



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes

Décembre 2014

Cette note de cadrage est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication – information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 35

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Préambule	5
1. Demande d'évaluation	6
1.1 Demandeur et intitulé de la demande	6
1.2 Objectif du demandeur	6
1.3 Motivation de la demande selon le demandeur	6
2. Présentation du thème	8
2.1 L'ectasie cornéenne	8
2.2 Techniques à évaluer	11
2.3 Données de pratique française	15
3. Protocole d'évaluation	16
3.1 Questions d'évaluation & critères d'évaluation	16
3.2 Conclusion sur la problématique	19
4. Modalités de réalisation	20
4.1 Titre retenu pour l'évaluation	20
4.2 Méthode de travail	20
4.3 Documents à produire	20
4.4 Calendrier prévisionnel	21
Annexe 1. Compte rendu de la réunion de cadrage	22
Annexe 2. Tableaux et figures	28
Annexe 3. Recherche documentaire	31
Références	33
Fiche descriptive	35

Abréviations et acronymes

AIC	Anneau intra-cornéen
AFO	Académie Française d'Ophtalmologie
CNAM ..	Caisse nationale d'assurance maladie
CXL	<i>Crosslinking</i>
D	Dioptrie
DMP	Dégénérescence marginale pellucide
KLAP	Kératoplastie lamellaire antérieure profonde
KT	Kératoplastie transfixiante
PTK	Kératectomie photo-thérapeutique
µm	Micromètre

Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfiques et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique, le cas échéant.

Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels, ...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête, ...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- et le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyse, recommandations de bonne pratique, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, cette note de cadrage a fait l'objet d'une consultation des parties prenantes à l'origine de la demande. Une réunion de cadrage a ainsi été organisée avec le représentant de l'Académie Française d'Ophthalmologie et représentant (ou directeur) du Centre national de référence des kératocônes (cf. compte rendu en annexe 1).

Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par la CNEDiMTS puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site internet de la HAS.

1. Demande d'évaluation

1.1 Demandeur et intitulé de la demande

L'Académie Française d'Ophtalmologie - Conseil National Professionnel d'Ophtalmologie a saisi la HAS en septembre 2013 en vue d'évaluer deux actes, « le crosslinking du collagène cornéen pour le traitement des ectasies cornéennes » et « les anneaux intra-cornéens pour le traitement des ectasies cornéennes ». La demande d'évaluation de ces actes a fait l'objet de deux saisines distinctes.

1.2 Objectif du demandeur

L'objectif de l'Académie Française d'Ophtalmologie est l'inscription de ces deux actes nouveaux à la Classification commune des actes médicaux.

Ces deux actes sont présentés comme étant une alternative à la greffe de cornée pour les situations cliniques évolutives ou lorsque les modalités habituelles de prise en charge ne sont plus possibles ou plus efficaces. Ces deux actes sont indiqués pour des patients présentant une cornée encore relativement épaisse et claire. Deux effets sont ainsi attendus, une stabilisation de la maladie pour le crosslinking du collagène cornéen, et une réhabilitation visuelle par la pose d'anneaux intra-cornéens.

1.3 Motivation de la demande selon le demandeur

L'ectasie cornéenne est une maladie qui à un stade avancé altère fortement la vision, voire entraîne une cécité conduisant à un handicap important. L'indication du CXL est de stabiliser la maladie, tandis que pour la pose d'anneaux intra-cornéens, elle est de réhabiliter la vision des patients. L'objectif de ces traitements est ainsi d'améliorer la prise en charge des patients et de diminuer le recours à la greffe de cornée.

Le crosslinking du collagène cornéen est indiqué dans les cas de kératocône évolutifs démontrés sans opacité cornéenne et avec une pachymétrie adéquate. Il existe cependant, selon le demandeur, deux exceptions où l'indication d'un CXL peut être posée, dès la découverte d'un kératocône chez l'enfant et en cas d'ectasie post-LASIK, du fait de la forte probabilité de progression rapide de la maladie chez ces patients. L'argument majeur en faveur du remboursement de cet acte est qu'il s'agit actuellement de la seule procédure permettant d'arrêter la progression du kératocône.

Les anneaux intra-cornéens sont indiqués, lorsque la cornée centrale ne présente pas d'opacité et que l'acuité visuelle du patient n'est pas satisfaisante après correction en lentilles ou bien lorsque le patient présente une intolérance aux lentilles de contact. Une pachymétrie adéquate est également requise.

Les principales attentes du demandeur sont ainsi :

- une amélioration de la prise en charge des patients, en permettant un traitement plus précoce visant à stabiliser la maladie ou à assurer un remodelage de la cornée et ainsi une diminution du recours à la greffe de cornée ;
- la possibilité de proposer ces modalités thérapeutiques à l'ensemble des patients qui en relèvent ;
- de stopper la pratique du CXL associé au LASIK à but préventif d'ectasie secondaire qui à ce jour n'a pas fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité. Cette combinaison de procédures est en effet considérée comme une mauvaise pratique par les demandeurs.

Le retentissement médico-économique est également conséquent chez ces jeunes patients. Le surcoût économique au cours de la vie d'un patient atteint d'un kératocône par rapport à une myo-

pie a été estimée à \$25 168 (\pm \$16 247 ; médiane \$17 596) (1). Cette différence est particulièrement significative lorsque le patient arrive à un stade de greffe de cornée. La différence est avant greffe beaucoup moins importante.

2. Présentation du thème

Ce paragraphe de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment :

- des revues de synthèse ;
- des articles d'épidémiologie ;
- des articles généraux et pédagogiques ;
- des recommandations nationales et internationales.

2.1 L'ectasie cornéenne

2.1.1 Aspects cliniques : différentes formes, impacts cliniques, éléments du diagnostic, potentiel évolutif et gravité

L'ectasie cornéenne est une maladie dégénérative de la cornée. Elle comprend essentiellement le kératocône, la dégénérescence marginale pellucide (DMP) et l'ectasie post-LASIK (kératocône induit).

Le kératocône est une pathologie non-inflammatoire caractérisée par un amincissement progressif du stroma cornéen et un bombement en avant de la cornée. Cet amincissement entraîne une moindre résistance de la cornée à la pression intraoculaire de l'œil, d'où l'apparition d'une protrusion de la cornée.

La maladie est quasiment toujours bilatérale, avec parfois des formes asymétriques et des chronologies d'évolution assez variables dans le temps.

L'âge de découverte du kératocône se situe généralement vers l'adolescence, mais le kératocône peut survenir à un âge plus précoce ou plus tardif (cf. annexe 2 - Figure 2).

La dégénérescence pellucide marginale est une forme particulière du kératocône. Elle se présente avec un profil d'amincissement de la cornée dans la partie inférieure au-dessus de laquelle la cornée est protubérante, créant souvent un astigmatisme irrégulier. La dégénérescence pellucide marginale est quant à elle d'apparition plus tardive, après 35 ans, et est souvent moins évolutive que le kératocône.

L'ectasie post-LASIK est une forme de kératocône secondaire, survenant après chirurgie réfractive.

La définition de la progression du kératocône est *a priori* non consensuelle, puisque dans la littérature, différents critères coexistent afin d'évaluer la progression du kératocône (ceux des études princeps de *Dresde*, étude australienne, étude du CNRK et l'étude d'accréditation FDA) (cf. annexe 2 - tableau 2).

Les parties prenantes ont retenus les critères suivants pour définir la progression de la maladie par, au cours de 6 mois ou 1 an :

- une augmentation de la kératométrie maximale de 0,5 à 1D ;
- ou la nécessité d'adapter la lentille de contact sur une période de 2 ans ;
- ou une baisse d'acuité visuelle ;
- une diminution de la correction sphérique $\geq 0,5$ dioptrie ;
- ou une diminution du cylindre ≥ 1 dioptrie.

Il y a différents stades d'évolution, en fonction de la déformation cornéenne, avec une baisse d'acuité visuelle plus ou moins importante qui peut aller jusqu'à une cécité cornéenne puisqu'à des stades terminaux, l'acuité visuelle peut être inférieure à 1/20^e. Les stades de déficience visuelle entre 1/20^e et 4/10^e sont extrêmement fréquents avec un retentissement important sur la vie sociale (Figure 1).

Le retentissement est lié à la baisse d'acuité visuelle ainsi qu'à la déformation des images et aux troubles photiques (halos, éblouissement).

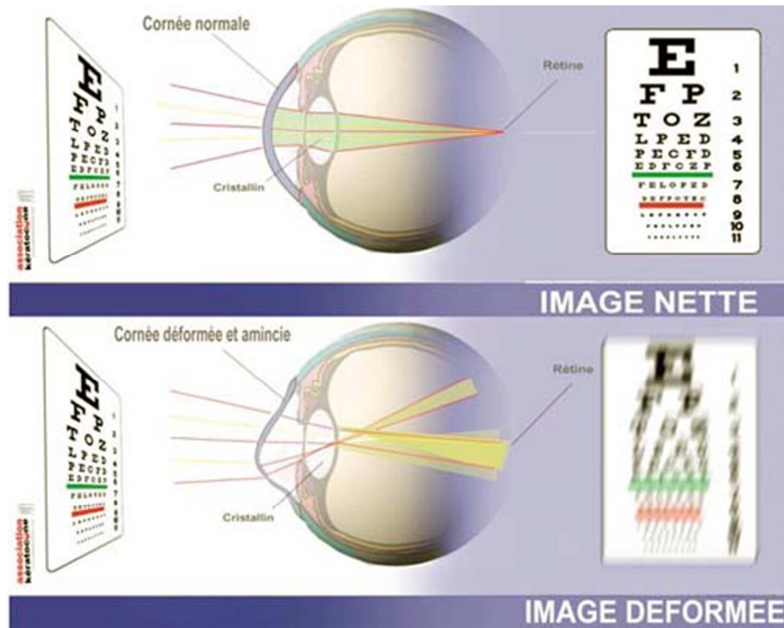


Figure 1. Représentation schématique de la vision déformée d'un patient atteint de kératocône.

Les formes débutantes de kératocône ne se voient pas à l'examen à la lampe à fente, il s'agit de « formes infra cliniques » (formes frustres et formes suspectes) ; seule la topographie cornéenne permet alors de les dépister.

Les formes frustres (présence de signes cliniques fins sans retentissement fonctionnel) sont des formes tellement précoces qu'elles ne sont pas dépistées par les logiciels de dépistage en vigueur.

Le dépistage précoce du kératocône se heurte en pratique à l'absence de critère unique, génétique, morphologique ou biochimique, permettant d'en affirmer le diagnostic.

