

“Evaluation Economique du Dépistage de la Rétinopathie Diabétique par Photographies du Fond d'Oeil”

Appel d'Offre Haute Autorité de Santé Consultation 2008-16, Lot 11

*Robert Launois¹, Jean-Gabriel Le Moine¹, Véronique Raimond², Franck Maunoury¹,
Imen Daher¹, Agnès Dessaigne²*

¹ ReesFrance. Paris; ² Haute Autorité de Santé. Saint Denis-La-Plaine.

Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : reesfrance@wanadoo.fr - Web : www.rees-france.com

Conflit d'Intérêt

AUCUN

Feuille de Route

METHODES

1. Définitions:
stratégies, stades RD
2. Forme réduite du modèle
et choix des valeurs
baseline

RESULTATS

1. Classement des stratégies
dans le cadre de
l'hypothèse centrale
2. Analyses de sensibilité

DISCUSSION

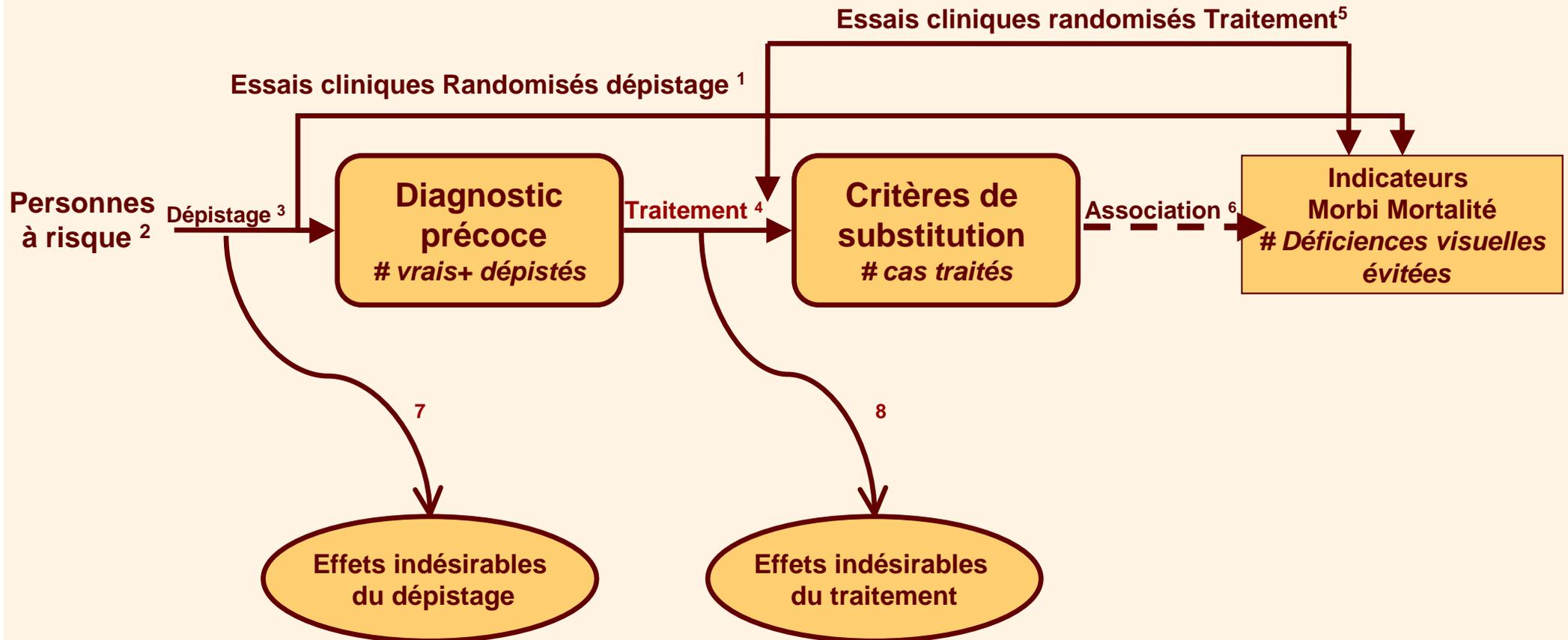
Introduction

Ouvrir La Boite Noire de
la Modélisation

Objectifs de la Modélisation

- Etablir le **bien fondé** du dépistage de la RD sur la base de critères médicaux et économiques pour les pouvoirs publics
- Eclairer le choix de la **meilleure stratégie** de dépistage sur la base d'un critère d'efficacité
- Identifier le **rythme optimal** des intervalles de dépistage en fonction du retour sur investissement en termes de santé publique des dépenses engagées

Réunir et Articuler un Faisceau de Preuves Dans Le Cadre du Dépistage de la RD



Légende
 1 : Existe-t-il des preuves directes que le dépistage réduit la mortalité ou la morbidité ? 2 : Quelle est la prévalence dans la population cible ? 3 : Le test de dépistage peut-il identifier avec exactitude la pathologie ? a) Quelle est la sensibilité et la spécificité de l'examen de dépistage ? b) Est ce que les performances de l'examen varient en fonction du type de professionnel qui les réalise ? 4 : Le traitement a-t-il un impact sur le critère de jugement intermédiaire ? 5 : Le traitement a-t-il un bénéfice clinique pour le patient ? 6 : La variation du critère de jugement intermédiaire est elle associée à une réduction de la mortalité et/ou de la morbidité ? 7 : Il y a des effets indésirables liés au dépistage ? 8 : Il y a des effets indésirables liés au traitement ?

MATERIEL ET METHODE

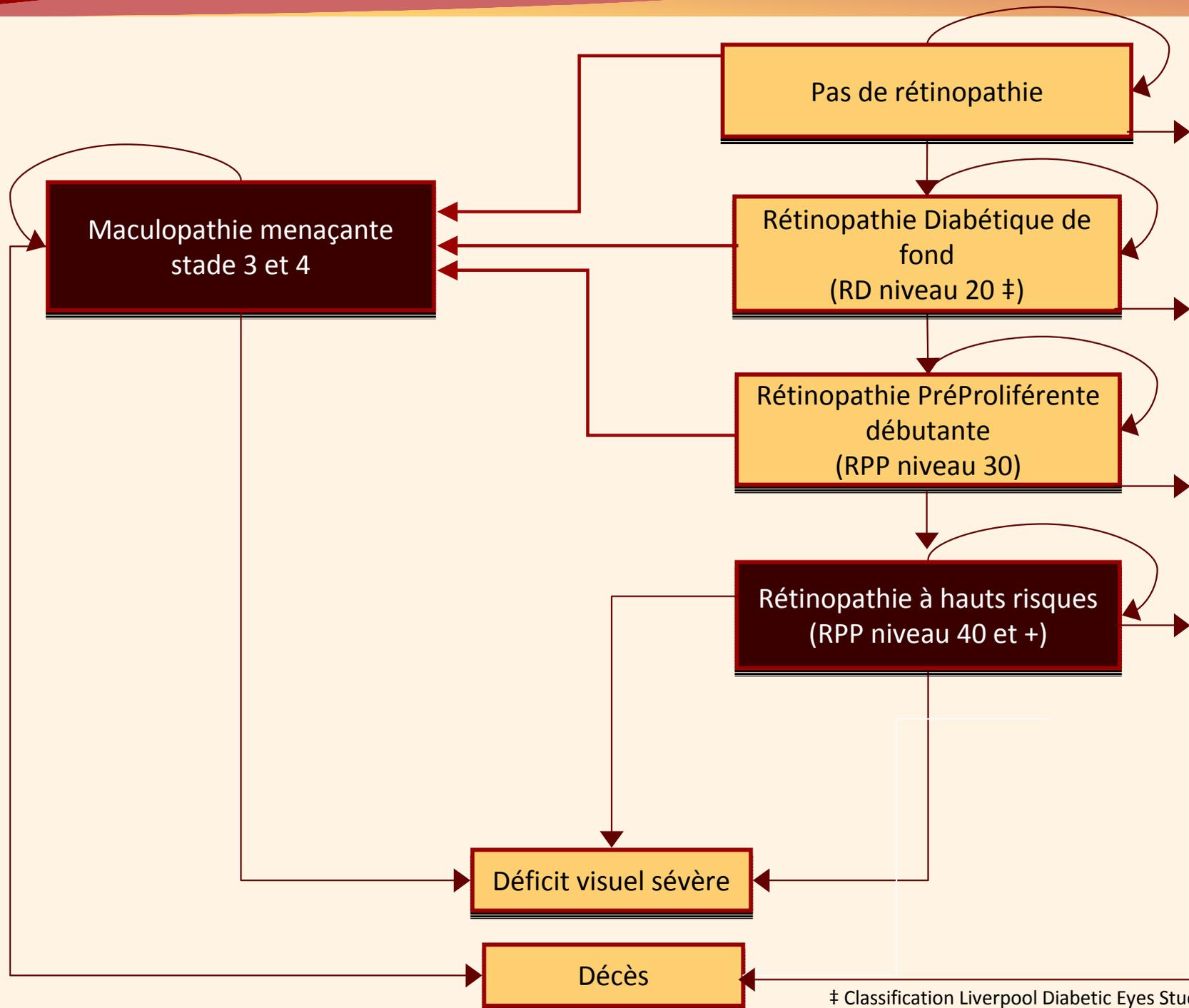
Population Cible

La population cible de l'analyse est constituée des patients diabétiques **connus** de type 2 à l'exclusion des patients ayant une rétinopathie diagnostiquée.

