Décollement de rétine rhegmatogène : mécanismes inflammatoires impliqués dans la dégénérescence des photorécepteurs et la prolifération vitréo-rétinienne

Jean-Baptiste Conart

▶ **To cite this version:**

Jean-Baptiste Conart. Décollement de rétine rhegmatogène : mécanismes inflammatoires impliqués dans la dégénérescence des photorécepteurs et la prolifération vitréo-rétinienne. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Lorraine, 2020. tel-03145193

HAL Id: tel-03145193
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03145193

Submitted on 18 Feb 2021

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

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

École Doctorale BioSE (Biologie, Santé, Environnement)

Dossier de Candidature pour l'Obtention du Diplôme :

Habilitation à Diriger des Recherches

Décollement de rétine rhegmatogène : mécanismes inflammatoires impliqués dans la dégénérescence des photorécepteurs et la prolifération vitréo-rétinienne

Docteur Jean-Baptiste Conart

6 Novembre 2020

Parrain scientifique : Professeur Jean-Louis Guéant

Inserm UMR_S 1256

n-GERE nutrition-génétique et exposition aux risques environnementaux

Faculté de Médecine Nancy

TABLE DES MATIERES

I. CURRICULUM VITAE 4

A. Etat civil 5

B. Titres et situation actuelle 6

1. Titres 6
2. Situation actuelle 6

C. Diplômes et titres universitaires 7

1. Diplômes et titres universitaires principaux 7
2. Diplômes complémentaires 8

D. Fonctions 9

E. Distinctions 10

1. Prix 10
2. Bourses 10

F. Responsabilités collectives 11

1. Au sein de l'Université 11
2. Au sein des Sociétés Savantes 11

II. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS 12

A. Publications 13

1. Publications dans des revues à comité de lecture indexées 13
2. Chapitres de livres et articles didactiques non référencés 19

B. Communications 20

1. Communications orales 20
2. Communications affichées 25
3. Communications filmées 27

III. ACTIVITÉ D'ENSEIGNEMENT 28

A. Formation à la pédagogie 29

1. Formation personnelle à la pédagogie 29
2. Contribution à la formation et initiatives pédagogiques 29
3. Manifestations pédagogiques grand public 30

B. Enseignement 31

1. Quantification de l'activité d'enseignement 31
2. Détails des activités d'enseignement 32

IV. ENCADREMENT, JURY et EXPERTISE 34

A. Encadrement 35

1. Encadrement de thèse d'exercice (doctorat en médecine) (100%) 35
2. Encadrement de thèse d'exercice (doctorat en pharmacie) 39
3. Encadrement de thèse d'université 39
4. Encadrement de mémoire (certificat de capacité d'orthoptie) 39

B. Jury 40

1. Participation à des jurys de thèse 40

2. Participation à des jurys d'examen 42

C. Activité d'expertise 42

1. Réunion d'experts 42
2. Comité de lecture de revues spécialisées 42
3. Modération de session lors de congrès 42

V. ACTIVITE DE RECHERCHE 43

A. Activité de recherche fondamentale 44

1. Appartenance à une structure de recherche labellisée : 44

INSERM UMR_S 1256 (NGERE) 44

2. Collaboration avec d'autres unités INSERM : 44

INSERM UMR_S 968 44

B. Activité de recherche clinique 45

1. Conception, rédaction et promotion de projets de recherche clinique 45
2. Participation à des études cliniques institutionnelles ou industrielles 47
3. Collaboration internationale 49
4. Valorisation de la recherche 50

VI. SYNTHÈSE DES TRAVAUX et PERSPECTIVES 51

A. Contexte 52

B. Bilan des travaux 55

1. Inflammation et décollement de rétine 55
2. Dégénérescence des cônes 63
3. Prolifération vitréo-rétinienne 79

C. Perspectives 82

1. En rapport avec la thématique d'intérêt 82
2. Autres perspectives 84

VII. REFERENCES 88

VIII. PUBLICATIONS REPRESENTATIVES 103

I. CURRICULUM VITAE

A. Etat civil

Nom, Prénom : CONART Jean-Baptiste

Date, lieu de naissance : 04 Juin 1983, Séoul (Corée du Sud)

Nationalité : Française

Situation de famille : Pacsé

Adresse personnelle : 12 rue Lionnois, 54000 Nancy

Adresse professionnelle :

CHRU Nancy Brabois, Service d'ophtalmologie, Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Courriel : jbconart@hotmail.com

Téléphone : +33 6 71 01 60 70

B. Titres et situation actuelle

1. Titres

- Docteur en Médecine
- Docteur de l'Université Sorbonne Université (spécialité : physiologie, physiopathologie et thérapeutique)
- Ophtalmologiste
- Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Nancy
- Ancien Interne des Hôpitaux de Nancy

2. Situation actuelle

- Praticien Hospitalier, Service d'Ophtalmologie (Pr Jean-Paul Berrod), CHRU Nancy - Brabois
- Chercheur associé dans l'unité INSERM UMR_S 1256, Nutrition Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux (NGERE) (Pr Jean-Louis Guéant), Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine

C. Diplômes et titres universitaires

1. Diplômes et titres universitaires principaux

- **Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

2012 *« Résultats de la chirurgie du trou maculaire chez les patients myopes forts : étude cas-témoins »*
Université de Lorraine
Directeur de thèse : Pr Jean-Paul Berrod

- **Diplôme d'Etudes Spécialisées d'Ophtalmologie**

2012 *« Résultats du traitement des décollements de rétine par cryoindentation chez les patients phaques »*
Université de Lorraine
Directeur : Pr Jean-Paul Berrod

- **European Board of Ophthalmology Diploma**

2012

- **Master 2**

2015 BioSciences et Ingénierie de la Santé (BSIS), Spécialité Biotechnologies Moléculaires et Bioingénierie, Physiopathologie et Thérapeutique (BMBI-PT), Parcours Aspects moléculaires et intégrés de la physiopathologie (AMIP)
Thème de recherche : « Conséquences ophtalmologiques de l'invalidation des gènes de la méthionine synthase et du récepteur de la transcobalamine ».
Université de Lorraine
Directeur : Dr David Coelho (INSERM UMRS_954, NGERE)

- **Concours National Praticien des Etablissements Publics de Santé (type 1)**

2016 Ophtalmologie

- **Thèse de Doctorat d'Université** (spécialité Physiologie, physiopathologie et thérapeutique)

2019 *« Rôle de l'insulino-résistance induite par l'inflammation dans la dégénérescence des cônes associée au décollement de rétine »*
Sorbonne Université
Directeur de thèse : Dr Florian Sennlaub (Institut de la Vision, INSERM UMRS_968)
Thèse soutenue le 29 mars 2019

2. Diplômes complémentaires

- **Certificat de la Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales (MSBM)**

2003 Biologie et Pathologie moléculaires, Université de Lorraine

2005 Physiologie et Biologie des Systèmes Intégrés, Université de Lorraine

- **Diplôme universitaire et inter-universitaire**

2011 Inflammation et infection oculaires, Université Paris 7

2012 Glaucomes, Université Paris 7

2013 Imagerie et Pathologie rétinienne, Université Paris 7

2014 Pathologie chirurgicale rétino-vitréenne, Université de Lorraine

D. Fonctions

- **Externe des Hôpitaux de Nancy**

2005 - 2007 Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine

- **Interne des Hôpitaux de Nancy**

2007 - 2012 Service d'Ophtalmologie, CHR Metz-Thionville (Dr Jean-Marc Perone)

Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy - Brabois (Pr Jean-Luc George)

Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy - Central (Pr Jean-Paul Berrod)

- **Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux**

2012 - 2015 Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine

Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy - Brabois (Pr Jean-Luc George)

- **Doctorant**

2016 - 2019 Institut de la Vision, Unité INSERM UMRS_968 (Dr Florian Sennlaub)

Sorbonne Université

- **Praticien Hospitalier**

2017 - Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy - Brabois (Pr Jean-Paul Berrod)

E. Distinctions

1. Prix

- **Lauréat du prix du film ophtalmologique (2ème prix)**

2014 6ème Festival Normand du Film Ophtalmologique, Deauville

« Hémorragie du vitré »

- **Lauréat du prix de la communication filmée (3ème prix)**

2015 Société Française d'Ophtalmologie, Paris

« Hémorragie du vitré »

- **Lauréat du prix de la communication filmée (2ème prix)**

2016 Société Française d'Ophtalmologie, Paris

« Chirurgie du trou maculaire avec volet temporal de limitante interne »

2. Bourses

- **Bourse de la mobilité**

2016 Association des Chefs de Service Hospitaliers du CHRU Nancy

Mobilité d'une année à l'Institut de la Vision, Unité INSERM UMRS_968

- **Bourse de la recherche**

2018 Société Française d'Ophtalmologie

Financement de l'étude clinique *« **I**ntraocular **C**ytokin**E** **L**evel **I**n p**A**tient with reti**N**al **D**etachment »* (ICELAND) : profil des cytokines intravitréennes chez les patients opérés de décollement de rétine

F. Responsabilités collectives

1. Au sein de l'Université

- **Membre de la Commission de Docimologie** de la Faculté de Médecine de Nancy (2013-2015)

2. Au sein des Sociétés Savantes

- **Membre de la Société Française d'Ophtalmologie** depuis 2009
- **Membre de l'Association Formation Ophtalmologique Continue Associative Lorraine** (FOCAL) depuis 2012
- **Membre de l'European Society of Retina Specialists** depuis 2013

II. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

A. Publications

1. Publications dans des revues à comité de lecture indexées

a) Bibliométrie

- Nombre de publications entre 2011 et 2019 (*PubMed*) : 46
- Score SIGAPS : 556
- Indice H : 8 (*Google Scholar*)
- Citations : 266 (*Google Scholar*)

b) Score SIGAPS

Année	Total	A	B	C	D	E	Score
2011	1	0	0	0	0	1	8
2012	0	0	0	0	0	0	0
2013	2	0	0	0	0	2	14
2014	5	1	0	0	0	4	56
2015	4	2	1	0	0	1	68
2016	4	0	0	0	0	4	24
2017	6	1	2	1	1	1	68
2018	9	3	1	1	0	4	140
2019	7	0	2	1	0	4	78
2020	8	1	3	0	0	4	100
Total	**46**	**8**	**9**	**3**	**1**	**5**	**556**

c) Liste des publications

- **Publications dans des revues internationales (n=21)**

Rang	Nombre de publications	Références
1er auteur	4	1-3, 6
2e auteur	4	5, 10, 11, 18
Dernier auteur	7	9, 12, 14-17, 19, 21
Autre	4	4, 7, 8, 13, 20

1. **Conart JB**, Selton J, Hubert I, Tréchot F, El Adssi H, Creuzot-Garcher C, Berrod JP. Outcomes of macular hole surgery with short-duration positioning in highly myopic eyes : a case-control study. Ophthalmology. 2014 Jan 27;121(6):1263-8.
2. **Conart JB**, Favel C, Tréchot F, Selton J, Hubert I, Berrod JP. Epiretinal membrane Surgery in Highly Myopic Eyes : A Case-Control Study. Br J Ophthalmol. 2015 Jun;99(6):859-63.
3. **Conart JB**, Guillemin F, Berrod JP. Author reply. Ophthalmology. 2015 Sep;122(9):e56.
4. Tréchot F, Angioi K, Latarche C, Conroy G, Beaujeux P, Andrianjafy C, Portier M, Batta B, **Conart JB**, Cloché V, Peyrin-Biroulet L. Keratoconus in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Cross-sectional Study. J Crohns Colitis. 2015 Dec;9(12):1108-12.
5. Tréchot P, **Conart JB**, Tréchot F. ATP sensitive potassium channel openers: A new class of ocular hypotensive agents. Exp Eye Res. 2019 Jan;178:223-224.
6. **Conart JB**, Kurun S, Ameloot F, Tréchot F, Leroy B, Berrod JP. Validity of aqueous flare measurement in predicting postoperative proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Acta Ophthalmol. 2017 Jun;95(4):e278-e283
7. Montassar F, Darche M, Blaizot A, Augustin S, **Conart JB**, Millet A, Elayeb M, Sahel JA, Réaux-Le Goazigo A, Sennlaub F, Marrakchi N, Messadi E, Guillonneau X. Lebecetin, a C-type lectin, inhibits choroidal and retinal neovascularization. FASEB J. 2017 Mar;31(3):1107-1119.

8. Calippe B, Augustin S, Beguier F, Charles-Messance H, Poupel L, **Conart JB**, Hu SJ, Lavalette S, Fauvet A, Rayes J, Levy O, Raoul W, Fitting C, Denèfle T, Pickering MC, Harris C, Jorieux S, Sullivan PM, Sahel JA, Karoyan P, Sapieha P, Guillonneau X, Gautier EL, Sennlaub F. Complement Factor H Inhibits CD47-Mediated Resolution of Inflammation. Immunity. 2017 Feb 21;46(2):261-272.
9. Mouna A, Berrod JP, **Conart JB**. Visual Outcomes of Pars Plana Vitrectomy with Epiretinal Membrane Peeling in Patients with Asteroid Hyalosis: A Matched Cohort Study. Ophthalmic Res. 2017;58(1):35-39.
10. Perone JM, **Conart JB**, Bertaux PJ, Sujet-Perone N, Ouamara N, Sot M, Henry JJ. Mechanical Modeling of a Keratoconic Cornea. Cornea. 2017 Oct;36(10):1263-1266.
11. Tréchot P, **Conart JB**, Petitpain N, Tréchot F. Severe headaches and 3rd or 6th nerve palsy associated with nicorandil: A hypothesis. Am J Emerg Med. 2018 Aug;36(8):1500-1501.
12. Foveau P, Leroy B, Berrod JP, **Conart JB.** Internal limiting membrane peeling in macula-off retinal detachment complicated by grade B proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol. 2018 Jul;191:1-6
13. Gagliardi G, Ben M'Barek K, Chaffiol A, Slembrouck-Brec A, **Conart JB**, Nanteau C, Rabesandratana O, Sahel JA, Duebel J, Orieux G, Reichman S, Goureau O. Characterization and Transplantation of CD73-Positive Photoreceptors Isolated from Human iPSC-Derived Retinal Organoids. Stem Cell Reports. 2018 Sep 11;11(3):665-680.
14. Cissé C, Angioi K, Luc A, Berrod JP, **Conart JB**. EYESI surgical simulator: validity evidence of the vitreoretinal modules. Acta Ophthalmol. 2019 Mar;97(2):e277-e282.
15. Foveau P, Leroy B, Berrod JP, **Conart JB**. Reply. Am J Ophthalmol. 2018 Nov;195:244-245.
16. Foveau P, Berrod JP, **Conart JB**. Reply. Am J Ophthalmol. 2018 Dec;196:213.
17. Malosse L, Rousseau H, Baumann C, Angioi K, Leroy B, Sennlaub F, Berrod JP, **Conart JB**. Prevalence and risk factors for outer retinal layer damage after macula-off retinal detachment. Br J Ophthalmol. 2019 Aug 28.
18. Lavalette S, **Conart JB**, Touhami S, Roubeix C, Houssier M, Augustin S, Raoul W, Combadiere C, Febbraio M, Ong H, Chemtob S, Sahel JA, Delarasse C, Guillonneau X, Sennlaub F. CD36 deficiency inhibits retinal inflammation and retinal degeneration in Cx3cr1 knockout mice. Front Immunol. 2020 Jan 8;10:3032.

19. Tan A, Boiché-Bertrand M, Angioi-Duprez K, Berrod JP, **Conart JB**. Outcomes of combined phacoemulsification and pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: a comparative study. Retina. 2020 Apr 3.

20. Beguier F, Housset M, Roubeix C, Augustin S, Zagar Y, Nous C, Mathis T, Eandi C, Benchaboune M, Drame-Maigné A, Carpentier W, Chardonnet S, Touhami S, Blot G, **Conart JB**, Charles-Messance H, Potey A, Girmens JF, Paques M, Blond F, Leveillard T, Koertvely E, Roger JE, Sahel JA, Sapieha P, Delarasse C, Guillonneau X, Sennlaub F. The 10q26 Risk Haplotype of Age-Related Macular Degeneration Aggravates Subretinal Inflammation by Impairing Monocyte Elimination. Immunity. 2020 Aug 18;53(2):429-441.
21. Jaud C, Salleron J, Cisse C, Angioi-Duprez K, Berrod JP, **Conart JB.** EyeSi Surgical Simulator: validation of a proficiency-based test for assessment of vitreoretinal surgical skills. Acta Ophthalmol. 2020 Oct 3.

- **Publications dans des revues nationales (n=25)**

Rang	Nombre de publications	Références
1er auteur	4	22, 23, 25, 30
2^{e} auteur	10	24, 26, 27, 32-36, 39, 41
Dernier auteur	3	38, 40, 44
Autre	7	28, 29, 31, 37, 42, 43, 45, 46

22. **Conart JB**, Maalouf T, Jonveaux P, Guerci B, Angioi K. [Wolfram syndrome: clinical and genetic analysis in two sisters]. J Fr Ophtalmol. 2011 Oct;34(8):543-6
23. **Conart JB**, Hubert I, Casillas M, Berrod JP. [Results of scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment in phakic eyes]. J Fr Ophtalmol. 2013 Mar;36(3):255-60.
24. Sayen A, **Conart JB**, Berrod JP. [Posterior capsule rupture, iridodialysis, hyphema, and macular hole after blunt ocular trauma]. J Fr Ophtalmol. 2013 Dec;36(10):e187-90.
25. **Conart JB**, Baron D, Berrod JP. [Degenerative lesions of the peripheral retina]. J Fr Ophtalmol. 2014 Jan;37(1):73-80.

26. Berrod JP, **Conart JB**. [The periphery of the vitrectomised eyes]. J Fr Ophthalmol. 2014 Mar;37(3):250-2
27. Tréchot P, **Conart JB**, Tréchot F, Petitpain N, Angioi K, Berrod JP. [Pathophysiological hypothesis regarding the role of nicotinamide in the genesis of niacin-induced macular edema]. J Fr Ophtalmol. 2014 Apr;37(4):e49-51.
28. Beaujeux P, Cloché V, Tréchot F, **Conart JB**, Angioi-Duprez K. [Focus on Susac's syndrome. A pediatric case report]. J Fr Ophtalmol. 2014 Dec;37(10):804-11.
29. Kurun S, Souteyrand G, **Conart JB**, Berrod JP. [Removal of a Miragel® fragment by emulsification]. J Fr Ophtalmol. 2015 Sep;38(7):e133-4
30. **Conart JB**, Berrod JP. [Non-traumatic vitreous hemorrhage]. J Fr Ophtalmol. 2016 Feb;39(2):219-25.
31. Tréchot F, Tonnelet R, **Conart JB**, Legou F, Braun M, Angioi K. [Mydriasis revealing vascular and osteodural compression of the oculomotor nerve: An observational study on five cases]. J Fr Ophtalmol. 2016 Jun;39(6):491-7.
32. Foveau P, **Conart JB**, Hubert I, Selton J, Berrod JP. [Anatomical and functional results of macular hole surgery with internal limiting membrane peeling after 10-year follow-up. J Fr Ophtalmol]. 2016 Sep;39(7):636-40.
33. Colné J, **Conart JB**, Selton J, Foveau P, Angioi-Duprez K, Berrod JP. [Traumatic submacular hemorrhage treated by intravitreal rt-PA injection and core vitrectomy in an 18-year-old man]. J Fr Ophtalmol. 2016 Dec;39(10):e295-e296.
34. Jeancolas AL, **Conart JB**, Tréchot F, Berrod JP, Angioi-Duprez K, Maalouf T. [Outpatient management without day 1 clinical follow-up of patients undergoing uncomplicated filtering surgery]. J Fr Ophtalmol. 2017 Dec;40(10):853-859
35. Agrinier N, **Conart JB**, Baudot A, Ameloot F, Angioi-Duprez K. [Epidemiology of patients with eye-related emergencies in a university hospital: A cross-sectional study identifying factors associated with true emergency]. J Fr Ophtalmol. 2018 Jun;41(6):546-553.
36. Boiché M, **Conart JB**, Angioi-Duprez K. [Severe panuveitis in a metastatic cutaneous melanoma patient treated with vemurafenib]. J Fr Ophtalmol. 2018 Jun;41(6):e291-e292.
37. Schaut A, Cloché V, Mouna A, Angioi K, Berrod JP, **Conart JB**, Maalouf T. [Evaluation by quality of life questionnaires in patients undergoing strabismus surgery in Graves' disease]. J Fr Ophtalmol. 2018 Nov;41(9):814-822.

38. Jeancolas AL, Foveau P, Leroy B, Berrod JP, **Conart JB.** [Anatomical and functional results of macular hole surgery using a temporal inverted internal limiting membrane flap. Experience with 24 cases]. J Fr Ophtalmol. 2018 Dec;41(10):939-944.
39. Colné J, **Conart JB**, Luc A, Perrenot C, Berrod JP, Angioi-Duprez K. [EyeSi surgical simulator: Construct validity of capsulorhexis, phacoemulsification and irrigation and aspiration modules]. J Fr Ophtalmol. 2019 Jan;42(1):49-56.
40. Malosse L, Angioi K, Baumann C, Rousseau H, **Conart JB**. [Diagnostic vitrectomy in intraocular inflammations: A retrospective series]. J Fr Ophtalmol. 2019 Jun;42(6):618-625.
41. Neiter E, **Conart JB**, Baumann C, Rousseau H, Zuily S, Angioi-Duprez K. [Epidemiologic and etiologic patterns of uveitis in a University Hospital]. J Fr Ophtalmol. 2019 Oct;42(8):844-851.
42. Boiché M, Angioi-Duprez K, **Conart JB**, Berrod JP. [Treatment of hematomas in age related macular degeneration by vitrectomy and subretinal injection of r-tPA: Preliminary results]. J Fr Ophtalmol. 2019 Nov;42(9):e391-e397
43. Boiché M, Angioi-Duprez K, **Conart JB**, Berrod JP. [Treatment of hematomas in age related macular degeneration by vitrectomy and subretinal injection of r-tPA: Preliminary results (French translation of the article)]. J Fr Ophtalmol. 2020 Jan;43(1):43-50.
44. Lakehal-Ayat Y, Angioi K, Berrod JP, **Conart JB**. [Rhegmatogenous retinal detachment in young adults: Clinical characteristics and surgical outcomes]. J Fr Ophtalmol. 2020 Apr 17
45. Tan A, Schwitzer T, **Conart JB**, Angioi-Duprez K. Study of retinal structure and function in patients with major depressive disorder, bipolar disorder or schizophrenia: A review of the literature. J Fr Ophtalmol. 2020 May 4
46. Tan A, Schwitzer T, **Conart JB**, Angioi-Duprez K. [Retinal investigations in patients with major depressive disorder, bipolar disorder or schizophrenia: A review of the literature]. J Fr Ophtalmol. 2020 Sep;43(7):586-597.

2. Chapitres de livres et articles didactiques non référencés

a) Chapitres de livres

- **Encyclopédie médico-chirurgicale Ophtalmologie**

Berrod JP, **Conart JB**. « Lésions dégénératives de la périphérie rétinienne » [21-248-A-15]

Conart JB, Berrod JP. « Hémorragie du vitré non traumatique » [21-248-A-26]

- **Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2015 « Œdème maculaire »** Catherine Creuzot-Garcher, Pascale Massin. Editions Elsevier Masson

Conart JB, Berrod JP. « Fossette colobomateuse de la papille »

Angioi K, Tréchot F**, Conart JB**. « Traitement par photocoagulation au laser »

- **Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2019 « OCT en Ophtalmologie »** Jean-François Korobelnik. Editions Elsevier Masson

Berrod JP**, Conart JB**. « Place de l'OCT dans le bilan d'un décollement de rétine »

b) Publications didactiques non référencées

- **Cahiers d'Ophtalmologie**

Lhuillier L, **Conart JB**. « Hémorragie rétro-hyaloïdienne compliquant un macroanévrysme artériel rétinien : Traitement par hyalodotomie au laser YAG ». Février 2018

Conart JB. « Chirurgie du décollement de rétine rhegmatogène : faut-il peler la membrane limitante interne ? ». Octobre 2019

- **Réalités ophtalmologiques**

Conart JB. « Hémorragies du vitré spontanées ». 2019

- **Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine**

Berrod JP, **Conart JB**. « Décollement avec PVR : techniques et astuces de prise en charge ». Décembre 2019

B. Communications

1. Communications orales

a) Communications dans le cadre de congrès internationaux

- **European Association for Vision and Eye Research**

47. **Conart JB**, Hubert I, Berrod JP. « Outcomes of macular hole surgery in highly myopic eyes : a case-control study ». Nice, Octobre 2012
48. Berrod JP, Selton J, Hubert I, **Conart JB**. « Incidence of tears and retinal detachment after macular surgery according to the depression of the vitrectomy cutter ». Nice, Octobre 2012
49. Berrod JP, Favel C, Batta B, Selton J, Tréchot F, **Conart JB**. « Epiretinal membrane surgery in highly myopic eyes: a case-control study ». Nice, Octobre 2013

50. Leroy B, **Conart JB**, Selton J, Hubert I, Angioi K, Berrod JP. « Cystoid macular edema after epiretinal membrane surgery: Incidence, risk factors and evolution with treatment ». Nice, Octobre 2014
51. Berrod JP, **Conart JB**. « Retinal detachment ». Nice, Octobre 2015
52. Berrod JP, Kurun S, Mouna A, Jeancolas AL, Ferté A, **Conart JB**. « Anterior chamber aqueous flare in retinal detachment surgery ». Nice, Octobre 2015
53. Mouna A, **Conart JB**, Kurun S, Ameloot F, Berrod JP. « Epiretinal membrane peeling for eyes with asteroid hyalosis: a case-control study ». Nice, Octobre 2015
54. Berrod JP, El Kouhen N, Leroy B, **Conart JB**. « Incidence and risk factors for cystoid macular edema after retinal detachment surgery ». Nice, Octobre 2016

- **American Academy of Ophthalmology**

55. Foveau P, Leroy B, Berrod JP, **Conart JB**. « Internal limiting membrane peeling in macula-off retinal detachment complicated by grade B proliferative vitreoretinopathy ». Chicago, Octobre 2018

- **Association for Research in Vision and Ophthalmology**

56. Sennlaub F, Beguier F, Housset M, Augustin S, Roubeix C, Mathis T, Eandi CM, Touhami S, **Conart JB**, Zagard Y, Benchaboune M, Girmens JF, Leveillard T, Sahel JA, Sapieha P, Guillonneau X. « HTRA1 inactivates Thrombospondin-1 mediated subretinal immune-suppression ». Vancouver, Avril 2019
57. Gagliardi G, Ben M'Barek K, **Conart JB**, Slembrouck-Brec A, Degardin J, Nanteau C, Reichman S, Goureau O. « Transplantation of human iPSC-derived photoreceptor precursors isolated by targeting of the surface antigen CD73 ». Vancouver, Avril 2019

b) Communications dans le cadre de congrès nationaux

- **Société Française d'Ophtalmologie**

58. **Conart JB**, Henry JJ, Al Saoub M, Jlaiel R, Selton J, Ameloot F, Popovici A, Breazu G, Perone JM. « Modélisation mécanique de la déformation kératoconique ». Paris, Mai 2009
59. **Conart JB**, Casillas M, Hubert I, Cloché V, Ameloot F, Berrod JP. « Résultats du traitement des décollements de rétine non compliqués par cryoindentation chez les patients phaques ». Paris, Mai 2011
60. Tréchot F, Hubert I, Selton J, **Conart JB**, Berrod JP. « Etude d'une série de décollement de rétine par trou maculaire isolé chez le myope fort ». Paris, Mai 2012
61. Deschasse C, Koehrer P, Chiquet C, Aptel F, Berrod JP, **Conart JB**, Bron AM, Creuzot-Garcher C. « Etudes des microstructures rétiniennes maculaires en tomographie par cohérence optique Spectral-Domain à 1 mois post-opératoire d'un décollement de rétine macula-off ». Paris, Mai 2014

62. Leroy B, Selton J, **Conart JB**, Hubert I, Angioi-Duprez K, Berrod JP. « Œdème maculaire après chirurgie de membrane épirétinienne : incidence, facteurs de risque et traitements ». Paris, Mai 2014
63. Leroy B, **Conart JB**, Berrod JP. « Injection sous-ténonienne antérieure de triamcinolone dans le traitement de l'œdème maculaire cystoïde post-vitrectomie ». Paris, Mai 2015
64. Kurun S, **Conart JB**, Berrod JP. « Flare de l'humeur aqueuse et prolifération vitréo-rétinienne ». Paris, Mai 2015
65. Foveau P, **Conart JB**, Hubert I, Selton J, Berrod JP. « Résultats anatomiques et fonctionnels de la chirurgie du trou maculaire après 10 ans de suivi ». Paris, Mai 2015
66. Beaujeux P, Tréchot F, Batta B, Cloché V, **Conart JB**, Angioi-Duprez K. « Caractéristiques épidémiologiques, angiographiques et étiologiques des vascularites rétiniennes : étude rétrospective de 77 patients ». Paris, Mai 2015
67. Tréchot F, **Conart JB**, Braun M, Angioi-Duprez K. « Embryologie des muscles oculomoteurs ». Paris, Mai 2015

68. Foveau P, Gaucher D, Zimmermann A, Ricouard F, Saleh M, **Conart JB**. « Prévalence et évolution de l'interface vitréo-maculaire chez les patients atteints de DMLA ». Paris, Mai 2016
69. Ricouard F, Foveau P, Zimmermann A, **Conart JB**, Gaucher D, Saleh M. « Prévalence et incidence des membranes épimaculaires chez les patients atteints de DMLA exsudative ». Paris, Mai 2016
70. Zimmermann A, Ricouard F, Foveau P, **Conart JB,** Saleh M, Gaucher D. « Etude de « vraie vie » sur la DMLA de patients suivis dans le groupe EAST ». Paris, Mai 2016
71. Leroy B, **Conart JB**, Berrod JP. « Traitement des tractions vitréomaculaires focales par injection intravitréenne d'ocriplasmine : notre expérience au CHU de Nancy ». Paris, Mai 2016
72. Jeancolas AL, Leroy B, Foveau P, Berrod JP, **Conart JB**. « Chirurgie du trou maculaire avec volet temporal inversé de limitante interne ». Paris, Mai 2016
73. El Kouhen N, **Conart JB**, Leroy B, Ameloot F, Berrod JP. « Incidence et facteurs de risque d'œdème maculaire cystoïde après chirurgie de décollement de rétine ». Paris, Mai 2016

74. Tréchot F, Angioi K, Latarche C, Cloché V, Baudot A, Beaujeux P, Batta B, **Conart JB**, Peyrin-Biroulet L. « Kératocône et maladies inflammatoires chroniques intestinales : une étude cas-témoin ». Paris, Mai 2016
75. Colné J, **Conart JB**, Luc A, Angioi-Duprez K, Berrod JP. « Sélection et priorisation des exercices proposés par le simulateur EyeSi dans l'apprentissage de la chirurgie de la cataracte : étude prospective comparative ciblant trois étapes clés de cette chirurgie ». Paris, Mai 2017
76. Malosse L, **Conart JB**, Baumann C, Rousseau H, Angioi K. « Evaluation de la vitrectomie diagnostique dans les inflammations intraoculaires : étude d'une série rétrospective ». Paris, Mai 2018
77. Cissé-Thirion C, Angioi K, Baumann C, Berrod JP, **Conart JB**. « Simulateur de chirurgie EyeSi : validité de construction du module de chirurgie vitréo-rétinienne ». Paris, Mai 2018
78. Boiché M, **Conart JB**, Foveau P, Leroy B, Jeancolas AL, Angioi K, Berrod JP. « Déplacement chirurgical des hématomes maculaires de la DMLA par vitrectomie et injection sous-rétinienne de rt-PA ». Paris, Mai 2018
79. Malosse L, Rousseau H, Baumann C, Angioi K, Leroy B, Sennlaub F, Berrod JP, **Conart JB**. « Prévalence et facteurs de risque d'atteinte des couches rétiniennes externes après chirurgie de décollement de rétine macula-off ». Paris, Mai 2019
80. Barrénéchéa E, **Conart JB**, Deschasse C, Bron AM, Creuzot-Garcher C. « Prévalence de l'œdème maculaire cystoïde à 6 mois post-opératoire des décollements de rétine rhegmatogènes ». Paris, Mai 2019

c) Conférences invitées

- « Cas clinique de l'année ». Club d'Inflammation Oculaire, Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Mai 2010
- « Réduction des syncinésies de Marcus Gunn sévères par suspension palpébrale sans sacrifice du releveur ». Société Ophtalmologique Plastique Reconstructrice Esthétique Française, Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Mai 2011.

- « Membrane épirétinienne chez les patients myopes forts : étude cas-témoin ». Journée de Réflexions Ophtalmologiques, Paris, Mars 2014
- « Hémorragie du vitré ». 6éme Festival Normand du Film Ophtalmologique, Deauville, Juin 2014
- « Occlusions artérielles et veineuses appelant un bilan cardiovasculaire ». Congrès Formation Ophtalmologique Continue Associative Lorraine F.O.C.A.L, Metz, Septembre 2016
- « OCT dans les décollements de rétine ». Congrès Formation Ophtalmologique Continue Associative Lorraine F.O.C.A.L, Nancy, Septembre 2017
- « Myodésopsies : physiopathologie et étiologies ». Ateliers d'Ophtalmologie Pratique, Webinar, Mars 2018
- « OCT et décollement de rétine ». Club Francophone des Spécialistes de la Rétine, Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Mai 2018.
- « Le décollement de rétine avec soulèvement maculaire, c'est aussi une urgence ! ». Retina champagne, Reims, Octobre 2019
- « Vitrectomie pas à pas (niveau débutant) ». Ateliers d'Ophtalmologie Pratique, Paris, Janvier 2020.
- « Vitrectomie (niveau confirmé et avancé) ». Ateliers d'Ophtalmologie Pratique, Paris, Janvier 2020.

d) Enseignements post-universitaires

- « Œdème maculaire diabétique : quel suivi ? », Nancy, Novembre 2014
- « Hémorragie du vitré : quand et comment traiter ». Journée Lorraine d'Ophtalmologie, Nancy, Novembre 2015
- « Actualité dans les occlusions veineuses rétiniennes ». Soirée Lorraine d'Ophtalmologie : « voir la rétine aujourd'hui », Nancy, Novembre 2016
- « Présentation de cas : Place du (re)traitement dans la DMLA ». OCT Symposium, Prangins (Suisse), Décembre 2016
- « DMLA : comment optimiser le suivi de nos patients ». Rencontres Lorraines d'Ophtalmologie, Nancy juin 2017

- « DMLA : les molécules de demain ». Journée Lorraine d'ophtalmologie, Nancy, Mars 2019.
- « Rétine interactive : DMLA au cas par cas ». Nancy, Avril 2019.
- « Comment prendre en charge nos patients naïfs atteints de DMLA exsudative en 2019 ? », Nancy, Septembre 2019
- « Rétine interactive : DMLA au cas par cas ». Metz, Décembre 2019.

2. Communications affichées

a) Communications dans le cadre de congrès internationaux

- **Association for Research in Vision and Ophthalmology**

81. Perone JM, **Conart JB**, Henry JJ, Al Saoub M, Jlaiel R, Selton J, Ameloot F, Popovici A, Breazu G. « Mechanical modelling of keratoconus ». Fort Lauderdale, Avril 2009.
82. Bertaux PJ, Mouret P, Perone JM, **Conart JB**, Jlaiel R, Saoub M. « Interest of a new conformator in prevention of synechiae after endonasal dacryocystorhinostomy ». Fort Lauderdale Avril 2009
83. Bertaux PJ, Perone JM, Batta B, Conart JB, Robin A, Allal I, Mnasri H, Al Saoub M. « Endonasal dacryocystorhinostomy evolution of the stomies size ». Fort Lauderdale, Avril 2010
84. Beaujeux P, Tréchot F, Batta B, Cloché V, **Conart JB**, Angioi K. « Epidemiological, angiographic and etiological features of retinal vasculitis: retrospective study of 77 patients ». Denver, Avril 2015
85. Ricouard F, Foveau P, Zimmermann A, **Conart JB**, Gaucher D, Saleh M. « Prevalence and incidence of epimacular membranes in patients with wet AMD ». Seattle, Avril 2016

- **European Association for Vision and Eye Research**

86. Ricouard F, Foveau P, Zimmermann A, **Conart JB**, Gaucher D, Saleh M. « Prevalence and incidence of epimacular membranes in patients with wet AMD ». Nice, Octobre 2016

87. Jeancolas AL, **Conart JB**, Tréchot F, Berrod JP, Angioi-Duprez K, Maalouf T. « Follow-up of non-complicated filtering surgeries under ambulatory care with no control at Day 1 ». Nice, Octobre 2017

- **Autres**

88. **Conart JB**, Coelho D, Angioi K, Guéant JL. Ocular manifestations of CD 320 and Mtr gene deletion in mice. 10th Conference on One Carbon Metabolism, Vitamins B and Homocysteine, Nancy, Juin 2015

b) Communications dans le cadre de congrès nationaux

- **Société Française d'Ophtalmologie**

89. **Conart JB**, Hubert I, Burelle X, Casillas M, Selton J, Berrod JP. « La chirurgie du trou maculaire chez les patients myopes forts ». Paris, Mai 2012.
90. Mouna A, Selton J, **Conart JB**, Souteyrand G, Berrod JP, Angioi-Duprez K, George JL. "Intérêt de la vitrectomie dans la prise en charge des tumeurs endoculaires : à propos de trois cas ». Paris, Mai 2014.
91. Colné J, Selton J, **Conart JB**, Angioi-Duprez K, Berrod JP. **«** Traitement d'un hématome rétro maculaire traumatique par injection intravitréenne de rt-PA ». Paris, Mai 2015.
92. Cissé-Thirion C, Foveau P, Ameloot F, **Conart JB**, Berrod JP. « Déplacement pneumatique d'un hématome maculaire post-traumatique par injection intravitréenne de gaz dilué : à propos d'un cas ». Paris, Mai 2017
93. Colné J, **Conart JB**, Boiché M, Maalouf T, Fuchs-Buder T, Angioi K. « Evaluation de la douleur post-opératoire chez les patients opérés de la cataracte en ambulatoire sous anesthésie topique ». Paris, Mai 2018
94. Neiter E, **Conart JB**, Rousseau H, Baumann C, Zuily S, Angioi K. « Caractéristiques épidémiologiques et étiologiques des uvéites dans un centre hospitalo-universitaire ». Paris, Mai 2018

3. Communications filmées

- **Société Française d'Ophtalmologie**

95. **Conart JB**, Berrod JP. « Hémorragie du vitré ». Paris, Mai 2015
96. **Conart JB**, Berrod JP. « Chirurgie du trou maculaire avec volet temporal inversé de limitante interne ». Paris, Mai 2016

III. ACTIVITÉ D'ENSEIGNEMENT

A. Formation à la pédagogie

1. Formation personnelle à la pédagogie

- **Inscription au DIU de Pédagogie Médicale** prévue en 2020 (Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine, Pr Marc Braun)
- **Titulaire de la certification SIDES** (2013)

2. Contribution à la formation et initiatives pédagogiques

- **Création d'un livret d'accueil pour les externes en Ophtalmologie** : présentation du service, principes de l'examen ophtalmologique, objectifs du stage (2012)
- **Participation à la création d'une application iPad sur la DMLA** destinée aux étudiants en médecine (2013)
- **Coordination de la rédaction de questions** pour les iECNs (2013-2015)
- **Référent iECN** du pôle Neuro, tête et cou (2014)
- **Rédaction personnelle de 30 QRM et de six dossiers progressifs** (2013-2015)
- **Référent Ophtalmologie du projet européen Interreg NHL ChirEx** de formation en chirurgie (collaboration entre les universités de Lorraine, Liège et Hombourg) : Simulation en chirurgie de cataracte et vitréo-rétinienne (2019-2021)
- **Formation des internes allemands et belges à la chirurgie de la cataracte,** Simulateur EyeSi **:** Projet Intereg NHL ChirEx, CHRU Nancy (Juin, Juillet, Octobre, Décembre 2019)
- **Participation aux Journées d'Accueil de l'Ecole de Chirurgie de Nancy** dédiée aux internes de DES d'Ophtalmologie de la Région Grand Est : chirurgie de la cataracte - Kitaro DryLab, Simulateur EyeSi, Wet Lab - (Mars 2013, Mars 2015, Juin 2017)
- **Participation aux Journées d'Enseignement à la chirurgie de la cataracte** (Kitaro DryLab, Simulateur EyeSi, Wet Lab) dédiée aux internes de DES d'Ophtalmologie de la Région Grand Est : Ecole de Chirurgie de Nancy (Décembre 2018, Décembre 2019)
- **Participation aux Journées d'Enseignement à la chirurgie vitréo-rétinienne** (Simulateur EyeSi, Wet Lab) dédiée aux internes de DES d'Ophtalmologie de la Région Grand Est : Ecole de Chirurgie de Nancy (Décembre 2017, Mars 2019)
- **Participation aux Ateliers de Formation Pratique** de la Société Française d'Ophtalmologie : DMLA (2014), Simulateur EyeSi (2015-2017)

3. Manifestations pédagogiques grand public

- **Journée de dépistage** de la DMLA et des maculopathies diabétiques et myopiques, Nancy, 2013-2015 et 2017-2019
- **Emission de radio** « Bonjour chez vous » sur RCF Lorraine pour la semaine de la macula, Juin 2017
- **Reportage TV** sur France 3 Edition Lorraine pour la semaine de la macula, Juin 2013 et 2018
- **Interview** dans l'Est Républicain pour la semaine de la macula, Juin 2019

B. Enseignement

1. Quantification de l'activité d'enseignement

- **Score SIAPS 2 : 161**

S. I. A. P. S. 2

ıdividuel d'Aptitudes Pédagogiques en Santé

Nom :	**CONART**	**Faculté de Médecine de :**	**Nancy**
Prénom :	**Jean-Baptiste**	**Candidature à :**	**PU-PH**
Date naissance :	**04/06/1983**		
Sous-section :			

Version 5.1 - 01/2018
D. GOSSET

[1] CHARGES D'ENSEIGNEMENT

	Année 2008-09	2010-11	2011-12	2012-13	2013-14	2014-15	2015-16	2016-17	2017-18	2018-19	*Coefficient*	TOTAL
[1a] PACES : nb d'heures de cours magistraux	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*2*	0
[1b] MED2 à MED6 : nb d'heures de cours magistraux	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*1*	0
[1c] PACES à MED6 : nb d'heures d'ED	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*1*	0
[1d] PACES à MED6 : nb d'heures de TP	0	0	0	24	24	24	0	0	0	0	*0,5*	36
[1e] MED2 à MED6 : nb d'heures en centre de simulation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*1*	0
[1f] Conférences d'internat au sein de la Faculté de médecine : nombre de conférences	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	*2*	4
[1g] 3° cycle et autres formations médicales (DES, DESC, DU, DIU) : nb d'heures de cours	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3	*1*	5
[1h] Masters, thèses d'université : nb d'heures de cours	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*1*	0
[1i] Formations paramédicales facultaires : nb d'heures de cours	0	0	0	3	2	2	0	0	0	0	*1*	7
[1j] Maïeutique : nb d'heures de cours	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*0,5*	0
[1k] Formations paramédicales extra-facultaires : nb d'heures de cours	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*0,5*	0
											Sous-total [1] CHARGES D'ENSEIGNEMENT	52

[2] FORMATION PEDAGOGIQUE

[2a] Possession d'un DU ou DIU de pédagogie, ou équivalent (1=oui)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*20*	0
[2b] Nombre de journées de formation en pédagogie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*1*	0
[2c] Titulaire de la certification SIDES (1=oui)	0	0	0	0	1	0	0		0	0	*3*	3
											Sous-total [2] FORMATION PEDAGOGIQUE	3

[3] ACTIVITÉS PÉDAGOGIQUES et SERVICES RENDUS

[3a] Production pédagogique numérique, TICE : nb d'heures de cours (hors mise à jour)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*3*	0
[3b] Publications en pédagogie ou didactique (nombre)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*2*	0
[3c] Participation à la rédaction d'un polycopié national ou livre (nombre, hors mise à jour)	0	0	0	0	1	1	2	0	0	1	*10*	50
[3d] Participation à une commission pédagogique de la Faculté (nombre)	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	*10*	40
[3e] Rédaction de sujets d'examen de fin d'année (1 par dossier ou pour 15 QCM)	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	*2*	16
[3f] Responsabilité d'UE 1er ou 2ème cycle études médicales (1 par UE)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*10*	0
[3g] Responsabilité d'autre UE (1 par UE)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*5*	0
[3h] Contributions ECNi validées (Faculté, SIDES) (1 par dossier ou pour 15 QRM)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*2*	0
[3i] Nombre de copies corrigées	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*0,02*	0
											Sous-total [3] ACTIVITÉS PÉDAGOGIQUES et SERVICES RENDUS	106

Score SIAPS ACTIVITÉS **161**

Le candidat certifie l'exactitude de cette déclaration.
Il atteste être en possession des justificatifs correspondants.
Date : 15/12/19

Signature :

Le Doyen de la Faculté certifie l'exactitude de cette déclaration.

