

DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS OCULAIRES DU DIABÈTE: VERS OÙ VA-T-ON ?

par **Pascale MASSIN** (Paris)

- Le dépistage annuel de la rétinopathie diabétique (RD) est actuellement réalisé par photographies 45° du fond d'œil, numérisées et interprétation différée par un ophtalmologiste.
- L'utilisation à l'avenir de rétinographes grand champ permettant d'analyser une plus grande surface de la rétine périphérique devrait permettre d'améliorer les performances du dépistage.
- Les algorithmes de détection automatique de la RD arrivent sur le marché. Ils nécessitent d'être encore supervisés par les ophtalmologistes. Mais ils devraient, après des entraînements supplémentaires permettant une meilleure détection des pathologies associées à la RD, évoluer vers une utilisation en tri automatique qui autorisera la multiplication des sites de dépistage.

Mots-clés : Rétinopathie diabétique, dépistage, photographie du fond d'œil, intelligence artificielle.

LE DÉPISTAGE DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE AUJOURD'HUI

La rétinopathie diabétique (RD) est une complication oculaire du diabète, qui peut être cécitante. Elle affecte la paroi des capillaires rétiniens entraînant une hyperperméabilité (source d'œdème maculaire) et une occlusion des capillaires rétiniens (à l'origine d'une ischémie rétinienne susceptible d'entraîner une prolifération réactionnelle de néovaisseaux anormaux à la surface de la rétine (rétinopathie diabétique proliférante)). La RD est une affection silencieuse pendant de nombreuses années; elle ne devient symptomatique qu'au stade de complications, la baisse visuelle étant liée à l'œdème maculaire ou aux complications de la RD proliférante (hémorragie intra-vitréenne, décollement de rétine tractionnel de la macula, glaucome néovasculaire). La RD atteint environ 30% des patients diabétiques, ses principaux facteurs de risque sont la durée du diabète, le mauvais équilibre glycémique, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (1, 2). Malgré l'efficacité du traitement par laser pour prévenir les complications de la rétinopathie diabétique, celle-ci reste une cause majeure de malvoyance et de cécité en France, du fait d'une prise en charge souvent trop tardive. En effet, seul un examen effectué régulièrement peut permettre de la diagnostiquer précocement et de la traiter.

Depuis le début des années 90, des programmes de Santé Publique aux USA ("Diabetes 2000" en 1990) et en Europe ("Déclaration de Saint-Vincent en 1990) et des recommandations de dépistage et surveillance de la RD ont été élaborées dans de nombreux pays, dont l'objectif était d'améliorer la prévention des complications de la RD. Ainsi, en France, les recommandations de la SFD (Société Francophone du Diabète), de la SFO (Société Française d'Ophtalmologie), de la HAS (Haute Autorité de Santé) préconisent une surveillance annuelle du fond d'œil pour tout patient diabétique, éventuellement tous les 2 ans pour les diabétiques de type 2 non traités par insuline, dont diabète et hypertension artérielle sont équilibrés (3, 4, 5). L'efficacité d'un tel dépistage systématique de la RD a été démontrée

dans plusieurs pays. En effet, la prévalence et l'incidence de la cécité liées à la RD sont nettement plus faibles dans les pays où un programme de dépistage systématique et de traitement de la RD a été développé (6,7).

Cependant, ce fond d'œil annuel n'est pas réalisé chez tous les patients diabétiques. En effet, les enquêtes de la CNAMTS, et l'étude ENTRED ont montré que moins de 50 % des patients diabétiques inclus dans ces études avaient consulté un ophtalmologiste durant l'année précédente (8, 9, 10). En 2014, près de 40 % des patients diabétiques n'avaient pas eu de contact avec un ophtalmologiste depuis plus de 2 ans, un tiers en 2020 (11). Les causes de l'absence de dépistage sont multiples (manque d'information des patients, difficulté d'accès aux soins, sensibilisation insuffisante des médecins, négligence des personnes à risque, précarité... La progression constante du nombre de patients diabétiques avec actuellement en France plus de 3,5 millions de personnes traitées pour le diabète, risque de rendre cet objectif encore plus difficile à atteindre.

