

# Indications hors AMM de la thérapie photodynamique

**THOMAS DESMETTRE** Centre d'Imagerie Laser et Réadaptation Basse Vision, Lambersart ; Inserm, EA 114, CHU Lille ; Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris

**ISABELLE MEUNIER** Centre d'Imagerie et Laser, Paris ; Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, Paris

**SALOMON-YVES COHEN** Centre d'Imagerie et Laser, Paris

**E**n 2000, sur la base d'une étude randomisée comprenant 609 patients, la thérapie photodynamique (PDT) utilisant la visudyne a reçu un agrément (autorisation de mise sur le marché - AMM) pour le traitement des néovaisseaux visibles de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Sur la base d'autres études réunissant elles aussi un grand nombre de patients, l'agrément a ensuite été étendu aux néovaisseaux choroïdiens de la myopie forte puis aux néovaisseaux choroïdiens occultes de la DMLA.

Un certain nombre d'autres pathologies, plus rares ont par ailleurs fait l'objet d'études pilotes sur quelques cas montrant la possibilité d'une efficacité de la PDT tant sur le plan anatomique que sur le plan fonctionnel. La rareté de ces pathologies ne permettra probablement pas de réaliser des études randomisées avec témoin qui apporteraient une preuve d'efficacité avec la possibilité ultérieure d'obtenir un agrément. Il s'agit donc d'indications possibles de la PDT non couvertes par la protection que représente une AMM mais correspondant à un certain consensus. Ces indications doivent être posées avec soin en prenant le temps d'expliquer au patient l'ambiguïté apparente entre une possibilité d'efficacité et l'absence d'AMM.

Le but de cet article est de reprendre les pathologies relativement rares, ayant fait l'objet d'études pilotes montrant une certaine efficacité de la PDT et pouvant entrer dans ce cadre.

## Choriorétinopathie séreuse centrale

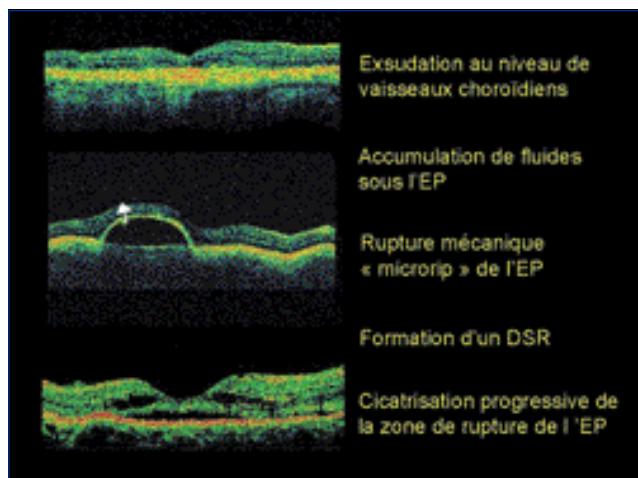
La choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) est caractérisée par la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) associé à un ou plusieurs points de fuite au niveau de l'épithélium pigmentaire (EP). Chez la plupart des patients présentant une CRSC typique, le pronostic visuel est favorable avec en quelques semaines à quelques mois la résolution spontanée du DSR. Rarement, la pathologie prend un caractère chronique et des altérations structurales de la neuro-rétine provoquées par les phénomènes d'œdème chronique peuvent être associées à un pronostic visuel péjoratif<sup>(1, 2)</sup>. La localisation juxta ou extrafovéale du (ou des) point(s) de fuite permet parfois une photo-coagulation directe, mais chez certains patients il persiste un point ou une zone de fuite chronique en situation rétrofovéale qui pose un problème thérapeutique.

La physiopathologie de la CRSC ferait intervenir en premier lieu des phénomènes de fuite à partir des veines choroïdiennes et

