

Évaluation économique a priori du dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil

R. LAUNOIS¹, JG. LE MOINE¹, V. RAIMOND², F. MAUNOURY¹, I. DAHER¹,
M. AKINDÉLÉ¹, A. DESSAIGNE²

¹ REESFRANCE, 28, rue d'Assas, 75006 Paris
launois.reesfrance@wanadoo.fr

² Haute Autorité de Santé, 2, avenue du Stade de France,
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

RÉSUMÉ

Contexte : La rétinopathie diabétique (RD) est la cause la plus fréquente des cécités observées chez les personnes de moins de 60 ans dans la population générale. L'objectif de la recherche était d'évaluer la pertinence du dépistage préventif de la rétinopathie diabétique par photographie du fond d'œil et ses modalités de mise en œuvre.

Méthodes : Un modèle de Markov a été construit pour évaluer l'efficacité de 17 stratégies. Le modèle simule le devenir d'une cohorte de patients avec ou sans rétinopathie diabétique, sur une période de 10 ans. Quatorze états de santé sont décrits dont six reproduisent l'histoire naturelle de la maladie : « Pas de rétinopathie », « Rétinopathie de fond », « Rétinopathie préproliférante débutante », « Rétinopathie à hauts risques », « Déficience visuelle sévère » et « Décès ». Trois critères ont été retenus pour définir les stratégies alternatives de dépistage : le type de matériel utilisé dans le cadre du dépistage organisé (caméra non mydriatique avec ou sans dilatation) et à l'occasion d'un dépistage individuel (biomicroscopie), le rythme (annuel, biennal ou triennal) et le seuil d'adressage au spécialiste en fonction du stade de sévérité de la maladie. Les probabilités de transition annuelles ont été estimées à partir de la Liverpool Diabetic Eyes Study (LDES). Les calculs de coûts ont été réalisés en se plaçant du point de vue des dépenses de prévention et de soins ophtalmologiques financées ou remboursées par l'assurance maladie. Les tarifs ont été extraits de la base de données Amélie. Un taux d'actualisation de 4% par an a été appliqué aux données de coûts et d'efficacité. Le nombre de déficiences visuelles sévères évitées a été choisi comme critère clinique. L'efficacité a été défini en termes de processus de production. Une analyse de sensibilité déterministe a été conduite.

Résultats : Six stratégies sont finalement apparues comme étant efficaces : le dépistage *biennal* par caméra non mydriatique *avec dilatation* et seuil d'adressage au spécialiste $>$ à 10 sur le score LDES, le dépistage *biennal* par caméra non mydriatique *avec dilatation* et seuil d'adressage $>$ à 20 sur le score LDES, le dépistage *annuel* par caméra non mydriatique *avec dilatation* et seuil d'adressage $>$ à 30 sur le score LDES, dépistage *annuel* par caméra non mydriatique *sans dilatation* et seuil d'adressage au spécialiste $>$ à 10 sur le score LDES, et le dépistage opportuniste biennal ou triennal. Le dépistage opportuniste annuel tout en étant efficace, constitue la stratégie la moins efficace et la moins coûteuse. Le coût moyen cumulé par patient sur 10 ans est compris entre 277€ (dépistage triennal par caméra non mydriatique *avec dilatation*) et 477€ (dépistage annuel par caméra non mydriatique *sans dilatation*). Le pourcentage de déficiences visuelles sévères évitées est compris entre 35% (dépistage triennal par caméra non mydriatique *avec dilatation*) et 58% (dépistage opportuniste annuel).

Conclusion : Notre étude a permis de mettre en évidence 6 stratégies efficaces. Bien qu'il ne soit possible de les départager en l'absence de définition d'un seuil d'effort collectivement acceptable, une simple analyse de productivité raisonnée nous a amené à recommander le choix de trois d'entre elles en première intention. Le dépistage en population générale ne se justifie que s'il atteint des taux de participation beaucoup plus élevés que ceux observés actuellement.

Mots-clés : Rétinopathie diabétique, dépistage en population, modèle multi-cohorte fermé.

SUMMARY

ECONOMIC EVALUATION OF EARLY SCREENING FOR DIABETIC RETINOPATHY USING FUNDUS PHOTOGRAPHY

Background: Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of blindness in people younger than 60 years in the general population.

Objective: To assess the relevance and modalities of early screening for diabetic retinopathy using fundus photography.

Methods: A Markov model based on a health insurance perspective was developed to evaluate 17 screening strategies; the model simulated the fate of patient cohorts with or without diabetic retinopathy over 10 years. Six health states which mimicked the natural history of the disease were modeled: no retinopathy, background retinopathy, mild pre-proliferative retinopathy, sight threatening retinopathy, severe visual impairment, and death. Key modalities of the screening were type of screening (mass screening with or without dilatation, and opportunistic screening), rhythm (annual, biennial, or triennial) and addressing threshold. Yearly transitional probabilities were estimated from the Liverpool Diabetic Eyes study (LDES). Cost calculations were made from the point of view of prevention spending in relation to diabetic retinopathy and cost data was obtained from the French health insurance database. A discounting rate of 4% per annum was applied to each cost and effectiveness parameter. The cycle length was 12 months. The primary endpoint of the study was the number of prevented visual impairment. Cost-effective strategies were identified and deterministic sensitivity analysis was carried out on the results.

Results: Six strategies emerged as efficient in the final variant analysis of strategies to be adopted: biennial screening by non mydriatic camera with dilation and specialist referral threshold > 10 on the LDES score, biennial screening by non mydriatic camera with dilation and referral threshold at > 20 on the LDES score, annual screening by non mydriatic camera with dilation and referral threshold of > 30 on the LDES score, annual screening by non mydriatic camera without dilation specialist referral threshold > 10 on the LDES score, biennial and triennial opportunistic screening. Annual opportunistic screening though, efficient, was the least effective and least expensive strategy. The average cumulative cost per patient of 10 years was between € 277 (triennial screening by non mydriatic camera with dilation) and 477 € (annual screening by non mydriatic camera without dilation). The percentage of preventable severe visual impairment is 35% (triennial screening by non mydriatic camera with dilation) and 58% (annual opportunistic screening).

Conclusion: Our study highlighted six effective strategies. Although it is possible to separate them in the absence of a defined collective socially acceptable threshold, a simple analysis of rational productivity led us to recommend a choice of two of them as first-line. The general population screening is justified only if turnout reaches much higher than those currently observed.

Keywords: Diabetic retinopathy, population screening, closed multio-cohort model.