Les modalités de dépistage de la RD sont bien codifiées. La photographie du fond d'œil, plus sensible que l'examen clinique du fond d'œil est la méthode de référence pour le dépistage de la RD (12). Elle est prise grâce à des rétinographes non mydriatiques, qui permettent la prise de photographies de 45°, sans dilatation pupillaire, leur maniement est facile, la photographie pouvant être prise par un technicien non médecin. Actuellement, seules les orthoptistes par leur décret de compétence et les infirmières via un protocole de coopération sont autorisées à prendre ces photos. Le protocole consiste en la prise de 2 photos par œil, l'une centrée sur la papille, l'autre sur la macula. L'interprétation des photographies par l'ophtalmologiste peut être différée dans le temps et/ou l'espace et, en 2007, la HAS a validé à la fois l'acte d'interprétation différée des photographies par un ophtalmologiste et l'acte de prise de photographie par un infirmier ou un orthoptiste (12).

Cette possibilité permet une organisation du dépistage de la rétinopathie diabétique par télé-médecine, avec prise de photographies numériques du fond d'œil, réalisées au niveau de sites de dépistage, et télétransmission pour interprétation vers un centre de lecture d'ophtalmologie. Ainsi, en Ile de France, le réseau OPHDIAT (Ophtalmologie-Diabète-Télé-médecine) créé en 2004, comprend une quarantaine de sites de dépistage dans des services de diabétologie, et des centres de Santé, et un centre de lecture où 7 ophtalmologistes lisent les photographies du fond d'œil à tour de rôle. Environ 15 000 examens de dépistage sont réalisés chaque année. Des procédures d'assurance qualité ont été mises en place avec double lecture de 10% des clichés (13-17).

LE DÉPISTAGE DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE DEMAIN

Malgré ces avancées technologiques et organisationnelles, le dépistage annuel de la RD est encore insuffisamment pratiqué et présente plusieurs inconvénients.

- La méthode de dépistage actuelle basée sur 2 rétinographies de 45° couvre une très petite partie du fond d'œil. Elle a néanmoins été validée en termes de sensibilité et spécificité par rapport à la méthode de référence ETDRS définie au début des années 90 pour la classification de la RD et consistant à effectuer des photographies 45° réalisées au niveau de 7 champs du fond d'œil, couvrant environ 110° du fond d'œil. Mais actuellement on dispose de nouveaux appareils d'imagerie Ultra Grand Champ permettant de couvrir, en une à deux images réalisées sans dilatation pupillaire, 150 à 200° du fond d'œil. Ces appareils ont permis de montrer qu'il existait des rétinopathies à prédominance périphérique

peu visibles au niveau des 7 champs ETDRS classiques et moins encore au niveau des 2 rétinographies de dépistage (18). L'utilisation de ces rétinographes à l'avenir devrait permettre d'améliorer les performances du dépistage mais est encore limitée par le coût des appareils.

- La lecture des photographies du fond d'œil s'avère être une tâche fastidieuse et requiert des ressources humaines importantes. Elle a été valorisée grâce à la création d'un acte, qui s'avère cependant peu attractif. C'est pourquoi l'IA permettant une détection automatisée de la RD sur les photographies du fond d'œil pourrait permettre d'alléger cette charge et d'améliorer le dépistage de la RD.

De nombreux logiciels de détection automatique de la RD ont été développés et plusieurs ont maintenant un marquage CE et/ou FDA pour détecter des formes modérées à sévères de RD. Pour obtenir ce marquage, ces outils ont été entraînés sur de larges bases d'images et ont démontré leurs performances sur des bases tests par rapport à la lecture par des humains constituant le gold standard de référence. Tufail *et al.* ont montré que ces algorithmes pouvaient détecter la RD avec une bonne sensibilité et étaient coût-efficaces par rapport à la lecture humaine (19).

Ces outils sont maintenant commercialisés et sont proposés soit par accès direct à une console d'imagerie hébergée sur un serveur et intégrant les algorithmes d'IA, soit par l'intermédiaire de rétinographes proposant une IA embarquée. L'arrivée sur le marché de ces outils représente sans nul doute une avancée majeure. Néanmoins, ces outils n'ont pas encore été évalués en vie réelle. Ainsi, Lee *et al.* ont comparé les performances de 7 algorithmes de détection automatisée de la RD utilisant l'IA (dont certains avaient un marquage FDA ou CE) sur des bases d'images issues de la vie réelle, en les comparant à la lecture de gradeurs humains (20). Les résultats ont montré que les performances de ces algorithmes pouvaient être bien différentes et inférieures aux performances annoncées, et qu'elles variaient en fonction des caractéristiques de la base d'images utilisée (en termes de qualité d'images, de proportion de formes sévères de RD...). Les auteurs de cet article insistent en conclusion sur la nécessité d'évaluation rigoureuse de ces algorithmes sur des bases multiples issues de la vie réelle avant leur utilisation en pratique clinique.

Par ailleurs, ces algorithmes ont pour le moment un marquage pour l'aide à la lecture des photographies du fond d'œil de patients diabétiques, ce qui suppose donc leur utilisation par un lecteur ophtalmologiste et non pas un tri automatique, sans supervision. L'ophtalmologiste permettra de redresser les diagnostics erronés et de détecter les pathologies associées. En effet, même si certains ont un marquage CE pour la détection du glaucome (ou plutôt de la suspicion de glaucome) et de la DMLA, ils ont été entraînés et validés sur des bases d'images limitées et aucun algorithme ne peut détecter des pathologies graves telles que, par exemple, des mélanomes de la choroïde. Des évaluations complémentaires (et probablement un entraînement supplémentaire des algorithmes) est donc indispensable avant que ces outils puissent être proposés en tri automatique chez les diabétiques. Enfin, les algorithmes identifient les formes modérées à sévères de RD, mais n'ont pas été entraînés à proposer la conduite appropriée. En l'absence de supervision par un ophtalmologiste, ce sera au médecin prescripteur (diabétologue, médecin généraliste) de déterminer l'urgence à adresser le patient à l'ophtalmologiste.

Des entraînements supplémentaires de ces algorithmes sont encore nécessaires pour améliorer leurs performances, ainsi que leur adaptation aux outils d'imagerie grand champ.

charge du diabète de type 2. Evolution de la prise en charge des diabétiques non insulinotraités entre 1998 et 2000. Paris: CNAMTS; 2002. - **9. Weill A, Ricordeau P, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H.** Les modalités de suivi des diabétiques non insulino traités en France métropolitaine durant l'année 1998. *Diabet Metab*, 2000; **26 (suppl 6)**: 39-48. - **10. Fagot-Campagna A, Fosse S, Weill A, Simon D, Varroud-Vial M.** Rétinopathie et neuropathie périphérique liées au diabète en France métropolitaine: dépistage, prévalence et prise en charge médicale, étude Entred 2001. *Bull Epidémiol Hebdo*, 2005; **12-13**: 48-50. - **11.** Résultat de la ROSP des médecins généralistes au 31/12/2020. - **12.** Haute autorité de santé. Rapport Rétinographie Juillet 2007. Interprétation des photographies du fond d'œil, suite à une rétinographie avec ou sans mydriase. - **13. Massin P, Chabouis A, Erginay A, Viens-Bitker C, Lecleire-Collet A, Meas T, Guillausseau PJ, Choupot G, André B, Denormandie P.** OPHDIAT: a telemedical network screening system for diabetic retinopathy in the Ile-de-France. *Diabetes Metab*. 2008 Jun; **34(3)**: 227-34. - **14. Erginay A, Chabouis A, Viens-Bitker C, Robert N, Lecleire-Collet A, Massin P.** OPHDIAT: quality-assurance programme plan and performance of the network. *Diabetes Metab*. 2008 Jun; **34(3)**: 235-42. - **15. Chabouis A, Berdugo M, Meas T, Erginay A, Laloi-Michelin M, Jouis V, Guillausseau PJ, M'bemba J, Chaîne G, Slama G, Cohen R, Reach G, Marre M, Chanson P, Vicaut E, Massin P.** Benefits of Ophdiat, a telemedical network to screen for diabetic retinopathy: a retrospective study in five reference hospital centres. *Diabetes Metab*. 2009 Jun; **35(3)**: 228-32. - **16. Schulze-Döbold C, Erginay A, Robert N, Chabouis A, Massin P.** Ophdiat®: five-year experience of a telemedical screening programme for diabetic retinopathy in Paris and the surrounding area. *Diabetes Metab*. 2012 Nov; **38(5)**: 450-7. - **17. Chamard C, Daïen V, Erginay A, Gautier JF, Villain M, Tadayoni R, Carriere I, Massin P.** Ten-year incidence and assessment of safe screening intervals for diabetic retinopathy: the OPHDIAT study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Mar; **105(3)**: 432-439. - **18. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NMN, et al.** Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology*, 2017; **124**: 970-976. - **19. Tufail A, Rudisill C, Egan C, et al.** Automated diabetic retinopathy image assessment software: diagnostic accuracy and cost-effectiveness compared with human graders. *Ophthalmology* 2017; **124**: 343-51. - **20. Lee AY, Yanagihara RT, Lee CS et al.** Multicenter, head to head, real-world validation study of seven automated artificial intelligence diabetic retinopathy screening systems. *Diabetes Care*, 2021; **44**: 1168-1175.

QUARANTE-TROISIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 17 ET SAMEDI 18 NOVEMBRE 2023

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

L'INSULINE BASALE D'AUJOURD'HUI QUI AIDE À MAINTENIR L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

ISSUE DE LA RECHERCHE SANOFI



7000038312 - 06/2022/A 21/04/68378405/PM/005

TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ DE L'ADULTE, DE L'ADOLESCENT ET DE L'ENFANT À PARTIR DE 6 ANS^{(1)*}

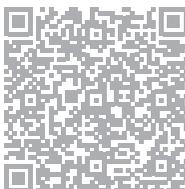
CONCERNANT LA STRATÉGIE MÉDICAMENTEUSE DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE, VEUILLEZ CONSULTER
LES RECOMMANDATIONS DE LA HAS⁽²⁾ ET DE L'AVIS DE CT⁽³⁾ DE TOUJEO® EN DATE DU 10 JUIN 2020.

La spécialité TOUJEO® fait l'objet d'un plan de gestion de risque pour réduire le risque d'erreur médicamenteuse lors de la transition entre 2 insulines basales de concentrations différentes, l'une d'elles étant la spécialité TOUJEO®, ou lors d'un changement de stylo entre TOUJEO® SoloStar® et TOUJEO® DoubleStar®. Avant de prescrire, veuillez consulter le guide à destination des professionnels de santé élaboré à cet égard et remettre à vos patients le guide qui leur est destiné, disponible sur le site www.ansm.sante.fr.

Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans : médicament sur prescription médicale. Liste II. Remboursé Sec. Soc. : 65 % - Collect.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TOUJEO®. (2) HAS/ANSM. Recommandations de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013. (3) Avis de la Commission de Transparence du 10 Juin 2020. * Sécurité et efficacité pour les patients < à 6 ans n'ont pas été établies.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit TOUJEO® sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



sanofi