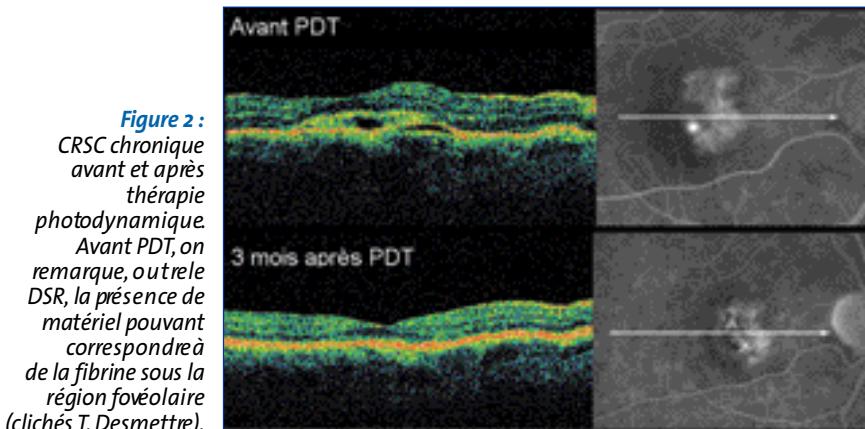
certains auteurs ont montré qu'en angiographie ICG les veines choroïdiennes des patients atteints de CRSC présentaient une augmentation de calibre. La présence de fluides sous l'épithélium pigmentaire (EP) provoquerait une décompensation avec un phénomène de rupture ponctiforme - le point de fuite visible en angiographie - et création d'un DSR. Par la suite, la diminution des diffusions et la cicatrisation du point de fuite permettent une résorption

progressive des liquides du décollement séreux rétinien par les cellules de l'épithélium pigmentaire. L'augmentation relative de la concentration en protéines du DSR pendant la résorption des liquides peut expliquer la formation des précipités dits "de résorption" (*Figure 1*).

Yannuzzi et coll. ont montré la possibilité d'utiliser la thérapie photodynamique dans le cas des CRSC chroniques avec point de



**Figure 1:**  
Hypothèses physiopathologiques concernant la CRSC (les clichés proviennent de 3 patients différents à divers stades de CRSC) (cliché T. Desmettre).



**Figure 2 :**  
CRSC chronique avant et après thérapie photodynamique  
Avant PDT, on remarque, outre le DSR, la présence de matériel pouvant correspondre à de la fibrine sous la région fovéolaire (clichés T. Desmettre).

fuite rétrofovéaux<sup>(3)</sup>. Ces auteurs ont utilisé l'angiographie ICG pour montrer des zones de fuite qui aurait pu ne pas être mis en évidence avec l'angiographie à la fluorescéine. L'étude, réalisée à partir de 20 cas de CRSC chronique ou atypique sur 15 yeux a montré la résolution complète des phénomènes exsudatifs dans 12 cas et une diminution des soulèvements dans les 8 autres cas. Piccolino a également montré l'intérêt de la technique pour améliorer le pronostic visuel<sup>(4)</sup>. Chan et coll. ont montré en outre une régression des dilatations vasculaires choroïdiennes en angiographie ICG à la suite des séances de thérapie photodynamique<sup>(5, 6)</sup>.

Le mécanisme d'efficacité de la PDT dans cette indication reste l'objet d'hypothèses. Pour certains la thérapie photodynamique réduirait l'hyper-perméabilité choroï-

dienne<sup>(3)</sup>. En théorie le mécanisme de transport du photosensibilisant et la présence de récepteurs aux LDL à la surface des cellules de l'épithélium pigmentaire pourrait aussi expliquer une action au niveau du point de fuite.

En conclusion l'absence d'alternative thérapeutique et la publication de séries pilotes dont les effectifs sont faibles mais dont les résultats sont plutôt encourageants peut inciter à proposer une thérapie photodynamique pour les formes chroniques de CRSC lorsque le point de fuite est rétrofovéal ou trop proche de la zone fovéale, ou lorsqu'il s'agit d'une "zone de fuite" (Figure 2). Il reste important d'informer le patient du caractère particulier du traitement du fait de l'absence d'agrément. Cette absence d'agrément impose par ailleurs la fourniture d'un flacon de Visudyne dont le prix