1. INTRODUCTION

En France, en 2007, la prévalence du diabète traité est estimée à près de 4%, soit 2,5 millions de personnes [1]. La rétinopathie diabétique (RD), qui est une des microcomplications possibles du diabète, est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, dans l'ensemble des pays industrialisés [1, 2]. La survenue de ce handicap est largement imputable à une prise en charge trop tardive. La cécité et la malvoyance liées à la RD sont en effet en grande partie évitables grâce au traitement laser, dont deux études randomisées : la *Diabetic Retinopathy Study* [3] (DRS) et

l'*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) [2, 4, 5] ont démontré l'efficacité. Suite à la saisine de la Haute Autorité de Santé par la Direction Générale de la Santé, une évaluation médico-économique de la pertinence et des modalités dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil à été confiée ReesFrance [6]. (Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé) dans le cadre d'un marché public sur appel d'offre.

Les études observationnelles comparatives qui permettraient de porter un jugement à long terme sur les mérites respectifs des diverses stratégies de dépistage possibles, étant longues à mettre en œuvre et coûteuses, le choix de

l'outil de l'évaluation s'est porté sur la construction d'un modèle de Markov.

2. MÉTHODES

2.1. Classification clinique des stades de la rétinopathie diabétique

Le génie évolutif de la rétinopathie diabétique a été décrit en mimant son évolutivité et sa prise en charge à l'aide d'un modèle de Markov [7] multi-cohortes fermé. L'ensemble des branches qui se greffent sur le nœud de Markov symbolisent les 14 états de santé mutuellement exclusifs que le sujet est susceptible de traverser dans la phase infra clinique et clinique de la maladie. 4 de ceux-ci sont directement déduits de la correspondance que nous avons établi entre les différents stades de gravité de la Liverpool Diabetic Eyes Study (LDES) et de l'ETDRS (Tableau 2). « Pas de rétinopathie » (stade 10 de la LDES et de l'ETDRS), « rétinopathie de fond » (stade 20 de la LDES qui recouvre les stades 20 et 35 de l'ETDRS), « rétinopathie pré proliférante débutante » (stade 30 de la LDES recoupant les stades 43 à 47 de l'ETDRS), « rétinopathie à hauts risques » (stades 40, 50, 60 et plus de la LDES et stades 47, 53, 61 et plus de l'échelle ETDRS) ou présence d'un œdème maculaire cliniquement significatif (OMCS). Un état de « surveillance » a été introduit pour tenir compte du fait que l'identification du stade de la rétinopathie était parfois impossible compte tenu de la mauvaise qualité des images. A ces 5 catégories, ont été ajoutés 3 états correspondants au suivi et à la Prise En Charge par les Ophtalmologistes (PECO 20, 30 ou 40 et plus) des rétinopathies qui leur étaient adressées, après avoir été identifiées et stadifiées dans le cadre du dépistage. Une représentation qui permet de distinguer clairement ce qui relève du dépistage et ce qui relève du soin. Les trois traitements qui pouvaient être mis en œuvre

chez les malades à hauts risques : « le laser panrétinien », « le laser maculaire », et dans le cas de rétinopathie avec œdème maculaire « l'utilisation en séquence » de ces deux techniques ont été représentés par trois états de Markov distincts. Le succès ou l'échec de ces interventions se traduisait par deux évolutions possibles en termes d'acuité visuelle pour le patient diabétique, ce qui a donné naissance à deux états supplémentaires : « déficience visuelle sévère » et « déficience visuelle sévère évitée ». Un état absorbant « décès » a complété cette description de l'ensemble des possibles (Tableau 1).

Le modèle a enregistré, à intervalle régulier, l'évolution des cohortes de patients atteints ou non d'une rétinopathie, stadifiées en fonction de leur degré de gravité, pour ceux qui en étaient porteurs au moment de la mise en place du dépistage. Chaque patient a été suivi sur une période de 10 ans subdivisés en cycles de 12 mois. La simulation a été réalisée avec le logiciel DATA Professional. Le critère principal de jugement de l'étude était le nombre de déficiences visuelles évitées et les coûts actualisés sur 10 ans des dépenses engagées dans le cadre de chacune des stratégies étudiées. La perspective retenue était celle de l'Assurance maladie.

2.2. Techniques de dépistage de la Rétinopathie diabétique et rythme de surveillance

Trois modalités de dépistage ont été étudiées : dépistage organisé par caméra non mydriatique avec ou sans dilatation, et dépistage par biomicroscopie au décours de la visite chez l'ophtalmologiste. Trois rythmes de surveillance : annuel, biennal, et triennal ont été testés sur les sujets vivants de la cohorte afin d'en étudier les conséquences médicales et économiques. Trois seuils d'adressage ont été retenus, en fonction du degré de gravité de la rétinopathie, pour l'orientation vers un spécialiste des sujets dépistés: orientation immé-

Tableau 1 : Correspondance entre les classifications ETDRS et LDES.

Classification EDTRS			Classification LDES		
Stades ETDRS	Formes de RD	Définition	Stades LDES	Formes de RD	Définition
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 < ETDRS 2A
35	RDNP légère	Microanévrismes/Hémorragies et/ou exsudats et/ou nodules cotonneux			
43	RDNP modérée	H/MA \geq ETDRS 2A dans 1 champs ou AMIRs < ETDRS 8a dans 1 à 3 champs	30	RD Pré proliférante débutante	H/MA \geq ETDRS 2A dans 1 champs et/ ou <6 nodules cotonneux
47	RDNP modérément sévère	H/MA \geq ETDRS 2A dans 2 à 3 champs et/ou AMIRs < ETDRS 8a dans 4 à 5 champs et/ou anomalies veineuses dans un champ	40	RD Pré proliférante modérée	\geq 6 nodules cotonneux et/ou anomalies veineuses dans 1 champs et/ou AMIRs < ETDRS 8a (dans 4 à 5 champs)
53	RDNP sévère	Anomalies veineuses dans 2 champs et/ou AMIRs \geq ETDRS 8a dans 1 champs et/ou H/MA \geq ETDRS 2A dans 4 à 5 champs	50	RD Pré proliférante sévère	Anomalies veineuses dans 2 champs ou plus et/ou AMIRs \geq ETDRS 8a dans un champ
61 et +	RDP	NVP et ou NVAZ avec ou sans complications	60+	RD Proliférante	Néovaisseaux pré-rétiniens de petite, grande ou très grande taille, néovaisseaux extra papillaires

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ; LDES : Liverpool Diabetic Eye Study ; RDNP : Rétinopathie Diabétique Non Proliférante. RDP : Rétinopathie Diabétique Proliférante ; H/MA : Micro Anévrismes et Hémorragies, AMIR : anomalies microvasculaires intrarétiniennes ; NVP : Neovascularisation de la pupille, NVAZ : Néovascularisation dans une autre zone. L'ETDRS précise que l'administration d'un traitement laser n'est pas recommandé tant que le stade de rétinopathie diabétique non proliférante sévère n'a pas été atteint ; « à partir du stade 53 de la rétinopathie diabétique non proliférante sévère, la Photocoagulation Pan Rétinienne (PPR) peut être réalisée prudemment ».

diète vers le spécialiste de tous les stades supérieurs au stade LDES 10 ; orientation vers le spécialiste de tous les stades supérieurs au stade LDES 20, et orientation des seuls stades supérieurs au stade LDES 30. Pour retracer l'évolution de la RD sous traitement laser, nous avons utilisé les résultats de l'étude DRS; Pour retracer le devenir des patients atteints de maculopathie après qu'ils aient bénéficié d'un traitement par laser maculaire, nous avons utilisé les résultats de l'étude ETDRS.