Techniques de Dépistage

- Photographies (deux clichés) du fond d'oeil à l'aide d'une caméra **numérique sans dilatation** de la pupille dans le cadre d'une prise en charge coordonnée avec confirmation diagnostique
- Photographies (deux clichés) du fond d'oeil à l'aide d'une caméra **numérique avec dilatation** pupillaire dans le cadre d'une prise en charge coordonnée avec confirmation diagnostique
- Examen du fond d'oeil par ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente avec dilatation pupillaire réalisé au cours d'une **consultation individuelle** au cabinet de l'ophtalmologiste (Dépistage opportuniste)
- Pas de dépistage

Évolutivité de la Rétinopathie Diabétique



Gravité de la Rétinopathie Diabétique:

Correspondance Entre les Classifications ETDRS et LDES

Classification ETDRS			Classification LDES		
<u>Stades de gravité ETDRS</u>	<u>Forme de RD</u>	<u>Définition</u>	<u>Stades de gravité LDES</u>	<u>Forme de RD</u>	<u>Définition</u>
10	Pas de rétinopathie	Tous signes de rétinopathie diabétique absents	10	Pas de rétinopathie	Tous signes de rétinopathie diabétique absents
20	MA seulement	Micro Anévrismes (MA) seulement, pas d'autres lésions	20	Rétinopathie de fond	Hémorragies/Microanévrismes/ H /MA < ET DRS 2A
35	RDNP légère	Microanévrismes/Hémorragies et/ou exsudats et/ou nodules cotonneux			
43	RDNP modérée	H /MA > = ETDRS 2A dans 1 champs <i>ou</i> AMIRs < ETDRS 8a dans 1 à 3 champs	30	RD préproliférante débutante	H /MA > = ETDRS 2A dans 1 champs <i>et/ ou</i> <6 nodules cotonneux
47	RDNP modérément sévère	H /MA > = ETDRS 2A dans 2 à 3 champs <i>et/ou</i> AMIRs < ETDRS 8a dans 4 à 5 champs anomalies veineuses dans un champs <i>et/ou</i> ,	40	RD Pré proliférante modérée	> =6 nodules cotonneux <i>et/ou</i> anomalies veineuses dans 1 champs <i>et/ou</i> AMIRs < ETDRS 8a (dans 4 à 5 champs)
53	RDNP sévère	Anomalies veineuses dans 2 champs <i>et/ou</i> AMIRs > =ETDRS 8a dans 1 champs <i>et/ou</i> H/MA > = ETDRS 2A dans 4 à 5 champs	50	RD pré proliférante sévère	Anomalies veineuses dans 2 champs <i>ou plus</i> <i>et/ou</i> AMIRs > =ETDRS 8a dans un champs
61 et +	RDP	NVP <i>et ou</i> NVAZ avec <i>ou sans</i> complications	60 +	RD Proliférante	Néovaisseaux pré-rétiniens de petite, grande <i>ou très grande</i> taille, néovaisseaux extra papillaires

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ; LDES : Liverpool Diabetic Eye Study ; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante. H/MA : Micro Anévrismes et Hémorragies, AMIR : anomalies microvasculaires intrarétiniennes; NVP : Neovascularisation de la papille, NVAZ: Néovascularisation dans une autre zone. « L'ETDRS indique l'absence d'indication de traitement par laser avant le stade de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ; à partir du stade 53 de rétinopathie diabétique non proliférante sévère, la PPR peut être réalisée prudemment »

Correspondance Entre les Classifications ETDRS et LDES

7 champs (7x35°)			3 champs 3 x45° LES ‡	2 champs 2 X 45° SFO #
Classification EDTRS				
<u>Stades de gravité ETDRS</u>	<u>Forme de RD</u>	<u>Définition</u>		
10	Pas de rétinopathie	Tous signes de rétinopathie diabétique absents	10	Stade 0
20	MA seulement	Micro Anévrismes (MA) seulement, pas d'autres lésions		Stade 1
35	RDNP légère	Microanévrismes/Hémorragies et/ou exsudats et/ou nodules cotonneux	20 Background RD	Stade 2
43	RDNP modérée	MAH > = DRS7 2A dans 1 quadrant ou AMIR < DRS7 8A dans 1 à 3 quadrants	30 H/MA ≥2A †	
47	RDNP modérément sévère	MAH > = DRS7 2A dans 2 à 3 quadrants et/ou anomalies veineuses dans un quadrant et/ou, AMIR < DRS7 8A dans 4 à 5 quadrants	Mild preprolif	Stade 3 H/MA > 2A †
53	RDNP sévère	MAH > = DRS7 2A dans 4 à 5 quadrants et/ou anomalies veineuses dans 2 quadrants et/ou AMIR > =DRS7 8A dans 1 quadrant	40	
61 et +	RDP	NVP et ou NVE avec ou sans complications		

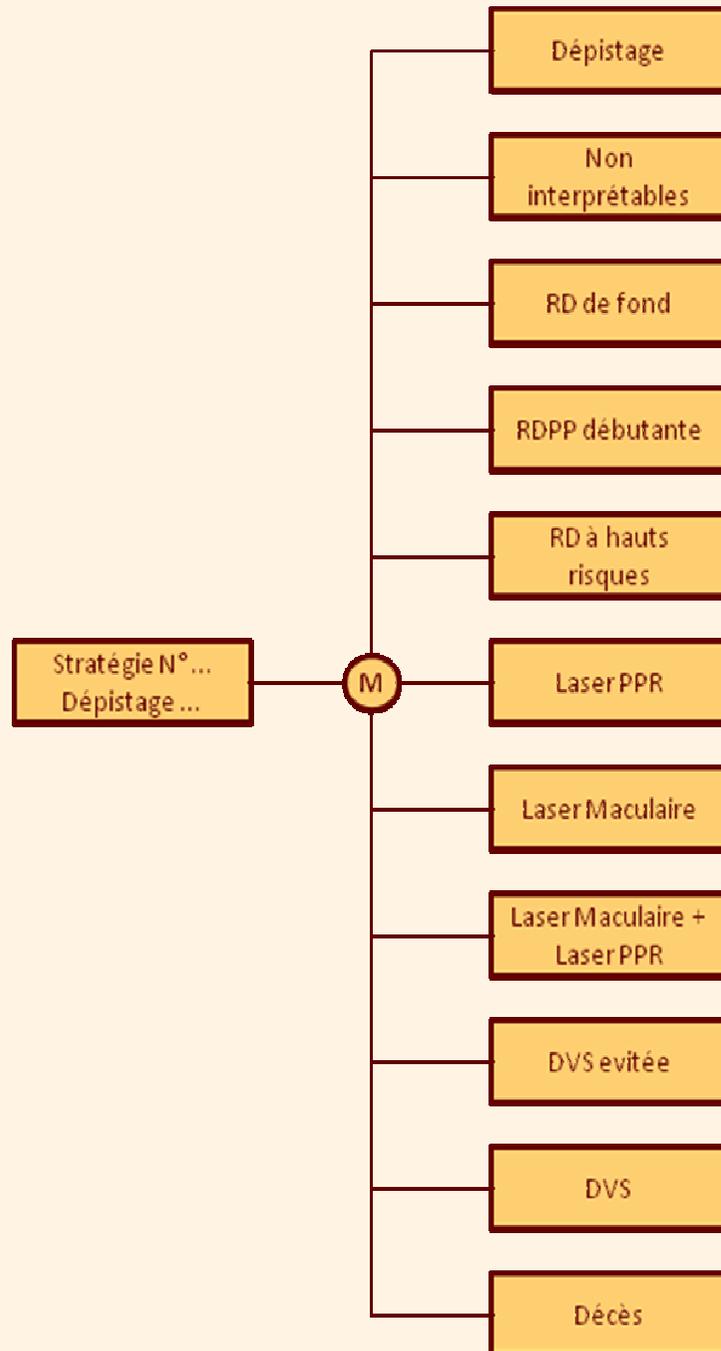
laser à partir du stade 47 ?

OU

laser à partir du stade 53 ?

‡ Liverpool Eyes Study; # Société française d'ophtalmologie; † ETDRS 2A ; P.Massin, HAS 25 Novembre 2009

11 Etats de Santé



RD Rétinopathie Diabétique ;
RDPP Rétinopathie Diabétique PréProliférante ;
PPR Photocoagulation Panrétinienne;
DVS Déficience Visuelle Sévère

Sources Potentielles des Données : Les Grandes Etudes Epidémio sur la RD

Etudes ->	Inclusions	Design	Suivi	Type de diabète	Nombre de patients	Pays
DRS ¹(1981)	Avril 1972 – Sept 1975	Essai Efficacité laser	5 ans minimum	I et II	1758	USA
ETDRS ²(1991)	Avril 1980 – juillet 1985	Essai Efficacité laser	5 à 9 ans	I et II	3711	USA
DCCT ³(1993)	Aout 1983 - Avril 1993	Essai Efficacité prévention primaire	6.5 ans en moyenne	I	1441	USA et CAN
UKPDS ⁴(2001)	1977 – 1991 Gel de la base sept 1997 10 ans de suivi post essai	Essai Efficacité prévention primaire	6 ans minimum	II	5102 recrutés 4200 randomisés	UK
WESDR ⁵(1984)	juillet 1979 - juin 1980, 1980 - 1982 : examens baseline	Coupe transversale+Cohorte Prévalence, Evolution	4, 10, 14 et 25 ans	I et II	9283 (1396 avant 30 ans et 7887 après)	USA
LDES ⁶	Juin 1991 - Décembre 1999	Cohorte Rythme dépistage	Médiane de 3.5 ans	I et II	10721	UK

1) *Diabetic Retinopathy Study* Research Group. Design, methods, and baseline results. DRS Report No. 6. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;21(1):149-209

2) *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Ophthalmology.1991;98(5 Suppl):766-785.