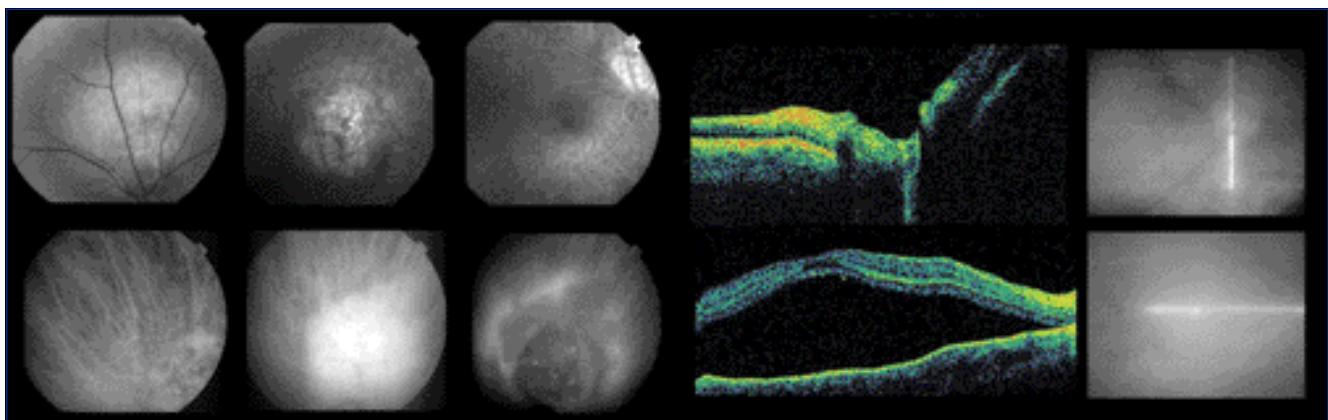
reste conséquent. Enfin, les résultats à long terme de la technique restent à évaluer.

## Hémangiome choroïdien

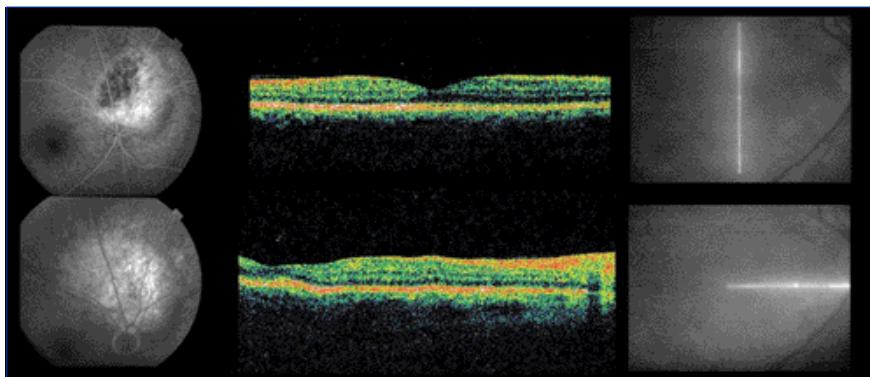
Les hémangiomes choroïdiens circonscrits sont considérés comme des tumeurs bénignes de la choroïde. On distingue les **formes diffuses** dans le cadre d'un syndrome de Sturge Weber et des **formes localisées** ou circonscrites schématiquement sans manifestation systémique.

Les hémangiomes choroïdiens circonscrits ont un aspect orangé rouge en biomicroscopie. En angiographie à la fluorescéine on note une imprégnation progressive de la tumeur, parfois associée à quelques phénomènes exsudatifs. En angiographie au vert d'indocyanine l'aspect est pathognomique avec une hyperfluorescence intense aux temps précoces et une hypofluorescence tardive par *wash out* (Figure 3).

La prise en charge est souvent représentée par une simple surveillance. Dans certains cas un décollement séreux rétinien est observé et diverses techniques ont été évaluées pour diminuer ces phénomènes exsudatifs, i.e. la photoagulation directe, la radiothérapie (protonthérapie), la thérapie photodynamique. Le principe du traitement consiste en l'occlusion au moins partielle des capillaires tumoraux en respectant la neurorétine maculaire.



**Figure 3:** Hémangiome choroïdien circonscrit à la partie supérieure de la zone parapapillaire associé à des phénomènes exsudatifs étendus à toute la macula (clichés T. Desmettre).



**Figure 4 :** Même patient 6 semaines après thérapie photodynamique. L'évolution fonctionnelle est favorable avec une récupération de l'acuité à 10/10 P2, concordante avec l'évolution anatomique (clichés T. Desmettre).

De nombreux auteurs ont montré l'intérêt de la PDT pour le traitement des hémangiomes choroïdiens lorsqu'ils sont symptomatiques<sup>(7-15)</sup>. Contrairement à la plupart des autres modalités thérapeutiques proposées, la PDT a l'intérêt de respecter en théorie la neurorétine. Dans la plupart des séries un résultat incomplet sur l'occlusion des capillaires tumoraux a permis un résultat fonctionnel satisfaisant (Figure 3).