17 stratégies de dépistages (Tableau 2) ont été au total envisagées en combinant ces trois critères: moyens de dépistage utilisés, le rythme hypothétique de surveillance (annuel, biennal ou triennal) et le seuil de gravité retenu pour orienter vers le spécialiste les participants identifiés positifs à l'issue du test de dépistage.

2.3. Evolutivité de la rétinopathie diabétique

Au début de la simulation, quelle que soit la stratégie de dépistage mise en œuvre, organisé ou opportuniste, avec ou sans confirmation diagnostique par le spécialiste, la population cible a été répartie entre les stades LDES 10, 20, 30, 40 et + en fonction de la prévalence de la Rétinopathie Diabétique (RD) par stades de sévérité chez des patients diabétiques de type 2 publiée dans la Liverpool study. C'est cette population, stratifiée en « cohortes fermées » en fonction des stades de gravité donnés par l'étude de Younis [8], qui est invitée à participer au dépistage quel que soit son stade d'évolution. A chaque stade (état) de RD est donc associée une arborescence (Annexe I) qui illustre

Tableau 2 : Eventail des stratégies de dépistage de la rétinopathie diabétique évaluées.

Stratégies	Technique	Rythme	Orientation directe vers le dépistage selon les stades de RD identifiés (classification LDES)	Orientation vers la confirmation diagnostique et le suivi selon les stades de RD (classification LDES)
1	CNM avec dilatation	Annuel	10	20, 30, 40
2	CN avec dilatation	Biennal	10	20, 30, 40
3	CNM avec dilatation	Triennal	10	20, 30, 40
4	CNM avec dilatation	Annuel	10, 20	30, 40
5	CNM avec dilatation	Biennal	10, 20	30, 40
6	CNM avec dilatation	Triennal	10, 20	30, 40
7	CNM avec dilatation	Annuel	10, 20, 30	40
8	CNM sans dilatation	Annuel	10	20, 30, 40
9	CNM sans dilatation	Biennal	10	20, 30, 40
10	CNM sans dilatation	Triennal	10	20, 30, 40
11	CNM sans dilatation	Annuel	10, 20	30, 40
12	CNM sans dilatation	Biennal	10, 20	30, 40
13	CNM sans dilatation	Triennal	10, 20	30, 40
14	CNM sans dilatation	Annuel	10, 20, 30	40
15	Biomicroscopie	Annuel	-	-
16	Biomicroscopie	Biennal	-	-
17	Biomicroscopie	Triennal	-	-

CNM : Caméra non mydriatique.

Tableau 3 : Performances des tests de dépistage et de confirmation.

	CNM avec dilatation	CNM sans dilatation	Individuel	Confirmation diagnostique
Sensibilité	0,86 [0,81-0,91] ¹	0,76 [0,70-0,83] ¹	0,82 [0,80-0,84] ²	0,8474 [0,835 - 0,915] ³
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] ³
Clichés non interprétables	0,016 ¹	0,171 ¹	0,02 ⁴	0,02 ⁴

¹ Baeza 2009 ; ² Moss 1985 ; ³ Scanlon 2003 ; ⁴ Hypothèse GT.

le parcours de la population entre les différents rythmes et circuits de dépistage possibles.

Les probabilités jointes d'avoir un résultat positif (T+) ou négatif (T-) à l'issue des examens de dépistage réalisés chez des patients présentant une rétinopathie diabétique (RD+) ou non (RD-), ont été calculées à partir des données de prévalence de la RD, de la sensibilité du test et de sa spécificité. La prévalence globale de la RD chez les diabétiques de type II a été estimée par Younis [9] à 26%. Les prévalences par stades de gravité proviennent de la même source. Les sensibilités et spécificités inhérentes à chaque technique de dépistage ont été obtenues à partir de deux sources différentes, Baeza [10] et Scanlon [11] pour les dépistages organisés et Moss [12] (cité par le Royal College of General Practitioners [13]) pour le dépistage individuel chez l'ophtalmologiste (Tableau 4).

La prévalence de RD et les données de sensibilité et de spécificité nous ont permis de calculer les taux de positivité des techniques de dépistage organisé par caméra non mydriatique avec ou sans dilatation : 0.8699 pour la première et 0.9078 pour la seconde. Ces valeurs ont ensuite été reprises pour estimer la prévalence de la maladie chez les patients vus par l'ophtalmologiste pour une demande de confirmation diagnostique. (Tableau 4 col. 5). Au décours de la réalisation de celle-ci les taux de vrais positifs et de faux négatifs chez les T+ et les taux de faux positifs et de vrais négatifs chez les T- ont été calculés par inversion des probabilités conditionnelles [14, 15].

Les taux d'incidence cumulée des passages entre les divers stades de la RD relevés sur 6 ans dans le cadre de la LDES, ont été transformés en probabilités par cycle d'un an sur la base de la formule $p_i = 1 - (1 - p_{0,t})^{1/t}$, où $p_{0,t}$ symbolise la probabilité cumulée de survenue d'un événement entre l'instant 0 et l'instant t, et p_i le nombre de cycle de Markov définis sur cet intervalle de temps, sachant que l'année est la durée du cycle qui a été retenue dans le modèle (Tableau 3).

L'étude LDES ne donne en revanche aucune information sur le devenir des patients atteints de « RD à hauts risques » (tels que définis dans l'étude de Younis). Pour compléter ces données, nous avons utilisé l'article de Hove [16] et la revue de Tucker [17] qui nous ont permis de faire l'estimation de la répartition finale des patients présentant une RD comme suit :

- 25% (8/32) des patients souffrant d'une RD seule, de niveau 40 et +, ont été traités par photocoagulation panrétinienne (PPR) ;
- 37,5% (12/32) des patients qui souffraient d'une maculopathie seule ont fait l'objet d'un traitement par laser maculaire ;
- 37,5% (12/32) des patients présentant une RD de stade 40 et + associée à une maculopathie ont été traités par la séquence laser maculaire + laser PPR.

Les taux de mortalité utilisés ont été calculés à partir des données démographiques françaises de l'INSEE, du rapport 2005 sur

Tableau 4 : Prévalences des stades de RD et incidence annuelle calculées à partir de Younis (non calibrées).