Date :

Signature :

2. Détails des activités d'enseignement

a) Premier et deuxième cycle des études de médecine

- **FGSM2**

Cours de sémiologie (2013-2015) (**24 h**)

- **FASM1, 2 et 3**

Externes du pôle neuro, tête et cou

Enseignement dirigé et cas cliniques d'ophtalmologie (2013-2015) (**48 h**)

b) Diplôme d'Etudes Spécialisées d'Ophtalmologie

- **Enseignement inter-régional (Région Grand Est) (5 h)**

« Hémorragie du vitré » (2015)

« Schémas thérapeutiques de la DMLA » (2019)

« Diagnostic des maladies vasculaires non diabétiques de la rétine » (2019)

- **Enseignement à destination des internes du service d'ophtalmologie**

Enseignement dirigé en rétine médicale et chirurgicale (2013-2015, 2017-2019) (**18 h**)

Préparation annuelle au concours de l'European Board of Ophthalmology (2013-2019) (**28 h**)

Formation à la chirurgie de la cataracte sur le Simulateur EyeSi (2015-2019) (**60 h**)

c) Ecoles paramédicales

- **Ecole d'Orthoptie de Nancy**

« Strabisme divergent » (2013) (**1 h**)

« Acuité visuelle - Accommodation » (2013-2015) (**3 h**)

« Anatomie et architectonie des voies optiques et du cortex visuel » (2013-2015) (**3 h**)

« Vision des couleurs - Vision stéréoscopique » (2013-2015) (**3 h**)

IV. ENCADREMENT, JURY et EXPERTISE

A. Encadrement

1. Encadrement de thèse d'exercice (doctorat en médecine) (100%)

- **Constance Favel** : « Résultats de la chirurgie de membrane épirétinienne chez le patient myope fort : étude cas témoin ». Thèse soutenue en Octobre 2013

  Ce travail a fait l'objet :

  - *d'une communication orale à l'European Association for Vision and Eye Research [49]*
  - *d'un article publié dans le British Journal of Ophthalmology [2]*

  ***Conart JB**, Favel C, Tréchot F, Selton J, Hubert I, Berrod JP. Epiretinal membrane Surgery in Highly Myopic Eyes : A Case-Control Study. Br J Ophthalmol. 2015 Jun;99(6):859-63.*

- **Soydan Kurun** : « Réaction albumineuse (flare) de l'humeur aqueuse et prolifération vitréo-rétinienne ». Thèse soutenue en Octobre 2014

  Ce travail a fait l'objet :

  - *d'une communication orale à l'European Association for Vision and Eye Research [52]*
  - *d'une communication orale à la Société Française d'Ophtalmologie [64]*
  - *d'un article publié dans Acta Ophthalmologica [6]*

  ***Conart JB**, Kurun S, Ameloot F, Tréchot F, Leroy B, Berrod JP. Validity of aqueous flare measurement in predicting postoperative proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Acta Ophthalmol. 2017 Jun;95(4):e278-e283*

- **Mohamed Zaïdi** : « Hémorragie du vitré dense, spontanée, sur décollement postérieur du vitré présumé : intérêt de la vitrectomie précoce ». Thèse soutenue en Octobre 2017

- **Julie Colné** : « Simulateur de chirurgie de cataracte EyeSi : validité de construction des modules capsulorhexis, phacoémulsification et aspiration des masses cristalliniennes ». Thèse soutenue en Octobre 2017

  Ce travail a fait l'objet :

  - *d'une communication orale à la Société Française d'Ophtalmologie [75]*
  - *d'un article publié dans le Journal Français d'Ophtalmologie [37]*

  *Colné J, **Conart JB**, Luc A, Perrenot C, Berrod JP, Angioi-Duprez K. [EyeSi surgical simulator: Construct validity of capsulorhexis, phacoemulsification and irrigation and aspiration modules]. J Fr Ophtalmol. 2019 Jan;42(1):49-56.*

- **Cécile Cissé** : « Simulateur EyeSi : validité des modules de chirurgie vitréo-rétinienne ». Thèse soutenue en Avril 2018

  Ce travail a fait l'objet :

  - *d'une communication orale à la Société Française d'Ophtalmologie [77]*
  - *d'un article publié dans Acta Ophthalmologica [14]*

  *Cissé C, Angioi K, Luc A, Berrod JP, **Conart JB**. EYESI surgical simulator: validity evidence of the vitreoretinal modules. Acta Ophthalmol. 2019 Mar;97(2):e277-e282.*

- **Laure Malosse** : « Prévalence et facteurs de risque d'atteinte des couches rétiniennes externes après chirurgie de décollement de rétine rhegmatogène macula-off ». Thèse soutenue en Septembre 2018

  Ce travail a fait l'objet :

  - *d'une communication orale à la Société Française d'Ophtalmologie [79]*
  - *d'un article publié dans le British Journal of Ophthalmology [17]*

  *Malosse L, Rousseau H, Baumann C, Angioi K, Leroy B, Sennlaub F, Berrod JP, **Conart JB**. Prevalence and risk factors for outer retinal layer damage after macula-off retinal detachment. Br J Ophthalmol. 2019 Aug 28.*

- **Rekia Yahia** : « Vitrectomie pour luxation postérieure de fragments cristalliniens après chirurgie de la cataracte : étude comparative ». Thèse soutenue en Octobre 2018

- **Youcef Lakehal-Ayat** : « Décollement de rétine rhegmatogène chez l'adulte jeune : caractéristiques cliniques et résultats chirurgicaux ». Thèse soutenue en Octobre 2019

  Ce travail a fait l'objet :

  - *d'un article publié dans le Journal Français d'Ophtalmologie [44]*

  *Lakehal-Ayat Y, Angioi K, Berrod JP, **Conart JB**. [Rhegmatogenous retinal detachment in young adults: clinical characteristics and surgical outcomes]. J Fr Ophtalmol. 2020 Apr 17*

- **Alix Ehrhardt** : « Evaluation de la dissociation de la couche des fibres optiques et de la sensibilité rétinienne après chirurgie de trou maculaire avec pelage complet de la membrane limitante interne ou flap temporal : résultats intermédiaires d'une étude prospective comparative ». Thèse soutenue en Octobre 2019

- **Alexia Tan** : « Chirurgie combinée cataracte-vitrectomie dans les décollements de rétine rhegmatogènes : étude comparative ». Thèse soutenue en Octobre 2019.

  Ce travail a fait l'objet :

  - *d'un article publié dans RETINA [19]*

  *Tan A, Bertrand-Boiché M, Angioi-Duprez K, Berrod JP, **Conart JB**. Outcomes of combined phacoemulsification and pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: a comparative study. Retina. 2020 Apr 3.*

- **Charlotte Jaud** : « Simulateur EyeSi : validation d'un programme d'entraînement à la chirurgie vitréo-rétinienne ». Thèse soutenue en Septembre 2020

Ce travail a fait l'objet :

- *d'un article publié dans Acta Ophthalmologica [46]*

*Jaud C, Salleron J, Angioi-Duprez K, Berrod JP, **Conart JB**. EyeSi Surgical Simulator : validation of a proficiency-based test for assessment of vitreoretinal surgical skills*

- **Chloé Dubroux** : « Effet de la durée du tamponnement par huile de silicone sur la structure de la rétine chez les patients opérés de décollement de rétine rhegmatogène». Thèse soutenue en Octobre 2020

- **Marie Soline Luc** : « Prévalence et facteurs prédictifs d'adhérence vitréo-maculaire chez les patients opérés de membrane épimaculaire ». Thèse soutenue en Octobre 2020
- **Alice Nesseler** : « Traitement des tractions vitréo-maculaires par injection intravitréenne de gaz ». Soutenance prévue en 2020

- **Sarah Stoebener** : « Chirurgie de membrane épimaculaire sans contrôle postopératoire précoce ». Soutenance prévue en 2021

- **Marie Gahon** : « Place des anti-VEGF dans la chirurgie des décollements de rétine avec valeur de flare élevée ». Soutenance prévue en 2021

- **Pauline Rolland** : « Intérêt de l'orthokératologie dans la myopie évolutive chez le jeune enfant : étude comparative ». Soutenance prévue en 2021

- **Geoffrey Pastor** : « Prévalence et facteurs de risque de métamorphopsies après chirurgie de décollement de rétine ». Soutenance prévue en 2021

2. Encadrement de thèse d'exercice (doctorat en pharmacie)

- **Aurélie Witczak** : « Troubles réfractifs induits par les médicaments ». Soutenance prévue en 2020
    - Co-encadrement (50%) avec le Pr Christine Capdeville-Atkinson

3. Encadrement de thèse d'université

- **Karim Matmat** : « Influence de la METhionine synthase sur la PROlifération et la DIfférenciation des cellules souches neurales (NSC) et progéniteurs neuronaux (ProDiMet) ».
    - Co-encadrement (50%) avec le Pr Rosa-Maria Guéant-Rodriguez
    - Année d'inscription en thèse : 2019

Ce projet sera détaillé dans le chapitre VI

4. Encadrement de mémoire (certificat de capacité d'orthoptie)

- **Claire Maillard** : « La syncinésie oculo-palpébrale de Marcus Gunn ». 2011

- **Emma Faure** : « L'influence de la cycloplégie sur la sphère et le cylindre à des temps différents ». 2019
- **Romane Gimenez** : L'influence des facteurs physiologiques sur la mesure de la sphère et du cylindre après cycloplégie ». 2020
- **Sophie Nguyen** : « Parcours de soin et qualité de vie des patients malvoyants à l'Hopital Nancy-Brabois

B. Jury

1. Participation à des jurys de thèse

a) Thèse d'exercice (doctorat en médecine)

Etudiants	Sujet	Année
Constance Favel	Résultats de la chirurgie de membrane épirétinienne chez le patient myope fort : étude cas témoin	2013
Soydan Kurun	Réaction albumineuse (flare) de l'humeur aqueuse et prolifération vitréo-rétinienne	2014
Bertrand Leroy	Œdème maculaire après chirurgie de membrane épirétinienne : incidence, facteurs de risque et évolution	2015
Nabil El Kouhen	Incidence et facteurs de risque d'œdème maculaire après chirurgie de décollement de rétine	2015
Ali Mouna	Incidence des déchirures et des décollements de rétine après chirurgie maculaire selon le système de visualisation peropératoire	2016
Julie Colné	Simulateur de chirurgie de cataracte EyeSi : validité de construction des modules capsulorhexis, phacoémulsification et aspiration des masses cristalliniennes	2017
Mohamed Zaïdi	Hémorragie du vitré dense, spontanée, sur décollement postérieur du vitré présumé : intérêt de la vitrectomie précoce	2017
Cécile Cissé	Simulateur EyeSi : validité des modules de chirurgie vitréo-rétinienne	2017
Laure Malosse	Prévalence et facteurs de risque d'atteinte des couches rétiniennes externes après chirurgie de décollement de rétine rhegmatogène macula-off	2018
Rekia Yahia	Vitrectomie pour luxation postérieure de fragments cristalliniens après chirurgie de cataracte : étude comparative	2018
Youcef Lakehal-Ayat	Décollement de rétine rhegmatogène chez l'adulte jeune : caractéristiques cliniques et résultats chirurgicaux	2019

Etudiants	Sujet	Année
Alix Ehrhardt	Evaluation de la dissociation de la couche des fibres optiques et de la sensibilité rétinienne après chirurgie de trou maculaire avec pelage complet de la membrane limitante interne ou flap temporal : résultats intermédiaires d'une étude prospective comparative	2019
Alexia Tan	Chirurgie combinée cataracte-vitrectomie dans les décollements de rétine rhegmatogènes : étude comparative	2019
Naïla Houmad	Résultats anatomiques et fonctionnels du pelage de la membrane limitante interne dans les décollements de rétine avec soulèvement maculaire et prolifération vitréo-rétinienne de grade B	2019
François Tortuyaux	Résultats anatomiques et fonctionnels de la chirurgie du trou maculaire après un suivi de 8 ans	2019
Charlotte Jaud	Simulateur EyeSi : validation d'un test d'évaluation en chirurgie vitréo-rétinienne	2020
Marie-Soline Luc	Prévalence et facteurs prédictifs d'adhérence vitréo-maculaire chez les patients opérés de membrane épimaculaire	2020
Chloé Dubroux	Effet de la durée du tamponnement par huile de silicone sur la structure de la rétine chez les patients opérés de décollement de rétine rhegmatogène	2020
Jean-Charles Vermion	Pelage de limitante interne avec épargne fovéolaire dans le traitement des décollements de rétine compliqués de PVR B	2020

b) Thèse d'exercice (doctorat en chirurgie dentaire)

Etudiants	Sujet	Année
Angélique Demenge	Les liens pathologiques oculo-dentaires	2018

2. Participation à des jurys d'examen

- **European Board of Ophthalmology**

Examinateur : *Viva Voce*, examen oral

Division : Segment postérieur/Rétine/Inflammation

Langue d'examen : Anglais

2019-

C. Activité d'expertise

1. Réunion d'experts

- **Membre du Board Lorrain Novartis Ophtalmologie** depuis 2017

Réunion biannuelle

- **Membre du Board National Bayer Eyextend** depuis 2018

Réunion annuelle

- **Membre du Board National Bayer EyExperts** depuis 2014

Réunion annuelle

2. Comité de lecture de revues spécialisées

- **Reviewer** pour la revue Acta Ophthalmologica depuis 2017
- **Reviewer** pour le Journal Français d'Ophtalmologie depuis 2019

3. Modération de session lors de congrès

- **Session « Rétine médicale »**, Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Mai 2017

Angioi-Duprez K, **Conart JB**

- **Session « Diabète »**, Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Mai 2019

Angioi-Duprez K, **Conart JB**

V. ACTIVITE DE RECHERCHE

A. Activité de recherche fondamentale

1. Appartenance à une structure de recherche labellisée : INSERM UMR_S 1256 (NGERE)

- **Marqueurs prédictifs du vieillissement pathologique de la rétine et lien avec le décollement de rétine.** Approches protéomique, transcriptomique, épigénomique et génomique.

Ce projet fera suite aux travaux effectués à l'Institut de la Vision sur les mécanismes inflammatoires impliqués dans la dégénérescence des cônes après chirurgie de décollement de rétine. Il sera détaillé dans le chapitre VI.

- **Conséquences ophtalmologiques de l'invalidation du gène *Mtr***

Ce projet s'intègre dans une thèse d'université qui sera présentée dans le chapitre VI.

2. Collaboration avec d'autres unités INSERM : INSERM UMR_S 968

- **Dégénérescence des cônes après décollement de rétine.**

Thèse d'université soutenue en mars 2019 : « Rôle de l'insulino-résistance induite par l'inflammation dans la dégénérescence des cônes associée au décollement de rétine ».

Ce travail sera détaillé dans le chapitre VI.

B. Activité de recherche clinique

1. Conception, rédaction et promotion de projets de recherche clinique

- **Etude ICELAND** (**I**ntraocular **C**ytokin**E** **L**evel In p**A**tient with reti**N**al **D**etachment) : profil des cytokines intravitréennes chez les patients opérés de décollement de rétine (2017-2018)
    - Etude monocentrique, prospective, cas-témoins, CHRU Nancy (ClinicalTrials.gov identifier : NCT03318588 ; N° RCB : 2017-A02195-48)
    - 74 patients inclus
    - Investigateur principal : **Conart JB**

Cette étude sera développée dans le chapitre VI.

- **Etude MARTIAL** (**MA**cula**R** hole surgery with **T**emporal **I**nverted intern**A**l **L**imiting membrane flap) : évaluation de l'efficacité de la chirurgie du trou maculaire avec pelage de membrane limitante interne limité à un volet temporal versus chirurgie classique avec pelage complet sur la dissociation de la couche des fibres optiques nerveuses et la sensibilité rétinienne *(en cours)*
    - Etude interventionnelle, comparative, randomisée et monocentrique, CHRU Nancy (ClinicalTrials.gov identifier : NCT03287102 ; N° RCB : 2017-A02061-52)
    - Nombre de patients : 60
    - Investigateur principal : **Conart JB**

Résumé du projet

Depuis 1991, les trous maculaires idiopathiques (TMI) peuvent bénéficier d'un traitement efficace associant initialement une vitrectomie avec pelage de membranes épimaculaires à un tamponnement par gaz suivi d'un positionnement (Kelly and Wendel, 1991). Les résultats initiaux rapportaient un taux de fermeture de 58 % qui a nettement progressé, notamment avec le pelage systématique de la membrane limitante interne (MLI) maculaire pour atteindre un taux supérieur à 80 % dans la plupart des études récentes (Christensen et al., 2009; Eckardt et al., 1997; Lois et al., 2011; Spiteri Cornish et al., 2014).

L'ablation de la MLI entraîne toutefois divers effets secondaires telles que l'altération fonctionnelle des cellules de Müller et la diminution de la sensibilité rétinienne (Tadayoni et al., 2012; Terasaki et al., 2001). Sur le plan anatomique, elle s'associe à des anomalies de la surface rétinienne incluant le gonflement arciforme de la couche des fibres nerveuses rétiniennes ou "Swelling of the Arcuate Retinal Nerve Fiber Layer " (SANFL) et la dissociation de la couche des fibres optiques nerveuses ou "Dissociated Optic Nerve Fiber Layer" (DONFL) consistant en de nombreuses stries arciformes siégeant au niveau du pôle postérieur et suivant la direction des fibres optiques bien visibles sur les rétinophotographies en filtre bleu (Clark et al., 2012; Tadayoni et al., 2001). Cet aspect particulier est par ailleurs bien caractérisé sur les images en tomographie par cohérence optique (OCT), apparaissant sous la forme de fossettes au niveau de la couche des fibres optiques (Mitamura et al., 2004).

Nawrocki et coll. ont ainsi récemment proposé de limiter le pelage de la MLI à un volet temporal afin de minimiser les traumatismes iatrogènes et ont obtenu de très bons résultats anatomiques avec cette technique (Michalewska et al., 2015).

Le but de cette étude est d'évaluer l'effet de la chirurgie de TMI avec pelage de MLI limité à un volet temporal sur l'étendue du DONFL en OCT et la sensibilité rétinienne en micropérimétrie.

Ce travail a fait l'objet d'une thèse d'exercice (Alix Ehrhardt, Octobre 2019)

2. Participation à des études cliniques institutionnelles ou industrielles

a) Projets Hospitaliers de Recherche clinique (PHRC)

- **Nationaux**

- **Etude VIC** : Etude de **V**raie v**I**e dans la néovascularisation **C**horoïdienne myopique *(en cours)*

CHU Poitiers

Co-investigateur

- **Régionaux**

- **Etude STAR** : hématomes sous-rétiniens dans la DMLA : étude contrôlée randomisée de 2 attitudes thérapeutiques à l'ère des antiangionéniques *(en cours)*

CHU Dijon

Co-investigateur

- **Etude PROCATMER** : Validation d'un score pronostic de bonne récupération visuelle à un an après une chirurgie combinée de cataracte et membrane épirétinienne idiopathique *(en cours)*

CHU Dijon

Co-investigateur

- **Etude CLOT** : Etude observationnelle française sur les **C**omp**L**icati**O**ns liées aux anticoagulan**T**s et aux antiplaquettaires dans la chirurgie rétino-vitréenne *(en cours)*

CHU Dijon

Co-investigateur

b) Essais cliniques multicentriques

- **Etude JETREA FIRST LINE M13-056** : Evaluation des résultats anatomiques et fonctionnels chez des patients traités par ocriplasmine pour traction vitréomaculaire / adhésion vitréomaculaire symptomatique (TVM / AVMs)

Promotion industrielle

Co-investigateur

2014

- **Etude Pixel** : Etude observationnelle de l'efficacité, de la tolérance et des conditions d'utilisation de Lucentis® chez les patients présentant des complications oculaires secondaires à un Pseudoxanthome élastique

Promotion industrielle

Co-investigateur

2014

- **Etude AURIGA** : An observation**A**l st**U**dy p**R**ogram to **I**nvesti**G**ate the effectiveness of intravitreal **A**flibercept in diabetic macular edema and/or macular edema secondary to retinal vein occlusion in a real world setting *(en cours)*

Promotion industrielle

Investigateur principal

3. Collaboration internationale

- **Projet Européen Interreg NHL ChirEx**
    - Collaboration entre les universités de Lorraine, Liège et Hombourg
    - Formation des internes à la chirurgie : simulation en chirurgie de cataracte et vitréo-rétinienne
    - Durée : 3 ans
    - Référent Ophtalmologie : **Conart JB**

Ce projet sera détaillé dans le chapitre VI.

4. Valorisation de la recherche

a) Brevet

- 1 brevet **en cours de dépôt** sur l'utilisation d'agents insulinosensibilisateurs pour prévenir la dégénérescence des cônes associée au décollement de rétine (dépôt prévu au cours du 3ème trimestre 2020)
    - Florian Sennlaub 50 %, **Jean-Baptiste Conart** 35 %, José-Alain Sahel 15%

b) Financements obtenus pour des projets de recherche

- **Lauréat de la « Bourse de la recherche »**

2018 Société Française d'Ophtalmologie

Financement de l'étude clinique ICELAND (**I**ntraocular **C**ytokin**E** **L**evel **I**n p**A**tient with reti**N**al **D**etachment)

Montant : 15000 euros

- **Contrat de Programme de Recherche Clinique**

2016 Direction de la Recherche et de l'Innovation, CHRU Nancy

Financement de l'étude clinique MARTIAL (**MA**cula**R** hole surgery with **T**emporal **I**nverted intern**A**l **L**imiting membrane flap)

Montant : 29910 euros

VI. SYNTHÈSE DES TRAVAUX et PERSPECTIVES

Ma thématique de recherche s'inscrit autour des mécanismes inflammatoires impliqués dans la physiopathogénie du décollement de rétine (DR) et notamment ceux en lien avec la dégénérescence des cônes et la prolifération vitréo-rétinienne (PVR). Elle s'appuie sur une partie clinique réalisée dans le service d'Ophtalmologie du CHRU Nancy, pôle d'excellence en chirurgie vitréo-rétinienne (1er au classement du Point en 2017 et 2018) et sur une partie fondamentale effectuée à l'Institut de la Vision (INSERM UMR_S 968) puis dans l'unité NGERE de l'Université de Lorraine (UMR_S 1256).

A. Contexte

Le décollement de rétine rhegmatogène (DR) est une affection potentiellement cécitante nécessitant un traitement chirurgical en urgence et dont l'incidence annuelle est estimée à 10 cas pour 100000 habitants (Mitry et al., 2010). Les progrès des techniques et de l'instrumentation ont grandement amélioré son pronostic avec un taux de succès primaire actuellement supérieur à 80 % à la première intervention (Mitry et al., 2012). Cependant, malgré une réapplication rétinienne complète, la récupération visuelle est souvent incomplète chez les patients ayant présenté un DR avec atteinte maculaire (DR macula-OFF), et ce, principalement en raison de la dégénérescence des photorécepteurs (Cook et al., 1995; Murakami et al., 2013; Saleh et al., 2014). La séparation physique de la rétine neurosensorielle de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) sous-jacent et de la vascularisation choroïdienne perturbe en effet l'apport d'oxygène et de nutriments aux photorécepteurs qui finissent par mourir, le plus souvent par apoptose (Arroyo et al., 2005; Besirli et al., 2012; Chang et al., 1995; Hisatomi et al., 2001; Nakazawa et al., 2007, 2011; Zacks et al., 2003, 2004). De nombreux mécanismes physiopathogéniques ont été identifiés mais il est de plus en plus évident que l'inflammation joue un rôle majeur dans la dégénérescence des photorécepteurs associée au DR. Plusieurs études chez l'Homme ont ainsi rapporté des taux élevés de cytokines et de chimiokines dans le vitré, l'humeur aqueuse et le liquide sous-rétinien des yeux opérés d'un DR (Abu El-Asrar et al., 2006; Dai et al., 2015; Kiang et al., 2018; Kunikata et al., 2013; Pollreisz et al., 2015; Suzuki et al., 2011; Takahashi et al., 2016). Les modèles expérimentaux ont par ailleurs démontré que les cellules inflammatoires infiltrant l'espace sous-rétinien contribuaient directement à la mort des photorécepteurs via la production de molécules inflammatoires (Kataoka et al., 2015; Nakazawa et al., 2006, 2007, 2011). Toutefois, les

processus par lesquels ces cellules et ces molécules induisent la dégénérescence des photorécepteurs, et plus spécifiquement celle des cônes, restent peu connus.

Bien que les cônes ne représentent que 5% de l'ensemble des photorécepteurs, ils sont responsables de la vision des couleurs, des détails et de précision. Dans le DR, Saleh et coll. ont observé, en utilisant une technique d'optique adaptative, une diminution significative de la densité des cônes dans les yeux opérés avec succès, ainsi qu'une forte corrélation entre cette densité et l'acuité visuelle (Saleh et al., 2014). Il semble donc important d'identifier les mécanismes menant à la dégénérescence des cônes après un DR et d'établir des cibles thérapeutiques afin de limiter la perte visuelle qui lui est associée.

L'inflammation est également impliquée dans le développement de la prolifération vitréo-rétinienne (PVR) qui reste la principale cause d'échec de la chirurgie du DR (Pastor et al., 2016). On distingue une forme spontanée présente dès les premiers signes du DR et susceptible de s'aggraver dans le temps et une forme secondaire survenant après chirurgie et responsable de la récidive du DR malgré un traitement bien conduit. Il s'agit d'un processus complexe qui suit une cascade d'évènements que l'on peut schématiser de la façon suivante: rupture de la barrière hémato-rétinienne avec influx de protéines dans l'humeur aqueuse et la cavité vitréenne, migration de cellules de l'EPR et de cellules immunitaires, différenciation en myofibroblastes et prolifération sous l'influence de cytokines et de facteurs de croissance, synthèse de protéines de la matrice extracellulaire et formation de membranes prérétiniennes rétractiles responsables de la création de nouvelles déhiscences ou de la réouverture d'anciennes déhiscences (Pastor et al., 2016). Sur le plan clinique, la PVR se caractérise par plusieurs signes témoignant de la dispersion des cellules de l'EPR dans la cavité vitréenne et de la prolifération cellulaire à la surface de la rétine : amas pigmentaire dans le vitré, enroulement des bords de la déchirure, aspect plissé des couches internes de la rétine et dans les stades plus avancés, plis rétiniens fixes et de pleine épaisseur (Rouberol and Chiquet, 2014). L'ensemble de ces signes a permis d'établir une classification qui prend en compte le siège de la PVR, son type et son extension (Machemer et al., 1991) (Tableau 1).

Stade A			Trouble vitréen, pigments vitréens
Stade B			Plissement de la rétine interne, enroulement des bords de la déchirure
Stade C	Postérieure (P)	Type 1	Plis stellaires
		Type 2	Rétraction diffuse de la rétine en arrière de l'équateur
		Type 3	Prolifération sous-rétinienne
			P1 : 1 quadrant P3 : 3 quadrants
			P2 : 2 quadrants P4 : 4 quadrants
	Antérieure (A)	Type 4	Rétraction circonférentielle
		Type 5	Perpendiculaire et/ou traction antérieure en avant de l'équateur
			A1 : 1 quadrant A3 : 3 quadrants
			A2 : 2 quadrants A4 : 4 quadrants

Tableau 1. Stades de la prolifération vitréorétinienne selon la classification modifiée de la *Retina Society* (Machemer et al., 1991)

Le traitement curatif de la PVR est exclusivement chirurgical et associe une vitrectomie postérieure complète à une dissection systématique des membranes épirétiniennes, une rétinopexie par endophotocoagulation laser et un tamponnement prolongé par huile de silicone (Chiquet and Rouberol, 2014a). Il peut être complété dans les formes sévères par une rétinectomie périphérique et/ou une indentation, notamment en cas de PVR antérieure majeure. Si ces techniques ont permis de diminuer les échecs initiaux de la chirurgie des DR avec PVR, aucun traitement n'a actuellement fait la preuve de son efficacité pour prévenir la survenue de la PVR postopératoire qui représente 50 à 75 % des causes de récidive du DR (Chiquet and Rouberol, 2014b). Il apparaît donc essentiel de mieux comprendre la physiopathologie de la PVR mais également d'identifier les patients à risque avant d'envisager de nouveaux moyens de prévention.

B. Bilan des travaux

1. Inflammation et décollement de rétine

Nous avons cherché à caractériser la réponse inflammatoire associée au DR et conduit une étude visant à décrire et comparer le profil des médiateurs d'inflammation (cytokines et chimiokines) dans le vitré des patients opérés de DR à celui de patients témoins opérés de trou maculaire (TM). Cette étude prospective a été menée dans le Service d'Ophtalmologie du CHRU Nancy entre Novembre 2017 et Août 2018 (étude ICELAND, ClinicalTrials.gov identifier : NCT03318588 ; N° RCB : 2017-A02195-48); les échantillons prélevés lors de l'intervention (1 mL de vitré pur) ont été stockés au Centre de Ressources Biologiques (Nancy) puis transportés et analysés à l'Institut de la Vision (Paris) selon une technique Luminex®. Cette technique, fondée sur le principe d'un ELISA combiné à la cytométrie en flux, présente l'avantage de doser simultanément un vaste panel de cytokines, chimiokines ou facteurs de croissance; 27 avec le kit que nous avons utilisé dans ce projet (Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay).

Quarante et un patients ont été inclus dans le groupe DR et 33 dans le groupe TM. La durée moyenne d'évolution des symptômes avant la chirurgie était de 7,7 ± 7,3 jours, avec une médiane de 4,5 jours. L'étendue moyenne du DR était de 2,1 ± 0,8 quadrants avec un

soulèvement maculaire dans 27 (65,9 %) cas et une PVR de grade ≥ B dans 15 (36,6 %) cas. Une réapplication de la rétine a été obtenue chez 36 (87,8 %) patients en une intervention et chez 39 (95,1 %) patients en deux ou trois interventions.

Nos résultats montrent que le DR entraîne une réponse inflammatoire sévère caractérisée par l'augmentation de la concentration de plusieurs cytokines, chimiokines et facteurs de croissance (Figure 1).

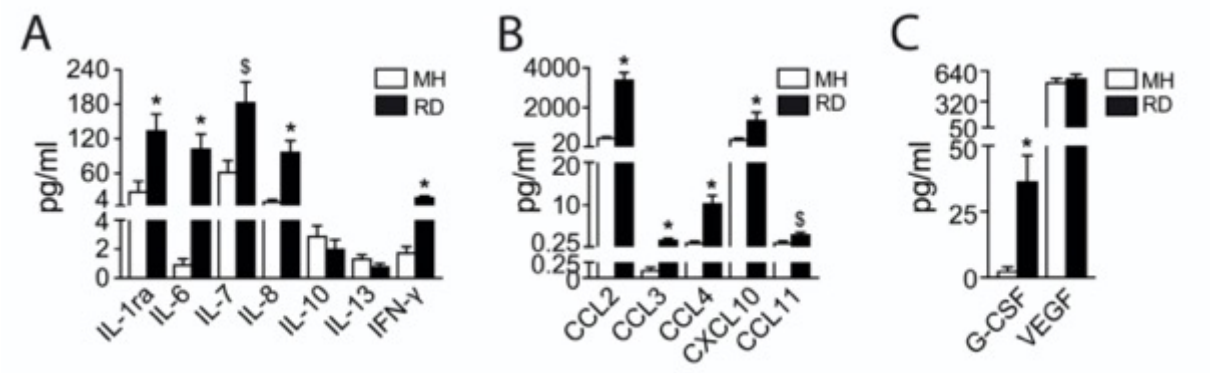

Figure 1. (A-C) Concentration intravitréenne de (A) cytokines, (B) chimiokines et (C) facteurs de croissance chez 34 patients opérés de trou maculaire (MH) et 41 patients opérés de décollement de rétine (RD) (A: Test de Mann-Whitney-Wilcoxon *p < 0.001 et $p = 0.009 par rapport au groupe contrôle; B: Test de Mann-Whitney-Wilcoxon *p < 0.001 et $p = 0.002 par rapport au groupe contrôle; C: Test de Mann-Whitney-Wilcoxon *p = 0.002 par rapport au groupe contrôle).

MH : macular hole; RD = retinal detachment. Toutes les valeurs sont présentées en moyenne ± écart-type de la moyenne.

La grande majorité de ces molécules étaient corrélées entre elles, suggèrant la présence d'un réseau complexe de cytokines dans le vitré des patients atteints de DR (Tableau 2). Plusieurs d'entre elles étaient par ailleurs spécifiquement associées à différents paramètres cliniques tels que la durée et l'étendue du DR, le stade de PVR, le degré de réaction albumineuse (*flare*) en chambre antérieure en préopératoire (mesurée à l'aide d'un laser flare-cell meter) et l'acuité visuelle postopératoire (Tableau 3).

	IL-1ra	IL-6	IL-7	IL-8	CCL11	G-CSF	IFN-γ	CXCL10	CCL2	CCL3	CCL4
IL-1ra	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6	**0.450**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
p	***0.003***										
IL-7	**0.439**	0.305	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-
p	***0.004***	*0.052*									
IL-8	0.256	0.251	0.056	1.000	-	-	-	-	-	-	-
p	*0.107*	*0.113*	*0.729*								
CCL11	**0.325**	**0.523**	0.123	0.041	1.000	-	-	-	-	-	-
p	***0.038***	***<0.001***	*0.442*	*0.799*							
G-CSF	**0.574**	**0.753**	0.197	0.104	**0.490**	1.000	-	-	-	-	-

p	***<0.001***	***<0.001***	*0.216*	*0.518*	***0.001***						
IFN-γ	**0.486**	**0.578**	**0.367**	**0.503**	**0.386**	**0.514**	1.000	-	-	-	-
p	***0.001***	***<0.001***	***0.018***	***<0.001***	***0.013***	***<0.001***					
CXCL10	**0.870**	**0.453**	**0.461**	0.094	**0.369**	**0.636**	**0.435**	1.000	-	-	-
p	***<0.001***	***0.003***	***0.002***	*0.561*	***0.018***	***<0.001***	***0.005***				
CCL2	**0.430**	**0.493**	**0.342**	**0.395**	**0.361**	**0.400**	**0.954**	**0.398**	1.000	-	-
p	***0.005***	***0.001***	***0.029***	***0.011***	***0.020***	***0.001***	***<0.001***	***0.001***			
CCL3	**0.791**	**0.510**	**0.475**	**0.416**	0.275	**0.626**	**0.720**	**0.754**	**0.648**	1.000	-
p	***<0.001***	***0.001***	***0.002***	***0.007***	*0.082*	***<0.001***	***<0.001***	***<0.001***	***<0.001***		
CCL4	**0.345**	**0.341**	0.250	**0.478**	0.086	**0.434**	**0.758**	0.154	**0.671**	**0.693**	1.000
p	***0.027***	***0.029***	*0.115*	***0.002***	*0.593*	***0.005***	***<0.001***	*0.3376*	***<0.001***	***<0.001***	

Tableau 2. Coefficients de corrélation de Pearson (R) entre les différentes cytokines surexprimées dans le vitré des patients opérés de décollement de rétine

	Cytokines										
	IL-1ra	**IL-6**	**IL-7**	**IL-8**	**CCL11**	**G-CSF**	**IFN-γ**	**CXCL10**	**CCL2**	**CCL3**	**CCL4**
Longueur axiale *(mm)*	-0.117	-0.069	-0.210	-0.236	-0.001	-0.005	-0.185	0.009	-0.163	-0.123	-0.239
p	*0.479*	*0.678*	*0.199*	*0.148*	*0.996*	*0.977*	*0.260*	*0.958*	*0.322*	*0.455*	*0.143*
Valeur du flare *(pc/ms)*	0.175	0.086	0.055	-0.100	**0.563**	0.261	0.150	**0.336**	0.132	0.177	-0.041
p	*0.295*	*0.606*	*0.744*	*0.551*	***<0.001***	*0.113*	*0.370*	***0.039***	*0.430*	*0.288*	*0.807*
Durée du DR *(days)*	**0.369**	0.206	0.215	-0.050	0.227	0.254	-0.049	**0.451**	-0.048	0.269	-0.193
p	***0.019***	*0.201*	*0.183*	*0.760*	*0.160*	*0.114*	*0.762*	***0.004***	*0.768*	*0.094*	*0.233*
Etendue du DR *(quadrants)*	**0.451**	0.128	0.116	0.038	**0.320**	**0.324**	-0.017	**0.439**	-0.071	0.228	-0.116
p	***0.003***	*0.427*	*0.471*	*0.814*	***0.041***	***0.039***	*0.915*	***0.004***	*0.657*	*0.152*	*0.471*
Nombre de déchirures	0.109	0.158	0.118	0.005	0.101	0.079	0.051	0.222	0.081	0.052	-0.095
p	*0.497*	*0.325*	*0.461*	*0.976*	*0.528*	*0.624*	*0.752*	*0.164*	*0.616*	*0.748*	*0.555*

MAVC préopératoire *(logMAR)*	0.285	0.111	0.107	0.130	0.065	0.001	-0.023	0.179	-0.086	0.027	-0.166
p	*0.071*	*0.488*	*0.504*	*0.419*	*0.689*	*0.996*	*0.888*	*0.262*	*0.592*	*0.865*	*0.301*
MAVC postopératoire *(logMAR)*	**0.449**	-0.054	0.299	-0.003	0.341	0.180	0.097	**0.476**	0.135	-0.212	-0.054
p	***0.008***	*0.668*	*0.091*	*0.986*	*0.445*	*0.309*	*0.585*	***0.004***	*0.446*	*0.235*	*0.766*

Tableau 3. Coefficients de corrélation de Pearson entre les différentes cytokines surexprimées et les caractéristiques du DR

DR : décollement de rétine; MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée.