## Néovaisseaux compliquant des pathologies chorio-rétiniennes chroniques

### > Néovaisseaux compliquant les stries angioïdes

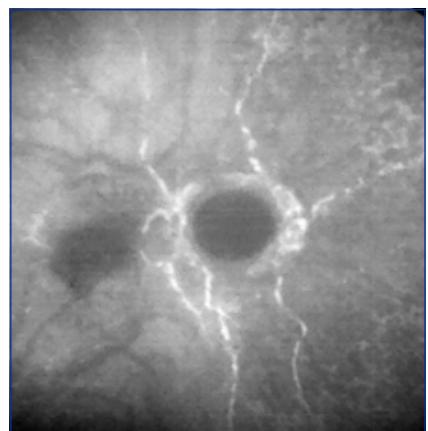
Les stries angioïdes correspondent à des déhiscences de la membrane de Bruch. Elles peuvent être associées à diverses maladies systémiques (pseudoxanthome élastique surtout, Ehler-Danlos, Paget plus rarement). Les stries angioïdes peuvent se compliquer de néovaisseaux choroïdiens dans 72 à 86% des cas. L'évolution naturelle de ces néovaisseaux est souvent péjorative avec la présence de lésions maculaires associées à une perte de la vision centrale<sup>(16)</sup>.

Dans le cas des néovaisseaux extrafovéaux, la photocoagulation au laser peut permettre de diminuer un peu le risque de perte de vision centrale<sup>(17, 18)</sup>.

Par contre, dans le cas des néovaisseaux rétrofovéaux les moyens thérapeutiques restent actuellement limités. L'arrivée de la thérapie photodynamique utilisant la Visudyne pour le traitement des néovaisseaux visibles de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) a fait considérer l'intérêt de la méthode pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes<sup>(19)</sup>. Plus récemment, Shaikh et coll. ont repris les données concernant l'évolution de néovaisseaux juxta ou rétrofovéolaires sur 11 yeux de 9 patients présentant des stries angioïdes.

Dans 9 cas, les néovaisseaux choroïdiens étaient rétrofovéaux et dans deux cas ils étaient juxtafovéaux. Pour 9 yeux les néovaisseaux choroïdiens ont évolué vers la formation d'une lésion disciforme fibreuse. Parmi ces yeux, un agrandissement de la

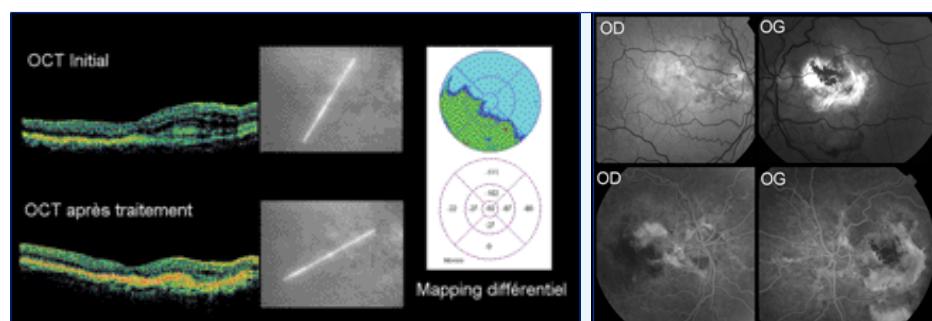
plage des néovaisseaux malgré le traitement a été observé dans 7 cas. Ces auteurs avaient conclu que la PDT utilisant la Visudyne ne semblait pas modifier de façon significative le cours de la maladie, la plupart des lésions évoluant vers une augmentation de taille suivie d'une fibrose avec la formation d'une cicatrice disciforme.



**Figure 5 :** Cliché tardif en angiographie ICG montrant le réseau de stries angioïdes autour de la papille (Cliché T. Desmettre).

Pourtant certains cas évoluent de façon plus favorable au prix d'une prise en charge continue avec retraitements en PDT avant les 3 mois. D'autres auteurs ont cherché à évaluer l'intérêt de la technique avec résultats qui sont également assez mitigés<sup>(20)</sup>.