La forme fruste est à redouter car c'est le facteur de risque principal de l'ectasie iatrogène post-LASIK (chirurgie réfractive pour corriger la myopie). Le dépistage du kératocône fruste est une priorité en chirurgie réfractive, car le LASIK est contre indiqué, en raison du risque de survenue d'une ectasie cornéenne.

La classification d'Amsler-Krumeich et *al.* est la plus communément utilisée pour décrire les stades cliniques d'évolution de la maladie. Quatre stades de gravité croissante allant du kératocône débutant au stade 1 jusqu'au kératocône avec une opacité sur la cornée au stade 4 sont décrits (cf. annexe 2 - tableau 3).

L'évolution d'un stade au suivant n'est pas obligatoire et n'est pas linéaire dans le temps. Elle est souvent difficilement prévisible et asymétrique (seulement 13 % des cas sont unilatéraux). Certains patients présentent donc des formes sévères et rapidement progressives, d'autres gardent toute leur vie une forme fruste et isolée.

Environ 10 à 20 % des patients porteurs de kératocône auraient recours à une greffe de cornée au cours de leur vie (2) et un tiers des greffes sont dues à un kératocône (3).

Les parties prenantes signalent que chez les sujets jeunes, pour qui, la probabilité d'évolution rapide de la maladie est importante, le recours à la greffe risque d'être répété dans le temps.

2.1.2 Aspects épidémiologiques

L'incidence du kératocône est estimée entre 50 et 230 pour 100 000 habitants. La prévalence est estimée à 54,5 pour 100 000 soit environ 1/2 000 (4-6).

L'étude de *Wheeler et al.* (2013) (7) reportait une estimation du nombre de patients atteints de kératocône avec une forme familiale d'environ 6 à 23 %. D'après l'étude de *Cochener*¹, ces chiffres seraient sous-estimés, « les formes familiales représenteraient en fait près de 40 % des cas ». « *Wang et al.* (8) estimaient ainsi que le risque relatif d'être atteint d'un kératocône est 15 à 67 fois supérieur chez les apparentés de premier degré par rapport au risque de la population générale ».

La fréquence d'apparition d'une ectasie post-LASIK est estimée à 1 cas / 4 000 à 5 000 interventions.

2.1.3 Principes thérapeutiques

Avant l'arrivée de nouvelles technologies, le principe de prise en charge de la maladie consistait à corriger la perte d'acuité visuelle. Trois phases successives pouvaient ainsi se succéder : la prise en charge débutait par le port de lunettes puis de lentilles, lorsque la correction devenait insuffisante et en cas d'échappement ou d'intolérance aux lentilles, la greffe était envisagée avec des résultats inconstants et non pérennes dans le temps.

Le développement de nouvelles technologies, visant d'une part à stabiliser la maladie et d'autre part à réhabiliter la vision, permet selon les demandeurs de proposer ces techniques dans les indications de kératocônes évolutifs pour le CXL et après échec de la correction visuelle par lentilles de contact ou en cas d'intolérance aux lentilles pour les anneaux intra-cornéens. Ces techniques ne peuvent être indiquées en cas d'opacité centrale de la cornée et d'épaisseur de la cornée inférieure à 400 µm.

Il n'existe pas actuellement de recommandations ou de guidelines sur la prise en charge de l'ectasie cornéenne. Toutefois, le principe thérapeutique vise à stabiliser un kératocône évolutif et à corriger la perte de vision au maximum par des moyens optiques avant d'envisager la solution chirurgicale la plus adaptée au patient. La greffe de cornée (kératoplastie perforante ou lamellaire) est une solution de dernier recours. Un arbre de décision a été élaboré par *Fournié et al.* (9) sur la base de ce principe (cf. annexe 2 - Figure 3).

Dans les formes débutantes de la maladie, la prise en charge repose sur une correction de l'acuité visuelle par lunettes, qui évolue vers le port de lentilles de contact dès l'apparition d'un astigmatisme irrégulier. Des lentilles de contact rigides perméables au gaz sont le plus souvent prescrites mais ils existent d'autres types de lentilles pouvant être indiquées selon la localisation de l'ectasie et la gêne oculaire ressentie par les patients. En effet, les lentilles hybrides « piggypack », constituées d'une partie souple en contact avec la cornée et d'une partie rigide, offriraient un meilleur confort oculaire.

Avant l'apparition du CXL, des anneaux intra-cornéens et d'autres techniques chirurgicales, la kératoplastie perforante, de nos jours supplantée par la kératoplastie lamellaire, était la technique de référence après échec de la correction par lentilles ou intolérance aux lentilles de contact.

Pour les kératocônes progressifs conservant une cornée claire dont l'épaisseur est suffisante (au moins 400 µm en son centre), le CXL et la pose d'anneaux intra-cornéens constituent ainsi des thérapeutiques indiquées en cas d'échec des corrections visuelles classiques.

L'indication du CXL a été étendue à la découverte d'un kératocône chez un patient jeune et aux ectasies post-LASIK sans attente de la démonstration de l'évolution de la maladie. Les individus avec un kératocône débutant à modéré semblent meilleurs candidats au CXL que ceux à des stades finaux de la maladie (10).

¹ Cochener B, Colin J, De Fonvillars A, Fournié P, Malecaze F, Touboul D. Kératocône. Paris: CRNK; 2013.

L'indication des anneaux intra-cornéens se situe après échec de la correction visuelle par lentilles de contact ou en cas d'intolérance aux lentilles. Son but est de normaliser la topographie de la surface de la cornée, de restaurer la tolérance aux lentilles de contact et de réhabiliter la vision dans le but d'éviter ou de différer le besoin d'une greffe de cornée. Le CXL et la pose d'anneaux intra-cornéens peuvent être indiqués indépendamment l'un de l'autre ou combinés. L'ordre d'association de ces techniques n'est pas établi. De nombreux essais sont en cours afin d'optimiser l'efficacité de cette combinaison.

D'autres moyens de prise en charge de la maladie peuvent être associés ou non à ces techniques. L'implant intraoculaire peut présenter un intérêt dans le cas d'une « cornée stable » spontanément ou après crosslinking pour compléter une réhabilitation visuelle fonctionnelle. Il s'adresse essentiellement aux cas de kératocône peu évolué, associé à une myopie forte et uniquement si la réfraction est accessible. Il ne corrige pas la part irrégulière de l'astigmatisme. Cet implant peut être phaïque ou pseudophaïque en cas de cataracte associée. Son indication peut être en première intention ou après une chirurgie préalable par implantation d'anneaux ou greffe de cornée et ne repose sur aucun consensus (9).

Dans des indications limitées, la photo-ablation par laser Excimer en mode thérapeutique associée au CXL peut être indiquée afin d'enlever une opacité apicale à l'origine d'une intolérance aux lentilles de contact ou en procédure réfractive afin d'aplatir le cône et diminuer l'astigmatisme important, permettant au patient d'améliorer son acuité visuelle (11). Ce traitement est peu pratiqué dans la prise en charge du kératocône.

Lorsque l'évolution de la maladie kératocônique conduit à une opacité centrale de la cornée ou un amincissement important ou en présence d'un œdème de la cornée non résolu, la réalisation d'une kératoplastie lamellaire ou perforante est alors nécessaire. La greffe de cornée lamellaire antérieure profonde (KLAP) prédescemetique est indiquée en première intention. Le recours à la greffe transfixiante (KT) n'est désormais pratiqué qu'en deuxième intention, en cas de rupture descemetique, d'antécédent d'hydrops ou de perforation peropératoire (12) ainsi qu'en cas d'échec ou d'impossibilité technique pour réaliser une KLAP.

« Si les grandes lignes de la prise en charge sont globalement définies, la stratégie de prise en charge du kératocône doit se discuter au cas par cas et prend en compte de nombreux paramètres ophtalmologiques (acuité visuelle, confort binoculaire, transparence cornéenne, épaisseur cornéenne, stabilité ou progression du kératocône, kératométrie maximale, myopie axiale associée, tolérance aux lentilles de contact, cataracte), généraux (atopie, pathologies générales associées, trisomie 21), mais également personnels (âge, activités professionnelles, activités de loisir, observance, attentes raisonnables et raisonnables du patient) (Kératocône, *Cochener et al.*, 2013²) ».

2.2 Techniques à évaluer

2.2.1 La technique du crosslinking

► Le principe

Le CXL est basé sur l'utilisation combinée de riboflavine et d'UV-A. La riboflavine agit comme un photosensibilisateur lorsqu'elle est exposée à des UV-A d'une longueur d'onde d'environ 370 nm correspondant à son pic d'absorption (13). Cette exposition libère des espèces réactives de l'oxygène qui induisent, par un processus oxydatif, des ponts chimiques entre les acides aminés des fibrilles de collagène du stroma cornéen (14). Cette augmentation du nombre de liaisons augmente la rigidité biomécanique de la cornée d'environ 300 % avec un effet maximal seulement dans le stroma antérieur (15).

² Cochener B, Colin J, De Fonvillars A, Fournié P, Malecaze F, Touboul D. Kératocône. Paris: CRNK; 2013.

► Les objectifs

Le but du CXL du collagène cornéen est de stabiliser la maladie sans attente d'une amélioration de l'acuité visuelle.

Pour les parties prenantes, l'objectif du CXL est :

- une stabilisation du rayon de courbure ;
- la conservation de la transparence de la cornée ;
- la conservation de la meilleure acuité visuelle corrigée.

► Les indications revendiquées

Le crosslinking du collagène cornéen est indiqué dans les cas de kératocône évolutifs démontrés sans opacités cornéennes et avec une pachymétrie adéquate ($\geq 400 \mu\text{m}$). Il existe cependant deux exceptions où l'indication d'un CXL peut être posée dès la découverte d'un kératocône : chez l'enfant et en cas d'ectasie post-LASIK, du fait de la forte probabilité de progression rapide de la maladie chez ces patients. En effet, selon le demandeur, en cas de découverte d'un kératocône chez un patient jeune, le principe thérapeutique est actuellement de ne pas attendre la démonstration de l'évolution de la maladie pour la raison évoquée ci-dessus.

► Les risques

Les principales complications reportées dans la littérature pour la technique du CXL sont un œdème cornéen transitoire, un haze (cicatrice cornéenne) antérieure transitoire, une perte de lignes d'acuité visuelle, des infiltrats cornéens stériles, et une toxicité cornéenne endothéliale. Des cas de kératites infectieuses d'origine bactérienne, herpétique ou amibienne avec perforation cornéenne ont également été publiés (15).

► Les conditions de réalisation

La procédure se fait sous anesthésie topique dans un environnement aseptique.