3) *Diabetes Control and Complications Trial* Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-986.

4) Stratton IM, Kohner EM, Aldington *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 50)* : Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis, Diabetologia, 2001; 44:156

5) Klein R, Klein BEK, Moss SE, et coll. The *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* II: prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch ophthalmol. 1984; 102(4):520-526. Klein R, Klein BEK, Moss SE et coll. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol. 1984;102(4):527-532. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy V. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984;91(12):1464-1474. ⁶ Younis Broadbent DM, Vora JP, Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the *Liverpool Diabetic Eye Study* : a cohort study, The Lancet, 2003a; 361 : 195-200

Hypothèses Epidémiologiques du Modèle

Prévalence

Stade	Probabilité	Effectif	Calibrée	Références
Pas de RD (10)	0,7413	5521		Younis 2003
RD de fond (20)	0,181	1348	0,6995	Younis 2003
RDPP† Débutante (30)	0,0532	396	0,2055	Younis 2003
RD à hauts risques (40)	0,0246	183	0,095	Younis 2003
Total	1	7448	1	

† Rétinopathie Diabétique PréProliférante

Définition de la RD Menaçante dans la LDES

« La rétinopathie menaçante pour la vision (que nous avons précédemment appelée maladie qui constitue une menace pour l'oeil) exige l'adressage du patient à un ophtalmologiste. Cette appellation recouvre :

- soit une rétinopathie égale ou supérieure à 40 du score LDES,
- soit une maculopathie menaçante pour la vision (maculopathie circinée ou exudat à moins de 500 μ m du centre de la macula),
- soit les deux à la fois.

Le niveau de rétinopathie que présente chaque patient est rapporté à partir de l'oeil le plus atteint. »

Incidences Cumulatives sur 6 ans

tableau 2 : Patients ne présentant pas de rétinopathie diabétique à J0 LDES : 10

Nombre d'années depuis entrée	Rétinopathie préproliférative débutante (30)			Maculopathie menaçante			Rétinopathie diabétique à hauts risques(>40 et/ou OMCS)		
	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute
1	0,30%	0,10%	0,50%	0,20%	0,10%	0,40%	0,30%	0,10%	0,50%
2	1,00%	0,70%	1,30%	0,60%	0,30%	0,90%	0,80%	0,50%	1,10%
3	2,00%	1,50%	2,50%	1,10%	0,70%	1,50%	1,60%	1,10%	2,10%
4	3,30%	2,50%	4,10%	1,70%	1,10%	2,30%	2,10%	1,50%	2,70%
5	5,50%	4,20%	6,80%	3,20%	2,20%	4,20%	3,90%	2,80%	5,00%
6	7,10%	5,40%	8,80%	4,80%	3,30%	6,30%	6,10%	4,40%	7,80%

tableau 3 : Patients porteurs d'une Rétinopathie de fond à J0 LDES : 20

Nb d'années depuis photo à l'entrée	Rétinopathie préproliférative débutante (30)			RDPP modérée (40)			Maculopathie à hauts risques			RD à hauts risques(>40 et/ou OMCS)		
	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute
1	6,90%	5,10%	8,70%	1,20%	0,50%	1,90%	3,70%	2,40%	5,00%	5,00%	3,50%	6,50%
2	13,20%	10,70%	15,70%	2,10%	1,10%	3,10%	9,20%	7,10%	11,30%	11,20%	8,90%	13,50%
3	20,70%	17,60%	23,90%	4,00%	2,40%	5,60%	13,40%	10,70%	16,10%	16,00%	13,10%	18,80%
4	24,70%	21,10%	28,30%	6,40%	4,30%	8,50%	20,00%	16,40%	23,60%	23,30%	19,60%	27,00%
5	27,60%	23,70%	31,50%	7,90%	5,40%	10,40%	25,50%	21,10%	29,90%	28,90%	24,40%	33,40%
6	33,30%	28,20%	38,30%	7,90%	5,00%	10,70%	27,30%	22,50%	32,00%	30,70%	25,90%	35,50%

tableau 4 : Patients porteurs d'une Rétinopathie préproliférative débutante à J0 LDES : 30

Nb d'années depuis photo à l'entrée	RDPP modérée (40)			Maculopathie à hauts risques			Rétinopathie diabétique à hauts risques(>40 et/ou OMCS)		
	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute	Incidence cumulative	IC borne basse	IC borne haute
1	9,70%	5,70%	13,60%	10,60%	6,40%	14,80%	15,00%	10,20%	19,80%
2	15,60%	10,40%	20,80%	19,60%	13,90%	25,30%	27,80%	21,40%	34,10%
3	20,70%	14,40%	27,00%	33,30%	25,70%	40,90%	41,10%	33,60%	48,60%
4	31,80%	22,80%	39,80%	39,60%	30,80%	48,40%	53,50%	44,90%	62,10%
5	41,20%	29,60%	52,80%	43,80%	32,60%	55,00%	63,20%	53,40%	73,00%
6	51,90%	37,40%	66,40%	52,40%	40,10%	64,70%	70,20%	59,60%	80,80%

MAGIC !!!

Passage d'une Incidence Cumulée à une Incidence Annuelle

- Si l'on fait l'hypothèse que la probabilité de survenue de l'événement pour chaque intervalle de temps D_i est constante au cours du temps pendant la période définie, la probabilité complémentaire de non-survenue de l'événement pour l'ensemble des intervalles i allant de 0 à j s'écrit $(1-P_i)^j$. L'incidence cumulative de la date d'entrée dans l'étude à la fin de celle-ci, peut alors être calculée à partir de la formule suivante : $P(t_0, t_j) = 1 - (1 - P_i)^j$; A l'inverse pour estimer la probabilité de survenue d'un événement sur un intervalle i , il suffit de prendre la $j^{\text{ème}}$ racine de la probabilité de non-survenue de l'événement pendant la période d'observation allant de t_0 à t_j

$$(1 - P_i)^j = \sqrt[j]{(1 - P(t_0, t_j))}$$

$$P_i = 1 - (1 - P(t_0, t_j))^{\frac{1}{j}}$$

- $P(t_0, t_j)$ symbolise la probabilité cumulée de survenue d'un événement entre l'instant 0 et l'instant j , (période calendaire de six années dans le cas présent), j le nombre de cycles de Markov définis sur cet intervalle de temps, sachant que la longueur du cycle adopté dans le modèle est l'année. Après avoir divisé la période d'observation de l'étude Liverpool telle qu'elle est déterminée par sa date de début et sa date de fin par l'unité de temps qui a été choisi pour définir la longueur du cycle de Markov on obtient la valeur de j [le nombre de périodes $D_i = (t_j - t_0) / D_i$] alors on peut transformer toutes les incidences cumulatives en un produit de probabilités instantanées p_i qui a exactement la même valeur lorsqu'il est développé, mais dont les composantes sont mesurées sur l'intervalle de temps qui a été choisi pour définir le « pas » de la simulation.

Hypothèses Epidémiologiques du Modèle

Incidence

Stade de départ	Transition vers	Probabilité	Probabilité sur les survivants	Références
Pas de RD (10)	Pas de RD (10)	0,8752	0,9193	Younis 2003
	RD de fond (20)	0,0542	0,0569	Younis 2003
	RDPP débutante (30)	0,0122	0,0128	Younis 2003
	RD à hauts risques (40)	0,0104	0,0109	Younis 2003
RD de fond (20)	RD de fond (20)	0,8164	0,8676	Younis 2003
	RDPP débutante (30)	0,0653	0,0694	Younis 2003
	RD à hauts risques (40)	0,0593	0,063	Younis 2003
RDPP débutante (30)	RDPP débutante (30)	0,7458	0,8032	Younis 2003
	RD à hauts risques (40)	0,1827	0,1968	Younis 2003
RD à hauts risques (40)	RD à hauts risques (40)	0,8176	0,893	Younis 2003
	DVS	0,098	0,107	Younis 2003

* : $0,9193=0,8752/(\text{Total des probabilité sur le stade correspondant décès exclus})$

Performances des Tests de Dépistage

	Caméra numérique avec dilatation 2 clichés	Caméra numérique sans dilatation 2 clichés	Biomicroscopie par lampe à fente	Confirmation ophtalmologiste
<u>Toute forme de RD</u>				
Sensibilité	0,86 [0,81- 0,91] ¹	0,76 [0,70 - 0,83] ¹	0,82[0,80 – 0,84] ²	0,874 [0,835 – 0,915] ⁶
Spécificité	0,95 [0,91- 0,98] ¹	0,97 [0,94 - 1] ¹	0,95 [0,94 – 0,96] ²	0,949 [0,915 – 0,983] ⁶
Valeur prédictive positive (VP+)	0,8699 ³	0,9078 ³	0,8644 ³	0,9913 ³ 0,9441 ³
Valeur prédictive négative (VP-)	0,9458 ³	0,912 ³	0,9314 ³	0,5297 ³ 0,4334 ³
Prévalence RD dans DT2	0,28 ⁴	0,28 ⁴	0,28 ⁴	
Prévalence RD structure d'appel	0,8699 ⁵	0,9078 ⁵	0,8645 ⁵	0,8699 ⁵ 0,9078 ⁵
Clichés non interprétables	0,016 ¹	0,171 ¹	0,0200	0,0000

