des yeux (3/138) après laser (intervalle médian de 43 jours), 15 % (22/146) et 17 % (26/152) des yeux après 0,2 et 0,1 mg de ranibizumab (intervalle médian : 53,5 jours - maximum 105, et 54,5 jours - maximum 128, respectivement).⁸⁹ De façon similaire, l'étude FIREFLEYE a montré qu'une réactivation est survenue dans 8,3 % des yeux (6/72) après photocoagulation laser versus 21,9 % des yeux (32/146) dans le groupe aflibercept pendant un suivi de 24 semaines.⁹⁰

Les taux de réactivation varient entre 0 et 80% selon les séries après traitement par anti-VEGF, ce qui pourrait être lié à la sévérité de la ROP, au moment du traitement, le type d'anti-VEGF et la posologie utilisée.^{98,129,130} Les taux de réactivation rapportés varient entre 4–14% pour le bevacizumab, 4,3–52% pour le ranibizumab et de 7,7% -21,9% pour l'aflibercept.¹³⁷ Des doses plus faibles de bevacizumab ont été associées à des récides plus fréquentes et sur des délais plus courts.^{138–140} Le moment de l'administration de l'anti-VEGF est également important lors de l'évaluation de la réactivation de la ROP. Un traitement anti-VEGF débutant à un âge plus précoce (<35 semaines) peut être un facteur de risque important de réactivation de la ROP.^{6,135} D'autre part, l'utilisation des anti-VEGFs après 40 SA, pourrait entraîner une régulation en hausse des facteurs pro-fibrotiques tels que le TGF- β favorisant l'évolution vers un décollement de la rétine par traction.^{141,142}

Le délai moyen de récide a été rapporté à environ $16,0 \pm 4,6$ semaines après traitement par bevacizumab intravitréen contre $6,2 \pm 5,7$ semaines après traitement par laser conventionnel.⁸⁸ Le délai supérieur de réactivation après traitement anti-VEGF se situe généralement entre 37 et 60 SA avec 90 % entre 45 et 55 SA.^{131,132}

Les délais moyens de récide étaient de 9,29 semaines pour le ranibizumab, 11,36 semaines pour le bevacizumab et 12,96 semaines pour l'aflibercept.⁹⁶

Par conséquent, un suivi attentif est nécessaire chez les nourrissons traités. **Pour les enfants traités par photocoagulation laser, si une régression a été constatée à 2 semaines post-traitement, un nouveau contrôle aura lieu à 4-6 semaines. En cas de régression complète à 4-6 semaines, le risque de récurrence étant minime l'enfant sera suivi à 3 et 6 mois.**

Par contre, les nourrissons traités par anti-VEGF, ne peuvent pas être considérés comme traités avec succès tant que la vascularisation n'est pas complète sans maladie active ou éléments tractionnels cliniquement significatifs. **Une surveillance clinique jusqu'à 75 SA a été suggérée chez les nourrissons ayant déjà reçu un traitement anti-VEGF,¹⁰⁹ en particulier chez ceux présentant des facteurs de risque.¹³⁵ De plus, la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine sous anesthésie générale pour identifier des zones de rétine avasculaire persistantes (PAR) ou d'anomalies vasculaires peut être indiquée après 60 SA afin d'effectuer un traitement laser complémentaire.¹¹⁰** Des anomalies vasculaires persistent après IVT d'anti-VEGF chez 100% des enfants traités à 60-70 SA et sont encore présentes à l'âge de 6 ans :¹⁴³

- Boucles vasculaires
- Anastomoses
- Diffusion en angiographie
- Vaisseaux croisant la fovéa
- Tortuosité artérielle/veineuse
- Néovaisseaux
- Zones avasculaires périphériques > 1,5 diamètre papillaire (Persistent Avascular Retina PAR)
- Anomalies de la jonction rétine vasculaire/rétine avasculaire
- Zones d'hypoperfusion
- Réduction de la Zone Avasculaire Centrale.

3.6 Retraitement

(Avis d'expert)

Il n'y a pas à l'heure actuelle de lignes directrices établies sur la prise en charge de la réactivation de la ROP, et les modalités thérapeutiques seront discutées selon la forme clinique et le contexte général. En l'absence d'essais cliniques majeurs pour guider les décisions de traitement dans la réactivation de la ROP, des recommandations basées sur l'expérience ont été rapportées.^{109,144} Après photocoagulation laser, il est important de détecter la présence des zones sans traitement qui pourraient conduire à l'échec du traitement ou la réactivation de la ROP. Si ces zones peuvent être identifiées, une photocoagulation laser supplémentaire est indiquée. En cas d'échec du traitement laser, le traitement par anti-VEGF en intravitréen pourrait être indiqué. La photocoagulation laser est également recommandée en cas de réactivation survenant chez des nourrissons au-delà 41 SA, à moins que la réactivation de la maladie soit localisée en zone I. La décision de traiter par photocoagulation laser permet de minimiser le risque de suppression additionnelle du VEGF, tout en réduisant le stress ischémique dans la rétine avasculaire périphérique et en traitant les complications néovasculaires.¹⁰⁹ En cas de décision d'une deuxième IVT, il faudrait privilégier le ranibizumab ou l'aflibercept afin de limiter la suppression du VEGF systémique dans le temps. Dans l'étude RAINBOW, un retraitement par ranibizumab a été effectué à un intervalle de 28 jours, et au maximum 2 retraitements par œil étaient possibles en 40 semaines.⁷⁴ De façon similaire dans l'étude FIREFLEYE, un retraitement avec aflibercept était permis jusqu'à 2 fois et à condition de respecter un intervalle de 28 jours entre deux doses.⁹⁰ L'évolution d'une ROP vers un stade 4 ou 5 malgré un traitement bien conduit impose un traitement chirurgical pour traiter le décollement de rétine (voir partie 3.7).^{3,103}

3.7 Chirurgie

3.7.1 Qui traiter

(Recommandation Grade B)

L'évolution d'une ROP active vers un stade 4 ou 5 impose de mettre en œuvre un traitement chirurgical pour traiter le décollement de rétine.

En cas de rétinopathie traitée par laser, l'étude ETROP montre que 9,1% des patients ont présenté une évolution anatomique défavorable, avec décollement de rétine nécessitant une chirurgie.³

Un traitement par anti-VEGF semble réduire l'évolution vers un décollement de rétine comparé à un traitement laser en cas de rétinopathie touchant la zone 1 : 10% versus 22% évoluent vers un décollement de rétine respectivement. Dans le cas d'une rétinopathie touchant la zone 2 la différence entre ces deux types de traitement n'est pas significative, avec 0,8% des cas évoluent vers un décollement de rétine après traitement par anti-VEGF versus à 1,1% des cas après traitement laser.¹⁰³

Lorsqu'un traitement est réalisé avant 37 semaines, le groupe traité par laser présente un risque d'évolution vers un décollement de rétine de 7,9%, alors qu'il est de 0% dans le groupe traité par anti-VEGF, dans une étude rétrospective portant sur 1167 yeux présentant une ROP de type 1.⁹⁷

En 2011, l'étude randomisée fondatrice comparant le laser au traitement anti-VEGF a montré qu'une ectopie maculaire était présente chez la moitié des patients présentant une ROP dans la zone 1 traitée par photocoagulation, comparée à 3% dans le groupe traité par anti-VEGF.⁸⁸ La présence d'un stade plus sévère, d'une réactivation de la ROP, et un délai de surveillance supérieur à une semaine sont des facteurs de risque de survenue d'un décollement de rétine après traitement anti-VEGF.¹⁴⁵

3.7.2 Comment traiter

(Recommandation Grade B-C)

Le traitement chirurgical est réalisé sous anesthésie générale, et les deux yeux peuvent être éventuellement opérés lors de la même session sans risque accru.^{146,147}

Le cerclage et l'indentation

Il a été le premier traitement proposé dans les stades 4 avec des résultats anatomiques et fonctionnels variables. Une réapplication anatomique est obtenue dans 70% des cas de stade 4 et dans 40% des stades 5.¹⁴⁸ Une bande type 240 (2,5x 0,6mm) est habituellement mise en place à l'équateur du globe pour limiter sa migration. Des ponctions de chambre antérieure permettent de normaliser le tonus. Il est de moins en moins utilisé dans le décollement précoce au profit de la vitrectomie seule, l'association à cette dernière n'ayant pas prouvé de bénéfice.¹⁴⁹

Une indentation segmentaire peut être proposée dans les stades 4a avec de bons résultats anatomiques.¹⁵⁰

La vitrectomie¹⁵¹

Elle présente l'avantage de diminuer la charge intraoculaire en facteurs angiogéniques, de libérer directement les tractions prérétiniennes, et de permettre une réapplication rétinienne et maculaire plus rapide. La vitrectomie préservant le cristallin est la procédure de choix, évitant de rajouter le facteur amblyogène supplémentaire de l'aphakie ; elle s'adresse aux stades 4a et 4b avec un axe optique dégagé. Elle est moins souvent envisageable dans les stades 5, du fait de la fibroplasie rétrolentale adhérente au cristallin.

Vitrectomie préservant le cristallin

Elle est réalisée à 3 voies en 23, 25 ou 27 G avec des sclérotomies situées de 1 à 1,5mm du limbe. Le geste chirurgical consiste à sectionner la fibrose antérieure adhérente au cristallin et postérieurement à la rétine, sans chercher systématiquement à décoller la hyaloïde postérieure.

Vitrectomie avec phacophagie

Celle-ci est la procédure la plus souvent nécessaire dans les stades 4b sévères et les stades 5. Les sclérotomies peuvent être limbiques, ou situées à 1mm du limbe. Le cristallin est aspiré en totalité avec ablation du sac capsulaire. La dissection est débutée soit du centre vers la périphérie, soit l'inverse en isolant la prolifération postérieure. Afin de mener à bien la dissection périphérique, l'iris peut être excisé pour élargir la pupille, ou de manière plus conservatrice, des écarteurs à iris peuvent être mis en place. En l'absence de déhiscences lors de la dissection, un tamponnement n'est pas nécessaire.

La réalisation d'une chirurgie précoce est souhaitable mais la présence d'une rétinopathie active avec un stade plus expose le patient à un risque hémorragique accru. L'utilisation d'une injection d'anti-VEGF dans les jours précédents la chirurgie a prouvé son efficacité dans la réduction de ce risque et permet une prise en charge plus précoce de ces cas.¹⁵² Par ailleurs, une rétraction avec majoration du décollement peut s'observer après injection¹⁵³ et rend nécessaire la réalisation rapide d'une vitrectomie.

Vitrectomie à ciel ouvert

En cas d'opacité cornéenne, une vitrectomie à ciel ouvert peut être réalisée afin de réaliser la dissection de la fibrose. Une trépanation (en général de 7mm) permet d'accéder au segment antérieur et postérieur et la dissection de la fibrose est menée à ciel ouvert après ablation du cristallin et de son sac.

