

RECOMMANDATIONS MEDICALES POUR LE DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE PAR PHOTOGRAPHIES DU FOND D'ŒIL

La rétinopathie diabétique (RD), complication microvasculaire du diabète, reste une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans dans l'ensemble des pays industrialisés (1-6). Cette évolution handicapante est due à la prise en charge souvent trop tardive de cette affection. En effet, la RD est une affection silencieuse pendant de nombreuses années ; elle ne devient symptomatique qu'au stade de complications. Seul un examen effectué régulièrement peut permettre de la diagnostiquer précocement et de la traiter. La cécité et la malvoyance liées à la RD sont en effet en grande partie évitables grâce au traitement par laser dont l'efficacité a été depuis longtemps démontrée par des études randomisées (7). La reconnaissance précoce de la RD incitera d'autant plus à renforcer le contrôle glycémique et tensionnel pour ralentir la progression de la RD (8-10).

Le dépistage annuel de la rétinopathie diabétique, recommandé par les Sociétés Savantes, telles que l'ALFEDIAM en 1996, et les Recommandations de l'ANAES en 1999, est insuffisamment pratiqué en France (11-13). 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 (14,15). Les causes de cette prise en charge trop tardive sont multiples, principalement un manque d'information des patients, une sensibilisation insuffisante des médecins traitants, la simple négligence des personnes à risque, la précarité... La diminution à venir du nombre des ophtalmologistes, déjà réelle dans certaines régions, s'ajoute à ces difficultés. C'est pourquoi, une diversification des modalités paraît indispensable pour combattre les différents obstacles au dépistage annuel.

La photographie du fond d'œil, réalisée grâce à des rétinographes non mydriatiques, est une alternative à l'ophtalmoscopie pour dépister la RD, déjà largement utilisée dans un grand nombre de pays européens. Cette méthode a été validée par un très grand nombre d'études (16-27), et récemment, la conférence européenne de Liverpool sur le dépistage de la RD (<http://www.drscreening2005.org.uk>), l'a désignée comme la méthode de référence pour le dépistage de la RD. Néanmoins, les modalités du dépistage photographique varient encore en fonction des pays.

Actuellement, l'usage des rétinographes non mydriatiques pour dépister la RD se répand en France. Dans un but de standardisation de cette méthode de dépistage par photographies du fond d'œil, la Direction Générale de la Santé, dans le cadre du Plan Diabète dirigé par le Professeur Bringer (Montpellier), a demandé à un groupe d'experts de se réunir pour élaborer des Recommandations médicales pour le dépistage de la RD par photographies du fond d'œil.

Les points abordés dans ce document sont les suivants :

- **Patients relevant du dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil**

- **Modalités de l'examen de dépistage de la RD**
- **Caractéristiques techniques requises pour les rétinographes et le matériel de lecture des photographies du fond d'œil**
- **Définition du nombre et de la localisation des champs du fond d'œil à photographier**
- **Critères de qualité des photographies du fond d'œil**
- **Classification de la RD à utiliser dans le cadre du dépistage de la RD**
- **Délai d'envoi des patients à l'ophtalmologiste**
- **Modalités de formation des techniciens pour la prise de photographies du fond d'œil et procédures de contrôle qualité des photographies**
- **Modalités de formation des lecteurs pour l'interprétation des photographies du fond d'œil et procédures de contrôle qualité pour la lecture des photographies du fond d'œil**

GRUPE D'EXPERTS

Les experts ont été choisis pour leur implication connue dans le domaine de la RD, et leur expérience du dépistage de la RD par photographies du fond d'œil.

Composition du groupe d'experts

Coordonnateur : Pr Pascale Massin, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Université Paris 7, Paris

Dr Amina Ben Mehidi, Ophtalmologiste, Paris

Pr Karine Angioi-Duprez, Service d'Ophtalmologie, CHU Brabois, Nancy

Dr Amélie Collet, Service d'Ophtalmologie, CHU Rouen

Dr John Conrath, Service d'Ophtalmologie, Hôpital de la Timone, Marseille

Pr Catherine Creuzot-Garcher, Service d'Ophtalmologie, CHU Dijon

Dr Nilanjana Deb-Joardar, Service d'Ophtalmologie, CHU St Etienne

Dr Ali Erginay, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris

Pr Philippe Gain, Service d'Ophtalmologie, CHU St Etienne

Dr Jean-Claude Klein. Centre de Morphologie Mathématiques. Ecole des Mines de Paris

Dr Jean-Laurent Guyomard, Service d'Ophtalmologie, CHU Rennes

Dr Claudine Guyot-Argenton, Ophtalmologiste, Paris

Dr Mathieu Soulié, Service d'Ophtalmologie, CHU Dijon

Dr Gilles Thuret, Service d'Ophtalmologie, CHU St Etienne

Pr Michel Weber, Service d'Ophtalmologie, CHU Nantes

Composition du groupe de relecteurs externe au groupe de travail

Dr Jean- Pierre Aubert, Médecin Généraliste, Paris

Dr Jean-Antoine Bernard, directeur scientifique et administratif de la Société Française d'Ophtalmologie, Paris

Pr Gilles Chaine, Service d'Ophtalmologie, CHU Bobigny

Dr Sylvie Feldman, Diabétologue, CHNO des Quinze-Vingts, Paris

Pr Alain Gaudric, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris

Pr Pierre-Jean Guillausseau, service de Médecine B, Hôpital Lariboisière, Paris

Pr Jean-François Korobelnik, Service d'Ophtalmologie, CHU Bordeaux

Pr Pierre Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille

Dr Christine Lemaire, Diabétologue, ANCREC, Béthune

Dr Gabriel Quentel, Ophtalmologiste, Paris

Dr Jean-Bernard Rottier, Vice-Président du Syndicat National des Ophtalmologistes de France

Dr Michel Varroud-Vial, Diabétologue, ANCREC, CHR Corbeil Essonne.

METHODOLOGIE

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Catherine Ferran, documentaliste au centre de Documentation Médico-Pharmaceutique de l'APHP. Elle a été réalisée sur la période 1980-2005, et mise à jour en 2006, par interrogation des bases de données MEDLINE, COCHRANE et INIST selon les stratégies suivantes :

- **PubMed**

1("diabetic retinopathy"[MeSH Terms] OR (diabet* AND retinopath*))

2"photography"[MeSH Terms] OR photograph* OR ((camera* OR photograph*) AND (non-mydratic[tw] OR nonmydratic[tw]))

3"Mass Screening/diagnosis"[MeSH] OR "Mass Screening/economics"[MeSH] OR "Mass Screening/instrumentation"[MeSH] OR "Mass Screening/methods"[MeSH] OR "Mass Screening/organization and administration"[MeSH] OR "Vision Screening"[MeSH] OR (screen* AND (vision[tw] OR eye[tw] OR retinal[tw]))

4("diabetic retinopathy"[MeSH Terms] OR (diabet* AND retinopath*)) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR diagnosis[Text Word]) AND ("photography"[MeSH Terms] OR photograph*)

5"Quality Assurance, Health Care"[MeSH] OR "Quality of Health Care"[MeSH] OR "Quality Indicators, Health Care"[MeSH]

6("guideline"[Publication Type] OR "guidelines"[MeSH Terms] OR "guidelines"[Text Word] OR guideline[Tw]) OR ("consensus"[MeSH Terms] OR consensus[Text Word]) OR ("consensus development conference"[Publication Type] OR "consensus development conferences"[MeSH Terms] OR "consensus development conferences"[Text Word] OR "consensus development conference"[Tw]) OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[Text Word] OR "practice guidelines"[Tw]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Text Word]) OR "medical decision making"[Tw] OR ("decision trees"[MeSH Terms] OR decision trees[Text Word]) OR ("health planning guidelines"[MeSH Terms] OR health planning guidelines[Text Word])

7 1 AND 2 AND 3 AND 5

8 1 AND 2 AND 3 AND 6

9 4 AND 6

10 7 OR 8 OR 9

- **Cochrane**

"diabetic retinopathy"

AND

(screen* OR diagnosis)

AND

(photograph* OR camera)

- **Inist**

```
(diabet* retinopath* <OR> retinopath* diabet*)
<AND>
(screen* <OR> depist* <OR> diagno*)
<AND>
(photograph* <OR> camera)
(diabet* retinopath* <OR> retinopath* diabet*)<IN>TITLE
<AND>
(screen* <OR> depist*)<IN>TITLE
```

Les articles portant sur l'évaluation des méthodes de dépistage de la RD ont été analysés et gradés selon la grille suivante, proposée par « The British Center for Evidence-Based Medicine »

(www.patients.co.uk)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (« Etudes diagnostiques »)	
Niveau 1	Evaluation masquée sur une série consécutive de patients présentant l'ensemble du spectre de la RD et ayant tous été soumis au test diagnostique et à la méthode de diagnostic de référence de la RD
Niveau 2	Evaluation masquée sur une série de patients non consécutive ou présentant un spectre réduit de la RD et ayant été soumis au test diagnostique et à la méthode de diagnostic de référence de la RD. Ou évaluation masquée sur une série consécutive de patients présentant l'ensemble du spectre de la RD n'ayant pas tous été soumis à la méthode de diagnostic de référence de la RD
Niveau 3	Evaluation non masquée, ou appliquée sur un spectre de patients inapproprié, ou dans laquelle le test diagnostique de référence n'est pas objectif

Les recommandations de pratique clinique sur le dépistage de la RD, et la prise en charge de la RD publiées depuis 1990 ont été recherchées et analysées. Les sites Internet utiles ont été explorés (agences gouvernementales, sociétés savantes). Les langues retenues ont été l'anglais et le français.

Les recommandations concernant le dépistage de la RD par photographies du fond d'œil ont été élaborées après analyse de la littérature et des Recommandations Nationales déjà existantes dans d'autres pays, et ont été basées sur le consensus au sein de ce groupe.

L'ensemble du texte a été relu et critiqué par des lecteurs extérieurs au groupe de travail.

EXAMEN DE DÉPISTAGE DE LA RD PAR PHOTOGRAPHIES DU FOND D'OEIL

Cet examen a pour but de diagnostiquer une RD et toute autre pathologie oculaire associée visible sur la photographie du fond d'oeil. Mais, si, par son efficacité et sa simplicité, la photographie du fond d'œil doit permettre d'améliorer le dépistage de la RD, elle ne doit pas constituer une fausse sécurité.

Elle ne remplace en aucun cas, un examen ophtalmologique complet.

Cet examen de dépistage doit donc être l'occasion d'une sensibilisation du patient diabétique aux risques de complications oculaires du diabète, et à la nécessité d'un examen ophtalmologique complet périodique. Une information complète sur les complications oculaires du diabète doit être fournie aux patients diabétiques à l'occasion de cet examen de dépistage.

QUELS PATIENTS DIABETIQUES RELÈVENT DU DÉPISTAGE ?

Les Recommandations de l'ALFEDIAM (1996) et celles de l'ANAES (1999) préconisent une surveillance annuelle du fond d'œil de tout patient diabétique (12,13). Ceci est en accord avec la majorité des recommandations internationales, même s'il existe des variantes selon les pays (Tableau 1). L'efficacité en termes de coût de cette procédure a été largement démontrée (28-31). Concernant les enfants diabétiques de type 1, l'ensemble des recommandations préconisent de débiter la surveillance ophtalmologique à partir de 10 (ALFEDIAM), ou 12 ans (<http://www.nscoretinopathy.org.uk>) ou de la puberté. Les recommandations anglaises incluent également les patients diabétiques dont la photocoagulation panrétinienne est terminée et la RD totalement inactivée.

Recommandations des experts

L'objectif est d'obtenir un dépistage annuel de la rétinopathie diabétique pour tout patient diabétique. Relève du dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil **tout patient diabétique (type 1, type 2 ou autre type de diabète) à partir de l'âge de 10 ans, sans limite supérieure d'âge**

- n'ayant pas de RD connue
- ou ayant une RD non proliférante minime (< stade 35 de l'ETDRS*), à condition qu'il bénéficie par ailleurs d'un suivi périodique par un ophtalmologiste.

Cette méthode d'examen par photographies du fond d'œil, telle qu'elle est décrite dans ce document (prise de 2 à 3 photographies de 45°) n'est pas appropriée pour la surveillance de la RD, chez des patients ayant une RD > stade de RD non proliférante minime. Ces patients doivent en effet obligatoirement bénéficier d'un examen complet du fond d'œil après dilatation pupillaire par un ophtalmologiste et des examens complémentaires adaptés.

*stade 35 de la classification de l'ETDRS : toute RD ayant plus que des microanévrismes isolés.

L'EXAMEN DE DEPISTAGE DE LA RD DOIT-IL COMPRENDRE UNE MESURE DE L'ACUITÉ VISUELLE ?

La mesure de l'acuité visuelle est préconisée par les Recommandations de dépistage de la RD anglaises (<http://www.nscoretinopathy.org.uk>), australiennes (NHMRC 1997), européennes (Retinopathy Working Group), et françaises (ANAES). Il s'agit le plus souvent d'une mesure de l'acuité visuelle sans réfraction, avec la correction portée et avec l'aide surajoutée d'un trou sténopéique (RWG 1991 et NHMRC 1997).

Le but principal de cette mesure de l'acuité visuelle est d'améliorer la sensibilité de dépistage de l'œdème maculaire (17,32). En effet, plusieurs études rapportent une sensibilité faible de la photographie du fond d'œil pour diagnostiquer un œdème maculaire (20, 33,34), celui-ci étant défini par un épaissement de la rétine maculaire.

Un moyen indirect de dépister l'œdème maculaire est la détection des exsudats lipidiques, qui sont le plus souvent présents en cas d'œdème maculaire. La sensibilité de détection des exsudats par la photographie du fond d'œil est excellente (33,34). Ainsi, Bresnick et al (35), reprenant les photographies de 3711 patients, a montré que la détection d'exsudats à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula permet de diagnostiquer un œdème maculaire cliniquement significatif (modéré ou sévère) avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 54%. Ces résultats sont confirmés par plusieurs autres études (27,36,37). Les cas difficiles sont donc les cas rares où l'œdème maculaire n'est pas associé à des exsudats. Et c'est là que la mesure de l'acuité visuelle pourrait être utile (38).