L'indication repose ici davantage sur l'absence d'alternative thérapeutique que sur une efficacité majeure. Il semble



**Figure 6 :** Patient ayant bénéficié d'une injection de triamcinolone intravitrénaine et d'une séance de PDT. OCT avant et 1 mois après traitement, angiographie 1 mois après traitement. Après traitement, on note la persistance de quelques phénomènes exsudatifs, moins qu'initialement. La neurorétine reste soulevée par le reliquat néovasculaire (flèche). L'épaississement rétinien a nettement diminué ce qui est concordant avec une amélioration fonctionnelle significative. La persistance de diffusions en angiographie incitent à proposer un retraitement précoce (cliché T. Desmettre).

Cause de la néovascularisation choroïdienne	Premier auteur, année
Choroïdite multifocale et panuvéité	Spaide, 2002 ; Coquelet, 2002
Dystrophie de type "pattern"	Battaglia Parodi, 2003
Fundus flavimaculatus	Valmaggia, 2002
Iatrogène sur cicatrice de laser pour œdème maculaire ou CRSC	Ha, 2002 ; Shah, 2003
Idiopathique	Sickenberg, 2000 ; Spaide, 2002
Mallatio levantine	Dantas, 2002
Noevus choroïdien	Stanescu, 2003
Ostéome choroïdien	Battaglia Parodi, 2001
Rétinopathie rubéolique	Wang, 2002
Stries angioides	Karacorlu, 2002 ; Shaikh, 2003
Syndrome d'histoplasome oculaire	Sickenberg 2002; Saperstein, 2002 ; Busquets, 2003
Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	Farah, 2002

**Tableau I :** Causes rares de néovaisseaux choroïdiens publiées dans la littérature.

important, comme le souligne Shaikh de réaliser un suivi rapproché avec la possibilité de retraitements précoces.

#### > Autres causes de néovaisseaux choroïdiens

De nombreuses causes rares de néovaisseaux choroïdiens ont été publiés dans la littérature (**Tableau I**).

Lorsque les néovaisseaux sont rétrofoveaux la thérapie photodynamique peut apporter un bénéfice fonctionnel et anatomique. La diversité de ces pathologies rend difficile la proposition de règles de pronostic. Il semble cependant que lorsque les néovaisseaux représentent un "accident" au sein d'une pathologie débutante avec conservation d'un épithélium pigmentaire peu altéré le pronostic soit globalement favo-

rable avec parfois des résultats fiables et durables de la thérapie photodynamique. Au contraire, lorsque les néovaisseaux compliquent une affection évoluée avec un épithélium pigmentaire très altéré il semble que la PDT parvienne difficilement à stabiliser les néovaisseaux.

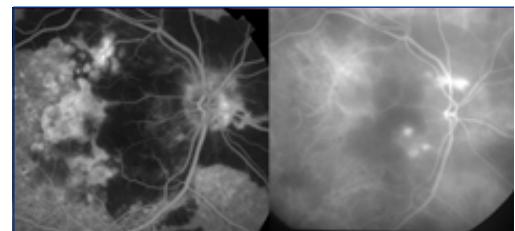
#### > Néovaisseaux idiopathiques du sujet jeune

L'évolution des néovaisseaux choroïdiens idiopathiques est classiquement défavorable. Le bénéfice de la thérapie photodynamique reste difficile à prévoir dans cette indication (**Figure 7**). Dans certains cas, l'association d'une corticothérapie en intravitréen et/ou par voie générale en bolus associée ou non à la thérapie photodynamique pourrait avoir un intérêt.