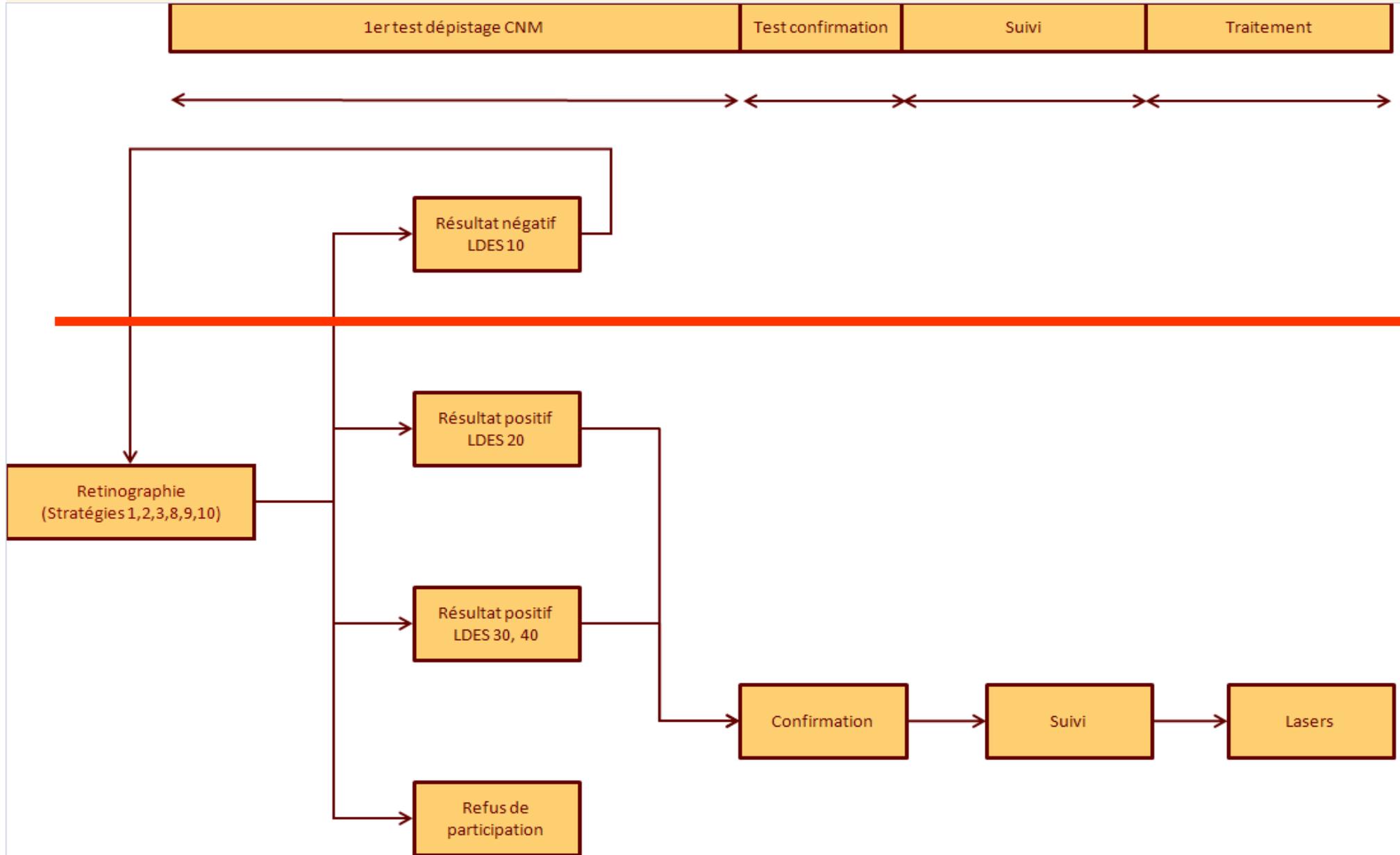
Sources : ¹ Baeza 2009, comparateur de référence DRS7 ; ² Moss 1985 cité in Royal College of General Practitioners 2005; ³ Estimation Rees sur la base d'une prévalence de estimée de 26% Younis N 2003a ; ⁴ Younis 2003a, Delcourt C 2009 , ⁵ VPP après dépistage; ⁶ Scanlon 2003 Br J Ophthamol

Dépistage vs Diagnostic : Où Mettre le Curseur ?

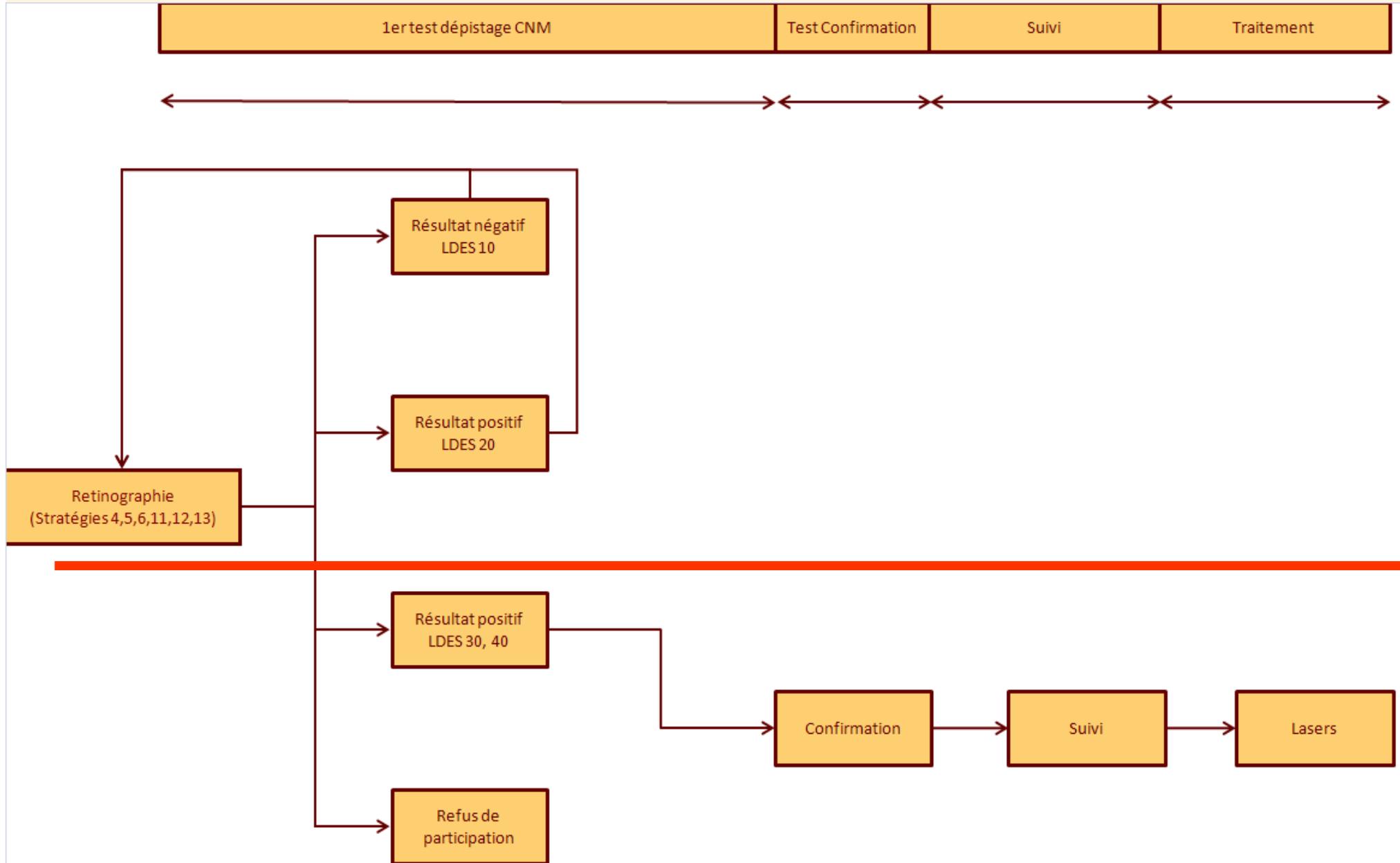
Matériel utilisé	Stades de sévérité		Rythme	Stratégies
	Test de Dépistage et score de non adressage	Diagnostic de confirmation et suivi		
CNM avec dilatation	LDEST† = 10	LDES 20, 30, 40 et +	Annuel	1
			Biennal	2
			Triennal	3
	LDES =10 ou 20	LDES 30, 40 et +	Annuel	4
			Biennal	5
			Triennal	6
			Annuel	7
CNM sans dilatation	LDES =10	LDES 20, 30, 40 et +	Annuel	8
			Biennal	9
			Triennal	10
	LDES =10 ou 20	LDES 30, 40 et +	Annuel	11
			Biennal	12
			Triennal	13
			Annuel	14
LDES =10, 20 ou 30	LDES 40 et +	Annuel	15	
		Biennal	16	
		Triennal	17	
Biomicroscopie	LDES 10	LDES 20, 30, 40 et +	Annuel	15
			Biennal	16
			Triennal	17