Les étapes de la procédure du CXL du collagène cornéen sont standardisées. Le principe repose sur le passage de la riboflavine (vitamine B2) à travers l'épithélium avec ou sans désépithélialisation, puis la délivrance d'une quantité fixée d'énergie délivrée par une lumière UV-A afin de créer des ponts entre les fibrilles de collagène et ainsi rigidifier la cornée. Autour de ce principe, sont apparues des variantes de la technique initiale apparue en 2003.

Le protocole du CX-off a été décrit par Wollensak et *al.* de l'université de Dresden (16). La technique est la suivante, un anesthésiant topique est appliqué avant le retrait complet de 7 à 9 mm d'épithélium au centre de la cornée. Une mesure basique de l'épaisseur de la cornée est réalisée avant l'instillation d'une solution de riboflavine isoosmolaire à 0,1 % toutes les 2 à 5 min pendant 30 min. Une nouvelle mesure de la pachymétrie permet de vérifier que l'épaisseur de la cornée est supérieure à $400 \mu\text{m}$ avant l'exposition de la cornée à une lumière UV à 365 nm ($370 \pm 5 \text{ nm}$), $3\text{mW}/\text{cm}^2$ pendant 30 min (= $5.4\text{J}/\text{cm}^2$). Lors de cette phase, le limbe de la cornée est protégé par le placement d'un anneau d'éponge, pendant qu'est instillée la solution de riboflavine toutes les 3 min en alternance avec l'anesthésiant topique. A la fin de la procédure, sont appliquées une goutte d'antibiotique à large spectre, puis une lentille de contact pansement avec une bonne perméabilité à l'oxygène. Un examen lampe à fente est réalisé ultérieurement.

En fonction des plateformes réalisant la technique du CXL, les étapes restent les mêmes mais la durée d'exposition et la fréquence (2 à 5 min) d'instillation de la riboflavine peuvent varier.

Ainsi, certains protocoles visent à accélérer la procédure en augmentant l'intensité. Différents protocoles sont actuellement à l'essai : $7\text{mW}/\text{cm}^2$ pendant 15 min; $9\text{mW}/\text{cm}^2$ pendant 10 min (17) et jusqu'à $30\text{mW}/\text{cm}^2$ pendant 3 minutes (CXL rapide Avedro).

D'autres variantes sont apparues dans le but de diminuer les effets secondaires liés au retrait de l'épithélium et/ou bien afin d'appliquer cette technique sur des cornées d'épaisseur inférieure au consensus établi à 400 µm.

Deux techniques de conservation de l'épithélium existent. La première, appelée crosslinking du collagène transépithélial ou CXL-on, favorise la diffusion de la riboflavine en ajoutant à la solution conventionnelle une ou plusieurs molécules (17) qui favorisent le passage à travers l'épithélium. La procédure peut être 30 à 50 min plus longue que le CXL-off (18). Ce traitement est actuellement en cours d'évaluation pour les cornées fines, entre 350 et 400 µm, qui ne peuvent bénéficier de la technique classique. La solution utilisée est de la riboflavine hypotonique à 0,1 %.

La seconde technique non invasive, appelée iontophorèse, consiste à faire pénétrer une molécule de riboflavine chargée à travers l'épithélium de la cornée grâce à l'application locale d'un champ électrique de faible intensité. De la riboflavine hypotonique à 0,1 % est également utilisée pour cette technique (19).

Un dernier protocole à l'essai est le CXL avec une solution hypoosmolaire. Cette technique est pratiquée sur des cornées inférieures à 400 µm. Après désépithélialisation de la cornée, celle-ci peut être gonflée avec de la riboflavine 0,1 % hypoosmolaire jusqu'à atteindre une épaisseur supérieure à 400 µm, puis la même procédure que celle décrite pour le CXL-off est appliquée (20).

Pour le CXL, les dispositifs médicaux émettant des UV-A à usage ophtalmique (classe IIb), avec un marquage CE disponibles en France sont :

- PESCHKE GmbH KERA-X™ ;
- CSA Ophthalmic, Horus Pharma, Vega X linker™ ;
- AVEDRO KXL.

2.2.2 La technique de pose d'anneaux intra-cornéens

► Le principe

Les anneaux intra-cornéens sont des petits segments semi-circulaires rigides en PMMA (polyméthacrylate de méthyle) (21). Il existe une gamme d'anneaux qui diffèrent selon la forme de leur coupe transversale, leur épaisseur, leur diamètre interne et leur longueur d'arc (cf. annexe 2 - tableau 4).

Le choix de l'anneau dépendra de l'équivalent sphérique préopératoire, de la localisation du cône, de l'asymétrie de la déformation et de la pachymétrie. (réf : Kératocône, *Cochener et al.* CNRK)³. Les ectasies centrales sont classiquement traitées par des segments d'anneaux symétriques, tandis des segments d'anneaux asymétriques sont utilisés dans les ectasies décentrées.

► Les objectifs

L'objectif principal des anneaux est d'essayer de diminuer l'anomalie de la forme cornéenne sans enlever le tissu cornéen et sans toucher le centre de la cornée (22). Des anneaux peuvent ainsi être insérés dans la cornée afin de permettre une réhabilitation visuelle dans la majorité des cas avec correction. Selon J. Colin (11), les anneaux cornéens permettent une cornéoplastie intéressante chez les patients porteurs de kératocônes modérés avec amélioration de l'acuité visuelle dans 75 % des cas. Selon les parties prenantes, les anneaux permettent un gain d'une à trois lignes d'acuité visuelle chez 70 à 80 % des patients, ce qui n'est pas négligeable pour une maladie oculaire. Des patients peuvent avoir un gain faible en ligne d'acuité visuelle mais peuvent rapporter une qualité de vision et une qualité de vie nettement améliorées. Toutefois, plusieurs études de faibles effectifs suggèrent que l'amélioration des résultats d'acuité visuelle et de réfraction pourrait ne pas être aussi grande ou prédictible dans les stades les plus avancés de kératocône (23).

³ Cochener B, Colin J, De Fonvillars A, Fournié P, Malecaze F, Touboul D. Kératocône. Paris: CRNK; 2013.

En général, plus un aplatissement important est souhaité, plus il sera fait appel à un anneau épais qui sera placé près de l'axe visuel. La forme de la coupe transversale de l'anneau peut avoir un impact sur la qualité de la vision. Les anneaux avec section transversale elliptique peuvent diminuer la dispersion de la lumière parce qu'ils n'ont pas d'angles aigus et peuvent donc mener à une diminution des éblouissements et halos. *A contrario*, les anneaux placés près de l'axe visuel peuvent augmenter les éblouissements et halos parce qu'ils empiètent sur l'axe de la pupille lors de la dilatation (24).

Si l'acuité visuelle n'est pas satisfaisante après implantation des anneaux, des corrections sont possibles post-intervention (23). Selon la nature du trouble visuel, les démarches à suivre sont les suivantes :

- myopie résiduelle : addition de segments d'anneaux plus épais ou d'une lentille intraoculaire phaïque réfractive si la profondeur de la chambre antérieure est suffisante ;
- hyperopie : addition de segments d'anneaux plus fins ;
- induction d'astigmatisme et d'asymétrie de la cornée : l'anneau supérieur peut être retiré ;
- développement d'une opacité de la cornée : greffe de cornée.

► Les indications revendiquées

Les anneaux intra-cornéens sont indiqués, lorsque la cornée centrale ne présente pas d'opacité et que l'acuité visuelle du patient n'est pas satisfaisante après correction en lentilles ou bien lorsque le patient présente une intolérance aux lentilles de contact. La pose de l'anneau est indiquée dans les stades 1 et 2 mais, peut être une alternative à la greffe même à des stades un peu sévères. Certains types de localisation de l'ectasie répondent mieux à l'anneau que d'autres.

► Les risques

La pose d'anneaux intra-cornéens n'est pas dénuée de complications. Des cas d'extrusion spontanée, de perforation de la cornée, de fonte cornéenne, d'infiltrats cornéens, de néovascularisation, et de kératites infectieuses, ont été rapportés. Les anneaux peuvent induire une sensation de corps étrangers et être responsables d'effets indésirables visuels liés aux bords de l'anneau (effets de halos provoqués par la diffraction lumineuse sur les bords des AIC). La qualité de la vision peut ne pas être satisfaisante avec des symptômes tels qu'une vision double, une vision fluctuante et une vision faible la nuit.

► Les conditions de réalisation

La pose d'anneaux est une vraie procédure chirurgicale susceptible d'entraîner des complications, telles que des infections. Elle nécessite donc un environnement adéquat aseptique.

La création de tunnels pour insérer les anneaux intra-cornéens peut être réalisée selon deux procédures chirurgicales :

- une mécanique : le centre géométrique de la cornée ou le centre de la pupille, est localisé puis marqué avec un crochet de Sinsky. Ce point est utilisé comme référence le long de la procédure pour localiser l'incision et le centre de la dissection intrastromale et aussi pour positionner correctement les segments. Une pachymétrie à ultrasons peropératoire est réalisée au site de l'incision prévu avant de créer l'incision à approximativement 70 % ou 80 % de l'épaisseur de la cornée mesurée. À partir de la base de l'incision, sont créés des poches dans la cornée de chaque côté de l'incision, en prenant soin de maintenir une profondeur uniforme. Un appareil contenant un anneau de succion semi-automatisé est ensuite placé autour du limbe, guidé par le précédent point de référence marqué sur la cornée. Le système d'aspiration est démarré après confirmation du placement de l'anneau d'aspiration. Puis, deux dissecteurs semi-circulaires sont placés séquentiellement dans la poche lamellaire afin de créer deux dissections semi-circulaires (tunnels) avec un diamètre spécifique. Après retrait des appareils d'aspiration, les segments d'anneaux sont insérés dans chacun des canaux semi-circulaires. Une suture ferme l'incision afin d'éviter l'apparition de kystes épithéliaux à ce niveau de la cornée (22, 25) ;

- une assistée par laser femtoseconde : le laser permet au chirurgien de programmer la création d'un tunnel à une profondeur prédéterminée avec un fort degré de précision. Après avoir marqué un point de référence (le centre de la pupille ou le 1^{er} réflexe de Purkinje) sur la cornée et mesuré l'épaisseur de la cornée par pachymétrie à ultrasons au niveau de la zone d'implantation (diamètre de 5 mm), l'anneau de succion jetable du système du laser femtoseconde est placé et centré. Une lentille de verre jetable est aplanie sur la cornée pour fixer l'œil et aider à maintenir une distance précise entre l'extrémité du laser et le point focal. Si le centre de la pupille est utilisé comme référence de centrage son mouvement nasal après aplanation doit être considéré afin d'éviter le décentrage. Avant toute chose, une incision d'entrée avec le laser femtoseconde est créée dans le but de permettre l'accès du placement de l'anneau dans le tunnel. Le tunnel est ainsi créé à approximativement à 70-80 % de l'épaisseur de la cornée dans les 15 s sans manipulation de la cornée. Après ça, les segments d'anneaux sont insérés dans les tunnels créés. L'intervention est réalisée sous anesthésie topique et ne nécessite pas de suture, le traitement postopératoire repose sur 15 jours de collyres associant un antibiotique à large spectre, un corticoïde et un lubrifiant. Le patient est revu le lendemain pour vérifier le bon positionnement des anneaux (25, 26).