## Vasculopathie polypoïdale idiopathique

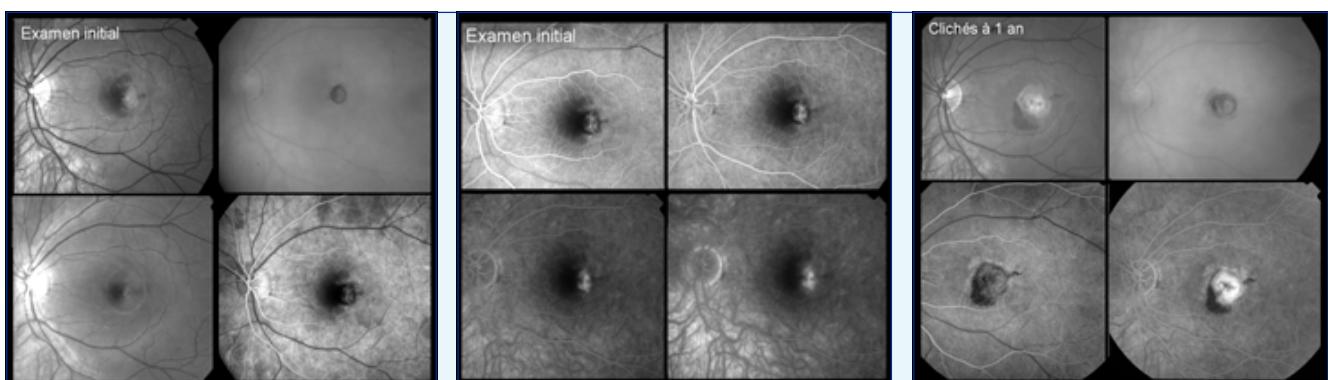
La présentation typique de la vasculopathie polypoïdale idiopathique (VPI) est représentée par des décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP), des décollement du neuroépithélium (DSR) séro-sanguins bulleux ou de grande taille. Probablement en raison de cette forme classique et fréquente de présentation l'affection est souvent considérée comme une forme frontière de DMLA. De façon typique les lésions siègent au pourtour de la papille.

De façon moins typique, les dilatations vasculaires peuvent être situées dans la région maculaire voire en périphérie. L'équipe de Yannuzzi a montré des formes de présentation mimant une choriorétinopathie séreuse centrale du sujet âgé.

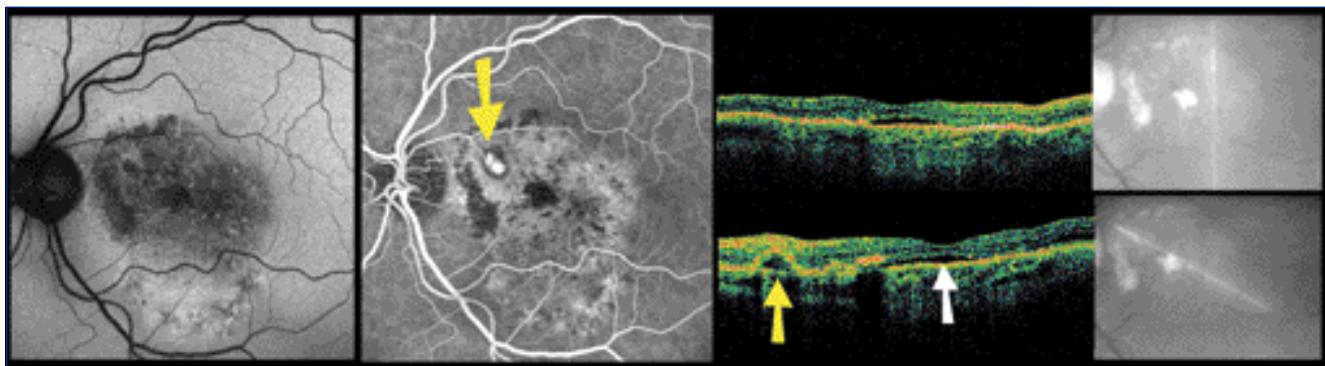


**Figure 8 :** Vasculopathie polypoïdale idiopathique : aspect typique en angiographie à la fluorescéine (à gauche) et en ICG (à droite) où l'on note l'hyperfluorescence focal des dilatations polypoïdales (cliché T. Desmettre).

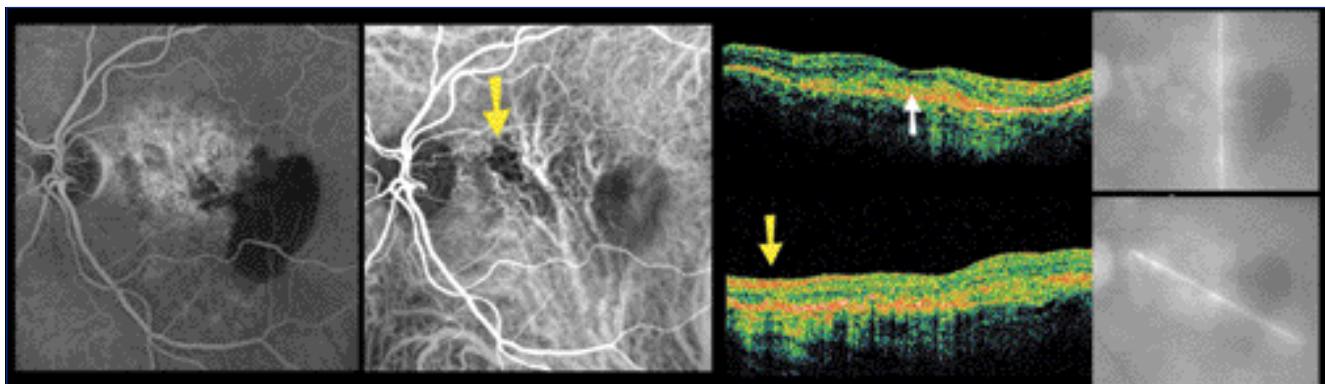
L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) reste le meilleur examen pour mettre en