Intitulé	Probabilité	Intervalle de confiance à 95%
Prévalence LDES		
Pas de rétinopathie (10)	0.7412 [5521/7448]	ND
RD de fond (20)	0.1810 [1348/7448]	ND
RDPP débutante (30)	0.0532 [396/7448]	ND
RD à hauts risques (40 et +, et/ou OM)	0.0246 [183/7448]	ND
Progression Annuelle		
Pas de rétinopathie (10) vers pas de rétinopathie (10)	0,8752	ND
Pas de rétinopathie (10) vers rétinopathie de fond (20)	0,0542 §	ND
Pas de rétinopathie (10) vers rétinopathie débutante (30)	0,0122	[0,0092 - 0,0152]
Pas de rétinopathie (10) vers RD à hauts risques	0,0104	[0,0075 - 0,0134]
Pas de rétinopathie (10) vers décès	0,0480	ND
RD de fond (20) vers RD de fond (20)	0,8164	ND
RD de fond (20) vers RDPP débutante (30)	0,0653	[0,0537 - 0,0773]
RD de fond (20) vers RD à hauts risques	0,0593	[0,0487 - 0,0705]
RD de fond (20) vers décès	0,0590	ND
RDPP débutante (30) vers RDPP débutante (30)	0,7458	ND
RDPP débutante (30) vers RD à hauts risques	0,1827	[0,1402 - 0,2405]
RDPP débutante (30) vers décès	0,0715	ND
RD à hauts risques vers RD à hauts risques	0,8176	ND
RD à hauts risques vers déficience visuelle sévère	0,0980	[0,005 - 0,150]
RD à hauts risques vers décès	0,0844	ND
Déficience visuelle sévère vers déficience visuelle sévère	0,8877	ND
Déficience visuelle sévère vers décès	0,1123	ND

§ Si l'on admet que dans l'article de Younis de 2003 l'intitulé « any retinopathy » recouvre l'ensemble des rétinopathies quel qu'en soit le stade de gravité 20, 30 ou 40 et +, alors LDES 20 = « Le nombre total de rétinopathies » – LDES 30 – LDES 40 et +. Younis 2003, tableau 2.

l'étude ENTRED [18] et de l'article de Vijan [19].

2.4. Hypothèses sur les données de coûts

Tous les calculs de coûts ont été faits en se plaçant du point de vue des dépenses de prévention et de soins remboursées par l'assurance maladie. Ont été comptabilisées, les seules prises en charge des rétinopathies diabétiques asso-

ciées à l'affection de longue durée « diabète ». Les coûts ont été estimés sur la base d'un nombre standard d'actes consommés, fixé à dire d'experts en fonction du stade de RD dépisté. Les consommations correspondantes ont été valorisées selon les règles de tarification en vigueur pour la France en 2010 [20, 21] (Tableau 5). Les vignettes de coût associées à chaque état de santé ont été calculées en pondérant ces coûts facturés, par la probabilité de leur occurrence, sur les divers chemins qu'em-

Tableau 5 : Tarifs des examens et des actes 2010.

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

pruntent les sujets pour passer d'un état de santé à un autre dans l'arborescence de Markov. 219 vignettes de coût ont été estimées. Cette procédure de « chaînage arrière » permet de calculer l'espérance de coût de chaque état de santé, en fonction du parcours du patient dans le système de soins. Les dépenses annuelles ont été cumulées, par état de santé et pour tous les états de santé, sur 10 ans et actualisées au taux de 4% par an, sur la base des recommandations de Lebegue et al. [22].

2.5. Analyse coût-efficacité différentielle

Notre travail a simplement consisté à isoler les stratégies efficaces. La « frontière d'efficacité » [23] est le lieu géométrique des combinaisons possibles des stratégies de dépistage qui permettent d'atteindre l'objectif de prévention poursuivi sans gaspillage. Tout point situé à l'intérieur de la frontière est dominé par une portion de celle-ci. A l'inverse, aucun point de la frontière ne peut être dominé par un autre qui lui appartiendrait. Contrairement à l'approche idéaliste de l'efficacité allocative où

le retour sur investissement doit être le même quelle que soit l'indication, une approche en termes de processus de production efficient se borne à isoler l'ensemble des stratégies sans gaspillage. Si l'on porte en ordonnée l'efficacité cumulée (nombre de déficiences visuelles sévères évitées) dans le cadre d'une des stratégies mises en œuvre, et en abscisse les coûts correspondants aux moyens de dépistage mobilisés, on obtient une série de points représentatifs de ces deux paramètres. Chaque point correspond aux coordonnées efficacité/coût, et le déplacement d'un point à un autre exprime le rapport entre le surcroît d'efficacité et le surcoût. Deux critères d'efficacité permettent de classer les différentes stratégies les unes par rapport aux autres. Le premier critère consiste à dire qu'une stratégie est fortement dominée, ce qui implique qu'elle doit être éliminée du champ de choix, dès lors que son efficacité est moindre pour une même niveau de dépenses ou qu'elle coûte plus cher pour un résultat identique. Le second critère consiste à dire qu'une stratégie en domine faiblement une autre, si, et seulement si, le surcroît d'efficacité pour tout nouvel euro dépensé est supérieur au ratio

différentiel performance /coût qui est associé au choix de la dernière stratégie de dépistage étudiée. Cette dernière est alors dite faiblement dominée puisqu'il est possible de faire autant avec moins ou plus avec autant, elle doit donc être exclue du champ des choix possibles.

2.6. Analyse de sensibilité

Les données sur lesquelles l'analyse décisionnelle s'appuie, proviennent le plus souvent d'enquêtes épidémiologiques et sont donc entachées d'incertitude. Il importera donc de vérifier si la modification de leur valeurs n'en altère pas les conclusions. Compte tenu du grand nombre de variantes étudiées nous avons renoncé à mettre en œuvre une analyse probabiliste.

3. RÉSULTATS

3.1. Hypothèses initiales conservatrices

L'analyse coût-efficacité a permis d'identifier les stratégies efficaces (Figure 1). Au total quatre stratégies appartiennent à la frontière d'efficacité : les stratégies 6, 17, 16, 15. Les stratégies 17, 16 et 15 décrivent les performances et le coût d'un dépistage spontané. Ces stratégies sont efficaces dès lors qu'on suppose un taux de participation homothétique entre les formes de dépistages organisé ou spontané égal à 50%. La stratégie 6 (CNM avec dilatation triennale) qui correspond à l'examen du fond d'œil par caméra non mydriatique avec dilatation pupillaire réalisée dans le cadre d'un dépistage organisé triennal sans confirmation par l'ophtalmologiste des stades 10 et 20 est la technique qui coûte la moins chère, mais c'est aussi celle qui est la moins efficace en termes de déficiences visuelles évitées.