2.2.3 Population cible des techniques

La population cible de chaque technique est définie par les indications et contre-indications du CXL et de la pose d'anneaux intra-cornéens, précisées par le demandeur et listées dans le tableau suivant :

	CXL	Anneaux intra-cornéens
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - kératocône évolutif démontré notamment - découverte d'un kératocône chez un patient jeune - ectasie post-LASIK - cornée claire 	<ul style="list-style-type: none"> - ectasie cornéenne - cornée claire - intolérance aux lentilles de contact - acuité visuelle corrigée non satisfaisante
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - pachymétrie < 400 µm 	<ul style="list-style-type: none"> - pachymétrie < 400 µm à l'endroit de l'incision - kératométrie moyenne centrale excessive (> 55D) - patients souhaitant une réhabilitation visuelle de la cornée* sans lunettes, ni lentilles de contact - hydrops*
Cas à considérer avec prudence*	<ul style="list-style-type: none"> - antécédents de kératite à Herpès Simplex Virus (risque de réactivation du virus) 	<ul style="list-style-type: none"> - cas au début de la maladie - cas à des stades de kératocône très avancés

*Issu des données de la littérature

2.3 Données de pratique française

Les données de pratiques françaises ont été renseignées par l'Académie Française d'Ophthalmologie.

L'estimation globale de réalisation d'acte de crosslinking est d'environ 1 500 à 2 000 procédures / an.

Le nombre d'actes d'anneaux intra-cornéens prescrits est estimé à environ 1 500 actes / an en France en 2012.

3. Protocole d'évaluation

3.1 Questions d'évaluation & critères d'évaluation

Le questionnement ci-dessous se base sur la littérature identifiée et la consultation des parties prenantes au cours d'une réunion de cadrage (cf. compte rendu en annexe 1).

3.1.1 Champs d'évaluation

Les technologies ont pour finalité de stabiliser la maladie ou de réhabiliter la vision, en conséquence l'évaluation vise à apprécier :

- pour le CXL, la capacité de stabilisation d'une ectasie qu'elle soit primaire ou secondaire. Pour cela, il sera recherché si la kératométrie est stabilisée, si l'acuité visuelle corrigée est maintenue ou améliorée sans impact sur la transparence de la cornée ;
- pour les AIC, leur capacité de remodelage d'une cornée encore transparente et leur impact positif sur la courbure de la cornée et en conséquence la vision des patients.

Seront également évaluées :

- l'efficacité sur le long terme de ces techniques ;
- la nature et la fréquence des éventuelles complications (balance bénéfique/risque).

Les dimensions exclues du champ de l'évaluation sont :

- l'utilisation du CXL associé à la chirurgie réfractive dans le but de prévenir une kératectasie iatrogène post-LASIK s'agissant actuellement d'une non indication ;
- l'utilisation de ces techniques sur des cornées d'une épaisseur inférieure à 400 μm ;
- l'élaboration de stratégies de combinaison des techniques entre elles ;
- toute étude associant une de ces techniques à une autre procédure chirurgicale (comme par exemple, la kératectomie photoréfractive couplée au CXL).

3.1.2 Critères de sélection de la littérature

Le CXL et la pose d'anneaux intra-cornéens sont présentés comme étant des alternatives à la greffe de cornée. Ces deux techniques visent à diminuer le recours à la greffe de cornée soit en stabilisant la maladie, soit en réhabilitant la vision. D'autre part, la population cible de ces techniques est restreinte aux patients présentant une cornée d'épaisseur adéquate et une cornée claire. La greffe de cornée ne peut ainsi pas être considérée comme étant la technique de référence.

Compte tenu des objectifs de chacune des techniques, les critères de sélection sont :

- Pour le CXL :

Les études dont l'objectif principal est la mesure de la kératométrie, qui permet d'estimer la stabilité de la maladie, définie par une kératométrie maximale à $\pm 1\text{D}$ avant / après l'intervention, sur une durée de suivi de 1 an minimum avec des résultats à 6 mois minimum.

Ces études devront avoir inclus des patients ayant un kératocône évolutif démontré (cf. définition § 2.1.1) avec une cornée claire et une pachymétrie de la cornée supérieure ou égale à 400 μm .

Les études incluant des cas d'ectasie post-LASIK ou de découverte d'un kératocône chez un patient jeune sans confirmation du caractère évolutif de la maladie seront également retenues. La technique du CXL étant évolutive, il faudra prendre en compte dans l'analyse toutes les techniques de CXL.

L'acuité visuelle (corrigée et non corrigée) dans les études sur le CXL doit être un critère de jugement secondaire puisque l'objectif du CXL n'est pas un gain de vision. Cependant, le CXL peut légèrement améliorer la vision mais ce n'est pas son objectif, qui est de stabiliser la maladie.

Les parties prenantes soulignent le fait qu'après le CXL, la diminution de la pachymétrie est quasi-obligatoire car il y a une diminution de la courbure liée à la contraction et donc diminution de l'épaisseur de la cornée. La pachymétrie n'est donc pas un critère de jugement pertinent. L'endothélium et les structures oculaires profondes ne semblent pas affectés par le CXL. Une étude de Wollensak sur des cornées de porcs a montré que l'effet du CXL est limité à une profondeur de 250 µm à 300 µm. La riboflavine présente dans le stroma absorbe les UV-A, stoppant ainsi leur diffusion dans les tissus plus profonds (27). Les parties prenantes considèrent également que les études ont démontré qu'il y avait un respect des tissus sains.

L'évolution du kératocône est définie sur la base d'un recul à 6 mois, donc pour le CXL, les études doivent avoir un suivi minimum de 6 mois. Le suivi doit être dans l'idéal d'au moins 2 ans. La stabilité du CXL est estimée à 1 an minimum. Les études ne disposant pas d'un recul à 1 an et présentant des résultats inférieures à 6 mois ne doivent pas selon les parties prenantes être considérées.

- Pour les AIC :

Les études dont l'objectif principal est la mesure de l'acuité visuelle corrigée ou non corrigée avec des résultats à 3 mois minimum. Ces études devront avoir inclus des patients atteints d'une ectasie cornéenne primaire (kératocône, DMP) ou secondaire (ectasie pos-LASIK) avec une cornée claire et une pachymétrie de la cornée supérieure ou égale à 400 µm au point de l'incision.

Après la pose d'anneaux, le résultat attendu est une amélioration de l'acuité visuelle corrigée avec port de lunettes ou lentilles.

Selon les parties prenantes, le suivi pour les anneaux doit être de 6 mois à 1 an. L'effet d'un anneau est mesuré à 3 mois, il est correct à 6 mois mais notamment, Joseph Colin avait montré que, l'effet avec certains anneaux, pouvait évoluer jusqu'à 1 an à 18 mois. En conséquence, en accord avec les parties prenantes, les études relatives aux anneaux de moins de 3 mois seront exclues.

Ainsi, parmi les critères de jugement pertinents retenus pour ces deux techniques, seules les études présentant les critères de jugement principaux présentés dans ce tableau seront sélectionnées pour l'évaluation:

Critères	CXL	Anneaux intra-cornéens
Critères de jugement principaux	Stabilité de la K max	Acuité visuelle non corrigée Meilleure acuité visuelle corrigée
Critères de jugement secondaires	Acuité visuelle non corrigée Meilleure acuité visuelle corrigée K min, Km Sphère, cylindre Aberrations optiques	K max K min, Km Sphère, cylindre Aberrations optiques

Les autres critères de sélection des études communs aux deux techniques sont les suivants :

- critères concernant la population étudiée :
 - pas d'antécédent de chirurgie de la cornée,
 - uniquement pour le CXL : description des critères de définition de progression de la maladie ;
- critères concernant le comparateur :
 - oeil kératocônique (et évolutif pour le CXL),

- ▶ la maladie touche généralement les deux yeux mais la progression peut être asymétrique. Dans les études, l'utilisation de l'œil controlatéral comme comparateur n'est pas acceptable du fait de cette possible asymétrie de progression. Ces études seront donc assimilées à des études de suivi longitudinal des patients ;
- critères concernant la sélection des études :
 - ▶ études prospectives, contrôlées, comparatives randomisées, ou non, le cas échéant, études de cas prospectives de qualité suffisante,
 - ▶ les études de moins de 30 sujets seront exclues.

3.1.3 Résumé du champ principal d'évaluation

Cette partie présente un tableau selon la structuration « PICO » (*Patient, Intervention, Comparator, Outcomes*) synthétisant les critères de sélection des études.

	CXL	AIC
Patients	Patient atteint d'une ectasie cornéenne primaire (kératocône, DMP) ou secondaire (ectasie pos-LASIK) avec forme évolutive confirmée (sauf en cas d'ectasie post-LASIK ou de diagnostic de la maladie chez un patient jeune où il n'est pas nécessaire d'attendre la confirmation) Pachymétrie $\geq 400 \mu\text{m}$ Cornée transparente Critères de définition de l'évolution décrits Pas d'antécédents de chirurgie de la cornée	Patient atteint d'une ectasie cornéenne primaire (kératocône, DMP) ou secondaire (ectasie pos-LASIK) Pachymétrie $\geq 400 \mu\text{m}$ au site de l'incision Cornée transparente Pas d'antécédents de chirurgie de la cornée
Interventions	CXL-off selon la procédure de référence (Wollensak et al.) et variantes de la techniques (durée, intensité, fréquence) CXL-on : sans désépithélisation CXL rapide	Pose d'anneaux intra-cornéens par laser femtoseconde ou technique manuelle
Comparateurs	Œil kératocônique évolutif L'œil controlatéral n'est pas considéré comme étant un comparateur	Œil kératocônique (évolutif ou non) L'œil controlatéral n'est pas considéré comme étant un comparateur
Critères de jugement	Efficacité : Stabilité de la Kmax Sécurité : Tout effet indésirable reporté	Efficacité : Acuité visuelle non corrigée Acuité visuelle corrigée Sécurité : Tout effet indésirable reporté
Time	Résultats à 6 mois minimum, suivi de 1 an minimum	Résultats à 3 mois minimum
Schéma d'études	En priorité : études prospectives contrôlées comparatives randomisées ou non A défaut : études de cas prospectives Nombre de sujets ≥ 30	

3.2 Conclusion sur la problématique

À ce stade de cadrage, il semble que pour les deux techniques, le nombre d'études de bonne qualité méthodologique est peu important, (principalement des séries de cas) ce qui a aussi été rapporté par les parties prenantes consultées lors du cadrage. Par ailleurs, la multiplicité des critères de jugement utilisés dans les études et les suivis de patients sur du court terme restreindront probablement davantage le nombre d'études pertinentes pour l'évaluation.