† LDES : Liverpool Diabetic Eye Study Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study : a cohort study, The Lancet, 2003a; 361 : 195-200

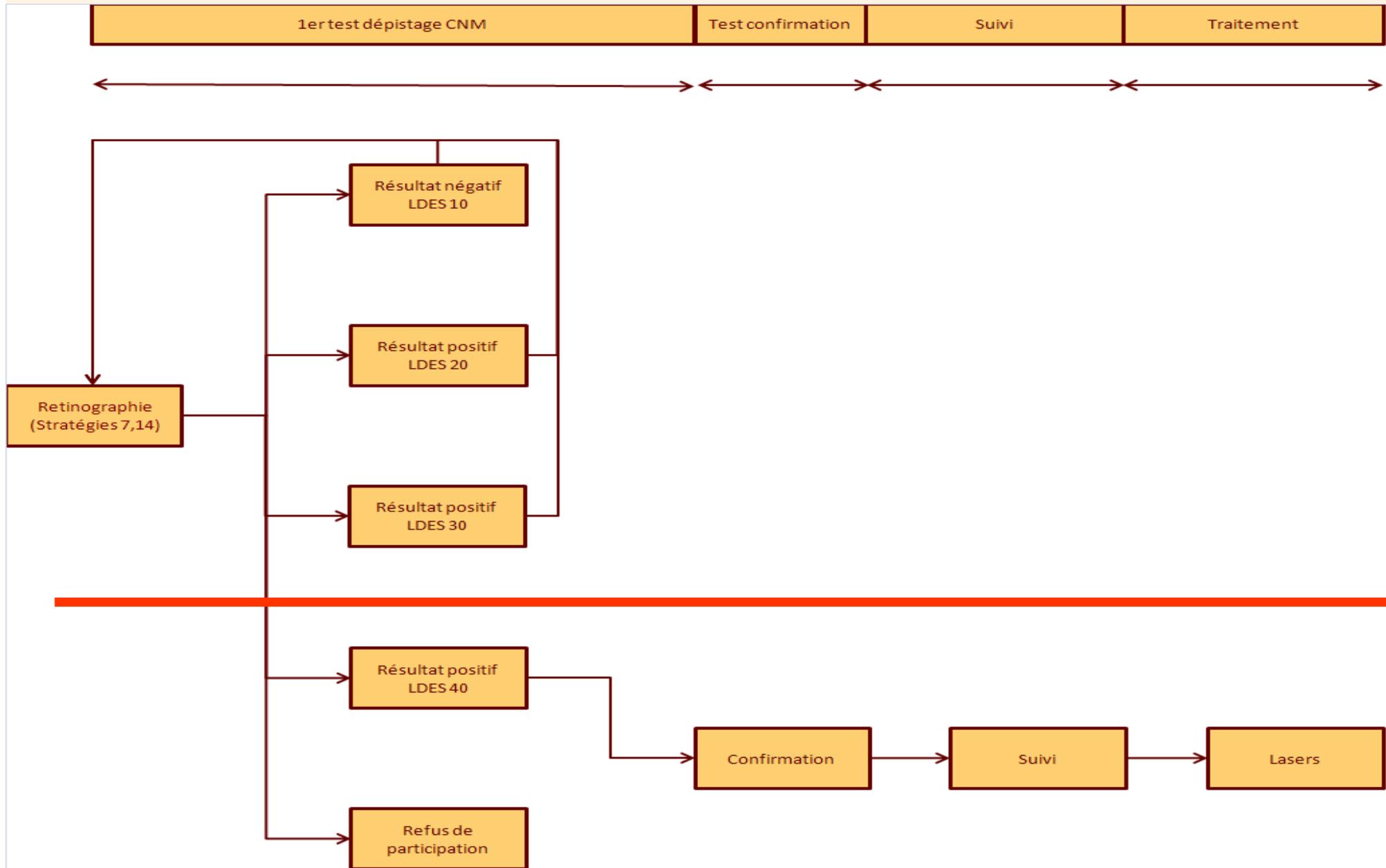
Seuils d'Alerte pour l'Adressage (1/3)



Seuils d'Alerte pour l'Adressage(2/3)



Seuils d'Alerte pour l'Adressage(3/3)



Gravité des Déficiences Visuelles et Table des Correspondances entre les Echelles

Niveau	Catégorie OMS ⁺	AV Monoyer FR	AV Smellen 6m GB	AV Smellen 20 pieds USA
Déficience visuelle modérée	1	<3/10 ^{ème} (0,3)	<6/18	<20/60
Déficience visuelle sévère (cane blanche) ⁺⁺	2	<1/10 ^{ème} (0,1)	<6/60	<20/200
Cécité partielle (étoile verte) ⁺⁺	3	<1/20 ^{ème} (0,05)	<3/60	<20/400
Cécité presque totale	4	<1/50 ^{ème} (0,02)	<1/60	<20/1200
Cécité totale	5	0/10 ^{ème} , Pas de perception de la lumière, Vision nulle		

+ : acuité visuelle binoculaire corrigée, catégorie 1, 2 : basse vision ~ basse voyance ~ amblyoptie

++ : acuité visuelle du meilleur oeil corrigé

Cécité légale 5/200 = **20/800** = 1,5 / 60 = ability to count fingers at 5 ft = legal blindness in the VA

Efficacité des Traitements de la Rétinopathie Diabétique Sévère

Risque de déficience visuelle sévère avec et sans traitement par laser	Probabilité	Source
Risque de déficience visuelle sévère après PPR * sur rétinopathie diabétique proliférante (à hauts risques)	0,0566/an	DRS 1981
Risque de déficience visuelle sévère en l'absence de PPR sur rétinopathie diabétique proliférante (à hauts risques)	0,1397/an	DRS 1981
Risque de déficience visuelle modérée après photocoagulation sur un oedème maculaire menaçant la vision	0,0075/an	Moss 1998 + RRR DVM 50 %: Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète 2008 p. S150, HAS-APSAPPS 2007
Risque de déficience visuelle modérée en l'absence de photocoagulation sur un oedème maculaire menaçant la vision	0,0153/an	Moss 1998 (calculée à partir de l'incidence cumulée à 14 ans 19.4%)

OR < 1

* **PPR** : Photocoagulation panrétinienne

Protocole de Prise en Charge En Fonction la Gravité de la RD

<u>Confirmation du diagnostic par un ophtalmologiste :</u>	Consultation Biomicroscopie Rétinographie (= photo panoramique) OCT† en cas de diagnostic impliquant une maculopathie
<u>Pas de RD (LDES 10)</u>	Photographie (rétinographie) de fond d'oeil tous les ans Consultation tous les deux ans
<u>RD de fond (LDES 20)</u>	Photographie (rétinographie) de fond d'oeil tous les ans Consultation tous les ans
<u>RDPP débutante (LDES 30)</u>	Photographie (rétinographie) de fond d'oeil tous les 6 mois Consultation tous les 6 mois Angiographie tous les ans
<u>Stratégie de suivi selon les stades de la LDES :</u>	Photographie (rétinographie) de fond d'oeil tous les 4 mois
<u>RD à hauts risques (LDES 40 et + et/ou OMCS#)</u>	Consultation tous les 4 mois 2 angiographies par an
<u>Maculopathie</u>	Consultation Angiographie OCT
<u>Suivi Maculopathie</u>	Consultation tous les 4 mois OCT tous les 4 mois
<u>Laser maculaire</u>	Hypothèse 1 : 2 séances, les 2 yeux sont traités en même temps Hypothèse 2 : 4 séances, les 2 yeux sont traités 1 par 1
<u>Laser PPR</u>	Hypothèse 1 : 6 séances, les 2 yeux sont traités en même temps Hypothèse 2 : 12 séances, les 2 yeux sont traités séparément
<u>Combinaison Laser Focal puis laser PPR</u>	Hypothèse 1 : 8 séances, les 2 yeux sont traités en même temps Hypothèse 2 : 16 séances, les 2 yeux sont traités 1 par 1
<u>Suivi Laser maculaire</u>	Consultation tous les 4 mois OCT tous les 4 mois
<u>Suivi Laser PPR</u>	Photographie (rétinographie) de fond d'oeil 3 mois après Photographie (rétinographie) de fond d'oeil tous les 6 mois
<u>Suivi post traitement</u>	Photographie (rétinographie) de fond d'oeil 3 mois après Photographie (rétinographie) de fond d'oeil tous les 6 mois Consultation tous les 4 mois OCT tous les 4 mois

† OCT : tomographie par cohérence optique; # OMCS: œdème maculaire cliniquement significatif. L'œdème maculaire cliniquement significatif a été défini par la présence d'un épaissement rétinien au centre de la macula ou dans un rayon de 500 µm autour du centre, ou par des exsudats durs au centre de la macula ou 500 µm autour de celui-ci associés à un épaissement rétinien adjacent.