**Figure 7 :** Néovaisseaux idiopathiques du sujet jeune. L'empâtement sur la zone fovéale, la présence d'un halo pigmenté ont fait proposer une thérapie photodynamique. A 1 an, quatre séances de PDT n'ont pas permis d'empêcher de façon significative l'extension de la lésion. Sur le plan fonctionnel la disparition des métamorphopsies a permis une complétion malgré l'extension du scotome central (clichés T. Desmettre).



**Figure 9 :** Vasculopathie polypoïdale idiopathique - clichés en autofluorescence, angiographie, OCT. Les remaniements du pôle postérieur sont séquellaires d'un antécédent hémorragique ancien. On note deux dilatations polypoïdales sur l'angiographie, également repérées en OCT (flèches jaune). Les phénomènes exsudatifs sont relativement peu importants (DSR marqué par la flèche blanche) (clichés T. Desmettre).



**Figure 10 :** Même patient, 3 mois après PDT. Angiographie à la fluorescéine, angiographie ICG, OCT. La résorption du DSR a permis une amélioration fonctionnelle. On remarque l'occlusion des dilatations polypoïdes (flèche jaune). Par contre on note la présence d'un reliquat fibreux ou fibrineux sous la région fovéale et la présence d'une hémorragie peu épaisse à la partie temporaire de la macula. On propose la surveillance

évidence les dilatations polypoïdales bien visibles une dizaine de minutes après injection. Dans certains cas, l'épithélium pigmentaire est relativement atrophié et les dilatations suffisamment grandes pour être mises en évidence en angiographie à la fluorescéine. De même, lorsque les hémorragies sont peu importantes ou en voie de résorption l'OCT permet parfois de montrer les dilatations ou des signes indirects qui leur sont associés.

Sur le plan thérapeutique la plupart des auteurs insistent sur le pronostic spontanément plutôt favorable de l'affection. La première approche est médicale, reposant sur le contrôle d'une hypertension artérielle souvent associée aux formes graves. La seconde approche reste basée sur l'utilisation du laser thermique au niveau des dilatations polypoïdales actives. L'occlusion

des dilatations permet la résorption des décollements séro-sanguins apportant une stabilisation, voire une amélioration des performances visuelles. Il ne semble pas nécessaire de traiter l'ensemble des lésions. Typiquement, les lésions régressives se présentent sous la forme d'une plaque tardive à peine soulignée, simulant une plage de néovaisseaux occultes non spécifique.

Lorsque les lésions sont étendues à la zone rétrofovéale ou trop proche de la fovéole pour permettre une photocoagulation dans des conditions de sécurité suffisantes, une thérapie photodynamique peut apporter une certaine amélioration anatomique et stabiliser voire améliorer les performances visuelles.

Plusieurs séries de faible effectifs ont été publiés et récemment, les résultats à 1 an

d'une étude prospective non comparative ont été publiés par une équipe chinoise<sup>(21)</sup>. L'étude a été réalisée chez 20 patients (22 yeux) dans deux centres, pour évaluer l'intérêt de la thérapie photodynamique dans cette indication.

Les patients avaient initialement des décollements séreux rétiniens (DSR) et décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) sérosanguins, en rapport avec une VPI. L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine confirmaient le diagnostic. Tous les patients ont bénéficié du protocole classique utilisé dans l'étude TAP. Le spot laser était centré sur les dilatations polypoïdes et dépassait de 1000µm le diamètre de ces lésions évalué d'après l'angiographie ICG. Les retraitements étaient guidés par la présence de diffusions en angiographie à la fluorescéine et d'après la visualisation des dilatations en angiographie ICG.