4. Modalités de réalisation

4.1 Titre retenu pour l'évaluation

Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes.

4.2 Méthode de travail

Cette évaluation reposera sur :

- une recherche systématique de la littérature permettant de renseigner les critères d'évaluation définis ;
- une analyse médico-scientifique des publications sélectionnées ;
- une consultation des parties prenantes. En effet, l'objectif de l'évaluation est de valider l'intérêt de ces techniques et d'en préciser les indications. Il ne s'agit pas d'élaborer une recommandation de bonne pratique professionnelle sur le kératocône. De plus, la sollicitation d'une association de patients dédiée à cette pathologie est importante compte tenu du retentissement potentiel sur la vie quotidienne de cette pathologie.

4.2.1 Recherche bibliographique

La recherche systématique de la littérature se fera sans limite de date par interrogation des bases de données : *Medline*, *Embase* et *Cochrane central database* ; et par une recherche sur les sites internet d'agences d'évaluation et d'organismes professionnels. Une mise à jour sera effectuée mensuellement jusqu'à validation du rapport d'évaluation.

La recherche sera limitée aux publications de langue anglaise ou française.

La recherche bibliographique préliminaire a permis d'identifier 25 recommandations et évaluations technologiques sur le CXL et les anneaux intra-cornéens (cf. annexe 3 - tableau 5). Parmi elles, seulement cinq recommandations (28-31) et six évaluations étaient pertinentes (23, 32-34).

4.2.2 Société savante concernée

Tableau 1. Organisme professionnel à contacter.

Spécialité	Organisme
Ophtalmologie	Académie Française d'Ophtalmologie
Association de patients	Association kératocône (http://www.keratocone.net)

4.3 Documents à produire

L'évaluation du crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes aboutira à :

- rapport d'évaluation technologique ;
- texte court résumant cette évaluation ;
- résumé INAHTA en anglais ;
- un document d'avis de la HAS portant sur l'éventuelle inscription de cette technique à la CCAM.

4.4 Calendrier prévisionnel

Ce sujet d'évaluation a été inscrit au programme de travail de la HAS. Celui-ci prévoit :

Cadrage

- approbation CNEDiMTS : octobre 2014 ;
- validation Collège HAS : décembre 2014.

Rapport

- analyse critique et synthèse de la littérature : octobre-novembre 2014 ;
- audition des parties prenantes, rédaction et validation des CR : novembre 2014 ;
- rédaction et finalisation du rapport : fin décembre 2014 ;
- date prévisionnelle de l'examen du rapport en Commission : janvier 2015 ;
- date prévisionnelle de validation par le Collège de la HAS : février 2015.

► Date prévisionnelle de publication du plan de communication et diffusion

Cibles de diffusion

- institutionnels ;
- professionnels concernés.

Stratégie de communication, présentation dans un congrès

- communiqué de presse.

Annexe 1. Compte rendu de la réunion de cadrage

Réunion de cadrage du 4 juillet 2014

Parties prenantes représentées :

L'Académie Française d'Ophtalmologie représentée par M^{me} le P^r Béatrice COCHENER, présidente de l'Académie Française d'Ophtalmologie et ophtalmologiste (PU-PH), CHU de Brest et M. le P^r Pierre FOURNIE, ophtalmologiste (PU-PH), CHU Pierre-Paul RIQUET, Toulouse.

Présents HAS :

D^r Michèle MORIN-SURROCA, chef du service, service d'évaluation des actes professionnels (SEAP) ;

D^r Véronique DAURAT, chef de projet, SEAP ;

D^r Alicia AMIGOU, chef de projet, SEAP.

Introduction :

Les représentants de l'Académie Française d'Ophtalmologie rappellent que le kératocône est une maladie avec un amincissement de la cornée qui se fait essentiellement au dépend du stroma collagénique (couche la plus épaisse de la cornée), ce qui entraîne un bombement de la cornée vers l'avant. La déformation cornéenne produit une diffraction des rayons lumineux sur la rétine, et donc une image floue et déformée. Il y a différents stades d'évolution, en fonction de la déformation cornéenne, avec une baisse d'acuité visuelle plus ou moins importante qui peut aller jusqu'à une cécité cornéenne puisqu'à des stades terminaux, on peut avoir moins de 1/20^e d'acuité visuelle. Les stades de déficience visuelle entre 1/20^e et 4/10^e sont extrêmement fréquents avec un retentissement sur la vie sociale.

La maladie est quasiment toujours bilatérale, avec parfois des formes asymétriques et présente des évolutions assez variables dans le temps. En général, l'œil au stade le moins avancé a tendance à se dégrader progressivement. À terme, l'évolution naturelle de la maladie est une dégradation de la vision des deux côtés. Au départ, la cornée se déforme, puis s'affine, avec au fur et à mesure des problèmes de transparence, pouvant aller jusqu'à une rupture de globe dans les scénarios des formes très avancées.

Quelles sont les techniques utilisées en France dans le traitement du kératocône de la cornée après échec de la prise en charge par lentilles de contact ?

Après échec de la prise en charge par lentilles de contact, soit parce qu'elles ne suffisent plus à corriger la vision, soit parce qu'elles ne sont plus tolérées, la stratégie thérapeutique est double :

- stabiliser la maladie si elle est progressive ;
- améliorer la vision.

Le crosslinking du collagène cornéen (CXL) utilisé pour stabiliser la maladie est photo-induit. Les premiers résultats cliniques ont été publiés en 2003. Les parties prenantes considèrent disposer d'un recul et d'un niveau de preuve de l'efficacité de la procédure suffisant au travers des études montrant une rigidification induite *ex vivo* de la cornée.

L'anneau a un objectif optique de remodelage de la cornée. Selon les parties prenantes, l'anneau est indiqué lorsque la cornée est encore transparente et que l'objectif du traitement est de retarder ou d'éviter la greffe. Un stade évolutif du kératocône n'est pas une contre-indication à la mise en place d'un anneau. Les anneaux sont ajustables et n'obèrent pas la greffe de cornée en cas

d'échec. Les premiers anneaux utilisés dans l'indication de remodelage de l'ectasie cornéenne ont été insérés chez des patients vers 1996.

Les parties prenantes insistent sur le fait que la pose d'anneaux est une vraie procédure chirurgicale susceptible d'entraîner des complications, telles que des infections et nécessitent donc un environnement adéquat.

En cas d'échec des anneaux ou de cornée non transparente, une greffe lamellaire profonde antérieure est réalisée. Le taux de succès de la greffe dans le kératocône est d'environ 75 %. La greffe peut entraîner de l'astigmatisme semblable à la maladie originale, imposant la même stratégie de prise en charge du patient que le kératocône lui-même. L'indication idéale d'une greffe serait donc l'échec des anneaux ou une perte de transparence.

Les autres techniques chirurgicales sont beaucoup moins indiquées. La photoablation thérapeutique (PTK) est un remodelage de la cornée avec laser Excimer combiné avec un CXL pour le traitement d'un kératocône avéré. Cette technique représente à cette heure une niche dans la prise en charge du kératocône, mais elle apparaît prometteuse et pourrait, si les résultats au long cours confirment l'efficacité et l'innocuité devenir, complémentaire voire compétitive des anneaux intracornéens.

Y a-t-il des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie ?

L'évolution de la maladie n'est pas prévisible. Cependant, l'âge est un facteur de risque d'évolution. Le représentant du centre national de référence cite une étude (*McMahon et al. Cornea, 2006*) qui a montré que plus le patient est jeune, plus le risque d'évolution est important, le risque diminue avec l'avancée en âge.

Le kératocône est une maladie du jeune adulte qui commence assez précocement, qui évolue majoritairement jusqu'à l'âge de 30 ans, se stabilise un peu spontanément entre 30 et 40 ans et après évolue moins. Chez les femmes les facteurs hormonaux au cours des grossesses peuvent entraîner une dégradation.

Il y a des formes sporadiques et des formes familiales de kératocônes. Des gènes de susceptibilité ont été découverts. Ainsi lorsqu'un patient est atteint d'un kératocône, le risque pour un apparenté est évalué entre 30 et 40 %. De plus, lorsqu'un apparenté est atteint, le risque d'évolution est un peu plus important. L'allergie représente de loin le facteur de risque le plus commun mais il existe d'autres causes multifactorielles (par ex. environnementales : frottement oculaire, ...).

La dégénérescence marginale pellucide (DMP) est une forme particulière de kératocône. La DMP est une ectasie primitive qui commence plus tardivement. C'est un amincissement de la cornée beaucoup plus inférieur dont l'évolution est plus tardive et plutôt lente.

Le kératocône peut survenir après une chirurgie LASIK (chirurgie réfractive avec découpage d'un volet cornéen). Dans ce cas, on sait que l'ectasie post-LASIK ou ectasie secondaire va évoluer et que cette évolution peut-être rapide.

Quelles sont les recommandations de votre organisme professionnel pour la prise en charge du kératocône ?

Les parties prenantes rappellent que l'objectif de la prise en charge de cette maladie évolutive est la stabilisation et le maintien d'une acuité visuelle.