Tarifs des Examens et des Actes [CCAM v19]

Libellé "profane"	Tarif unitaire €[2010]	Coût facturation€[2010]	Code
Rétinographie	19,34	-	CCAM BGQP007
CS + MPC + MCS	28	-	NGAP
Biomicroscopie	28,29	-	CCAM BGQP002
OCT unilatérale	47,88	-	CCAM BZQK001
OCT bilatérale	71,88	-	CCAM BZQK001
Laser maculaire <i>unilatéral</i> 4 séances	146,30	585,20	CCAM BGNP001
Laser maculaire <i>bilatéral</i> 2 séances	146,30	438,90	CCAM BGNP001
Laser PPR <i>unilatéral</i> 12 séances + Biomicroscopie	113,36 - 28,29	1388,61	BGNP004 + BGQP002
Laser PPR <i>bilatéral</i> 6 séances + Biomicroscopie	113,36 - 28,29	1048,59	BGNP004 + BGQP002
Laser maculaire + laser PPR <i>unilatéraux</i> 16 séances	146,30 - 113,36	1973,81	BGNP001+BGNP004
Laser maculaire + laser PPR <i>bilatéraux</i> 8 séances	146,30 - 113,36	1487,49	BGNP001+BGNP004

Caractéristiques du Modèle

- **Population cible** : *Nombre de cas prévalents de rétinopathie diabétique chez des diabétiques de type 2*
- **Perspective** : *Dépenses ophtalmologiques UNCAM*
- **Unités de valorisation des coûts** : *tarifs SS [€ 2010]*
- **Type de simulation** : *Markov à cohorte fixe*
- **Durée du cycle** : *L'année*
- **Horizon temporel** : *10 ans, début 2009 fin 2019*
- **Taux d'actualisation** : *4 % [Lebègue 2005] Bénéfices et coûts*
- **Critère de jugement** : *Efficiences productive en RDCE*

Ventilation de la Cohorte : Exemple Détaillé sur les 3 Premiers Cycles

Dépistage CNM avec dilatation	Non interprétables	RD de fond (20)	RD PP débutante (30)	RD à hauts risques (40 et + et/ou OMCS)	Laser PPR	Laser Maculaire	Laser Maculaire + Laser PPR	Déficiences visuelle sévère évitée	Déficiences visuelle sévère	Décès
2275000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2184302	13941	53692	15775	7291	0	0	0	0	0	0
2097219	27327	95386	30613	13066	1669	2503	2503	0	0	4714
2013608	40178	127370	43984	17970	2991	4486	4486	5795	338	13793

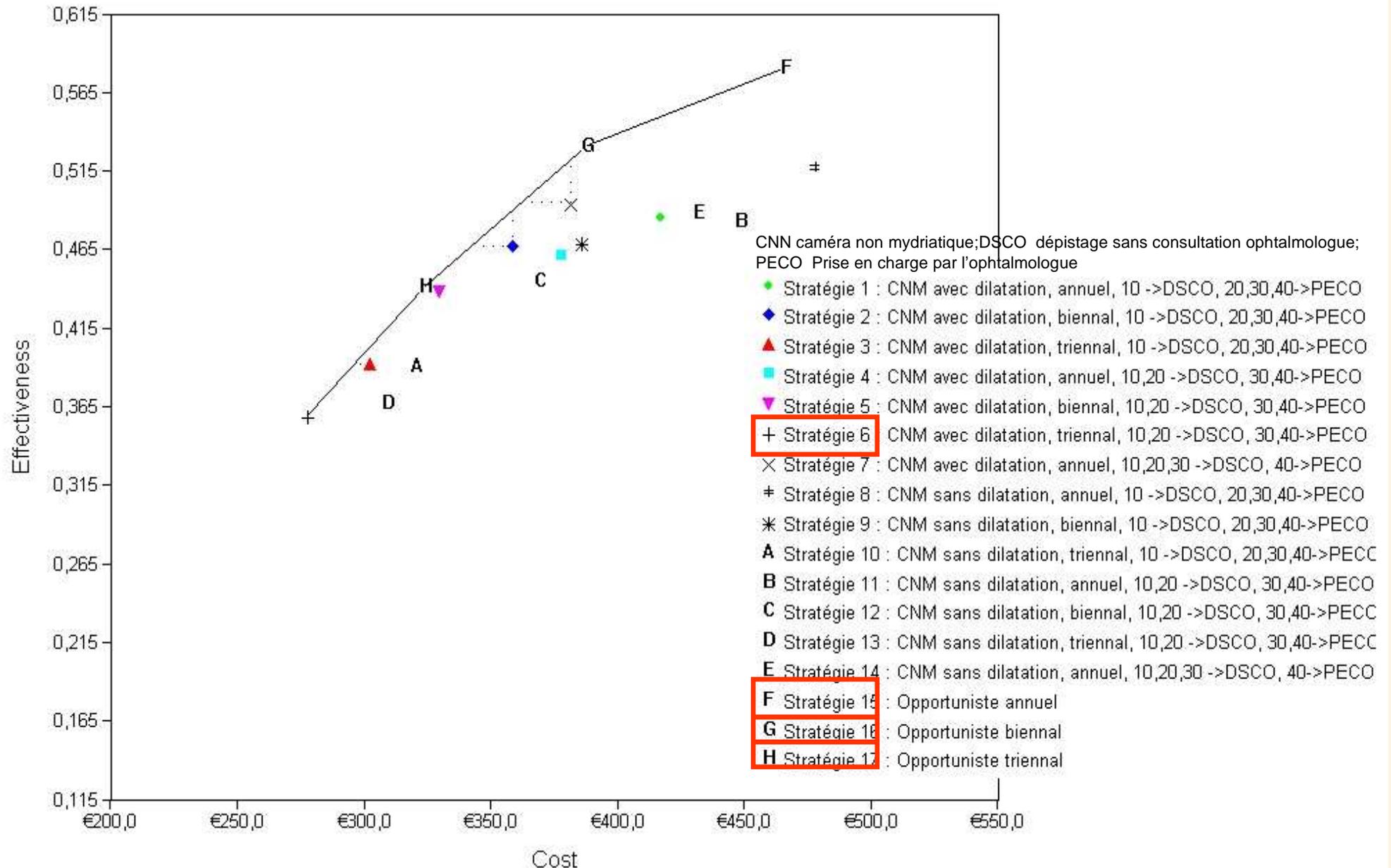
OMCS: œdème maculaire cliniquement significatif; PPR : Photocoagulation PanRétinienne.

RESULTATS

Hypothèses Centrales

- Taux de participation au dépistage :
 - CNM avec dilatation : 50%
 - CNM sans dilatation : 50%
 - Opportuniste : 50%
- Coûts actualisés 4%
- Bénéfices actualisés 4%
- Performances des tests de confirmation d'après Scanlon

Hypothèses Centrales : Frontière d'Efficiency



Hypothèses Centrales : Rapport $\Delta C/\Delta E$

Stratégies non dominées	Coût	ΔC	Eff†	ΔEff	$\Delta C/\Delta E$
Stratégie 6 : CNM avec dilatation, triennal, 10,20 ->DSCO, 30,40->PECO	277,80 €		0,360		
Stratégie 17 : Opportuniste triennal	324,00 €	46,20 €	0,442	0,083	556,63 €
Stratégie 16 : Opportuniste biennal	388,30 €	64,30 €	0,532	0,090	714,44 €
Stratégie 15 : Opportuniste annuel	466,60 €	78,40 €	0,581	0,049	1 600,00 €

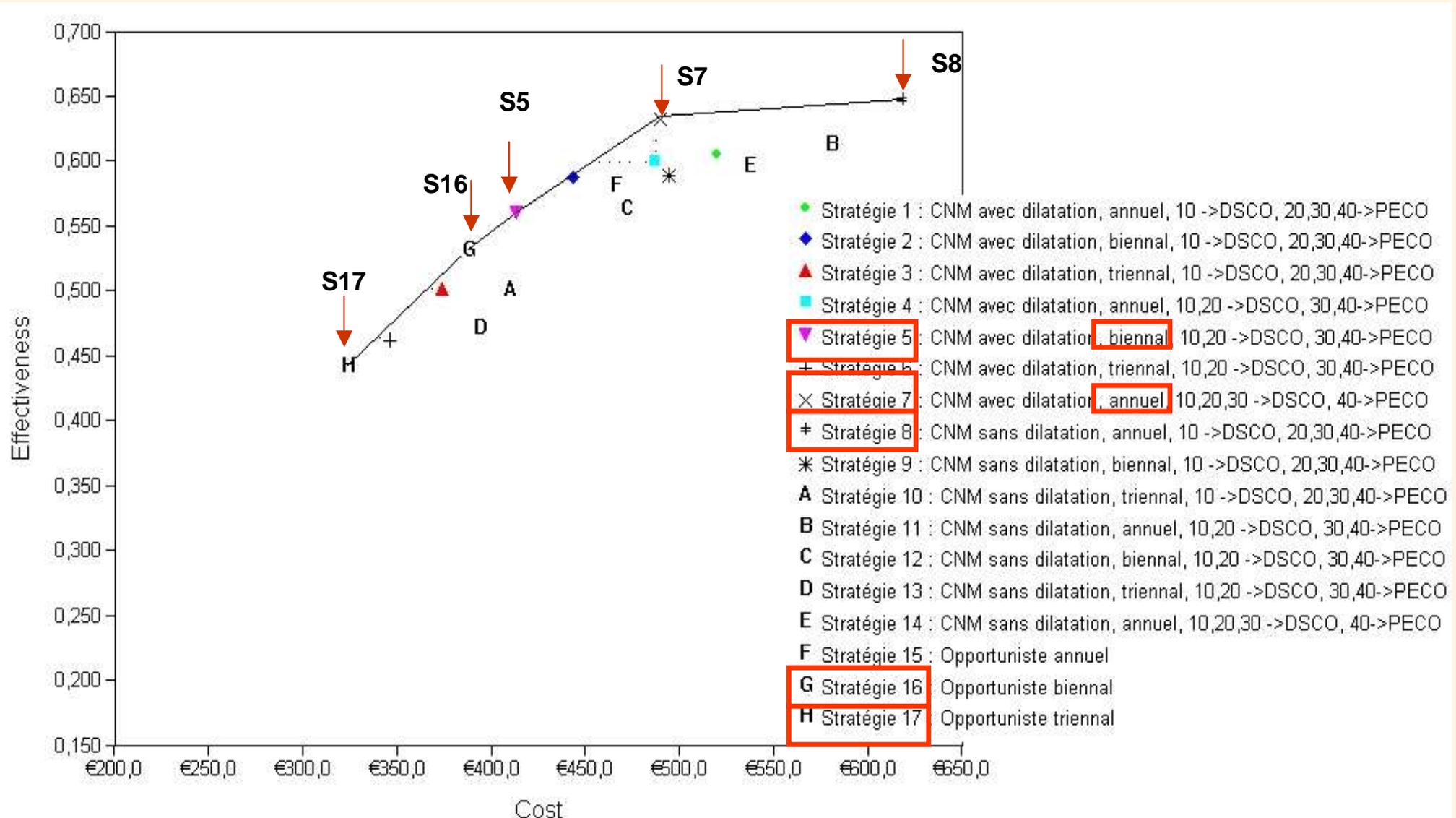
- Dans le cadre des hypothèses initiales, pour des taux de participation identiques quelles que soient les modalités de dépistage, toutes les stratégies opportunistes sont efficaces.
- Le dépistage opportuniste sur une base annuelle améliore modestement les résultats de 5 points mais augmente plus que proportionnellement les coûts. Il en résulte un rapport $\Delta Coût/\Delta Efficacité$ efficient et beaucoup plus élevé.

