



## Nouveaux horizons du recueil et du traitement des données

Pierre Fournié

**L**es bases de données, registres et cohortes dans le domaine de la santé constituent des outils de référence pour la recherche médicale épidémiologique, diagnostique et thérapeutique. Si, dans le passé, les informations descriptives de cohortes ont permis d'améliorer la connaissance de la maladie, les moyens actuels et à venir aideront à résoudre des problèmes, à répondre à des questions et à prendre des décisions.

### Derrière nous

L'étude CLEK (*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus*) est une étude observationnelle multicentrique américaine regroupant 1209 patients sur 16 sites [1]. Le recrutement s'est déroulé de mai 1995 à juin 1996 avec un suivi étendu sur 8 ans. L'objectif était de suivre l'histoire naturelle de patients atteints d'un kératocône pour évaluer les données épidémiologiques de la cohorte à l'inclusion, puis de façon prospective les modifications de vision, de courbure cornéenne, de transparence cornéenne et de qualité de vie des patients.

Le groupe de l'étude CLEK est cosignataire de 35 publications référencées. Cette étude a permis des avancées dans la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie. Parmi ces avancées, on peut citer :

- 53% d'atopie, 50% de frottements oculaires sévères ;
- 13% d'apparentés atteints d'un kératocône ;
- 74% de porteurs de lentilles de contact (dont les trois quarts rigides) ;
- une absence de relation entre le degré de sévérité du kératocône et le niveau de tolérance aux lentilles ;
- une relation entre la survenue d'opacités cornéennes et l'âge, la sévérité du kératocône et le port de lentilles de contact ;
- une relation entre la qualité de vie des patients et l'acuité visuelle, la sévérité de la maladie et la bilatéralité (l'impact étant moindre dans les formes très asymétriques avec un œil relativement préservé) ;
- une variabilité de la réfraction subjective avec, sur une périodicité moyenne entre 2 visites de 90 jours, uniquement 36% des patients à  $\pm 0,50$  dioptrie de la réfraction initiale ;

CHU de Toulouse, Centre de référence national du kératocône

- le jeune âge et une acuité visuelle faible comme facteurs prédictifs de risque de progression ;
- la fréquence de survenue d'opacités cornéennes dans 14% des cas, 17% dans le cas de port de lentilles et 38% dans celui de lentilles sur des cornées dont la kératométrie est supérieure à 52 dioptries ;
- une incidence de greffe de cornée sur les 8 ans de 15% chez les patients avant l'âge de 40 ans et de 8% après ;
- une dégradation de la qualité de vie si la maladie progresse.

Ces informations descriptives de cohortes permettent d'améliorer la connaissance de la maladie et de s'appuyer sur des données objectives pour délivrer des informations et participer notamment à l'éducation des patients. Parmi les limites, nous pouvons relever :

- la comparabilité des cohortes selon les pays ou les continents (génétique, conditions climatiques) ;
- l'offre de soins (ophtalmologistes, optométristes, accès à l'adaptation en lentilles de contact) ;
- et la temporalité avec des données rendues obsolètes du fait de l'évolution des pratiques (essor du *cross-linking* cornéen, évolution des techniques de réhabilitation visuelle contactologique et chirurgicale).

La lecture de ces informations doit toujours prendre ces variables en considération. La CLEK n'est pas la seule étude observationnelle [2], mais la plus connue et la plus productive.

### Aujourd'hui

#### Bases de données normatives

Des bases de données normatives considérées comme représentatives d'une population donnée sont largement utilisées par les topographes cornéens à visée de dépistage

# Prise en charge du kératocônes

en chirurgie réfractive, notamment de « cornées sortant de la norme ». À titre d'exemple, de façon non exhaustive et sans entrer dans le détail : les indices KPI et KCI (Maeda et Klyce, 1994-1995), KISA% (Rabinowitz, 1999), BAD Display du Pentacam (Belin & Ambrosio, BAD I 2008, BAD II 2010, BAD III 2012), SCORE Analyzer de l'Orbscan (Saad & Gatineau, 2010), SVM du Sirius (Arbelaez *et al.*, 2012), SSA-FER du Galilei (Smadja *et al.*, 2013). Le principe repose sur la constitution d'une base de données de « référence » auxquelles sont comparées les mesures individuelles de chaque patient pour aider à la prise de décision clinique. Le nombre de patients ainsi que les critères retenus pour constituer chaque base de données ne sont pas toujours parfaitement décrits et rapportés.

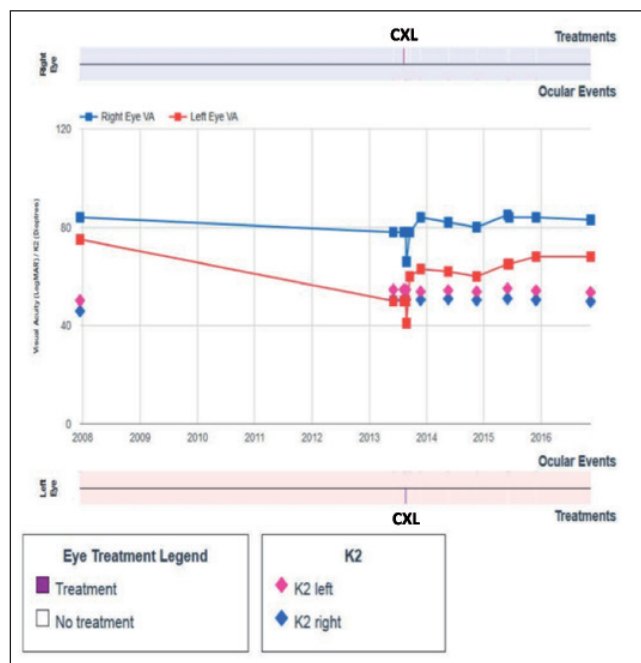
## Banque nationale de données maladies rares

Les centres de référence maladies rares notamment ont pour mission le renseignement obligatoire de la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) dans l'application en ligne BaMaRa. Il s'agit d'un projet du Plan national maladies rares 2 financé par le ministère de la Santé. La collecte d'un set de données minimum national s'effectue au cours de la prise en charge des patients vus dans les centres experts. Les données collectées sont nominatives. Leur accès est cloisonné au sein d'un hôpital donné. Ce recueil a été mis en place pour pallier les manques des autres outils nationaux à notre disposition (PMSI, SNIIRAM, CépiDc) pour assurer des études populationnelles de qualité dans le cadre des maladies rares. Chaque établissement renseignant cette BNDMR a signé une convention cadre qui définit les aspects réglementaires, y compris les informations à fournir aux patients concernés et les règles de sécurité et de confidentialité à mettre en place.

Les objectifs de la BNDMR sont médico-économiques et permettraient de mettre en œuvre des études nationales multicentriques sur des données systématiquement dés-identifiées (rendues non directement nominatives) : études épidémiologiques, identification de patients éligibles pour des essais cliniques, demande/offre de soins (répartition territoriale, activité), parcours de prise en charge. Une difficulté majeure repose sur le manque d'exhaustivité du recueil sur le plan national et sur l'absence de personnalisation possible de ce registre « généraliste » qui concerne toutes les spécialités. À une échelle locale, cet espace permet surtout un suivi des patients et de l'activité d'un site et facilite la rédaction de rapports annuels d'activité.

## Save Sight Keratoconus Registry

Le *Save Sight Keratoconus Registry* (SSKR) est un registre en ligne permettant le suivi de la progression d'un kératocône avant et après un *cross-linking* cornéen. Créé en novembre 2015, il compte actuellement 65 sites en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Espagne, en Italie, en France et en Suisse. Il contient des données provenant de plus de 20 000 visites pour 4 200 yeux de 2 300 patients. Son objectif est multiple. Il permet de collecter des données multicentriques en bénéficiant d'un registre « clés en main » répondant aux exigences réglementaires, avec pour perspectives la collecte et la publication sur le long terme de données multicentriques, à l'instar d'un registre antérieur constitué sur les maladies rétinienues et la DMLA [3]. L'exploitation de la base de données repose sur le consentement individuel de chaque site. Ce registre peut également avoir un intérêt local en permettant la production de graphiques à l'échelle d'une cohorte, mais également d'un patient pour apprécier l'évolution de la maladie (*figure 1*). Ces graphiques peuvent aussi avoir un rôle éducatif au cours d'une consultation pour montrer à un patient la progression de sa maladie.



**Figure 1.** Graphique individuel d'un patient représentant l'acuité visuelle (OD = carré bleu ; OG = carré rouge) et la kératométrie maximale K2 (losange bleu = OD ; losange rose = OG) avant et après un cross-linking cornéen. La représentation graphique permet, sur une période, de déterminer sur un « simple coup d'œil » une tendance évolutive du kératocône.

## Devant nous ?

La question de l'utilisation des données de santé au travers de registres, et plus largement des *big data*, suscite un large débat médical, mais aussi sociétal. Les données médicales sont évidemment un formidable enjeu de connaissance avec l'espoir de pouvoir travailler sur de gros échantillons. L'ophtalmologie, qui génère un grand nombre de données, n'est pas en retard dans ce domaine [4].

À ce titre, 2 stratégies se dégagent : la première est la collection large de données rétrospectives ou au travers de méta-analyses, de la littérature notamment. L'un des écueils de cette approche est un recueil le plus souvent parcellaire sur des données souvent inhomogènes. L'autre approche est de constituer un recueil systématique de données. Un tel recueil continu et exhaustif a pour avantage d'être prospectif. L'important est de bien qualifier au départ la population cible et les données collectées pour répondre à une ou plusieurs questions spécifiques. Le recueil de données doit se conformer à la réglementation sur la protection des données personnelles permettant de garantir leur sécurité et leur confidentialité. Les personnes dont les données sont collectées disposent également du droit d'être informées de ce recueil et du traitement des données.

L'analyse de ces données de « vie réelle » permet de

générer des preuves issues de la « vraie vie » qui fourniront des informations utiles, complémentaires aux données d'essais cliniques, auxquelles il est souvent reproché des biais de sélection sur des critères assez stricts, parfois restrictifs.

Les progrès récents de l'intelligence artificielle (IA) – notamment les algorithmes de *Machine Learning* et *Deep Learning* – autorisent l'exploitation de ces données sous la supervision de *datascientists*. Cet apprentissage automatique (ou statistique) est un champ d'application de l'IA qui se fonde sur des approches mathématiques et sur des statistiques pour donner aux ordinateurs la capacité d'améliorer leurs performances à partir des données.

Les champs d'application dans le kératocône, déjà explorés dans l'aide à la décision clinique en chirurgie réfractive pour le dépistage précoce des formes débütantes de kératocône infraclinique pour prévenir l'ectasie cornéenne postopératoire, pourraient concerner également des aides à la reconnaissance d'une progression de la maladie, afin d'établir un score de risque de progression du kératocône. Des champs d'application thérapeutiques sur des analyses de résultats de cohortes multicentriques de gros volume sont également envisageables, avec pour finalité d'essayer d'établir l'efficacité et la sécurité d'un traitement dans la « vraie vie » en complément d'essais cliniques parfois difficiles à promouvoir.

### Références bibliographiques

- [1] Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye*. 2007;30(4):223-32.
- [2] Weed KH, MacEwen CJ, Giles T *et al*. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)*. 2008;22(4):534-41.

- [3] Ferdi AC, Nguyen V, Samarawickrama C *et al*. The impact on work patterns of implementing the Save Sight Keratoconus Registry in the hospital setting. *Cornea*. 2020;39(4):451-6.
- [4] Tan JCK, Ferdi AC, Gillies MC, Watson SL. Clinical registries in ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(5):655-62.