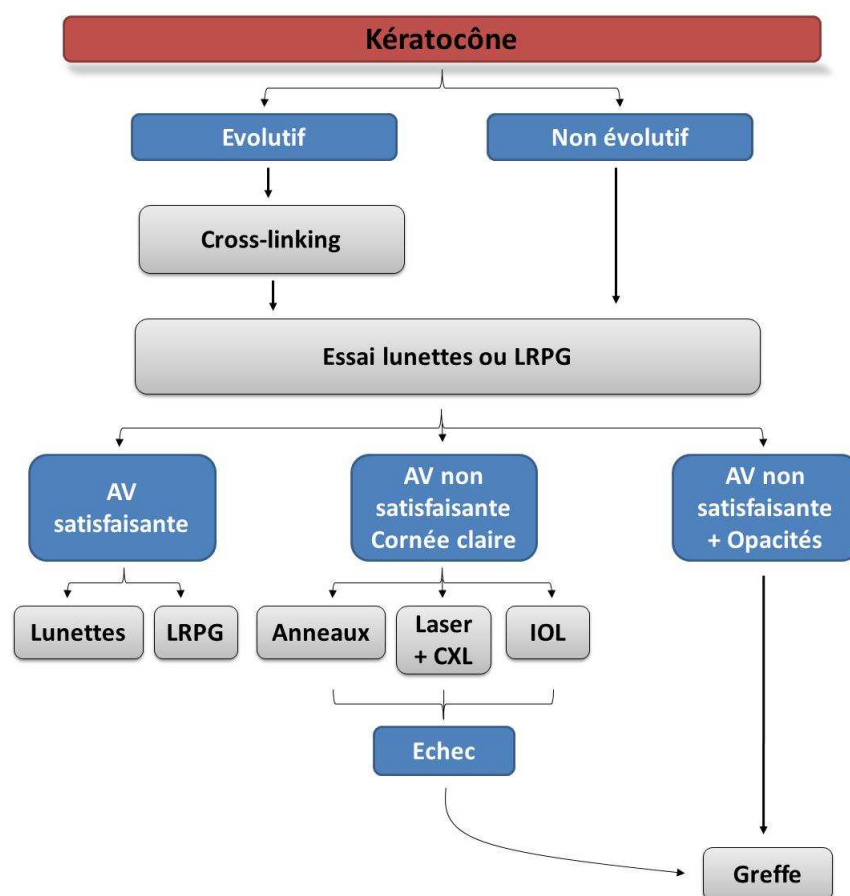
Le principe actuel consiste à stabiliser dans un premier temps la maladie par CXL lorsque son caractère évolutif a été démontré ou bien de traiter sans attendre chez un patient diagnostiqué jeune. Le consensus international actuel, est ainsi de traiter un patient atteint de kératocône diagnostiqué à un âge en dessous de 20 ans par CXL. En dessous de 15 ans, c'est systématique. Chez les patients jeunes, la forte probabilité de dégradation très rapide motive un traitement sans attendre l'objectivation d'une évolution. Il est en général nécessaire, chez les enfants, de retraiter, si les conditions le permettent, parce qu'il y a un échappement du traitement au bout de 4 à 5 ans.

Selon les parties prenantes, cette technique peut être répétée. Il est en revanche très rare de re-traiter entre 20 et 30 ans, sauf en cas de terrain particuliers comme des cas très atopiques.

Les résultats obtenus avec le CXL sont un petit gain visuel dans 40 % des cas environ et une stabilisation de la cornée dans 90 % des cas.

Dans un second temps, lorsque la cornée ne présente pas d'opacité et que l'acuité visuelle du patient n'est pas satisfaisante après correction en lentilles ou bien que le patient présente une intolérance aux lentilles, des anneaux peuvent être insérés dans la cornée afin de permettre une réhabilitation visuelle avec correction.

En cas d'opacité cornéenne, il n'y a pas d'alternative possible à la greffe de cornée. Les parties prenantes précisent qu'il est préférable de greffer des patients plus âgés (après 30 ans) en raison du risque évolutif de la maladie sur le greffon cornéen.



P. Fournié, D. Touboul, J.-L. Arné, J. Colin, F. Malecaze. Kératocône. EMC - Ophtalmologie 2013;10(1):1-15 [Article 21-200-D-40].

Quelles sont les principales controverses de la stratégie de prise en charge du kératocône et des autres ectasies de la cornée ?

Il s'agit en fait de points de discussion au sein de la profession :

- la littérature donne différentes définitions des stades d'évolution de la maladie. Les critères de progression varient selon les études. Mais les représentants de l'Académie Française d'Ophtalmologie n'ont pas considéré ce point comme un obstacle, les différentes définitions pouvant être utilisées ;
- la chronologie de traitement combinant le CXL à la pose d'anneaux intra-cornéens ;
- le laser Excimer combiné au crosslinking (et volontiers à la mitomycine 0,02 %) indiqué dans le remodelage de la cornée ;
- l'implantation phaqué et pseudophaqué (implant intraoculaire torique) ;

- les alternatives au CXL conventionnel, telles que le CXL couplé au LASIK dans le cadre de la prévention de l'apparition d'une ectasie secondaire.

Quelles sont selon vous les difficultés d'évaluation d'une technique chez un patient ayant déjà bénéficié d'une ou plusieurs interventions ?

Les parties prenantes ont insisté sur le fait que ces techniques avaient des finalités différentes et pouvaient être combinées. La première étape est d'évaluer l'apport de chacune de ces techniques isolément. L'opportunité de la combinaison et la définition de la séquence de traitement combiné relèvent de recommandations professionnelles.

Pouvez-vous établir pour chaque technique les éléments du PICO ?

Patients (à quels patients s'adressent ces techniques ?)

Environ deux tiers des patients atteints de kératocônes sont bien « équipables » en lentilles mais moins de 40 % d'entre eux ne tolèrent leurs lentilles.

La technique du CXL s'adresse à des patients qui ont une forme évolutive de la maladie. Cette évolution est définie par, au cours de 6 mois ou 1 an, un changement de 0,5 à 1D des courbures de la cornée ou une modification des mesures de réfraction, ou bien une perte de la meilleure acuité visuelle corrigée. Un consensus recommande une épaisseur minimale de la cornée de 400 µm pour le CXL (pour préserver l'endothélium qui est la seule couche saine et qui ne se renouvelle pas).

Suite à la découverte d'une ectasie post-LASIK, la tendance est au traitement rapidement quel que soit l'âge car on sait que leur maladie va évoluer et que cette évolution peut-être rapide.

La pose de l'anneau est indiquée dans les stades 1 et 2 mais, peut être une alternative à la greffe même à des stades un peu sévères. On sait que certains types de localisation de l'ectasie répondent mieux à l'anneau que d'autres.

Les non-indications de l'anneau sont :

- une cornée qui a perdu sa transparence ;
- une cornée trop déformée et/ou trop fine ;
- meilleure acuité visuelle corrigée (au trou sténopéique) inférieure à 0,4.

Intervention (technologies à évaluer)

Pour le CXL, la technique de dissection du tunnel où l'anneau sera inséré par laser femtoseconde est largement répandue, mais la technique manuelle est encore pratiquée en France, notamment chez les patients trisomiques.

Différentes plateformes réalisant la technique du CXL existent, avec leurs propres recommandations. Cependant, le principe du CXL reste standardisé, les étapes sont constantes. Le principe consiste à obtenir une rigidification de la cornée, par copolymérisation du collagène pathologique imprégné de Riboflavine (Vit B2) sous l'irradiation des ultraviolets, sans toxicité des tissus avoisnants. Les parties prenantes précisent que les travaux complémentaires de recherche portent sur les modalités de pénétration de la vitamine, sur la manière de raccourcir la procédure en modulant l'énergie. C'est pourquoi, les techniques rencontrées dans la littérature peuvent comporter des variantes mais le principe reste standardisé.

Le choix de l'anneau se fait selon la déformation et l'importance de la myopie associée. Plusieurs anneaux sont actuellement disponibles et la gamme, de longueurs d'arcs et d'épaisseurs variables, va encore s'élargir ; ce qui permettra de choisir en fonction de l'analyse de la déformation l'arc le mieux adapté.

Les parties prenantes soulignent que, les études relatives aux anneaux publiées sont des petites séries avec des problèmes de méthodologie. Les critères de choix des anneaux sont mal décrits dans la littérature.

Comparaison (le traitement/la prise en charge de référence)

Le CXL est la seule technique chirurgicale actuellement disponible pour stabiliser la maladie.

Pour les études de comparaison utilisant l'œil opposé, la comparaison avec l'œil traité n'est pas acceptable du fait de l'asymétrie possible de progression de la maladie. En revanche, un suivi longitudinal des patients est pertinent.

Outcomes (les critères permettant d'apprécier les résultats d'efficacité)

Le CXL a pour but de stabiliser la cornée. Pour les parties prenantes, l'objectif du CXL est :

- une stabilisation du rayon de courbure ;
- la conservation de la transparence de la cornée ;
- la conservation de la meilleure acuité visuelle corrigée.

Les parties prenantes signalent que comme le CXL retend la cornée, les courbures sont un peu abaissées. Le CXL peut légèrement améliorer la vision mais ce n'est pas son objectif, qui est de stabiliser la maladie.

La stabilité, est estimée par la kératométrie maximale à $\pm 1D$ avant / après.

L'acuité visuelle (corrigée et non corrigée) dans les études sur le CXL doit être un critère de jugement secondaire puisque l'objectif du CXL n'est pas un gain de vision.

Les parties prenantes soulignent qu'après le CXL, la diminution de la pachymétrie est quasi-obligatoire car il y a une diminution de la courbure liée à la contraction et donc diminution de l'épaisseur. Normalement l'endothélium n'est pas affecté par le CXL. Les études ont, selon les parties prenantes, démontré qu'il y avait un respect des tissus sains. La diminution de la pachymétrie est un effet attendu car le CXL compacte un peu les tissus.

L'évolution du kératocône est définie sur la base d'un recul à 6 mois, donc pour le CXL, les études doivent avoir un suivi minimum de 6 mois. Le suivi doit être dans l'idéal d'au moins 2 ans. La stabilité du CXL est estimée à 1 an minimum. Les études ne disposant pas d'un recul à 1 an et présentant des résultats inférieurs à 6 mois ne doivent pas selon les parties prenantes être considérées.

Après la pose d'anneaux, le résultat attendu est une amélioration de l'acuité visuelle corrigée avec port de lunettes ou lentilles. Les autres paramètres de suivi sont les changements kératométriques, réfractifs (lorsque la réfraction est accessible) et pachymétriques en plus du contrôle de la transparence cornéenne.

Selon les parties prenantes, les anneaux, permettent un gain d'une à trois lignes d'acuité visuelle chez 70 à 80 % des patients, ce qui n'est pas négligeable pour une maladie oculaire. Des patients peuvent avoir un gain faible en ligne d'acuité visuelle mais peuvent rapporter une qualité de vision et une qualité de vie nettement améliorées. Les études récentes rapportent également des mesures de l'aberration de coma. Globalement, les patients restent gênés la nuit par les halos.

Selon les parties prenantes, le suivi pour les anneaux doit être de 6 mois à 1 an. L'effet d'un anneau est mesuré à 3 mois, il est correct à 6 mois mais notamment, Joseph Colin avait montré que, l'effet avec certains anneaux, pouvait évoluer jusqu'à 1 an à 18 mois. En conséquence, les parties prenantes estiment que les études relatives aux anneaux de moins de trois mois doivent être exclues.