Variante 1 : P+ 50-65-80; SeO SpO Scanlon; B r=0

- Taux de participation au dépistage :
 - Opportuniste : 50%
 - CNM avec dilatation : 65%
 - CNM sans dilatation : 80%
- Coûts actualisés 4%
- Bénéfices actualisés 4%
- Performances des tests de confirmation d'après Scanlon

Variante 1 Frontière d'Efficiéce

[P+ 50-65-80; SeO SpO SCANLON; B r=4%]



Variante 1 : Rapport $\Delta C/\Delta E$

[P+ 50-65-80; SeO SpO Scanlon; B r=4%]

Stratégie	Coût	Δ Coût	Efficacité	Δ Efficacité	Δ Coût/ Δ Efficacité
Stratégie 17 : Opportuniste <i>triennal</i>	324,00 €		0,442		
Stratégie 16 : Opportuniste <i>biennal</i>	388,30 €	64,30 €	0,532	0,090	714,44 €
Stratégie 5 : CNM avec dilatation, <i>biennal</i> , 10,20 ->DSCO, 30,40->PECO	413,30 €	25,00 €	0,560	0,028	892,86 €
Stratégie 7 : CNM avec dilatation, <i>annuel</i> , 10,20,30 ->DSCO, 40->PECO	489,50 €	76,20 €	0,634	0,074	1 029,73 €
Stratégie 8 : CNM sans dilatation, <i>annuel</i> , 10 ->DSCO, 20,30,40->PECO	618,40 €	128,90 €	0,648	0,013	9 915,38 €

- Lorsque les taux de participation sont différenciés en fonction des objectifs cibles qui pourraient être assignés au dépistage organisé : CNM avec dilatation 65%, CNM sans dilatation 80%, alors les stratégies 17, 16, 5, 7 et 8 sont efficaces. Les stratégies 17 et 16 sont moins chères et moins efficaces. La stratégie 8 est beaucoup plus chère et modestement efficace. Notre recommandation balance entre le choix de la stratégie 5 et 7.
- Le rapport Δ Coût/ Δ Efficacité est très élevé pour la stratégie 8 en raison du taux de participation plus important (80%), du nombre de clichés non interprétables élevé (17,1%) et de la sensibilité du test avec dilatation plus faible (0,76 contre 0,86 avec dilatation). Les rendements sont nettement décroissants.

Portée de L'éclairage Economique

- Les objectifs initiaux du demandeur de l'évaluation générale de la Haute Autorité de santé : la Direction Générale de la Santé.
 - Quel patient dépister et à quel rythme ?
 - Que doit comprendre un tel examen ?
 - Quel devrait être le délai de prise en charge au constat des lésions ?
 - Quel indicateur d'évaluation pourrait être envisagé ?
- Dans ce contexte, cinq stratégies sont efficaces : les stratégies 17, 16, 5, 7 et 8
 - 17 16 correspondent à un **dépistage opportuniste à la lampe à fente** respectivement triennal et biennal
 - 5 et 7 reposent sur l'utilisation d'une **caméra non mydriatique avec dilatation** sur la base d'un rythme *biennal* pour la stratégie 5 et *annuel* pour la stratégie 7
 - la stratégie 8, correspond à la mise en œuvre d'une **caméra non mydriatique sans dilatation** sur une base annuelle

Notre Recommandation

- Il conviendrait selon nous de privilégier la stratégie 5 :
 - dépistage **organisé** par **photographie** de fond d'œil
 - **avec dilatation**, sur une **base biennale**,
 - des malades présentant une rétinopathie de **stade 10, 20** sur l'échelle de sévérité de l'étude de Liverpool

DISCUSSION

Forces et Faiblesses du Modèle

- Le modèle intègre les taux de prévalence et d'incidence, les caractéristiques nosologiques des tests, les performances des traitements, les efforts de prévention et leurs coûts, et mobilise les apports de quatre disciplines : mathématiques, épidémiologie clinique, analyse de décision et évaluation comptable.

Conclusions

- Le premier enseignement de l'étude est que la mise en place d'un dépistage organisé doit s'accompagner d'un taux de participation élevé pour qu'il puisse être considéré comme efficient par rapport au dépistage spontané pratiqué actuellement.
- La seconde conclusion est que l'emploi de la mydriase permet de diminuer le nombre de clichés non interprétables et améliore l'efficience.
- La dernière conclusion plaide en faveur d'un dépistage organisé avec dilatation biennal.

Références Bibliographiques

- Aoki N, Dunn K, Fukui T, Cost-effectiveness Analysis of telemedicine to evaluate diabetic retinopathy in a prison population, *Diabetes Care*, 2004, 27 : 1095-1101
- Baeza M, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V.F, Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydratic retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate?, *International journal of clinical practice*, 2009; 63 : 433 – 438
- Blankenship GW, Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmology*. 1979;86(1):69-78
- Blankenship GW, Fifteen years argon laser and xenon photocoagulation results of Bascom Palmer Eye Institute patients participating in the diabetic retinopathy study, *Ophthalmology*, 1991, 98, 125-128
- Cherly C, Faculté des sciences économique et de gestion, Université de Bourgogne, Union Régional des Médecins Libéraux de Bourgogne, Analyse économique de la campagne de dépistage itinérant de la rétinopathie diabétique en Bourgogne, 2006 ;74 p
- Clinical trials branch, Office of Biometry, National eye institute, National institute of health, Analysis of early treatment of diabetic retinopathy study data , available from Ferris III, MD, National Institutes of Health ;
- Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète, Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada, *Canadian Journal of diabetes*, 2008; 32(S1) : S148-S154
- Delcourt C, Massin P, Rosilio M, Epidemiology of diabetic retinopathy : Expected vs reported prevalence of cases in French population, *Diabetes Metab*, 2009, DOI10.1016/j.diabet.2009.06.002
- Diabetic Retinopathy Study Research group, Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy : Clinical application of Diabetic retinopathy study findings, DRS report 8, *Ophthalmology*, 1981, 88(7) : 583-600
- ENTRED, Etude ENTRED : suite des résultats. Les complications du diabète et le diabète du sujet âgé, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2005; 12-13 : 45-50
- ETDRS Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 1796-1806.
- ETDRS Research Group, Early photocoagulation for DR, ETDRS report n°9, *Ophthalmology*, 1991, 98 : 766-85
- Ferris III FL, How effective are treatments for diabetic retinopathy, *JAMA*, 1993, 269 : 1290-1291
- HAS-AFSSAPS, Nouvelles recommandations françaises HAS-AFSSAPS 2007- Traitement du diabète de type 2 , *Diabète & Métabolism* vol 33 N°1 -C2, février 2007, p186
- Henricsson M, Sellman A, Tyrberg M, Progression to proliferative retinopathy and macular oedema requiring treatment. Assesment of the alternative classification of the Wisconsin Study, *Acta Ophthalmol Scand*, 1999; 77(2), 218-223
- Hove M, Kristensen JK, Lauritzen B, The prevalence of retinopathy in an unselected population of type 2 diabetes patients from Arhus County, Denmark, *Acta Ophthalmol Scand*, 2004; 82 : 443-448
- Huang ES, Zhang Q, Brown SE, The cost-effectiveness analysis of improving diabetes care in federally-qualified community health centers, *Health Serv Res*. 2007 December; 42(6 Pt 1): 2174–2323.
- Javitt JC, Aiello L, Cost effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy, *Ann Intern Med*, 1996, 124 : 164-169 ;
- Javitt JC, Aiello LP, Preventive eye care in people with diabetes is cost saving tp the federal government, *Diabetes care*, 1994, 17(8) : 909-17
- Launois R, Croutsche JJ, Mégnigbéto AC, L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov, *Journal d'économie médicale*, 1999; 17(5) : 343-361
- Massin P, Chabouis A, Erginay A, OPHDIAT© : A telemedical network screening system for diabetic retinopathy in the Île-de-France, *Diabetes Metab*, 2008; 34 : 227-234
- Mohamed Q, Gillies M, Wong TY, Management of diabetic retinopathy : a systematic review, *JAMA*. 2007;298(8):902-916
- Moss SE, Klein R, Kessler SD, Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of retinopathy, *Ophthalmology*, 1985; 92:62-67
- Moss SE, Klein R, Klein BE : The 14-years incidence of visual loss in a diabetic population, *Ophthalmology*. 1998 Jun;105(6):998-1003.
- Rohan TE, Frost CD, Wald CJ, Prevention of blindness by screening for diabetic retinopathy: a quantitative assessment, *BMJ*, 1989, 299, 1198-1201
- Royal College of General Practioners, Clinical Guidelines for type 2 diabetes, 2005
- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, UKPDS 50 : Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis, *Diabetologia*, 2001; 44:156-163
- Tucker D, Rousculp M, Girach A, Investingating the links between retinopathy, macular oedema and visual acuity with diabetes, *Expert Rev Ophthalmol*, 2008; 3(6), 673-688
- Vijan S, Hofer T, Hayward R, Cost utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus, *JAMA*, 2000; 283(7) : 889-96
- Williams R, Airey M, Baxter H, Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema : a systematic review, *Eye*, 2004; 18 :963-983
- Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study : a cohort study, *The Lancet*, 2003a; 361 : 195-200
- Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Incidence of sight threatening retinopathy in type 1 diabetes in a systematic screening programme, *Diabetes Med*, 2003b; 20:758-765

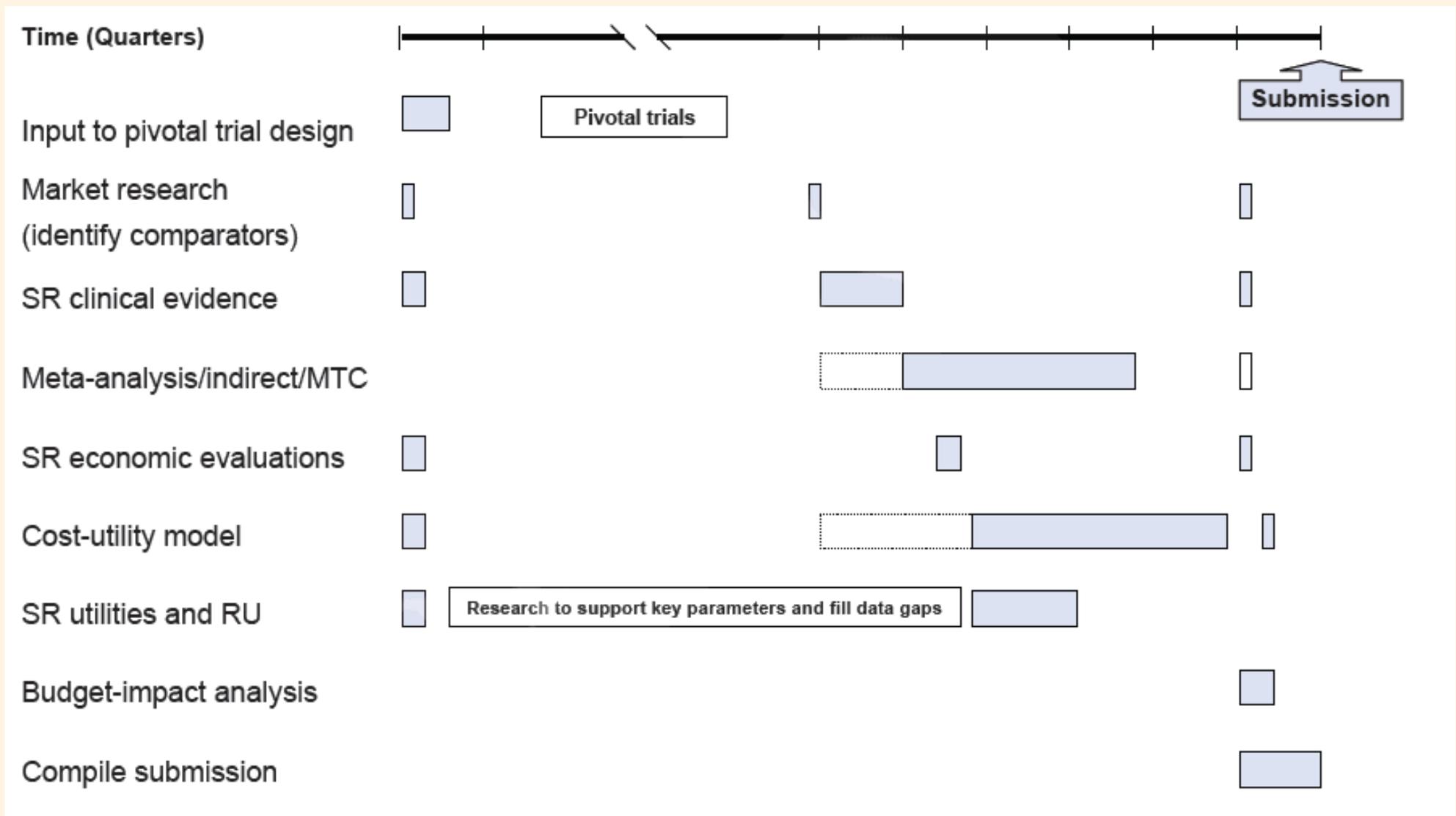
Mise en Perspectives

Calendrier de l'étude

4 septembre 2009 – 6 mai 2010

2 ETP

Délais de Réalisation des Etudes



Source : RTI ISPOR, Paris 2009



BACK UP

Efficacité des Interventions Lasers

	ETDRS ⁽¹⁾	DRS ⁽²⁾	Javitt ^(3, 4)	Moss ⁽⁵⁾	Vijan ⁽⁶⁾	Aoki ⁽⁷⁾	Huang ⁽⁸⁾	Mohammed ⁽⁹⁾	HAS-AFSSAPS ⁽¹⁰⁾
RD vers cécité † avec laser			0,0148 ⁽¹³⁾		0,0200 ^(4, 11)	0,0170 ^(5, 12)	0,0148 ^(3, 6, 13)		
RD vers cécité † sans laser			0,0880 ⁽¹⁵⁾		0,0900 ^(4, 11)	0,0880 ^(5, 12)	0,0867 ^(3, 6, 12)		
RD vers DVS (6/60) avec laser (RD hauts risques)		0,0566 ⁽²⁾						0,0053 ⁽¹³⁾	
RD vers DVS (6/60) sans laser (RD hauts risques)		0,1397 ⁽²⁾						0,0075 ⁽¹³⁾	
OMCS ‡ vers cécité † avec laser			0,0330 ^(13, 15)		0,0300 ^(4, 11)	0,0150 ^(5, 12)	0,0330 ^(3, 6, 13)		
OMCS ‡ vers cécité † sans laser			0,0500 ⁽¹⁵⁾		0,0500 ^(4, 11)	0,0500 ^(5, 12)	0,0500 ^(3, 6, 12)		
OMCS ‡ vers DVM avec laser doublement angle visuel	0,04083 ⁽¹⁾							0,1225 ⁽¹⁶⁾	0,0417 ^(1,13,17)
OMCS ‡ vers DVM sans laser doublement angle visuel	0,1056 ⁽¹⁾			0,0153 ⁽¹⁴⁾				0,2450 ⁽¹⁶⁾	0,0874 ^(1,13,17)

1 : ETDRS Research Group, Photocoagulation for diabetic macular oedema, 1985, Arch Ophthalmology, 103 : 1796-1806, cité par Nathan 2002 **RÉSULTATS PUBLIES À 2 ANS** ; **2** :DRS Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS Report Number 8. Ophthalmology. 1981;88(7):583-600; **3** : Javitt 1994; **4** : Javitt 1996; **5** :WEDRS 14 years incidence Moss 1998; **6** : Vijan 2000; **7** : Aoki 2004; **8** : Huang 2007 corrigé sur omcs avec laser sur la base Eastman 1997; **9** : Mohamed 2007 P 908; **10** : HAS-AFSSAPS 2007 **RÉSULTATS À 3 ANS**; **11** : Ferris 1993; **12** : Blankenship 1991; **13** : ETDRS Research Group report 9 1991 **RÉSULTATS À 5ANS**; **14** : Diabetic Retinopathy Study Research group report 8 1981; **RÉSULTATS À 2 ANS** : Clinical trials branch **National eye institute**; **16** : Blankenship 1979 **RÉSULTATS À 2 ANS** ; **17** **RÉSULTATS À 3 ANS** Association canadienne du diabète 2008

† cécité légale :Vijan, Aoki et Huang assimilent déficience visuelle sévère et cécité alors que Moss 1998 fait clairement la distinction : Cécité légale AV < 5/200 (20/ 800)(1,5/60).
Déficience Visuelle Sévère (DVS) : AV < 20/200, (6/60) dans le meilleur des deux yeux. Baisse Visuelle Modérée = doublement angle visuel équivalent à la perte de trois lignes sur l'échelle de Smellen. Rohan fait explicitement référence à la déficience visuelle sévère définie en mètres à l'aide de l'échelle de Smellen (score <6/60) . ‡ atteignant ou menaçant le centre de la macula