Le coût total moyen cumulé à 10 ans par bénéficiaire des stratégies de dépistage mis en place, varie entre 277€ (Stratégie 6) et 477€

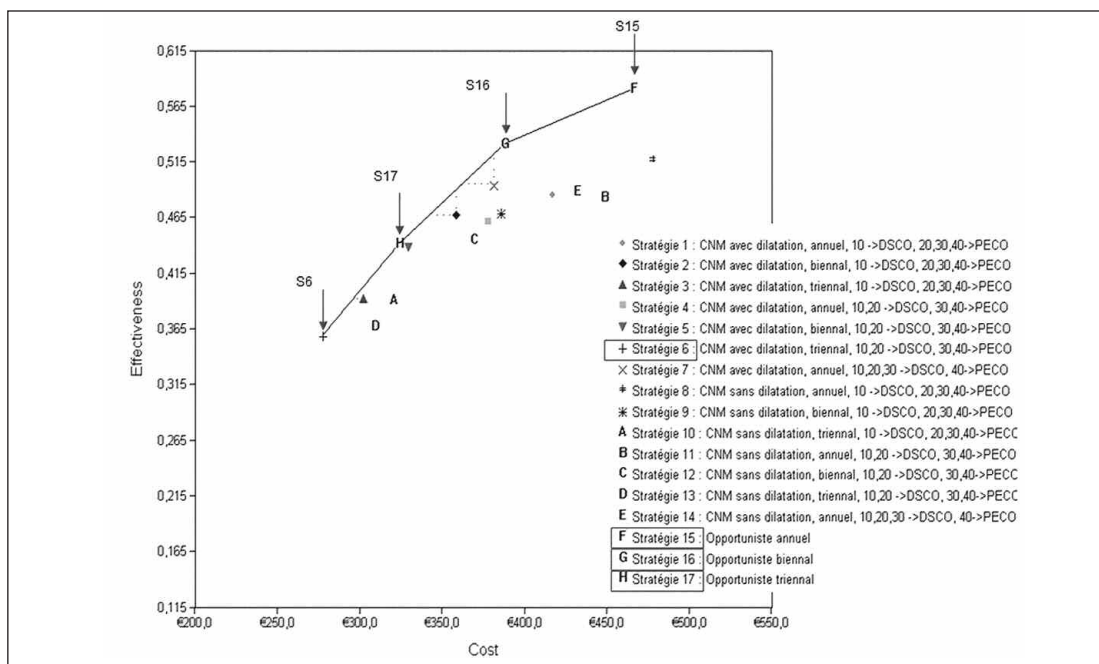
(Stratégie 8). Les chances de pouvoir échapper à une évolution péjorative de la RD mesurée en termes de déficience visuelle sévère évitée atteignent au mieux 58% (Stratégie 15) pour un individu représentatif de la population considérée dans son ensemble et au pire 35% (Stratégie 6). Rappelons que ces résultats sont calculés par rapport à la cohorte dépistée dans son ensemble dans laquelle 74% des sujets ne présentent pas de RD [13]. La stratégie 15 (Dépistage opportuniste annuel chez l'ophtalmologiste) est à la fois la plus efficace et la plus coûteuse.

En ce qui concerne la structure des dépenses totales par bénéficiaire et par an, selon les stratégies de dépistages mises en œuvre, on constate que lorsque l'on compare les stratégies 6 et 17, qui sont l'une et l'autre des stratégies triennales, environ 80% des dépenses sont dus au traitement par laser et à son suivi après intervention (Tableau 6). Le coût élevé de la recherche de rétinopathie sur des individus sains dans le cadre de la stratégie 15 s'explique essentiellement par le rythme annuel. Cependant, ce résultat doit être rapporté aux performances obtenues en contrepartie sur le nombre de déficiences visuelles sévères évitées. La stratégie 15 se révèle certes la plus coûteuse, mais c'est également la plus efficace.

3.2. Hypothèses réalistes adoptées au décours de l'analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a notamment porté sur les taux de participation. Ont été retenus le taux de 50% pour le dépistage individuel, de 65% pour le dépistage organisé avec dilatation et de 80% pour le dépistage organisé sans dilatation (Figure 2). Les stratégies :

- (2) (CNM avec dilatation, rythme bienal et renvoi en dépistage sans consultation pour le seul stade 10) ;
- (5) (CNM avec dilatation, rythme bienal et renvoi en dépistage sans consultation pour les seuls stades 10 et 20) ;

Figure 1 : Analyse coût-efficacité des 17 stratégies comparées.

Légende : CNM caméra non mydriatique ; DSCO renvoi en dépistage sans consultation d'un ophtalmologiste ; PECO : prise en charge par l'ophtalmologiste.

Tableau 6 : Coût total annuel par personne dépistée et traitée ventilé par poste de dépense.

Coût moyen de la prise en charge	Stratégie 6	Stratégie 15	Stratégie 16	Stratégie 17
Pas de RD (10)	1,72 €	6,68 €	3,16 €	2,06 €
Surveillance	0,23 €	- €	- €	- €
RD de fond (20)	0,75 €	1,65 €	0,99 €	0,70 €
RDPP débutante (30)	0,42 €	0,58 €	0,35 €	0,26 €
RD à hauts risques (40 et +)	0,43 €	0,23 €	0,24 €	0,23 €
PECO RD de Fond	- €	1,58 €	1,09 €	0,75 €
PECO RDPP Débutante	1,10 €	2,37 €	1,74 €	1,20 €
PECO RD à hauts risques	0,75 €	2,86 €	1,95 €	1,35 €
Traitement laser PPR	2,44 €	3,53 €	3,40 €	2,85 €
Traitement laser Maculaire	1,53 €	2,22 €	2,14 €	1,79 €
Traitement séquentiel	5,16 €	7,48 €	7,20 €	6,04 €
PECO post traitement DVS	2,81 €	0,44 €	1,31 €	2,47 €
PECO post traitement DVS évitée	7,93 €	12,81 €	11,72 €	9,75 €
Décès	- €	- €	- €	- €
TOTAL	25,26 €	42,42 €	35,30 €	29,45 €

Légende : Stratégie 6 : dépistage triennal par CNM avec dilataion et suivi par l'ophtalmologiste des résultats positifs du dépistage pour les stades 30 et 40. Stratégie 15, 16 et 17 : dépistage opportuniste annuel, biennal et triennal.