Une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle a été observée dans 95% des cas (21 cas/22). Une régression complète des diffusions en angiographie à la fluorescéine au cours du suivi a été observée dans 91% des cas (20 cas/22). Une disparition complète des polypes en angiographie ICG a été observée dans 95% des cas (21 cas/22). Une baisse sévère d'acuité visuelle en rapport avec une hémorragie sous rétinienne massive a été observée dans 1 cas. Par ailleurs, aucun autre effet secondaire sérieux lié au traitement n'a été observé au cours de ces 12 mois de suivi. Ainsi les résultats de la PDT pour le traitement de dilatations polypoïdales semble encourageant à court terme mais également à moyen terme. D'autres études en particulier multicentriques sur de grand

échantillons seraient bien entendu souhaitables à la fois pour confirmer ces résultats et comparer la PDT soit à l'observation soit à d'autres modalités de traitement.

## Conclusion

Certaines affections telles que les formes chroniques de CRSC avec zone de fuite rétrofovéale, les hémangiomes choroïdiens, la vasculopathie polypoïdale idiopathique semblent réellement bénéficier d'une prise en charge en thérapie photodynamique. Pour d'autres affections telles que les néovaisseaux compliquant les stries angioïdes, les néovaisseaux choroïdiens idiopathiques ou les néovaisseaux

d'autres causes rares, l'indication repose probablement davantage sur l'absence d'alternative thérapeutique. La rareté de ces pathologies ne permettra certainement pas au fabriquant de la Visudyne de réaliser des études randomisées avec témoin qui apporteraient une preuve d'efficacité permettant un agrément. La notion de cas publiés et d'un certain consensus apporte cependant une relative protection médico-légale au médecin prescrivant la PDT dans ces indications. L'ambiguïté apparente entre une possibilité d'efficacité et l'absence d'AMM seront expliquées avec soin au patient et on rappelle ici l'importance d'établir un document signé du patient témoignant de son consentement après des explications bien comprises. ■

## RÉFÉRENCES

- 1-** Loo RH, Scott IU, Flynn HW, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002; 22 : 19-24.
- 2-** Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003 ; 23 : 1-7 ; quiz 137-8.
- 3-** Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003 ; 23 : 288-98.
- 4-** Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003 ; 23 : 752-63.
- 5-** Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Treatment of choroidal neovascularization in central serous chorioretinopathy by photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 136 : 836-45.
- 6-** Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin : a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 2003 ; 87 : 1453-8.
- 7-** Gupta M, Singh AD, Rundle PA, Rennie IG. Efficacy of photodynamic therapy in circumscribed choroidal haemangioma. *Eye* 2004 ; 18 : 139-42.
- 8-** Jurklies B, Anastassiou G, Ortmans S, et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2003 ; 87 : 84-9.
- 9-** Kjekal O, Krohn J. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Acta Ophthalmol Scand* 2002 ; 80 : 557-8.
- 10-** Landau IM, Steen B, Seregard S. Photodynamic therapy for circumscribed choroidal haemangioma. *Acta Ophthalmol Scand* 2002 ; 80 : 531-6.
- 11-** Nicolo M, Ghiglione D, Polizzi A, Calabria G. Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin : report of a case. *Eur J Ophthalmol* 2003 ; 13 : 656-61.
- 12-** Porrini G, Giovannini A, Amato G, et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 674-80.
- 13-** Robertson DM. Photodynamic therapy for choroidal hemangioma associated with serous retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120 : 1155-61.
- 14-** Schmidt-Erfurth UM, Michels S, Kusserow C, et al. Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma : visual and anatomic results. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 2284-94.
- 15-** Sheidow TG, Harbour JW. Photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma. *Can J Ophthalmol* 2002 ; 37 : 314-7.
- 16-** Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135 : 1-6.
- 17-** Hochart G, Turut P, François P. Evolution spontanée des néovaisseaux sous rétinien compliquant les stries angioïdes. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1987 ; 87 : 289-90.
- 18-** Gelisken O, Hendrikse F, Deutman AF. A long-term follow-up study of laser coagulation of neovascular membranes in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1988 ; 105 : 299-303.
- 19-** Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 327-36.
- 20-** Karadimas P, Bouzas EA. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization complicating angioid streaks. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004 ; 35 : 78-80.
- 21-** Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2004 Aug ; 111(8) : 1576-84.