La durée du DR est l'un des principaux facteurs influençant la récupération visuelle après une chirurgie de DR (Abouzeid and Wolfensberger, 2006; Greven et al., 2018; Park et al., 2018). Les études expérimentales ont en effet montré que l'apoptose des photorécepteurs survenait dès les 1ères heures du décollement, atteignait un pic à J3 puis diminuait progressivement pour atteindre un plateau à partir de J7 (Cook et al., 1995; Hisatomi et al., 2002; Lewis et al., 2002). Il est maintenant admis que la réponse immunitaire innée et plus particulièrement celle impliquant le système des phagocytes mononucléés (PMs), une famille de cellules comprenant les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales, joue un rôle majeur dans la dégénérescence des photorécepteurs associée au DR (Kataoka et al., 2015; Murakami et al., 2013; Nakazawa et al., 2007, 2011). Les expériences chez l'animal ont montré que les PMs qui infiltraient l'espace sous-rétinien après un DR induisaient la mort des photorécepteurs, notamment via une signalisation CCL2/CCR2 (Murakami et al., 2013; Nakazawa et al., 2007). Il a ainsi été démontré que l'infiltration de ces PMs et l'apoptose des photorécepteurs étaient fortement réduites chez les souris *Ccl2*$^{-/-}$ (Nakazawa et al., 2007). Dans notre étude, cette chimiokine était significativement augmentée dans le vitré des patients opérés de DR et corrélée à toutes les autres molécules, suggérant un rôle important dans le réseau de cytokines associé au DR.

Nous avons par ailleurs constaté que la concentration de CXCL10 était fortement corrélée à la durée du DR et à l'acuité visuelle postopératoire. CXCL10 est une chimiokine à motif C-X-C produite par diverses cellules telles que les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les monocytes et les neutrophiles en réponse à l'IFN-γ (Liu et al., 2011). Elle contribue à l'aggravation de la réponse inflammatoire et induit des dommages tissulaires principalement en recrutant des lymphocytes Th1 activés vers le site d'inflammation (Bonecchi et al., 1998; Hancock et al., 2001; Khan et al., 2000). Nos résultats suggèrent ainsi que la système immunitaire adaptatif et les cellules Th1 contribuent également à la dégénérescence des photorécepteurs associée au DR.

Enfin, conformément à la littérature, nous avons retrouvé que l'étendue du DR était corrélée aux taux de CXCL10 et CCL11, une autre chimiokine impliquée dans le recrutement des granulocytes et des macrophages (Gerber et al., 1997; Kiang et al., 2018; Menzies-Gow et al., 2002; Pollreisz et al., 2015; Takahashi et al., 2016). Ces deux molécules étaient par ailleurs

significativement associées au degré de PVR et au *flare* de l'humeur aqueuse (cf chapitre VI), deux facteurs prédictifs de PVR postopératoire (Conart et al., 2017; Schröder et al., 2012; Wickham et al., 2011). Ces données sont en accord avec celles de Ricker et coll. qui ont montré que les taux de CXCL10 et CCL11 étaient plus élevés chez les patients présentant une récidive de DR par PVR (Ricker et al., 2010). De plus, plusieurs études immunohistochimiques ont rapporté la présence de macrophages et de lymphocytes dans les membranes prérétiniennes associées à la PVR, confirmant le rôle majeur de l'inflammation dans le processus de PVR (Canataroglu et al., 2005; Charteris et al., 1993; Esser et al., 1993; Pastor et al., 2016; Proença et al., 1994). De façon intéressante, les yeux atteints d'un DR avec PVR de grade B ou C présentaient des valeurs de *flare* supérieures à celles des yeux sans PVR significative, ce qui corrobore l'hypothèse de l'intérêt de la mesure du *flare* pour identifier les patients à risque de PVR postopératoire (cf chapitre VI) (Conart et al., 2017; Schröder et al., 2012).

En résumé, notre étude confirme que le DR induit une réponse inflammatoire sévère impliquant un réseau complexe de cytokines susceptibles de contribuer à la dégénérescence des photorécepteurs et au développement de la PVR. Nous avons identifié plusieurs protéines spécifiquement associées à différents paramètres cliniques tels que la durée et l'étendue du DR, le degré de PVR, la valeur du *flare* de l'humeur aqueuse et l'acuité visuelle postopératoire. La chimiokine CXCL10 était corrélée à l'ensemble de ces paramètres, suggérant l'implication des lymphocytes T dans la pathogénie du DR. Elle pourrait représenter une cible thérapeutique pour améliorer les résultats anatomiques et visuels de la chirurgie du DR.

Ce travail a été soumis pour publication dans le Journal Français d'Ophtalmologie :

***Conart JB**, Augustin S, Remen T, Guillonneau X, Delarasse C, Sennlaub F, Berrod JP. Expression profiles of cytokines in vitreous fluid from patients with retinal detachment*

2. Dégénérescence des cônes

a) Prévalence et facteurs de risque d'atteinte des couches rétiniennes externes

Comme indiqué précédemment, la dégénérescence des photorécepteurs, et plus particulièrement celle des cônes, représente la principale cause de baisse de vision après chirurgie de DR macula-OFF (Arroyo et al., 2005; Cook et al., 1995; Murakami et al., 2013; Saleh et al., 2014). L'intégrité des photorécepteurs peut être évaluée grâce à la tomographie par cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT). Il s'agit d'une technique d'imagerie haute résolution non invasive basée sur la réflexion d'ondes lumineuses, permettant une visualisation « in vivo » des couches de la rétine comparable à celle obtenue avec une coupe histologique. Sept bandes hypo- et hyperréflectives peuvent ainsi être identifiées selon la classification proposée par l'International Nomenclature for Optical Coherence Tomography panel (Staurenghi et al., 2014) (Figure 2). L'analyse des 4 bandes hyperréflectives externes (membrane limitante externe (MLE), zone ellipsoïde (ZE), zone d'interdigitation (ZI), épithélium pigmentaire rétinien (EPR)) au niveau de la fovéa est particulièrement intéressante puisqu'elles refléteraient l'intégrité des cônes et leur relation avec l'EPR. Bien que la correspondance histologique exacte des 3 premières bandes rétiniennes externes soit sujette à controverse, il est généralement admis que :

- la MLE est localisée entre les corps cellulaires et les segments internes des cônes et composée de complexes jonctionnels avec les cellules de Müller
- la ZE s'aligne avec la portion ellipsoïde des segments internes des cônes
- la ZI correspond à l'enchevêtrement des segments externes des cônes par les microvillosités des cellules de l'EPR

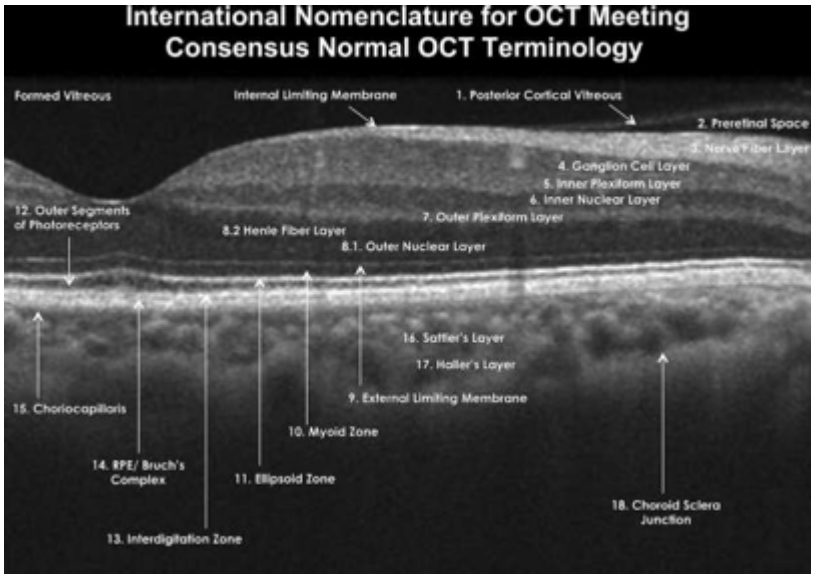

Figure 2. Aspect de la macula d'un œil normal en SD-OCT (d'après (Staurenghi et al., 2014))

De nombreuses études ont démontré que l'altération de la MLE, de la ZE et/ou de la ZI était associée à une mauvaise récupération visuelle après chirurgie de DR macula-OFF (Gharbiya et al., 2012; Lai et al., 2010; Park et al., 2018; Shimoda et al., 2010; Smith et al., 2008; Wakabayashi et al., 2009). D'autres séries ont par ailleurs rapporté que ces altérations étaient susceptibles de s'améliorer dans le temps, évoquant la possibilité d'une régénération des photorécepteurs (Kobayashi et al., 2016; dell'Omo et al., 2015; Shimoda et al., 2010; Terauchi et al., 2015). La prévalence d'atteinte des couches rétiniennes externes varie ainsi grandement dans la littérature selon le type d'OCT utilisé et son délai de réalisation en postopératoire, allant de 5,6 à 55,0 % pour la MLE, 11,1 à 77,6 % pour la ZE et 26,7 à 98,9 % pour la ZI (Delolme et al., 2012; Gharbiya et al., 2012; Lai et al., 2010; dell'Omo et al., 2015; Park et al., 2018; Shimoda et al., 2010; Wakabayashi et al., 2009). Toutefois, aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée aux facteurs susceptibles d'influencer l'intégrité des photorécepteurs.

Nous avons ainsi mené une étude visant à déterminer la prévalence de l'atteinte des couches rétiniennes externes après chirurgie de DR macula-OFF et à identifier les éventuels facteurs de risque.

Deux-cent cinquante-trois patients opérés avec succès d'un DR macula-OFF ont été inclus dans cette étude rétrospective menée dans le service d'ophtalmologie du CHRU Nancy. L'intégrité de la MLE, de la ZE et de la ZI a été évaluée à 1 et 6 mois postopératoire par deux observateurs indépendants à l'aide du Spectralis HRA-OCT® (Heidelberg Engineering Spectralis, Heidelberg, Germany) de la manière suivante : bande invisible ou interrompue sur au moins un des scans (couche atteinte) et bande continue sur l'ensemble des scans horizontaux et verticaux (couche intacte). La même évaluation a été effectuée au niveau de l'oeil adelphe à chaque visite afin de limiter les biais liés aux éventuels artefacts. Pour l'analyse statistique, le statut des couches rétiniennes externes a été divisé en quatre sous-groupes en fonction du nombre de couches atteintes (Figure 3).

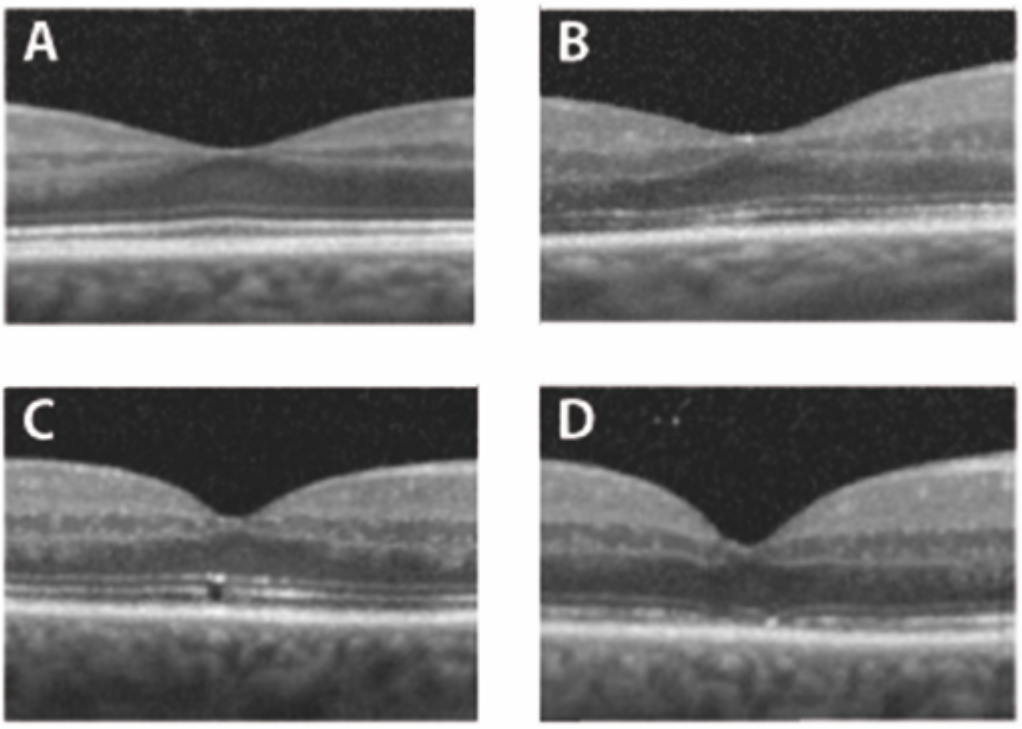

Figure 3. Images SD-OCT représentatives d'un oeil avec (A) couches rétiniennes externes intactes, (B) altération isolée de la ZI, altération combinée (C) de la ZI et la ZE et (D) de la ZI, la ZE et la MLE.

ZI : zone d'interdigitation; ZE : zone ellipsoïde; MLE : membrane limitante externe

Les prévalences d'atteinte de la MLE, de la ZE et de la ZI étaient respectivement de 30,2 %, 47,2 % et 93,4 % à 1 mois et diminuaient substantiellement à 6 mois pour atteindre 7,1 %, 17,4 % et 63,2 %, confirmant la capacité des photorécepteurs à se régénérer avec le temps. De façon intéressante, la restauration de la ZE et de la ZI était fortement associée au nombre de couches atteintes à 1 mois. Les yeux avec une MLE intacte à 1 mois avaient ainsi plus de chance de régénérer leur ZE et leur ZI par rapport à ceux présentant une atteinte initiale de la MLE. De la même façon, la restauration de la ZI était plus fréquente dans les yeux avec une MLE et une ZE intactes par rapport à ceux avec une atteinte combinée de la MLE, de la ZE et de la ZI. Ces données suggèrent que l'intégrité de la MLE est un élément important à considérer en postopératoire immédiat pour prédire les chances de restauration de la ZE et la ZI.

La durée de décollement maculaire était en analyse multivariée le principal facteur influençant l'intégrité des couches rétiniennes externes, le risque d'avoir plusieurs couches atteintes augmentant avec la durée du DR et ce, dès 24 heures. Ces résultats sont en accord avec les données des études expérimentales qui ont montré que l'apoptose des photorécepteurs survenait dès les premières heures après induction du DR (Cook et al., 1995; Hisatomi et al., 2002; Lewis et al., 2002).

Nous avons enfin constaté une amélioration progressive de l'acuité visuelle tout au long de la période d'étude, parallèlement à la restauration des couches rétiniennes externes. A 6 mois, elle était étroitement associée au nombre de couches atteintes.

L'ensemble de nos résultats soulignent donc l'intérêt d'opérer précocement les patients présentant un DR macula-OFF. Toutefois, en pratique courante, il n'est pas toujours possible de proposer une chirurgie le jour du diagnostic, le délai opératoire variant selon les centres et la disponibilité des anesthésistes et des chirurgiens. Il semble donc important de déterminer les mécanismes à l'origine de la mort des photorécepteurs et d'établir des cibles thérapeutiques pour prévenir ou ralentir ce phénomène en attendant le traitement chirurgical du DR.

Ce travail a fait l'objet d'une thèse d'exercice et d'une publication dans le British Journal of Ophthalmology [17] :

> *Malosse L, Rousseau H, Baumann C, Angioi K, Leroy B, Sennlaub F, Berrod JP,* ***Conart JB****. Prevalence and risk factors for outer retinal layer damage after macula-off retinal detachment. Br J Ophthalmol. 2019 Aug 28.*

b) Rôle de l'insulino-résistance induite par l'inflammation dans la dégénérescence des cônes associée au décollement de rétine

En condition physiologique, la couche des photorécepteurs et l'espace sous-rétinien sont dénués de tout PM et constituent une zone de privilège immun (Guillonneau et al., 2017). Cette immunosuppressivité est maintenue entre autres par l'expression par l'EPR des protéines Fas Ligand et Thrombospondine-1 (TSP-1) (Guillonneau et al., 2017). Dans la DMLA, l'équipe dans laquelle j'ai effectué ma thèse de sciences a montré une forte corrélation entre la rupture de cette immunosuppressivité et les formes tardives de la DMLA (Combadière et al., 2007; Eandi et al., 2016; Hu et al., 2015; Lavalette et al., 2011; Levy et al., 2015; Sennlaub et al., 2013). Nous avons notamment démontré que le facteur H du complément jouait un rôle majeur dans l'accumulation pathologique des PMs dans l'espace sous-rétinien (Calippe et al., 2017).

L'implication du facteur H du complément dans la pathogénie de la DMLA a été présentée dans un article publié dans Immunity [8]:

> *Calippe B, Augustin S, Beguier F, Charles-Messance H, Poupel L,* ***Conart JB****, Hu SJ, Lavalette S, Fauvet A, Rayes J, Levy O, Raoul W, Fitting C, Denèfle T, Pickering MC, Harris C, Jorieux S, Sullivan PM, Sahel JA, Karoyan P, Sapieha P, Guillonneau X, Gautier EL, Sennlaub F. Complement Factor H Inhibits CD47-Mediated Resolution of Inflammation. Immunity. 2017 Feb 21;46(2):261-272.*

Le décollement de rétine partage des caractéristiques communes avec la DMLA néovasculaire - séparation physique entre la neurorétine et l'EPR et dégénérescence des photorécepteurs - et il est à présent bien établi que les PMs et les molécules inflammatoires qui leur sont associées jouent également un rôle dans la physiopathogénie du DR.
Comme souligné dans le paragraphe B.1, plusieurs études ont démontré que ces PMs contribuaient directement à la mort des photorécepteurs après un DR (Kataoka et al., 2015; Murakami et al., 2013; Nakazawa et al., 2007, 2011). Toutefois, les mécanismes précis menant à la dégénérescence des cônes restent peu connus.

Les cônes sont des cellules métaboliquement très actives dont le fonctionnement et la survie dépendent fortement du métabolisme du glucose (Aït-Ali et al., 2015; Chertov et al., 2011). Récemment, il a été montré que les voies de signalisation de l'insuline étaient essentielles à l'absorption du glucose dans les cônes et que l'administration systémique d'insuline retardait leur mort dans un modèle murin de rétinite pigmentaire (Punzo et al., 2009; Venkatesh et al., 2015).

De façon intéressante, les cellules inflammatoires qui infiltrent les tissus lors d'une infection ou d'une inflammation sont également métaboliquement très actives et assurent leur approvisionnement énergétique en induisant une insulino-résistance (notamment via IL-1ß, IL-6, and IFN-γ) et en diminuant l'absorption du glucose dans les cellules avoisinantes (Kelly and O'Neill, 2015).

Nous avons donc émis l'hypothèse que les cytokines produites par les PMs infiltrant l'espace sous-rétinien après un DR pourraient également induire une insulino-résistance contribuant à la dégénérescence des cônes. Pour étayer cette hypothèse, nous avons utilisé un modèle murin de DR selon la technique de référence (Nakazawa et al., 2006, 2007, 2011):

- création de deux sclérotomies à l'aide d'une aiguille 30G
- introduction par l'une des sclérotomies d'un capillaire en verre (80G) connecté à une seringue Hamilton
- injection sous-rétinienne de 4 µl de hyalorunate de sodium à travers une rétinotomie périphérique

Les PMs et les cônes ont été identifiés et quantifiés par immunomarquage sur des rétines montées à plat (Figure 4).

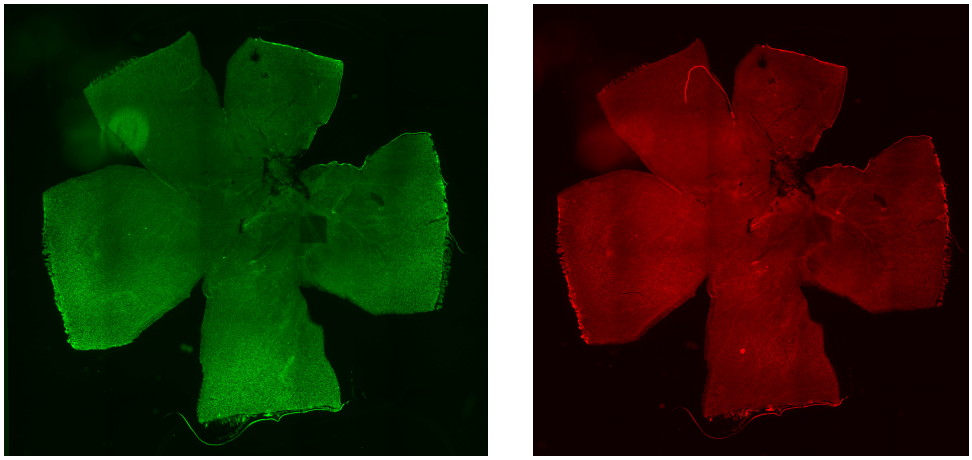

Figure 4. Immunohistochimie sur rétine à plat. Les cônes ont été identifiés à l'aide d'un double marquage avec les anticorps anti-cone arrestin (vert) et peanut agglutinin (rouge)

Dans un premier temps, nous avons évalué dans notre modèle l'expression en RT-qPCR des médiateurs inflammatoires retrouvés dans le vitré des patients que nous avions opérés de DR (étude ICELAND). Cette analyse a été faite sur rétine entière, 4 jours après induction du DR (correspondant à la durée médiane de DR chez nos patients).

Nos résultats montrent que, sur les 11 médiateurs évalués, 9 étaient surexprimés dans les rétines décollées par rapport aux contrôles : notre modèle expérimental semble donc bien adapté pour reproduire la réponse inflammatoire observée chez l'Homme et étudier son effet sur la dégénérescence des cônes (Figure 5).

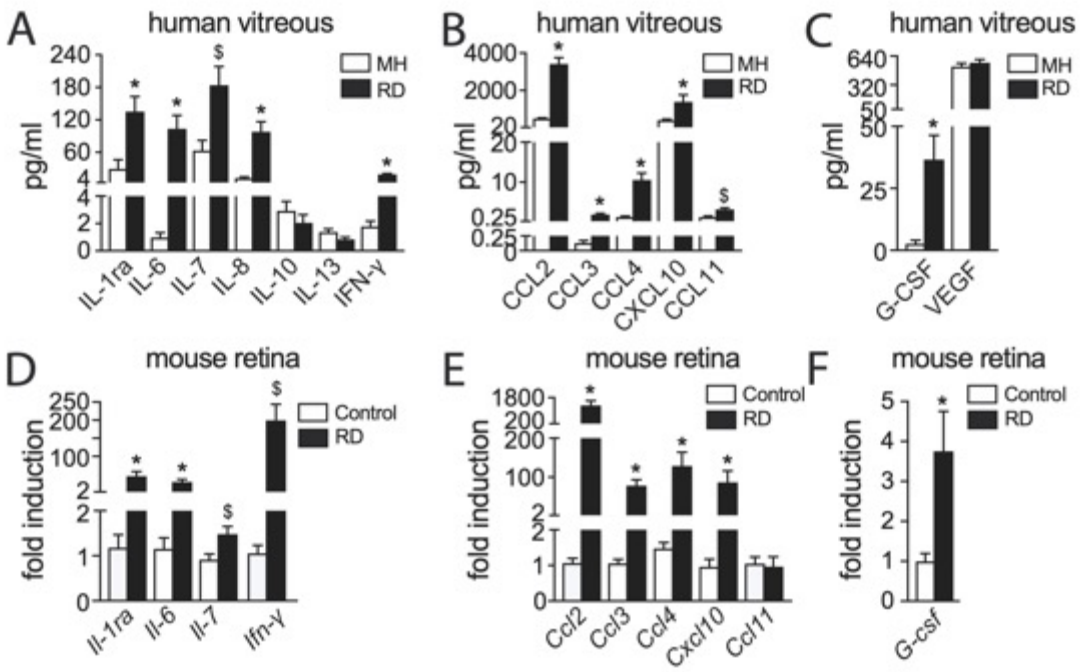

Figure 5. Le décollement de rétine entraîne une réponse inflammatoire sévère caractérisée par la surexpression de cytokines et de chimiokines chez l'Homme et chez la souris.

(A-C) Concentration intravitréenne de (A) cytokines, (B) chimiokines et (C) facteurs de croissance chez 34 patients opérés de trou maculaire (MH) et 41 patients opérés de décollement de rétine (RD) (A: Test de Mann-Whitney-Wilcoxon *p < 0.001 et $p = 0.009 par rapport au groupe contrôle; B: Test de Mann-Whitney-Wilcoxon *p < 0.001 et $p = 0.002 par rapport au groupe contrôle; C: Test de Mann-Whitney-Wilcoxon *p = 0.002 par rapport au groupe contrôle).

(D-F) Expression relative des (D) cytokines, (E) chimiokines et (F) facteurs de croissance normalisée par un gène de référence (S26) dans les rétines de souris sans décollement et 4 jours après induction du décollement de rétine (n = 6-8/groupe; Test de Mann-Whitney-Wilcoxon *p < 0.01 et $p = 0.03 par rapport au groupe contrôle)

MH : macular hole; RD : retinal detachment. Toutes les valeurs sont présentées en moyenne ± écart-type de la moyenne.

L'immunomarquage sur rétines montées à plat a révélé que l'infiltration des PMs dans l'espace sous-rétinien était étroitement associée à la mort des cônes (Figure 6). Par ailleurs, l'inhibition pharmacologique de cette infiltration (par injection sous-rétinienne concomitante de TSP-1 recombinante au moment de l'induction du DR) limitait la perte des cônes dans notre modèle, suggérant que les PMs contribuent directement à la dégénérescence des cônes (Figure 7).

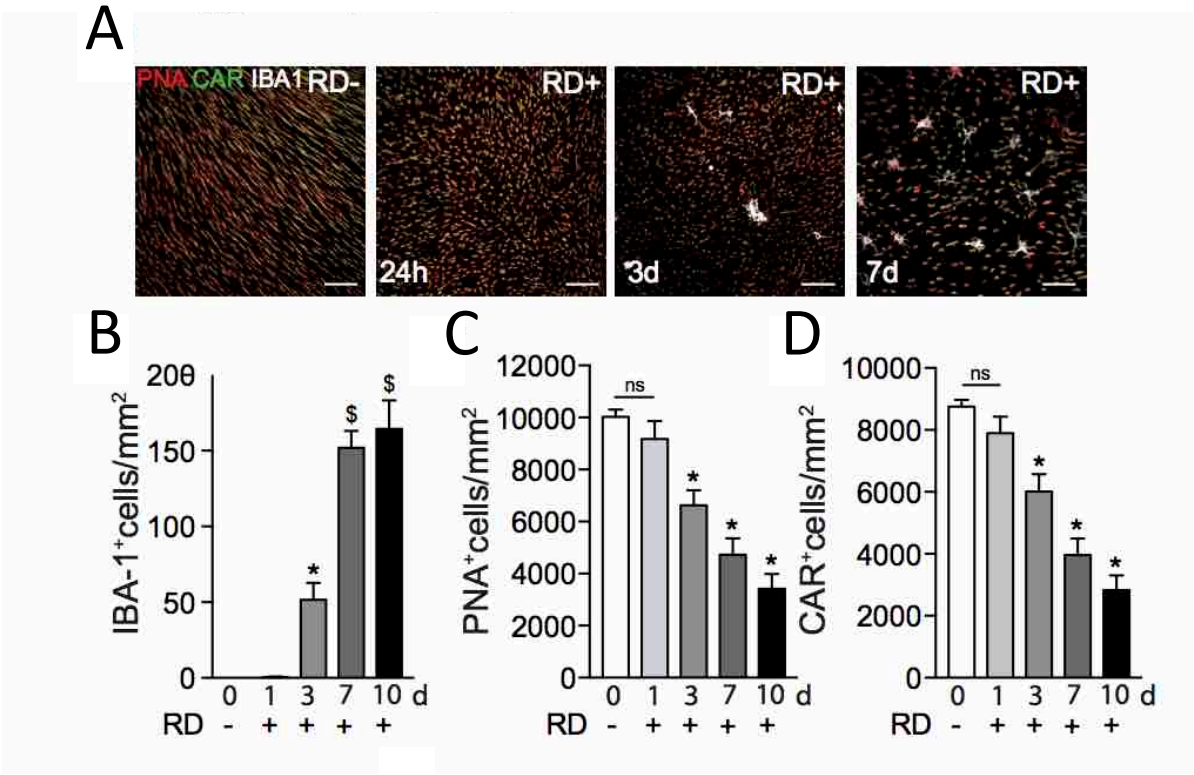

Figure 6. L'infiltration sous-rétinienne des phagocytes mononucléés est associée à la dégénérescence des cônes après un décollement de rétine.

(A) Photographies représentatives de rétines à plat marquées avec les anticorps PNA (rouge), CAR (vert) et IBA-1 (blanc) chez des souris C57BL6/J sans décollement, 24 heures , 3 jours et 7 jours après induction du décollement de rétine.

(B-D) Quantification (B) de l'accumulation des cellules IBA-1+ sous-rétiniennes et des cônes (C) PNA+ et (D) CAR+ sur rétines à plat chez des souris C57BL6/J sans décollement et 24 heures , 3 jours, 7 jours et 10 jours après induction du décollement de rétine (n = 6-12/groupe; B: one-way Anova *p = 0.0071 et $p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle; C: one-way Anova

*p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle; D: one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle).

RD: retinal detachment; PNA: peanut agglutinine; CAR: cone arrestin; IBA-1: ionized calcium-binding adaptater molecule 1.

Barre d'échelle A = 50µm. Toutes les valeurs sont présentées en moyenne ± écart-type de la moyenne.

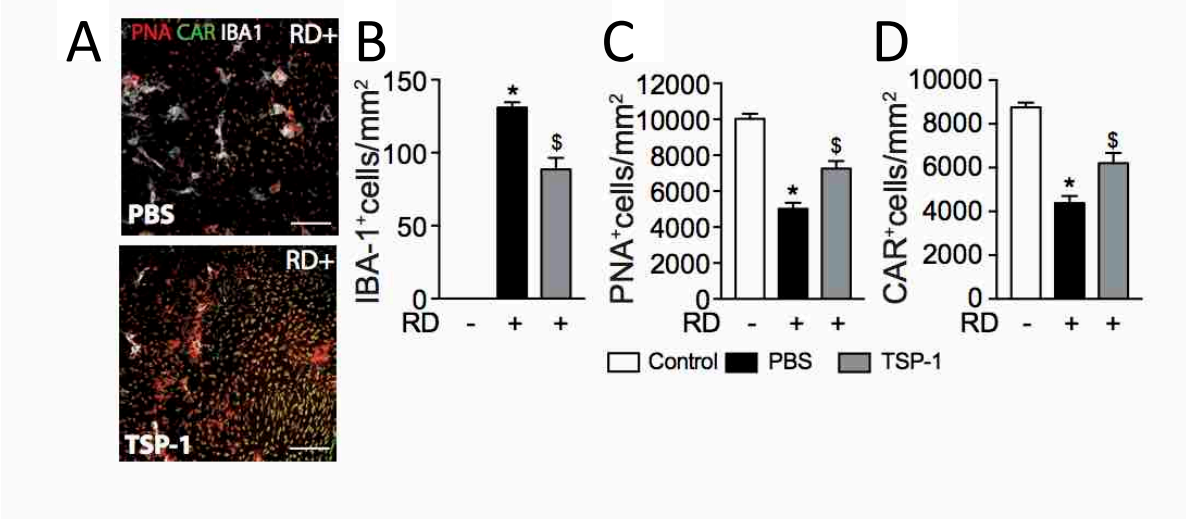

Figure 7. La thrombospondine-1 inhibe l'infiltration des phagocytes mononucléés et limite la dégénérescence des cônes associée au décollement de rétine.

(A) Photographies représentatives de rétines à plat marquées avec les anticorps PNA (rouge), CAR (vert) et IBA-1 (blanc) chez des souris C57BL6/J 7 jours après induction du décollement de rétine sans et avec injection concomitante de TSP-1.

(B-D) Quantification (B) de l'accumulation des cellules IBA-1+ sous-rétiniennes et des cônes (C) PNA+ et (D) CAR+ sur rétines à plat chez des souris C57BL6/J sans décollement et 7 jours après induction du décollement de rétine sans et avec injection concomitante de TSP-1 (n = 6-12/groupe; B: one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0002 par rapport au groupe PBS; C: one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0406 par rapport au groupe PBS; D: one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0437 par rapport au groupe PBS).

RD: retinal detachment; PBS: phosphate buffered saline; TSP-1: thrombospondin-1; PNA: peanut agglutinine; CAR: cone arrestin; IBA-1: ionized calcium-binding adaptater molecule 1.

Barre d'échelle A = 50µm. Toutes les valeurs sont présentées en moyenne ± écart-type de la moyenne.

Nous avons ensuite analysé en RT-qPCR l'expression de l'ARNm de protéines directement ou indirectement impliquées dans l'insulino-résistance et notamment celui de *Socs3*. SOCS3 (suppressor of cytokine signaling protein 3) est induite dans les leucocytes pour réguler la production de cytokines mais aussi dans les neurones où elle est connue pour altérer la signalisation de l'insuline en se liant au substrat 1 du récepteur à l'insuline (Carow and Rottenberg, 2014; Echevarria et al., 2016; Jiang et al., 2012; Liu et al., 2008; Wormald et al., 2006). Nous avons observé dans notre modèle murin que l'injection sous-rétinienne de TSP-1 recombinante réduisait significativement les taux d'ARNm de plusieurs cytokines associées à l'insulino-résistance mais également celui de *Socs3* (qui était surexprimé dans les rétines décollées par rapport aux contrôles), ce qui soutient l'hypothèse d'une insulino-résistance induite par l'inflammation dans le DR (Figure 8).

Nous avons par ailleurs constaté une augmentation de la concentration intravitréenne de glucose chez les patients opérés de DR, et ceci, en l'absence de tout signe de rupture de la barrière hémato-rétinienne (hémorragies, œdème, exsudats) (Figure 8). Cette « hyperglycémie » locale pourrait témoigner d'une diminution de l'absorption du glucose liée à l'insulino-résistance et susceptible de contribuer à la mort des cônes.

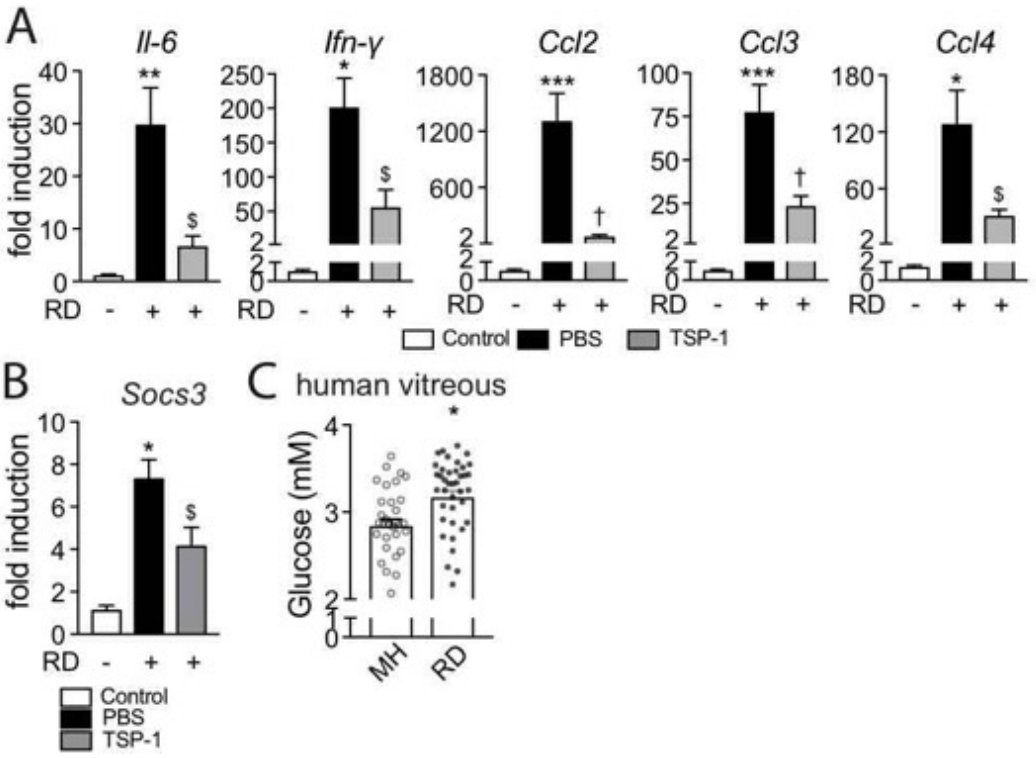

Figure 8. Le décollement de rétine est associé des signes d'insulino-résistance chez l'Homme et chez la souris.

(A) Expression relative des gènes Il-6, Ifn-γ, Ccl2, Ccl3 et Ccl4 normalisée par un gène de référence (S26) dans les rétines de souris sans décollement et 4 jours après induction du décollement de rétine sans et avec injection concomitante de TSP-1 (n = 6-8/groupe; one-way Anova*p < 0.01, **p < 0.001 et ***p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p < 0.01 et † < 0.001 par rapport au groupe PBS)

(B) Expression relative du gène Socs3 normalisée par un gène de référence (S26) dans les rétines de souris sans décollement et 4 jours après induction du décollement de rétine sans et avec injection concomitante de TSP-1 (n = 6-8/groupe; one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0071 par rapport au groupe PBS).

(C) Concentration intravitréenne de glucose chez 34 patients opérés de trou maculaire (MH) et 41 patients opérés de décollement de rétine (RD) (Test de Mann-Whitney-Wilcoxon *p = 0.0009)

RD: retinal detachment; PBS: phosphate buffered saline; TSP-1: thrombospondin-1; MH: macular hole.

Pour confirmer le rôle de l'altération de la signalisation de l'insuline dans la dégénérescence des cônes, nous avons ensuite utilisé un modèle de culture d'explants de rétine. Nos résultats montrent que la survie des cônes est significativement augmentée en présence d'insuline dans le milieu de culture par rapport à la condition contrôle (Figure 9). Au contraire, l'ajout d'un inhibiteur du récepteur à l'insuline (bloquant son autophosphorylation) induit une perte sévère des cônes, qui n'est pas retrouvée avec son véhicule (DMSO) (Figure 9). Ainsi, ces données confirment que la signalisation de l'insuline et de son récepteur est essentielle à la survie des cônes *in vitro*.

Enfin, nous avons évalué l'effet de l'injection sous-rétinienne d'insuline et d'un traitement insulino-sensibilisateur (injection intrapéritonéale de rosiglitazone) dans notre modèle de DR (Leonardini et al., 2009). L'immunomarquage sur rétines à plat a montré que les deux traitements limitaient indépendamment la perte des cônes induite par le DR *in vivo*, et ceci, en l'absence de tout effet anti-inflammatoire, suggérant que la restauration de la signalisation de l'insuline était le principal mode d'action (Figures 9 et 10).