Cependant, l'œdème maculaire est associé dans la quasi totalité des cas à un stade de RD non proliférante modérée ou plus sévère (27,36). La sensibilité de détection de l'OM est alors largement dépendante du stade auquel le patient diabétique est référé à l'ophtalmologiste. Lorsqu'il est référé à un stade de RD évolué (« sight-threatening »), comme c'est le cas dans la majorité des pays anglo-saxons, la mesure de l'acuité visuelle est susceptible de permettre la détection des œdèmes maculaires sans exsudats, associés à un stade de RD périphérique plus modéré. En revanche, l'envoi du patient à un ophtalmologiste à un stade de RD précoce permet de détecter l'OM dans la presque totalité des cas, comme l'ont montré plusieurs études (20,27) ; la mesure de l'acuité visuelle devient alors moins utile.

Enfin, pour de nombreux auteurs, la mesure de l'acuité visuelle est inutile, car elle augmente peu la sensibilité de la photographie du fond d'œil pour diagnostiquer un œdème maculaire, et diminue sa spécificité (36,39,40). La mesure de l'acuité visuelle par un personnel non entraîné et l'éventuelle présence d'une cataracte diminuent encore sa spécificité (39).

Recommandations des experts

L'EXAMEN DE DEPISTAGE DE LA RD DOIT-IL COMPRENDRE UNE MESURE DE L'ACUITÉ VISUELLE ?

Le groupe de travail estime que la mesure de l'acuité visuelle n'est pas utile au dépistage de la RD.

L'EXAMEN DE DÉPISTAGE DOIT COMPRENDRE AU MINIMUM**Interrogatoire :**

- **Signes fonctionnels ophtalmologiques, antécédents ophtalmologiques**
- **Type et durée du diabète, type de traitement**
- **Modification récente du traitement hypoglycémiant**
- **Grossesse en cours**

Photographies du fond d'œil

QUI PEUT REALISER L'EXAMEN DE DEPISTAGE PAR PHOTOGRAPHIES DU FOND D'OEIL ?

Sont susceptibles de réaliser l'examen de dépistage par photographies du fond d'œil les personnes autorisées par leur décret de compétence à réaliser cet acte, et ayant subi une formation *ad hoc*.

Ainsi, sont autorisés à prendre les photographies du fond d'œil :

- les orthoptistes, dont le décret de compétence du 2 juillet 2001 indique (article 4) que les orthoptistes sont habilités à participer aux actions de dépistage organisées sous la responsabilité du médecin, et (article 5) que les orthoptistes sont habilités, sur prescription médicale, à effectuer des rétino-graphies
- les infirmières dont l'article 5 du décret n° 2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier, autorise celles-ci à participer à la réalisation d'examens non vulnérants de dépistage de troubles sensoriels
- tout médecin dûment formé

Décret n°2001-591 du 2 juillet 2001 fixant la liste des actes pouvant être accomplis par des orthoptistes.

Décret n°2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier.

Recommandations des experts

La prise de photographies du fond d'œil peut être réalisée par un/une orthoptiste de préférence, ou à défaut, par un/ une infirmière, ou un médecin. Les uns comme les autres doivent avoir fait l'objet d'une formation adaptée.

CARACTERISTIQUES TECHNIQUES REQUISES POUR LES RETINOGRAPHES ET LE MATERIEL DE LECTURE DES PHOTOGRAPHIES DU FOND D'ŒIL

Caractéristiques des rétino-graphes

Les rétino-graphes non mydriatiques sont les appareils de choix pour le dépistage de la RD. En effet, ils sont faciles d'emploi, peu éblouissants, et ils permettent la prise de photographies sans dilatation pupillaire.

Il est difficile d'indiquer leurs caractéristiques précises, compte tenu de l'évolution technologique très rapide de ces appareils, permettant de prendre des photographies ayant une résolution de plus en plus grande. Néanmoins, **leur résolution doit être suffisante pour permettre l'identification des lésions élémentaires de la RD** (microanévrismes, néovaisseaux pré-rétiniens ou prépapillaires, Anomalies Microvasculaires Intra Rétiniennes...). La résolution minimale requise est de 1365x1000 pixels, et 20 pixels par degré d'image, horizontalement et verticalement. Les rétino-graphes doivent permettre l'acquisition d'images au minimum sur 45° horizontalement et 40° verticalement. (<http://www.nscretinopathy.org.uk>). L'écran de visualisation des images à l'acquisition ne sert qu'au contrôle de qualité des images, il peut s'agir d'un simple écran, sans logiciel d'imagerie.

Les techniques de compression nécessaires au stockage et à la transmission des images ne doivent pas entraîner la perte d'information clinique significative. Plusieurs études ont montré qu'une compression des images modérée n'altérerait pas la détection de la RD (41,42). Les recommandations anglaises de dépistage préconisent un niveau de compression JPEG maximal de 20 :1 (<http://www.nscretinopathy.org.uk>) pour le dépistage de la RD.

Visualisation des images.

Les bonnes conditions de visualisation des photographies du fond d'œil sont un pré-requis à un dépistage de qualité. D'après les recommandations existantes pour le dépistage de la RD, il est recommandé que l'écran de visualisation permette d'afficher au minimum 60% de l'image, verticalement et horizontalement à un grandissement de 1 :1 (100%) (<http://www.nscretinopathy.org.uk>). Les experts recommandent une taille minimale d'écran TFT de 19 pouces à contraste élevé (> =700 :1) avec une résolution minimum de 1280*1024. Ne pas oublier que, pour obtenir les meilleurs résultats, il est préférable de calibrer les écrans TFT avant utilisation.

DEFINITION DU NOMBRE ET DE LA LOCALISATION DES CHAMPS DU FOND D'ŒIL A PHOTOGRAPHIER. CRITERES DE QUALITE DES PHOTOGRAPHIES DU FOND D'ŒIL

Les modalités de dépistage de la RD par photographies du fond d'œil utilisées depuis le début de cette méthode de dépistage dans les années 1980 sont multiples et de très nombreuses études ont été publiées (17-27, 33-37, 39). Les méthodologies utilisées par celles-ci pour évaluer la sensibilité de la photographie du fond d'œil prise à l'aide d'un rétinographe non mydriatique (RNM) pour diagnostiquer la RD sont variables (utilisation d'une dilatation pupillaire ou non, variabilité du nombre et de la localisation des champs photographiés, variabilité de la méthode de référence).

La performance du dépistage, notamment sa sensibilité et sa spécificité, pour diagnostiquer la RD, est liée à la qualité des photographies, et au nombre de photographies réalisées par œil.

Qualité des photographies du fond d'œil.

Les rétinographes non mydriatiques ont pour avantage de permettre la prise de photographies du fond d'œil sans dilatation pupillaire pharmacologique. L'absence de dilatation pupillaire est un avantage, voire un pré requis pour un test de dépistage de masse, et accroît son acceptabilité. Néanmoins, l'absence de dilatation pupillaire accroît le nombre de clichés ininterprétables. La mauvaise qualité des photographies est en partie due à l'insuffisance de dilatation naturelle de la pupille, fréquente chez les diabétiques, et à la cataracte (43,44). Le taux de clichés de mauvaise qualité augmente significativement avec l'âge (27,37,44,45,46) pour atteindre 30% au-delà de 80 ans en l'absence de dilatation pupillaire (27). Le taux de patients ayant des clichés non interprétables augmente également avec le nombre de photographies prises par œil, en raison du myosis réactionnel au flash (47). Enfin, une dilatation pupillaire par une goutte de tropicamide 0,5% permet de réduire significativement le taux de clichés non interprétables (44, 48).

Avec les rétinographes de première génération, le taux de photographies non interprétables variait de 7,7% à 34% selon les études (16-18, 20, 43, 45). Les rétinographes non mydriatiques plus récents, actuellement sur le marché, sont plus performants (27, 37, 44, 48, 49).

Pour une bonne performance du système de dépistage de la RD par photographies du fond d'œil, les recommandations du NHS (www.nscoretinopathy.org.uk) préconisent un pourcentage de patients ayant des clichés non interprétables dans au moins 1 œil inférieur à 10%.

L'obtention de clichés de bonne qualité suppose des conditions parfaites d'acquisition des images (obscurité totale, prise lente de clichés permettant le relâchement pupillaire après le myosis réactionnel au flash).

Les risques induits par la dilatation pupillaire par une goutte de tropicamide sont très faibles. Une revue de la littérature publiée entre 1933 et 2004 n'a retrouvé aucun cas rapporté de glaucome par fermeture de l'angle après une telle dilatation pupillaire (50). Ce risque est estimé entre 1/3380 et 1/20 000 après l'utilisation de dilateurs pupillaires à longue durée d'action. La gêne occasionnée par la dilatation par tropicamide est modeste, et ne constitue pas un risque majeur pour la conduite automobile. Néanmoins, une abstention de toute conduite automobile pendant 2 heures après l'instillation semble préférable (51-53). Les recommandations australiennes pour le dépistage de la RD indiquent que la dilatation pupillaire peut être considérée comme une procédure sans risque (niveau II d'évidence (NHMRC 1997). Récemment, dans un éditorial dans le British Medical Journal, Liew et al, après analyse de la littérature, concluent à un risque de déclencher un glaucome par fermeture de l'angle par la dilatation pupillaire par tropicamide proche de zéro (54).

Après 60 ans, le myosis et/ou la diminution de la transparence du cristallin, conduisent dans une proportion variable mais non négligeable de cas (environ 15% des cas) au recours à la dilatation, ce qui, dans ce type de population limite un peu l'intérêt du rétinographe dit non mydriatique, mais ne le supprime pas.

Nombre de champs du fond d'œil photographiés :

Les protocoles des études, qui ont évalué les performances de la photographie du fond d'œil utilisant une caméra non mydriatique pour dépister la RD, diffèrent avec la réalisation ou non d'une dilatation pupillaire, d'un nombre de champs photographiés variables (de 1 à 5), et d'un examen de référence qui peut-être au mieux la réalisation du protocole de référence de l'ETDRS (photographies stéréoscopiques de 7 champs du fond d'œil) ou sinon, l'examen ophtalmoscopique du fond d'œil par un ophtalmologiste spécialiste de la rétine, après dilatation pupillaire.

Un certain nombre d'études prospectives ont été réalisées pour essayer de déterminer le nombre optimal de photographies nécessaires pour un dépistage satisfaisant de la rétinopathie diabétique en utilisant une caméra non mydriatique avec ou sans dilatation pupillaire (Tableau 2) (16-27, 33-37, 45-49, 55-61).

Les résultats de ces études démontrent une sensibilité pour dépister la RD supérieure ou égale à 80% lorsque sont photographiés, avec ou sans dilatation pupillaire, **2 champs** rétinien de 45° (localisés sur la macula et en nasal de la papille), **3 champs** (champ temporel additionnel), ou **4 et 5 champs** (champs périphériques supérieurs et/ou inférieurs additionnels) (16, 27, 34, 36, 37, 39, 44, 47, 49, 55, 57). Ainsi la sensibilité pour détecter toute forme de RD > au stade 35 de la classification de l'ETDRS* varie de 80.2% à plus de 95% dans les études les plus récentes lorsque l'examen de référence est le protocole de l'ETDRS, et de plus de 80% jusqu'à 95% lorsque l'examen de référence est l'ophtalmoscopie. La spécificité correspondante varie de 76 à 95% et de 86 à 93% respectivement.

Perrier et al ont comparé les performances du dépistage de la RD avec 2, 3, ou 4 champs photographiés sans dilatation pupillaire chez 98 patients vs l'examen de référence ETDRS (47). Les résultats de cette étude ont démontré une sensibilité de dépistage équivalente, quel que soit le nombre de champs photographiés, supérieure à 85%, et une spécificité décroissante avec le nombre

de champs photographiés. Les auteurs concluent à l'absence d'intérêt de photographier plus de 2 champs réiniens (maculaire et nasal), l'augmentation du nombre de champs photographiés conduisant à une augmentation du nombre de clichés non interprétables.

D'autres études ont évalué la sensibilité et la spécificité du dépistage de la RD lorsqu'on réalise une seule photographie de 45° centrée sur la macula, avec ou sans dilatation pupillaire (16,18,20,21, 26, 49, 56, 58, 59, 60). Les résultats montrent une sensibilité pour détecter toute forme de RD > au stade 35 de la classification de l'ETDRS* variant de 60 à 78% lorsque l'examen de référence est le protocole de l'ETDRS, et de 38% jusqu'à 86% lorsque l'examen de référence est l'ophtalmoscopie, donc des performances sensiblement inférieures aux autres protocoles (61). Williams et al, dans une analyse des résultats publiés dans la littérature avec cette méthode de dépistage, rapportent une sensibilité de diagnostic des formes sévères de RD comprise entre 61 et 90% et une spécificité comprise entre 85 et 97% lorsque l'examen de référence est l'ETDRS, et une sensibilité comprise entre 38 et 100% et une spécificité comprise entre 75 et 100% lorsque l'examen de référence est l'ophtalmoscopie (61).

*stade 35 de la classification de l'ETDRS : toute RD ayant plus que des microanévrismes isolés

Recommandations Internationales

Les Recommandations européennes pour le dépistage de la RD publiées à la suite de la déclaration de St Vincent (62) préconisaient un dépistage par 2 photographies de 45° ou 50°, de la macula et en nasal de la papille.

En Grande Bretagne, des programmes nationaux de dépistage de la RD ont été développés en Angleterre, en Ecosse, Irlande du Nord, et Pays de Galles (<http://www.nscretinopathy.org.uk>). En Angleterre, le protocole consiste en 2 photographies mydriatiques de 45° de la macula et en nasal de la papille. C'est le protocole EURODIAB qui a été validé par le centre de lecture du Hammersmith Hospital (63). En Ecosse, le protocole comprend 3 étapes ; photographie unique de 45° du pôle postérieur sans dilatation pupillaire ; en cas d'échec, réalisation de la photographie avec dilatation pupillaire ; et en cas d'échec, ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente après dilatation pupillaire (<http://www.scotland.gov.uk>). En Irlande du Nord, une dilatation pupillaire est réalisée systématiquement après 50 ans.

Récemment, a eu lieu à Liverpool en Novembre 2005, une conférence Européenne sur le dépistage de la RD en Europe : Screening for Diabetic Retinopathy in Europe, 15 years after the Declaration of St Vincent (<http://www.drscreening2005.org.uk>). La photographie du fond d'œil a été confirmée comme méthode de référence pour dépister la RD. Au cours de la conférence, un débat a eu lieu sur le nombre de champs à photographier (1 vs 2) : la motion adoptée est la réalisation de 2 photographies de 45° (avec ou sans dilatation pupillaire) centrées sur la macula et la région nasale (The Liverpool Declaration 2005, <http://www.drscreening2005.org.uk>).

Au début de l'emploi des rétinographes en France, les utilisateurs ont utilisé un protocole comprenant 5 photographies par œil (27,48). Ce choix a été déterminé par le fait que la surface rétinienne couverte par 5 champs d'un rétinographe est à peu près équivalente à celle couverte par les photographies des 7 champs stéréoscopiques du fond d'œil de l'ETDRS. En pratique, il s'est avéré que pour un grand nombre de patients, les clichés du deuxième œil étaient de moins bonne qualité du fait du myosis généré par les 5 photographies réalisées sur le premier. De plus l'étude de la littérature a mis en évidence que la réalisation d'un nombre moindre de clichés aboutit à des résultats similaires en termes de performances de dépistage de la rétinopathie diabétique.

Recommandations des experts

Le protocole de dépistage de la RD doit comprendre au minimum 2 photographies de 45° de chaque œil, l'une centrée sur la macula, l'autre sur la papille. Un 3° champ, en temporal de la macula, est facultatif.

Afin d'obtenir des photographies du fond d'œil de bonne qualité, il est indispensable qu'elles soient réalisées dans des conditions optimales (obscurité la plus complète possible, prise lente de clichés permettant le relâchement pupillaire après le myosis réactionnel au flash). En cas d'impossibilité d'obtenir des clichés de bonne qualité, il est possible, sous responsabilité médicale, de réaliser une mydriase pharmacologique en instillant une goutte de tropicamide à 0.5% dans chaque œil. En cas d'échec, le patient sera adressé à l'ophtalmologiste pour un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire.

L'objectif à atteindre est d'obtenir moins de 10% des patients ayant des clichés non interprétables.

LECTURE DES PHOTOGRAPHIES

La lecture des photographies est réalisée par des ophtalmologistes, formés pour la lecture des photographies dans le cadre du dépistage de la RD.

La lecture comprendra la détermination du stade de RD, et de toute pathologie associée visible sur les photographies du fond d'œil, ainsi qu'en conclusion, une recommandation sur le suivi du patient. Elle doit faire l'objet d'un compte rendu explicite, adressé au patient et à son (ses) médecin(s) traitant(s).

Le traitement d'images peut être réalisé, mais l'excès de zoom est à proscrire (>100%)

CRITERES D'APPRECIATION DE LA QUALITE DES PHOTOGRAPHIES ET DE LEUR INTERPRETABILITE

Plusieurs échelles de qualité des images pour le dépistage de la RD ont été proposées (56, 64,65, <http://www.nscretinopathy.org.uk>).

Elles sont basées sur 3 critères : la définition de l'image, la proportion de l'image analysable, et la visibilité ou non de la fovéa. La définition de l'image est basée sur la possibilité d'analyser les petits détails (en particulier les vaisseaux de petit diamètre (56, 57,64). Au moins les 2/3 de la surface de l'image doivent être interprétables. Enfin, une zone centro maculaire non analysable doit faire rejeter l'ensemble des clichés.

Recommandations des experts

La qualité et l'interprétabilité des photographies seront jugées après utilisation éventuelle d'outils logiciels d'amélioration d'images (66).

Pour que les clichés d'un œil soient jugés comme interprétables, il est indispensable que les 2 clichés obligatoires maculaire et nasal soient interprétables, en particulier la région centro-maculaire (fovéale). En revanche, un cliché temporal non interprétable de mauvaise qualité ou ininterprétable, ne doit pas faire rejeter les clichés de cet œil, si les 2 autres clichés sont interprétables.

L'interprétabilité d'un cliché sera jugée d'après les critères suivants : définition de l'image, surface analysable, région centro-maculaire analysable, et selon la grille ci-dessous.

CRITERES	
a) Définition de l'image	
- Bonne définition de l'image, bonne visibilité des détails (vaisseaux rétiniens de deuxième ordre)	ACCEPTTE
- Aspect modérément flou des petits vaisseaux	ACCEPTTE
- Petits vaisseaux rétiniens non analysables	REFUSE
b) Surface de l'image analysable	
- Toute l'image est analysable	ACCEPTTE
- Plus des 2/3 de l'image sont analysables	ACCEPTTE
- Moins des 2/3 de l'image sont analysables	REFUSE
c) Région centromaculaire (fovéale)	
- Analysable	ACCEPTTE
- Non analysable	REFUSE

(Voir clichés de référence ci-joint, annexe 1)

CLASSIFICATION DE LA RD POUR LE DEPISTAGE DE LA RD

La classification de référence de la RD est la classification de l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (67,68). Cette classification est basée sur une méthodologie complexe : l'analyse des différents signes de la RD, sur des photographies stéréoscopiques de 7 champs standardisés du fond d'œil, par comparaison avec des photographies couleur standard (ETDRS 1991) (67,68). Cette classification est utilisée pour évaluer la progression de la RD au cours des études de recherche clinique, mais est trop complexe pour la pratique clinique.

Pour celle-ci, des classifications simplifiées de la RD ont été proposées, notamment, la classification de l'ALFEDIAM en France (12), et plus récemment, la classification Internationale de la RD proposée par l'American Academy of Ophthalmology (69). Ces classifications sont basées sur l'analyse de la totalité du fond d'œil.

Pour le dépistage de la RD, il est nécessaire d'utiliser une classification adaptée à l'analyse d'une surface limitée du fond d'œil. En effet, la surface rétinienne photographiée par 2 photographies de 45° dont l'une est centrée sur la macula et l'autre sur la papille correspond environ à la surface couverte par les 3 champs centraux de l'ETDRS.

Plusieurs classifications ont été proposées et utilisées dans les programmes de dépistage, mais aucune n'est acceptée de façon universelle.

Les classifications du Retinopathy Working Party (1991) (62), et la classification dérivée de la Welsh Community (1998) (70), ont pour objectif principal d'identifier les formes sévères de RD, menaçant la vision, car elles ont été élaborées pour une stratégie adressant à l'ophtalmologiste les patients diabétiques à un stade évolué de RD. De plus, elles associent dans la même classification rétinopathie périphérique et maculopathie. La classification utilisée dans l'étude de Liverpool (1995) identifie 7 stades de RD et 5 stades de maculopathie, et apparaît trop complexe pour le dépistage de la RD (39).

Les classifications de dépistage de la RD les plus récentes sont celles du UK National Diabetic Retinopathy Screening Committee (2003) (<http://www.nscretinopathy.org.uk>) et le Scottish Diabetic Retinopathy Grading Scheme (2000) (<http://www.scotland.gov.uk>). La première est basée sur l'analyse de 2 photographies de 45° centrées respectivement sur la papille et la macula, et la seconde sur un seul champ central. Là encore, ces classifications -surtout la première - sont axées sur la reconnaissance des stades plus évolués de la RD, et ne détaillent pas les stades initiaux de la RD.

Recommandations des experts

La classification de la RD pour le dépistage de la RD doit être valide, mais suffisamment simple, pour permettre une interprétation rapide et reproductible des photographies.

En s'inspirant des dernières classifications citées, les experts proposent la classification suivante pour le dépistage de la RD.

Cette classification a fait l'objet d'une étude de validation (A Lecleire-Collet et al, J Fr Ophtalmol, sous presse)

Classification de dépistage de la RD	
<i>Stades de gravité de la RD</i>	
Stade 0: Pas de RD	
Stade 1: RDNP minime	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule cotonneux isolé ou hémorragie rétinienne, sans microanévrisme associé - Microanévrismes seulement
Stade 2: RDNP modérée <i>(stade intermédiaire entre le stade minime et sévère)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Stade plus sévère que le stade 1 • Stade moins sévère que le stade 3
Stade 3: RDNP sévère	<ul style="list-style-type: none"> - hémorragies rétiniennes et/ou microanévrismes de gravité supérieure ou égale à la photographie standard 2A de l'ETDRS dans au moins un champ périphérique - et/ou AMIRs \geq photographie standard 8A - et/ou veines moniliformes
Stade 4: RD proliférante	<ul style="list-style-type: none"> • \geq 1 néovaisseau pré-rétinien ou pré-papillaire +/- fibrose • et/ou complications de la RD proliférante : hémorragie intra-vitréenne, pré-rétinienne, décollement de rétine

Photographie standard 2A de l'ETDRS



NB:

Les comparaisons par rapport aux photographies standard sont des comparaisons en termes de densité de lésions, à faire de manière relativement instinctive. Il ne s'agit pas de comparer le nombre total de lésions visibles sur la photo ETDRS par rapport à celui de la photo de dépistage, car les photos n'ont pas le même angle (45° pour la photo de dépistage contre 30° pour l'ETDRS).

Photographie standard 8A de l'ETDRS



AMIRs modérément sévères dans un quadrant

Classification de la maculopathie	
Stade 0: Pas de maculopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'exsudats secs
Stade 1 : Maculopathie débutante	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'exsudats secs de petite taille et peu nombreux situés à plus d'un diamètre papillaire du centre de la macula
Stade 2: Maculopathie confirmée	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Exsudats circinés de taille supérieure à 1 surface papillaire situés à plus d'un diamètre papillaire du centre de la macula</u> • <u>Présence d'exsudats secs situés à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula.</u>

DELAI D'ENVOI DU PATIENT A L'OPHTALMOLOGISTE

La finalité du dépistage de la RD est de diagnostiquer toute forme de RD méconnue, et plus particulièrement, les formes sévères de RD menaçant la vision, et nécessitant rapidement un traitement par laser.

Le diagnostic de RD, lors du dépistage, est établi sur 2 photographies du fond d'œil, qui ne montrent qu'une surface limitée du fond d'œil. Dans ces conditions, la sévérité de la RD risque d'être sous-estimée.

L'analyse des stratégies de dépistage préconisées par les différentes Recommandations Nationales de Dépistage de la RD montre que les stratégies, particulièrement anglo-saxonnes, dans lesquelles le patient est référé à l'ophtalmologiste à un stade évolué de RD (« sight-threatening diabetic retinopathy ») aboutissent à la méconnaissance de formes sévères de RD (proliférante ou non proliférante sévère, ou œdème maculaire cliniquement significatif) (17, 20, 36, 39).

En revanche, lorsque les patients sont référés à un stade précoce de RD, dès qu'il existe plus que des microanévrismes (\geq stade 35 de l'ETDRS), les performances du dépistage sont excellentes, et aucune forme sévère de RD n'est manquée. Ces excellentes performances sont cependant obtenues au prix d'une spécificité un peu moins bonne que dans les stratégies précédentes (17, 26, 27, 37, 58).

RECOMMANDATIONS DES EXPERTS

Les experts estiment que la stratégie de dépistage de la RD doit aboutir au diagnostic de toutes les formes sévères de RD (\geq RD non proliférante sévère ou OM modéré ou sévère).

Ils recommandent d'adresser systématiquement à l'ophtalmologiste :

- **tout patient ayant un stade de RD non proliférante modérée (stade 2 de la classification de dépistage) ou plus sévère dans au moins un œil**
- **tout patient ayant une maculopathie \geq stade 2 de la classification de dépistage dans au moins un œil**
- **tout patient dont les clichés d'au moins un œil sont non interprétables**
- **tout patient chez lequel est suspectée une affection oculaire associée nécessitant un bilan et/ou un traitement**

Les délais maximum recommandés pour la réalisation d'un examen complet chez l'ophtalmologiste sont les suivants :

- **RD non proliférante modérée ou sévère, œdème maculaire, pathologie oculaire associée : 2 mois**
- **Clichés non interprétables : 2 mois**
- **RD proliférante : délai inférieur à 2 semaines**

Les autres patients diabétiques (sans RD ou avec une RD non proliférante minime) doivent être informés de la nécessité de faire périodiquement un examen ophtalmologique complet chez l'ophtalmologiste.

MODALITES DE FORMATION, CRITERES DE VALIDATION POUR LA PRISE DE PHOTOGRAPHIES DU FOND D'OEIL, PROCEDURES DE CONTROLE QUALITE DES IMAGES PRISES

Les modalités exposées ci-dessous ont été inspirées par les modalités de formation proposées dans les différents programmes nationaux de dépistage de la RD, mais aussi de la réflexion des experts.

La qualité et l'efficacité du dépistage de la RD par photographies du fond d'œil dépendent grandement de la qualité des photographies du fond d'œil. Une technique irréprochable de prise des photographies est indispensable.

Pour atteindre cet objectif, une formation du personnel à la prise de photographies du fond d'œil est nécessaire. De plus, ces personnels seront au contact direct des patients diabétiques, ils prendront une part active dans le processus de dépistage en apportant aux patients une information sur la RD et les autres complications oculaires du diabète ; de plus, ils doivent être capables de répondre aux questions des patients. Ils doivent donc bénéficier lors de leur formation initiale d'une formation sur les complications oculaires du diabète.

Recommandations des experts

Le personnel chargé de la prise de photographies du fond d'œil pour le dépistage de la RD doit faire l'objet d'une formation initiale, ainsi que d'une procédure de formation continue visant à garantir une qualité optimale des photographies du fond d'œil.

Les experts proposent que le programme de formation initial du personnel à la prise de photographies du fond d'œil, outre la formation à la manipulation du rétinographe, se compose des items suivants :

- informations générales sur le diabète
- cours sur la RD et les autres complications du diabète
- informations générales sur le dépistage de la RD (rationnel et objectifs du dépistage)
- information sur le matériel utilisé et modalités d'entretien de ce matériel, d'archivage des données
- modalités de l'examen de dépistage (interrogatoire, modalités de prise des photographies)
- Appréciation de la qualité et de l'interprétabilité des photographies (reconnaître la localisation des champs photographiés, le côté de l'œil photographié, reconnaissance des différents artéfacts qui doivent conduire à reprendre la photographie...)
- Utilisation des différents logiciels, information sur la sécurisation des transferts de données.

Le programme de formation initial sera suivi d'un programme de formation continue et d'assurance qualité. Une évaluation périodique de la qualité des photographies des différents techniciens doit être réalisée.

Il est recommandé que le taux de patients présentant des clichés non interprétables dans au moins un œil soit inférieur à 10%, afin d'optimiser l'efficacité du système de dépistage (<http://www.nscretinopathy.org.uk>).

Si cet objectif n'est pas atteint, il est recommandé que les personnels concernés soient invités à bénéficier d'une formation complémentaire, ou de remettre en cause les conditions pratiques d'examen (mauvaise installation, condition d'obscurité ...)

MODALITES DE FORMATION POUR LA LECTURE DES PHOTOGRAPHIES DU FOND D'OEIL, PROCEDURES DE CONTROLE QUALITE.

Les modalités exposées ci-dessous ont été inspirées par les modalités de formation proposées dans les différents programmes nationaux de dépistage de la RD, mais aussi de la réflexion des experts (<http://www.nscretinopathy.org.uk>, 40)

Recommandations des experts

La formation des lecteurs, ophtalmologistes, pour le dépistage de la RD constitue une garantie de qualité du dépistage de la RD. Afin de standardiser la lecture et d'assurer une bonne concordance de lecture intra et inter-lecteurs, il est recommandé que les lecteurs bénéficient d'une formation initiale, ainsi qu'une procédure de contrôle continu avec évaluation régulière de la concordance intra et inter lecteurs.

Les experts proposent que le programme de formation initial à la lecture des photographies du fond d'œil, se compose des items suivants :

- Un rappel des connaissances sur la RD
- Une formation à la lecture des photographies du fond d'œil pour le dépistage de la RD (interprétabilité des images, classification de la RD, critères et délai d'envoi à l'ophtalmologiste).
- Un entraînement à la lecture sur une base d'images
- Une auto évaluation sur une base d'images test, avec pour objectif d'atteindre une concordance d'au moins 90% avec la lecture des experts

Différentes modalités de formation pourront être proposées (sites Web avec auto évaluation, ateliers de formation...)

Afin de ne pas perdre le bénéfice de la formation initiale, il est recommandé que chaque lecteur lise les photographies d'au moins 500 patients par an (<http://www.nscretinopathy.org.uk>, 40).

Enfin, pour ne pas nuire à la qualité de la lecture, il est recommandé que chaque session de lecture n'excède pas une durée 3 heures, en prévoyant des temps de pause intégrés au cours de la session (<http://www.nscretinopathy.org.uk>, 40).

BIBLIOGRAPHIE

RECOMMANDATIONS POUR LE DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

- American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy. Ann Inter Med, 1992,116,683-685.

- American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1992, 10 : 1626-1628.
- American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 1995, 18 (suppl 1), 21-23
- American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Pattern . 1998
- American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Pattern . 2003
- Clinical practice guidelines. Management of diabetic retinopathy. National Health and Medical Research Council. June 1997. Australia.
- Guidelines for Diabetic Retinopathy. The Royal College of Ophthalmologists. London, Great Britain 2005. <http://www.rcophth.ac.uk>
- Diabetic Retinopathy Screening Services in Scotland: Recommendations for implementation. June 2003. <http://www.scotland.gov.uk>
- Management of diabetic retinopathy. Clinical Practice Guidelines. National Health and Medical Research Council. Australia. June 1997. www.nhmrc.gov.au
- National Screening Programme for Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. UK National Screening Committee's (NSC) recommendations <http://www.nscscreening.org.uk>
- Recommandations de l'ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Complications oculaires. *Diabetes Metab*, 1999, 2(suppl), 35-38.
- Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Diabetes Metab*, 1996, 22, 203-209.
- Retinopathy Working Party . A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Med*, 1991, 8 : 263-267.
- Screening for Diabetic Retinopathy in Europe, 15 years after the Declaration of St Vincent; The Liverpool Declaration 2005, <http://www.drscreening2005.org.uk>

BIBLIOGRAPHIE

1. Franck RN. Diabetic retinopathy. *N Eng J Med* 2004, 350, 48-58
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Visual impairment in diabetes . *Ophthalmology*, 1984, 91, 1-9.
3. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population . *Ophthalmology*, 1998, 105, 998-1003.
4. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The incidence of visual loss in a diabetic population . *Ophthalmology*, 1988, 95, 1340-1348.
5. Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, Fuller J, and the EURODIAB Complications Study Group. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. *Ophthalmology* 1997; 104, 252-260.
6. Delcourt C, Vilate-Cathelineau B, Vauzelle-Kervroedan F, Cathelineau G, Papoz L. Visual impairment in type 2 diabetic patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73, 293-298.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*, 1991, 98, 766-785.
8. The 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: 977-986.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 342, 837-853.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. *BMJ*, 1998, 317, 703-318.
11. Diabetes Care and Research in Europe: The Saint-Vincent Declaration. *Diabet Metab*, 1992, 18, 359.
12. Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, et al. Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Diabet Metab*, 1996, 22, 203-209.
13. Recommandations de l'ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Complications oculaires. *Diabet Metab*, 1999, 2(suppl), 35-38.

14. Ricordeau P, Weill A, Bourrel R et al. Programme de santé publique sur la prise en charge du diabète de type 2. Evolution de la prise en charge des diabétiques non insulinotraités entre 1998 et 2000. Paris, février 2002, Direction du Service Médical, CNAMTS, 92 p.
15. Fagot-Campagna A, Simon D, Varroud-Vial M et al. Caractéristiques des personnes diabétiques traitées et adéquation du suivi médical du diabète aux recommandations officielles. Entred 2001. BEH 2003, 49-50, 238-239.
16. Pugh JA, Jacobson JM, Heuven WAJ, et al. Screening for diabetic retinopathy . Diabetes Care, 1993,16,889-895.
17. Taylor R, Lovelock L, Turnbridge MG, et al. Comparison of non mydriatic retinal photography with ophthalmoscopy in 2159 patients : mobile retina camera study. BMJ, 1990,301 : 1243-1247
18. Klein R, Klein BEK, Neider MW, et al. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. Ophthalmology, 1985, 92, 485-491.
19. Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie K. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy . Ophthalmology, 1985, 92,2-67.
20. Lee VS, Kingsley RM, Lee ET, et al. The diagnosis of diabetic retinopathy . Ophthalmoscopy versus fundus photography. Ophthalmology, 1993,100:1504-1512.
21. Schachat AP, Hyman L, Leske C, et al, the Barbados Eye Study Group. . Comparison of diabetic retinopathy detection by clinical examinations and photographs grading . Arch Ophthalmol, 1993, 111: 1064-1070
22. Hutchinson A, McIntoshA, Peters J, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy. Diabet Med, 2000,17, 495-506.
23. British Diabetic Association. Retinal Photography Screening for Diabetic Eye Disease. A British Diabetic association Report. London : British Diabetic Association, 1997
24. George LD, Halliwell M, Hill R, et al. A comparison of digital retinal images and 35 mm colour transparencies in detecting and grading diabetic retinopathy. Diabet Med ;1998,15 :250-253.
25. Lin DY, Blumenkrantz MB, Brothers R, and the Digital Daibetic Screening Group. The role of digital fundus photography in diabetic retinopathy screening. Diabetes Technology and Therapeutics , 1999, 1,4,477-487
26. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. Am J Ophthalmol. 2002, 134(2):204-13.
27. Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, Vicaut E, Quentel G, Guillausseau PJ, Bertrand D, Marre M, Gaudric A. Evaluation of the TRC-NW6S nonmydriatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. Diabet Med, 2003, 20 : 635-641
28. Dasbach EJ, Fryback DG, Newcomb PA, Klein R, Klein BEK. Cost-effectiveness of strategies for detecting diabetic retinopathy. Med Care, 1991, 29:20-39.
29. Javitt JC, Aiello LP, Chiang YP, Ferris FL, Canner JK, Greenfield S. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. Diabetes Care, 1994, 17: 909-917.
30. JavittJC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy . Ann Int Med, 1996, 124 : 164-169
31. Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes. Diabetes Care, 2000, 23 : 390-404.
32. Kohner E. Detecting diabetic retinopathy. BMJ, 1991, 302: 176.
33. Lim JI, LaBree L , Nichols T, Cardenas I. A comparison of digital nonmydriatic fundus imaging with standard 35-millimeter slides for diabetic retinopathy. Ophthalmology, 2000, 107: 866-870.
34. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, et al. Stereo nonmydriatic digital-video colour retinal imaging compared with early treatment diabetic retinopathy study seven standard field 35-mm stereo colour photos for determining the level of diabetic retinopathy. Ophthalmology, 2001, 108: 572-585.
35. Bresnick GH, Mukamel DB, Dickinson JC, Cole DR. A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy. Ophthalmology, 2000, 107: 19-24.
36. Stellingwerf C, Hardus PL, Hooymans JM. Two-field photography can identify patients with vision-threatening diabetic retinopathy: a screening approach in the primary care setting. Diabetes Care. 2001 Dec;24(12):2086-90

37. Hansen AB, Sander B, Larsen M, Kleener J, Borch-Johnsen K, Klein R, Lund-Andersen H. Screening for diabetic retinopathy using a digital non-mydratic camera compared with standard 35-mm stereo colour transparencies. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004 Dec;82(6):656-65.
38. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, Patz A. Clinically significant macular edema in type 1 diabetes . Incidence and risk factors. *Ophthalmology*, 1995, 102: 1170-1176.
39. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool diabetic eye study. *BMJ*, 1995, 311: 1131-1135.
40. Pandit RJ, Taylor R. Quality assurance in screening for sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2002 , 19(4):285-91.
41. Basu A, Kamal AD, Illahi W, Khan M, Stavrou P, Ryder RE. Is digital image compression acceptable within diabetic retinopathy screening? *Diabet Med.* 2003 , 20(9):766-71.
42. Conrath J, Erginay A, Giorgi R, Leclaire-Collet A, Vicaut E, Klein JC, Gaudric A, Massin P. Evaluation of the effect of JPEG and JPEG2000 image compression on the detection of diabetic retinopathy. *Eye.* 2006 Feb 3
43. Heaven CJ, Cansfield J, Shaw KM. The quality of photographs produced by the non-mydratic fundus camera in a screening programme for diabetic retinopathy: A 1 year prospective study. *Eye*, 1993, 7: 787-790.
44. Scanlon PH, Foy C, Malhotra R, Aldington SJ. The influence of age, duration of diabetes, cataract, and pupil size on image quality in digital photographic retinal screening. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2448-53.
45. Buxton MJ, Sculpher MJ, Ferguson BA, et al. Screening for treatable diabetic retinopathy : a comparison of different methods. *Diabet Med*, 1991, 8 : 371-377.
46. Higgs ER, Harney BA, Kelleher A, Reckless JPD. Detection of diabetic retinopathy in the community using a non-mydratic camera. *Diabet Med*, 1991, 8: 551-555.
47. Perrier M, Boucher MC, Angioi K, Gresset JA, Olivier S. Comparison of two, three and four 45 degrees image fields obtained with the Topcon CRW6 nonmydratic camera for screening for diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2003, 38(7):569-74
48. Deb-Joardar N, Germain N, Thuret G, Manoli P, Garcin AF, Millot L, Gavet Y, Estour B, Gain P. Screening for diabetic retinopathy by ophthalmologists and endocrinologists with pupillary dilation and a nonmydratic digital camera. *Am J Ophthalmol.* 2005 , 140(5):814-821.
49. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, Aldington SJ, Foy C, Flatman M, Downes S. Comparison of two reference standards in validating two field mydratic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthamol*, 2003, 87: 1258-1263
50. Pandit RJ, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review. *Diabet Med*, 2000, 17: 693-699
51. Montgomery DM, MacEwan CJ. Pupil dilatation with tropicamide. The effects on acuity, accommodation and refraction. *Eye.* 1989;3 :845-8
52. Wood JM, Garth D, Grounds G, McKay P, Mulvahil A. Pupil dilatation does affect some aspects of daytime driving performance. *Br J Ophthalmol.* 2003, 87(11):1387-90.
53. Jude EB, Ryan B, O'Leary BM, Gibson JM, Dodson PM. Pupillary dilatation and driving in diabetic patients. *Diabet Med.* 1998, 15(2):143-7
54. Liew G, Mitchell P, Wang JJ, Wong TY. Fundoscopy : to dilate or not to dilate? *BMJ*, 2006, 332, 3
55. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Foy C, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N, Harney B, Aldington SJ. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med.* 2003, 20(6):467-74.
56. Williams R, Nussey S, Humphry R, Thompson G. Assessment of non-mydratic fundus photography in detection of diabetic retinopathy. *BMJ*, 1986, 293: 1140-1142.
57. Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, Olivier S. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydratic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Can J Ophthalmol.* 2003;38(7):557-68.
58. Gomez-Ulla F, Fernandez MI, Gonzales F, Rey P et al. Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2002, 25, 1384-1389
59. Herbert HM, Jordan K, Flanagan DW. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye.* 2003, 17(4):497-500.

60. Maberley D, Cruess AF, Barile G, Slakter J. Digital photographic screening for diabetic retinopathy in the James Bay Cree. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002 , 9(3):169-78.
61. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2004, 111(5):1055-62.
62. Retinopathy Working Party . A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabet Med*, 1991, 8 : 263-267.
63. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK for the EURODIAB IDDM Complications Study. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 1995, 38: 437-444.
64. Gillow JT, Gray JA. The National Screening Committee review of diabetic retinopathy screening . *Eye*, 2001, 15:1-2.
65. British Diabetic Association. Retinal Photography Screening for Diabetic Eye Disease. A British Diabetic association Report. London : British Diabetic Association, 1997
66. George LD, Lusty J, Owens DR, Ollerton RL. Effect of software manipulation (Photoshop) of digitised retinal images on the grading of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1999, 83(8):911-3
67. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographics risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology*, 1991, 98, 823-833.
68. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House classification . ETDRS report number 10. *Ophthalmology*, 1991, 98, 786-806.
69. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-1682.
70. Gibbins RL, Owens DR, Allen JC, Eastman L. Practical application of the European Field Guide in screening for diabetic retinopathy by using ophthalmoscopy and 35 mm retinal slides. *Diabetologia.* 1998 Jan;41(1):59-64.