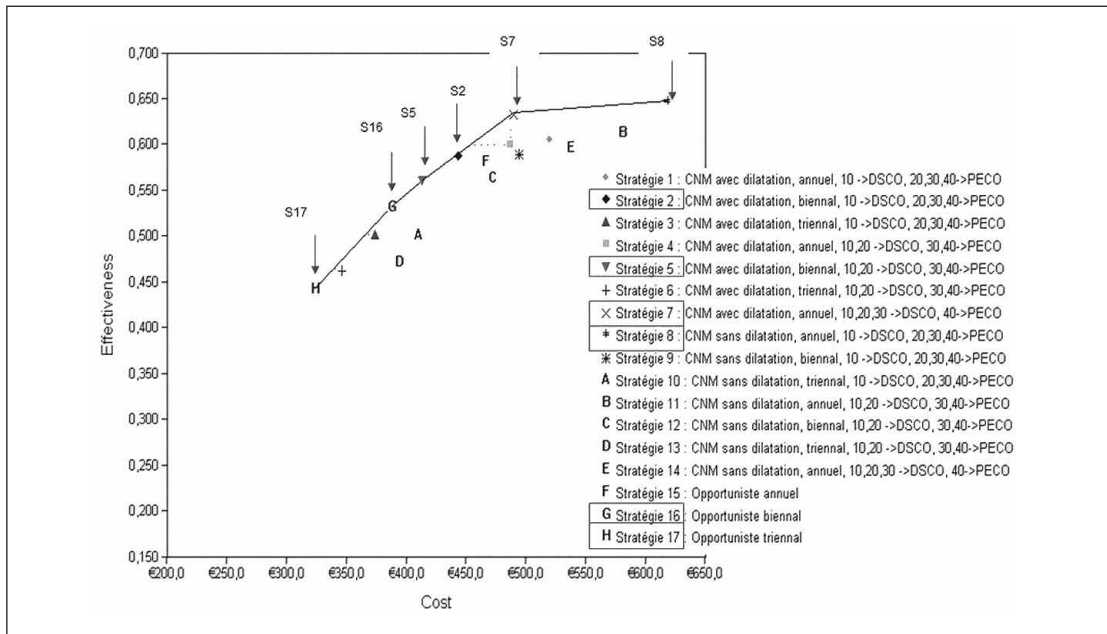
- (7) (CNM avec dilatation, rythme annuel et renvoi en dépistage sans consultation pour les stades 10, 20 et 30) ;
- (8) (CNM sans dilatation, rythme annuel et renvoi en dépistage sans consultation pour le seul stades 10) ;
- (16) et (17).

appartiennent désormais à la frontière d'efficacité. L'analyse fait apparaître un rapport Δ Efficacité / Δ Coût quasiment horizontal (« The flat of the curve medecine ») pour la stratégie de dépistage annuel CNM sans dilatation (stratégie 8), dont le coût de mise en œuvre est important pour une augmentation faible de l'efficacité par rapport à la stratégie efficiente précédente, dépistage annuel CNM avec dilatation (stratégie 7). Le coût plus élevé de la stratégie 8 par rapport à la stratégie 7 s'explique à la fois par une participation importante (80%), et par le nombre élevé de résultats non-interprétables (17% selon Baeza, très

supérieur à celui d'un dépistage par CNM avec dilatation). Les résultats non-interprétables étant toujours adressés à un ophtalmologiste, les coûts en sont majorés d'autant. Du côté de l'efficacité, les mêmes sources produisent les mêmes effets : les sujets non interprétables restent sous surveillance, ce qui diffère d'autant la mise en place de traitements lasers efficaces. La sensibilité du test de dépistage dans le cadre de cette stratégie CNM sans dilatation est inférieure de 10 points à celle estimée par Baeza pour le dépistage CNM avec dilatation. Au total, l'efficacité en termes de déficiences visuelles sévères évitées est certes supérieure dans le cadre de la stratégie 8 avec dilatation, mais le gain d'efficacité est très faible (taux moyen annuel : 4.93% vs 4.82%) (Figure 2).

Notre étude a permis de mettre en évidence six stratégies efficaces. Bien qu'il ne soit pas possible de les départager en l'absence de définition d'un seuil d'effort collectif socialement acceptable, une simple analyse de productivité

Figure 2 : Frontière d'efficacité DI 50%, DO avec Dil 65%, DO sans Dil 80%.



Légende : CNM caméra non mydriatique ; DSCO renvoi en dépistage sans consultation d'un ophtalmologiste ; PECO : prise en charge par l'ophtalmologiste.

raisonnée nous incite à recommander en première intention l'adoption de l'une des deux stratégies suivantes : 5 ou 7. La première est une stratégie biennale, la dernière est une stratégie annuelle. Les stratégies 16 et 17 doivent être écartées compte tenu de leur moindre efficacité. Il en va de même de la stratégie 8 mais pour une raison différente : sa faible productivité ne justifie pas l'importance des dépenses à engager.

4. DISCUSSION

4.1. Une représentation approchée des réalités médicales et économiques

Deux jeux de données ont été mis en relation : les performances nosologiques des tests de dépistage et l'évolution naturelle du cours de la maladie, avec et sans traitement. Pour articuler les données correspondantes, chacun des 4 stades de sévérité de la rétinopathie a été documenté en début de simulation par les données de prévalence de l'étude de Liverpool. En l'absence de rétinopathie, la prévalence était nulle, en présence de signes isolés ou de manifestations évoluées de la maladie, la prévalence devenait égale à 1. Pour permettre la mise en œuvre des formules bayésiennes classiques sur la valeur prédictive des tests, nous avons combiné les données de prévalence et d'incidence en multipliant les premières par les secondes, permettant l'apparition de faux positifs et de faux négatifs dès le premier cycle de la simulation. Au décours du test de dépistage, avec ou sans diagnostic de confirmation, ou bien le statut clinique de la personne dépistée demeurait inchangé, auquel cas elle se retrouvait dans son état initial de gravité de la RD, ou bien elle évoluait vers des stades de gravité supérieurs. Entre les campagnes de dépistage, l'état de la rétinopathie diabétique latente était susceptible d'évoluer du fait de la convention adoptée pour documenter d'emblée la prévalence de la maladie, considérée

non pas globalement, mais sur chacun des quatre stades de sévérité qui la caractérisent. Cette distinction [24] entre modèle de Markov à cohorte simple, modèle multicohortes de taille fixée, modèle multicohortes ouvert et modèle multicohortes ouvert à population constante [25] est fondamentale. Notre modèle illustre tout l'intérêt de la seconde variante des modèles de Markov.

Dans les stades les plus évolués de la maladie, appelant inévitablement une confirmation diagnostique par l'ophtalmologiste, le spécialiste devient le seul responsable de la prise en charge du malade, de la mise en place du traitement par laser et de son suivi. Les modèles de dépistage et les modèles d'épidémiologie clinique se trouvent de ce fait articulés dans le cadre d'un modèle intégré combinant prévalence et incidence de la rétinopathie, performance des tests et résultat du traitement mesuré en termes de déficiences visuelles sévères évitées.

Les coûts ont été finalement intégrés dans ce cadre analytique homogène documenté à partir des meilleures données disponibles sur l'état de l'art. Il existait deux possibilités pour en estimer le montant : soit travailler à partir des « rewards de transition » du logiciel TreeAge, soit les comptabiliser sous forme de vignettes de coût dans les « fonctions de récompense » associées aux états de santé. La première formule est la plus adaptée pour réaliser les analyses de sensibilité, malheureusement l'ensemble des « péages » correspondants est agrégé au début du cycle suivant, ce qui interdit toute approche décomposée des coûts. La seconde formule est, selon nous, plus transparente, c'est pourquoi nous l'avons adoptée, mais elle impose de recalculer les coûts associés à chaque état dès que l'on modifie une des probabilités de l'arborescence qui y est attachée : un « Roll-Back » ou « chaînage arrière » laborieux !

Pour éviter toute idée a priori, le modèle reposait sur une hypothèse initiale où les taux de participation étaient identiques (50% dans

tous les cas) quel que soit le mode de dépistage retenu. A posteriori, cette hypothèse nous est parue infondée. Compte-tenu de la démographie médicale existante, il est à craindre que la forme opportuniste du dépistage ne puisse pas dépasser les 50% qu'elle atteint actuellement. Le dépistage organisé avec dilatation peut susciter certaines résistances de la part de la population compte-tenu des contraintes qu'elle impose du fait de l'instillation de la mydriase. Nous avons estimé que le taux cible à atteindre pour cette forme de dépistage pouvait se fixer autour de 65%. Le taux de couverture d'un dépistage organisé sans dilatation pouvant atteindre 80%. Dans ce contexte, six stratégies sont efficaces : les stratégies 17, 16, 2, 5, 7 et 8. Le choix entre ces stratégies est un choix stratégique qui suppose une confrontation entre des arguments économiques et des arguments de santé publique. Si l'on s'en tient aux premiers, les stratégies opportunistes 16 et 17 pourraient être retenues puisque ce sont celles qui sont les moins coûteuses en termes de coûts absolus : 324€ et 388€ environ. Si l'on privilégie les seconds, ce sont les stratégies 7 et 8 qu'il conviendrait de mettre en œuvre puisque par rapport à l'évolution du cours naturel de la maladie sur 10 ans, elles permettraient respectivement de prévenir l'apparition de 63% et 64% des bénéfices visuelles sévères potentiellement susceptibles de survenir. Entre ces deux extrêmes, la voie moyenne serait selon nous de privilégier la stratégie 5 ou la stratégie 7 : le rythme de la stratégie 5 est plus espacé que celui de la stratégie 7, en contrepartie, le seuil d'adressage est plus bas. La stratégie 7 est une des stratégies les plus efficaces mais c'est aussi une des plus coûteuses. La stratégie 8 bien qu'efficace est beaucoup plus onéreuse.

Les résultats obtenus dans le cadre de chacune de ces stratégies sur le plan économique apportent un éclairage pour tenter de répondre à certains des objectifs initiaux du demandeur

de l'évaluation par 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 ?

Le modèle ne permet pas de répondre aux deux autres questions posées : qui peut réaliser la photographie ? Et à quel rythme doit être réalisé la lecture et l'interprétation des images ?

4.2. Les limites de la modélisation

Notre étude comporte certaines limites. En premier lieu, elle ne s'appuie que sur un chaînage indirect de preuves directes avec toutes les faiblesses que comporte ce mode de raisonnement. Chacune des étapes s'appuie sur des résultats scientifiquement prouvés (efficacité des traitements...), sans que l'ensemble le soit. C'est pourtant la seule méthode qui puisse être utilisée en matière de dépistage car il n'existe pas d'essais randomisés comparant les résultats obtenus à long terme par des stratégies de dépistages différentes. C'est pourquoi « l'analyse causale chaînée des preuves » est l'outil de référence recommandé par l'USPSTF depuis 1996 [26].

En second lieu, l'étude des caractéristiques nosologiques des tests ne repose que sur le seul article de Baeza. La disponibilité de plusieurs études et une méta-analyse sur ces sujets auraient été bienvenues, de même que la disposition des courbes ROC correspondantes. A défaut, nous avons utilisé la source qui nous paraissait la plus probante, les travaux de Hutchinson étant trop anciens pour être mobilisés.

En troisième lieu, la correspondance que nous avons établie entre l'échelle de stadification de Liverpool et l'échelle ETDRS n'a

fait l'objet à ce jour, d'aucun consensus formalisé.

La quatrième limite du modèle repose sur les hypothèses qui ont été adoptées. Sur le plan médical, il a été supposé que la totalité des patients à hauts risques pouvaient bénéficier d'un traitement laser dès que le seuil LDES >30 était franchi, or les recommandations de l'ETDRS sont plus conservatrices, car ce n'est « qu'à partir du stade 53 de l'échelle ETDRS, que la photocoagulation panrétinienne pourra être réalisée prudemment ». Cette indication par excès a été partiellement neutralisée dans le modèle, par le délai d'un an qui sépare l'identification d'une RD à hauts risques (LDES = 40) de l'administration du traitement laser. Il a été également admis, que l'ensemble des malades atteints d'une RD évoluée bénéficiaient d'une photocoagulation. Ce qui est excessivement schématisé dans la mesure où il existe des contre-indications et qu'un refus des patients ne peut jamais être totalement exclu. Il aurait été techniquement facile de prendre en compte cette considération en introduisant un taux d'acceptation de la population par rapport au traitement proposé. Mais le modèle est déjà suffisamment complexe pour que la voie de la simplicité ait été choisie. Sur le plan économique, les coûts sont également estimés de façon extrêmement simpliste. En effet, les surcoûts liés à la mise en place d'une organisation dans le cadre d'un dépistage structuré sont scotomisés. De même, il n'a pas été fait mention d'éventuels dépassements d'honoraires de la part des ophtalmologistes qui les pratiquent et les coûts des transports et les pertes de salaires des patients n'ont pas été pris en compte.

5. CONCLUSION

La mise en œuvre d'une simulation mathématique prenant appui sur les outils actuellement développés en Allemagne par l'IQWIG permet, dans le cadre d'une indication, d'identifier clairement, selon nous, les sources de

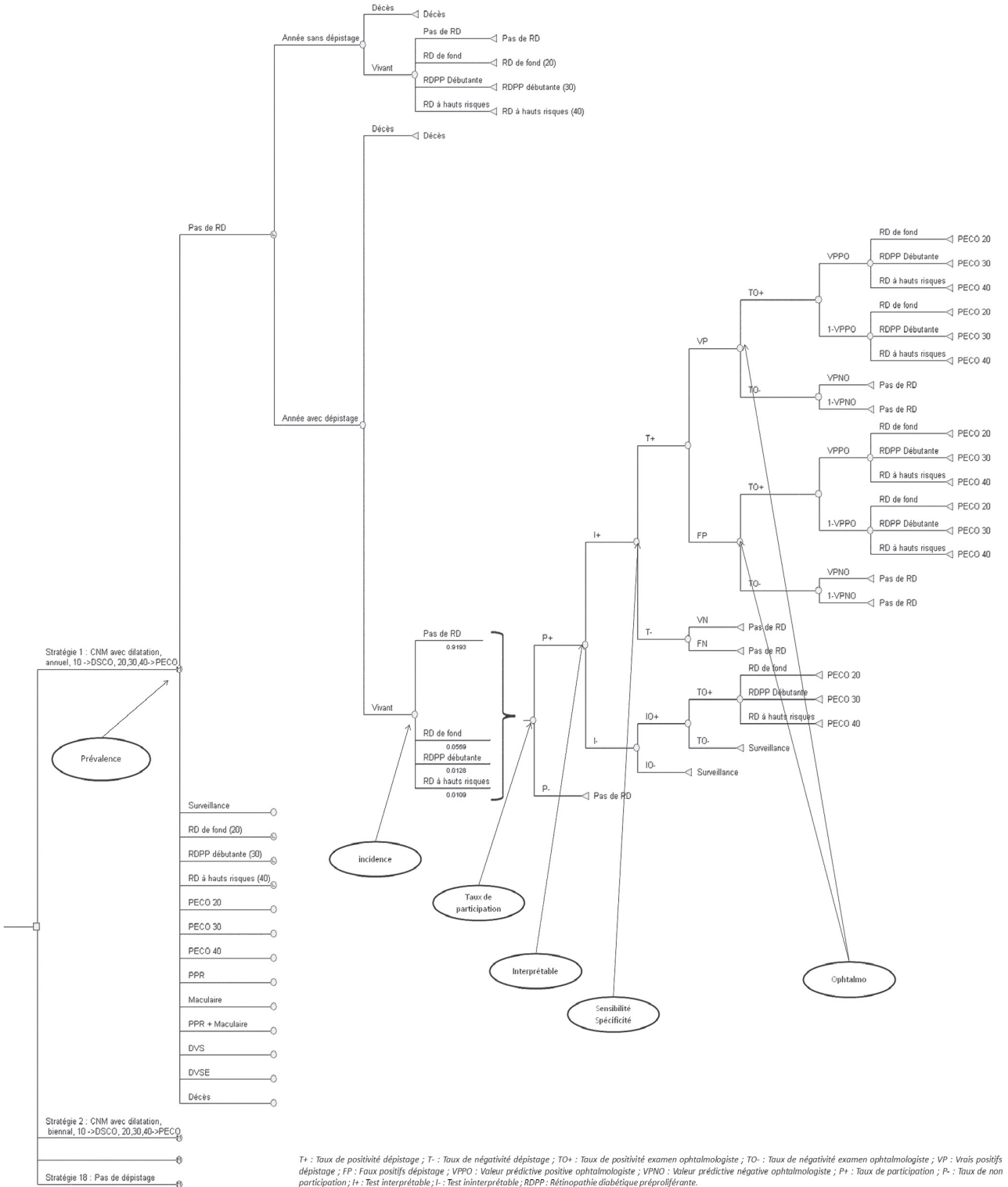
gaspillage en éliminant les stratégies inefficaces sans avoir à recourir à l'existence d'un seuil d'effort collectif socialement acceptable que personne n'est à l'heure actuelle à même d'estimer.

6. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kusnik-Joinville O, Weill A, Salavane B. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? *Prat Organ Soins*. 2007;38(1):1-12.
- [2] Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy: A clinical update. *Diabetologia*. Dec 2002;45(12):1617-1634.
- [3] Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 1981;21(1 Pt 2):1-226.
- [4] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. Dec 1985;103(12):1796-1806.
- [5] Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. May 1991;98(5 Suppl):766-785.
- [6] HAS. *Recommandations en santé publique. Argumentaire. Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'oeil*. Paris: Haute Autorité de Santé;2011.
- [7] Launois R, Croutsche JJ, Menigbeto A, Le Lay K. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale*. 1999;17(5):343-361.
- [8] Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JR. Prevalence of diabetic eye disease in patients entering a systematic primary care-based eye screening programme. *Diabet Med*. Dec 2002;19(12):1014-1021.
- [9] Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy

- in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med.* Sep 2003;20(9):758-765.
- [10] Baeza M, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, et al. Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydratic retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate? *Int J Clin Pract.* Mar 2009;63(3):433-438.
- [11] Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydratic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* Oct 2003;87(10):1258-1263.
- [12] Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* Jan 1985;92(1):62-67.
- [13] *Clinical Guidelines for type 2 diabetes.* London: Royal College of General Practitioners;2005.
- [14] Weinstein MC. *Clinical decision analysis.* Philadelphia: Saunders; 1980.
- [15] Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation.* Oxford: Oxford University Press; 2006.
- [16] Hove MN, Kristensen JK, Lauritzen T, Bek T. The prevalence of retinopathy in an unselected population of type 2 diabetes patients from Arhus County, Denmark. *Acta Ophthalmol Scand.* Aug 2004;82(4):443-448.
- [17] Tucker D, Rouscoupl M, Girach A. Investigating the links between retinopathy, macular oedema and visual acuity with diabetes. *Expert Rev Ophthalmol.* 2008;3(6):673-688.
- [18] ENTRED. *Etude ENTRED : suite des résultats. Les complications du diabète et le diabète du sujet âgé, Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* Paris: ENTRED;2005.
- [19] Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* Feb 16 2000;283(7):889-896.
- [20] CNAMTS. Les associations d'acte CCAM en 2008. *Points de repère.* 2010;29.
- [21] Le point sur les cotations. *Revue française d'ophtalmologie.* 2009;168.
- [22] Lebègue D. *Révision du taux d'actualisation des investissements publics.* Paris: La documentation française;2005.
- [23] Launois R. Exemple d'étude médico-économique:le dépistage du cancer de la prostate In: Sancho-Garnier, ed. *Dépistage des cancers.* Paris: Editions INSERM 1997:57-70.
- [24] Launois R. Les Arcanes décryptées de l'analyse médico économique à l'usage du décideur. *Journal d'Économie Médicale.* 2008;26(6-7):331-349.
- [25] Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* Dec 2008;75(6):688-695.
- [26] Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med.* Apr 2001;20(3 Suppl):21-35.

ANNEXE



T+ : Taux de positivité dépistage ; T- : Taux de négativité dépistage ; TO+ : Taux de positivité examen ophtalmologiste ; TO- : Taux de négativité examen ophtalmologiste ; VP : Vrais positifs dépistage ; FP : Faux positifs dépistage ; VPPO : Valeur prédictive positive ophtalmologiste ; VPNO : Valeur prédictive négative ophtalmologiste ; P+ : Taux de participation ; P- : Taux de non participation ; I+ : Test interprétable ; I- : Test non interprétable ; RDPP : Rétinopathie diabétique préproliférante.