3.7.3 Résultats et taux d'échec

La prise en charge d'un décollement de rétine dans la ROP marque un tournant dans l'évolution et la récupération fonctionnelle après traitement, en dehors des stades 4a gardant une intégrité maculaire après la chirurgie.

Dans les stades 4a opérés, le succès anatomique est obtenu dans 72 à 100% des cas, avec un résultat fonctionnel moyen de 20/58.¹⁵⁴

En cas de stade 4b, un succès anatomique est observé dans 63 à 92% des cas avec des résultats fonctionnels moins bons, et une acuité visuelle moyenne de 20/1600.¹⁵⁵

En cas de stade 5, les résultats anatomiques retrouvent une amélioration de l'état rétinien dans 40 à 70% des cas avec des acuités visuelle très limitées.¹⁵⁵

Les résultats de la chirurgie vitréorétinienne à ciel ouvert sont également inférieurs du fait de la sévérité de l'atteinte initiale et du traumatisme chirurgical induit par la procédure. Une amélioration anatomique est observée dans 39% des cas.¹⁵⁶

3.7.4 Complications

Après chirurgie de la ROP peuvent être observées les complications suivantes :

Une endophtalmie, avec une incidence très réduite et n'a été décrite qu'après injection d'anti-VEGF.

Une cataracte, en cas de chirurgie préservant le cristallin est observée dans 6 % des cas lors du suivi ; cependant, dans 20% des cas, une reprise chirurgicale est nécessaire, imposant l'ablation du cristallin dans 89% de ces derniers.¹⁵⁷

Un glaucome secondaire peut également être observé après chirurgie du décollement de rétine dans la rétinopathie des prématurés, à la fois dans la vitrectomie préservant le cristallin mais de manière plus marquée dans les yeux rendus aphaques.^{158,159}

Une myopie, moins évolutive qu'après un traitement par laser, est également constatée dans les années qui suivent la prise en charge chirurgicale de la ROP, soit du fait de l'indentation qui doit être sectionnée en cas de cerclage dans les 6 mois à un an de la chirurgie initiale, soit du fait de la vitrectomie.^{160,161}

Des remaniements sous-rétiniens fibreux et pigmentés sont observés dans environ 40% des cas de stade 5 présentant une réapplication rétinienne, compromettant les résultats fonctionnels.⁸⁵

3.8 ROP de type 2 non régressive

Avis d'expert

La nécessité d'un traitement en cas de ROP de Type 2 non régressive n'est pas codifié.¹¹⁰ Les zones avasculaires persistantes ont été associées à un amincissement rétinien, à des trous atrophiques, à des modifications ressemblant à de palissades et à la survenue de décollements de rétine tardifs.² Un examen sous anesthésie générale avec control agiographique et réalisation d'une photocoagulation laser des zones avasculaires persistantes pourrait être indiqué, de préférence après 60 SA, en cas de :

- Zones avasculaires étendues
- Présence d'une néovascularisation
- Architecture vasculaire anormale au pôle postérieur (étirement des vaisseaux, shunts) avec périphérie mal évaluable
- Visualisation difficile de la périphérie rétinienne (mauvaise dilatation, pigmentation du fond d'œil)
- Compliance faible/suivi aléatoire

4 Recommandations pour le suivi à long terme

(Recommandation Grade B)

Le suivi ophtalmologique à long-terme des patients ayant présenté une ROP est d'une importance capitale, indépendamment des modalités thérapeutiques reçues, car des

réactivations de la maladie ont été observées tardivement, même à l'adolescence et à l'âge adulte.¹⁶²

Le suivi à long terme des prématurés est également justifié, car ceux-ci, qu'ils aient développé ou non une ROP, présentent un risque accru d'amblyopie, de troubles réfractifs (comme la myopie, l'astigmatisme, l'anisométrie), oculomoteurs (tels que le strabisme, le nystagmus), neurovisuels (y compris la déficience visuelle), et de la vision des couleurs.^{163–166} L'étude EXPRESS¹⁶⁷ a montré que 37,9 % des prématurés nés à moins de 27 SA, présentaient des anomalies ophtalmologiques à l'âge de 6,5 ans contre 6,2 % des témoins appariés ; 4,8 % avaient une déficience visuelle (acuité visuelle inférieure 3/10) et 2,1 % étaient aveugles. Une autre étude suédoise, portant sur 232 enfants traités pour ROP a retrouvé une altération visuelle (acuité visuelle > 0,5 logMAR) chez 14 % des cas, un strabisme chez 38%, une amétropie chez 52 % et une altération oculaire significative chez 65 % des enfants. Le retraitement était un facteur de risque d'amétropie. Le sexe masculin et les lésions cérébrales néonatales étaient des facteurs de risque de strabisme. Un plus grand âge gestationnel à la naissance diminuait le risque d'amétropie, de strabisme et d'altération oculaire significative.¹⁶⁸

Dans la cohorte française EPIPAGE-2, la présence d'une amétropie a été rapportée chez 43,1%, 35,2%, et 28,4% des enfants nés respectivement entre 24–26 SA, 27–31 SA et 32–34 SA.¹⁶⁹ L'anisométrie ($\geq 1,5$ dioptries) est plus fréquemment présente chez les enfants ayant eu une ROP traitée (25% dans le groupe ROP traitées par laser, 2.2% dans le groupe régression spontanée de la ROP et 2.7% du groupe prématuré sans ROP).¹⁷⁰ Si la ROP a été traitée par photocoagulation laser, le risque d'anisométrie est plus important.¹⁷¹ Selon les résultats de l'étude BEAT-ROP, la myopie était plus importante chez les enfants traités par photocoagulation laser par rapport aux enfants traités par anti-VEGF.¹⁷² Une étude longitudinale à 17 ans, a montré une prévalence plus élevée de myopie et d'astigmatisme dans les yeux avec ROP traités au laser par rapport aux yeux témoins du même âge. La myopie et l'astigmatisme progressent généralement jusqu'à l'adolescence.¹⁷³ Les enfants avec un faible âge de naissance (<31SA) ou une ROP traitée, particulièrement ceux ayant bénéficié d'une photocoagulation laser, nécessitent une surveillance attentive afin de détecter précocement l'apparition d'une éventuelle myopie et d'une anisométrie, particulièrement en raison de son fort potentiel amblyogène.

La recherche d'une amblyopie strabique associée est indispensable car selon les études, le strabisme est retrouvé entre 25% et 42% des cas ^{168,169,174} lorsque la ROP a été traitée et autour de 6,5% lorsque la ROP s'est résolue spontanément. De plus, le faible poids de naissance est un facteur de risque connu pour la survenue du strabisme : 6,2% > 1000 g, 24%<1000g.¹⁶⁸

D'autres signes cliniques moins fréquents que le strabisme et les troubles réfractifs peuvent être identifiés chez les prématurés, notamment : un nystagmus, une déviation paroxystique du regard, des troubles neurovisuels et des atteintes du champ visuel. Une étude ciblant d'anciens prématurés inclus dans l'étude ETROP, qui présentaient des déficiences visuelles notables à l'âge de 6 ans malgré des résultats anatomiques favorables, a été conduite pour analyser leur fonction visuelle et les caractéristiques associées.¹⁷⁵ Les critères d'inclusion comprenaient une acuité visuelle $\leq 20/200$ dans les deux yeux, avec une évolution anatomique

favorable (fond d'œil normal ou étirement des vaisseaux temporaux de la rétine avec ou sans ectopie maculaire) dans au moins un œil. Cette étude a révélé que 77 % des enfants (n=30) présentaient un nystagmus, soit latent, soit manifeste. Il a été particulièrement noté que dans les cas où la déficience visuelle était unilatérale, un nystagmus manifeste latent était fréquemment observé. Ce type de nystagmus est souvent accompagné d'un strabisme et d'une fixation en adduction, symptômes typiques du syndrome du monoptalme congénital. Parmi les 30 enfants atteints de nystagmus, 16 seulement présentaient une atrophie optique ou une excavation non glaucomateuse du nerf optique associées. Par ailleurs, 25 enfants présentaient une déficience visuelle corticale, identifiée comme la principale cause de leur perte de vision. Cette déficience est souvent due à des lésions cérébrales néonatales, impactant les voies visuelles postérieures. En outre, la survenue d'une leucomalacie périventriculaire affectant les radiations optiques peut être à l'origine des déficits du champ visuel, comme l'hémianopsie altitudinale.¹⁷⁶

Enfin, la ROP induit des modifications de la maturation rétinienne avec la présence d'une ectopie maculaire retrouvée selon les études entre 12,5% et 33,6%, d'amincissement de la zone avasculaire centrale, et d'hypoplasie fovéolaire.^{170,171,177} Il existe une corrélation significative entre la limitation de l'acuité visuelle et l'anomalie maculaire chez les enfants avec antécédents de ROP.¹⁷¹

Le dépistage des troubles réfractifs, d'une amblyopie, d'un strabisme et des anomalies rétiniennes est donc essentiel chez le prématuré :

- **Chez tous les enfants prématurés ayant été dépisté pour la ROP**, un bilan ophtalmologique et orthoptique, avec cycloplégie et fond d'œil, est recommandé en France avant 12 mois, puis à 2,5-3 ans et à 4-5 ans.²⁹
- **Chez les enfants ayant présenté une ROP traitée** (avis d'expert), un examen ophtalmologique et orthoptique tous les 6 mois jusqu'à 3 ans, puis une fois par an jusqu'à l'adolescence avec adaptation des examens selon les résultats fonctionnels et anatomiques devrait être proposé au minimum.

Le rythme de suivi pour les enfants prématurés ayant présenté une ROP n'est pas codifié faute de niveau de preuve suffisant. Il devrait être adapté selon le degré de la prématurité et l'atteinte neurologique, la sévérité de la ROP et la modalité de traitement.¹⁶³ Un rythme de surveillance plus rapproché et prolongé semble nécessaire compte tenu du niveau de preuve disponible. Un bilan rétinien plus détaillé incluant des rétinophotographies ultra grand-champ et un OCT maculaire, ainsi que la mesure régulière de la longueur axiale est nécessaire chez ces patients.

Les conséquences visuelles et le handicap résultant de la ROP sont considérables et impactent la qualité de vie des anciens prématurés. Seule une approche multidisciplinaire, une prise en charge globale et un suivi multidisciplinaire peuvent limiter ces conséquences délétères de la ROP.

5 Centres de compétences pour traiter une ROP

Tout centre entreprenant un traitement de la ROP nécessite une interaction pluridisciplinaire incluant des ophtalmologistes, néonatalogistes, des anesthésistes pédiatriques et des infirmières formées à la prise en charge de la ROP. L'unité néonatale traitante devra être en mesure d'accepter dans un bref délai les nourrissons provenant d'autres unités qui nécessitent un traitement. Dans une unité entreprenant des traitements ROP réguliers, une imagerie numérique de la rétine ultra grand champ devrait être disponible.

Tout centre de référence de maladies rares entreprenant un traitement de la ROP devrait être en mesure de proposer une thérapie au laser, une thérapie anti-VEGF et une thérapie par chirurgie vitréo-rétinienne pédiatrique selon les recommandations du présent PNDS.

Le traitement d'une ROP peut être entrepris par des ophtalmologistes pédiatriques ou par des spécialistes de la rétine. Tout ophtalmologiste prenant des décisions de traitement ou entreprenant un traitement pour des nourrissons atteints de ROP doit s'assurer que ses compétences sont à jour et maintenues. Il/elle doit être compétent dans l'examen rétinien du nourrisson prématuré afin d'identifier le type de ROP et la modalité de traitement la plus appropriée pour le patient et pouvoir assurer le suivi post-traitement.

Les ophtalmologistes des centres de traitement doivent avoir de l'expérience dans la réalisation d'un traitement laser et des injections d'anti-VEGF chez les nourrissons prématurés afin de pouvoir proposer le traitement le plus approprié à chaque patient. Certains ophtalmologistes peuvent être compétents en matière d'injections d'anti-VEGF mais doivent pouvoir adresser le patient pour une thérapie laser ou chirurgicale. Lorsque ces dernières expertises ne sont pas disponibles au sein de centres de traitement locaux, des dispositions formelles en réseau doivent être mises en place avec de bonnes communications pour un transfert rapide vers le centre de référence maladie rare.

6 Annexes

Annexe 1. Liste de Participants

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Annexe 3. Principaux résultats des études françaises rapportant des prévalences de ROP et de ROP traitées

Annexe 4. Études cliniques concernant le dépistage de la ROP selon les pays

Annexe 5. Fiche informative concernant l'injection intravitréenne dans le cadre du traitement de la rétinopathie du prématuré

Annexe 6. Revue de la littérature des modalités d'anesthésie pour le traitement de la rétinopathie du prématuré

Annexe 7. Études randomisées évaluant l'efficacité des anti-VEGFs dans la prise en charge de la ROP

Annexe 8. Protocole SAFER-ROP pour la réalisation des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF chez les prématurés préconisé par *Austin Retina Associates* et le *Bascom Palmer Eye Institute*

1. Lim HW, Pershing S, Moshfeghi DM, et al. Causes of Childhood Blindness in the United States using the IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight). *Ophthalmology* 2023;S0161-6420(23)00245–2.
2. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology* 2021;128:e51–e68.
3. ETROP. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684. Available at: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.121.12.1684> [Accessed August 10, 2021].
4. Palmer EA, CRYO-ROP. Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol* 1990;74:245–251. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/BF02482615> [Accessed October 17, 2021].
5. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F139-144.
6. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2015;122:200–210.
7. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469–473.
8. Chow LC, Wright KW, Sola A, CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339–345.
9. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219–1228.
10. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015;169:230–238.
11. Chan H, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, 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 Ophtalmol* 2018;41:926–932.
12. Wirth M, Naud A, Caputo G, Hascoët JM. Algorithm for predicting threshold retinopathy of prematurity is insufficient and fundus examinations are still needed before 31 weeks. *Acta Paediatr* 2019;108:1049–1054.
13. Desurmont M-G, Bremond-Gignac D, Torchin H, et al. Retinopathy of prematurity detection: a retrospective quality improvement project before-after implementation of retinal digital imaging for screening. *Eur J Pediatr* 2023.
14. Barjol A, Lux AL, Dureau P, et al. Evaluation and modification of French screening guidelines for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2022.
15. Pallot C, Soudry Faure A, Charvy C, et al. Screening for Retinopathy of Prematurity: Insight into Optimizing Screening. *Ophthalmic Res* 2017.
16. Moleta C, Campbell JP, Kalpathy-Cramer J, et al. Plus Disease in Retinopathy of Prematurity: Diagnostic Trends in 2016 Versus 2007. *Am J Ophthalmol* 2017;176:70–76.
17. Gschließer A, Stifter E, Neumayer T, et al. Inter-expert and intra-expert agreement on the diagnosis and treatment of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2015;160:553-560.e3.
18. Wallace DK, Quinn GE, Freedman SF, Chiang MF. Agreement among pediatric ophthalmologists in diagnosing plus and pre-plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2008;12:352–356.

19. Chiang MF, Jiang L, Gelman R, et al. Interexpert agreement of plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2007;125:875–880.
20. Anon. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130–1134.
21. Cole E, Park SH, Kim SJ, et al. Variability in plus disease diagnosis using single and serial images. *Ophthalmol Retina* 2022;S2468-6530(22)00269-X.
22. Campbell JP, Chiang MF, Chen JS, et al. Artificial Intelligence for Retinopathy of Prematurity: Validation of a Vascular Severity Scale against International Expert Diagnosis. *Ophthalmology* 2022;129:e69–e76.
23. Fierson WM, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Ophthalmology, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2018;142:e20183061.
24. Royal College of Ophthalmologists. Treating-Retinopathy-of-Prematurity-in-the-UK-Guideline. 2022. Available at: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2022/03/Treating-Retinopathy-of-Prematurity-in-the-UK-Guideline.pdf>.
25. Darloz BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005.
26. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991.
27. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder, AR; Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998.
28. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al. CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidencebased screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol* 2002.
29. Barjol A, Lux AL, Soudée S, et al. Recommandations françaises pour le dépistage de la rétinopathie des prématurés. Paris : Société Française d’Ophtalmologie 2015.
30. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711–1718.
31. Cao JH, Wagner BD, Cerda A, et al. Colorado retinopathy of prematurity model: a multi-institutional validation study. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2016;20:220–225.
32. Binenbaum G, Ying G-S, Quinn GE, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1560–1565.
33. Binenbaum G, Bell EF, Donohue P, et al. Development of Modified Screening Criteria for Retinopathy of Prematurity: Primary Results From the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:1034–1040.
34. Holmström G, Hellström A, Gränse L, et al. New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register. *Br J Ophthalmol* 2020;104:943–949.
35. Bremond-Gignac D, Jacqz-Aigrain E, Abdoul H, et al. Ophthalmic Insert versus Eye Drops for Mydriasis in Neonates: A Randomized Clinical Trial. *Neonatology* 2019;115:142–148.
36. O’Sullivan A, O’Connor M, Brosnahan D, et al. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F419-422.

37. Dempsey E, McCreery K. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007645.
38. Şener Taplak A, Erdem E. A Comparison of Breast Milk and Sucrose in Reducing Neonatal Pain During Eye Exam for Retinopathy of Prematurity. *Breastfeed Med* 2017;12:305–310.
39. Turan O, Akkoyun I, Ince DA, et al. Effect of breast milk and sucrose on pain and perfusion index during examination for retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:1138–1142.
40. Nesargi SV, Nithyanandam S, Rao S, et al. Topical anesthesia or oral dextrose for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomized controlled double-blinded trial. *J Trop Pediatr* 2015;61:20–24.
41. Sindhur M, Balasubramanian H, Srinivasan L, et al. Intranasal fentanyl for pain management during screening for retinopathy of prematurity in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2020;40:881–887.
42. Kara N, Arman D, Seymen Z, et al. Effects of fentanyl and sucrose on pain in retinopathy examinations with pain scale, near-infrared spectroscopy, and ultrasonography: a randomized trial. *World J Pediatr* 2023;19:873–882.
43. Wang SK, Callaway NF, Wallenstein MB, et al. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Can J Ophthalmol* 2015;50:101–106.
44. Quinn GE, Ying G, Daniel E, et al. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1178–1184.
45. Ji MH, Zaidi M, Bodnar Z, et al. Effective field of view of wide-field fundus photography in the Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP). *Sci Rep* 2022;12:19276.
46. Fijalkowski N, Zheng LL, Henderson MT, et al. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): five years of screening with telemedicine. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:106–113.
47. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Dobson V, Quinn GE, et al. Grating visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:840–846.
48. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991–999.
49. Lemaître D, Barjol A, Abdelmassih Y, et al. Treatment outside the Recommended Guidelines for Retinopathy of Prematurity (ROP): Prevalence, Characteristics, and Issues. *J Clin Med* 2021;11:39.
50. Fukushima Y, Kawasaki R, Sakaguchi H, et al. Characterization of the Progression Pattern in Retinopathy of Prematurity Subtypes. *Ophthalmol Retina* 2020;4:231–237.
51. Hardy RJ, Good WV, Dobson V, et al. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. *Control Clin Trials* 2004;25:311–325.
52. Simpson JL, Melia M, Yang MB, et al. Current Role of Cryotherapy in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2012;119:873–877.
53. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Survey of Ophthalmology* 2017;62:257–276.
54. Kaur B, Carden SM, Wong J, Frawley G. Anesthesia management of laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. A retrospective review of perioperative adverse events. *Pediatr Anaesth* 2020;30:1261–1268.
55. Chen SDM, Sundaram V, Wilkinson A, Patel CK. Variation in anaesthesia for the laser treatment of retinopathy of prematurity--a survey of ophthalmologists in the UK. *Eye (Lond)*

2007;21:1033–1036.

56. Klein KS, Aucott S, Donohue P, Repka M. Anesthetic and airway management during laser treatment for retinopathy of prematurity: a survey of US ophthalmologists and neonatologists. *J AAPOS* 2013;17:221–222.
57. Novitskaya ES, Dahlmann-Noor AH, Adams GGW, Allen LE. Retinopathy of prematurity treatment in the UK: trends in neonatal anaesthetic support and location of treatment from a national surveillance study. *Eur J Pediatr* 2020;179:1603–1607.
58. Haigh PM, Chiswick ML, O'Donoghue EP. Retinopathy of prematurity: systemic complications associated with different anaesthetic techniques at treatment. *Br J Ophthalmol* 1997;81:283–287.
59. Sato Y, Oshiro M, Takemoto K, et al. Multicenter observational study comparing sedation/analgesia protocols for laser photocoagulation treatment of retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2015;35:965–969.
60. Jiang J-B, Strauss R, Luo X-Q, et al. Anaesthesia modalities during laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a retrospective, longitudinal study. *BMJ Open* 2017;7:e013344.
61. Sethi A, Sankar MJ, Kulkarni S, et al. Low dose fentanyl infusion versus 24% oral sucrose for pain management during laser treatment for retinopathy of prematurity-an open label randomized clinical trial. *Eur J Pediatr* 2020;179:285–292.
62. Novitskaya ES, Kostakis V, Broster SC, Allen LE. Pain score assessment in babies undergoing laser treatment for retinopathy of prematurity under sub-tenon anaesthesia. *Eye (Lond)* 2013;27:1405–1410.
63. Dannelley JF, Johnson PN, Anderson MP, et al. Assessment of Outcomes With a Sedation Protocol During Laser Photocoagulation in Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018;23:410–416.
64. Pirelli A, Savant Levet P, Garetti E, et al. Literature review informs clinical guidelines for pain management during screening and laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2019;108:593–599.
65. McNamara JA. Laser treatment for retinopathy of prematurity: Current Opinion in ophthalmology 1993;4:76–80.
66. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in Infants Treated With Argon Laser Photocoagulation for Threshold Retinopathy of Prematurity. *American Journal of Ophthalmology* 1995;119:175–180.
67. Sanghi G, Dogra MR, Vinekar A, Gupta A. Frequency-doubled Nd:YAG (532 nm green) versus diode laser (810 nm) in treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1264–1265.
68. Dikci S, Demirel S, Fırat PG, et al. Comparison of Nd:YAG laser (532 nm green) vs diode laser (810 nm) photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity: an evaluation in terms of complications. *Lasers Med Sci* 2020;35:1323–1328.
69. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993;100:238–244.
70. Benner JD, Morse LS, Hay A, Landers MB. A comparison of argon and diode photocoagulation combined with supplemental oxygen for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina* 1993;13:222–229.
71. Banach MJ, Berinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity: Current Opinion in Ophthalmology 2001;12:164–170.
72. Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2000;107:324–327.
73. Rezai KA. Near Confluent Laser Photocoagulation for the Treatment of Threshold

- Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:621.
74. Fleck BW, Reynolds JD, Zhu Q, et al. Time Course of Retinopathy of Prematurity Regression and Reactivation After Treatment with Ranibizumab or Laser in the RAINBOW Trial. *Ophthalmology Retina* 2022;6:628–637.
 75. McLoone E. Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology* 2006;90:754–759.
 76. Gundlach BS, Kokhanov A, Altendahl M, et al. Real-World Visual Outcomes of Laser and Anti-VEGF Treatments for Retinopathy of Prematurity. *American Journal of Ophthalmology* 2022;238:86–96.
 77. Wang S-D. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2020;13:806–815.
 78. Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci* 2013;28:683–692.
 79. Tsiropoulos GN, Seliniotaki AK, Haidich A-B, et al. Comparison of adverse events between intravitreal anti-VEGF and laser photocoagulation for treatment-requiring retinopathy of prematurity: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2022;43:1027–1062.
 80. Lambert SR, Capone A, Cingle KA, Drack AV. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. *American Journal of Ophthalmology* 2000;129:585–591.
 81. Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, Schaefer DB. Bilateral Hyphemas and Cataracts After Diode Laser Retinal Photoablation for Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35:185–186.
 82. Gaitan JR, Berrocal AM, Murray TG, et al. ANTERIOR SEGMENT ISCHEMIA FOLLOWING LASER THERAPY FOR THRESHOLD RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina* 2008;28:S55–S57.
 83. Drack AV, Burke JP, Pulido JS, Keech RV. Transient Punctate Lenticular Opacities as a Complication of Argon Laser Photoablation in an Infant with Retinopathy of Prematurity. *American Journal of Ophthalmology* 1992;113:583–584.
 84. Bremer DL, Rogers DL, Good WV, et al. Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2012;16:449–452.
 85. Lenis TL, Ledesma Vicioso N, Reddy V, et al. Case Report: Glaucoma in an Infant With Retinopathy of Prematurity. *Front Pediatr* 2021;9:786327.
 86. Uehara A. Angle closure glaucoma after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology* 2004;88:1099–1100.
 87. Chang E, Josan AS, Purohit R, et al. A Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2022;129:1389–1401.
 88. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603–615.
 89. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:1551–1559.
 90. Stahl A, Sukgen EA, Wu W-C, et al. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLY Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328:348–359.
 91. Kong L, Bhatt AR, Demny AB, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:956–961.

92. Fidler M, Fleck BW, Stahl A, et al. Ranibizumab Population Pharmacokinetics and Free VEGF Pharmacodynamics in Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity in the RAINBOW Trial. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9:43.
93. Dogra MR, Vinekar A. Role of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) in the Treatment of Retinopathy of Prematurity: A Narrative Review in the Context of Middle-Income Countries. *Pediatric Health Med Ther* 2023;14:59–69.
94. Anon. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456512/fr/eylea-aflibercept-retinopathie-du-premature#toc_1_1_3.
95. Marlow N, Stahl A, Lepore D, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:698–707.
96. Chang E, Josan AS, Purohit R, et al. A Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2022:S0161-6420(22)00522-X.
97. Barry GP, Yu Y, Ying G-S, et al. Retinal Detachment after Treatment of Retinopathy of Prematurity with Laser versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology* 2021;128:1188–1196.
98. Patel NA, Acaba-Berrocal LA, Hoyek S, et al. Practice Patterns and Outcomes of Intravitreal Anti-VEGF Injection for Retinopathy of Prematurity: An International Multicenter Study. *Ophthalmology* 2022:S0161-6420(22)00527–9.
99. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. Short-term Outcomes After Very Low-Dose Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:698–701.
100. Han J, Kim SE, Lee SC, Lee CS. Low dose versus conventional dose of intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity: a case series with paired-eye comparison. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e475–e478.
101. Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2018;172:278–286.
102. Writing Committee for the Pediatric Eye Disease Investigator Group, Hartnett ME, Wallace DK, et al. Plasma Levels of Bevacizumab and Vascular Endothelial Growth Factor After Low-Dose Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity in Infants. *JAMA Ophthalmol* 2022;140:337–344.
103. Linghu D, Cheng Y, Zhu X, et al. Comparison of Intravitreal Anti-VEGF Agents With Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity of 1,627 Eyes in China. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:911095.
104. Lyu J, Zhang Q, Chen C, et al. Ranibizumab injection and laser photocoagulation to treat type 1 retinopathy of prematurity after 40 weeks post menstrual age: a retrospective case series study. *BMC Ophthalmol* 2019;19:60.
105. Beck KD, Rahman EZ, Ells A, et al. SAFER-ROP: Updated Protocol for Anti-VEGF Injections for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020;51:402–406.
106. Castellanos MAM, Schwartz S, Leal R, et al. Pain assessment in premature infants treated with intravitreal antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity under topical anesthesia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:491–494.
107. Miller JL, Johnson PN, Harkey K, Siatkowski RM. Sedation Protocol During Bevacizumab Intravitreal Injection in Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018;23:34–40.
108. Durrmeyer X, Walter-Nicolet E, Chollat C, et al. Premedication before laryngoscopy in

- neonates: Evidence-based statement from the French society of neonatology (SFN). *Front Pediatr* 2022;10:1075184.
109. Tsai AS, Chou H-D, Ling XC, et al. Assessment and management of retinopathy of prematurity in the era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF). *Prog Retin Eye Res* 2022;88:101018.
 110. Al-Taie R, Simkin SK, Douçet E, Dai S. Persistent Avascular Retina in Infants With a History of Type 2 Retinopathy of Prematurity: To Treat or Not to Treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2019;56:222–228.
 111. Gao C, Mu G, Zhao H, et al. Intraocular pressure effect of intravitreal conbercept injection for retinopathy of prematurity. *Front Pharmacol* 2023;14:1165356.
 112. Kato A, Okamoto Y, Okamoto F, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 2019;63:262–268.
 113. Ozdemir O, Arman A, Tayman C. Intraocular pressure effect of anti-vascular endothelial growth factor injection for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:3469–3476.
 114. Huang C-Y, Huang H-C, Chen M-H, et al. Intravitreal Bevacizumab Is Associated With Prolonged Ventilatory Support in Preterm Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Chest* 2022;S0012-3692(22)01183–7.
 115. Huang Y-C, Hsu K-H, Chu S-M, et al. Respiratory outcomes in preterm infants following intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity-a 10-year matched case study. *Eye (Lond)* 2023.
 116. Huang C-Y, Lai S-H, Tseng H-J, et al. Pulmonary function in school-age children following intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Sci Rep* 2022;12:18788.
 117. Morin J, Luu TM, Superstein R, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2016;137:e20153218.
 118. Kaushal M, Razak A, Patel W, et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2021;41:1225–1235.
 119. Tsai C-Y, Yeh P-T, Tsao P-N, et al. Neurodevelopmental Outcomes after Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128:877–888.
 120. Zayek M, Parker K, Rydzewska M, et al. Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. *Am J Perinatol* 2021;38:1158–1166.
 121. Ahmed K, Ali AS, Delwadia N, Greven MA. Neurodevelopmental Outcomes Following Intravitreal Bevacizumab With Laser Versus Laser Photocoagulation Alone for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020;51:220–224.
 122. Natarajan G, Shankaran S, Nolen TL, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity by Treatment. *Pediatrics* 2019;144.
 123. Arima M, Akiyama M, Fujiwara K, et al. Neurodevelopmental outcomes following intravitreal bevacizumab injection in Japanese preterm infants with type 1 retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2020;15:e0230678.
 124. Fan Y-Y, Huang Y-S, Huang C-Y, et al. Neurodevelopmental Outcomes after Intravitreal Bevacizumab Therapy for Retinopathy of Prematurity: A Prospective Case-Control Study. *Ophthalmology* 2019;126:1567–1577.
 125. Lien R, Yu M-H, Hsu K-H, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Retinopathy of Prematurity and Bevacizumab Treatment. *PLoS One* 2016;11:e0148019.
 126. Diggikar S, Gurumoorthy P, Trif P, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis.

Front Pediatr 2023;11:1055813.

127. Baiad AA, Kherani IZ, Popovic MM, et al. A Meta-Analysis of Neurodevelopmental Outcomes following Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Neonatology* 2023;120:577–588.

128. Chiang M-C, Chen Y-T, Kang EY-C, et al. Neurodevelopmental Outcomes for Retinopathy of Prematurity: A Taiwan Premature Infant Follow-up Network Database Study. *Am J Ophthalmol* 2023;247:170–180.

129. Chen P-YJ, Rossin EJ, Vavvas DG. Aflibercept for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2021;52:673–681.

130. Bayramoglu SE, Sayin N. The Effect of Intravitreal Bevacizumab Dose on Retinal Vascular Progression in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica* 2022;245:161–172.

131. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology* 2016;123:1845–1855.

132. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, et al. A Dosing Study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Late Recurrences and Additional Treatments. *Ophthalmology* 2018;125:1961–1966.

133. Spandau U, Larsson E, Holmström G. Inadequate laser coagulation is an important cause of treatment failure in Type 1 retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2020;98:795–799.

134. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1000–1006.

135. Ling K-P, Liao P-J, Wang N-K, et al. RATES AND RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF RETINOPATHY OF PREMATURITY AFTER LASER OR INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR MONOTHERAPY. *Retina* 2020;40:1793–1803.

136. Lyu J, Zhang Q, Chen C-L, et al. Recurrence of Retinopathy of Prematurity After Intravitreal Ranibizumab Monotherapy: Timing and Risk Factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:1719–1725.

137. Valikodath NG, Chiang MF, Chan RVP. Description and management of retinopathy of prematurity reactivation after intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2021;32:468–474.

138. Patel NA, Acaba-Berrocal LA, Hoyek S, et al. Comparison in Retreatments between Bevacizumab and Ranibizumab Intravitreal Injections for Retinopathy of Prematurity: A Multicenter Study. *Ophthalmology* 2023;130:373–378.

139. Freedman SF, Hercinovic A, Wallace DK, et al. Low- and Very Low-Dose Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Reactivations, Additional Treatments, and 12-Month Outcomes. *Ophthalmology* 2022;129:1120–1128.

140. Holmström G, Hellström A, Teär Fahnehjelm K, et al. Treatment for retinopathy of prematurity in Sweden 2008-2021: Reduced gestational age of treated infants and remaining differences in treatment type and recurrence rates between hospitals. *Acta Ophthalmol* 2023.

141. Drenser KA. Anti-angiogenic therapy in the management of retinopathy of prematurity. *Dev Ophthalmol* 2009;44:89–97.

142. Forooghian F, Kertes PJ, Eng KT, et al. Alterations in the intraocular cytokine milieu after intravitreal bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2388–2392.

143. Sternfeld A, Rahmani S, Rossen JL, et al. Long-term retinal vasculature abnormalities following intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022;260:1915–1921.

144. Ling XC, Kang EY-C, Huang J-L, et al. Persistent Vascular Anomalies in Retinopathy of Prematurity Children: Ultrawide-field Fluorescein Angiography Findings until School Age.

Ophthalmology Science 2023;3:100281.

145. Kondo C, Iwahashi C, Utamura S, et al. Characteristics of Eyes Developing Retinal Detachment After Anti-vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Retinopathy of Prematurity. *Front Pediatr* 2022;10:785292.

146. Yonekawa Y, Wu W-C, Kusaka S, et al. Immediate Sequential Bilateral Pediatric Vitreoretinal Surgery: An International Multicenter Study. *Ophthalmology* 2016;123:1802–1808.

147. Chandra P, Kumawat D, Tewari R, Sinha R. Surgical outcomes of immediate sequential bilateral vitreoretinal surgery for advancing retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:903–907.

148. Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994;101:23–26.

149. Hartnett ME, Maguluri S, Thompson HW, McColm JR. Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina* 2004;24:753–757.

150. Papageorgiou E, Riri K, Kardaras D, et al. Scleral buckling surgery for stage 4A and 4B retinopathy of prematurity in critically ill neonates. *Int Ophthalmol* 2022;42:1093–1100.

151. Kusaka S. Current concepts and techniques of vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Taiwan J Ophthalmol* 2018;8:216–221.

152. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina* 2010;30:S32–36.

153. Chandra P, Kumawat D, Agarwal D, Chawla R. Combined Vitrectomy and Anti-VEGF Treatment for Stage 4 Retinopathy of Prematurity With Extensive Neovascular Proliferation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2020;57:61–66.

154. Prenner JL, Capone A, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2271–2273.

155. Karacorlu M, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Arf S. Long-term functional results following vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2017;101:730–734.

156. Hirose T, Katsumi O, Mehta MC, Schepens CL. Vision in stage 5 retinopathy of prematurity after retinal reattachment by open-sky vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:345–349.

157. Nudleman E, Robinson J, Rao P, et al. Long-term outcomes on lens clarity after lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2015;122:755–759.

158. Gopal L, Sharma T, Shanmugam M, et al. Surgery for stage 5 retinopathy of prematurity: the learning curve and evolving technique. *Indian J Ophthalmol* 2000;48:101–106.

159. Nudleman E, Muftuoglu IK, Gaber R, et al. Glaucoma after Lens-Sparing Vitrectomy for Advanced Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2018;125:671–675.

160. Ricci B, Santo A, Ricci F, et al. Scleral buckling surgery in stage 4 retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234 Suppl 1:S38–41.

161. Iwahashi C, Kurihara T, Kuniyoshi K, Kusaka S. Long-Term Visual Prognosis of Patients Following Lens-Sparing Vitrectomy for Stage 4A Retinopathy of Prematurity. *Int J Mol Sci* 2023;24:2416.

162. Uner OE, Rao P, Hubbard GB. Reactivation of Retinopathy of Prematurity in Adults and Adolescents. *Ophthalmol Retina* 2020;4:720–727.

163. Holmström G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children--a prospective population-based study up to 10 years of age. *J AAPOS* 2008;12:157–162.

164. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Strabismus, stereoacuity, accommodation and convergence in young adults born premature and screened for retinopathy of prematurity.

Acta Ophthalmol 2022;100:e791–e797.

165. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Refraction and its development in young adults born prematurely and screened for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2022;100:189–195.

166. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E, Böhm B. Visual-motor functions are affected in young adults who were born premature and screened for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2021;110:127–133.

167. Hellgren KM, Tornqvist K, Jakobsson PG, et al. Ophthalmologic Outcome of Extremely Preterm Infants at 6.5 Years of Age: Extremely Preterm Infants in Sweden Study (EXPRESS). *JAMA Ophthalmol* 2016;134:555–562.

168. Larsson E, Hellström A, Tornqvist K, et al. Ophthalmological outcome of 6.5 years children treated for retinopathy of prematurity: a Swedish register study. *Br J Ophthalmol* 2023;bjo-2022-322022.

169. Chapron T, Pierrat V, Caputo G, et al. Ophthalmological Impairments at Five and a Half Years after Preterm Birth: EPIPAGE-2 Cohort Study. *J Clin Med* 2022;11:2139.

170. Farvardin M, Kalantari Z, Talebnejad M, et al. Long-term Visual and Refractive Outcomes of Argon Laser-treated Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmic Vis Res* 2022;17:384–389.

171. Park SH, Ma DJ, Choi DG. Long-term visual outcomes in children with regressed retinopathy of prematurity. *Sci Rep* 2023;13:4066.

172. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1327–1333.

173. Chou Y-B, Wang A-G, Yang H-Y, et al. Refractive status, biometric components, and functional outcomes of patients with threshold retinopathy of prematurity: systemic review and a 17-year longitudinal study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022;260:3809–3816.

174. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, et al. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:663–671.

175. Siatkowski RM, Good WV, Summers CG, et al. Clinical characteristics of children with severe visual impairment but favorable retinal structural outcomes from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS* 2013;17:129–134.

176. Jacobson L, Ek U, Fernell E, et al. Visual impairment in preterm children with periventricular leukomalacia--visual, cognitive and neuropaediatric characteristics related to cerebral imaging. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:724–735.

177. Czeszyk A, Hautz W, Jaworski M, et al. Morphology and Vessel Density of the Macula in Preterm Children Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Clin Med* 2022;11:1337.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Alejandra Daruich et le Pr Dominique Bremond-Gignac, Centre de référence OPHTARA (Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Aurore Aziz, Ophtalmologiste, Marseille
- D^r Amandine Barjol, Ophtalmologiste, Paris
- D^r Marie Beylerian, Ophtalmologiste, Marseille
- D^r Rocio Blanco, Ophtalmologiste, Creteil
- Pr Dominique Bremond-Gignac, Ophtalmologiste, Paris
- D^r Pascale Cairet, Anesthésiste, Paris
- D^r Georges Caputo, Ophtalmologiste, Paris
- D^r Thibaut Chapron, Ophtalmologiste, Paris
- Pr Alejandra Daruich, Ophtalmologiste, Paris
- Pr Elsa Kermorvant, Néonatalogiste, Paris
- D^r Guylène Le Meur, Ophtalmologiste, Nantes
- D^r Claire Nicaise, Néonatalogiste, Marseille

Relecteurs (Groupe de travail multidisciplinaire)

- Mlle, Emilie Batté, Orthoptiste, Paris
- D^r Antoine Bédu, Néonatalogiste, Limoges
- Pr Valerie Biran, Néonatalogiste, Paris
- D^r Alban Comet, Ophtalmologiste, Marseille
- D^r Valentine Coste, Ophtalmologiste, Bordeaux
- D^r Magali Descamps, Ophtalmologiste, Angers
- D^r Caroline Farnoux, Néonatalogiste, Paris
- Pr Gerd Holmstrom, Ophtalmologiste, Cannes et Uppsala (Suède)
- D^r Anne-Laure Lux, Ophtalmologiste, Caen
- D^r Florence Metge, Ophtalmologiste, Paris
- D^r Jacmine Pechmeja, Ophtalmologiste, Toulouse
- D^r Nicolas Pianton, Ophtalmologiste, Lyon
- D^r Prithvi Ramtohul, Ophtalmologiste, Marseille
- D^r Xavier Répessé, Anesthésiste, Paris
- Pr Matthieu Robert, Ophtalmologiste, Paris
- D^r Lucie Sigronde, Ophtalmologiste, Dijon
- D^r Natacha Stology, Ophtalmologiste, Marseille
- D^r Celine Ton Van, Ophtalmologiste, Lille
- D^r Héloïse Torchin, Néonatalogiste, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.

Centre de référence Ophtara, CMR coordonnateur, AP-HP, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, dirigé par le Pr Dominique Bremond Gignac. 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris. Téléphone : 01 44 49 45 02/03/14 ; ophtara.necker@aphp.fr

Partenaires

- Société Française d'Ophtalmologie (SFO) : D^r Laurence Desjardins, D^r François Audren, D^r Guylène Le Meur
- Association Française de Strabisme et d'Ophtalmologie pédiatrique (AFSOP) : D^r François Audren, D^r Aurore Aziz, P^r Alejandra Daruich
- Association Française d'Ophtalmologie Pédiatrique (AFOP) : P^r Jean-Louis Dufier, D^r Christophe Orssaud
- Société Française de Néonatalogie (SFN) : D^r Antoine Bédu, P^r Valerie Biran, D^r Caroline Farnoux, P^r Elsa Kermorvant, D^r Héroïse Torchin
- SOS Préma : Association de patients d'aide aux familles d'enfant prématuré.

Annexe 3 : Principaux résultats des études françaises rapportant des prévalences de ROP et de ROP traitées

Auteurs	Années d'inclusion	Lieu de l'étude	Caractéristiques de la population incluse	Inclusion (nb enfants)	Age gestationnel moyen	Méthode dépistage	Incidence de ROP	Incidence de ROP traitées
Desurmont et.al	2019 2014	Paris	< 31 SA ou < 1250g ou 1251-2000g et facteurs de risque	138 159	26.5 27.9	Imagerie grand champ Casque	33.1% 6.9%	Pré-seuil type 1 3,6%
Barjol et al.	2011-2018	Caen, Cherbourg, Corbeil, Le Havre, Colombes, Paris	< 32 SA ou < 1500g ou 1500-2000g et facteurs de risque	2246	28.9+/-2.0	Imagerie grand champ	30,4%	Pré-seuil type 1 2,6%
Wirth. et al.	2012-2016	Nancy	< 32 SA	570	28,7+/-1,8	Imagerie grand champ	28,1%	Pré-seuil : 5,3%
Pallot C. et al.	2011-2015	Dijon, Strasbourg	< 32 SA ou < 1500g ou 1500-2000g et facteurs de risque	795	29,1 +/- 1,9	Imagerie grand champ	21,9%	Toutes ROP traitées 2,9%
Chan H. et al.	2009-2015	Bordeaux	< 30 SA ou <1500g ou 1500-2000g et instabilité clinique	490	28.4+/-1.8	Imagerie grand champ	27,7%	Toutes ROP traitées 6,6%
Ancel PY. Et al.	2011	26 régions françaises	SA< 32 SA	3077	29 (pondérée)	Casque Imagerie grand champ	8% sévere 1%	Toutes ROP traitées 0,6%

Annexe 4 : Études cliniques concernant le dépistage de la ROP selon les pays

Pays	Année	Critère de dépistage : poids de naissance (grammes)	Critère de dépistage : âge gestationnel (semaines)	Études cliniques
Royaume Uni	2022	< 1501	≤ 30	Wilkinson AR et al , 2022 (1) : Mise à jour des recommandations britanniques sur le dépistage et le traitement de la ROP publiées en 2008 (2) élaborées par des groupes multidisciplinaires de développement de lignes directrices (GDG) du Royal College of Paediatrics & Child Health (RCPCH) et du Royal College of Ophthalmologists (RCOphth)
États-Unis	2018	≤ 1500 Entre 1500 g et 2000 g si évolution clinique instable ou risque élevé de ROP : ○ Hypotension nécessitant un soutien inotrope ○ Supplémentation d'oxygène pendant plus de quelques jours ou sans surveillance de la saturation	≤ 30	Fierson, 2018 (3) : Révision d'un article de 2006, qui décrit un programme efficace de dépistage et de traitement de la ROP pour éviter une évolution défavorable pouvant conduire à la cécité. Quinn, 2016 (4) : Comparaison des 3 études (CRYO-ROP, ETROP et e-ROP) sur la ROP de 1986 à 2013 aux États-Unis. Le poids moyen (PDN) et l'âge gestationnel moyen (AG) ont diminué au fil du temps entre le CRYO-ROP (954 g, 27,9 s), l'ETROP (907 g, 27,4 s) et l'e-ROP (864 g, 27,0 s), avec une augmentation de nourrissons dépistés pesants <750 g (15,8 % CRYO, 24,9 % ETROP, 33,4 % e-ROP). Le pourcentage de nourrissons ayant développé une ROP a peu varié (65,8 % CRYO, 68,0 % ETROP, 63,7 % e-ROP). Le délai d'apparition de toute ROP n'a pas varié (34,3 s CRYO, 34,1 s ETROP, 34,8 s e-ROP). La taille et l'âge des nourrissons participant aux études sur la ROP aux États-Unis ont diminué au cours des 27 dernières années, alors que la prévalence de la ROP et l'apparition de la maladie sont stables.
Suède	2020	–	< 30 ≥ 30 semaines, si évolution clinique instable ou risque élevé de ROP (longues périodes de niveaux d'oxygène élevés et/ou fluctuants)	Holmstrom, 2020 (5) : au cours d'une période d'étude de 10 ans, un seul nourrisson dépassant le critère de dépistage de l'AG a dû être traité pour une ROP. Ce nourrisson avait 31 semaines d'AG et était "extrêmement malade avec des concentrations d'oxygène élevées".
Allemagne	2020	–	≤ 30 (indépendamment de l'administration	Larsen, 2020 (6) : 91551 enfants recensés pour le dépistage de ROP en Allemagne entre 2020 et 2017. 1505 ont développé une ROP nécessitant un traitement. 21 avaient ≥ 30 semaines (0.04% des enfants dépistés, 1.40% des enfants traités).

			d'oxygène supplémentaire) ≤ 37 (si facteurs de risque de ROP : ○ Administration postnatale d'oxygène supplémentaire pendant plus de 5 jours ou traitement par ECMO ○ Comorbidités pertinentes (entérocolite nécrosante sévère, dysplasie broncho-pulmonaire, septicémie, anémie nécessitant une transfusion)	
Asie (Taiwan, Singapour, Japan)	2015	≤ 1500	≤ 30	Chen, 2015 (7) : 698 enfants inclus à Taiwan, incidence de la ROP 29,7% et de la ROP nécessitant un traitement 37,2%. Chez les patients dont le PDN était > 1250g, 25% ont développé une ROP nécessitant un traitement ; dû à un contrôle sous optimal de l'oxygénothérapie et des dispositions génétiques différentes. Shah, 2005 (8) : 564 enfants à Singapour inclus entre 1988 et 2001, incidence de la ROP 29,2%. Aucune ROP n'a été détectée chez les plus de 33s d'AG. L'âge médian d'apparition de la ROP était de 35s. La prééclampsie maternelle, le PDN, la durée de la pression positive continue (CPAP) et les pathologies pulmonaires ont été des facteurs prédictifs de développement d'une ROP seuil.
Inde	2017	< 1750	≤ 34	RBSK and NPCB, 2017 (9) : Les recommandations indiennes ont des critères d'éligibilité larges pour le dépistage (âge gestationnel ≤34 semaines, poids de naissance ≤2000g si facteurs de risque) car la qualité des soins néonataux varie

		Entre 1750 et 2000 g s'il existe d'autres facteurs de risque		beaucoup selon les équipes. Le traitement est basé sur les critères de traitement de l'étude ET-ROP.
Chine	2013	< 2000	≤ 34	Xu, 2013 (10) : 2825 nourrissons ont été inclus en Chine, l'incidence de ROP était de 17,8 %. L'AG moyen d'apparition de la ROP était de 29,9 s et leur PDN moyen était de 1425g. Les nourrissons qui ont dû être traités avaient un AG moyen de 29,3s et un poids moyen de 1333g. Parmi ces nourrissons traités, 18 (9,4 %) dépassaient les critères de dépistage du Royaume-Uni et 28 (14,7 %) dépassaient les critères utilisés aux États-Unis. Si des critères plus sélectifs, tels qu'un AG ≤ 33 s et/ou un PDN ≤ 1750G, avaient été appliqués, près de 16,9 % de n'aurait pas été examinés, et aucun nourrisson n'aurait manqué le traitement.

AG : âge gestationnel ; SA : semaines d'aménorrhée ; PDN : poids de naissance ; g : grammes ; s : semaines

1. Wilkinson AR, Adams GGW, Fleck BW, Nieto-Hernandez R; Guideline Development Groups (GDG) of the Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) and the Royal College of Ophthalmologists (RCOphth). UK screening and treatment of retinopathy of prematurity Updated 2022 Guidelines. Early Hum Dev. 2023 Mar;177-178:105715. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105715. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36780724.
2. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR, Guideline Development Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists et al. UK retinopathy of prematurity guideline. Eye. 2009;23:2137–9.
3. Fierson WM, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Ophthalmology, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics. déc 2018;142(6):e20183061.
4. Quinn GE, Barr C, Bremer D, Fellows R, Gong A, Hoffman R, Repka MX, Shepard J, Siatkowski RM, Wade K, Ying GS. Changes in Course of Retinopathy of Prematurity from 1986 to 2013: Comparison of Three Studies in the United States. Ophthalmology. 2016 Jul;123(7):1595-600. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.03.026. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27084562; PMCID: PMC4921295.
5. Holmstrom G., Hellstrom A., Granse L., et al. New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register. British Journal of Ophthalmology 2020; 01: 01.
6. Larsen P.P., Muller A., Lagreze W.A., et al. Incidence of retinopathy of prematurity in Germany: Evaluation of current screening criteria. Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition 2020.
7. Chen YH, Lien RI, Tsai S, Chang CJ, Lai CC, Chao AN, et al. Natural history of retinopathy of prematurity: two-year outcomes of a prospective study. Retina. 2015;35:141–8.
8. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singap. 2005;34:169–78.
9. Shukla R, Murthy GVS, Gilbert C, Vidyadhar B, Mukpalkar S. Operational guidelines for ROP in India: A summary. Indian J Ophthalmol. 2020 Feb;68(Suppl 1):S108-S114. doi: 10.4103/ijo.IJO_1827_19. PMID: 31937744; PMCID: PMC7001189.
10. Xu Y, Zhou X, Zhang Q, Ji X, Zhang Q, Zhu J, Chen C, Zhao P. Screening for retinopathy of prematurity in China: a neonatal units-based prospective study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Dec 19;54(13):8229-36. doi: 10.1167/iovs.13-12297. PMID: 24204053.

Annexe 5. Exemple de fiche d'information destinée aux parents concernant injection intra-vitréenne chez le prématuré

Injection intra-vitréenne chez le prématuré

Madame, Monsieur,

Votre enfant présente une rétinopathie du prématuré pour laquelle vos médecins vous proposent une injection d'un médicament à l'intérieur de son œil ou de ses deux yeux.

Cette fiche contient des informations sur l'intervention qui lui est proposée et pour laquelle votre consentement éclairé est nécessaire.

Pourquoi réaliser cette injection ?

L'injection de médicaments directement à l'intérieur de l'œil permet dans certains cas une action très efficace sur la maladie à traiter.

Description de l'intervention

Elle est réalisée en position allongée sur le dos sous sédation efficace adaptée à l'état de santé de votre enfant. Elle pourra être réalisée en service de néonatalogie ou au bloc opératoire.

- Anesthésie : l'œil est insensibilisé par l'instillation de collyre anesthésiant.
- Désinfection : les paupières et la surface oculaire sont désinfectées avec un produit antiseptique pour diminuer le risque d'infection.
- Installation : le visage est recouvert par un champ opératoire stérile, et un écarteur à paupières stérile est mis en place.
- Injection intra-vitréenne : L'injection ne dure que quelques secondes. Une aiguille très fine est introduite à travers la sclère (blanc de l'œil).

Evolution postopératoire habituelle

- L'œil traité reste indolore dans la très grande majorité des cas.
- L'efficacité du médicament injecté sera évaluée ultérieurement par votre ophtalmologiste.

Les complications

Des complications peuvent survenir et être transitoires ou définitives. Elles peuvent nécessiter un traitement médical ou chirurgical.

La complication la plus fréquente est sans conséquence. Il s'agit de l'hémorragie sous-conjonctivale (le blanc de l'œil devient rouge au niveau de l'injection) qui se résorbe spontanément en quelques jours.

Les autres complications sont très rares, et peuvent survenir malgré les précautions rigoureuses prises par l'équipe soignante. Exceptionnellement et comme pour toute chirurgie oculaire, elles peuvent prendre un caractère de gravité pouvant conduire à une perte de la vision, et dans les cas les plus rares à la perte de l'œil :

- Infection qui se manifesterait par des douleurs et une rougeur de l'œil
- Elévation de la pression intra-oculaire
- Lésion du cristallin à l'origine d'une cataracte

- Hémorragie intravitréenne (à l'intérieur de l'œil)
- Décollement de rétine
- Inflammation intra-oculaire

L'ophtalmologiste pédiatrique en charge de votre enfant est disposé à répondre à toute question complémentaire que vous souhaiteriez lui poser.

Les dispositions réglementaires font obligation au médecin de prouver qu'il a fourni l'information au patient.

Aussi vous demande-t-on de signer ce document dont le double est conservé par votre médecin.

Des injections répétées, un recours à un autre type de thérapeutique par laser ou chirurgie peuvent parfois être nécessaires.

En cas d'injection répétée, la procédure et les risques de complications oculaires sont identiques à chaque fois.

Ces fiches nationales ont été créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF)

Fiche révisée en décembre 2023.

<http://www.sfo.asso.fr>

L'ophtalmologiste pédiatrique en charge de votre enfant est disposé à répondre à toute question complémentaire que vous souhaiteriez lui poser.

Les dispositions réglementaires font obligation au médecin de prouver qu'il a fourni l'information au patient ou à ses représentants légaux.

Aussi vous demande-t-on de signer ce document dont le double est conservé par votre médecin.

Je soussigné, représentant légal de l'enfant :

Nom de l'enfant :

Prénom de l'enfant :

reconnais que la nature de l'intervention, ainsi que ses risques, m'ont été expliqués en termes que j'ai compris, et qu'il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant et

☐ donne mon accord

☐ ne donne pas mon accord

pour la réalisation de l'acte qui m'est proposé.

Date et Signature :

Parent 1	Parent 2

Annexe 6. Revue de la littérature des modalités d'anesthésie pour le traitement de la rétinopathie du prématuré

Référence	Procédure	Méthodologie	Type d'anesthésie	Résultat principal	Évaluation de la douleur	Niveau de preuve
Laser ou cryothérapie						
Haigh 1997 UK	Cryothérapie	Étude observationnelle rétrospective monocentrique	N = 12 AL seule (améthocaine), en VS N = 6 AG (N2O/O2, halothane, curare), VM au bloc ; extubés à H24 N = 12 sédation/analgesie (fentanyl, pancuronium), VM, en RNN ; extubés à H24	Complications cardio-respiratoires plus fréquentes et plus sévères sous AL. Apnées : AL 25% vs 16,7% pour fentanyl et AG Bradycardies : AL 25% vs 0% pour AG et 16,7% pour fentanyl	Non	Faible
Kirwan 2007 Irlande	Laser	Étude rétrospective Observationnelle monocentrique	N=109 (136 procédures), Sédation-analgésie par morphine 10 µg/kg/h débutée 6h avant le geste puis 20 µg/kg/h au début du laser puis titration jusqu'à au maximum 40 µg/kg/h ; décroissance post-opératoire du 6h ; enfants en VS, procédure en RNN	6 intubations per-opératoires en urgence Désaturations/bradycardie dans 65 cas (48%) Absence de complication dans 42% des cas	Non	Faible
Woodhead 2007 USA	Laser	Cohorte multicentrique avant/après changement de pratiques	N=30 en VM dont 21 intubés spécifiquement pour le laser N= 24 en VNI Pas de détails sur les protocoles anesthésiques utilisés	77% des enfants dans le groupe VM étaient encore intubés à H24, et 50% à J3 post-opératoire Dans le groupe VNI, un enfant intubé per-procédure	Non	Faible
Lyon 2008 UK	Laser	Série de cas	N = 11 (22 yeux) Sédation par kétamine 0,5 mg/kg, répétée toutes les 2 min si besoin jusqu'à 4 mg/kg, + atropine ; enfants en CPAP ou lunettes d'O2 ou VS	Dose reçue entre 0,7 et 4 mg/kg Complications per-procédure 27,2% ; 2 enfants reventilés en post-opératoire dont 1 en ventilation mécanique	Non	Très faible
Gorbe 2010 Hongrie	Cryothérapie et laser	Étude observationnelle rétrospective monocentrique	N = 28, cryothérapie sous kétamine 2 mg/kg + oxybuprocaine 0,4% toutes les 10 min N = 85, laser sous nalbuphine 0,1 mg/kg bolus; diazepam 0,1 mg/kg IV + oxybuprocaine 0,4% toutes les 10 min Enfants intubés-ventilés ou pas (ballon ou VNI) pendant l'intervention (pas plus de précisions)	Moins de ventilation mécanique post-opératoire et moins d'épisodes hypoxémiques dans la période laser/nalbuphine/diazepam (enfants moins matures mais moins de DBP)	Non	Faible

Aoyama 2010 Japon	Vitrectomie	Étude rétrospective observationnelle	N = 29 dont 21 enfants avec DBP ; AG par fentanyl et sevoflurane	Dose moyenne de fentanyl : 4,6 mcg/kg. N=13 extubés au bloc, 10 le lendemain ; N=6 ventilés > 48h ; surveillance post-opératoire en RNN	Non	Faible
But 2012 Turquie	Laser	Essai randomisé contrôlé CJP : non précisé (objectif principal : comparer les paramètres hémodynamiques des 2 groupes)	N=47, AG par sevoflurane (3 à 5% induction puis 1 à 3%) + 45% O2 /55% N2O + fentanyl 1 µg/kg N=44, midazolam 0,1 mg/kg DC + remifentanyl 2 µg/kg DC puis midazolam 0,1 à 0,2 mg/kg/h + rémifentanyl 0,125 à 0,2 µg/kg/min Enfants tous intubés-ventilés	Pas de différence entre les deux groupes concernant les événements indésirables périopératoires (bradycardie, désaturation, hypotension), la durée de l'opération ni le délai d'extubation. Délai d'extubation moyen 9,4 +/- 3 et 10,1 +/- 3 heures. EI peropératoires : 7-10% selon nature	Non	Faible à modéré
Orge 2013	Laser	Étude rétrospective observationnelle monocentrique	N= 18 fentanyl 1 µg/kg N=17 morphine 0,1 mg/kg	Aggravation respiratoire plus fréquente des patients sous morphine (29% vs 6%) Apnées et bradycardie plus fréquentes dans le groupe morphine.	Non	Très faible
Sinha 2014 Inde	Vitrectomie	Étude observationnelle rétrospective	N=52 (56 interventions) ; AG (induction par halothane ou sévoflurane), puis fentanyl (0,5 à 1 µg/kg) + paracétamol + AL +/- bloc péribulbaire + atracrium 46/56 : VM ; 10/56 masque laryngé	Extubation au bloc opératoire : 54/56 Apnées post-opératoires : 3/56 Nécessité de transfert post-opératoire en RNN : 7/56	Non	Faible
Gutierrez-Padilla 2015 Mexique	Laser	Étude observationnelle rétrospective	N=79 ; AG (fentanyl 1,5 à 2 µg/kg DC et propofol 3 à 4 mg/kg DC – pas de curare ; atropine 20 µg/kg ; puis propofol 150 à 200 mg/kg/min et paracétamol)	Extubation de 98% des patients à la fin de la procédure ; 2 patients (3%) réintubés en post-opératoire.	Non	Faible
Sato 2015 Japon	Laser	Étude prospective observationnelle multicentrique	4 protocoles différents : AL (oxybuprocaine) (N=15) ; sédation/analgésie par pentazocine (0,5 mg/kg) + midazolam (0,1 mg/kg) en RNN (N=11) ; sédation/analgésie par fentanyl (5 µg/kg) + midazolam (0,1 mg/kg) en RNN (N=11) ; sévoflurane (2 à 5%) (N=12) Possibilité de bolus additionnels (1/2 dose) ; le support ventilatoire per-procédure n'est pas clair (VS ?)	Mauvais contrôle de la douleur pour le protocole AL et dans une moindre mesure les 2 protocoles sédation-analgésie.	NIPS	Faible à modéré
Kataria 2015 Inde	Laser	Essai randomisé contrôlé CJP : PIPP	AL (tétracaïne) avec (N=12) ou sans (N=12) solution sucrée (2 ml dextrose 25 %)	Scores PIPP comparables dans les deux groupes. Scores PIPP élevés malgré AL, avec ou sans solution sucrée.	Premature Infant Pain Profile (PIPP)	Faible à modéré

Ulgey 2015 Turquie	Laser	Essai randomisé contrôlé	N=30, sédation-analgésie par kétamine (1 mg/kg) + propofol (1 mg/kg) puis propofol (100–150 µg/kg/min) + kétamine (0,25 mg/kg/h), en VS N=30, AG par sévoflurane (8% induction, 2% maintenance) + 50% protoxyde d'azote/O2 + VM	Ventilation mécanique post-opératoire plus fréquemment nécessaire après AG (2/30 vs 11/30) et davantage d'instabilité cardio-respiratoire 5 intubations per-procédure dans le groupe sédation-analgésie	NIPS pour adapter la sédation-analgésie	Faible à modéré
Jiang 2017 Chine	Laser	Étude observationnelle rétrospective monocentrique	N=97 ; stratégie d'anesthésie non randomisée ? N = 31, AL par proxymetacaine 0.5%, en VS N = 47, fentanyl 2 µg/kg DC puis 2µg/kg/h, en VM, en RNN N = 19, AG (halothane et curare), en VM, au bloc	Plus grande instabilité cardio-respiratoire et durée plus longue de la procédure (+/- moins d'impacts laser) sous AL. Pas de différence entre AG et sédation au fentanyl. Contrôle acceptable de la douleur (N-PASS) sous fentanyl.	N-PASS, seulement dans le groupe fentanyl	Faible
Dannelley 2018 USA	Laser	Étude observationnelle rétrospective monocentrique	N=26 ; sédation par fentanyl (2 µg/kg DC 2 h avant la procédure puis 2 µg/kg/h) et midazolam (0,1 mg/kg DC puis 0,06–0,12 mg/kg/h) VM pas dans tous les cas.	Succès de la procédure 26% Évènements cardio-respiratoires dans 65% des cas (apnées, bradycardie, hypotension), plus fréquents chez patients en CPAP ou en VS.	Non	Faible
Piersigilli 2018 Italie	Laser	Étude observationnelle rétrospective monocentrique	N= 13 Sédation-analgésie par propofol 2 à 4 mg/kg DC + fentanyl 1 µg/kg DC puis propofol 4 à 6 mg/kg/h. Ventilation manuelle sur masque laryngé pendant la procédure.	Nécessité de maintenir un support ventilatoire (CPAP) dans 30,8 % des cas en péri-opératoire. Pas de bradycardie ni hypotension.	Non	Très faible
Saylan 2020 Turquie	Laser	Étude observationnelle rétrospective	N=89, AL par proparacaine + sédo-analgésie par midazolam (0,1 mg/kg) + kétamine (1 mg/kg DC puis 0,25 mg/kg/h). N=75 patients en VS N=12 ventilés au masque N=2 intubés-ventilés	Complications peropératoires : bradycardie 11,5%, apnées 9,2%, désaturation 13,8%, bronchospasme 2,3%, convulsions 1,1% En post-opératoire : nécessité de VM 8%, VNI 3,6%, O2 10,3% ; convulsions : 2,3%	NIPS (Neonatal Infant Pain Scale)	Faible
Sethi 2020 Inde	Laser	Essai randomisé ouvert monocentrique CJP : durée des pleurs pendant la procédure	N= 29, fentanyl 1 µg/kg/h N=28, sucrose per os (2 ml) Enfants en VS pendant la procédure.	Mauvais contrôle de la douleur, en particulier dans le groupe sucrose : PIPP-R scores 7,2 pour le fentanyl et 9,0 pour le sucrose ; pleurs pendant 62.5% et 73,8% du temps de la procédure, respectivement.	Durée des pleurs PIPP-R Cortisol salivaire	Modéré

Kaur 2020 Australie	Laser	Étude observationnelle rétrospective monocentrique	N=61 (72 lasers), au bloc dans 91,7% des cas (AG par sévoflurane ou propofol, curarisation, +/- rémifentanyl), en RNN dans 8,3% des cas (rémifentanyl IVC ou bolus de fentanyl)	Événements cardiorespiratoires perprocédure : 25% des cas (hypotension artérielle, hypertension artérielle, bradycardie le plus souvent). Enfants laissés intubés dans 80,5% des cas à la fin du geste ; 40,3% toujours intubés à H24. Extubation en fin de procédure associée à un risque élevé d'apnées/bradycardie post-opératoires.	Non	Faible
Mathadil 2021 'NOPAIN-ROP' trial Inde	Laser	Essai randomisé ouvert CJP : proportion d'enfants correctement analgésiés (PIPP score<7 (relecture vidéo) et pleurs pendant moins de <5% du temps de procédure (son enregistré) ; évaluateurs en aveugle. CJS : instabilité cardio-respiratoire.	N=97 non randomisés puis 27 randomisés. Majorité d'enfants de PN>1500g ; tous en VS pendant la procédure. N=51 fentanyl DC de 2 µg/kg, puis 1 µg/kg/h titré jusqu'à 3 µg/kg/h maximum (1 ^{ère} phase) ; bolus de 2 µg/kg puis 2 µg/kg/h titré jusqu'à 5 µg/kg/h maximum (2 ^{ème} phase) N=46 kétamine 0,5 mg/kg, répétée jusqu'à un total de 2 mg/kg maximum (1 ^{ère} phase) ; bolus de 1 mg/kg puis bolus de 0,5 mg/kg jusqu'à 4 mg/kg maximum (2 ^{ème} phase)	Les deux modalités anesthésiques n'ont procuré une analgésie adéquate que chez une minorité d'enfants : Dans la 1 ^{ère} phase : succès du traitement dans 16,3 % des cas avec le fentanyl et dans 4,5 % des cas avec la kétamine. Effets secondaires dans 19,6 % et 15,2% des cas dans le groupe fentanyl et dans le groupe kétamine respectivement. Dans la 2 ^{ème} phase, analgésie adéquate dans 23,1% des cas avec le fentanyl et 7,1% des cas avec la kétamine événements cardio-respiratoires plus fréquents surtout dans le groupe fentanyl. Scores PIPP <7 : 39% fentanyl, 21% kétamine (46 et 28 avec le schéma révisé)	PIPP	Modéré
Yang 2023 Chine	Laser	Étude observationnelle rétrospective monocentrique	N=364, AL (proparacaine) + sédation par phénobarbital (10 mg/kg 30 min avant le geste) + diazépam (0,25–0,49 mg/kg 5 min avant le geste, répété si besoin). Tous opérés en RNN, aucun sous VM	Effets indésirables peropératoires : apnées 1,1%, bradycardie 11,8%, nécessité de ventilation au masque 11,8%	Non	Faible
Sammartino 2003 Italie Abstract seulement	Laser	Etude observationnelle	N=6, rémifentanyl débuté à 0,75 à 1 µg/kg/min augmenté jusqu'à 3 à 5 µg/kg/min + midazolam 0,2 mg/kg en bolus Ventilation ?	Pas de modification des paramètres ventilatoires pendant la procédure.	?	?

Demirel 2014 Turquie Abstract seulement	Laser	Etude observationnelle rétrospective	N=64, rémifentanyl de 0,2 à 0,6 µg/kg/min et midazolam 0,1 mg/kg Ventilation ?	Dose moyenne de rémifentanyl 0,4 µg/kg/min. Bradycardie et hypotension : 3,1% PIPP score : « pas de douleur »	PIPP	?
Sanatkar 2022 Iran Abstract seulement	Laser	Etude observationnelle	N=18, kétamine 1 mg/kg +/- répétée selon PIPP	PIPP score <5 chez 12/18 enfants, entre 5 et 10 chez 4/18 enfants, > 10 chez 2/18 enfants Pas d'évènements per/post-opératoire pour 16/18 enfants	PIPP	?
Laser, anesthésie sub-ténonienne						
Parulekar 2008 UK	Laser	Cohorte monocentrique, recueil prospectif des données	N=10 (18 yeux), sédation par hydrate de chloral (50 mg/kg) et anesthésie sub- ténonienne (lignocaïne 1%, 5 mg/kg) Tous en VS +/- O2 ou CPAP	Apnées 2/10 enfants, bradycardie 2/10 enfants Mouvements excessifs de la tête 3/10 enfants	Non	Faible
Novitskaya 2013 UK	Laser	Etude rétrospective	N=62 (124 yeux) - dont 27 (44%) sous anesthésie sub- ténonienne (0,5 ml de lignocaïne 0,5%) + sédation orale ou IR (hydrate de chloral 50 mg puis 10 mg/kg per os, ou 50 mg puis 20 mg/kg IR) ; sous CPAP ou lunettes d'O2 - les autres : VM et sédo-analgésie IV	Pas d'instabilité cardio-respiratoire sévère avec AL mais plusieurs scores temporairement très élevés. Pas de différence de taux de succès ; pas de corrélation entre NPASS et durée de procédure mais effectifs très faibles.	N-PASS (Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale) toutes les 10 minutes (19 enfants)	Faible
Injections intra-vitréennes						
Castellanos 2012 Mexique	IVT bevacizumab	Etude prospective monocentrique	N=9 ; AL par tétracaïne (1 gtt, 0,5 g/ml) Patients en VS	Score PIPP moyen 8,7 ± 2,4 (min-max : 5- 14). Score PIPP entre 7 et 12 dans 78% des cas. Pleurs pendant la procédure 62,5%. Principale source de douleur : pose du blépharostat, pression sur l'œil.	PIPP	Faible
Tokgöz 2013 Turquie	IVT bevacizumab	Étude rétrospective monocentrique	N=33 (66 yeux), sévoflurane 5% + 100% O2 jusqu'à la perte de conscience puis 2% + 50% O2 jusqu'à l'IVT Patients en VS	Pas d'événements cardiorespiratoires perprocédure. Apnées post-opératoires dans 2/33 cas. Temps de récupération 3,9 ± 0,9 min	Non	Faible
Miller 2018 USA	IVT bevacizumab	Étude rétrospective monocentrique	N=15, AL propofol + sédo- analgésie par fentanyl (dose médiane 2 µg/kg/h, IQR 2-3,6 ; n=14) + midazolam (dose médiane 0,06 mg/kg/h, n=12) + vécuronium + atropine	Événements cardio-respiratoire : 33,3% Intubation : 53,3% Score SRS médian : 2 (IQR 1-2,3) Succès de la procédure : 86,7%	Sedation Rating Scale (SRS)	Faible

Abréviations

AL : anesthésie locale

AG : anesthésie générale

VS : ventilation spontanée

VM : ventilation mécanique

DC : dose de charge

RNN = réanimation néonatale

CJP : critère de jugement principal

CJS : critère de jugement secondaire

Annexe 7. Études randomisées évaluant l'efficacité des anti-VEGFs dans la prise en charge de la ROP

Référence	Groupes de traitement	Critère de traitement	Critère de jugement principal	Résultat principal	Niveau de preuve
BEAT-ROP Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. N Engl J Med 2011	1) Bevacizumab intravitréen (0,625 mg, n=75) 2) Laser n=75	ROP stade 3+ en zone I et zone II	Survenue d'une récidive nécessitant un re-traitement à 54 SA	Supériorité du bevacizumab par rapport au laser si ROP en zone I Taux succès de 94 % versus 58%. Absence de supériorité du bevacizumab par rapport au laser si ROP en zone II	Faible à Modéré
RAINBOW Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Lancet 2019	1) Ranibizumab 0,2 mg (n=73) 2) Ranibizumab 0,1 mg (n= 76) 3) Laser (n=76)	ROP en zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou en zone II (stade 3+) ou d'une ROP agressive	Absence de ROP active, absence de résultats anatomiques défavorables ou nécessité d'une modalité de traitement différente à 24 semaines	Absence de supériorité du ranibizumab comparé au traitement par laser. Taux de succès 80% ranibiumab 0,2 mg , 75% ranibiumab 0,1 mg versus 66% laser	Faible à Modéré
FIREFLEYE, Stahl A, Sukgen EA, Wu W-C, et al. JAMA 2022	1) Aflibercept 0,4 mg (n=75) 2) Laser (n=43)	ROP en zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou en zone II (stade 2+ ou 3+) ou d'une ROP agressive	Absence de ROP active et de résultats anatomiques défavorables à 24 semaines	Absence de non- infériorité d'aflibercept par rapport au traitement laser Taux de succès : 85.5% aflibercept versus 82.1% laser	Modéré
BUTTERFLEYE (non publiée)	1) Aflibercept 0.4 mg (n=87) 2) Laser (n=25)	ROP en zone I (stades 1+,2+,3 ou 3+) ou zone II (stades 2+ ou 3+) ou une ROP agressive.	Absence de ROP active ou résultats anatomiques défavorables à 52 SA	Absence de non- infériorité d'aflibercept par rapport au traitement laser. Taux de succès : 79,6% aflibercept versus 77,8% laser	-

Annexe 8. Protocole SAFER-ROP pour la réalisation des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF chez les prématurés préconisé par *Austin Retina Associates* et le *Bascom Palmer Eye Institute*

(S) short needle= aiguille courte

- Aiguille 32 gauges courte de 4 mm TSK steriJet

(A) antiseptic/antibiotic= antiseptique/antibiotique

- Bétadine ophtalmologique 5% ou Bétadine 10% avant et après le geste
- Une goutte antibiotique/corticoïde est administrée après la deuxième goutte de povidone iodée afin d'apaiser toute irritation pouvant survenir.

(F) follow-up= suivi

- Suivi entre 2 et 7 jours pour détecter des complications liées à l'injection

(E) extra attention to detail= attention supplémentaire en détail

- Maintenir un environnement propre (masque et gants stériles pour toutes les personnes impliquées dans l'injection y compris les infirmières ou les personnes tenant le bébé, marqueur à usage unique, blépharostat)
- Évaluer la présence d'une conjonctivite ou d'une obstruction du canal lacrymo-nasal avant injection
- Déterminer le site d'injection le plus sûr entre 0,75 mm et 1 mm du limbe en utilisant le nomogramme de l'ora.¹¹¹

(R) Recheck= vérifier à nouveau

- Revérifiez le patient toutes les 1 à 2 semaines après injection par anti-VEGF jusqu'à vascularisation rétinienne complète
- Réaliser une angiographie à la fluorescéine pour tous les patients traités entre 60 et 65 SA s'il persiste des zones non-vascularisées
- Effectuer une photocoagulation laser des zones avasculaires si nécessaire.