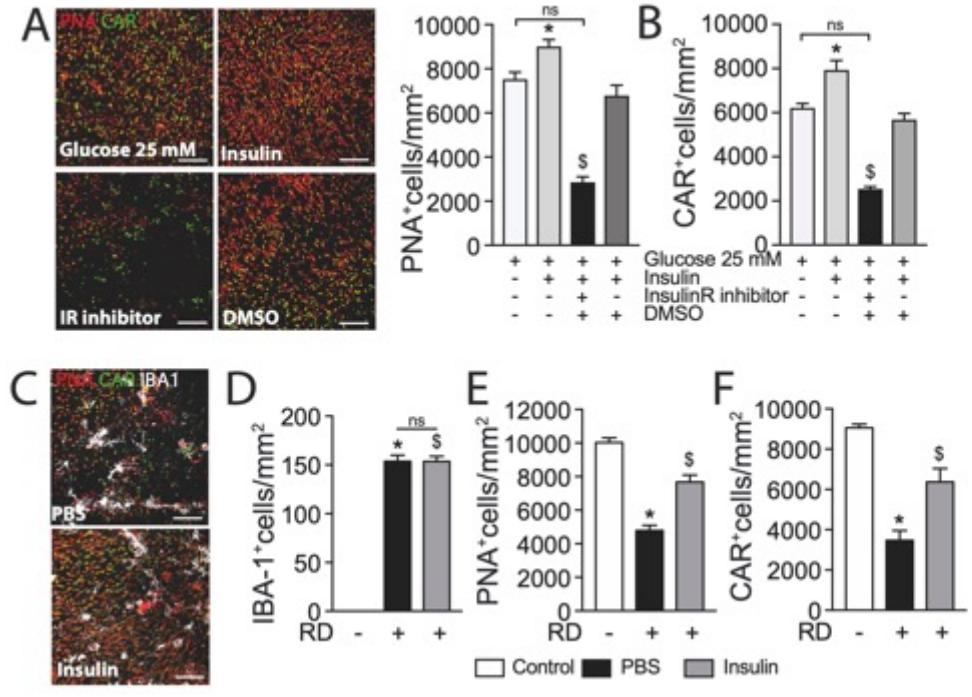

Figure 9. L'insuline est essentielle à la survie des cônes *in vitro* et limite la dégénérescence des cônes associée au décollement de rétine *in vivo*.

(A-B) (A) Photographies représentatives d'explants de rétine marqués avec les anticorps PNA (rouge) et CAR (vert) et quantification des cônes PNA+ et (B) CAR+ après 5 jours de culture dans du DMEM avec haute teneur en glucose, avec ou sans insuline et/ou inhibiteur du récepteur à l'insuline (HNMPA) ou son véhicule (n = 5/groupe; A: one-way Anova *p = 0.0170 et $p = 0.0001 par rapport à la culture avec haute teneur en glucose; B: one-way Anova *p = 0.0005 et $p = 0.0001 par rapport à la culture avec haute teneur en glucose).

(C) Photographies représentatives de rétines à plat marquées avec les anticorps PNA (rouge), CAR (vert) et IBA-1 (blanc) chez des souris C57BL6/J 7 jours après induction du décollement de rétine sans et avec injection concomitante d'insuline.

(D-F) Quantification (D) de l'accumulation des cellules IBA-1+ sous-rétiniennes et des cônes (E) PNA+ et (F) CAR+ sur rétines à plat chez des souris C57BL6/J sans décollement et 7 jours après induction du décollement de rétine sans et avec injection concomitante d'insuline (n = 6-12/groupe; D: one-way Anova *p < 0.0001 et $p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle; E: one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0018 par rapport au groupe PBS; F: one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0002 par rapport au groupe PBS)

PNA: peanut agglutinine; CAR: cone arrestin; IBA-1: ionized calcium-binding adaptater molecule 1; IR : insulin receptor; DMSO: dimethyl sulfoxyde; RD: retinal detachment; PBS: phosphate buffered saline; DMEM: Dulbecco's modified Eagle's medium; HNMPA: hydroxy-2-naphthalenylmethylphosphonic acid.

Barre d'échelle A et C = 50µm. Toutes les valeurs sont présentées en moyenne ± écart-type de la moyenne.

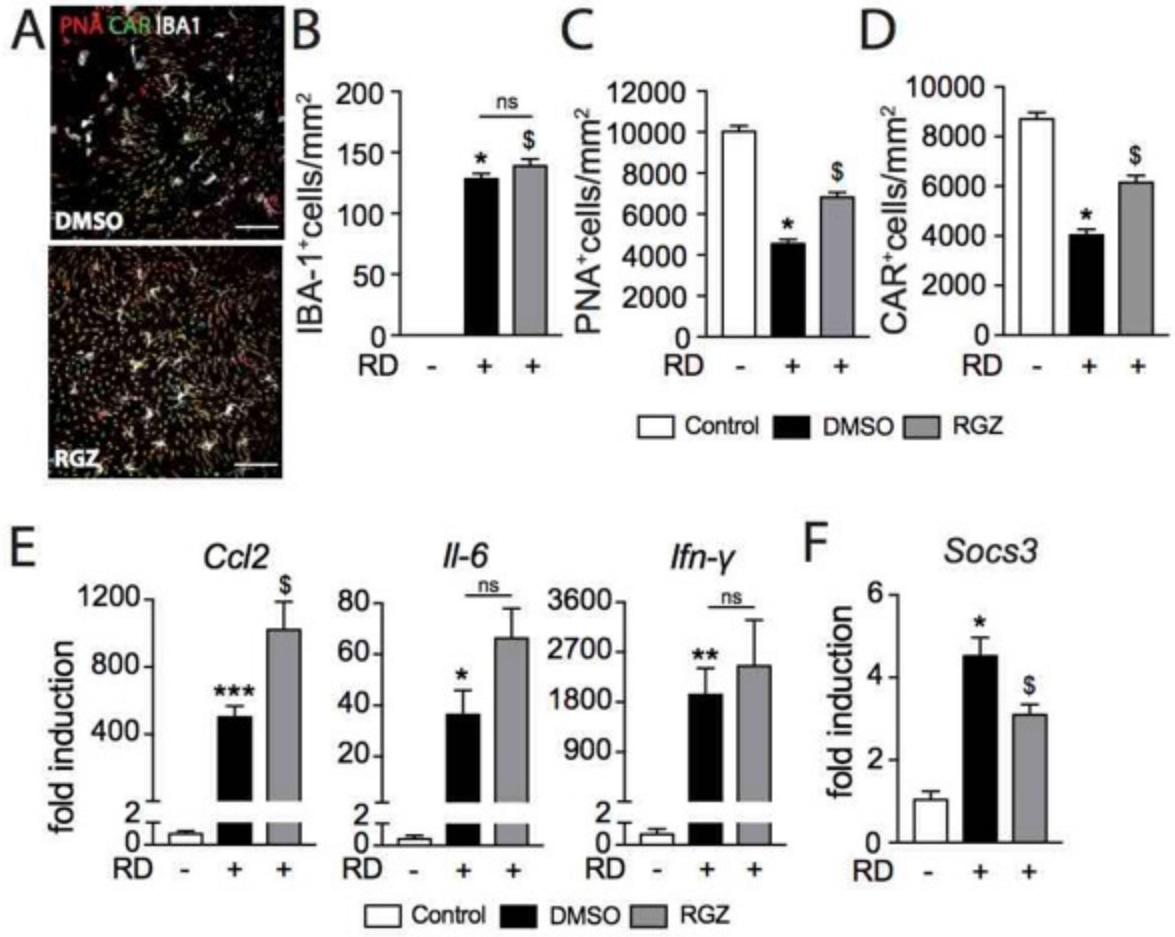

Figure 10. La rosiglitazone, agent insulino-sensibilisateur, limite la dégénérescence des cônes associée au décollement de rétine.

(A) Photographies représentatives de rétines à plat marquées avec les anticorps PNA (rouge), CAR (vert) et IBA-1 (blanc) chez des souris C57BL6/J, 7 jours après induction du décollement de rétine et traitement par rosiglitazone ou son véhicule (DMSO).

(B-D) Quantification (B) de l'accumulation des cellules IBA-1+ sous-rétiniennes et des cônes (C) PNA+ et (D) CAR+ sur rétines à plat chez des souris C57BL6/J sans décollement et 7 jours après induction du décollement de rétine et traitement par rosiglitazone ou son véhicule (n = 6-12/groupe; B: one-way Anova *p < 0.0001 et $p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle; C: one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle p, $p = 0.0017 par rapport au groupe DMSO; D: one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0029 par rapport au groupe DMSO).

(E) Expression relative des gènes Ccl2, Il-6 et Ifn-γ normalisée par un gène de référence (S26) dans les rétines de souris sans décollement et 4 jours après induction du décollement de rétine et traitement par rosiglitazone ou son véhicule (n = 6-10/groupe; one-way Anova *p = 0.0416, **p = 0.0276 et ***p = 0.0033 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0028 par rapport au groupe DMSO).

(F) Expression relative du gène Socs3 normalisée par un gène de référence (S26) dans les rétines de souris sans décollement et 4 jours après induction du décollement de rétine et traitement par rosiglitazone ou son véhicule (n = 10/groupe; one-way Anova *p < 0.0001 par rapport au groupe contrôle, $p = 0.0120 par rapport au groupe DMSO)

RD: retinal detachment; DMSO: dimethyl sulfoxyde; RGZ: rosiglitazone; PNA: peanut agglutinine; CAR: cone arrestin; IBA-1: ionized calcium-binding adaptater molecule 1; SOCS3: suppressor of cytokine signaling 3.

Barre d'échelle A-C = 50µm. Toutes les valeurs sont présentées en moyenne ± écart-type de la moyenne.

En résumé, dans cette étude, nous avons démontré que le DR entraînait une réponse inflammatoire sévère caractérisée par une augmentation de la production de cytokines favorisant le développement d'une insulino-résistance. Nous avons également confirmé que le glucose et l'insuline étaient essentiels à la survie des cônes *in vitro* et que l'insuline et la rosiglitazone, un insulino-sensibilisateur, limitaient la perte des cônes *in vivo* et ce, malgré la persistance de PMs dans l'espace sous-rétinien et l'expression de cytokines. Ainsi nos résultats suggèrent que les PMs infiltrants contribuent à la mort des cônes en induisant une insulino-résistance. Inhiber l'inflammation et/ou l'insulino-résistance pourrait permettre de ralentir la dégénérescence des cônes en attendant le traitement chirurgical du DR.

Ce travail :

- a fait l'objet d'un brevet d'invention en cours de dépôt : *« An insulin sensitizer for use in the prevention and/or treatment of the damages caused by retinal detachment »* (Florian Sennlaub 50 %, Jean-Baptiste Conart 35 %, José-Alain Sahel 15%)
- a fait l'objet d'un article soumis à Journal of Neuroinflammation

***Conart JB**, Blot G, Augustin S, Roubeix C, Beguier F, Charles-Messance H, Carpentier W, Touhami S, Sahel JA, Berrod JP, Guillonneau X, Delarasse C, Sennlaub F. Stimulation of insulin signaling reverses inflammation-induced cone death in retinal detachment.*

3. Prolifération vitréo-rétinienne

Malgré l'amélioration des techniques chirurgicales, la PVR reste la principale cause d'échec de la chirurgie du DR, survenant dans 5 à 10 % des cas (Charteris, 1995; Pastor, 1998). Aucun traitement prophylactique n'a fait la preuve de son efficacité et la prévention repose actuellement sur l'identification des patients à risque et la prise en charge rapide et adaptée du DR (Chiquet and Rouberol, 2014b).

La principale méthode utilisée pour dépister les patients à risque de PVR postopératoire est basée sur l'examen clinique à la recherche de facteurs tels que l'aphakie, l'hémorragie du vitré, la PVR initiale, les déchirures rétiniennes multiples et de grande taille, le décollement choroïdien et l'ancienneté du DR (Bonnet, 1994; Girard et al., 1994; Kon et al., 2000; Pastor, 1998; Tseng et al., 2004; Wickham et al., 2011). Ce moyen de dépistage reste toutefois très subjectif et ne peut donc être utilisé pour quantifier le risque de récidive. Plusieurs auteurs ont ainsi évalué d'autres méthodes de dépistage et ont rapporté que des taux intravitréens élevés d'IL-6, IL-8, CCL-2, TGF-β1 et ICAM-1 pourraient représenter des facteurs intéressants supplémentaires pour identifier les patients à risque (Kon et al., 1998; Limb and Chignell, 1999). Cependant, ces dosages nécessitent des prélèvements vitréens et une analyse en laboratoire et sont par conséquent difficilement envisageables en pratique clinique courante. En revanche, la quantification de la réaction albumineuse (*flare*) en chambre antérieure à l'aide d'un laser flare-cell meter est un moyen rapide et non invasif pour mesurer la concentration de protéines dans l'humeur aqueuse et évaluer, indirectement, le

degré de rupture de la barrière hémato-rétinienne chez les patients présentant un DR (Amann et al., 1997; Küchle et al., 1993, 1994).

Dans une étude rétrospective portant sur 100 patients opérés d'un DR, nous avons montré que la valeur préopératoire du *flare* dans l'humeur aqueuse était non seulement corrélée aux facteurs de risque classiques de PVR (degré de PVR initiale, hémorragie du vitré, étendue du DR) mais également fortement prédictive du risque de PVR postopératoire. Au-delà de 15 photons/ms, le risque de récidive était ainsi augmenté d'un facteur 12,3 ($p<0,0001$; 95% IC; 3,54-42,59). De façon intéressante, chez les patients sans facteur de risque clinique évident, le laser flare-cell meter (avec un seuil de 18 photons/ms) avait une sensibilité de 80%, une spécificité de 88% et une valeur prédictive positive de 40% pour prédire le développement ultérieur de PVR. Chez ces patients, le risque de récidive augmentait d'un facteur 1,078 par unité de photon/ms (95% IC; 1,01-1,15).

Ainsi, nos résultats montrent que le laser flare-cell meter est un outil rapide, fiable et non invasif pour identifier les patients à risque de PVR postopératoire, particulièrement intéressant lorsque l'examen clinique ne permet pas d'évaluer ce risque.
Il pourra être utilisé dans les futurs travaux de recherche sur la prévention pharmacologique de la PVR.

Ce travail a fait l'objet d'une thèse d'exercice et d'une publication dans Acta Ophthalmologica [6] :

***Conart JB**, Kurun S, Ameloot F, Tréchot F, Leroy B, Berrod JP. Validity of aqueous flare measurement in predicting postoperative proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Acta Ophthalmol. 2017 Jun;95(4):e278-e283*

Le traitement des DRs avec PVR avancée (stade C), associe le plus souvent une vitrectomie complète à un pelage des membranes et un tamponnement par huile de silicone (Chiquet and Rouberol, 2014a). Il est parfois nécessaire, en cas de PVR antérieure avancée, de réaliser une rétinectomie périphérique ou une indentation pour réappliquer la rétine. La prise en charge des DRs avec PVR de stade < C, quant à elle, ne fait pas l'objet d'un consensus et varie grandement d'un opérateur à l'autre.

Dans une série comparative rétrospective portant sur 75 DRs macula-OFF avec PVR de stade B, nous avons montré que le taux de réapplication rétinienne était significativement supérieur chez les patients ayant bénéficié d'un pelage de la membrane limitante interne (MLI) au niveau du pôle postérieur (89 % versus 66 %, p=0,03). La MLI, qui sert de support à la prolifération des cellules de l'EPR, contribue en effet à la rigidité de la rétine et la formation des membranes prérétiniennes dans les stades avancés de PVR (Akiyama et al., 2016; Aras et al., 2009; Forlini et al., 2018; Gandorfer et al., 2012; Minarcik and von Fricken, 2012; Nam and Kim, 2015; Odrobina et al., 2012, 2010). Son ablation permettrait d'assouplir la rétine, de limiter la surface sur laquelle la PVR peut récidiver et de diminuer la transmission des forces de traction à la rétine maculaire et équatoriale. De plus, elle permettrait de réduire le risque de membrane épirétinienne secondaire (0 dans le groupe pelage versus 5 dans le groupe sans pelage dans notre étude, p=0,01) et de décollement maculaire par PVR localisée. Des études prospectives sont toutefois nécessaires pour confirmer ces résultats.

Ce travail a été publié dans l'American Journal of Ophthalmology [12] :

Foveau P, Leroy B, Berrod JP, ***Conart JB****. Internal limiting membrane peeling in macula-off retinal detachment complicated by grade B proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol. 2018 Jul;191:1-6*

C. Perspectives

1. En rapport avec la thématique d'intérêt

a) Recherche fondamentale

Les travaux menés à l'Institut de la Vision suggèrent que l'insulino-résistance induite par l'inflammation joue un rôle important dans la dégénérescence des cônes associée au décollement de rétine. L'utilisation de TSP-1 recombinante (ou d'un agoniste CD47, l'un de ses récepteurs), qui inhibe à la fois l'inflammation et l'insulino-résistance qui lui est associée, semble donc être une stratégie prometteuse pour limiter la perte des cônes et améliorer le pronostic visuel des patients présentant un DR. Toutefois, plusieurs points nécessitent d'être examinés avant de considérer un tel traitement chez l'Homme. Dans notre modèle, la TSP-1 était directement injectée dans l'espace sous-rétinien mais cette voie d'administration reste invasive et n'est pas envisageable en pratique courante. La voie intravitréenne, largement utilisée pour le traitement des pathologies maculaires, semble être la plus appropriée pour obtenir rapidement et facilement une concentration tissulaire efficace tout en limitant les effets indésirables liés à l'administration systémique. Il est donc important dans un premier temps d'évaluer cette voie d'administration et de s'assurer de son efficacité. Si cet essai est concluant, il sera alors nécessaire de déterminer la dose minimale efficace et la dose maximale tolérée avant d'envisager des études cliniques chez l'Homme.

Cibler le récepteur CD47 pourrait également représenter une piste intéressante pour prévenir le développement de la PVR postopératoire qui, comme indiqué précédemment, peut s'expliquer schématiquement par l'exposition des cellules gliales et de l'EPR à des facteurs de croissance et des cytokines dans un contexte de rupture de la barrière hémato-rétinienne (Pastor et al., 2016; Rouberol and Chiquet, 2014). On peut en effet rapprocher le processus de PVR d'un phénomène de cicatrisation mettant en jeu l'inflammation et la rupture de la barrière hémato-rétinienne et se manifestant par la migration et la prolifération de diverses cellules telles que les cellules gliales, les cellules de l'EPR, les fibroblastes, les lymphocytes et les monocytes/macrophages. Plusieurs cytokines et facteurs de croissance ont par ailleurs été impliqués dans le déclenchement de la cascade de PVR (Garweg et al., 2018; Pastor et al., 2002; Wubben et al., 2016). Enfin, il a été démontré que l'inhibition de l'une des voies de signalisation de l'insuline, la voie Akt/mTOR, limitait significativement la prolifération des

cellules de Müller et la formation de membranes sous-rétiniennes dans un modèle lapin de DR (Lewis et al., 2009). Il semble donc intéressant d'évaluer l'effet des agonistes du récepteur CD47 sur la cascade inflammatoire impliquée dans le processus de PVR. L'ensemble de ces investigations seront réalisées en collaboration avec l'Equipe S14 de l'Institut de la Vision (UMR_S 968) et le laboratoire INRA de l'Université de Bourgogne (CNRS, UMR 1324).

Nous mènerons parallèlement, sur la base des échantillons de vitré prélevés dans le projet ICELAND, une étude clinico-biologique avec le service d'ophtalmologie du CHU de Reims (Pr Carl Arndt). Cette étude visera à rechercher une association entre le taux de glucose intravitréen et l'atteinte des couches rétiniennes externes en SD-OCT chez les patients opérés d'un DR, afin de confirmer le rôle de l'insulino-résistance dans la dégénérescence des cônes (avis favorable du CPP, inclusion en cours).

Ces travaux sur le décollement de rétine seront complétés par plusieurs projets s'appuyant sur les ressources analytiques omiques de l'unité INSERM UMR_S 1256 à laquelle je suis rattachée. Nous réaliserons dans un premier temps une analyse protéomique des échantillons de vitré prélevés dans le cadre de l'étude ICELAND afin d'une part, de corroborer les résultats obtenus dans notre modèle animal et, d'autre part, de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathogénie du DR. Cette analyse sera complétée ultérieurement par le recueil de données transcriptome à partir de tissu rétinien issu de fragments de rétinectomie (réalisée lors d'une chirurgie pour récidive de DR par PVR), de façon à identifier les gènes dont l'expression est modifiée suite à un DR et notamment ceux impliqués dans la survenue de la PVR. Nous nous aiderons également d'une approche génomique et épigénomique pour déterminer les marqueurs prédictifs du viellissement pathologique du vitré et de la rétine et ceux en lien avec les mécanismes du DR. Enfin, nous nous appuierons sur une partie maladie rare permettant de compléter les hypothèses physiopathologiques par des modèles de pathologies de l'enfant similaires à déterminisme génétique (maladie de Stickler, maladie de Wagner).

Ces projets de recherche s'inscrivent dans le projet de l'unité INSERM UMR_S 1256 et du FHU ARRIMAGE (**A**ssessment and integrative **R**esearch on **R**emodeling-**I**nflammation-**M**et**A**bolic Stress in systemic and hepato**G**astrointestinal m**E**tabolic diseases) et le projet LUE (Lorraine Université d'Excellence) IMPACT GEENAGE (Functional **G**enomic, **E**pigenomic and

ENvironment interplay to IMPACT the understanding, diagnosis and management of healthy and pathological **AGE**ing) sur les trajectoires du vieillissement pathologique.

b) Recherche clinique

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement pharmacologique pour prévenir le développement de la PVR suite à une chirurgie de DR (Chiquet and Rouberol, 2014b). La plupart des molécules utilisées, et notamment les anti- VEGF, ont été testées chez des patients présentant déjà une PVR évoluée mais c'est surtout chez les patients à risque ou au stade initial de PVR qu'il conviendrait d'évaluer l'efficacité des substances actives sur la barrière hémato-rétinienne.

Nous menons ainsi actuellement un étude rétrospective comparative sur l'intérêt des injections intravitréennes d'anti-VEGF (bevacizumab) chez les patients à risque de PVR postopératoire (PVR initiale < stade C et flare > 15 photons/ms). Ce travail fait l'objet d'une thèse d'exercice et sera complété par une étude prospective multicentrique selon les résultats obtenus.

Nous complèterons par ailleurs nos travaux sur le pelage de la MLI dans les DRs macula-OFF avec PVR de stade B par un PHRC interrégional (lettre d'intention déposée à la DRI en juin 2020).

2. Autres perspectives

a) Recherche fondamentale

Des déficits fonctionnels de l'enzyme méthionine synthase (MS), codée par le gène *Mtr*, sont associés à une maladie génétique rare caractérisée par des manifestations neurologiques sévères et une atteinte rétinienne à type de maculopathie et rétinopathie pigmentaire (Huemer et al., 2015; Watkins and Rosenblatt, 1989). La MS utilise comme cofacteur la vitamine B12 pour produire la méthionine servant de précurseur à la S-adénosylméthionine (SAM) (Guéant et al., 2013). La SAM est le donneur de groupe méthyle pour les régulations épigénomiques essentielles dans le renouvellement et la différenciation des cellules souches (Glier et al., 2014; Lopez-Ramirez and Nicoli, 2014; Pellanda et al., 2012; Podobinska et al., 2017).

Le projet consistera à caractériser les mécanismes d'altération de la prolifération et de la différenciation cellulaire rétinienne comparée à celle de cellules souches neurales et de progéniteurs neuronaux dans le contexte de l'invalidation du gène *Mtr* au niveau du système nerveux central chez la souris. Nous avons établi le modèle de souris transgénique sur fond génétique C57BL6 dans lequel le gène *Mtr* est spécifiquement invalidé dans les cellules neuronales, en collaboration avec la Clinique de la Souris de Strasbourg-Illkirch (ICS). Les exons 4 et 5 du gène *Mtr* ont été flanqués de séquences lox qui sont reconnues par la recombinase Cre dont l'expression est contrôlée par un promoteur tissu-spécifique. Le promoteur Thy1 est spécifique des cellules du système nerveux central. Le croisement des souris de génotype MtrLox/Lox avec des souris porteuses de l'allèle Thy1-Cre conduit à une recombinaison des sites loxP par la Cre et une délétion spécifique du gène *Mtr* dans le système nerveux central de la progéniture de génotype Thy1-Cre. Nous identifierons les dérégulations des voies de signalisation neurogéniques (voies Notch, Shh, Wnt/β-caténine) et du programme génétique de la neurogénèse (notamment les facteurs de transcription à bHLH, les neurogénines). Nous caractériserons les mécanismes épigénomiques qui sont dérégulés, notamment la méthylation de l'ADN. Nous corrélerons ces dérégulations aux altérations rétiniennes macroscopiques et à l'altération de la vision des souris, évaluée par des tests comportementaux ciblés. Ce projet est porté par un contrat doctoral MESRI obtenu par Karim Matmat et coencadré par le Pr Rosa-Maria Guéant-Rodriguez et moi-même (50%) dans l'unité INSERM UMR_S 1256.

b) Recherche clinique

La formation des internes à la chirurgie ophtalmologique est actuellement basée sur le modèle traditionnel de Halsted où le novice acquiert des connaissances chirurgicales en lisant, en observant et en opérant un patient tout en étant supervisé par un chirurgien sénior (Osborne, 2007). Cet apprentissage est long, difficile et non dénué de risques pour le patient (Randleman et al., 2007). On note ainsi, pour la chirurgie de cataracte, un taux de complications peropératoires chez les jeunes chirurgiens allant de 5 à 7% selon les séries, soit un taux 3 à 50 fois supérieur à celui des chirurgiens expérimentés (Bell et al., 2007; Johnston et al., 2010; Randleman et al., 2007). Des simulateurs de chirurgie ont été développés dans le

but de minimiser ces risques (Bergqvist et al., 2014; Gillan and Saleh, 2013; Kloek et al., 2014; Saleh et al., 2013). Plusieurs études ont démontré que l'entraînement sur simulateur améliorait les performances chirurgicales, réduisait la courbe d'apprentissage et diminuait les risques de traumatismes iatrogènes (Belyea et al., 2011; Feudner et al., 2009; McCannel et al., 2013; Pokroy et al., 2013; Solverson et al., 2009). Le simulateur EyeSi®, le plus répandu, propose de nombreux modules regroupant des exercices d'entraînement de difficulté croissante. Pour chaque exercice, un score est établi afin d'évaluer les compétences du chirurgien et de juger de sa progression au cours de la répétition de celui-ci. Nous avons la chance de disposer de ce simulateur depuis 2015 et avons pu établir, à partir de la bibliographie et de deux études publiées dans le service, un programme d'entraîment type à la chirurgie de la cataracte et à la chirurgie vitréo-rétinienne (Bergqvist et al., 2014; Cissé et al., 2019; Colné et al., 2019; Vergmann et al., 2017). Ces programmes sont actuellement proposés à tous les internes d'ophtalmologie de la région Grand Est ainsi qu'à ceux du projet européen Interreg NHL ChirEx (depuis 2019).

Ces travaux sur le simulateur EyeSi® ont fait l'objet de deux thèses d'exercices et de deux publications [14, 37] :

> *Colné J, **Conart JB**, Luc A, Perrenot C, Berrod JP, Angioi-Duprez K. [EyeSi surgical simulator: Construct validity of capsulorhexis, phacoemulsification and irrigation and aspiration modules]. J Fr Ophtalmol. 2019 Jan;42(1):49-56.*

> *Cissé C, Angioi K, Luc A, Berrod JP, **Conart JB**. EYESI surgical simulator: validity evidence of the vitreoretinal modules. Acta Ophthalmol. 2019 Mar;97(2):e277-e282.*

Ces travaux seront complétés par plusieurs projets :

- validation d'un programme d'entraînement à la chirurgie vitréo-rétinienne. Nous évaluerons l'effet du programme sur les performances des internes et leur courbe d'apprentissage (thèse d'exercice en cours, Charlotte Jaud)
- élaboration d'un test de performance sur le simulateur où nous déterminerons le score minimum à obtenir avant d'autoriser la pratique de la chirurgie chez le patient
- comparaison de la formation chirurgicale des internes dans les pays participant au projet européen NHL ChirEx

- participation à un PHRC national sur l'évaluation de la simulation chirurgicale en ophtalmologie dans le cursus du 3ème cycle.

Le but de ces différents projets sera, à terme, d'intégrer la simulation chirurgicale dans la validation de la formation des internes au début de la formation DES.

VII. REFERENCES

Abouzeid, H., and Wolfensberger, T.J. (2006). Macular recovery after retinal detachment. Acta Ophthalmol Scand *84*, 597–605.

Abu El-Asrar, A.M., Struyf, S., Kangave, D., Geboes, K., and Van Damme, J. (2006). Chemokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. Eur. Cytokine Netw. *17*, 155–165.

Akiyama, K., Fujinami, K., Watanabe, K., Tsunoda, K., and Noda, T. (2016). Internal Limiting Membrane Peeling to Prevent Post-vitrectomy Epiretinal Membrane Development in Retinal Detachment. Am. J. Ophthalmol. *171*, 1–10.

Amann, T., Nguyen, N.X., and Küchle, M. (1997). [Tyndallometry and cell count in the anterior chamber in retinal detachment]. Klin Monbl Augenheilkd *210*, 43–47.

Aras, C., Arici, C., Akar, S., Müftüoglu, G., Yolar, M., Arvas, S., Baserer, T., and Koyluoglu, N. (2009). Peeling of internal limiting membrane during vitrectomy for complicated retinal detachment prevents epimacular membrane formation. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. *247*, 619–623.

Arroyo, J.G., Yang, L., Bula, D., and Chen, D.F. (2005). Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment. Am. J. Ophthalmol. *139*, 605–610.

Bell, C.M., Hatch, W.V., Cernat, G., and Urbach, D.R. (2007). Surgeon volumes and selected patient outcomes in cataract surgery: a population-based analysis. Ophthalmology *114*, 405–410.

Belyea, D.A., Brown, S.E., and Rajjoub, L.Z. (2011). Influence of surgery simulator training on ophthalmology resident phacoemulsification performance. J Cataract Refract Surg *37*, 1756–1761.

Bergqvist, J., Person, A., Vestergaard, A., and Grauslund, J. (2014). Establishment of a validated training programme on the Eyesi cataract simulator. A prospective randomized study. Acta Ophthalmol *92*, 629–634.

Besirli, C.G., Zheng, Q.-D., Reed, D.M., and Zacks, D.N. (2012). ERK-mediated activation of Fas apoptotic inhibitory molecule 2 (Faim2) prevents apoptosis of 661W cells in a model of detachment-induced photoreceptor cell death. PLoS ONE *7*, e46664.

Bonecchi, R., Bianchi, G., Bordignon, P.P., D'Ambrosio, D., Lang, R., Borsatti, A., Sozzani, S., Allavena, P., Gray, P.A., Mantovani, A., et al. (1998). Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. J. Exp. Med. *187*, 129–134.

Bonnet, M. (1994). [Clinical risk factors of vitreoretinal proliferations in rhegmatogenous retinal detachment]. J Fr Ophtalmol *17*, 530–540.

Calippe, B., Augustin, S., Beguier, F., Charles-Messance, H., Poupel, L., Conart, J.-B., Hu, S.J., Lavalette, S., Fauvet, A., Rayes, J., et al. (2017). Complement Factor H Inhibits CD47-Mediated Resolution of Inflammation. Immunity *46*, 261–272.

Carow, B., and Rottenberg, M.E. (2014). SOCS3, a Major Regulator of Infection and Inflammation. Front Immunol *5*, 58.

Chang, C.J., Lai, W.W., Edward, D.P., and Tso, M.O. (1995). Apoptotic photoreceptor cell death after traumatic retinal detachment in humans. Arch. Ophthalmol. *113*, 880–886.

Charteris, D.G. (1995). Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. Br J Ophthalmol *79*, 953–960.

Chiquet, C., and Rouberol, F. (2014a). [Proliferative vitreoretinopathy: curative treatment]. J Fr Ophtalmol *37*, 653–659.

Chiquet, C., and Rouberol, F. (2014b). [Proliferative vitreoretinopathy: prophylactic treatment]. J Fr Ophtalmol *37*, 737–743.

Christensen, U.C., Krøyer, K., Sander, B., Larsen, M., Henning, V., Villumsen, J., and la Cour, M. (2009). Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole stage 2 and 3: a randomised clinical trial. Br J Ophthalmol *93*, 1005–1015.

Cissé, C., Angioi, K., Luc, A., Berrod, J.-P., and Conart, J.-B. (2019). EYESI surgical simulator: validity evidence of the vitreoretinal modules. Acta Ophthalmol *97*, e277–e282.

Clark, A., Balducci, N., Pichi, F., Veronese, C., Morara, M., Torrazza, C., and Ciardella, A.P. (2012). Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. Retina (Philadelphia, Pa.) *32*, 1608–1613.

Colné, J., Conart, J.-B., Luc, A., Perrenot, C., Berrod, J.-P., and Angioi-Duprez, K. (2019). [EyeSi surgical simulator: Construct validity of capsulorhexis, phacoemulsification and irrigation and aspiration modules]. J Fr Ophtalmol *42*, 49–56.

Combadière, C., Feumi, C., Raoul, W., Keller, N., Rodéro, M., Pézard, A., Lavalette, S., Houssier, M., Jonet, L., Picard, E., et al. (2007). CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. J. Clin. Invest. *117*, 2920–2928.

Conart, J.-B., Kurun, S., Ameloot, F., Tréchot, F., Leroy, B., and Berrod, J.-P. (2017). Validity of aqueous flare measurement in predicting proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Acta Ophthalmol *95*, e278–e283.

Cook, B., Lewis, G.P., Fisher, S.K., and Adler, R. (1995). Apoptotic photoreceptor degeneration in experimental retinal detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *36*, 990–996.

Dai, Y., Wu, Z., Sheng, H., Zhang, Z., Yu, M., and Zhang, Q. (2015). Identification of inflammatory mediators in patients with rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment. Mol. Vis. *21*, 417–427.

Delolme, M.P., Dugas, B., Nicot, F., Muselier, A., Bron, A.M., and Creuzot-Garcher, C. (2012). Anatomical and functional macular changes after rhegmatogenous retinal detachment with macula off. Am. J. Ophthalmol. *153*, 128–136.

Eandi, C.M., Charles Messance, H., Augustin, S., Dominguez, E., Lavalette, S., Forster, V., Hu, S.J., Siquieros, L., Craft, C.M., Sahel, J.-A., et al. (2016). Subretinal mononuclear phagocytes induce cone segment loss via IL-1β. Elife *5*.

Echevarria, F.D., Rickman, A.E., and Sappington, R.M. (2016). Interleukin-6: A Constitutive Modulator of Glycoprotein 130, Neuroinflammatory and Cell Survival Signaling in Retina. J Clin Cell Immunol *7*.

Eckardt, C., Eckardt, U., Groos, S., Luciano, L., and Reale, E. (1997). [Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings]. Ophthalmologe *94*, 545–551.

Feudner, E.M., Engel, C., Neuhann, I.M., Petermeier, K., Bartz-Schmidt, K.-U., and Szurman, P.

(2009). Virtual reality training improves wet-lab performance of capsulorhexis: results of a randomized, controlled study. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. *247*, 955–963.

Forlini, M., Date, P., Ferrari, L.M., Lorusso, M., Lecce, G., Verdina, T., Neri, G., Benatti, C., Rossini, P., Bratu, A., et al. (2018). COMPARATIVE ANALYSIS OF RETINAL REATTACHMENT SURGERY WITH OR WITHOUT INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING TO PREVENT POSTOPERATIVE MACULAR PUCKER. Retina (Philadelphia, Pa.) *38*, 1770–1776.

Gandorfer, A., Haritoglou, C., Scheler, R., Schumann, R., Zhao, F., and Kampik, A. (2012). Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. Retina (Philadelphia, Pa.) *32*, 477–485.

Garweg, J.G., Zandi, S., Pfister, I., Rieben, R., Skowronska, M., and Tappeiner, C. (2018). Cytokine profiles of phakic and pseudophakic eyes with primary retinal detachment. Acta Ophthalmol.

Gerber, B.O., Zanni, M.P., Uguccioni, M., Loetscher, M., Mackay, C.R., Pichler, W.J., Yawalkar, N., Baggiolini, M., and Moser, B. (1997). Functional expression of the eotaxin receptor CCR3 in T lymphocytes co-localizing with eosinophils. Curr. Biol. *7*, 836–843.

Gharbiya, M., Grandinetti, F., Scavella, V., Cecere, M., Esposito, M., Segnalini, A., and Gabrieli, C.B. (2012). Correlation between spectral-domain optical coherence tomography findings and visual outcome after primary rhegmatogenous retinal detachment repair. Retina (Philadelphia, Pa.) *32*, 43–53.

Gillan, S.N., and Saleh, G.M. (2013). Ophthalmic surgical simulation: a new era. JAMA Ophthalmol *131*, 1623–1624.

Girard, P., Mimoun, G., Karpouzas, I., and Montefiore, G. (1994). Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. Retina (Philadelphia, Pa.) *14*, 417–424.

Glier, M.B., Green, T.J., and Devlin, A.M. (2014). Methyl nutrients, DNA methylation, and cardiovascular disease. Mol Nutr Food Res *58*, 172–182.

Greven, M.A., Leng, T., Silva, R.A., Leung, L.-S.B., Karth, P.A., Moshfeghi, D.M., Sanislo, S.R., and Schachar, I.H. (2018). Reductions in final visual acuity occur even within the first 3 days

after a macula-off retinal detachment. Br J Ophthalmol.

Guéant, J.-L., Namour, F., Guéant-Rodriguez, R.-M., and Daval, J.-L. (2013). Folate and fetal programming: a play in epigenomics? Trends Endocrinol. Metab. *24*, 279–289.

Guillonneau, X., Eandi, C.M., Paques, M., Sahel, J.-A., Sapieha, P., and Sennlaub, F. (2017). On phagocytes and macular degeneration. Prog Retin Eye Res *61*, 98–128.

Hancock, W.W., Gao, W., Csizmadia, V., Faia, K.L., Shemmeri, N., and Luster, A.D. (2001). Donor-derived IP-10 initiates development of acute allograft rejection. J. Exp. Med. *193*, 975–980.

Hisatomi, T., Sakamoto, T., Murata, T., Yamanaka, I., Oshima, Y., Hata, Y., Ishibashi, T., Inomata, H., Susin, S.A., and Kroemer, G. (2001). Relocalization of Apoptosis-Inducing Factor in Photoreceptor Apoptosis Induced by Retinal Detachment in Vivo. Am J Pathol *158*, 1271–1278.

Hisatomi, T., Sakamoto, T., Goto, Y., Yamanaka, I., Oshima, Y., Hata, Y., Ishibashi, T., Inomata, H., Susin, S.A., and Kroemer, G. (2002). Critical role of photoreceptor apoptosis in functional damage after retinal detachment. Curr. Eye Res. *24*, 161–172.

Hu, S.J., Calippe, B., Lavalette, S., Roubeix, C., Montassar, F., Housset, M., Levy, O., Delarasse, C., Paques, M., Sahel, J.-A., et al. (2015). Upregulation of P2RX7 in Cx3cr1-Deficient Mononuclear Phagocytes Leads to Increased Interleukin-1β Secretion and Photoreceptor Neurodegeneration. J. Neurosci. *35*, 6987–6996.

Huemer, M., Bürer, C., Ješina, P., Kožich, V., Landolt, M.A., Suormala, T., Fowler, B., Augoustides-Savvopoulou, P., Blair, E., Brennerova, K., et al. (2015). Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. J. Inherit. Metab. Dis. *38*, 957–967.

Jiang, Y., Zhang, Q., Soderland, C., and Steinle, J.J. (2012). TNFα and SOCS3 regulate IRS-1 to increase retinal endothelial cell apoptosis. Cell. Signal. *24*, 1086–1092.

Johnston, R.L., Taylor, H., Smith, R., and Sparrow, J.M. (2010). The Cataract National Dataset electronic multi-centre audit of 55,567 operations: variation in posterior capsule rupture rates between surgeons. Eye (Lond) *24*, 888–893.

Kataoka, K., Matsumoto, H., Kaneko, H., Notomi, S., Takeuchi, K., Sweigard, J.H., Atik, A., Murakami, Y., Connor, K.M., Terasaki, H., et al. (2015). Macrophage- and RIP3-dependent inflammasome activation exacerbates retinal detachment-induced photoreceptor cell death. Cell Death Dis *6*, e1731.