Les autres points abordés au cours de la réunion ont été les suivants :

Points de préoccupations :

Les deux représentants de l'Académie Française d'Ophtalmologie soulignent l'importance qu'ils accordent à la dimension éthique. Ils ont indiqué quelques points de préoccupations :

- il existe actuellement une déviance de pratique avec le recours au CXL préventif associé à de la chirurgie laser réfractive (LASIK) dans le but de prévenir l'ectasie secondaire ;
- des modèles parallèles d'anneaux sont apparus sur le marché en dehors des trois répertoriés dans la littérature. Ces dispositifs seraient fabriqués dans d'autres pays sans garantie des standards de qualité avec des tarifs plus attractifs en raison d'une baisse de TVA à 5 % au lieu de 20 % ;
- il y a encore trop de greffe de cornée pour les patients atteints de kératocône, dont la majorité demeure des greffes transfixiantes. En effet, 1/3 des greffes sont liées au kératocône et ce taux élevé serait la conséquence d'un suivi inadéquat en lien avec une mauvaise information et une insuffisance de spécialisation de professionnels qui prennent en charge les kératocônes. Tous les kératocônes ne sont actuellement pas pris en charge dans les règles de l'art. Les parties prenantes espèrent diminuer les taux de recours à la greffe en prenant en charge les patients plus tôt et en remodelant leur cornée.

Les ophtalmologistes attendent cette reconnaissance pour être plus à l'aise dans la prise en charge et proposer l'ensemble de ces techniques à leurs patients.

Fluctuation des mesures :

La lentille est connue pour avoir un effet d'empreinte. Idéalement, avant de faire des mesures sur la cornée, il faudrait donc que le patient retire ses lentilles deux semaines avant. L'objectif est d'avoir une reproductibilité des mesures, à chaque visite de suivi. Cela implique d'appliquer les mêmes conditions de mesure de la cornée, notamment la durée d'éviction des lentilles. Dans la pratique courante, l'idéal est de retirer pendant une semaine la lentille d'un seul œil, ce n'est pas toujours possible en raison du fort retentissement dans la vie courante de la gêne visuelle (malvoyance).

Des fluctuations de mesures peuvent exister selon le paramétrage des appareils. Une variation de 2D, pour juger de l'évolution, permet de s'affranchir des fluctuations liées aux appareils de mesure.

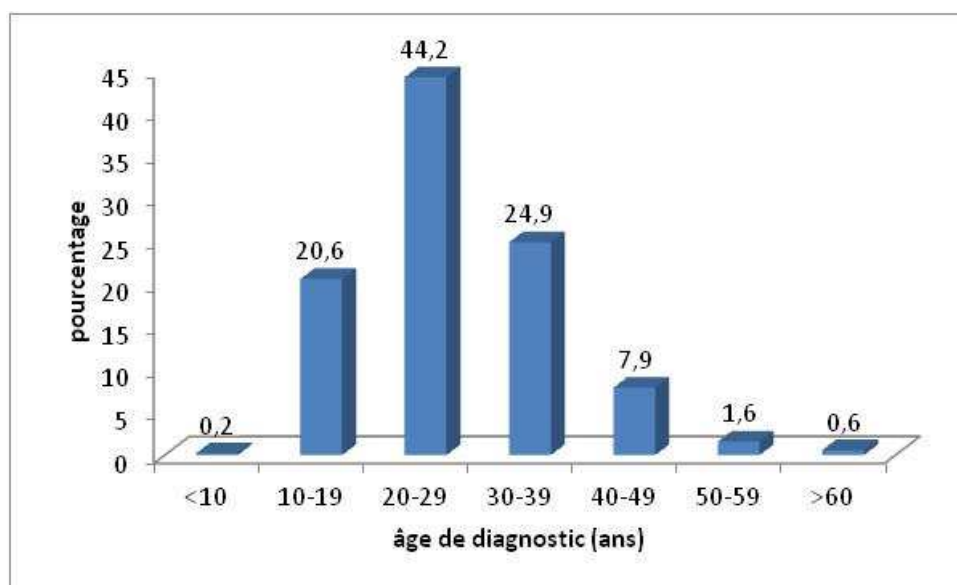
Complications de la technique du CXL :

Dans 10 % des cas, il peut y avoir une perte d'acuité visuelle. Ces échappements peuvent se produire selon les parties prenantes parce que la maladie progresse ou en raison de réactions cicatricielles. Ces réactions cicatricielles peuvent apparaître sous 3 à 6 mois, sont souvent réversibles mais lentement. Il y a des cas rapportés d'infection, de nécrose cornéenne en cas d'excès de dosage. Plus la cornée est fine, plus le risque d'exposer la cornée à un surdosage va amener la cornée à un risque de faire une réaction cicatricielle exagérée.

Courbe d'apprentissage des techniques :

Pour le CXL, il n'y a pas de courbe d'apprentissage de la technique à la différence de la pose des anneaux intra-cornéens qui a besoin d'une plateforme d'équipement. Le CXL est une technique très standardisée, du moins dans son approche conventionnelle.

Annexe 2. Tableaux et figures



D'après Zadnik et al., 1996 (36)

Figure 2. Distribution des âges de découverte du kératocône.

Tableau 2. Critères rencontrés dans quatre études pour évaluer la progression d'un kératocône.

Pour chacune des études, la progression de la maladie était définie par la présence d'au moins un des critères cochés dans la colonne du tableau.

		Études			
		Raiskup-Wolf et al., 2008 (37)	Wittig-Silva et al., 2008 (38)	Hersh et al., 2011 (39)	Asri et al., 2011 (40)
↗ kératométrie > 1D	6 mois				•
	1 an	•			
↗ kératométrie > 2D	1 an				•
↗ Kmax ≥ 1D	1 an		•		
	2 ans			•	
Adaptation lentille de contact	2 ans	•			
Baisse d'acuité rapportée par le patient	—	•			
↘ correction sphérique ≥ 0,5D	1 an		•		
	2 ans			•	
↘ cylindre ≥ 1D	1 an		•		
	2 ans			•	
Perte de 2 lignes d'AVC	1 an				•

Tableau 3. Classification d'Amsler-Krumeich et al.

Stades	Caractéristiques
I	Pente de la cornée excentrique
	Myopie induite et/ou astigmatisme < 5D
	Courbure cornée $\leq 48D$
	Stries de Vogt, pas de cicatrices
II	Myopie induite et/ou astigmatisme > 5D, < 8D
	Courbure cornée $\leq 53D$
	Pas de cicatrices centrales
	Pachymétrie $\geq 400 \mu m$
III	Myopie induite et/ou astigmatisme > 8D, < 10D
	Courbure cornée > 53D
	Pas de cicatrices centrales
	Pachymétrie 200-400 μm
IV	Réfraction non mesurable
	Courbure cornée > 55D
	Cicatrices centrales, perforation
	Pachymétrie < 200 μm

Tableau 4. Caractéristiques des anneaux intra-cornéens présents sur le marché français.

	INTACS	INTACS SK (SK: kératocone sévère ou K pentu)	KERARING	FERRARA RING
Forme de la coupe transversale	hexagonale	elliptique	triangulaire	triangulaire
Epaisseur (μm)	250-450 par augmentations par pas de 25-50 μm	400 et 450	150-350 par augmentations par pas de 50 μm	150-350 par augmentations par pas de 50 μm
Fabricant	Addition Technology, Sunnyvale, California, USA	Addition Technology, Sunnyvale, California, USA	Mediphacos, Belo Horizonte, Brésil	Ferrara Ophtalmics Ltd, Belo Horizonte, Brésil
Diamètre interne (mm)	6,77	6,0	5,0 5,5 6,0	4,4
Longueur d'arc ($^{\circ}L$)	150	150	90, 120, 150, 160, 210, 355	90, 120, 160, 210

D'après l'article de Park et Gritz, 2013 (24).

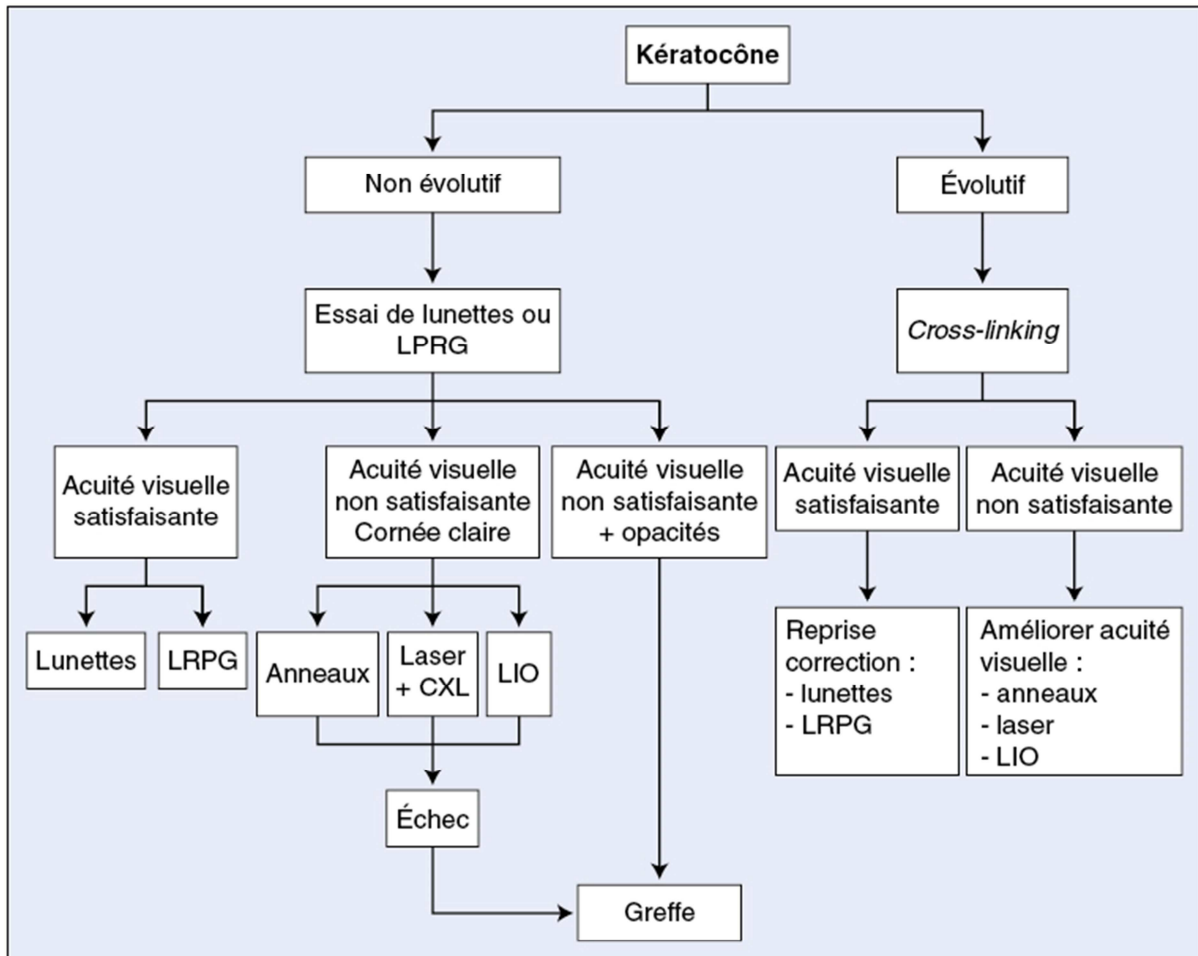


Figure 22 :

Arbre décisionnel. Le premier élément à rechercher est l'évolutivité du kératocône pour indiquer ou pas le *cross-linking*. La réhabilitation visuelle passe par un moyen optique, lentilles notamment, le plus longtemps possible puis, en cas d'échec, par un moyen chirurgical indiqué au cas par cas. La greffe de cornée reste le traitement de dernière intention. LPRG : lentilles rigides perméables au gaz ; CXL : *cross-linking* ; LIO : lentille intraoculaire.