Kelly, B., and O'Neill, L.A.J. (2015). Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. Cell Res. *25*, 771–784.

Kelly, N.E., and Wendel, R.T. (1991). Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. Arch. Ophthalmol. *109*, 654–659.

Khan, I.A., MacLean, J.A., Lee, F.S., Casciotti, L., DeHaan, E., Schwartzman, J.D., and Luster, A.D. (2000). IP-10 is critical for effector T cell trafficking and host survival in Toxoplasma gondii infection. Immunity *12*, 483–494.

Kiang, L., Ross, B.X., Yao, J., Shanmugam, S., Andrews, C.A., Hansen, S., Besirli, C.G., Zacks, D.N., and Abcouwer, S.F. (2018). Vitreous Cytokine Expression and a Murine Model Suggest a Key Role of Microglia in the Inflammatory Response to Retinal Detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *59*, 3767–3778.

Kloek, C.E., Borboli-Gerogiannis, S., Chang, K., Kuperwaser, M., Newman, L.R., Lane, A.M., and Loewenstein, J.I. (2014). A broadly applicable surgical teaching method: evaluation of a stepwise introduction to cataract surgery. J Surg Educ *71*, 169–175.

Kobayashi, M., Iwase, T., Yamamoto, K., Ra, E., Murotani, K., Matsui, S., and Terasaki, H. (2016). Association Between Photoreceptor Regeneration and Visual Acuity Following Surgery for Rhegmatogenous Retinal Detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *57*, 889–898.

Kon, C.H., Occleston, N.L., Charteris, D., Daniels, J., Aylward, G.W., and Khaw, P.T. (1998). A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *39*, 1524–1529.

Kon, C.H., Asaria, R.H., Occleston, N.L., Khaw, P.T., and Aylward, G.W. (2000). Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. Br J Ophthalmol *84*, 506–511.

Küchle, M., Hannappel, E., Nguyen, N.X., Ho, S.T., Beck, W., and Naumann, G.O. (1993).

[Correlation between tyndallometry with the “laser flare cell meter” in vivo and biochemical protein determination in human aqueous humor]. Klin Monbl Augenheilkd *202*, 14–18.

Küchle, M., Nguyen, N.X., Hannappel, E., Beck, W., Ho, S.T., and Naumann, G.O. (1994). [Tyndallometry with the laser flare cell meter and biochemical protein determination in the aqueous humor of eyes with pseudoexfoliation syndrome]. Ophthalmologe *91*, 578–584.

Kunikata, H., Yasuda, M., Aizawa, N., Tanaka, Y., Abe, T., and Nakazawa, T. (2013). Intraocular concentrations of cytokines and chemokines in rhegmatogenous retinal detachment and the effect of intravitreal triamcinolone acetonide. Am. J. Ophthalmol. *155*, 1028-1037.e1.

Lai, W.W., Leung, G.Y.O., Chan, C.W.S., Yeung, I.Y.L., and Wong, D. (2010). Simultaneous spectral domain OCT and fundus autofluorescence imaging of the macula and microperimetric correspondence after successful repair of rhegmatogenous retinal detachment. Br J Ophthalmol *94*, 311–318.

Lavalette, S., Raoul, W., Houssier, M., Camelo, S., Levy, O., Calippe, B., Jonet, L., Behar-Cohen, F., Chemtob, S., Guillonneau, X., et al. (2011). Interleukin-1β inhibition prevents choroidal neovascularization and does not exacerbate photoreceptor degeneration. Am. J. Pathol. *178*, 2416–2423.

Leonardini, A., Laviola, L., Perrini, S., Natalicchio, A., and Giorgino, F. (2009). Cross-Talk between PPARgamma and Insulin Signaling and Modulation of Insulin Sensitivity. PPAR Res *2009*, 818945.

Levy, O., Calippe, B., Lavalette, S., Hu, S.J., Raoul, W., Dominguez, E., Housset, M., Paques, M., Sahel, J.-A., Bemelmans, A.-P., et al. (2015). Apolipoprotein E promotes subretinal mononuclear phagocyte survival and chronic inflammation in age-related macular degeneration. EMBO Mol Med *7*, 211–226.

Lewis, G.P., Charteris, D.G., Sethi, C.S., and Fisher, S.K. (2002). Animal models of retinal detachment and reattachment: identifying cellular events that may affect visual recovery. Eye (Lond) *16*, 375–387.

Lewis, G.P., Chapin, E.A., Byun, J., Luna, G., Sherris, D., and Fisher, S.K. (2009). Muller cell reactivity and photoreceptor cell death are reduced after experimental retinal detachment

using an inhibitor of the Akt/mTOR pathway. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *50*, 4429–4435.

Limb, G.A., and Chignell, A.H. (1999). Vitreous levels of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) as a risk indicator of proliferative vitreoretinopathy. Br J Ophthalmol *83*, 953–956.

Liu, M., Guo, S., and Stiles, J.K. (2011). The emerging role of CXCL10 in cancer (Review). Oncol Lett *2*, 583–589.

Liu, X., Mameza, M.G., Lee, Y.S., Eseonu, C.I., Yu, C.-R., Kang Derwent, J.J., and Egwuagu, C.E. (2008). Suppressors of Cytokine-Signaling Proteins Induce Insulin Resistance in the Retina and Promote Survival of Retinal Cells. Diabetes *57*, 1651–1658.

Lois, N., Burr, J., Norrie, J., Vale, L., Cook, J., McDonald, A., Boachie, C., Ternent, L., McPherson, G., and Full-thickness Macular Hole and Internal Limiting Membrane Peeling Study (FILMS) Group (2011). Internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole: a pragmatic randomized controlled trial. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *52*, 1586–1592.

Lopez-Ramirez, M.A., and Nicoli, S. (2014). Role of miRNAs and epigenetics in neural stem cell fate determination. Epigenetics *9*, 90–100.

Machemer, R., Aaberg, T.M., Freeman, H.M., Irvine, A.R., Lean, J.S., and Michels, R.M. (1991). An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Am. J. Ophthalmol. *112*, 159–165.

McCannel, C.A., Reed, D.C., and Goldman, D.R. (2013). Ophthalmic surgery simulator training improves resident performance of capsulorhexis in the operating room. Ophthalmology *120*, 2456–2461.

Menzies-Gow, A., Ying, S., Sabroe, I., Stubbs, V.L., Soler, D., Williams, T.J., and Kay, A.B. (2002). Eotaxin (CCL11) and eotaxin-2 (CCL24) induce recruitment of eosinophils, basophils, neutrophils, and macrophages as well as features of early- and late-phase allergic reactions following cutaneous injection in human atopic and nonatopic volunteers. J. Immunol. *169*, 2712–2718.

Michalewska, Z., Michalewski, J., Dulczewska-Cichecka, K., Adelman, R.A., and Nawrocki, J. (2015). TEMPORAL INVERTED INTERNAL LIMITING MEMBRANE FLAP TECHNIQUE VERSUS

CLASSIC INVERTED INTERNAL LIMITING MEMBRANE FLAP TECHNIQUE: A Comparative Study. Retina (Philadelphia, Pa.) *35*, 1844–1850.

Minarcik, J.R., and von Fricken, M.A. (2012). Virtual retinectomy: indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling as a surgical adjunct in repair of recurrent rhegmatogenous retinal detachment due to PVR. Clin Ophthalmol *6*, 631–636.

Mitamura, Y., Suzuki, T., Kinoshita, T., Miyano, N., Tashimo, A., and Ohtsuka, K. (2004). Optical coherence tomographic findings of dissociated optic nerve fiber layer appearance. Am. J. Ophthalmol. *137*, 1155–1156.

Mitry, D., Charteris, D.G., Fleck, B.W., Campbell, H., and Singh, J. (2010). The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. Br J Ophthalmol *94*, 678–684.

Mitry, D., Awan, M.A., Borooah, S., Siddiqui, M.A.R., Brogan, K., Fleck, B.W., Wright, A., Campbell, H., Singh, J., Charteris, D.G., et al. (2012). Surgical outcome and risk stratification for primary retinal detachment repair: results from the Scottish Retinal Detachment study. Br J Ophthalmol *96*, 730–734.

Murakami, Y., Notomi, S., Hisatomi, T., Nakazawa, T., Ishibashi, T., Miller, J.W., and Vavvas, D.G. (2013). Photoreceptor cell death and rescue in retinal detachment and degenerations. Prog Retin Eye Res *37*, 114–140.

Nakazawa, T., Matsubara, A., Noda, K., Hisatomi, T., She, H., Skondra, D., Miyahara, S., Sobrin, L., Thomas, K.L., Chen, D.F., et al. (2006). Characterization of cytokine responses to retinal detachment in rats. Mol. Vis. *12*, 867–878.

Nakazawa, T., Hisatomi, T., Nakazawa, C., Noda, K., Maruyama, K., She, H., Matsubara, A., Miyahara, S., Nakao, S., Yin, Y., et al. (2007). Monocyte chemoattractant protein 1 mediates retinal detachment-induced photoreceptor apoptosis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. *104*, 2425–2430.

Nakazawa, T., Kayama, M., Ryu, M., Kunikata, H., Watanabe, R., Yasuda, M., Kinugawa, J., Vavvas, D., and Miller, J.W. (2011). Tumor necrosis factor-alpha mediates photoreceptor death in a rodent model of retinal detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *52*, 1384–1391.

Nam, K.Y., and Kim, J.Y. (2015). Effect of internal limiting membrane peeling on the development of epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. Retina (Philadelphia, Pa.) *35*, 880–885.

Odrobina, D., Bednarski, M., Cisiecki, S., Michalewska, Z., Kuhn, F., and Nawrocki, J. (2012). Internal limiting membrane peeling as prophylaxis of macular pucker formation in eyes undergoing retinectomy for severe proliferative vitreoretinopathy. Retina (Philadelphia, Pa.) *32*, 226–231.

Odrobina, D.C., Michalewska, Z., Michalewski, J., and Nawrocki, J. (2010). High-speed, high-resolution spectral optical coherence tomography in patients after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for proliferative vitreoretinopathy retinal detachment. Retina (Philadelphia, Pa.) *30*, 881–886.

dell'Omo, R., Viggiano, D., Giorgio, D., Filippelli, M., Di Iorio, R., Calo', R., Cardone, M., Rinaldi, M., dell'Omo, E., and Costagliola, C. (2015). Restoration of foveal thickness and architecture after macula-off retinal detachment repair. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *56*, 1040–1050.

Osborne, M.P. (2007). William Stewart Halsted: his life and contributions to surgery. Lancet Oncol. *8*, 256–265.

Park, D.H., Choi, K.S., Sun, H.J., and Lee, S.J. (2018). FACTORS ASSOCIATED WITH VISUAL OUTCOME AFTER MACULA-OFF RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT SURGERY. Retina (Philadelphia, Pa.) *38*, 137–147.

Pastor, J.C. (1998). Proliferative vitreoretinopathy: an overview. Surv Ophthalmol *43*, 3–18.

Pastor, J.C., de la Rúa, E.R., and Martín, F. (2002). Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. Prog Retin Eye Res *21*, 127–144.

Pastor, J.C., Rojas, J., Pastor-Idoate, S., Di Lauro, S., Gonzalez-Buendia, L., and Delgado-Tirado, S. (2016). Proliferative vitreoretinopathy: A new concept of disease pathogenesis and practical consequences. Prog Retin Eye Res *51*, 125–155.

Pellanda, H., Forges, T., Bressenot, A., Chango, A., Bronowicki, J.-P., Guéant, J.-L., and Namour, F. (2012). Fumonisin FB1 treatment acts synergistically with methyl donor deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H3- and H4-histone methylation patterns in fetuses.

Mol Nutr Food Res *56*, 976–985.

Podobinska, M., Szablowska-Gadomska, I., Augustyniak, J., Sandvig, I., Sandvig, A., and Buzanska, L. (2017). Epigenetic Modulation of Stem Cells in Neurodevelopment: The Role of Methylation and Acetylation. Front Cell Neurosci *11*, 23.

Pokroy, R., Du, E., Alzaga, A., Khodadadeh, S., Steen, D., Bachynski, B., and Edwards, P. (2013). Impact of simulator training on resident cataract surgery. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. *251*, 777–781.

Pollreisz, A., Sacu, S., Eibenberger, K., Funk, M., Kivaranovic, D., Zlabinger, G.J., Georgopoulos, M., and Schmidt-Erfurth, U. (2015). Extent of Detached Retina and Lens Status Influence Intravitreal Protein Expression in Rhegmatogenous Retinal Detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *56*, 5493–5502.

Randleman, J.B., Wolfe, J.D., Woodward, M., Lynn, M.J., Cherwek, D.H., and Srivastava, S.K. (2007). The resident surgeon phacoemulsification learning curve. Arch. Ophthalmol. *125*, 1215–1219.

Ricker, L.J.A.G., Kijlstra, A., de Jager, W., Liem, A.T.A., Hendrikse, F., and La Heij, E.C. (2010). Chemokine levels in subretinal fluid obtained during scleral buckling surgery after rhegmatogenous retinal detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *51*, 4143–4150.

Rouberol, F., and Chiquet, C. (2014). [Proliferative vitreoretinopathy: pathophysiology and clinical diagnosis]. J Fr Ophtalmol *37*, 557–565.

Saleh, G.M., Lamparter, J., Sullivan, P.M., O'Sullivan, F., Hussain, B., Athanasiadis, I., Litwin, A.S., and Gillan, S.N. (2013). The international forum of ophthalmic simulation: developing a virtual reality training curriculum for ophthalmology. Br J Ophthalmol *97*, 789–792.

Saleh, M., Debellemanière, G., Meillat, M., Tumahai, P., Bidaut Garnier, M., Flores, M., Schwartz, C., and Delbosc, B. (2014). Quantification of cone loss after surgery for retinal detachment involving the macula using adaptive optics. Br J Ophthalmol *98*, 1343–1348.

Schröder, S., Muether, P.S., Caramoy, A., Hahn, M., Abdel-Salam, M., Diestelhorst, M., Kirchhof, B., and Fauser, S. (2012). Anterior chamber aqueous flare is a strong predictor for proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Retina

(Philadelphia, Pa.) *32*, 38–42.

Sennlaub, F., Auvynet, C., Calippe, B., Lavalette, S., Poupel, L., Hu, S.J., Dominguez, E., Camelo, S., Levy, O., Guyon, E., et al. (2013). CCR2(+) monocytes infiltrate atrophic lesions in age-related macular disease and mediate photoreceptor degeneration in experimental subretinal inflammation in Cx3cr1 deficient mice. EMBO Mol Med *5*, 1775–1793.

Shimoda, Y., Sano, M., Hashimoto, H., Yokota, Y., and Kishi, S. (2010). Restoration of photoreceptor outer segment after vitrectomy for retinal detachment. Am. J. Ophthalmol. *149*, 284–290.

Smith, A.J., Telander, D.G., Zawadzki, R.J., Choi, S.S., Morse, L.S., Werner, J.S., and Park, S.S. (2008). High-resolution Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetric findings after macula-off retinal detachment repair. Ophthalmology *115*, 1923–1929.

Solverson, D.J., Mazzoli, R.A., Raymond, W.R., Nelson, M.L., Hansen, E.A., Torres, M.F., Bhandari, A., and Hartranft, C.D. (2009). Virtual reality simulation in acquiring and differentiating basic ophthalmic microsurgical skills. Simul Healthc *4*, 98–103.

Spiteri Cornish, K., Lois, N., Scott, N.W., Burr, J., Cook, J., Boachie, C., Tadayoni, R., la Cour, M., Christensen, U., and Kwok, A.K.H. (2014). Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole. Ophthalmology *121*, 649–655.

Staurenghi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., Spaide, R.F., and International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel (2014). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. Ophthalmology *121*, 1572–1578.

Suzuki, Y., Nakazawa, M., Suzuki, K., Yamazaki, H., and Miyagawa, Y. (2011). Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. Jpn. J. Ophthalmol. *55*, 256–263.

Tadayoni, R., Paques, M., Massin, P., Mouki-Benani, S., Mikol, J., and Gaudric, A. (2001). Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. Ophthalmology *108*, 2279–2283.

Tadayoni, R., Svorenova, I., Erginay, A., Gaudric, A., and Massin, P. (2012). Decreased retinal

sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. Br J Ophthalmol *96*, 1513–1516.

Takahashi, S., Adachi, K., Suzuki, Y., Maeno, A., and Nakazawa, M. (2016). Profiles of Inflammatory Cytokines in the Vitreous Fluid from Patients with Rhegmatogenous Retinal Detachment and Their Correlations with Clinical Features. Biomed Res Int *2016*, 4256183.

Terasaki, H., Miyake, Y., Nomura, R., Piao, C.H., Hori, K., Niwa, T., and Kondo, M. (2001). Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *42*, 229–234.

Terauchi, G., Shinoda, K., Matsumoto, C.S., Watanabe, E., Matsumoto, H., and Mizota, A. (2015). Recovery of photoreceptor inner and outer segment layer thickness after reattachment of rhegmatogenous retinal detachment. Br J Ophthalmol *99*, 1323–1327.

Tseng, W., Cortez, R.T., Ramirez, G., Stinnett, S., and Jaffe, G.J. (2004). Prevalence and risk factors for proliferative vitreoretinopathy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment but no previous vitreoretinal surgery. Am. J. Ophthalmol. *137*, 1105–1115.

Vergmann, A.S., Vestergaard, A.H., and Grauslund, J. (2017). Virtual vitreoretinal surgery: validation of a training programme. Acta Ophthalmol *95*, 60–65.

Wakabayashi, T., Oshima, Y., Fujimoto, H., Murakami, Y., Sakaguchi, H., Kusaka, S., and Tano, Y. (2009). Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography. Ophthalmology *116*, 519–528.

Watkins, D., and Rosenblatt, D.S. (1989). Functional methionine synthase deficiency (cblE and cblG): clinical and biochemical heterogeneity. Am. J. Med. Genet. *34*, 427–434.

Wickham, L., Ho-Yen, G.O., Bunce, C., Wong, D., and Charteris, D.G. (2011). Surgical failure following primary retinal detachment surgery by vitrectomy: risk factors and functional outcomes. Br J Ophthalmol *95*, 1234–1238.

Wormald, S., Zhang, J.-G., Krebs, D.L., Mielke, L.A., Silver, J., Alexander, W.S., Speed, T.P., Nicola, N.A., and Hilton, D.J. (2006). The comparative roles of suppressor of cytokine signaling-1 and -3 in the inhibition and desensitization of cytokine signaling. J. Biol. Chem. *281*, 11135–11143.

Wubben, T.J., Besirli, C.G., and Zacks, D.N. (2016). Pharmacotherapies for Retinal Detachment. Ophthalmology *123*, 1553–1562.

Zacks, D.N., Hänninen, V., Pantcheva, M., Ezra, E., Grosskreutz, C., and Miller, J.W. (2003). Caspase activation in an experimental model of retinal detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *44*, 1262–1267.

Zacks, D.N., Zheng, Q.-D., Han, Y., Bakhru, R., and Miller, J.W. (2004). FAS-mediated apoptosis and its relation to intrinsic pathway activation in an experimental model of retinal detachment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. *45*, 4563–4569.

VIII. PUBLICATIONS REPRESENTATIVES

Prevalence and risk factors for outer retinal layer damage after macula-off retinal detachment

Laure Malosse,[1] Hélène Rousseau,[2] Cédric Baumann,[2] Karine Angioi,[1] Bertrand Leroy,[1] Florian Sennlaub,[3] Jean-Paul Berrod,[1] Jean-Baptiste Conart[1]

[1]Department of Ophthalmology, University Hospital Centre Nancy, Nancy, France
[2]ESPRI-BioBase Unit, Platform of PARC, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France
[3]Institut de la Vision, 17 rue Moreau, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, CNRS, Paris, France

Correspondence to
Dr Jean-Baptiste Conart, Ophthalmology, University Hospital Centre Nancy, Nancy, France; jbconart@hotmail.com

Received 10 April 2019
Revised 22 July 2019
Accepted 12 August 2019

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Malosse L, Rousseau H, Baumann C, *et al*. *Br J Ophthalmol* Epub ahead of print: [*please include* Day Month Year]. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314236

ABSTRACT

Purpose To report the prevalence of outer retinal layer (ORL) damage after macula-off rhegmatogenous retinal detachment (RRD) surgery and to determine its associated preoperative risk factors.

Methods 253 eyes successfully operated for macula-off RRD were included in the study. The integrity of the external limiting membrane (ELM), ellipsoid zone (EZ) and cone interdigitation zone (CIZ) of the photoreceptors was assessed at 1 month and 6 months using spectral-domain optical coherence tomography. Risk factors were analysed using univariate and multivariate logistic regression. The correlation between ORL integrity and visual outcomes was also evaluated.

Results CIZ, EZ and ELM defects were found in, respectively, 198 (93.4%) eyes, 100 (47.2%) eyes, 64 (30.2%) eyes at 1 month and in 160 (63.2%) eyes, 44 (17.4%) eyes and 18 (7.1%) eyes at 6 months. In multivariate analysis, duration of macular detachment was the only factor associated with ORL damage at 6 months (p=0.007). Best-corrected visual acuity significantly improved from 0.5±0.3 at 1 month to 0.3±0.3 logarithm of minimal angle of resolution at 6 months (p<0.001) and was strongly correlated with the number of affected bands (p<0.001).

Conclusion Prevalence of outer retinal band defects substantially decreased through the study period, confirming the ability of photoreceptors to recover over time. However, shorter interval to surgery and better visual outcomes were significantly associated with fewer defects within the ORL at 6 months. These findings suggest that earlier surgery may limit RRD-associated photoreceptor degeneration and improve the patient's visual prognosis.

INTRODUCTION

Rhegmatogenous retinal detachment (RRD) is a sight-threatening condition with an annual incidence of 17.9 per 100 000 people.[1] Advances in surgical techniques over recent decades have greatly improved the anatomical results, with a primary success rate currently up to 85%.[2] However, despite successful retinal reattachment, visual recovery may remain incomplete, especially in cases of macula-off RRD. Reduced postoperative visual acuity may result from clinically detectable lesions including epiretinal membranes (ERMs), cystoid macular oedema, residual macular hole, retinal folds and pigment migration.[3] Nevertheless, it can also occur in a normal-looking retina, suggesting the existence of microstructural macular alterations that fundus examination cannot detect.

Experimental studies in both animal models and human eyes have indeed demonstrated that retinal detachment causes a shortening of the outer segments and gradual death of the photoreceptor cells, which may contribute to the poor vision in these patients.[4–6]

The advent of high-resolution spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) has allowed detection of photoreceptor microstructural abnormalities in the macula, in histologic detail, and better understanding of the discrepancies between anatomical and visual outcomes after RRD surgery. Many previous studies have demonstrated that disruptions of the external limiting membrane (ELM), ellipsoid zone (EZ) and cone interdigitation zone (CIZ) of the photoreceptors are correlated with decreased visual acuity after retinal reattachment.[7–11] Furthermore, other SD-OCT reports have shown evidence of possible photoreceptor regeneration and concomitant visual recovery over time, with gradual restoration of the CIZ, the EZ and the ELM integrity, thickening of the fovea and increase in photoreceptor volume.[7 12–15] Thus, prevalence of outer retinal band disruption varies widely in the literature, ranging from 5.6% to 55.0% for the ELM, 11.1% to 77.6% for the EZ and 26.7% to 98.9% for the CIZ, and mainly depends on the time of SD-OCT assessment after surgery.[7–12 16] However, there is a lack of research on factors that might affect the integrity of outer retinal layers (ORLs) after RRD surgery.

The aim of this study was to determine, in a large series, the prevalence of ORL damage after macula-off RRD surgery and potential preoperative risk factors. We also evaluated the correlation between ORL integrity and visual outcomes.

METHODS

Patients and study design

A retrospective review of medical records was performed on 918 consecutive patients who underwent surgery for RRD at Nancy University Hospital by retinal specialists from January 2011 to June 2017. All patients had complete information about the risks and benefits of the surgical procedure and gave their written consent before surgery.

Inclusion criteria were as follows: (1) patients with successfully repaired primary macula-off RRD by a single scleral buckling procedure or pars plana vitrectomy and (2) a minimum follow-up period of 6 months after surgery without retinal redetachment. Exclusion criteria were as follows: (1) patients with macula-on RRD, (2) patients with

Br J Ophthalmol: first published as 10.1136/bjophthalmol-2019-314236 on 28 August 2019. Downloaded from http://bjo.bmj.com/ on September 8, 2019 at INSERM Consortia. Protected by copyright.

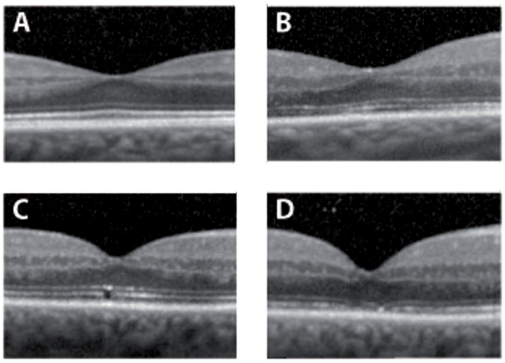

Figure 1 Representative SD-OCT images of eyes with (A) intact outer retinal bands, (B) isolated CIZ defect, (C) CIZ and EZ defects and (D) CIZ, EZ and ELM defects.CIZ, cone interdigitation zone; EZ, ellipsoid zone; ELM, external limiting membrane; SD-OCT, spectral-domain optical coherence tomography.

traumatic RRD, (3) patients with pre-existing macular pathologic features, such as macular hole, age-related macular degeneration, myopic maculopathy, diabetic maculopathy, retinal vein occlusion and (4) patients with unavailable or low-quality and unreliable postoperative OCT images.

All patients underwent a detailed ophthalmological examination before and after surgery, including best-corrected visual acuity (BCVA) measured with projected-light Snellen charts, axial length measurement using IOLMaster (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), biomicroscopy with anterior segment evaluation, fundus, careful peripheral retina examination and macular imaging using the Spectralis HRA-OCT with determination of outer retinal band integrity (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). An Amsler-Dubois scheme was systematically established for each patient, specifying the extent of the retinal detachment (RD), number, type and location of retinal breaks, existence of vitreous haemorrhage and preoperative proliferative vitreoretinopathy (PVR) grading according to Machemer *et al*.[17]

All patients underwent either scleral buckling or three-port pars plana vitrectomy (combined or not with phacoemulsification and posterior chamber intraocular implantation), with gas or silicon oil tamponade depending on the surgeon's preferences. After surgery, complete retinal attachment was achieved in all cases.

Preoperative, intraoperative and postoperative data

Preoperative data included patient age and sex, axial length, lens status, BCVA, characteristics of the RRD and available SD-OCT findings including height of retinal detachment, existence of outer nuclear layer or inner nuclear layer cystoid cavities, ELM and EZ integrity. Macula-off duration was also noted and was defined as the time from the onset of central vision loss to surgery.

Intraoperative data included the type of surgery and type of tamponade.

Postoperative data were the BCVA and SD-OCT findings including outer retinal band (ELM, EZ and CIZ) integrity and presence of ERM, intra-retinal or subretinal fluid (SRF).

Macular imaging with SD-OCT

Microstructural imaging analysis of the fovea was performed using Spectralis HRA-OCT (Heidelberg Engineering Spectralis, Heidelberg, Germany). The protocol consisted of two high-resolution horizontal and vertical scans, ART5, of 6 mm and a Volume scan using 25 equally spaced horizontal B-scans centred on the fovea and covering an area of 20° horizontally and vertically.

The height of the macular detachment was manually measured between the inner border of the retinal pigment epithelium and the outer border of the backreflection at the fovea using the digital callipers provided by Heidelberg Spectralis OCT software. When it was not possible to evaluate the height of the macular detachment because of a high RD, a value of 1500 µm was considered for analysis.

The three hyperreflective outer retinal bands (ELM, EZ and CIZ) were defined according to the classification proposed by the International Nomenclature for Optical Coherence Tomography panel.[18] The integrity of the foveal ELM, EZ, and CIZ was assessed as follows: line not visible or disrupted in at least one scan (band defect) and continuous line in both the horizontal and vertical scans (intact band). The same analysis was performed in the fellow eyes at each follow-up visit to minimise potential bias related to artefacts.

For statistical analysis, ORL status was divided into four subgroups based on the integrity of each of the three hyperreflective bands: intact CIZ, EZ and ELM, CIZ defect with intact EZ and ELM, combined CIZ and EZ defects with intact ELM, and combined CIZ, EZ and ELM defects (figure 1).

When postoperative SD-OCT was available at both 1 and 6 months, the restoration of each outer retinal band was studied. ELM, EZ or CIZ was considered as recovered if the band was either invisible or disrupted at 1 month and intact at 6 months on the same follow-up scans.

All qualitative OCT evaluations and measurements were performed independently by two masked readers (LM and JBC), both unaware of patients' visual outcomes. When there was a disagreement, a third investigator was consulted for the final decision (JPB).

Main outcome measures

The primary endpoint of the study was to determine the prevalence of outer retinal band defects at 6 months and their associated preoperative risk factors. We also analysed the correlation between ORL integrity and visual acuity.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS (V.9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA). Snellen visual acuity was converted to logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) units for analysis. Continuous variables were expressed as mean±SD and categorical variables were expressed as numbers and percentages.

A bivariate logistic regression was used to estimate the relationship between the potential influencing preoperative factors and the number of alterations within the ORL at 6 months after RRD surgery. Variables with $p<0,10$ in bivariate logistic regression were included in the final multivariate logistic regression. Collinear variables were excluded in the final model.

The Kruskal-Wallis test was carried out to analyse differences in BCVA according to the number of alterations within the ORL at 6 months. The interrater agreement was compared using a weighted κ-coefficient. Statistical significance was set at $p<0.05$.

Br J Ophthalmol: first published as 10.1136/bjophthalmol-2019-314236 on 28 August 2019. Downloaded from http://bjo.bmj.com/ on September 8, 2019 at INSERM Consortia. Protected by copyright.

Table 1 Baseline characteristics and intraoperative data of patients who underwent macula-off RRD surgery

Number of eyes/patients, n	253
Sex, n (%)	
Male	156 (61.7)
Female	97 (38.3)
Preoperative lens status, n (%)	
Phakic	155 (61.3)
Pseudophakic	98 (38.7)
Axial length (mm, mean±SD)	24.8±1.7
Preoperative BCVA (logMAR, mean±SD)	1.7±0.6
Macula-off duration (days, mean±SD)	10.1±16.0
Extent of retinal detachment (quadrants, mean±SD)	2.7±0.8
Number of breaks (mean±SD)	1.9±1.4
Proliferative vitreoretinopathy, n (%)	n=199
None	72 (36.2)
Grade A	36 (18.1)
Grade B	64 (32.2)
Grade C	27 (13.5)
Preoperative SD-OCT characteristics, n	n=99
SRF height, µm, mean±SD	824±500
Baseline ELM integrity, n (%)	
Disrupted	76 (77)
Intact	23 (23)
Baseline EZ integrity, n(%)	
Disrupted	99 (100)
Intact	0
Presence of ONL cavities, n(%)	83 (86)
Presence of INL cavities, n(%)	40 (47)
Retinal surgery, n(%)	
Scleral buckling (SB)	23 (9.1)
PPV	230 (90.9)
Tamponade materials, n (%)	
SF6	152 (66.1)
C2F6	28 (12.2)
C3F8	6 (2.6)
Silicone oil	44 (19.1)
None (SB surgery)	23
Postoperative lens status, n (%)	
Phakic	48 (19.0)
Pseudophakic	205 (81.0)
Preoperative pseudophakic eyes	98
PPV combined with cataract surgery	61
Cataract surgery during the follow-up	46

BCVA, best-corrected visual acuity; ELM, external limiting membrane; EZ, ellipsoid zone; INL, inner nuclear layer; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; ONL, outer nuclear layer; PPV, pars plana vitrectomy; RRD, rhegmatogenous retinal detachment; SB, scleral buckling; SD-OCT, spectral-domain optical coherence tomography; SRF, subretinal fluid.

RESULTS

During the study period, 918 patients underwent surgery for RRD. Of these, 665 were excluded for the following reasons: macula-on RRD (n=257), postoperative retinal redetachment (n=156), preexisting macular pathologic features (n=54) and absence of or low-quality postoperative SD-OCT images (n=198). As a result, 253 eyes of 253 patients were included in the study.

Baseline characteristics and intraoperative data

Baseline characteristics and intraoperative data are given in table 1.

Table 2 Prevalence of outer retinal band defects and distribution according to the number of band defects at 1 and 6 months

	1 month n=212	6 months n=253
CIZ defect, n(%)	198 (93.4)	160 (63.2)
EZ defect, n(%)	100 (47.2)	44 (17.4)
ELM defect, n(%)	64 (30.2)	18 (7.1)
ELM(+); EZ(+); CIZ(+)	14 (6.6)	93 (36.8)
ELM(+); EZ(+); CIZ(–)	98 (46.2)	116 (45.8)
ELM(+); EZ(–); CIZ(–)	36 (17.0)	26 (10.3)
ELM(–); EZ(–); CIZ(–)	64 (30.2)	18 (7.1)

(+)=intact band; (–)=band defect.
CIZ, cone interdigitation zone; ELM, external limiting membrane; EZ, ellipsoid zone.

Of the 253 patients, 156 (61.7%) were men and 97 (38.3%) were women, with a mean age of 61.8±11.0 years at the onset of RRD. The mean preoperative BCVA was 1.7±0.6 logMAR. The mean extent of RD was 2.7±0.8 quadrants and was associated with grade B or C PVR in 45.7% of cases. The mean macula-off duration was 10.1±16.0 days with a median of 5.0 days (1–90). At the end of the follow-up, 205 (81.0%) eyes were pseudophakic.

Prevalence of outer retinal band defects at 1 and 6 months

Prevalence of outer retinal band defects and distribution of the different subgroups are listed in table 2.

At 1 month, SD-OCT was available in 212 of 253 eyes. CIZ, EZ and ELM defects were found in, respectively, 198 (93.4%) eyes, 100 (47.2%) eyes and 64 (30.2%) eyes. At 6 months, CIZ, EZ and ELM were absent or discontinued in, respectively, 160 (63.2%) eyes, 44 (17.4%) eyes and 18 (7.1%) eyes.

The other postoperative SD-OCT findings were the presence of ERM in 35 (13.8%) eyes, macular oedema in 31 (12.3%) eyes with a mean central macular thickness of 425.4±93.8 µm and SRF in 23 (9.1%) eyes.

The interrater agreement for the assessment of outer retinal band integrity was excellent, with κ ranging from 0.88 to 1.00 at both 1 and 6 months.

Preoperative risk factors for ORL damage at 6 months

Results of bivariate and multivariate regression analysis are displayed in table 3a and b.

In the bivariate analysis, preoperative BCVA (p=0.010), macula-off duration (p=0.007), PVR grade (p=0.001), extent of RRD (p=0.003) and height of macular detachment (p=0.020) were significantly associated with the number of defects within the ORL at 6 months.

Preoperative SD-OCT findings were excluded from the multivariate model because of the shortage of available data. Collinearity between variables was tested and collinear variables were excluded in the final model (PVR grade and extent of RRD). After adjusting for influential variables, only macula-off duration and preoperative BCVA showed significant correlation with the number of defects within the ORL (p=0.007 and p=0.030). The odds of having two or three band defects versus one and none increased, respectively, by a factor of 1.03 (95% CI, 1.01 to 1.06) and 1.04 (95% CI, 1.01 to 1.08) per day of macular detachment. As regards the BCVA, patients with preoperative BCVA >1.7 logMAR had a 2.53 higher risk of having one band affected (95% CI, 1.25 to 5.13).

Interestingly, restoration of the CIZ and the EZ integrity was significantly correlated with the number of affected bands at

Br J Ophthalmol: first published as 10.1136/bjophthalmol-2019-314236 on 28 August 2019. Downloaded from http://bjo.bmj.com/ on September 8, 2019 at INSERM Consortia. Protected by copyright.

Table 3a Preoperative risk factors for outer retinal band defects at 6 months: bivariate logistic regression analysis

	CIZ(–)EZ(+) ELM (+) versus CIZ(+)EZ(+)ELM(+)	CIZ(–)EZ(–)ELM(+) or CIZ(–)EZ(–)ELM(–) versus CIZ(+)EZ(+)ELM(+)	CIZ(–)EZ(–)ELM(+) or CIZ(–)EZ(–)ELM(–) versus CIZ(–)EZ(+) ELM (+)	P value
Age (years)				
<63	1	1	1	0.09
≥63	1.8 (1.1 to 3.2)*	1.7 (0.8 to 3.4)	0.9 (0.5 to 1.8)	
Preoperative BCVA				0.01
≤1.7 logMAR	1	1	1	
>1.7 logMAR	2.24 (1.26 to 4.02)	2.35 (1.12 to 4.96)	1.05 (0.55 to 2.10)	
Lens status				0.05
Pseudophakic	0.8 (0.4 to 1.3)	1.9 (0.9 to 3.9)	2.4 (1.2 to 5)	
Phakic	1	1	1	
Axial length				0.81
<26 mm	1	1	1	
≥26 mm	1.3 (0.6 to 2.5)	1.2 (0.5 to 3)	1.0 (0.4 to 2.3)	
Macula-off duration				0.007
Increase in 1 day	1.01 (0.98 to 1.04)	1.04 (1.01 to 1.08)	1.03 (1.01 to 1.06)	
PVR grade				0.001
None or Grade A	1	1	1	
Grade B or C	1.2 (0.6 to 2.3)	5.6 (2 to 10.6)	3.8 (1.7 to 8.5)	
Extent of RD				0.003
≤2 quadrants	1	1	1	
>2 quadrants	1.7 (0.9 to 3)	4.0 (1.8 to 8.8)	2.4 (1.1 to 5.1)	
Number of breaks				0.9
Increase in 1 unit	1.0 (0.8 to 1.2)	0.9 (0.7 to 1.2)	1.0 (0.7 to 1.2)	
SD-OCT characteristics				0.02
SRF height				
Increase in 100 µm	1.2 (1.0 to 1.3)	1.2 (0.98 to 1.4)	1.0 (0.9 to 1.2)	
INL cavities				0.05
Present	0.76 (0.23 to 2.46)	2.78 (1.06 to 7.26)	3.67 (1.04 to 12.90)	
Absent	1	1	1	
ONL cavities				0.93
Present	0.92 (0.16 to 5.30)	1.27 (0.28 to 5.76)	1.38 (0.21 to 9.23)	
Absent	1	1	1	
ELM integrity				0.12
Intact	0.97 (0.26 to 3.64)	0.19 (0.04 to 0.95)	0.2 (0.03 to 1.24)	
Disruption	1	1	1	
Retinal surgery				0.29
SB	1	1	1	
PPV	1.0 (0.4 to 2.5)	5.2 (0.6 to 41.8)	5.0 (0.6 to 39.3)	

Table 3b Preoperative risk factors for outer retinal layer defects at 6 months: multivariate logistic regression analysis

	CIZ(–)EZ(+) ELM (+) versus CIZ(+)EZ(+)ELM(+)	CIZ(–)EZ(–)ELM(+) or CIZ(–)EZ(–)ELM(–) versus CIZ(+)EZ(+)ELM(+)	CIZ(–)EZ(–)ELM(+) or CIZ(–)EZ(–)ELM(–) vs CIZ(–)EZ(+) ELM (+)	P value
Age (years)				0.61
<63	1	1	1	
≥63	1.42 (0.70 to 2.87)*	1.12 (0.42 to 2.97)	0.79 (0.30 to 2.07)	
Preoperative BCVA				0.03
≤1.7 logMAR	1	1	1	
>1.7 logMAR	2.53 (1.25 to 5.13)	1.14 (0.40 to 3.18)	0.45 (0.17 to 1.21)	
Macula-off duration				0.007
Increase in 1 day	1.01 (0.98 to 1.04)	1.04 (1.01 to 1.08)	1.03 (1.01 to 1.06)	

(+)=intact band, (–)=band defect.
** OR (95% CI).
BCVA, best-corrected visual acuity; CIZ, cone interdigitation zone; ELM, external limiting membrane; EZ, ellipsoid zone; INL, inner nuclear layer; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; ONL, outer nuclear layer; PPV, pars plana vitrectomy; PVR, proliferative vitreoretinopathy; RD, retinal detachment; SB, scleral buckling; SD-OCT, spectral-domain optical coherence tomography; SRF, subretinal fluid.

Br J Ophthalmol: first published as 10.1136/bjophthalmol-2019-314236 on 28 August 2019. Downloaded from http://bjo.bmj.com/ on September 8, 2019 at INSERM Consortia. Protected by copyright.

Table 4 Postoperative BCVA at 6 months according to the number of affected bands within the ORL

	Subgroups at 6 months, n (%)=253				
	ELM(−); EZ(−); CIZ(−) 18 (7.1%)	ELM(+); EZ(−); CIZ(−) 26 (10.3%)	ELM(+); EZ(+); CIZ(−) 116 (45.8%)	ELM(+); EZ(+); CIZ(+) 93 (36.8%)	P value
BCVA (logMAR, mean±SD)	0.8±0.3	0.5±0.3	0.3±0.2	0.1±0.1	p<0.001*

(-) band defect, (+) intact band.
*Kruskal-Wallis test.
BCVA, best-corrected visual acuity; CIZ, cone interdigitation zone; ELM, external limiting membrane; EZ, ellipsoid zone; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; ORL, outer retinal layer.

1 month (p<0.001 and p=0.041). Eyes with combined ELM, EZ and CIZ defects at 1 month had a fivefold increased risk of not restoring the EZ compared with those that had only EZ and CIZ defects (p=0.041, 95% CI, 0.0 to 0.9). Similarly, the probability of restoring the CIZ was 5.9-fold higher in eyes with an isolated CIZ defect at 1 month compared with those that had EZ, ELM and CIZ defects (p<0.001, 95% CI, 2.3 to 14.8). These results suggest that ELM integrity is a significant factor to consider in predicting the chances of subsequent EZ and CIZ recovery.

Functional outcomes and correlation between ORL integrity and final visual acuity

The mean BCVA significantly improved through the 6-month follow-up from 0.5±0.3 logMAR at 1 month to 0.3±0.3 logMAR at 6 months (p<0.001). At 6 months, visual acuity was strongly associated with the number of affected bands within the ORL (p<0001) (table 4).

DISCUSSION

Despite successful retinal reattachment, visual outcomes may still be disappointing in eyes that have suffered from macula-off RRD. With the introduction of SD-OCT, many authors have shown that damage to the outer photoreceptor layers represents a major cause of poor vision following macula-off RRD.[7–11] However, to the best of our knowledge, no study has focused on factors that might affect their integrity.

In this study, we sought to determine the prevalence of ORL damage after successful macula-off RRD surgery and potential preoperative risk factors.

CIZ, EZ and ELM defects were, respectively, found in 93.4%, 47.2% and 30.2% of cases at 1 month and in 63.2%, 17.4% and 7.1% of cases at 6 months. These findings are concordant with those of previous studies which reported disruption of the CIZ, the EZ and the ELM in, respectively, 98.9%, 37.2% to 77.6% and 10.0% to 38.9% of cases at 1 month and in 45.6% to 65.0%, 13.9% to 70.0% and 5.6% to 55.0% of cases at 6 months.[7–12] Nonetheless, it is very difficult to make comparisons across studies given the wide variations in terms of design, sample size and preoperative characteristics of RRD.

In the bivariate analysis, preoperative BCVA, extent of RRD, PVR grade, macula-off duration and height of macular detachment were significantly associated with the number of defects within the ORL. This is not surprising as all these factors have already been related to visual recovery after macula-off RRD surgery.[11 19–22] However, after adjusting for influential variables and collinearity, two factors—macula-off duration and preoperative BCVA—were independently associated with ORL damage. It should be noted that preoperative SD-OCT findings were not included in the multivariate model, which has certainly influenced the result regarding BCVA. Indeed, preoperative BCVA has already been associated with the height of retinal detachment and retinal microstructures.[11 23] Therefore, we assume that duration of macular detachment is the main factor influencing ORL integrity. We found that the odds of having several affected bands substantially increased with the duration of RRD. This result confirms Joe *et al*'s study, in which shorter delays to surgery were associated with better recovery of EZ and ELM.[23] Similarly, Narala *et al* demonstrated that photoreceptor volume was positively correlated to time to surgical repair, while Saleh *et al*, in an adaptive optics imaging study, showed a significant correlation between cone density and duration of RRD.[15 24]

These findings are in line with those of experimental studies. Indeed, animal models have shown that RD causes photoreceptor cell death by apoptosis and that apoptosis occurs within hours, peaks at 2 to 3 days, and drops to a low level 7 days after RD induction.[4 5] This time course may also explain the impact of macula-off duration on visual outcomes. Most initial studies defined 7 days as a cut-off after which final visual acuity was not affected by further delay of surgery.[25–27] However, two recent studies have reported that eyes treated within 3 days of macular detachment achieve better visual acuity than those with longer time lag.[28 29] More recently, Greven *et al* have indicated that even within the first 3 days, the duration of macular detachment affects the long-term visual outcomes.[30] Taken together, these results emphasise the importance of early surgical repair of macula-off RRD.

After successful reattachment, many SD-OCT reports have provided evidence suggesting the photoreceptor's ability to recover over time.[7 12–15] Consistent with previous studies, prevalence of outer retinal band defects substantially decreased from 1 month to 6 months after surgery in this series. Interestingly, we found that restoration of the CIZ and the EZ was strongly associated with the number of affected bands within the photoreceptor layers at 1 month. Eyes with intact ELM had greater chances of recovering their EZ and CIZ compared with those with initial ELM defect. Similarly, eyes with intact ELM and EZ were more likely to completely recover than those with ELM, EZ and CIZ defects. These results are consistent with those of prior reports, which found that photoreceptor recovery depended on the integrity of the ELM.[15 16 31–33] Indeed, ELM is located at the boundary between the cell bodies and the inner segments of the photoreceptors and comprises clusters of junctional complexes and microvilli between the Müller cells and the photoreceptors.[34] The presence of ELM defect may therefore indicate damage or loss of both cell types, which may compromise the regeneration process.[10 11 16 32]

Finally and importantly, we assessed the correlation between ORL integrity and visual acuity. BCVA improved significantly through the study period, along with photoreceptor recovery. At 6 months, it was strongly associated with the number of affected bands within the ORL. This is consistent with the studies by Wakayabashi *et al* and Lai *et al*, which revealed that combined ELM and EZ and combined ELM, EZ and CIZ disruptions resulted in poorer visual outcomes.[9 10] Overall, this finding,

Br J Ophthalmol: first published as 10.1136/bjophthalmol-2019-314236 on 28 August 2019. Downloaded from http://bjo.bmj.com/ on September 8, 2019 at INSERM Consortia. Protected by copyright.

in conjunction with the correlation between ORL damage and duration of macular detachment, further confirms the importance of considering early surgery in patients with macula-off RRD.

We acknowledge several limitations to the present study, mainly due to its retrospective design. Preoperative SD-OCT images were not available in all patients and we were not able to enter these data into the multivariate regression model, especially the height of RD. Moreover, alterations of the outer retinal bands were assessed only on a qualitative basis. Decreased band reflectivity due to fragmentation or thinning of the band itself may indeed occur in eyes without any abnormalities.[35] Although we excluded patients with decreased band reflectivity in the fellow eye, it is possible that some of the alterations observed in the eyes studied were the result of artefacts. Finally, another factor that may have affected our outcomes is the difficulty in accurately determining the duration of macular detachment. Even though this is a highly subjective variable, the onset of central vision loss that we used as a marker for foveal detachment is often well identified by the patients in recent cases of RRD.

In conclusion, prevalence of outer retinal band defects substantially decreased through the study period, confirming the ability of photoreceptors to recover over time. However, shorter interval to surgery and better visual outcomes were significantly associated with fewer defects within the ORL at 6 months. These findings suggest that earlier surgery may limit RRD-associated photoreceptor degeneration and improve the patient's visual prognosis.

Contributors Substantial contributions to conception and design: LM, JBC, HR, CB and JPB; acquisition of data: LM and JBC; writing the statistical analysis plan: HR and CB; analysis and interpretation of data: LM, JBC, HR, CB and BL; drafting the article: LM and JBC; revising it critically for important intellectual content: JPB, KAD and FS; and final approval of the version to be published: all authors.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics committee of the French Society of Ophthalmology.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

REFERENCES

1 Rowe JA, Erie JC, Baratz KH, *et al*. Retinal detachment in Olmsted County, Minnesota, 1976 through 1995. *Ophthalmology* 1999;106:154–9.
2 Koch KR, Hermann MM, Kirchhof B, *et al*. Success rates of retinal detachment surgery: routine versus emergency setting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1731–6.
3 Cleary PE, Leaver PK. Macular abnormalities in the reattached retina. *Br J Ophthalmol* 1978;62:595–603.
4 Lewis GP, Charteris DG, Sethi CS, *et al*. Animal models of retinal detachment and reattachment: identifying cellular events that may affect visual recovery. *Eye* 2002;16:375–87.
5 Cook B, Lewis GP, Fisher SK, *et al*. Apoptotic photoreceptor degeneration in experimental retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:990–6.
6 Arroyo JG, Yang L, Bula D, *et al*. Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2005;139:605–10.
7 Shimoda Y, Sano M, Hashimoto H, *et al*. Restoration of photoreceptor outer segment after vitrectomy for retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2010;149:284–90.
8 Gharbiya M, Grandinetti F, Scavella V, *et al*. Correlation between spectral-domain optical coherence tomography findings and visual outcome after primary rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina* 2012;32:43–53.10.1097/IAE.0b013e3182180114
9 Lai WW, Leung GYO, Chan CWS, *et al*. Simultaneous spectral domain OCT and fundus autofluorescence imaging of the macula and microperimetric correspondence after successful repair of rhegmatogenous retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 2010;94:311–8.
10 Wakabayashi T, Oshima Y, Fujimoto H, *et al*. Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:519–28.
11 Park DH, Choi KS, Sun HJ, *et al*. Factors associated with visual outcome after macula-off rhegmatogenous retinal detachment surgery. *Retina* 2018;38:137–47.
12 dell'Omo R, Viggiano D, Giorgio D, *et al*. Restoration of foveal thickness and architecture after macula-off retinal detachment repair. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1040–50.
13 Kobayashi M, Iwase T, Yamamoto K, *et al*. Association between photoreceptor regeneration and visual acuity following surgery for rhegmatogenous retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:889–98.
14 Terauchi G, Shinoda K, Matsumoto CS, *et al*. Recovery of photoreceptor inner and outer segment layer thickness after reattachment of rhegmatogenous retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1323–7.
15 Narala R, Scarinci F, Shaarawy A, *et al*. Longitudinal quantitative evaluation of photoreceptor volume following repair of macula-off retinal detachment. *Retina* 2016;36:1432–8.
16 Romano MR, Vinciguerra P, Radice P, *et al*. Outer retinal layers. *Ophthalmology* 2011;118:1006–1006.e2.
17 Machemer R, Aaberg Tm, Freeman HM, *et al*. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:159–65.
18 Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, *et al*. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2014;121:1572–8.
19 Tani P, Robertson DM, Langworthy A. Prognosis for central vision and anatomic reattachment in rhegmatogenous retinal detachment with macula detached. *Am J Ophthalmol* 1981;92:611–20.
20 McPherson AR, O'Malley RE, Butner RW, *et al*. Visual acuity after surgery for retinal detachment with macular involvement. *Ann Ophthalmol* 1982;14:639–45.
21 Grizzard WS, Hilton GF, Hammer ME, *et al*. A multivariate analysis of anatomic success of retinal detachments treated with scleral buckling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:1–7.
22 Lecleire-Collet A, Muraine M, Menard J-F, *et al*. Predictive visual outcome after macula-off retinal detachment surgery using optical coherence tomography. *Retina* 2005;25:44–53.
23 Joe SG, Kim YJ, Chae JB, *et al*. Structural recovery of the detached macula after retinal detachment repair as assessed by optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2013;27:178–85.
24 Saleh M, Debellemanière G, Meillat M, *et al*. Quantification of cone loss after surgery for retinal detachment involving the macula using adaptive optics. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1343–8.
25 Ross WH, Kozy DW. Visual recovery in macula-off rhegmatogenous retinal detachments. *Ophthalmology* 1998;105:2149–53.
26 Kim JD, Pham HH, Lai MM, *et al*. Effect of symptom duration on outcomes following vitrectomy repair of primary macula-off retinal detachments. *Retina* 2013;33:1931–7.
27 Hassan TS, Sarrafizadeh R, Ruby AJ, *et al*. The effect of duration of macular detachment on results after the scleral buckle repair of primary, macula-off retinal detachments. *Ophthalmology* 2002;109:146–52.
28 Frings A, Markau N, Katz T, *et al*. Visual recovery after retinal detachment with macula-off: is surgery within the first 72 h better than after? *Br J Ophthalmol* 2016;100:1466–9.
29 van Bussel EM, van der Valk R, Bijlsma WR, *et al*. Impact of duration of macula-off retinal detachment on visual outcome: a systematic review and meta-analysis of literature. *Retina* 2014;34:1917–25.
30 Greven MA, Leng T, Silva RA, *et al*. Reductions in final visual acuity occur even within the first 3 days after a macula-off retinal detachment. *Br J Ophthalmol*. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313191. [Epub ahead of print: 1 Dec 2018].
31 Matsui A, Toshida H, Honda R, *et al*. Preoperative and postoperative optical coherence tomography findings in patients with rhegmatogenous retinal detachment involving the macular region. *ISRN Ophthalmology* 2013;2013:1–6.
32 Rashid S, Pilli S, Chin EK, *et al*. Five-Year follow-up of macular morphologic changes after rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina* 2013;33:2049–58.
33 Kawashima H, Mizukawa K, Watanabe I, *et al*. Evaluation of recovery process of photoreceptor outer segment after retinal detachment repair]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2011;115:374–81.
34 Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular characterization of OCT and outer retinal bands using specific immunohistochemistry markers and clinical implications. *Ophthalmology* 2018;125:407–22.
35 Rii T, Itoh Y, Inoue M, *et al*. Foveal cone outer segment tips line and disruption artifacts in spectral-domain optical coherence tomographic images of normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2012;153:524–9.

Br J Ophthalmol: first published as 10.1136/bjophthalmol-2019-314236 on 28 August 2019. Downloaded from http://bjo.bmj.com/ on September 8, 2019 at INSERM Consortia. Protected by copyright.

Acta Ophthalmologica

Acta Ophthalmologica 2017

Validity of aqueous flare measurement in predicting proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment

Jean-Baptiste Conart, Soydan Kurun, François Ameloot, Fanny Tréchot, Bertrand Leroy and Jean-Paul Berrod

Department of Ophthalmology, Nancy University Hospital, Nancy, France

ABSTRACT.

Purpose: **To investigate aqueous flare as a preoperative predictor for later proliferative vitreoretinopathy (PVR) development in patients with rhegmatogenous retinal detachment (RD) and to determine the validity of this measurement in patients at low clinical risk for postoperative PVR.**

Methods: **This study included 100 eyes of 100 patients who underwent surgery for primary RD. Aqueous flare was determined preoperatively with a laser flare-cell meter (Kowa FM-500, Kowa Company Ltd, Tokyo, Japan). Patients were followed for at least 6 months postoperatively. Failures related to PVR were recorded for statistical analysis.**

Results: **Twenty eyes (20%) developed PVR postoperatively. Preoperative flare values in these eyes were significantly higher than in eyes with no redetachment (48.12 ± 61.24 versus 17.74 ± 29.63 photon counts per millisecond (pc/ms), p = 0.002). The odds ratio for PVR development with flare values >15 pc/ms was 12.3 (p < 0.0001, 95% confidence interval, 3.54–42.59). Of 54 eyes at low clinical risk for postoperative PVR, five developed PVR postoperatively. Flare values were significantly higher in these eyes (25.30 ± 7.10 pc/ms) than in eyes with no redetachment (12.44 ± 10.16 pc/ms, p = 0.008). Using logistic regression, the odds ratio of PVR redetachment risk increased by the factor 1.078 per 1 pc/ms of flare value (95% CI, 1.01–1.15).**

Conclusion: **Preoperative aqueous flare is a strong predictive factor for PVR redetachment. The laser flare-cell meter provides a fast and safe tool to accurately identify patients at risk for postoperative PVR, especially when clinical examination did not predict this risk.**

Key words: aqueous flare – laser flare-cell meter – proliferative vitreoretinopathy – retinal detachment

Acta Ophthalmol. 2017: 95: e278–e283

© 2016 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.13254

Introduction

Rhegmatogenous retinal detachment (RD) is a sight-threatening condition with an annual incidence of approximately 10 per 100 000 people (Mitry et al. 2010). Despite tremendous advances in vitreoretinal surgery and management of RD over the last few decades, proliferative vitreoretinopathy (PVR) is still the most common cause of failure after RD repair, occurring in 5–10% of cases (Charteris 1995; Pastor 1998). The process of PVR is complex and has many similarities to a wound-healing response characterized by a breakdown of the blood–retinal barrier with an influx of proteins into the vitreous and the anterior chamber leading to cellular proliferation, migration and extracellular matrix production that contribute to the formation of epiretinal and subretinal membranes (Charteris 1995; Pastor 1998; Pastor et al. 2002).

Currently, the most widely used means for identifying patients at risk of postoperative PVR remains fundus examination looking for clinical risk factors such as pre-existing uveitis, poor visual acuity, aphakia, vitreous haemorrhage, PVR at presentation, large and multiple retinal breaks, choroidal detachment, long RD duration and extensive RD (Bonnet 1994; Girard et al. 1994; Pastor 1998; Kon et al. 2000; Pastor et al. 2002; Tseng et al. 2004; Wickham et al. 2011). However, this screening method is subjective and cannot be properly quantified.

In addition, many studies have investigated other means to predict the risk of relapse by PVR. Thus, elevated levels of interleukin (IL)-6, IL-8, monocyte chemo-attractant protein (MCP)-1 and transforming growth factor (TGF)-β1 in aqueous humour as well as high protein, soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 or matrix metalloproteinase levels in the vitreous may be additional factors for detecting patients at risk (Kon et al. 1998; Limb & Chignell 1999; Hoerster

et al. 2013). Nevertheless, these measurements require samples and laboratory analysis and are therefore difficult to apply in clinical practice.

In contrast, quantification of aqueous flare in the anterior chamber with a laser flare-cell meter provides a fast and safe means to measure aqueous protein concentration and to assess the breakdown of the blood–retinal barrier in RD (Kuchle et al. 1993, 1994, 1995; Amann & Nguyen 1997). Recently, Schroder et al. (2012) found that this breakdown, as determined by aqueous flare, serves as a strong preoperative predictor for PVR redetachment with a 16-fold increased risk in eyes with a flare value exceeding 15 photon counts per millisecond.

In this study, we aimed to confirm that preoperative aqueous flare was a predictive factor for later PVR development in patients with primary rhegmatogenous RD and to evaluate the validity of this measurement in patients at low risk for postoperative PVR.

Patients and Methods

One hundred and forty-five consecutive patients operated on for primary rhegmatogenous retinal detachment (RD) between February and May 2013 by two experienced surgeons at Nancy University Hospital were enrolled in this study. All patients had complete information about the risks and benefits of the surgical procedure and gave their written consent before surgery. Retrospective review of patients' records was approved by the Ethics Committee of the French Society of Ophthalmology. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Exclusion criteria included a history of vitreoretinal surgery, traumatic RD, proliferative diabetic retinopathy, diabetic macular oedema, neovascular age-related macular degeneration and retinal vein occlusion. Patients were also excluded from the study if they had active uveitis or pseudoexfoliation syndrome that might influence aqueous flare values (Kuchle et al. 1994).

All patients underwent a detailed ophthalmologic examination including best-corrected visual acuity (BCVA) measured with projected-light Snellen charts, axial length measurement using IoLMaster (Carl Zeiss), biomicroscopy with anterior segment evaluation and careful fundus and peripheral retina examination. An Amsler-Dubois scheme was systematically established for each patient, specifying the extent of the RD, number, type and location of retinal breaks, existence of vitreous haemorrhage, macular involvement and preoperative PVR grading according to Machemer et al. (1991). Aqueous flare was measured with the Kowa FM-500 Laser Flare-Cell Meter (version 1.0; Kowa Company Ltd, Tokyo, Japan) 30 min after the instillation of 0.5% tropicamide and 5% phenylephrine hydrochloride. Ten measurements were taken and averaged from each affected eye and the contralateral normal eye. Measurements with artefacts were excluded. Flare values were expressed as photon counts per millisecond (pc/ms).

All patients underwent either scleral buckling or three-port pars plana vitrectomy with gas or silicon oil tamponade according to the surgeon's preferences based on clinical criteria, including location, size and number of retinal breaks, extent of RD, existence of preoperative PVR or vitreous haemorrhage. After surgery, complete retinal attachment was achieved in all cases.

Patients were systematically examined the day after surgery and then at 1 and at least 6 months postoperatively.

Baseline characteristics

Pre- and intraoperative data included patient age and sex, the eye affected, axial length, BCVA, lens status, extent of RD, macular involvement, existence of vitreous haemorrhage, size and type of retinal breaks, preoperative PVR grades, aqueous flare values and type of surgery. We also collected the primary retinal reattachment rate and causes of failure. Only failures related to grade B or C PVR development were recorded for statistical analysis.

Outcomes

The primary end-point was preoperative aqueous flare values in eyes with later PVR redetachment. A threshold value of 15 pc/ms was considered for statistical analysis according to Schroder et al.'s findings (2012). We also investigated the possible clinical risk factors for postoperative PVR and factors related to changes in aqueous flare intensity. We finally analysed the validity of aqueous flare measurement to predict later PVR in patients at low risk for PVR redetachment (i.e. without grade B or C PVR and vitreous haemorrhage at presentation), as defined by Asaria et al. (2001).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using MINITAB 16 software® (State College, PA, USA). Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation, and categorical variables were expressed as numbers and percentages. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare preoperative flare values between the eyes with RD and the contralateral normal eyes. Univariate analysis was carried out to identify possible risk factors for postoperative PVR. Differences in continuous values and categorical variables were assessed for statistical significance using the Mann–Whitney *U*- or *t*-test and the Fisher's exact or chi-square test, respectively. The relationship between preoperative flare values and clinical data was analysed using the Pearson correlation test and one-way analysis of variance (ANOVA) when appropriate. Finally, logistic regression was applied to study the relationship between preoperative flare values and PVR redetachment. The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

One hundred eyes of 100 patients were eligible for this study. Forty-five eyes of 45 patients were excluded because they had previous vitreoretinal surgery for RD repair, proliferative diabetic retinopathy, exudative age-related macular degeneration or pseudoexfoliation syndrome.

Baseline characteristics

The patients' baseline characteristics are given in Table 1. Of the 100 patients, 55 (55%) were male and 45 (45%) were female, with a mean age of 59.49 ± 12.93 years. The mean preoperative BCVA was 0.57 ± 0.48 logMAR. Fifty-three eyes (53%) were phakic and 47 (47%) pseudophakic, and none of the eyes was aphakic.

The mean extent of RD was 1.99 ± 0.83 quadrants with a macular

Table 1. Baseline characteristics of patients who underwent surgery for rhegmatogenous retinal detachment.

	Eyes with retinal detachment, $n = 100$	Healthy contralateral eyes, $n = 100$	p-value
Age, years (mean ± SD)	59.49 ± 12.93	–	–
Female, *n* (%)	45 (45)		
Right eye, *n* (%)	47 (47)	–	–
Axial length, mm (mean ± SD)	25.26 ± 2.12	–	–
Preoperative BCVA, LogMAR (mean ± SD)	0.57 ± 0.48	–	–
Lens status			
Phakic eyes, *n* (%)	53 (53)	–	–
Pseudophakic eyes, *n* (%)	47 (47)	–	–
Extent of RD, quadrant (mean ± SD)	1.99 ± 0.83	–	–
Macular status			
Macula on, *n* (%)	45 (45)	–	–
Macula off, *n* (%)	55 (55)	–	–
Vitreous haemorrhage			
Present, *n* (%)	8 (8)	–	–
Absent, *n* (%)	92 (92)	–	–
Type of retinal breaks			
Atrophic round holes/dialysis, *n* (%)	12 (12)	–	–
Horseshoe tears, *n* (%)	88 (88)	–	–
Size of breaks			
Area <3 optic discs, *n* (%)	89 (89)	–	–
Area >3 optic discs, *n* (%)	11 (11)	–	–
Preoperative PVR			
None, *n* (%)	48 (48)	–	–
Grade A, *n* (%)	14 (14)	–	–
Grade B, *n* (%)	18 (18)	–	–
Grade C, *n* (%)	20 (20)	–	–
Preoperative aqueous flare values, pc/ms (mean ± SD)	25.83 ± 42.98	6.42 ± 3.85	<0.0001*
Type of surgery			
Scleral buckling, *n* (%)	20 (20)	–	–
Pars plana vitrectomy, *n* (%)	80 (80)	–	–
Primary success rate, *n* (%)	76 (76)	–	–
PVR redetachment, *n* (%)	20 (20)	–	–

*Wilcoxon signed-rank test.

BCVA = best-corrected visual acuity, LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution, RD = retinal detachment, PVR = proliferative vitreoretinopathy, pc/ms = photon counts per millisecond, SD = standard deviation.

involvement in 55% of cases. No PVR was seen prior to surgery in 48 eyes (48%), whereas 14 eyes (14%) presented with grade A PVR, 18 (18%) with grade B PVR and 20 (20%) with grade C PVR.

Preoperative flare values were significantly higher in eyes with RD (25.83 ± 42.98 pc/ms) than in the contralateral normal eyes (6.42 ± 3.85 pc/ms, $p < 0.0001$, Wilcoxon signed-rank test). The primary anatomic success rate was 76% (76/100 eyes). Twenty (20%) eyes developed grade B or C PVR redetachment with a mean time of 36.6 ± 20.8 days.

Outcomes

Flare and PVR redetachment

Preoperative flare values were significantly higher in eyes with later PVR (48.12 ± 61.24pc/ms) than in eyes with no redetachment (17.74 ± 29.63 pc/ms, $p = 0.002$, 95% confidence interval (CI), 11.33–49.44, Mann–Whitney *U*-test). Seventeen of 20 (85%) eyes with later PVR had a flare value >15 pc/ms, whereas 17 of 41 (41%) eyes with a flare value >15 pc/ms developed PVR postoperatively. Consequently, the laser flare-cell meter had 85% sensitivity, 68% specificity and a 41% positive predictive value in predicting later PVR with a cut-off value at 15 pc/ms. The odds ratio for PVR redetachment with flare values >15 pc/ms was 12.3 ($p < 0.0001$, 95% CI, 3.54–42.59). The odds ratios were calculated for increasing flare values. For flare values >18 pc/ms, the risk of postoperative PVR was increased 14-fold ($p < 0.0001$, 95% CI, 4.1–47.1).

Clinical data and PVR redetachment

The possible risk factors for postoperative PVR, as determined by univariate analysis, are shown in Table 2. In addition to preoperative aqueous flare, univariate analysis showed evidence of an association between PVR redetachment and poor visual acuity ($p = 0.002$, Mann–Whitney *U*-test), vitreous haemorrhage ($p = 0.016$, Fisher's exact test) and preoperative PVR ($p = 0.027$, chi-square test).

Flare and clinical data

Vitreous haemorrhage and PVR at presentation were significantly correlated with aqueous flare values ($p = 0.024$, 95% CI, 4.73–66.30 and $p = 0.003$, 95% CI, −43.05 to −9.32, ANOVA). Likewise, flare values increased with larger RD ($r = 0.250$, $p = 0.012$, Pearson correlation test) and poorer visual acuity ($r = 0.249$, $p = 0.013$, Pearson correlation test). Other factors such as age, axial length, lens status and macular involvement were not significantly associated with aqueous flare values.

Patients at low clinical risk for postoperative PVR

We identified from this cohort 54 (54%) eyes without grade B or C PVR or vitreous haemorrhage at presentation. In this subgroup, univariate analysis only identified preoperative aqueous flare (>15 pc/ms) as a risk factor for postoperative PVR ($p = 0.001$, Fisher's exact test). Preoperative flare values were 13.63 ± 10.56 pc/ms in this subgroup ($n = 54$), compared with 25.83 ± 42.98 pc/ms in the overall cohort ($p = 0.042$, Mann–Whitney *U*-test); this difference was significant. Five of 54 (9%) eyes developed PVR postoperatively. Flare values were significantly higher in these eyes (25.30 ± 7.10 pc/ms) than in eyes with no redetachment (12.44 ± 10.16 pc/ms, $p = 0.008$, Mann–Whitney *U*-test). Four of five (80%) eyes with later PVR had a flare value >18 pc/ms. Of the ten eyes with a flare value >18 pc/ms, four (40%) developed PVR postoperatively. With a cut-off value at 18 pc/ms, the laser flare-cell meter had 80% sensitivity, 88% specificity and a 40% positive predictive value in predicting PVR. The odds ratio for PVR redetachment with flare values >18 pc/ms was 28.7 ($p = 0.003$, 95% CI, 2.7–301.2). The odds ratios were calculated for increasing flare values. The odds

Table 2. Univariate analysis of possible risk factors for postoperative proliferative vitreoretinopathy.

	Eyes with PVR redetachment, n = 20	Eyes with no redetachment, n = 76	p-value
Age, years (mean ± SD)	60.20 ± 14.43	58.14 ± 12.60	0.526*
Axial length, mm (mean ± SD)	25.41 ± 1.98	25.26 ± 2.19	0.774*
Preoperative BCVA, LogMAR (mean ± SD)	0.81 ± 0.50	0.48 ± 0.39	0.002†
Lens status			
Phakic eyes, n (%)	7	44	0.068‡
Pseudophakic eyes, n (%)	13	32	
Extent of RD, quadrant (mean ± SD)	2.25 ± 0.97	1.92 ± 0.81	0.125*
Macular status			
Macula on, n (%)	7	36	0.322‡
Macula off, n (%)	13	40	
Vitreous haemorrhage			
Present, n (%)	4	2	0.016§
Absent, n (%)	16	74	
Type of retinal breaks			
Atrophic round holes/dialysis, n (%)	2	8	1.000§
Horseshoe tears, n (%)	18	68	
Size of breaks			
Area <3 optic discs, n (%)	18	69	1.000§
Area >3 optic discs, n (%)	2	7	
Preoperative PVR			
0 or grade A, n (%)	8	51	0.027‡
Grade B or C, n (%)	12	25	
Type of surgery			
Scleral buckling, n (%)	2	17	0.345§
Pars plana vitrectomy, n (%)	18	59	
Preoperative aqueous flare values, pc/ms (mean ± SD)	48.12 ± 61.24	17.74 ± 29.63	0.002†

BCVA = best-corrected visual acuity, LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution, RD = retinal detachment, PVR = proliferative vitreoretinopathy, pc/ms = photon counts per millisecond, SD = standard deviation.
*Student's t-test.
†Mann–Whitney U-test.
‡Chi-square test.
§Fisher's exact test.

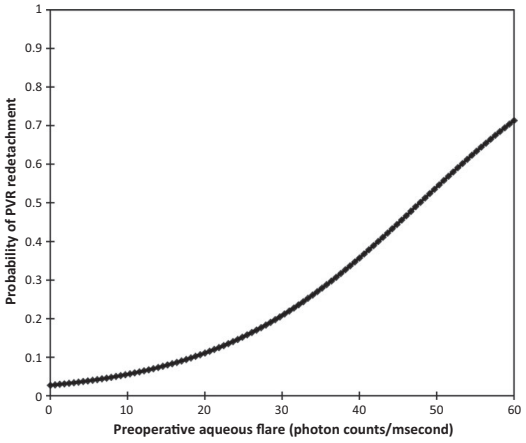

Fig. 1. Graph showing the probability of postoperative proliferative vitreoretinopathy according to preoperative aqueous flare in univariate logistic regression (odds ratio = 1.078, 95% confidence interval, 1.01–1.15).

ratio of PVR development risk increased by the factor 1.078 per 1 pc/ms of flare value (95% CI, 1.01–1.15). Figure 1 shows the probability of PVR redetachment predicted by the logistic regression model. For a flare value of 15 pc/ms, 50 pc/ms and 70 pc/ms, the PVR redetachment risk was 11%, 50% and 76%, respectively. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.914 (Fig. 2).

Discussion

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) remains the main obstacle to successful RD repair, accounting for up to 75% of all primary surgical failures (Pastor 1998). Several attempts have been made to identify patients at risk of postoperative PVR based mainly on clinical characteristics. Some algorithms have been developed to estimate this risk but none of them was reliable enough for routine clinical use (Kon et al. 2000; Asaria et al. 2001; Sala-Puigdollers et al. 2013). In this study, we found that preoperative aqueous flare was a strong predictive factor for later PVR development in patients with rhegmatogenous RD, confirming Schroder et al.'s findings (2012). When considering a cut-off value at 15 pc/ms, the laser flare-cell meter had 85% sensitivity, 68% specificity and a 41% positive predictive value in predicting later PVR. In their study investigating various cytokines in aqueous humour in relation to aqueous flare and postoperative PVR, Hoerster et al. (2013) demonstrated the same test validity with 80% sensitivity, 79% specificity and a 40% positive predictive value. For a flare value >15 pc/ms, the risk of PVR redetachment was increased by approximately 12-fold in this cohort while Schroder et al. (2012) and Hoerster et al. (2013) found a 16- and 30-fold increased risk, respectively.

Many studies have identified clinical risk factors for PVR including preexisting uveitis, poor visual acuity, aphakia, vitreous haemorrhage, PVR at presentation, large and multiple retinal breaks, choroidal detachment, long RD duration and extensive RD (Bonnet 1994; Girard et al. 1994; Pastor 1998; Kon et al. 2000; Pastor et al. 2002; Tseng et al. 2004; Wickham et al. 2011). In this cohort, we found that poor visual acuity, vitreous haemorrhage and preoperative PVR were

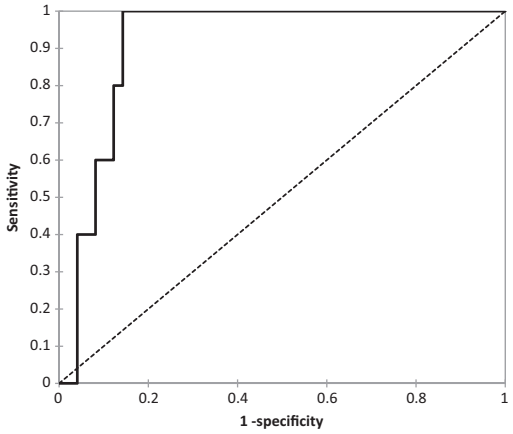

Fig. 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve obtained for preoperative aqueous flare as a predictor of postoperative proliferative vitreoretinopathy. The area under the ROC curve is 0.914.

significantly associated with PVR development. However, as aqueous flare was correlated with several clinical factors, we only considered a few factors in a univariate approach, whereas other studies often used multivariate analysis. Furthermore, the results of these studies are often contradictory, and this discrepancy is partly due to the difficulty in clearly distinguishing between preoperative and postoperative PVR and to the use of quantitative methods of statistical analysis, as Girard et al. suggested (1994).

Although extent of RD was not identified as a significant risk factor for PVR, in contrast to many other studies, we observed a relationship between flare values and extent of RD. Flare values were found to increase with larger RD, consistent with previous studies' findings (Oshika1990; Hoshi et al. 2012; Schroder et al. 2012). This may be the consequence of the amount of blood–retinal barrier disruption. Indeed, large RD cause greater breakdown of this barrier, which is correlated with and determined by aqueous flare (Ando et al. 1994; Amann & Nguyen 1997). Flare values were therefore significantly higher in eyes with RD compared with the contralateral normal eyes.

We also demonstrated that flare values were associated with the presence of vitreous haemorrhage and preoperative PVR, two generally recognized risk factors for later PVR (Bonnet 1994; Girard et al. 1994; Pastor 1998; Kon et al. 2000; Pastor et al. 2002; Tseng et al. 2004; Wickham et al. 2011). Proliferative vitreoretinopathy is thought to be the result of an interaction between retinal pigment epithelial (RPE) cells and serum components entering the vitreous cavity after the breakdown of the blood–retinal barrier (Pastor et al. 2002; Tseng et al. 2004). Serum components are indeed important factors for RPE cell migration, differentiation and proliferation, consequently leading to epiretinal and subretinal membrane formation (Pastor et al. 2002; Tseng et al. 2004). Moreover, in their prospective study, Kon et al. (2000) found that a high vitreous protein level was a significant independent risk factor for PVR development. Elevated vitreous serum concentration in eyes with initial PVR or vitreous haemorrhage may therefore explain this relationship as aqueous flare values reflect aqueous protein concentration (Kuchle et al. 1993, 1994, 1995).

Finally, we observed that flare values increased with lower visual acuity, which has also been identified as a risk factor for PVR (Tseng et al. 2004; Wickham et al. 2011). Other factors such as advanced age, macular-off RD and pseudophakia were identified as clinical factors responsible for increases in the aqueous flare values in eyes with RD (Oshika1990; Hoshi et al. 2012; Schroder et al. 2012). However, some of these findings are contradictory. In our study, none of these factors was significantly correlated with flare values.

One of the study's major findings is that the laser flare-cell meter can predict the risk of PVR development in eyes at low clinical risk for postoperative PVR. Preoperative aqueous flare was indeed the only predictive factor identified in this subgroup. As expected, flare values were significantly lower than in the overall cohort ($p = 0.042$, Mann–Whitney *U*-test). Nonetheless, eyes with later PVR redetachment had higher flare values than eyes with no redetachment ($p = 0.008$, Mann–Whitney *U*-test). When considering a cut-off value of 18 pc/ms, the laser flare-cell meter had 80% sensitivity, 88% specificity and a 40% positive predictive value in predicting postoperative PVR. Consequently, aqueous flare measurement appears to be adequate to predict the risk of developing PVR without considering other factors.

In summary, this study confirms that preoperative aqueous flare is a major predictive factor for PVR redetachment. The laser flare-cell meter provides a safe and fast tool to accurately identify patients at risk for postoperative PVR, especially when clinical examination has not predicted this risk. It can potentially allow surgeons to tailor their management to the individual patient and can be used in future research focusing on PVR prevention.

References

Amann T, Nguyen NX & Kuchle M (1997): [Tyndallometry and cell count in the anterior chamber in retinal detachment]. Klin Monbl Augenheilkd **210**: 43–47.

Ando N, Sen HA, Berkowitz BA, Wilson CA & de Juan E Jr (1994): Localization and quantitation of blood-retinal barrier breakdown in experimental proliferative vitreoretinopathy. Arch Ophthalmol **112**: 117–122.

Asaria RH, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Luthert PJ, Khaw PT & Aylward GW (2001): How to predict proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. Ophthalmology **108**: 1184–1186.

Bonnet M (1994): [Clinical risk factors of vitreoretinal proliferations in rhegmatogenous retinal detachment]. J Fr Ophtalmol **17**: 530–540.

Charteris DG (1995): Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. Br J Ophthalmol **79**: 953–960.

Girard P, Mimoun G, Karpouzas I & Montefiore G (1994): Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. Retina **14**: 417–424.

Hoerster R, Hermann MM, Rosentreter A, Muether PS, Kirchhof B & Fauser S (2013): Profibrotic cytokines in aqueous humour correlate with aqueous flare in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Br J Ophthalmol **97**: 450–453.

Hoshi S, Okamoto F, Hasegawa Y, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T & Oshika T (2012): Time course of changes in aqueous flare intensity after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. Retina **32**: 1862–1867.

Kon CH, Occleston NL, Charteris D, Daniels J, Aylward GW & Khaw PT (1998): A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sc **39**: 1524–1529.

Kon CH, Asaria RH, Occleston NL, Khaw PT & Aylward GW (2000): Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. Br J Ophthalmol **84**: 506–511.

Kuchle M, Hannappel E, Nguyen NX, Ho ST, Beck W & Naumann GO (1993): [Correlation between tyndallometry with the "laser flare cell meter" in vivo and biochemical protein determination in human aqueous humor]. Klin MonblAugenheilkd **202**: 14–18.

Kuchle M, Nguyen NX, Hannappel E, Beck W, Ho ST & Naumann GO (1994): [Tyndallometry with the laser flare cell meter and biochemical protein determination in the aqueous humor of eyes with pseudoexfoliation syndrome]. Ophthalmologe **9**: 578–584.

Kuchle M, Nguyen NX, Hannappel E & Naumann GO (1995): The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmic Res **27**: 136–142.

Limb GA & Chignell AH (1999): Vitreous levels of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) as a risk indicator of proliferative vitreoretinopathy. Br J Ophthalmol **83**: 953–956.

Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS & Michels RM (1991): An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol **112**: 159–165.

Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H & Singh J (2010): The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. Br J Ophthalmol **94**: 678–684.

Oshika T (1990): Aqueous protein concentration in rhegmatogenous retinal detachment. Jpn J Ophthalmol **34**: 63–71.

Pastor JC (1998): Proliferative vitreoretinopathy: an overview. SurvOphthalmol **43**: 3–18.

Pastor JC, de la Rua ER & Martin F (2002): Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. ProgRetin Eye Res **21**: 127–144.

Sala-Puigdollers A, Fernandez I, Coco RM et al. (2013): External validation of existing formulas to predict the risk of developing proliferative vitreoretinopathy: the Retina 1 Project; report 5. Retina **33**: 1519–1527.

Schroder S, Muether PS, Caramoy A, Hahn M, Abdel-Salam M, Diestelhorst M, Kirchhof B & Fauser S (2012): Anterior chamber aqueous flare is a strong predictor for proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Retina **32**: 38–42.

Tseng W, Cortez RT, Ramirez G, Stinnett S & Jaffe GJ (2004): Prevalence and risk factors for proliferative vitreoretinopathy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment but no previous vitreoretinal surgery. Am J Ophthalmol **137**: 1105–1115.

Wickham L, Ho-Yen GO, Bunce C, Wong D & Charteris DG (2011): Surgical failure following primary retinal detachment surgery by vitrectomy: risk factors and functional outcomes. Br J Ophthalmol **95**: 1234–1238.

Received on April 11th, 2016.
Accepted on July 26th, 2016.

Correspondence:
Jean-Baptiste Conart
Service d'Ophtalmologie
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan
54500 Vandoeuvre-les-Nancy
France
Tel: +33 3 83 15 52 03
Fax: +33 3 83 15 36 00
Email: jbconart@hotmail.com

This article was presented at European Association for Vision and Eye Research Congress 2015, Nice, France.

Internal Limiting Membrane Peeling in Macula-off Retinal Detachment Complicated by Grade B Proliferative Vitreoretinopathy

PAULINE FOVEAU, BERTRAND LEROY, JEAN-PAUL BERROD, AND JEAN-BAPTISTE CONART

• PURPOSE: To investigate the clinical benefit of internal limiting membrane (ILM) peeling as a surgical adjunct in the repair of primary retinal detachment (RD) complicated by grade B proliferative vitreoretinopathy (PVR).
• DESIGN: Retrospective, interventional, comparative case series.
• METHODS: Setting, study population, observational-procedures and Main outcome measures.
• SETTING: Institutional.
• STUDY POPULATION: Seventy-five consecutive patients who underwent vitrectomy for primary macula-off RD complicated by grade B PVR.
• OBSERVATIONAL PROCEDURES: Patients were divided into an ILM peeling (Group P) and a no ILM peeling group (Group NP).
• MAIN OUTCOME MEASURES: Anatomic success rate, best-corrected visual acuity, and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) characteristics were collected at 1 and 6 months.
• RESULTS: In all, 37 eyes with ILM peeling were included in Group P and 38 eyes without ILM peeling were included in Group NP. The anatomic success rate after single surgery was higher in Group P (89%) than in Group NP (66%, $P = .03$). Mean final visual acuity was 0.41 ± 0.40 logMAR in Group P vs 0.43 ± 0.22 logMAR in Group NP ($P = .82$). We found no epiretinal membrane (ERM) formation in Group P, whereas 5 cases of ERM (20%) were detected in Group NP ($P = .012$). The 2 groups did not differ in terms of cystoid macular edema occurrence, macular thickness, or photoreceptor damage.
• CONCLUSIONS: ILM peeling during vitrectomy in macula-off RD complicated by grade B PVR reduces the need for a second surgery for redetachment or macular pucker. (Am J Ophthalmol 2018;191:1–6. © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.)

AJO.com Supplemental Material available at AJO.com.
Accepted for publication Mar 22, 2018.
From the Department of Ophthalmology, University Hospital, Nancy, France.
Inquiries to Jean-Paul Berrod, Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France; e-mail: jp.berrod@chru-nancy.fr

PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY (PVR) OCCURS in 5%-10% of retinal detachment (RD) cases and is the leading cause of surgical failure.[1-3] It is a mixed process of (1) retinal pigment epithelial cell proliferation resulting in epiretinal membrane (ERM) formation and (2) mechanical contraction of the membranes and vitreous body that adhere to the surface of the retina (posterior PVR) or the vitreous base (anterior PVR).

The Retina Society classification, modified in 1991 and currently the most widely used, classifies PVR into 3 grades. Grade A is defined as vitreous haze or vitreous pigment clumping. Grade B includes rolled or irregular edges of tear and/or inner retinal surface wrinkling, which can be accompanied by retinal stiffness and vessel tortuosity.[4] Grade C defines about moderate PVR.

Inner retinal surface wrinkling—a clinical sign of moderate-to-mild grade B PVR—is a risk factor for the development of more severe PVR, leading to grade C PVR, ERM formation, or postoperative redetachment without appropriate treatment.[5]

Specific treatment for moderate PVR is thus essential so as to stop PVR scalability, but there is no clear consensus on how to manage the condition. Performing vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling seems to be a good strategy for the treatment of grade B PVR.[6] Indeed, ILM is a scaffold for cellular proliferation and PVR development. Moreover, ILM peeling prevents ERM formation and subsequent redetachment after RD surgery.[7-13]

The aim of this study was to investigate the benefits of ILM peeling as a surgical adjunct in the repair of primary RD complicated by grade B PVR.

METHODS

• STUDY DESIGN: The current study was a retrospective review of the medical records of consecutive patients who had been diagnosed and treated for RD at the Department of Ophthalmology of Nancy University Hospital from May 2010 to December 2015. The medical records of 611 patients operated on for RD by 2 surgeons were prospectively entered into a local database during that period. All eyes selected from the database for this study presented with primary macula-off rhegmatogenous RD

0002-9394/$36.00
https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.037
© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

complicated by grade B PVR characterized by inner macular surface wrinkling and underwent vitrectomy with gas tamponade. Patients operated on from May 2010 to December 2012 had no ILM peeling and were assigned to Group NP. All the following patients, operated on from January 2013 to December 2015, underwent ILM peeling and were assigned to Group P. We excluded cases of RD without PVR or with grade A or C PVR. We also excluded patients with previous macular surgery, trauma, or uveitis and RD treated with silicone oil tamponade. All patients received complete information about the risks and benefits of the surgical procedure and gave their written consent before surgery. The retrospective review of patients' records was approved by the Ethics Committee of the French Society of Ophthalmology. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

• **PATIENTS AND OBSERVATIONS:** Preoperative examination included best-corrected visual acuity (BCVA) measured with projected-light Snellen charts, intraocular pressure, and biomicroscopy with anterior segment evaluation. Biomicroscopic funduscopy consisted of a thorough examination of the whole retina to assess the precise extent of RD and the location of the breaks, and to grade PVR focusing on the macula so as to detect inner retinal surface wrinkling. The majority of patients had preoperative optical coherence tomography (OCT) and fundus retinography. Preoperative data included the patients' age and sex, affected eye, axial length, duration of symptoms, BCVA, lens status, RD extent, and the location and number of breaks.

The intraoperative data included specific information on combined cataract extraction and complications.

Postoperatively, all patients were followed up at 1 and 6 months and underwent macular imaging with spectral-domain OCT (SD-OCT; Heidelberg Spectralis-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). The scan protocol comprised the acquisition of 49 consecutive horizontal B-scans centered on the fovea. B-scans were equally spaced 120 μm apart, covering a central foveal field of 20 × 20 degrees. Macular thickness, ERM or cystoid macular edema (CME) occurrence, and photoreceptor damage or inner retinal dimples were analyzed.

• **SURGICAL TECHNIQUE:** The surgical procedure consisted of primary 23 gauge vitrectomy without buckling, and phacoemulsification was combined when needed. The patients were divided into 2 groups, Group NP and Group P; the former group, operated on until December 2012, underwent vitrectomy without ILM peeling and the latter group, operated on from January 2013, underwent vitrectomy combined with ILM peeling. In brief, the ILM was peeled off at the macula as far as possible until the major vessel arcades after dyeing for 1 minute with 0.05 mL Brilliant Blue G (BBG; ILM Blue; DORC, Zuidland, The Netherlands; CE marked and authorized in Europe but no FDA approval) generally under perfluorocarbon liquid, using Eckardt forceps (1286W Dorc). All patients then underwent fluid-air exchange, retinopexy of the breaks with endolaser, and gas tamponade with 25% SF_6/air mixture. In cases of relapse, all patients in the NP group underwent ILM peeling and silicone oil tamponade while patients in Group P underwent silicone oil tamponade only.

• **MAIN OUTCOME MEASURES:** Data on the anatomic success rate, BCVA, and SD-OCT characteristics were collected at 1 and 6 months.

• **STATISTICAL ANALYSIS:** Patients were classified into 2 groups according to ILM peeling. Snellen VA was converted to logarithm of the minimal angle of resolution (logMAR) units for statistical analysis. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation, and categorical variables are expressed as numbers and percentages. Differences in continuous values were assessed for statistical significance using Student t test. For categorical variables, differences were evaluated for statistical significance with Fisher exact test. The threshold for statistical significance was set at $P < .05$ and the tests were 2-tailed. Statistical analysis of the data was performed using the software SPSS (version 21; IBM Corp, Armonk, New York, USA).

RESULTS

AMONG THE 97 CONSECUTIVE EYES OPERATED ON FOR RD complicated by grade B PVR by vitrectomy during this period, 22 eyes were excluded: 13 eyes with macula-on RD, 4 eyes with macular holes, and 5 eyes that underwent silicone oil tamponade. Thus, the study comprised 75 eyes: 37 that underwent ILM peeling during vitrectomy (Group P) and 38 that did not (Group NP). The baseline characteristics of the patients are given in Table 1. There were no significant differences between the 2 groups.

Complete retinal attachment after single surgery was achieved in 33 eyes (89%) in Group P and in 25 eyes (66%) in Group NP ($P = .026$; odds ratio [OR] = 4.29; 95% confidence interval [CI] = 1.25-14.76). All relapses were PVR-related in the 2 groups. A second surgery was required in 4 eyes in Group P and in 13 eyes in Group NP. At the 6-month follow-up examination, the retina was attached in 34 eyes (92%) in Group P and in 36 eyes in Group NP (95%) ($P = .67$).

Secondarily, we considered only patients with total reapplication of the retina after a single surgery. The outcomes at 1 and 6 months are presented in Table 2.

At the end of the follow-up, no significant difference in the mean final BCVA was found between the 2 groups.

No ERM was detected in Group P, whereas 5 cases of ERM (20%) were observed in Group NP; this difference was significant ($P = .012$).

TABLE 1. Baseline Characteristics and Intraoperative Data of Patients With and Without Internal Limiting Membrane Peeling

	Group P[a] (N = 37)	Group NP[a] (N = 38)	*P*
Age (years)	64.4 ± 9.3	65.3 ± 9.2	.68
Sex			
Male	25 (68%)	25 (66%)	1.00
Female	12 (32%)	13 (34%)	
Right eye	18 (49%)	20 (53%)	.82
Axial length (mm)	24.57 ± 1.82	24.82 ± 2.03	.60
Duration of symptoms (days)	8.51 ± 2.83	7.13 ± 3.84	.08
Phakic	19 (51%)	21 (55%)	.82
Preoperative BCVA (logMAR)	1.81 ± 0.56	1.78 ± 0.54	.82
Extent of RD			
1 quadrant	0	0	
2 quadrants	14 (38%)	15 (39%)	
3 quadrants	10 (27%)	11 (29%)	
4 quadrants	13 (35%)	12 (32%)	.92
Vitreous hemorrhage	2 (5%)	3 (8%)	1.00
Break position			
Upper	29 (78%)	27 (71%)	.60
Lower	6 (16%)	9 (24%)	.57
Both	2 (5%)	2 (5%)	1.00
Break number			
Single	23 (62%)	19 (50%)	.34
Multiple	14 (38%)	19 (50%)	
Break size (ODD)	1.19 ± 0.40	1.32 ± 0.57	.32
Combined phacovitrectomy	9 (24%)	12 (32%)	.61

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; ODD = optic disc diameter; RD = retinal detachment.

Data are presented as n (%) or mean ± SD.

[a]Group P consists of patients who underwent internal limiting membrane peeling; Group NP consists of those patients who did not undergo internal limiting membrane peeling.

The 2 groups did not differ in terms of CME occurrence, macular thickness, or photoreceptor damage.

Concerning Group P, inner retinal dimples were noted in 21 eyes (57%).Two defects were present in 5 eyes (14%) and 1 defect in 16 eyes (44%). Visual recovery was independent of inner retinal dimples ($P = .49$).

DISCUSSION

THE TREATMENT AND PREVENTION OF PVR IS A MAJOR challenge in RD surgery. PVR can lead to redetachment, extensive membrane proliferation, and significant loss of vision. Many approaches are employed, from membrane peeling to retinectomy and silicone oil tamponade, according to the grade of PVR.[14-16]

Peeling off the ILM is commonly and successfully employed in many posterior pole diseases but remains more controversial in RD repair. The main benefit proposed for ILM peeling in RD surgery has been the reduction of postoperative ERM, but it is not clear whether it results in better visual outcomes.[17] Studies looking at this point differ greatly in terms of inclusion criteria and surgical technique, and there is clearly a lack of consensus on which cases benefit from this intervention. In this study, we focused on patients with primary macula-off RD complicated by grade B PVR, who underwent vitrectomy with gas tamponade.

The formation of ERM occurs in 10%-20% of eyes after vitrectomy for RD complicated by PVR. This complication appears within 1-3 months of RD repair and usually requires a second surgery.[18-21] This rate decreased to zero in Group P with ILM peeling at the macula in our study. The present finding is consistent with those of several recent studies. Nam and Kim,[9] Akiyama and associates,[13] and Hisatomi and associates[22] reported no ERM formation after ILM peeling during vitrectomy for RD without PVR repair, regardless of the macular status. Similarly, Odrobina and associates[10] and Aras and associates[7] observed no macular pucker in eyes that underwent ILM peeling and silicone oil tamponade for complicated RD.

Contrary to previous studies, our results highlight the benefit of ILM peeling not only in preventing ERM

TABLE 2. Surgical Outcomes in Eyes With Success After Single Vitrectomy Surgery

	Group P[a] (N = 33)	Group NP[a] (N = 25)	*P*
Final BCVA (logMAR)			
Month 1	0.61 ± 0.48	0.54 ± 0.21	.51
Month 6	0.41 ± 0.40	0.43 ± 0.22	.82
ERM			
Month 1	0	2 (8%)	.18
Month 6	0	5 (20%)	.012*
Macular thickness (μm)			
Month 1	295.3 ± 45.2	279.6 ± 49.7	.21
Month 6	286.6 ± 31.9	287.7 ± 56.5	.93
CME			
Month 1	2 (6%)	0	.50
Month 6	1 (3%)	1 (4%)	1.00
IS/OS disruption			
Month 1	10 (30%)	2 (8%)	.052
Month 6	6 (18%)	2 (8%)	.45

BCVA = best-corrected visual acuity; CME = cystoid macular edema; ERM = epiretinal membrane; IS/OS = inner/outer segments; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

Data are presented as n (%) or mean ± SD.

Statistically significant *P* value is indicated by an asterisk (*).

[a]Group P consists of patients who underwent internal limiting membrane peeling; Group NP consists of those patients who did not undergo internal limiting membrane peeling.

formation, but also in improving the primary anatomic success rate. We thus found fewer cases of redetachment in Group P, which underwent ILM peeling ($P = .026$). This finding could be explained by the fact that ILM peeling at detached macula reduced the efficacy of mechanical contraction of PVR membranes while epithelial cells could find no support to grow on top, thereby preventing macular pucker formation.[18] The absence of ILM at the macula may also reduce retinal tension transmitted to the posterior pole by peripheral or vitreous base contraction and may also increase macular compliance in the presence of peripheral contraction.[8] The combination of these effects may explain the lower redetachment rate in Group P. Nevertheless, ILM peeling had no impact on the proliferation induced by PVR, which shows that ILM peeling is only an adjunct that may counteract but not eliminate PVR.

The safety of ILM peeling when there is no serious macular lesion is controversial. Complications related to ILM peeling include retinal hemorrhage, microscotoma, dissociated optic nerve fiber layer appearance, metamorphopsia, and loss of light sensitivity.[23-26] In addition, dye toxicity has been reported, but not with BBG at the concentration we used.[27] For these reasons, we evaluated postoperative macular anatomy with SD-OCT. A disrupted inner/outer segment (IS/OS) junction is found in 40%-84% of patients after RD and is described as a marker of poor prognosis for visual recovery.[28-30] In our study IS/OS disruption was detected in 31% of eyes at 1 month and in 24% of eyes at 6 months. Inner retinal dimples were observed in 21 out of 37 eyes (57%) that underwent ILM peeling but did not significantly influence postoperative visual acuity ($P = .49$). Inner retinal dimples are linked to both localized and widespread trauma related to ILM peeling.[11,31]

The main limitations of this study are its retrospective design and its small sample size. Furthermore, SD-OCT was not performed preoperatively on every patient and postoperative metamorphopsia was not evaluated. Because of the controversies over the toxicity of indocyanine green, this study might not be directly applicable with the use of indocyanine green. However, other dyes may be used and ILM peeling is still possible without any dye. In addition, macula-off RD remains a severe disease that can lead to irreversible vision loss in case of relapse, and the risk/benefit balance seems to argue in favor of ILM peeling even with the use of dye, in view of the results reported herein.

In conclusion, ILM peeling at the macula during vitrectomy for the treatment of macula-off RD complicated by grade B PVR may prevent a second surgery for redetachment or macular pucker. We believe this procedure, facilitated by ILM staining, should be considered routinely in these cases. Further prospective studies at a larger scale are required to confirm these preliminary results and investigate the potential toxicity caused by dye staining.

FUNDING/SUPPORT: NO FUNDING OR GRANT SUPPORT. FINANCIAL DISCLOSURES: THE FOLLOWING AUTHORS HAVE NO financial disclosures: Pauline Foveau, Bertrand Leroy, Jean-Paul Berrod, and Jean-Baptiste Conart. All authors attest that they meet the current ICMJE criteria for authorship.

REFERENCES

1. Charteris DG, Downie J, Aylward GW, Sethi C, Luthert P. Intraretinal and periretinal pathology in anterior proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(1):93–100.
2. Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, Fisher SK. Proliferative vitreoretinopathy-developments in adjunctive treatment and retinal pathology. *Eye (Lond)* 2002;16(4):369–374.
3. Lewis H, Aaberg TM. Anterior proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988;105(3):277–284.
4. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS, Michels RM. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(2):159–165.
5. Girard P, Mimoun G, Karpouzas I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina* 1994;14(5):417–424.
6. Adelman RA, Parnes AJ, Sipperley JO, Ducournau D, European Vitreo-Retinal Society (EVRS) Retinal Detachment Study Group. Strategy for the management of complex retinal detachments: the European vitreo-retinal society retinal detachment study report 2. *Ophthalmology* 2013;120(9): 1809–1813.
7. Aras C, Arici C, Akar S, et al. Peeling of internal limiting membrane during vitrectomy for complicated retinal detachment prevents epimacular membrane formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(5):619–623.
8. Minarcik JR, von Fricken MA. Virtual retinectomy: indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling as a surgical adjunct in repair of recurrent rhegmatogenous retinal detachment due to PVR. *Clin Ophthalmol* 2012;6:631–636.
9. Nam KY, Kim JY. Effect of internal limiting membrane peeling on the development of epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 2015;35(5):880–885.
10. Odrobina D, Bednarski M, Cisiecki S, Michalewska Z, Kuhn F, Nawrocki J. Internal limiting membrane peeling as prophylaxis of macular pucker formation in eyes undergoing retinectomy for severe proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 2012;32(2):226–231.
11. Odrobina DC, Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. High-speed, high-resolution spectral optical coherence tomography in patients after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for proliferative vitreoretinopathy retinal detachment. *Retina* 2010;30(6):881–886.
12. Forlini M, Date P, Ferrari LM, et al. Comparative analysis of retinal reattachment surgery with or without internal limiting membrane peeling to prevent postoperative macular pucker. *Retina*. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001775. 2017.07.18.
13. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Tsunoda K, Noda T. Internal limiting membrane peeling to prevent post-vitrectomy epiretinal membrane development in retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2016;171:1–10.
14. Metge F, Massin P, Gaudric A. Retinectomies in the treatment of retinal detachments with vitreoretinal proliferation. *J Fr Ophtalmol* 1997;20(5):345–349.
15. Shalaby KA. Relaxing retinotomies and retinectomies in the management of retinal detachment with severe proliferative vitreoretinopathy (PVR). *Clin Ophthalmol* 2010;4: 1107–1114.
16. Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, Di Lauro S, Gonzalez-Buendia L, Delgado-Tirado S. Proliferative vitreoretinopathy: a new concept of disease pathogenesis and practical consequences. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:125–155.
17. Eissa MGAM, Abdelhakim MASE, Macky TA, Khafagy MM, Mortada HA. Functional and structural outcomes of ILM peeling in uncomplicated macula-off RRD using microperimetry & en-face OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(2):249–257.
18. Gandorfer A, Haritoglou C, Scheler R, Schumann R, Zhao F, Kampik A. Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. *Retina* 2012; 32(3):477–485.
19. Kiss CG, Richter-Müksch S, Sacu S, Benesch T, Velikay-Parel M. Anatomy and function of the macula after surgery for retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;144(6):872–877.
20. Bonnet M. Macular changes and fluorescein angiographic findings after repair of proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1994;14(5):404–410.
21. Avitabile T, Bonfiglio V, Sanfilippo M, Torrisi B, Reibaldi A. Correlation of optical coherence tomography pattern and visual recovery after vitrectomy with silicone oil for retinal detachment. *Retina* 2006;26(8):917–921.
22. Hisatomi T, Tachibana T, Notomi S, et al. Internal limiting membrane peeling-dependent retinal structural changes after vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 2018;38(3):471–479.
23. Tadayoni R, Paques M, Massin P, Mouki-Benani S, Mikol J, Gaudric A. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology* 2001;108(12):2279–2283.
24. Guigou S, Courjaret J-C, Marc C, Benhammar J. Anatomical and functional repercussions of internal limiting membrane peeling in epiretinal membrane surgery. *J Fr Ophtalmol* 2013;36(2):151–159.
25. Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, Gaudric A, Massin P. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2012;96(12):1513–1516.
26. Grimbert P, Lebreton O, Weber M. Optical coherence tomography and microperimetry after internal limiting membrane peeling for epiretinal membrane. *J Fr Ophtalmol* 2014; 37(6):434–441.

27. Mansoor S, Sharma A, Cáceres-Del-Carpio J, et al. Effects of light on retinal pigment epithelial cells, neurosensory retinal cells and Müller cells treated with Brilliant Blue G. *Clin Experiment Ophthalmol* 2015;43(9):820–829.
28. Nakanishi H, Hangai M, Unoki N, et al. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of the detached macula in rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 2009;29(2):232–242.
29. Smith AJ, Telander DG, Zawadzki RJ, et al. High-resolution Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetric findings after macula-off retinal detachment repair. *Ophthalmology* 2008;115(11):1923–1929.
30. Wakabayashi T, Oshima Y, Fujimoto H, et al. Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116(3):519–528.
31. Amouyal F, Shah SU, Pan CK, Schwartz SD, Hubschman J-P. Morphologic features and evolution of inner retinal dimples on optical coherence tomography after internal limiting membrane peeling. *Retina* 2014;34(10):2096–2102.

Acta Ophthalmologica

Acta Ophthalmologica 2018

EYESI surgical simulator: validity evidence of the vitreoretinal modules

Cécile Cissé,[1] Karine Angioi,[1] Amandine Luc,[2] Jean-Paul Berrod[1] and Jean-Baptiste Conart[1]

[1]Department of Ophthalmology, Nancy University Hospital, Vandœuvre-lès-Nancy, France
[2]ESPRI-BioBase Unit, Platform of PARC, Nancy University Hospital, Vandœuvre-lès-Nancy, France

ABSTRACT.

Purpose: **To investigate the validity of six vitreoretinal modules on the Eyesi Surgical Simulator.**

Methods: **Fifteen residents with no vitreoretinal experience and six trained vitreoretinal surgeons (>100 procedures per year) were included in the study. Four modules were selected in agreement with an experienced surgeon: the navigation (Nav), forceps (For), vitrector (Vit) and epiretinal membrane (ERM) peeling modules. The first level of the basic training modules (Nav1 and For1) and the first two levels of the more procedural modules (Vit1, Vit2, ERM1 and ERM2) were completed twice by both groups in the above order. The performance parameters for each task were calculated by the simulator software. The results from both iterations were recorded for analysis.**

Results: **Experienced vitreoretinal surgeons outperformed residents with regard to the overall score on the Nav1 ($p = 0.01$), For1 ($p < 0.01$), ERM1 ($p = 0.02$) and ERM2 ($p = 0.04$) modules. No differences in overall score were found between the two groups on the Vit1 ($p = 0.17$) and Vit2 modules ($p = 0.26$).**

Conclusion: **Validity for the simulator metrics was found on four vitreoretinal modules not previously investigated, with regard to construct validity, content and the response process. These exercises could be included in a future competency-based training programme that could potentially be applied in the standard ophthalmological curriculum.**

Key words: surgical simulator – vitreoretinal surgery

Acta Ophthalmol.
© 2018 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd
doi: 10.1111/aos.13910

Introduction

Vitreoretinal surgery is technically challenging and requires many years of training to assimilate the required skills. Wet laboratory and virtual-reality simulation training provide a safe environment for novice surgeons to practice without risk for the patient. Several studies have shown that both methods shortened the learning curve, improved surgery performance and decreased morbidity (Thomsen et al. 2015).

The EyeSi Surgical Simulator (VRmagic, Mannheim, Germany) is the predominant simulator used for training in both cataract and vitreoretinal surgery (Selvander & Åsman 2013). It consists of many abstract and procedural training modules with increasing levels of difficulty and has the advantage over wet laboratory training of providing an objective assessment of skills (Khalifa et al. 2006).

Cataract surgery training has been widely investigated on the EyeSi Surgical Simulator. Construct validity, that is the ability to differentiate between novices' and experienced surgeons' performance, has been demonstrated in a number of modules (Mahr & Hodge 2008; Privett et al. 2010; Selvander & Åsman 2013), and training programmes have subsequently been proposed based on these findings (Saleh et al. 2013; Bergqvist et al. 2014). In addition, several authors have noted that technical skill improvement was transferable from a simulated setting to the operating room (OR), with a high correlation between performance on the virtual-reality simulator and real-life surgical performance (Thomsen et al. 2016a,b).

However, only a few studies have tested the vitreoretinal modules on the EyeSi Surgical Simulator (Rossi et al. 2004; Solverson et al. 2009; Deuchler et al. 2016; Vergmann et al. 2017). The navigation and the epiretinal membrane (ERM) peeling modules were evaluated in two studies using the first versions of the simulator (Rossi et al. 2004; Solverson et al. 2009). Both of them were able to distinguish between different levels of expertise, but the evaluation criteria were mainly based on completion time and surgical errors, and differed from currently used criteria (Rossi et al. 2004). Recently, Vergmann et al. (2017) developed a training programme that had an overall ability to distinguish trained surgeons from untrained surgeons, although two out of the six modules included did not demonstrate validity. Similarly, in their study on procedure-to-procedure transferability, Thomsen et al. (2017) established preliminary validity

evidence for the simulator metrics on a performance test consisting of 11 modules, but without specifying the modules with discriminative ability. Before designing a competency-based training programme, and more importantly a proficiency-based test that ensures novices are ready to perform procedures on patients, it seems essential to investigate all modules on the simulator and to determine those that are most relevant for assessment.

The aim of this study was to evaluate the construct validity of six vitreoretinal modules that have not been investigated in the published literature and to determine those that could be incorporated into a future competency-based training programme.

Materials and Methods

Subjects and design

The trial was designed as a prospective controlled interventional study. It was conducted from February to November 2016 at the Nancy School of Surgery (School of Medicine, University of Lorraine).

Two groups of participants were defined based on surgical experience: novices (group 1) and experienced vitreoretinal surgeons (group 2). Group 1 consisted of residents without any vitreoretinal experience and group 2 of active surgeons performing more than 100 vitreoretinal procedures per year. All novices were recruited from Nancy University Hospital. Surgeons were recruited from the Department of Ophthalmology or private clinics in Nancy. Both groups voluntarily participated and signed informed consent prior to the trial.

The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee of the French Society of Ophthalmology ruled that approval was not required for this study.

The EyeSi surgical simulator

The vitreoretinal interface on the EyeSi simulator (VRmagic, software version 2.4) was used for the study. The platform includes a virtual microscope that generates a binocular image and requires users to pan, zoom and focus with a foot-pedal control as with a real operating microscope. It also includes a mannequin with a model eye that can appropriately swivel and rotate when manipulated as well as three handheld probes designed to emulate various surgical instruments.

The simulator offers several different modules consisting of both abstract and more reality-based exercises. For each module, several levels with increasing difficulty are available. The simulator software calculates a performance score for each level, based on five criteria: target achievement, efficiency, instrument handling, microscope handling and tissue treatment (Appendix 1). A maximum total of 100 points can be achieved in each task and points are deducted for each error that occurs. Tissue injuries are the most severely sanctioned mistakes.

We tested modules that had never been investigated or that had not yet demonstrated construct validity in the published literature. These modules were chosen in agreement with an experienced vitreoretinal surgeon based on their similarity to real-life challenges. Two basic modules (navigation and forceps training) were selected to train manual dexterity and to become familiar with the dimension of the intravitreal space. For this reason, we only tested the first level of these modules. In contrast, the two other modules (vitrector and ERM peeling modules) were chosen to more directly train and perform movements used in *in vivo* surgery. These are crucial steps in vitreoretinal surgery; consequently, we investigated two levels in these modules to ensure the validity and reliability of the results.

Overall, the modules included were: navigation training level 1 (Nav1), forceps training level 1 (For1), vitrector training levels 1 (Vit1) and 2 (Vit2), and ERM peeling levels 1 (ERM1) and 2 (ERM2). A detailed description of each task is given in Appendix 2.

All participants were orally instructed in a standardized manner based on a written document and were supervised by the same investigator. All tasks were performed twice during a single 60-min session in the above-given order, preceded by 15 min of familiarization with the simulator. The results from both iterations were recorded.

Statistical analysis

STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) was used for statistical analysis. The Kruskal–Wallis test was carried out to analyse differences in performance between the groups. The Wilcoxon signed-rank test and the Fisher test were used to test the difference within the groups. The results from the second iteration and from the first iteration were used in the intergroup and intragroup analyses respectively. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Twenty-one participants were included in this study: 15 residents with clinical experience ranging from 0 months to 2 years and six surgeons with vitreoretinal experience between 1 and 33 years (>100 procedures per year).

Nine of the 15 residents and the six vitreoretinal surgeons had prior experience with cataract simulation during a study carried out 1 year before (a single 60-min session per participant), but none with vitreoretinal simulation.

Intergroup comparison

The performance results for each module from the second iteration according to surgical experience are shown in Table 1.

Experienced surgeons achieved significantly higher median scores than novices in four modules: Nav1 (71.5 versus 52.0, $p = 0.01$), For1 (96.0 versus 0.0, $p < 0.01$), ERM1 (96.5 versus 36.0, $p = 0.02$) and ERM2 (98.0 versus 76.0, $p = 0.04$). Differences between the two groups were related to instrument handling ($p = 0.02$) in the Nav1 module and to tissue treatment in the For1 ($p < 0.01$), ERM1 ($p < 0.01$) and ERM2 ($p = 0.02$) modules.

There was no difference between the two groups for the Vit1 (99.0 versus 99.0, $p = 0.17$) and Vit2 (98.5 versus 97.0, $p = 0.26$) modules.

Intragroup comparison

The performance results for each module from the first and second iterations are summarized in Table 2.

Experienced surgeons slightly improved or achieved similar scores in all modules: Nav1 (57.5 versus 71.5, $p = 0.22$), For1 (56.0 versus 96.0, $p = 0.09$), Vit1 (98.0 versus 99.0, $p = 0.12$), Vit2 (98.0 versus 98.5, $p = 0.56$), ERM1

Table 1. Intergroup comparison: scores of residents versus trained surgeons.

	Group 1 (residents)	Group 2 (surgeons)	p-value
Nav1			
Median (range)	52.0 (0.0–67.0)	71.5 (54.0–87.0)	0.01*
Instrument handling (%)			
Average	0.0	50.0	0.02†
Poor	13.3	0.0	
Failing	86.7	50.0	
For1			
Median (range)	0.0 (0.0–99.0)	96.0 (84.0–100.0)	<0.01*
Tissue treatment (%)			
Excellent	20.0	83.3	<0.01†
Good	0.0	16.7	
Average	13.3	0.0	
Poor	6.7	0.0	
Failing	60.0	0.0	
Vit1			
Median (range)	99.0 (71.0–100.0)	99.0 (98.0–100.0)	0.17
Vit2			
Median (range)	97.0 (46.0–100.0)	98.5 (77.0–99.0)	0.26
ERM1			
Median (range)	36.0 (0.0–100.0)	96.5 (85.0–100.0)	0.02*
Tissue treatment (%)			
Excellent	20.0	66.7	<0.01†
Good	0.0	33.3	
Average	13.3	0.0	
Poor	13.3	0.0	
Failing	53.3	0.0	
ERM2			
Median (range)	76.0 (0.0–100.0)	98.0 (96.0–100.0)	0.04*
Tissue treatment (%)			
Excellent	20.0	100.0	0.02†
Good	13.3	0.0	
Average	13.3	0.0	
Poor	13.3	0.0	
Failing	40.0	0.0	

Data represent the median scores for each module according to surgical experience. Discriminative criteria were mentioned in case of a statistically significant difference.
Nav1 = navigation module level 1, For1 = forceps module level 1, Vit1 and Vit2 = vitrector module levels 1 and 2, ERM 1 and 2 = epiretinal membrane peeling module levels 1 and 2.
*Statistically significant using Kruskal–Wallis test.
† Statistically significant using Fisher test for qualitative variables, Wilcoxon test for quantitative variables.

(95.5 versus 96.5, p = 0.69) and ERM2 (98.0 versus 98.0, p = 0.50). In contrast, novices obtained similar or higher scores in only four modules: Nav1 (45.0 versus 52.0, p = 0.15), For1 (0.0 versus 0.0, p = 0.43), Vit1 (97.0 versus 99.0, p = 0.27) and Vit2 (95.0 versus 97.0, p = 0.16).

Discussion

We found that experienced vitreoretinal surgeons performed better than residents on four modules, thereby proving the construct validity of these modules. These findings are concordant with those of previous studies that demonstrated the validity of the EyeSi Surgical Simulator as a training and assessment tool in vitreoretinal surgery (Rossi et al. 2004; Solverson et al. 2009; Thomsen et al. 2017; Vergmann et al. 2017).

Many studies have suggested that simulator training is most successful if included in a systematic curriculum and more importantly if competency-based (Seymour et al. 2002; Gershuni et al. 2013). On the other hand, even though training improves surgery performance, the main difficulty is to determine when the trainee is sufficiently qualified to operate on a patient, and this decision has to be based on a solid performance test. When designing a competency-based programme or a performance test, it seems essential to include modules that are able to distinguish between different levels of expertise. So far, with regard to vitreoretinal surgery training, only a few modules have been investigated (Rossi et al. 2004; Solverson et al. 2009; Vergmann et al. 2017).

In this study we sought to evaluate modules that had never been tested or had not demonstrated their validity in the literature to determine those that could be included in a future competency-based training programme.

The Nav1 module was able to discriminate trained surgeons from

Table 2. Intragroup comparison between the two attempts, for residents and trained surgeons.

	Group 1 (residents)			Group 2 (surgeons)		
	Attempt 1 Median (range)	Attempt 2 Median (range)	p-value	Attempt 1 Median (range)	Attempt 2 Median (range)	p-value
Nav1	45.0 (6.0–65.0)	52.0 (0.0–67.0)	0.15	57.5 (47.0–78.0)	71.5 (54.0–87.0)	0.22
For1	0.0 (0.0–98.0)	0.0 (0.0–99.0)	0.43	56.0 (0.0–98.0)	96.0 (84.0–100.0)	0.09
Vit1	97.0 (73.099.0)	99.0 (71.0–100.0)	0.27	98.0 (95.0–100.0)	99.0 (98.0–100.0)	0.12
Vit2	95.0 (38.0–99.0)	97.0 (46.0–100.0)	0.16	98.0 (93.0–99.0)	98.5 (77.0–99.0)	0.56
ERM1	42.0 (0.0–98.0)	36.0 (0.0–100.0)	0.95	95.5 (82.0–100.0)	96.5 (85.0–100.0)	0.69
ERM2	77.0 (0.0–100.0)	76.0 (0.0–100.0)	0.63	98.0 (29.0–98.0)	98.0 (96.0–100.0)	0.50

Data represent the median scores of the two attempts for both groups.
ERM 1 and 2 = epiretinal membrane peeling module levels 1 and 2, For1 = forceps module level 1, Nav1 = navigation module level 1, Vit1 and Vit2 = vitrector module levels 1 and 2.

novices. This mainly stemmed from better instrument handling and confirmed the findings of two previous studies (Rossi et al. 2004; Vergmann et al. 2017). Trained surgeons are more used to handling microscopic instruments and therefore make more accurate movements than novices, as Solverson et al. (2009) and Vergmann et al. (2017) mentioned previously. Furthermore, in their computer vision-based evaluation of cataract surgery, Smith et al. (2013) had already found that experts used a shorter path length and fewer movements to complete a procedure.

Contrary to the Vergmann et al. (2017) study, the For1 module was also able to differentiate experienced surgeons from residents despite a lower level of difficulty. These discrepant results may be explained by the lesser experience of the residents included in our trial (ranging from 0 months to 2 years versus 3 months to 5 years for Vergmann). Moreover, Vergmann et al. (2017) did not find any differences when comparing the performance of three groups with different levels of experience (medical students, residents and trained surgeons). However, the difference reached significance when considering only the two extreme groups. We believe that this module serves as a robust task to train ophthalmic surgeons to navigate and perform manipulations in the vitreous space while avoiding frequent error events. Therefore, the difference between the two groups was mainly related to tissue treatment, because surgeons are more used to working in this environment with safety in mind. These results suggest that the For1 module is primarily designed for younger residents and should be incorporated into a training programme.

Likewise, the ERM module showed significant differences regarding the overall score between the two groups for both levels, which provides strong evidence of its construct validity and its place in the training curriculum. Rossi et al. (2004) had previously looked into the discriminative ability of this module, but performance was assessed through only two elements (i.e. completion time and number of retinal contacts) and the level of difficulty was not specified. They found that experienced surgeons outperformed novices regarding these two criteria (Rossi et al. 2004). In this study, we found similar results with more damaged tissue in the novice group compared to the trained group. This may be explained by the fact that this module requires the most accurate skills and places the subject in a realistic situation, in which stress and time may influence precision of movement. These findings further support the argument for considering a surgical simulator as a training tool before moving on to *in vivo* surgery. Several studies have already mentioned the value of repetitive training in improving performance (Belyea et al. 2011; McCannel et al. 2013; Pokroy et al. 2013; Bergqvist et al. 2014; Deuchler et al. 2016; Thomsen et al. 2016a,b). In cataract surgery, Bergqvist et al. (2014) observed fewer complications and a higher level of skill *in vitro* with more training sessions, whereas Thomsen et al. (2016a,b) found that real-life performance was significantly improved after proficiency-based training on the EyeSi Surgical Simulator. Similarly, in vitreoretinal surgery, Deuchler et al. (2016) showed a beneficial effect of warm-up training on subsequent performance in the OR for both novice and experienced surgeons.

In contrast, there was no difference between the two groups for both levels of the vitrector module, although all the results showed a trend toward higher scores in the experienced group. This can be explained by the scoring system, which was mainly based on completion time and tissue treatment. Instrument handling was not considered in this module and therefore the lack of precision was not sanctioned. Given the results of the Nav1 module, we could have expected greater differences between the two groups if this factor had been taken into account.

Before it can be used as an assessment tool, a simulator has to demonstrate validity evidence, which is especially relevant if collected through the application of a test. Recently, Thomsen et al. (2017) established a performance test consisting of all vitreoretinal modules that gathered preliminary evidence of validity from several sources in the current evidence-oriented framework (Cook et al. 2013, 2014). Several evidence sources were also present in this study, even though we did not apply a test: *relation to other variables* (association with training level), *content* (degree to which a test measures what it is intended to measure) and *response process* (evidence of data integrity such that all sources of error associated with the test are controlled or eliminated). *Relation to other variables* was found because experienced surgeons performed better than novices in four of the six modules selected. We assume this is an important criterion, given that it is addressed in nearly 75% of studies examining technology-enhanced simulation-based assessment (Cook et al. 2013, 2014). *Content evidence* was also present given that all modules were selected in agreement with an expert surgeon. Finally, *Response process evidence* was fulfilled by considering only the results from the second iteration for analysis. Moreover, all sessions were preceded by 15 min of familiarization and supervised by the same investigator, thus providing standardized instruction. We assume these measures help reduce errors related to a misunderstanding of the tasks or misuse of the simulator.

Contrary to previous studies, we did not observe a significant improvement in module scores from the residents' first to second iteration (Selvander & Åsman 2012; Saleh et al. 2013; Bergqvist et al. 2014; Thomsen et al. 2015; Vergmann et al. 2017). This discrepancy may be explained by differences in the study set-up compared to earlier studies. Indeed, most studies reporting improvement after a repetitive training programme investigated performance at two or more separate sessions (Bergqvist et al. 2014; Thomsen et al. 2015; Vergmann et al. 2017). In our trial, all modules were carried out during a single session and both fatigue and loss of concentration over time may have affected residents' performance, as demonstrated by the lower scores of the last tasks. Greater differences would probably have been found if the two sessions had been carried out on two different days. This may be considered as a limitation, but this study was not designed to evaluate the effect of training on surgical skills, and additional studies are therefore required to investigate this point further. Nonetheless, this finding suggests that several short sessions are probably more effective than a single longer one.

Another limitation of this study was the low number of residents and surgeons. We were not able to recruit

more participants, especially experienced vitreoretinal surgeons, who are very few in number in our department. However, significant differences could be found for several parameters despite the low number of attendees.

In this study, we demonstrated construct validity for the EyeSi Surgical Simulator metrics on four modules that had never been investigated in the literature. We suggest that these modules could be included in a future competency-based training programme. Further studies are needed to validate such a programme and then to establish a proficiency-based test that ensures that novices are sufficiently qualified before moving on to the OR.

References

Belyea DA, Brown SE & Rajjoub LZ (2011): Influence of surgery simulator training on ophthalmology resident phacoemulsification performance. J Cataract Refract Surg **37**: 1756–1761.

Bergqvist J, Person A, Vestergaard A & Grauslund J (2014): Establishment of a validated training programme on the Eyesi cataract simulator. A prospective randomized study. Acta Ophthalmol (Copenh) **92**: 629–634.

Cook DA, Brydges R, Zendejas B, Hamstra SJ & Hatala R (2013): Technology-enhanced simulation to assess health professionals: a systematic review of validity evidence, research methods, and reporting quality. Acad Med **88**: 872–883.

Cook DA, Zendejas B, Hamstra SJ, Hatala R & Brydges R (2014): What counts as validity evidence? Examples and prevalence in a systematic review of simulation-based assessment Adv Health Sci Educ Theory Pract **19**: 233–250.

Deuchler S, Wagner C, Singh P et al. (2016): Clinical efficacy of simulated vitreoretinal surgery to prepare surgeons for the upcoming intervention in the operating room. PLoS ONE **11**: e0150690.

Gershuni V, Woodhouse J & Brunt LM (2013): Retention of suturing and knot-tying skills in senior medical students after proficiency-based training: results of a prospective, randomized trial. Surgery **154**: 823–829; discussion 829–830.

Khalifa YM, Bogorad D, Gibson V, Peifer J & Nussbaum J (2006): Virtual reality in ophthalmology training. Surv Ophthalmol **51**: 259–273.

Mahr MA & Hodge DO (2008): Construct validity of anterior segment anti-tremor and forceps surgical simulator training modules: attending versus resident surgeon performance. J Cataract Refract Surg **34**: 980–985.

McCannel CA, Reed DC & Goldman DR (2013): Ophthalmic surgery simulator training improves resident performance of capsulorhexis in the operating room. Ophthalmology **120**: 2456–2461.

Pokroy R, Du E, Alzaga A, Khodadadeh S, Steen D, Bachynski B & Edwards P (2013): Impact of simulator training on resident cataract surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **251**: 777–781.

Privett B, Greenlee E, Rogers G & Oetting TA (2010): Construct validity of a surgical simulator as a valid model for capsulorhexis training. J Cataract Refract Surg **36**: 1835–1838.

Rossi JV, Verma D, Fujii GY, Lakhanpal RR, Wu SL, Humayun MS & De Juan E (2004): Virtual vitreoretinal surgical simulator as a training tool. Retina **24**: 231–236.

Saleh GM, Theodoraki K, Gillan S, Sullivan P, O'Sullivan F, Hussain B, Bunce C & Athanasiadis I (2013): The development of a virtual reality training programme for ophthalmology: repeatability and reproducibility (part of the International Forum for Ophthalmic Simulation Studies). Eye **27**: 1269–1274.

Selvander M & Åsman P (2012): Virtual reality cataract surgery training: learning curves and concurrent validity. Acta Ophthalmol (Copenh) **90**: 412–417.

Selvander M & Åsman P (2013): Cataract surgeons outperform medical students in Eyesi virtual reality cataract surgery: evidence for construct validity. Acta Ophthalmol (Copenh) **91**: 469–474.

Seymour NE, Gallagher AG, Roman SA, O'Brien MK, Bansal VK, Andersen DK & Satava RM (2002): Virtual reality training improves operating room performance: results of a randomized, double-blinded study. Ann Surg **236**: 458–463; discussion 463–464.

Smith P, Tang L, Balntas V, Young K, Athanasiadis Y, Sullivan P, Hussain B & Saleh GM (2013): 'PhacoTracking': an evolving paradigm in ophthalmic surgical training. JAMA Ophthalmol **131**: 659–661.

Solverson DJ, Mazzoli RA, Raymond WR, Nelson ML, Hansen EA, Torres MF, Bhandari A & Hartranft CD (2009): Virtual reality simulation in acquiring and differentiating basic ophthalmic microsurgical skills. Simul Healthc **4**: 98–103.

Thomsen ASS, Kiilgaard JF, Kjærbo H, la Cour M & Konge L (2015): Simulation-based certification for cataract surgery. Acta Ophthalmol (Copenh) **93**: 416–421.

Thomsen ASS, Bach-Holm D, Kjærbo H et al. (2016a): Operating room performance improves after proficiency-based virtual reality cataract surgery training. Ophthalmology **24**: 524–531.

Thomsen ASS, Smith P, Subhi Y, la Cour M, Tang L, Saleh GM & Konge L (2016b): High correlation between performance on a virtual-reality simulator and real-life cataract surgery. Acta Ophthalmol (Copenh) **95**: 307–311.

Thomsen ASS, Kiilgaard JF, la Cour M, Brydges R & Konge L (2017): Is there inter-procedural transfer of skills in intraocular surgery? A randomized controlled trial Acta Ophthalmol (Copenh) **95**: 845–851.

Vergmann AS, Vestergaard AH & Grauslund J (2017): Virtual vitreoretinal surgery: validation of a training programme. Acta Ophthalmol (Copenh) **95**: 60–65.

Appendix 1 Vitreoretinal module assessment score

	Nav1	For1	Vit1/2	ERM 1/2
Target achievement	+	+	+	+
Removed membrane				+
Efficiency	+	+	+	+
Time	+	+	+	+
Instrument handling	+	+	−	+
Inserted or removed open forceps		+		
Operating outside light cone		+		
Operating without light probe		+		
Odometer	+			
Instrument slipped out of sphere	+			
Microscope handling	+	+	−	−
Tissue treatment	+	+	+	+
Injured macula area				
Injured retina (extramacular) area				
Spotted macular haemorrhages				
Spotted haemorrhages				
Injured lens area				
Phototoxicity				
Intraocular pressure too high or too low				
Vitrector suction on retina				
Retinal holes outside arcades				
Destabilized retinal holes (outsides arcades)				

+, indicates that this element was considered in the module assessment score, −, indicates that this element was not considered in the module assessment score.
ERM 1 and 2 = epiretinal membrane peeling module levels 1 and 2, For1 = forceps module level 1, Nav1 = navigation module level 1, Vit1 and Vit2 = vitrector module levels 1 and 2,

Appendix 2 Description of the modules

Navigation training 1

Several red spheres are arranged in the vitreous. The trainee inserts the needle and a light source into the eye and inserts the tip of the needle into a sphere until the sphere turns green.

Training goals: train manual dexterity/get used to working in the light cone/understand the dimension of the intravitreal space.

Forceps training 1

A block and a tube shape are arranged in the vitreous. The trainee uses the forceps to grasp the block and move it to insert it into the tube shape.

Training goals: get used to handling the forceps/learn how to perform accurate instrument movements/improve hand–eye coordination.

Vitrector training 1

Several spheres are arranged in the vitreous and in the periphery. The trainee uses the vitrector to remove the spheres from the eyes. The spheres are distant from the retina.

Training goals: train handling of the vitrector/practice adjusting the OR machine settings/learn the effects of different vacuum and cut rates.

Vitrector training 2

This is the same exercise as vitrector level 1 except that some spheres are very close to the retina.

Epiretinal membrane level 1

A fine, white epiretinal membrane covers the retina. The trainee removes the epiretinal membrane using the forceps and uses the vitrector to remove floating membrane parts.

Training goals: learn to manipulate membranes/practice peeling epiretinal membranes/control vacuum and cut rate with the OR machine.

Epiretinal membrane level 2

This is the same exercise as the epiretinal membrane level 1, but in this exercise the membrane contains strong punctual adhesions.

Received on February 28th, 2018.
Accepted on August 9th, 2018.

Correspondence:
Jean-Baptiste Conart
Service d'Ophtalmologie
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54500 Vandoeuvre-lès-Nancy
France
Tel: +33 3 83 15 52 03
Fax: +33 3 83 15 36 00
Email: jbconart@hotmail.com

Journal français d'ophtalmologie (2019) 42, 49–56

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

COMMUNICATION DE LA SFO

Simulateur de chirurgie de cataracte EyeSi : validité de construction des modules capsulorhexis, phacoémulsification et aspiration des masses cristalliniennes☆

EyeSi surgical simulator: Construct validity of capsulorhexis, phacoemulsification and irrigation and aspiration modules

J. Colné[a,*], J.-B. Conart[a], A. Luc[b], C. Perrenot[c], J.-P. Berrod[a], K. Angioi-Duprez[a]

[a] *Service ophtalmologie, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France*
[b] *PARC, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France*
[c] *Service chirurgie digestive, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France*

Reçu le 25 août 2017 ; reçu sous la forme révisée le 19 février 2018 ; accepté le 28 février 2018
Disponible sur Internet le 3 janvier 2019

MOTS CLÉS
Simulateur de chirurgie de cataracte EyeSi ;
Validité de construction ;
Apprentissage phacoémulsification ;
Capsulorhexis et aspiration des masses cristalliniennes ;

Résumé
Introduction. — Le but de notre étude est de tester la capacité du simulateur EyeSi à discriminer les chirurgiens novices des chirurgiens expérimentés lors de la réalisation des exercices de 3 modules de formation à la chirurgie de cataracte, afin de confirmer sa validité de construction pour ceux-ci.
Matériels et méthode. — Nous avons inclus 18 chirurgiens répartis en 3 groupes : les « novices » (6 internes n'ayant jamais opéré de cataracte), les « intermédiaires » (6 internes ayant opéré entre 1 et 10 cataractes) et les « experts » (6 chirurgiens ayant opéré plus de 500 cataractes). Nous avons sélectionné 3 modules d'entraînement du simulateur, le capsulorhexis, la phacoémulsification-*cracking* et l'aspiration des masses cristalliniennes résiduelles. Douze exercices de difficulté croissante ont été réalisés 2 fois de suite par chaque participant. Nous avons comparé les résultats du 2ème essai en stratifiant sur l'expérience du chirurgien.

☆ Communication orale présentée lors du 123e Congrès de la Société française d'ophtalmologie en mai 2017.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : julie.colne@hotmail.com (J. Colné).

https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.02.029
0181-5512/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 23/01/2020 par SFO Congres (528117). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Programme de formation type à la chirurgie de cataracte

Résultats. — Pour le module capsulorhexis, dans l'exercice 1, les experts obtiennent des scores plus élevés que les 2 autres groupes ($p = 0{,}0102$). Pour le module phacoémulsification-cracking, les experts ont des scores significativement supérieurs dans l'exercice 8 ($p = 0{,}0495$) et il existe une tendance à la significativité dans les exercices 3 ($p = 0{,}0934$) et 5 ($p = 0{,}0938$). Le temps de réalisation de l'exercice décroît également en fonction du niveau d'expérience dans les exercices 1 ($p = 0{,}0444$), 4 ($p = 0{,}06$) et 5 ($p = 0{,}0189$).
Conclusion. — Nos résultats mettent en évidence de meilleurs résultats du groupe experts pour 4 exercices des modules capsulorhexis et phacoémulsification-cracking. Ceci confirme la validité de construction du simulateur EyeSi pour la chirurgie de cataracte déjà mise en évidence par d'autres travaux. Notre étude permettra de contribuer à la réalisation de programmes de formation pertinents sur simulateur pour les internes en ophtalmologie.
© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
EyeSi cataract surgery simulator;
Construct validity;
Systematic training program;
Cataract surgery;
Capsulorhexis;
Phacoemulsification;
Irrigation and aspiration

Summary
Purpose. — To compare performance on the EyeSi surgical simulator in 3 training modules by users with different levels of experience in ophthalmology.
Methods. — We included 18 surgeons (6 residents with no cataract experience, 6 residents with little experience (1 to 10 cases) and 6 experienced cataract surgeons (over 500 cases). Three modules were selected (capsulorhexis, phacoemulsification-cracking and irrigation and aspiration). All subjects completed 12 levels of increasing difficulty twice, and the results of the second trial were analyzed according to the surgeon's experience.
Results. — For the capsulorhexis module, experienced surgeons achieved higher total scores than the other 2 groups in exercise 1 ($P = 0.0102$). For the phaco-cracking module, experienced surgeons achieved higher total scores in exercise 8 ($P = 0.0495$) and a tendency toward significance in exercises 3 ($P = 0.0934$) and 5 ($P = 0.0938$). Participants with greater experience had lower total task time in exercises 1 ($P = 0.0444$), 4 ($P = 0.06$) and 5 ($P = 0.0189$).
Conclusion. — Experienced surgeons outperformed residents with regard to overall score in 4 exercises of the capsulorhexis and phaco-cracking modules. Our results confirm previously demonstrated construct validity for these modules on the EyeSi simulator. These findings will help in the development of relevant training programs that could potentially be applied to the standard ophthalmological curriculum.
© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La chirurgie de la cataracte est l'intervention la plus pratiquée dans le monde [1]. La formation chirurgicale actuelle est basée sur le modèle traditionnel de Halsted [2] où le novice acquiert des connaissances chirurgicales en lisant, en observant et en opérant un patient tout en étant supervisé par un chirurgien sénior. Certaines étapes, telles que le capsulorhexis et la phacoémulsification, sont plus difficiles à maîtriser [3]. Cet apprentissage est long, difficile et non dénué de risques pour le patient [4]. On note, en effet, un taux de complications peropératoires chez les jeunes chirurgiens allant de 5 à 7 % selon les séries, soit un taux 3 à 50 fois supérieur à celui des chirurgiens expérimentés [5—7]. Des simulateurs de chirurgie ont été développés dans le but de minimiser ces risques [8—11]. Plusieurs études ont démontré que l'entraînement sur simulateur améliorait les performances chirurgicales, réduisait la courbe d'apprentissage et diminuait les risques de traumatismes iatrogènes [12—16]. Le simulateur EyeSi, le plus répandu, propose de nombreux modules regroupant des exercices d'entraînement de difficulté croissante. Pour chaque exercice, un score est établi afin d'évaluer les compétences du chirurgien et de juger de sa progression au cours de la répétition de celui-ci. De nombreuses équipes ont prouvé la validité de construction de plusieurs de ces modules en mettant en évidence une corrélation entre le score obtenu à un exercice donné et l'expérience du chirurgien [10,17—23]. Récemment, Thomsen et al. ont établi à partir de ces résultats, un programme de formation type comprenant à la fois des exercices d'appréhension et des exercices représentant chaque étape de la chirurgie (7 exercices de 7 modules différents) [19,24]. Cependant, un seul exercice par module a été testé et il nous a paru intéressant d'étudier l'ensemble des exercices d'un même module. L'objectif de notre étude est donc d'évaluer la validité de construction de tous les exercices de 3 modules clés (capsulorhexis, phacoémulsification-*cracking* et aspiration des masses cristalliniennes) afin de sélectionner les exercices les plus pertinents pour la formation à la chirurgie de la cataracte.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 23/01/2020 par SFO Congres (528117). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Matériels et méthodes

Sujets sélectionnés

Dix-huit sujets du service ont été répartis en 3 groupes, en fonction de leur niveau d'expérience : le groupe « novice » composé de 6 internes d'ophtalmologie n'ayant jamais opéré de cataracte, le groupe « intermédiaire » composé de 6 internes d'ophtalmologie ayant opéré entre 1 et 10 cataractes au bloc opératoire au cours de leur cursus et le groupe « expert » composé de 6 chirurgiens ayant pratiqué plus de 500 cataractes dans leur carrière. Tous les sujets avaient des connaissances anatomiques et physiopathologiques ophtalmologiques suffisantes pour opérer une cataracte. Aucun d'entre eux n'avait eu une expérience antérieure avec un simulateur de chirurgie de cataracte. Le mode de recrutement était basé sur le volontariat et un consentement éclairé était recueilli pour chaque participant. Cette étude est conforme aux principes fondamentaux de la déclaration d'Helsinki.

Simulateur EyeSi

Nous avons utilisé le simulateur « EyeSi Ophthalmic Surgical Simulator » (VRMagic, Mannheim, Germany, version 2.4). Sa plate-forme est équipée d'une interface de chirurgie qui comprend une tête en plastique avec un modèle d'œil (qui peut pivoter et tourner lorsqu'on le manipule), un microscope, l'ensemble des instruments (de taille et poids réels) nécessaires à la chirurgie de la cataracte (sonde à phacoémulsification et à irrigation-aspiration, micromanipulateur, cystitome, pince à capsulorhexis et canule d'injection de viscoélastique), deux pédales (une commandant la pièce à main et une commandant le microscope) et d'un logiciel générant et analysant la simulation. Celui-ci crée une image virtuelle stéréoscopique à travers les oculaires du microscope quand les instruments sont insérés dans l'œil. Un système « eye tracker » capture les mouvements des instruments dans l'œil ainsi que les réactions biomécaniques des tissus. Ce simulateur propose différents modules de formation comportant des exercices de difficulté croissante. Quatre paramètres sont pris en compte afin d'établir un score de performance final : tâche achevée (réalisation de l'exercice avec succès et dans sa totalité), efficacité (temps nécessaire pour réaliser l'exercice et quantité d'US utilisée), utilisation des instruments (fermeture et horizontalisation des instruments lors de leur insertion ou retrait et temps de chirurgie sans irrigation active) et traitement des tissus (capacité à ne faire aucune lésion cornéenne, irienne ou capsulaire). Le simulateur attribue des points positifs pour chaque tâche réalisée avec succès et des points négatifs pour toutes les erreurs permettant ainsi d'obtenir un score final allant de 0 à 100.

Design de l'étude

Trois modules essentiels à l'apprentissage de la chirurgie de cataracte [3] ont été sélectionnés pour cette étude : le capsulorhexis, la phacoémulsification-*cracking* du noyau cristallinien et l'aspiration des masses cristalliniennes résiduelles. Chaque sujet a réalisé tous les exercices de chacun de ces 3 modules, au cours de la même session. Les exercices étaient de difficulté croissante et ont été effectués dans le même ordre par tous. La description détaillée de ces exercices est résumée dans le Tableau 1. Un seul investigateur a supervisé toutes les sessions sur simulateur. Toutes les consignes ont été données oralement à partir d'un document écrit afin de s'assurer que les mêmes informations aient été données à tous les participants. Ils pouvaient également visionner la démonstration vidéo du simulateur en cas de mauvaise compréhension de l'exercice. Avant de commencer les enregistrements, chaque participant a réalisé le premier exercice de chaque module afin de se familiariser avec l'environnement virtuel. Le score de ces exercices n'a pas été pris en compte. Ensuite, chaque exercice a été répété deux fois de suite. À la fin de chaque exercice, les scores de performance obtenus pour chacun des quatre paramètres ont été enregistrés.

Analyse statistique

Nous avons comparé les résultats du deuxième essai de chaque exercice, afin de réduire les effets liés à une familiarisation avec le simulateur lors du premier essai [17]. La validité de construction pour un exercice donné, était établie si le score médian des experts était statistiquement supérieur à celui des intermédiaires, qui à son tour était supérieur à celui des novices. Les variables qualitatives étaient décrites en fréquence et pourcentage et les variables quantitatives en médianes et quartiles (Q1 et Q3). Le test exact de Fisher a été utilisé afin de comparer les variations de fréquences entre les différents types de chirurgien et le test de Kruskall-Wallis pour les variations de valeurs médianes. Il existait une différence statistiquement significative lorsque la *p*-value était < 0,05.

Résultats

Module capsulorhexis

Les résultats des 2 exercices du module « capsulorhexis » sont présentés dans le Tableau 2. Pour l'exercice 1, les experts ont obtenu des scores significativement plus élevés que les 2 autres groupes moins expérimentés ($p = 0,0102$). Ils ont complété également mieux l'exercice ($p = 0,0085$) en réalisant un rhéxis plus rond (68 % (rhéxis se rapprochant à 68 % d'un cercle parfait) versus 0 % (rhéxis ne ressemblant en rien à un cercle parfait)) ($p = 0,0181$), sans irrégularité ($p = 0,0247$) et avec un rayon d'extension maximal moindre ($p = 0,0099$). Dans l'exercice 2, aucune différence significative n'a été retrouvée.

Module phacoémulsification-*cracking*

Les résultats des 8 exercices du module « phacoémulsification-*cracking* » sont indiqués dans le Tableau 3. Les experts ont eu des scores significativement supérieurs aux 2 autres groupes dans l'exercice 8 ($p = 0,0495$) et ont eu tendance à obtenir de meilleurs scores finaux dans les exercices 3 ($p = 0,0934$) et 5 ($p = 0,0938$). Dans l'exercice 5, ils ont traité également mieux les tissus ($p = 0,0484$), sans rupture de la capsule postérieure ($p = 0,0444$). De plus, nous avons observé des différences

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 23/01/2020 par SFO Congres (528117). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Tableau 1 Description des exercices sélectionnés sur le simulateur Eyesi.

Étape 1 : Capsulorhexis	
Exercice 1	Réalisation d'un capsulorhexis à l'aide d'un cystitome et d'une pince à capsulorhexis (difficulté standard)
Exercice 2	Réalisation d'un capsulorhexis (finesse et fragilité de la capsule antérieure mimant une pseudoexfoliation capsulaire)
Étape 2 : Phacoémulsification et cracking	
Exercice 1	Aspiration d'un quartier du noyau cristallinien
Exercice 2	Aspiration des 4 quartiers prédécoupés du noyau cristallinien
Exercice 3	*Cracking* en 2 du noyau cristallinien, à l'aide du micromanipulateur et de la sonde à phacoémulsification, 1 sillon central ayant été au préalable déjà réalisé par le simulateur
Exercice 4	*Cracking* du noyau cristallinien en 4, les 2 sillons étant déjà réalisés
Exercice 5	Réalisation de 2 sillons perpendiculaires à l'aide de la sonde à phacoémulsification, *cracking* du noyau en 4 quartiers et aspiration successive de ces 4 quartiers à l'aide de la sonde à phacoémulsification. La cataracte était de densité standard.
Exercice 6	Idem que l'exercice 5 (la cataracte est de densité supérieure)
Exercice 7	Idem que l'exercice 5 (la cataracte est de densité inférieure)
Exercice 8	Réalisation à l'aide de la sonde à phacoémulsification d'un sillon central puis *cracking* en 2
Étape 3 : Aspiration des masses cristallinienne	
Exercice 1	Aspiration, à l'aide d'une sonde d'irrigation-aspiration, d'une masse cristallinienne peu adhérente
Exercice 2	Aspiration de masses fragiles et très adhérentes à la capsule postérieure

significatives en termes de temps de réalisation d'un exercice. Celui-ci décroissait en fonction du niveau d'expérience du sujet dans les exercices 1 ($p = 0{,}0444$), 4 ($p = 0{,}06$) et 5 ($p = 0{,}0189$). Dans les exercices 2, 6, et 7, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 3 groupes quel que soit le paramètre étudié.

Module aspiration des masses cristalliniennes

Les résultats des 2 exercices du module « aspiration des masses cristalliniennes » sont regroupés dans le Tableau 4. Dans l'exercice 1, aucune différence significative n'a été retrouvée. Dans l'exercice 2, les experts ont eu tendance à réaliser plus vite l'exercice que les 2 autres groupes ($p = 0{,}0736$).

Discussion

Notre étude met en évidence la validité de construction du simulateur EyeSi pour les modules capsulorhexis et phacoémulsification-*cracking*. L'expérience chirurgicale des sujets est en effet, prédictive de leur performance dans différents exercices. Malgré notre faible effectif, nos résultats confortent ceux obtenus dans d'autres études qui retrouvent des différences de score entre les novices et les experts pour ces deux modules [18–21]. Les exercices pertinents de notre étude sont identiques à ceux sélectionnés par Thomson pour son programme d'entraînement type (exercice 1 du module capsulorhexis et exercice 5 du module phacoémulsification-*cracking*) [24]. Les tendances de significativité de certains exercices du module 2 pourraient se confirmer avec un effectif plus important. Notre étude démontre également l'intérêt des exercices 3 et 8, exercices qui n'ont pas été étudiés jusqu'à présent. Pour le module aspiration des masses cristalliniennes résiduelles, nous ne retrouvons pas de différence de scores entre les différents groupes, donc comme dans l'étude de Thomsen [19], la validité de construction ne peut être établie. Deux hypothèses peuvent alors se poser, soit les exercices de ce module sont moins techniques, il n'y a donc pas de différence entre les 3 groupes, soit, ce module étant le dernier testé, la réalisation séquentielle de ces exercices a un impact sur les scores du fait de l'amélioration du groupe novice.

Cette question peut également se poser pour les scores finaux des différents exercices. En effet, l'exercice 2 du module 2, n'est qu'autre que l'exercice 1 (ablation de 4 quartiers au lieu d'un). Il en est de même pour les exercices 6 et 7 par rapport à l'exercice 5 (phacoémulsification d'une cataracte soit plus dure, soit plus molle). Il est donc possible qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence car les chirurgiens avaient déjà réalisé les autres exercices au préalable. Ceci a été montré dans l'étude de Bergqvist [10], qui comparait les résultats obtenus entre 2 groupes de novices s'exerçant plus ou moins sur simulateur (4 versus 2 séances d'entraînement) et celle de Saleh [20], qui mettait en évidence une progression par pallier des scores finaux, on constate qu'au-delà d'un certain nombre de répétitions d'un même exercice, les différences entre les groupes disparaissent, les scores des novices rejoignant

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 23/01/2020 par SFO Congres (528117). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Tableau 2 Comparaison entre les 3 groupes pour les exercices de l'étape capsulorhexis.

	Expert	Intermédiaire	Novice	p^*
Exercice 1	med[a] (Q1–Q3)	med[a] (Q1–Q3)	med[a] (Q1–Q3)	
Tâche achevée				0,0085
Excellent	16,7	16,7	0	
Bon	50	0	0	
Moyen	33,3	16,7	0	
Mauvais	0	0	16,7	
En échec	0	66,7	83,3	
Rondeur du capsulorhexis en %	68,3 (51,5–85,3)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,0181
Rayon maximal d'extension du capsulorhexis en mm	2,9 (2,3–3)	3,4 (2,6–5)	5 (4–5)	0,0099
Irrégularités locales du rhexis				0,0247
Non	100	33,3	16,7	
Oui	0	66,7	83,3	
Efficacité				NS
Temps	157 (147–196)	183 (148–235)	195 (155–272)	NS
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	78,5 (72–92)	0 (0–60)	0 (0–0)	0,0102
Exercice 2				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	180 (138–221)	157 (141–177)	245 (165–330)	NS
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	0 (0–39)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,3637

NS : non significatif. *Test exact de Fisher pour variables qualitatives, test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.
[a] Médiane (1er quartile–3e quartile).

ceux des experts. La plupart des critères d'évaluation étant également les mêmes d'un exercice à un autre, les participants portent une plus grande attention à l'utilisation de leurs instruments et aux différentes structures de l'œil. L'apprentissage acquis au fil des exercices, diminue alors les différences entre les groupes et ne permet plus d'établir une validité de construction pour ceux-ci.

De même, les scores de performance peuvent être influencés par la susceptibilité de chacun à l'apprentissage et à l'adaptation à une nouvelle technologie. Des études ont démontré qu'avoir une expérience importante de la pratique des jeux vidéo raccourcit significativement le temps nécessaire à la maîtrise de la chirurgie sur simulateur [22,23]. Les experts ont donc peut-être un temps d'adaptation au simulateur plus important que les novices et cela pourrait minimiser les différences entre les groupes.

Il nous paraît également important de prendre en compte que certains critères de notation du simulateur sont insuffisamment précis. Ces problèmes ont déjà été évoqués dans certaines études [25,26] qui comparent la notation du simulateur au score OSACSS (Objective Structured Assessment of Cataract Surgical Skill) qui est le score *gold standard* de notation d'une chirurgie de cataracte. Si on note la vidéo de l'exercice réalisé en utilisant ce score, les résultats obtenus sont différents de ceux attribués par le simulateur. En effet, les instruments peuvent être utilisés de façon inappropriée sans que cela impacte le score attribué par le simulateur ; les novices ont donc de meilleurs scores. A contrario, surtout pour le module phacoémulsification, la fenêtre de succès est petite. Ainsi une petite erreur qui n'aurait aucun impact si elle se produisait au bloc opératoire, peut conduire au score de zéro. De la même façon, les experts obtiennent parfois de mauvais scores, car ils réalisent l'exercice avec une technique à laquelle le simulateur n'accorde pas de crédit. Un système de notation différent prenant en compte le caractère cognitif de cette chirurgie pourrait donc être nécessaire afin de valider et sélectionner d'autres exercices pertinents pour notre programme de formation.

De même, les experts obtiennent également des scores inférieurs à ceux imaginés, car le simulateur ne propose pas d'exercice permettant d'enchaîner sans interruption, l'ensemble des étapes de la chirurgie de cataracte et ne garde pas en mémoire les scores des exercices réalisés juste précédemment. Or cela est primordial pour le bon déroulement de cette chirurgie. En effet, si l'étape précédente est mal réalisée, la réussite de l'étape suivante est aléatoire et périlleuse. Le simulateur devrait donc proposer un exercice permettant l'enchaînement de toutes les étapes de la chirurgie de cataracte.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 23/01/2020 par SFO Congres (528117). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Notre travail a donc permis, en démontrant une validité de construction, de sélectionner quatre exercices parmi les modules capsulorhexis et phacoémulsification-*cracking*. La réalisation d'études avec des effectifs plus grands est néanmoins nécessaire afin de sélectionner d'autres exercices. Ces exercices devront également être répétés afin de diminuer l'effet lié à la réalisation séquentielle de ceux-ci et observer une amélioration des scores avant d'établir un

Tableau 3 Comparaison entre les 3 groupes pour les exercices de l'étape « phacoémulsification-*cracking*. ».

	Expert	Intermédiaire	Novice	p^{**}
	med*(Q1–Q3)	med*(Q1–Q3)	med*(Q1–Q3)	
Exercice 1				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	50,5 (35–59)	58 (47–141)	92 (65–115)	0,0444
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	96,5 (96–98)	93,5 (74–97)	92,5 (36–96)	0,2513
Exercice 2				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	102 (89–109)	97 (74–171)	136 (107–140)	NS
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	94 (91–100)	98 (95–100)	92 (67–100)	0,7331
Exercice 3				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	24 (16–32)	27 (23–34)	40 (18–56)	NS
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	98 (96–100)	98 (96–98)	95 (94–96)	0,0934
Exercice 4				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	39 (19–57)	79 (67–113)	116 (53–212)	0,06
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	97 (94–100)	98 (95–100)	93 (88–96)	0,1658
Exercice 5				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	216 (207–227)	261,5 (253–299)	377,5 (301–494)	0,0189
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				0,0499
Excellent	83,3	16,7	33,3	
Bon	16,7	33,3	0	
Mauvais	0	16,7	0	
En échec	0	33,3	66,7	
Rupture de la capsule postérieure	0 (0–0)	0 (0–1)	1,5 (0–3)	0,0484
Dommage de la capsule par US				0,0651
Valeur non déterminée	100	83,3	33,3	
Valeur	0	16,7	66,7	
Émulsification de la capsule au contact	0 (0–0)	0 (0–0)	2 (0–3)	
Score final (/100)	76 (53–87)	44 (22–65)	9,5 (0–69)	0,0938

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 23/01/2020 par SFO Congres (528117). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Tableau 3 (*Suite*)

Exercice 6				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	232 (195–244)	174 (129–262)	299 (209–367)	NS
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	91 (62–100)	43 (0–80)	59 (32–95)	0,107
Exercice 7				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	49 (42–62)	49 (46–64)	65 (52–90)	NS
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	98 (92–100)	95 (80–100)	96 (79–98)	0,7367
Exercice 8				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	70 (41–82)	80 (54–83)	82 (42–98)	NS
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	80 (74–86)	76 (72–78)	72 (71–74)	0,0495

Tableau 4 Comparaison entre les 3 groupes pour les exercices de l'étape « aspiration des masses cristalliniennes ».

	Expert med* (Q1–Q3)	Intermédiaire med* (Q1–Q3)	Novice med* (Q1–Q3)	p**
Exercice 1				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	48 (43–69)	49 (41–58)	59 (49–107)	NS
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	96 (55–99)	93 (81–96)	93 (83–98)	0,8294
Exercice 2				
Tâche achevée				NS
Efficacité				NS
Temps	95 (55–120)	145 (104–188)	130 (123–255)	0,0736
Utilisation des instruments				NS
Traitement des tissus				NS
Score final (/100)	77,5 (0–95)	37,5 (0–61)	22,5 (0–36)	0,3459

programme de formation type. La création de tels programmes est d'autant plus importante qu'il existe un parallélisme entre les résultats de la simulation et en condition de vie réelle. En effet, Thomsen et al. ont mis en évidence une forte corrélation entre les performances obtenues sur simulateur aux exercices avec validité de construction et les performances chirurgicales au bloc opératoire et ce, quelle que soit l'expérience chirurgicale du chirurgien [24]. Ceci renforce encore l'idée de la nécessité d'un entraînement sur simulateur avant d'envisager le premier geste au bloc opératoire afin de réduire les risques pour le patient.

Conclusion

Nos résultats confirment la validité de construction des modules capsulorhexis et phacoémulsification-*cracking* en mettant en évidence une différence de scores entre les novices et les chirurgiens plus expérimentés pour quatre exercices (1 du module capsulorhexis et 3 du module phacoémulsification-*cracking*). Ces exercices devront être considérés dans le programme d'enseignement chirurgical type pour la formation des internes d'ophtalmologie. Cette formation sur simulateur pourrait alors être une étape

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 23/01/2020 par SFO Congres (528117). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

obligatoire avant d'autoriser l'accès au bloc opératoire aux internes.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Solborg Bjerrum S, Mikkelsen KL, la Cour M. Epidemiology of 411 140 cataract operations performed in public hospitals and private hospitals/clinics in Denmark between 2004 and 2012. Acta Ophtalmol 2012;93:16—23.

[2] Osborne MP. William Stewart Halsted: his life and contributions to surgery. Lancet Oncol 2007;8:256—65.

[3] Dooley IJ, O'Brien PD. Subjective difficulty of each stage of phacoemulsification cataract surgery performed by basic surgical trainees. J Cataract Refract Surg 2006;32:604—8.

[4] Randleman JB, Wolfe JD, Woodward MW, Lynn MJ, Cherwek DH, Srivastata SK. The resident surgeon phacoemulsification learning curve. Arch Opthalmol 2007;125:1215—9.

[5] Randleman JB, Wolfe JD, Woodward M, Lynn MJ, Cherwek DH, Srivastava SK. The resident surgeon phacoemulsification learning curve. Arch Ophthalmol 2007;125:1215—9.

[6] Johnston RL, Taylor H, Smith R, Sparrow JM. The Cataract National Dataset electronic multi-centre audit of 55 567 operations: variation in posterior capsule rupture rates between surgeons. Eye 2010;24:888—93.

[7] Bell CM, Hatch WV, Cernat G, Urbach DR. Surgeon volumes and selected patient outcomes in cataract surgery: a population-based analysis. Ophthalmology 2007;114:405—10.

[8] Gillan SN, Saleh GM. Ophthalmic surgical simulation: a new era. JAMA Ophthalmol 2013;131:1623—4.

[9] Saleh GM, Lamparter J, Sullivan PM, O'Sullivan F, Hussain B, Athanasiadis I, et al. The international forum of ophthalmic simulation: developing a virtual reality training curriculum for ophthalmology. Br J Ophthalmol 2013;97:789—92.

[10] Bergqvist J, Person A, Vestergaard A, Grauslund J. Establishment of a validated training programme on the Eyesi cataract simulator. A prospective randomized study. Acta Ophthalmol 2014;92:629—34.

[11] Kloek CE, Borboli-Gerogiannis S, Chang K, Kuperwaser M, Newman LR, Marie AM, et al. A broadly applicable surgical teaching method: evaluation of a stepwise introduction to cataract surgery. J Surg Educ 2014;71:169—75.

[12] Pokroy R, Du E, Alzaga A, Khodadadeh S, Steen D, Bachynski B, et al. Impact of simulator training on resident cataract surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013;251:777—81.

[13] McCannel CA, Reed DC, Goldman DR. Ophthalmic surgery simulator training improves resident performance of capsulorhexis in the operating room. Ophthalmology 2013;120:2456—61.

[14] Freudner EM, Engel C, Neuhann IM, Petermeier K, Bartz-Schmidt K-U, Szurman P. Virtual reality training improves wet-lab performance of capsulorhexis: results of a randomized, controlled study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:955—63.

[15] Belyea DA, Brown SE, Rajjoub LZ. Influence of surgery simulator training on ophthalmology resident phacoemulsification performance. J Cataract Refract Surg 2011;37:1756—61.

[16] Solverson DJ, Mazzoli RA, Raymond WR, Nelson ML, Hansen EA, Torres MF, et al. Virtual reality simulation in acquiring and differentiating basic ophthalmic microsurgical skills. Simul Health 2009;4:98—103.

[17] Spiteri AV, Aggarwal R, Kersey TL, Sira M, Benjamin L, Darzi AW, et al. Development of a virtual reality training curriculum for phacoemulsification surgery. Eye 2014;28:78—84.

[18] Privett B, Greenlee E, Rogers G, Oetting TA. Construct validity of a surgical simulator as a valid model for capsulorhexis training. J Cataract Refract Surg 2010;36:1835—8.

[19] Thomsen AS, Kiilgaard JF, Kjaerbo H, la Cour M, Konge L. Simulation-based certification for cataract surgery. Acta Ophthalmol 2015;93:416—21.

[20] Saleh GM, Theodoraki K, Gillan S, Sullivan P, O'Sullivan F, Hussain B, et al. The development of a virtual reality training programme for ophthalmology: repeatability and reproducibility. Eye (Lond) 2013;27:1269—74.

[21] Mahr MA, Hodge DO. Construct validity of anterior segment antitremor and forceps surgical simulator training modules. J Cataract Refract Surg 2008;34:980—5.

[22] Shane M, Pettitt B, Morgenthal C, Smith CD. Should surgical novices trade their retractors for joysticks? Videogame experience decreases the time needed to acquire surgical skills. Surg Endosc 2008;22:1294—7.

[23] Enochsson L, Isaksson B, Tour R, et al. Visuospatial skills and computer game experience influence the performance of virtual endoscopy. J Gastrointest Surg 2004;8:876—82.

[24] Thomsen AS, Smith P, Subhi Y, Cour M, Tang L, Saleh GM, et al. High correlation between performance on a virtual-reality simulator and real-life cataract surgery. Acta Ophthalmol 2017;95:307—11.

[25] Selvander M, Asman P. Ready for OR or not? Human reader supplements Eyesi scoring in cataract surgical skills assessment. Ophthalmol 2013;7:1973—7.

[26] Selvander M, Asman P. Cataract surgeons outperform medical students in Eyesi virtual reality cataract surgery: evidence for construct validity. Acta Ophthalmol 2013;91:469—74.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 23/01/2020 par SFO Congres (528117). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.