D'après Fournié et al., 2013 (9).

Figure 3. Exemple d'arbre décisionnel de prise en charge du kératocône.

Annexe 3. Recherche documentaire

Tableau 5. Recherche bibliographique sur *Medline* et résultat quantitatif (nombre de références par type d'étude).

	CXL	AIC
Équation de recherche	keratoconus/de OR (keratoconus OR ectasia)/ti OR (keratoectasia OR pellucid marginal degeneration)/ti,ab AND crosslinking reagents/de OR (crosslinking OR crosslinkage)/ti	keratoconus/de OR (keratoconus OR ectasia)/ti OR (keratoectasia OR pellucid marginal degeneration)/ti,ab AND (corneal ring* OR intracorneal ring* OR corneal implant* OR intracorneal implant* OR ferrara OR intacs)/ti
Période de la recherche	Antérieure à juillet 2014 et sans limite de dates	Antérieure à juillet 2014 et sans limite de dates
Méta-analyses et revues systématiques	3	0
Essais contrôlés	35	20
Études comparatives	39	34
Études observationnelles	94	85

Tableau 6. Sites consultés (agences/organismes d'évaluation) et documents trouvés.

Nom organisme	Titre document	Date document
Aetna	Clinical Policy Bulletin: Corneal Remodeling	2014
American Academy of Ophthalmology	Corneal Ectasia	2013
	Corneal Ectasia SUMMARY BENCHMARKS FOR PREFERRED PRACTICE PATTERN ® GUIDELINES	2013
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Corneal Crosslinking with Riboflavin for Keratoconus: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness	2013
	Corneal Crosslinking with Riboflavin for Keratoconus: Clinical and Cost-Effectiveness	2012
	Corneal Crosslinking with Riboflavin for Keratoconus: Clinical and Cost-Effectiveness	2010
	Intacs Corneal Implants for Keratoconus: Clinical Effectiveness	2008
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision	Réticulation du collagène (Crosslinking) cornéen par riboflavine et rayons UV dans le traitement de l'ectasie cornéenne et du kératocône	2013
Hamada S et al.	Corneal collagen crosslinking for treating keratoconus (Protocol)	2013
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina)	Corneal collagen crosslinking for keratoconus patients	2013
	Intrastromal Corneal rings for Keratoconus Treatment	2008
Medical Services Advisory Committee	Intrastromal corneal ring segments (ICRS) for keratoconus and corneal ectasia	2005

Nom organisme	Titre document	Date document
National Institute for Health and Clinical Excellence	Photochemical corneal collagen crosslinkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia	2013
	Photochemical corneal collagen crosslinkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus	2009
	Corneal implants for keratoconus	2007
	Interventional procedure overview of corneal implants for keratoconus	2007
	Photochemical corneal crosslinkage using riboflavin/ultraviolet A with excimer laser topography-guided custom ablation treatment (T-CAT) for keratoconus	En cours
	Photochemical Corneal Collagen CrossLinkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review	2013
	Phototherapeutic laser keratectomy for corneal surface irregularities	2010
Ontario Health Technology Advisory Committee	Collagen CrossLinking Using Riboflavin and Ultraviolet-A for Corneal Thinning Disorders: An Evidence-Based Analysis	2011
	Collagen CrossLinking Using Riboflavin and Ultraviolet-A for Corneal Thinning Disorders: Recommendation	2011
	Intrastromal Corneal Ring Implants for Corneal Thinning Disorders. An Evidence-Based Analysis	2009
	Intrastromal Corneal Ring Implants for Corneal Thinning Disorders. Recommendation	2009
The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum)	Corneal Crosslinking in Keratoconus	2011
University of Calgary	Corneal Crosslinking for Keratoconus and Other Corneal Thinning Disorders	2012

Références

1. Rebenitsch RL, Kymes SM, Walline JJ, Gordon MO. The lifetime economic burden of keratoconus: a decision analysis using a markov model. *Am J Ophthalmol* 2011;151(5):768-73.e2.
2. Sagnières H, Doat M, Girard A, Legeais J-M, Renard G, Bourges JL. Acuité visuelle un et deux ans après kératoplastie transfixiante pour kératocône. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(5):465-73.
3. Colin J. Kératocône isolé [En ligne] 2006. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2335
4. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28(4):293-322.
5. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42(4):297-319.
6. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101(3):267-73.
7. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reprod Syst Sex Disord* 2012(Suppl 6).
8. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000;93(5):403-9.
9. Fournié P, Touboul D, Arné JL, Colin J, Malecaze F. Keratoconus. *Encyclop Méd Chir Ophtalmologie* 2013;10(1).
10. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ. Corneal collagen cross-linking: an introduction and literature review. *Optometry* 2012;83(1):33-42.
11. Colin J. La chirurgie réfractive des kératocônes. *J Fr Ophtalmol* 2009;32(S1):154.
12. Arné JL. Les kératoplasties lamellaires antérieures. *J Fr Ophtalmol* 2008;31(9):902-6.
13. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):356-60.
14. Ontario Health Technology Advisory Committee, Medical Advisory Secretariat, Pron G, Ieraci L, Kaulback K. Collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A for corneal thinning disorders : an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser [Internet]* 2011;11(5):1-89.
15. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of Corneal Collagen Cross-Linking. *J Ophthalmol* 2011.
16. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-7.
17. Gore DM, Shortt AJ, Allan BD. New clinical pathways for keratoconus. *Eye (Lond)* 2013;27(3):329-39.
18. Rubinfeld RS, Rabinowitz YS. CXL With the Epithelium on or off: Which Is Better? *Cataract & Refractive Surgery Today* 2012:1-5.
19. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol* 2014(92):e30–e4.
20. Na L, Xiujun P, Zhengjun F, Yu X, Tengfei W. New techniques to improve classical corneal collagen cross-linking treatment. *Chin Med J* 2014;127(8):1558-65.
21. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(7):1303-14.
22. Colin J, Simonpoli S. Le kératocône : options chirurgicales actuelles. *J Fr Ophtalmol* 2005;28(2):205-2017.
23. Ontario Health Technology Advisory Committee, Medical Advisory Secretariat. Intrastromal corneal ring implants for corneal thinning disorders. An evidence-based analysis. Toronto: OHTAC; 2009. http://www.hqontario.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_intacs_20090401.pdf
24. Park J, Gritz DC. Evolution in the use of intrastromal corneal ring segments for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(4):296-301.
25. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(2):154-67.
26. Touboul D, Pinsard L, Mesplier N, Smadja D, Colin J. Correction des astigmatismes irréguliers par anneaux intra cornéens.. *J Fr Ophtalmol* 2012;35(3):212-9.
27. Wollensak G, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(3):516-21.
28. Ontario Health Technology Advisory Committee. Collagen coross-linking using riboflavin and ultraviolet-A for corneal thinning disorders. OHTAC recommendations ; 2011. http://www.hqontario.ca/en/ohtac/tech/pdfs/2011/rev_CXL_November.pdf
29. Ontario Health Technology Advisory Committee. Intrastromal corneal ring implants for corneal thinning disorders. OHTAC recommendations. Toronto: OHTAC; 2009. http://www.hqontario.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec_intacs_20090101.pdf
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Corneal implants for keratoconus. Interventional procedure guidance 227. London: NICE; 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11339/35865/35865.pdf>

31. American Academy of Ophthalmology. Corneal Ectasia. San Francisco: AAO; 2013.

<http://one.aao.org/Assets/278cb96e-8b6b-4a40-8bf7-cf387f08f54b/635201234282070000/corneal-ectasia-ppp-pdf>

32. The Newcastle upon Tyne Hospitals, York Health Economics Consortium, Craig J, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, *et al.* Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus : a systematic review. York: University of York; 2013.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12119/44726/44726.pdf>

33. Leggett L, Hosein S, Lorenzetti D, Rose S, Clement F. Corneal crosslinking for keratoconus and other corneal thinning disorders. Calgary: University of Calgary; 2012.

http://iph.ucalgary.ca/system/files/CXL_Corneal+Crosss+Linkage.pdf

34. The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum), Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgård A, *et al.* Corneal crosslinking in keratoconus. Göteborg: Västra Götalandsregionen Sahlgrenska Universitetssjukhuset ; 2011.

<http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-rapport%20Corneal%20Cross%20linking%202011-07->

35. McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea* 2006;25(3):296-305.

36. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea* 1996;15(2):139-46.

37. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(5):796-801.

38. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24(7):S720-5.

39. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(1):149-60.

40. Asri D, Touboul D, Fournie P, Malet F, Garra C, Gallois A, *et al.* Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(12):2137-43.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Cadrage d'une évaluation de technologie de santé
Date de mise en ligne	Décembre 2014
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	L'objectif de l'Académie Française d'Ophtalmologie est l'inscription de ces deux actes nouveaux à la Classification commune des actes médicaux
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 4.2.2
Demandeur	L'Académie Française d'Ophtalmologie
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Alicia AMIGOU, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Marc GUERRIER) Secrétariat : Christine MAYOL, Louise TUIL, assistantes, SEAP
Participants	Parties prenantes consultées en réunion de cadrage : Béatrice COCHENER, présidente de l'Académie Française d'Ophtalmologie et ophtalmologiste (PU-PH), CHU de Brest, et Pierre FOURNIE, ophtalmologiste (PU-PH), CHU Pierre-Paul Riquet, Toulouse, représentant l'Académie Française d'Ophtalmologie Cf. annexe 1
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service communication – information, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Alicia AMIGOU, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Michèle MORIN-SURROCA, chef de service, et Marc GUERRIER, adjoint au chef de service
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : octobre 2014 Collège de la HAS : décembre 2014
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Sans objet

~

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr