



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE

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

Juin 2015

Ce rapport d'évaluation technologique 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 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé	5
Introduction	7
Objectif du demandeur	7
Motivation de la demande selon le demandeur	7
1. Contexte	8
1.1 Source d'information.....	8
1.2 L'ectasie cornéenne	8
1.3 Techniques à évaluer	11
1.4 Données de pratique française	15
2. Méthodes d'évaluation	16
2.1 Synopsis du champ d'évaluation.....	16
2.2 Recherche documentaire	17
2.3 Méthode d'analyse de la littérature	20
2.4 Recueil du point de vue des parties prenantes.....	20
3. Résultats de l'évaluation	21
3.1 Le crosslinking du collagène cornéen	21
3.2 La pose d'anneaux intra-cornéens.....	39
3.3 Synthèse du point de vue des parties prenantes interrogées.....	55
4. Synthèse et conclusion	57
4.1 Qualité de la littérature analysée.....	57
4.2 Résultats de l'évaluation pour le CXL	58
4.3 Résultats de l'évaluation pour la pose d'AIC	58
4.4 Un manque de données quant à l'efficacité des techniques à long terme	58
4.5 Conclusion	59
Annexe 1. Contexte : Tableaux et figures.....	60
Annexe 2. Recherche documentaire.....	63
Annexe 3. Le crosslinking du collagène cornéen	69
Annexe 4. Echelles d'acuité visuelle.....	91
Annexe 5. Les anneaux intra-cornéens	92
Annexe 6. Grilles d'évaluation	107
Annexe 7. Comptes-rendus des auditions	112
Fiche descriptive	126

Abréviations et acronymes

AFO Académie Française d'Ophtalmologie

AIC..... Anneau intra-cornéen

AVC Acuité visuelle corrigée

AVNC.... Acuité visuelle non corrigée

CNAM ... Caisse nationale d'assurance maladie

CXL..... Crosslinking

D Dioptrie

DMP..... Dégénérescence marginale pellucide

ECR Essai contrôlé randomisé

HTA.....Health Technology Assessment (Evaluation des technologies de santé)

KLAP Kératoplastie lamellaire antérieure profonde

Kmax Kératométrie maximale

KT Kératoplastie transfixiante

MAVC ... Meilleure acuité visuelle corrigée

PTK..... Kératectomie photo-thérapeutique

RPC Recommandations pour la pratique clinique

µm..... Micromètre

Résumé

Objectif(s)

Ces deux actes sont présentés comme étant une alternative à la greffe de cornée avec pour effets attendus, une stabilisation de la maladie pour le crosslinking du collagène cornéen (CXL), et une réhabilitation visuelle par la pose d'anneaux intra-cornéens (AIC).

Méthode

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport repose sur :

- une analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- le recueil, par questionnaire écrit du point de vue des parties prenantes (Académie Française d'Ophtalmologie - Conseil National Professionnel d'Ophtalmologie et une association de patients Kératocône).

Les conclusions du rapport de l'évaluation sont fondées sur les données ainsi recueillies. Ces conclusions sont examinées par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé puis validées par le Collège de la HAS.

Résultats

Les données cliniques d'efficacité et de sécurité du CXL et des AIC sont issues en majorité d'études de faible niveau de preuve. Il s'agit d'études prospectives pour la plupart monocentriques et sans comparateur ou avec un comparateur inadéquat.

Pour les deux actes, les données d'efficacité proviennent en majorité d'études non comparatives, ce qui, compte-tenu du profil de progression de la maladie, limite la pertinence des résultats. A l'inverse, les complications et événements indésirables ont probablement étaient sous-déclarés. De plus, pour le CXL, certaines études reportent un très fort taux de perdus de vue.

Les résultats d'efficacité du CXL provenant d'un essai contrôlé randomisé, 7 études observationnelles et 2 méta-analyses vont tous dans le sens d'une diminution significative ou non de la kératométrie maximale. Les taux d'échec de cette technique, provenant des résultats de 4 études originales, sont compris entre 0 % et 11,5 % mais peuvent avoir été sous-estimés. Les taux des principaux événements indésirables et/ou complications reportés sont inférieurs à 10 % sauf pour les œdèmes et hazes cornéens, très fréquemment reportés mais pour la plupart de nature transitoire.

Les résultats d'efficacité des AIC provenant de 2 essais cliniques et 8 études observationnelles prospectives vont tous dans le sens d'une amélioration de l'acuité visuelle corrigée, significative dans 9 études sur 10, Les taux de patients ayant pu bénéficier d'une augmentation de 1 ligne et plus ou de 2 lignes et plus d'acuité visuelle suite à la procédure sont hétérogènes (52,2 % à 89 %). Les taux d'échec de la technique estimés à partir des données de 7 études sont inférieurs à 50 %. Les événements indésirables et/ou complications sont reportés, avec une fréquence inférieure à 10 %, excepté pour les cas d'apparition de dépôts intrastromaux et de hazes cornéens reportés avec des fréquences non renseignées ou nettement supérieures.

Pour les deux actes, l'ensemble des HTA (CXL (n=4) ; AIC (n=3)) analysées soulignent le faible niveau de preuve. Il est à noter qu'aucune de ces HTA n'exclut le CXL et les AIC de l'arsenal thérapeutique. Les recommandations ((CXL (n=2) ; AIC (n=2)), quant à elles, préconisent l'utilisation de ces deux techniques ou considèrent ces techniques applicables mais sous surveillance étroite.

Les parties prenantes n'ont pas émis de remarque au sujet de la qualité méthodologique de ce rapport et de la sélection de la littérature. Lors de la réunion de cadrage, les parties prenantes ont fait part de l'intérêt de l'indication d'un CXL 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. Les parties prenantes jugent les AIC comme étant une technique efficace dans cette indication.

Cette évaluation met par ailleurs en évidence le manque d'études incluant des enfants kératocôniques et de cas d'ectasies post-LASIK, ainsi que le manque de données prospectives comparatives et de résultats d'efficacité et de sécurité du CXL et des AIC avec de longues durées de suivi des patients.

Conclusion

Sur la base d'une littérature de faible niveau de preuves et de la position favorable des parties prenantes, la HAS considérant le possible handicap associé à certaines formes évolutives en impasse thérapeutique, estime que :

- le CXL constitue une modalité thérapeutique possible chez les patients porteurs d'un kératocône évolutif démontré sans opacités cornéennes et avec une pachymétrie adéquate ($\geq 400 \mu\text{m}$) ;
- les AIC constituent une modalité thérapeutique possible chez les patients porteurs d'un kératocône sans opacités cornéennes et avec une pachymétrie adéquate ($\geq 400 \mu\text{m}$) ayant une acuité visuelle insatisfaisante après correction en lentilles ou intolérants aux lentilles de contact).

La HAS souligne que ces indications doivent être posées dans un centre spécialisé (centres de référence et centres de compétence).

La HAS note par ailleurs que chez les enfants atteints de kératocône et les patients souffrant d'ectasie post-LASIK, la pratique du CXL sans attente de la démonstration du caractère évolutif de la maladie n'a pu être évaluée par manque de données dans la littérature. Cependant, les parties prenantes (AFO-CNP) considèrent importante l'utilisation du CXL dans cette indication, en raison de la forte probabilité de progression rapide de la maladie chez ces patients.

En conséquence, la HAS estime que le CXL constitue une modalité thérapeutique possible chez ces derniers, sous réserve d'une prise en charge dans un centre spécialisé sur décision prise en concertation entre le patient, la famille et une équipe hautement spécialisée. Elle préconise, de plus, la mise en place d'un registre de suivi des enfants et des ectasies post-LASIK.

La HAS rappelle aux professionnels et au public que le CXL constitue un traitement curatif. Le recours à cette technique à visée préventive, notamment avant l'apparition de toute ectasie, en particulier avant chirurgie LASIK est une mauvaise pratique et constitue une contre-indication.

Ces techniques doivent être réalisées dans un environnement de type conditions de réalisation en bloc opératoire.

Enfin, elle observe que l'efficacité à long terme de ces deux techniques n'est pas suffisamment documentée en raison du manque d'études prospectives comparatives avec un suivi à long terme publiées dans la littérature. Elle préconise donc la mise en œuvre d'études de nature à apporter ces informations.

Introduction

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 sollicitations distinctes.

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 (CXL), et une réhabilitation visuelle par la pose d'anneaux intra-cornéens (AIC).

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. Le CXL est indiqué pour stabiliser la maladie, tandis que la pose d'AIC a pour but 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 CXL 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 AIC 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.

Le demandeur présente ces techniques comme pouvant permettre :

- 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 serait 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 myopie 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. Les enjeux médico-économiques relatifs aux techniques évaluées ne sont pas abordés dans ce rapport.

1. Contexte

1.1 Source d'information

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.

1.2 L'ectasie cornéenne

1.2.1 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 1 - Figure 3).

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.

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

La définition de la progression du kératocône ne semble pas consensuelle. En effet, dans la littérature l'évaluation de la progression du kératocône est évaluée selon différents critères (ces différences se retrouvent notamment dans les études princeps de *Dresden*, étude australienne, étude du CNRK et l'étude d'accréditation FDA) (cf. Annexe 1 – Tableau 5).

Après interrogation des parties prenantes (Académie Française d'Ophtalmologie) lors de la réunion de cadrage en juillet 2014¹, les critères suivants ont été retenus par la HAS pour définir la progression de la maladie à 6 mois ou 1 an :

- une augmentation de la kératométrie maximale de 0,5 à 1 D ;
 - 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.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/cadrage_keratocone.pdf

Le kératocône présente 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 (cf. 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).

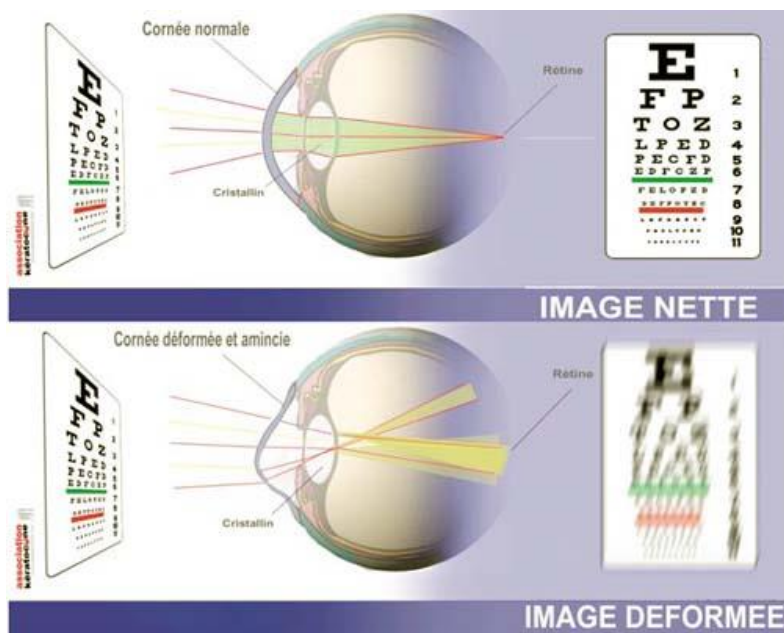


Figure 1. Représentation schématique de la vision déformée d'un patient atteint de kératocône (schéma reproduit d'après le diaporama présenté par les représentants de l'AFO lors de la réunion de cadrage).

Les formes débutantes de kératocône ne sont pas détectées 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 sont difficilement dépistables.

Le dépistage précoce du kératocône se heurte en pratique à l'absence de critère unique, génétique, morphologique ou biochimique (par exemple enzymatique), 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 1 - Tableau 6).

L'évolution d'un stade au suivant n'est ni systématique ni linéaire dans le temps. Elle est souvent difficilement prévisible et asymétrique (seulement 13 % des cas sont unilatéraux)². 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 ont signalé à la HAS lors de la réunion de cadrage du 4 juillet 2014³ 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.

1.2.2 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 (8), ces chiffres seraient sous-estimés, « les formes familiales représenteraient en fait près de 40 % des cas ». Wang *et al.* (9) 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.

1.2.3 Principes thérapeutiques

Avant l'arrivée de nouvelles technologies (CXL et AIC début des années 2000), le principe de prise en charge de la maladie consistait à corriger la perte d'acuité visuelle. Trois phases 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.

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.* (10) sur la base de ce principe (cf. Annexe 1 - Figure 4.).

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 « piggyback », constituées d'une partie souple en contact avec la cornée et d'une partie rigide, offriraient un meilleur confort oculaire.

² D'après le site : <http://www.keratocone.net/definition.html>, consulté en juin 2014.

³ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/cadrage_keratocone.pdf.

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 (11).

L'indication des AIC 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 optimal d'association de ces techniques n'est pas établi à ce jour.

D'autres moyens de prise en charge de la maladie peuvent être associés ou non à ces techniques :

- l'implant intraoculaire phaque ou pseudophaque ;
- la photo-ablation par laser Excimer® en mode thérapeutique associée au CXL (dans des indications limitées).

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 définie, 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 raisonnées et raisonnables du patient) » (8).

1.3 Techniques à évaluer

1.3.1 La technique du crosslinking (CXL)

► 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).

► 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, entendues lors de la réunion de cadrage du 4 juillet 2014⁴, 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, 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 (CXL-off) ou sans désépithélialisation (CXL-on), 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 Dresde (16). La technique est la suivante, un anesthésiant topique est appliqué avant le retrait complet de l'épithélium sur une zone d'un diamètre de 7 à 9 mm située au centre de la cornée. Une mesure basique de l'épaisseur de la cornée est réalisée avant l'instillation d'une solution de riboflavine iso-osmolaire 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 μm avant l'exposition de la cornée à une lumière UV à 365 nm ($370 \pm 5 \text{ nm}$), 3 mW/cm^2 pendant 30 min ($= 5,4 \text{ J/cm}^2$). 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 mW/cm^2 pendant 15 min ; 9 mW/cm^2 pendant 10 min (17) et jusqu'à 30 mW/cm^2 pendant 3 minutes (CXL rapide Avedro).

⁴ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/cadrage_keratocone.pdf.

Trois 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 utilisant de la riboflavine hypotonique à 0,1 % :
 - le crosslinking du collagène transépithélial ou CXL-on qui favorise la diffusion de la riboflavine en ajoutant à la solution conventionnelle une ou plusieurs molécules (17) favorisant le passage à travers l'épithélium ;
 - la iontophorèse qui 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 (18) ;
- le CXL avec une solution hypoosmolaire qui est pratiqué 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 (19).

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.

Le lecteur peut se référer à la note de cadrage de ce travail pour de plus amples informations⁵.

1.3.2 La technique de pose d'anneaux intra-cornéens (AIC)

► Le principe

Les anneaux intra-cornéens sont des petits segments semi-circulaires rigides en PMMA (polyméthacrylate de méthyle) (20). 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 1 - Tableau 7).

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 (8). 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 (21). 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 (22), 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).

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 dimi-

⁵ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/cadrage_keratocone.pdf.

nuer 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 phaque 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'AIC 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 notamment sur le plan microbiologique (aseptique).

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

- une procédure mécanique : le centre géométrique de la cornée ou le centre de la pupille, est localisé puis marqué avec un crochet de Sinskey. 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. 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. 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 (21, 25) ;
- une procédure 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 (réalisation d'une pachymétrie à ultrasons au niveau de la zone d'implantation (diamètre de 5 mm) avant l'incision). 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 ap-

proximativement 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).

Le lecteur peut se référer à la note de cadrage de ce travail pour de plus amples informations⁶.

1.3.3 Population cible pour chacune des deux 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	kératocône évolutif démontré notamment découverte d'un kératocône chez un patient jeune ectasie post-LASIK cornée claire	ectasie cornéenne cornée claire intolérance aux lentilles de contact acuité visuelle corrigée non satisfaisante
Contre-indications	pachymétrie < 400 µm	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	antécédents de kératite à Herpès Simplex Virus (risque de réactivation du virus)	cas au début de la maladie cas à des stades de kératocône très avancés

1.4 Données de pratique française

D'après le demandeur, l'estimation globale de réalisation d'acte de CXL est d'environ 1 500 à 2 000 procédures / an. Le nombre d'actes d'anneaux intra-cornéens prescrits serait d'environ 1 500 actes / an en France en 2012.

⁶ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/cadrage_keratocone.pdf.

2. Méthodes d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée pour établir ce rapport a été validée par le Collège de la HAS (note de cadrage du 16/12/2014 HAS (27)).

Elle est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- le recueil, par questionnaire écrit (cf. Annexe 7), du point de vue des parties prenantes et d'une association de patients. Le questionnaire est centré sur la pertinence de la sélection et de l'analyse de la littérature effectuée.

Les conclusions du rapport d'évaluation sont fondées sur les données ainsi recueillies. Ces conclusions sont examinées par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé puis validées par le Collège de la HAS.

2.1 Synopsis du champ d'évaluation

Cette partie présente un synopsis énoncé selon la structuration « PICOTS » (*Patient, Intervention, Comparator, Outcomes, Time, Study design*).

	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 technique (durée, intensité, fréquence) CXL-on : sans désépithélisation CXL rapide	Pose d'anneaux intra-cornéens par laser femtoseconde ou technique manuelle
Compareurs	Œil kératocônique évolutif (sans CXL) L'œil controlatéral n'est pas considéré comme étant un compareur	Œil kératocônique (évolutif ou non, sans AIC) L'œil controlatéral n'est pas considéré comme étant un compareur
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 : séries de cas prospectives Nombre de sujets ≥ 30	

2.2 Recherche documentaire⁷

2.2.1 Bases automatisées de données bibliographiques

- Liste des bases interrogées

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

► Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Cette interrogation s'est faite en juillet 2014 (sans limite de date). Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en février 2015.

Les termes de recherche étaient soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour *Medline*), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils étaient combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens « ET », « OU » et « SAUF ». La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française parues jusqu'en février 2015 (recherche sans limite de date)

Les tableaux 4 et 5 (cf. Annexe 2) présentent de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Medline et Pascal.

2.2.2 Sites internet

Sont recherchés ici les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonnes pratiques publiés par différents organismes (agence d'éducation, société savante, ministère de la santé, ...).

► La liste des sites consultés figure en Annexe 2.

Cette recherche s'est faite entre mai 2014 et février 2015.

Le tableau en Annexe 2 présente la liste des 26 documents identifiés par cette recherche.

2.2.3 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

La recherche bibliographique présentée ci-dessus (p. 17) a permis d'identifier 399 documents.

Lors d'une première étape de sélection, l'analyse des titres et résumés des documents identifiés par la recherche sur les bases de données bibliographiques et les recherches complémentaires a été réalisée. Elle visait à retenir uniquement les recommandations et rapports d'évaluation de technologie de santé, les méta-analyses, les essais cliniques randomisés ou non et les études observationnelles prospectives.

Ont été exclus de la sélection :

- Les documents non rédigés en anglais ou en français ;

⁷ La recherche documentaire présentée ici a servi uniquement à réaliser l'évaluation et a fait l'objet d'une analyse critique présentée dans le chapitre « Résultats de l'évaluation ». Cette recherche n'a pas servi à identifier la littérature utilisée pour rédiger le contexte, qui n'est pas systématique et ne fait pas l'objet d'une analyse critique.

- les études médico-économiques, les revues systématiques, les revues générales, les lettres éditoriales, les études non prospectives, les articles sans résultats originaux ;
- les articles hors sujet ;
- les doublons ;
- les articles hors critères d'évaluation (n'entrant pas dans les critères PICOTS définis ci-dessus), en particuliers les articles avec un effectif de patients inférieurs à 30 et les études de cas ;
- les recommandations pour la pratique clinique (RPC) ou rapports d'évaluation (HTA) dont la qualité méthodologique s'avérait clairement insuffisante c'est-à-dire : absence de description de la méthode de sélection de la littérature ou de la recherche bibliographique, absence d'éléments informatifs quant au schéma PICOT.

A l'issue de cette première sélection, 98 documents ont été retenus.

2.2.4 Sélection finale des documents analysés dans ce rapport

Une seconde sélection a été réalisée lors de la lecture des résumés et/ou de la version intégrale des documents provenant de la recherche bibliographique sur bases de données ainsi que de ceux issus des sites internet (n = 98).

La seconde étape de sélection s'appuie sur les critères généraux d'exclusion cités plus haut et, pour les études originales, sur les critères présentés au chapitre 2.1 dans un synopsis énoncé selon la structuration « PICOTS » (*Patient, Intervention, Comparator, Outcomes, Time, Study design*).

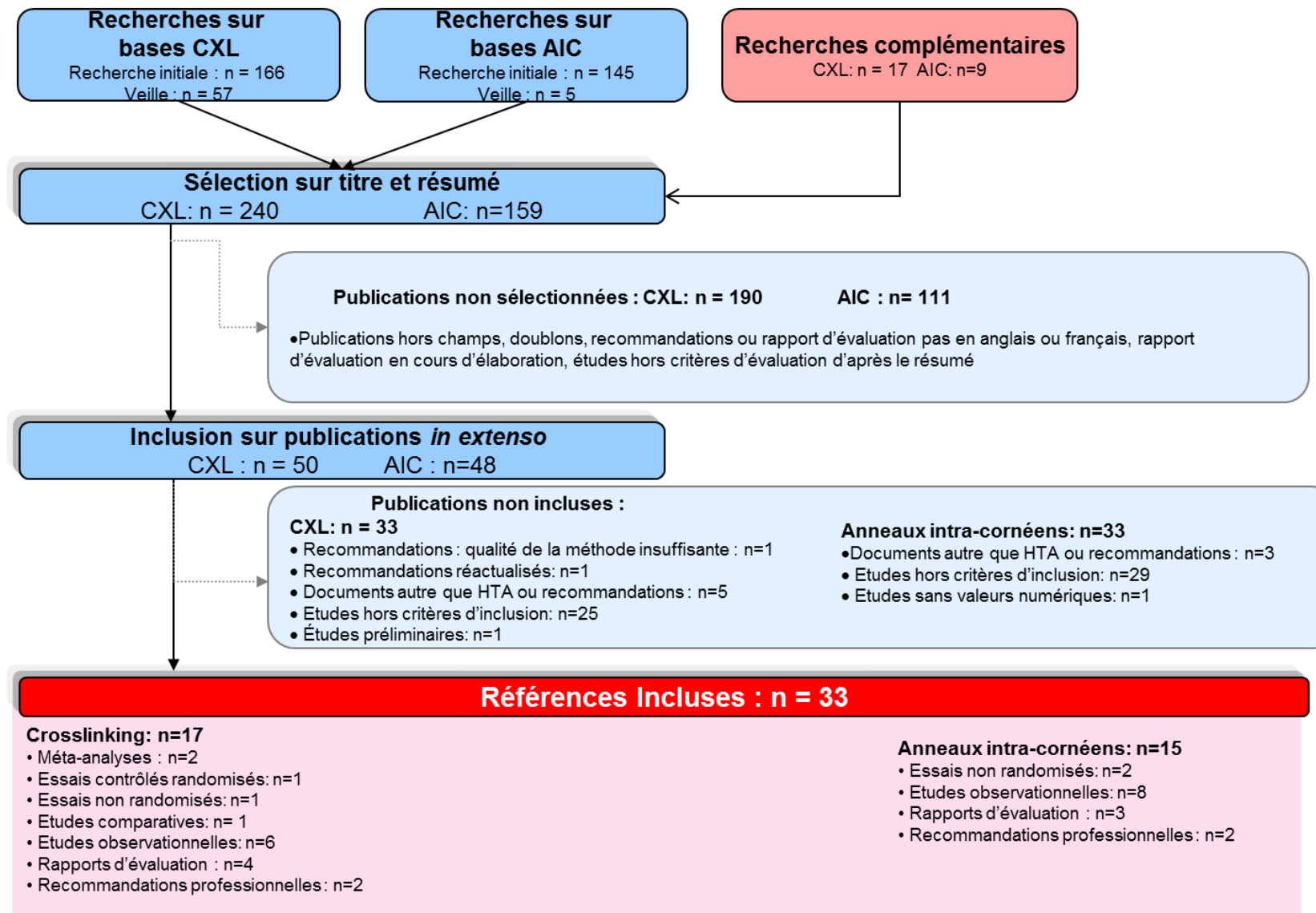
A l'issue de cette sélection, 17 documents pour le CXL et 15 documents pour la pose d'AIC ont été retenus (cf. Figure 2).

Les motifs d'exclusion des articles originaux, HTA et RPC exclus lors de cette 2^e sélection, qui ont fait l'objet d'une analyse attentive mais qui ne figureront pas dans la partie « Résultats de l'évaluation » sont présentés en Annexe 2 (Tableau 11 et Tableau 12).

2.2.5 Résumé

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.

Figure 2. Flow chart résumant le processus de sélection des références bibliographiques



2.3 Méthode d'analyse de la littérature

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une critique méthodologique. L'analyse critique s'est appuyée de deux grilles internationales systématisées : la grille AMSTAR pour les méta-analyses (cf. Annexe 6 - Tableau 31) et la grille INATHA pour les évaluations de technologie de santé (cf. Annexe 6).

2.4 Recueil du point de vue des parties prenantes

2.4.1 Organismes professionnels consultés

Les deux organismes suivants ont été consultés :

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

2.4.2 Modalités de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013⁸, dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport (proposition ou non d'inscription) et par la réalisation ou la prescription de ces actes. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁹.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés (AFO et association de patients : association kératocône) a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

Les points de vue émis par les organismes concernés sont présentés *in extenso* (cf. Annexe 7). Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.3 de ce rapport.

⁸ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences »

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>.

⁹ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

3. Résultats de l'évaluation

Dans cette partie seront présentés l'analyse critique et les résultats de chacune des techniques évaluées. Une première partie portera sur le CXL, puis la seconde sur la pose d'AIC.

3.1 Le crosslinking du collagène cornéen

Ce chapitre présente consécutivement les documents sélectionnés dans l'ordre suivant : études originales et méta-analyses, HTA, RPC. Chacun de ces groupes de documents fait l'objet d'une présentation générale, suivie d'une analyse critique et d'une exposition des résultats.

3.1.1 Etudes originales et méta-analyses

► Présentation des études sélectionnées et analyse critique

Les études sélectionnées pour l'analyse comptaient un essai contrôlé randomisé, 7 études observationnelles publiées entre 2009 et 2014 et 2 méta-analyses publiées en juillet 2014. Des études de différents designs ont été sélectionnées :

- 1 essai contrôlé randomisé (28) ;
- 1 essai ouvert prospectif non randomisé de phase II sans comparateur (29) ;
- 3 études de cohorte comparatives (30) ou non (31, 32), parmi lesquelles, une seule semble être une vraie étude de cohorte ;
- 2 séries de cas (33, 34) ;
- 2 études prospectives non randomisées prenant comme comparateur, l'œil controlatéral (35, 36).

Les objectifs, les plus souvent rencontrés dans les études, étaient l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la technique, mais également, l'influence de la localisation topographique du cône sur les résultats obtenus, l'évaluation de la stabilité et de la réponse fonctionnelle, ainsi que la recherche de facteurs prédictifs d'efficacité.

Caractéristiques des patients

Âge

La moyenne d'âge des patients inclus dans ces études se situait entre 22 et 27 ans pour les études renseignant ce paramètre. Une étude pédiatrique (29) incluait des patients entre 10 et 18 ans, et une autre étude (33) ne donnait pour unique information sur l'âge que l'exclusion de patients de moins de 18 ans. Le sex-ratio des patients inclus dans ces études était très hétérogène, variant d'un rapport 1:1 à 4:1, toujours en faveur des hommes.

Stade de la maladie et type d'ectasie des patients inclus dans les études analysées

Toutes les études incluaient des patients avec un kératocône progressif mais la définition de la progression de la maladie variait selon les études (cf. Annexe 3 - Tableau 15), ce qui a pu conduire à la sélection de patients avec des profils de sévérité de la maladie différents selon les études. Des cas d'ectasie secondaire progressive ont également été inclus dans une étude (30), ainsi que des cas de dégénérescence pellucide marginale dans une autre étude (33).

Le stade de la maladie à l'inclusion des patients n'était pas toujours indiqué et deux types de classifications ont été utilisés, celle d'Amsler-Krumeich et celle de Krumeich (cf. Annexe 3 - Tableau 15). Une étude (29) ne précisait pas la classification du stade de la maladie utilisée. Parmi les études précisant le stade de la maladie à l'inclusion, seule une étude (32) présentait des résultats sur la variation de l'acuité visuelle corrigée post/pré procédure stratifiés sur ce critère.

Restrictions appliquées aux critères de sélection

Les critères d'inclusion/d'exclusion des patients étaient plus ou moins restrictifs selon les études (cf. Annexe 3 - Tableau 14), en particuliers sur la présence d'une autre pathologie de la cornée associée. Seulement deux études (34, 35) n'excluaient pas les patientes enceintes et/ou allaitant et la moitié des études n'excluaient pas les patients présentant une infection de la cornée (29, 32-34). Trois études (31, 33, 36) ont été retenues malgré le fait qu'une absence d'antécédents de chirurgie de la cornée ne fassent pas partie des critères d'inclusion. Une étude (29) incluait des patients avec une pachymétrie inférieure à 400 μm mais les résultats de cette étude étaient stratifiés sur une pachymétrie inférieure ou supérieure à 450 μm , c'est pourquoi elle a été conservée pour analyse dans ce rapport.

Durée de suivi des patients prévue par les études et taux de perdus de vue

Durée de suivi

Le délai entre la procédure et les premiers résultats, ainsi que la durée de suivi des patients variaient selon les études :

- Pour une partie des études, le premier contrôle était fait à 6 mois ou plus tôt (29, 30, 34-36) et pour l'autre partie des études, les premiers résultats étaient mesurés à 1 an. La moitié des études avaient une durée de suivi des patients entre 1 an et 2 ans ;
- Tandis que pour les autres études, le suivi était étendu à 3 ans pour deux d'entre elles (28, 30) et à 5 ans pour une étude (34).

Taux de perdus de vue

Une étude (30) ne renseignait pas le taux de perdu de vue, deux études (29, 36) avaient un taux de perdus de vue largement supérieur à 20 %, et les autres études reportaient un taux de perdus de vue inférieur à 20 %. Seulement deux études (31, 34) reportaient un taux de perdus de vue inférieur ou égal à 5 %.

Critères de jugement

Parmi les études sélectionnées pour l'évaluation, seules deux études (28, 31) établissaient comme critères de jugement principaux la Kmax (et l'acuité visuelle corrigée par surcroît pour l'une d'entre elle (31)) ; tandis que les autres études rapportaient pour la plupart au minimum la Kmax, l'acuité visuelle corrigée et/ou non corrigée au même titre que d'autres critères parmi lesquels figuraient : la puissance cylindrique, l'équivalent sphérique, la kératométrie moyenne, la kératométrie simulée, l'épaisseur de la cornée au point le plus fin, la densité de cellules endothéliales, la pression intraoculaire, et l'aberrométrie.

Tous les articles ne précisaient pas le seuil à partir duquel étaient définies une réduction, une stabilité ou une augmentation de la kératométrie ou de l'acuité visuelle, mais il semblait admis que la stabilité est définie par une variation de ± 1 D ou ± 1 ligne d'acuité visuelle.

Intervention : caractéristiques de la procédure du CXL

La technique de CXL décrite par toutes les études était une technique de CXL-off¹⁰ standard (protocole de Dresden) ou proche du protocole standard avec une zone d'abrasion d'épithélium cornéen d'un diamètre compris entre 8 et 9 μm selon les études. De la riboflavine 0,1 % était utilisée lors de la procédure dans chaque étude, ainsi que de la riboflavine hypoosmolaire dans trois d'entre elles (32, 33, 31) uniquement pour les patients présentant une pachymétrie inférieure à 400 μm après retrait de l'épithélium. Les conditions de réalisation de la procédure étaient partiellement explicitées dans les études. Seulement 3 études (29-31) spécifiaient que l'intervention avait

¹⁰ CXL-off : technique qui consiste à retirer 7 à 9 mm d'épithélium au centre de la cornée avant d'appliquer de la riboflavine (par opposition au CXL-on pratiqué sans désépithélialisation préalable).

été réalisée en bloc opératoire (chirurgie ambulatoire). Deux autres études mentionnaient également des conditions de réalisation en bloc opératoire. Toutes les études, excepté celle de Soeters *et al.* qui ne donnait aucun renseignement sur les conditions de réalisation de la procédure, décrivaient une intervention sous anesthésie locale.

Qualité méthodologique des études

A l'exception de deux essais contrôlés ouverts prospectifs randomisés (28) ou non (29), il s'agissait d'études observationnelles prospectives (3 comparatives et 4 non comparatives).

Les études analysées présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité des définitions de progression de la maladie ;
- hétérogénéité des stades de progression de la maladie ;
- hétérogénéité des patients (ectasie I^{aire} ou II^{aire}) ;
- hétérogénéité des méthodes de mesure (arrêt port de lentilles avant mesures ou non) ;
- variabilité de la durée du suivi d'une étude à l'autre.

De plus, dans la majorité des études, il existait plusieurs biais dont :

- un risque de biais de sélection des patients ;
- un risque de biais de confusion lié à l'absence de comparateur ;
- l'absence d'aveugle ;
- l'exclusion des perdus de vue du résultat sur les critères évalués.

Pour un tiers des études (33, 35, 36), les dates d'inclusion des patients n'étaient pas indiquées par les auteurs.

Trois études (33, 35, 36) ne spécifiant pas avoir inclus leurs patients de façon consécutive étaient exposées à un fort risque de biais de sélection des patients.

Une seule étude, l'essai contrôlé randomisé de Wittig-Silva *et al.* avait pour comparateur un groupe de témoins et non l'œil controlatéral du patient. Trois autres études (30, 35, 36) avaient pour comparateur l'œil controlatéral du patient, qui, du fait du profil de progression de la maladie, ne peut pas être considéré comme un bon comparateur. Cinq autres études (29, 31-34) n'avaient pas de comparateur et ne comparaient que l'effet du traitement avant/après. L'absence de comparateur a pu entraîner un risque de biais de confusion. L'évolution naturelle de la maladie allant dans le sens d'une stabilisation spontanée ou d'une aggravation, limitait la pertinence des résultats en l'absence de groupe témoins.

Dans ces études, les mesures des critères de jugement n'ont pas été réalisées en aveugle.

Pour la majorité des études, la gestion des patients perdus de vue et/ou exclus n'était pas adéquate, exposant ces études à un biais d'attrition. En effet, une étude (30) ne renseignait pas le taux de perdus de vue et 3 autres études (29, 33, 36) ne donnaient pas les raisons de perte de vue ou d'exclusion des patients. Les raisons de perte de vue ou d'exclusion des patients étaient renseignées dans les études restantes. À l'exception d'une seule étude (28) qui prenait en compte les perdus de vue dans les analyses par remplacement des données manquantes, les études présentaient des biais méthodologiques, car les personnes perdues de vue ont été exclues des analyses. Cependant, dans l'étude de Wittig-Silva *et al.*, les yeux dans le groupe témoin montrant une progression significative après un minimum de 6 mois de suivi étaient traités par CXL et retirés de l'essai, ce qui a pu masquer la progression de la maladie dans le groupe témoin et sous-estimer l'effet du traitement. Aucune étude n'a réalisé d'analyse de sensibilité permettant de quantifier le biais d'attrition. Seule l'étude de Wisse *et al.* précisait que les patients exclus de leurs analyses car perdus de vue, ne différaient pas du reste du groupe sur les caractéristiques de base.

Les modèles d'analyses statistiques n'ont pas été ajustés sur les facteurs pronostics suspectés de réussite ou d'échec du traitement ou de la progression de la maladie tels que l'âge, le stade de la maladie, la localisation du cône, et l'atopie.

Le design (majoritairement des séries de cas et des études de cohorte comportant des biais) des études analysées et ces faiblesses méthodologiques font conclure à un faible niveau de preuve.

Concernant les deux méta-analyses

Les deux méta-analyses (37, 38) sur le crosslinking du collagène cornéen ont été publiées en juillet 2014 (cf. Annexe 3 - Tableau 16).

- La méta-analyse de Chunyu *et al.* regroupait, selon les auteurs, des études de faible qualité méthodologique comprenant à la fois des essais contrôlés randomisés [4], des études prospectives contrôlées [11] et des études rétrospectives [8], soit un total de 1 557 yeux (1 171 patients). La recherche de la littérature n'était pas exhaustive puisqu'elle n'incluait ni les études antérieures à octobre 2007, ni les études non publiées. Le risque d'un biais de publication a été recherché par l'analyse d'un *funnel plot* sur les études avec un suivi à long terme. Le type de patients inclus différait d'une étude à une autre (population, âge, stade de la maladie, mesures cliniques, période de suivi et qualité des études). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un modèle à effet aléatoire compte tenu de l'hétérogénéité des études entre elles, mais aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée, notamment par stratification/exclusion des études à plus fort risque de biais ;
- La seconde méta-analyse, de Craig *et al.* a été publiée par le York Health Economics Consortium. Elle incluait 4 essais contrôlés randomisés, 25 séries de cas prospectives, 4 séries de cas comparatives prospectives, 7 séries de cas rétrospectives et 5 séries de cas. La recherche de la littérature a été conduite rigoureusement, avec une recherche systématique de la littérature et des études non publiées, mais les études incluses, gradées par l'outil SIGN, étaient pour la majorité (39/49 études) d'un très faible niveau de preuve, les autres études n'étant que d'un niveau de preuve faible à modéré. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un modèle à effet aléatoire compte tenu de l'hétérogénéité des études entre elles, mais aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée, notamment par stratification/exclusion des études à plus fort risque de biais.

Les résultats de ces méta-analyses, basées sur des études à fort risque de biais et présentant une forte hétérogénéité entre elles, sans analyses de sensibilité, ne peuvent être considérés, avec confiance, comme une estimation exacte de l'effet réel du traitement.

Tableau 1. Présentation des études analysées portant sur le CXL

Etude	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Commentaires
Koller et al., 2009 (33)	117 yeux (99 patients)	Etude prospective (monocentrique) (pas de comparateur)	Evaluer les taux de complication et d'échec du CXL lors de la 1 ^e année post-procédure	Processus de sélection des patients pas clairement reporté (a priori, pas d'inclusion consécutive des patients) Période d'inclusion des patients non renseignée Taux de perdus de vue de 10,3 % (causes non renseignées) : risque de biais d'attrition Design de l'étude pour rechercher les facteurs de risque de l'échec du CXL (ex : âge, valeur Kmax élevée, acuité visuelle basse...) Second auteur a un conflit d'intérêt Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Caporossi et al., 2012 (29)	77 yeux (152 patients) > 450µm : 56 yeux	Essai ouvert prospectif non randomisé de phase II (monocentrique) (pas de comparateur)	Evaluer la stabilité et la réponse fonctionnelle après CXL	Taux de perdus de vue très élevé : pour l'ensemble des sujets : 39 % à 12 mois et 49 % à 36 mois : fort risque de biais d'attrition Nombre d'yeux dans les analyses à chaque temps de suivi non renseigné Résultats donnés sans les intervalles de confiance Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Viswanathan et Males, 2013 (36)	51 yeux traités (35 patients)	Etude prospective longitudinale interventionnelle (monocentrique) (comparateur : œil controlatéral)	Evaluer l'efficacité sur le long terme du CXL	Processus de sélection des patients pas clairement reporté (a priori, pas d'inclusion consécutive des patients) Période d'inclusion des patients non renseignée Comparateur : œil controlatéral, donc étude considérée comme une cohorte Pas de données précises sur les perdus de vue, il est seulement dit que tous les patients ont eu 6 mois de suivi et qu'environ 40 % des patients ont eu plus d'un an de suivi : fort risque de biais d'attrition N'évoquent pas d'éventuelles complications ou EI Mesures des critères par technicien en aveugle NR

Etude	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Commentaires
Lamy et al., 2013 (35)	68 yeux (34 patients)	Etude prospective non randomisée (monocentrique) (comparateur : œil controlatéral)	Evaluer les effets du CXL sur la sensibilité aux contrastes, l'acuité visuelle, la topographie de la cornée en investiguant s'ils sont prédictors de l'efficacité	Date de fin de recrutement des patients non renseignée Processus de sélection des patients pas clairement reporté (a priori, pas d'inclusion consécutive des patients) Comparateur : œil controlatéral, donc étude considérée comme une cohorte Restriction aux patients ne portant pas de lentilles: sélection des stades les moins avancés (pas de stade 3) Taux de perdus de vue de 13 % (pour raisons personnelles): risque de biais d'attrition Résultats présentés sans leurs intervalles de confiance Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Poli et al., 2013 (30)	78 yeux (39 patients) (55 yeux traités dont 16 patients traités pour les 2 yeux)	Cohorte prospective comparative non randomisée monocentrique (recrutement consécutif) (comparateur : œil controlatéral de 16 patients)	Evaluer l'efficacité et la tolérance du CXL du collagène cornéen après débridement de l'épithélium de la cornée dans la stabilisation des ectasies progressives de la cornée	Comparateur : œil controlatéral, donc étude considérée comme une cohorte Durée moyenne de la période « pré-thérapie » = 10,9±10,2 mois [6-36 mois] Taux de perdus de vue non renseigné Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Hashemi et al., 2013 (34)	40 yeux (32 patients)	Série de cas prospective monocentrique inclusion consécutive	Examiner les résultats à long terme du CXL et déterminer son efficacité et sa sécurité	1 sujet (2,5 %) exclu la 5 ^e année car besoin d'une pose d'AIC : faible risque de biais d'attrition Sujet exclu pas comptabilisé dans les pertes d'acuité visuelle Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Wisse et al., 2013 (31)	102 yeux (79 patients)	Etude de cohorte prospective monocentrique (recrutement consécutif) (pas de comparateur)	Recherche de facteurs pronostiques de la prédiction de l'acuité visuelle et de la kératométrie 1 an après CXL dans le traitement du kératocône	Nombre de sujets traités par riboflavine hypoosmolaire non renseigné Perdus de vue ne différent pas du reste du groupe sur les caractéristiques de base Peu de perdus de vue (5 %) donc faible risque de biais d'attrition Résultats sans intervalles de confiance Mesures des critères par technicien en aveugle NR

Etude	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Commentaires
Soeters et al., 2014 (32)	119 yeux (95 patients)	Etude de cohorte incluant des patients consécutifs ayant eu un CXL dans un CHU (monocentrique)	Evaluer l'efficacité du CXL dans différents groupes d'âge et investiguer l'influence de la localisation topographique du cône sur les résultats du CXL	Caractère prospectif de l'étude non précisé Taux de perdus de vue de 6,7 % (causes renseignées) : risque de biais d'attrition Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Wittig-Silva et al., 2014 (28)	100 yeux (46 yeux traités et 48 yeux témoins)	ECR ouvert prospectif (monocentrique) (comparateur : groupe témoin)	Evaluer l'efficacité et la sécurité du CXL dans le traitement du kératocône progressif (reporter les résultats cliniques, topographiques et réfractifs 3 ans après CXL)	Essai ouvert Pas de traitement fictif pour groupe contrôle Dans groupe témoins: CXL pour yeux avec progression significative après min 6 mois : retirés de l'essai : peut masquer progression dans le groupe témoin et sous-estimer l'effet du traitement Taux de perdus de vue et exclus à 1 an : 13 % (CXL : 8 % et témoins : 18 %) et à 36 mois 32 %: (CXL : 18 % et témoins : 46 %) Flow chart renseignant les exclus et perdus de vus Précaution vis-à-vis du risque de biais d'attrition : méthode statistique: remplacement des valeurs manquantes (26 yeux) par valeurs de dernière visite Mesures des critères par technicien en aveugle NR

► Résultats

Résultats d'efficacité

Kératométrie maximale

• Résultats

L'effet attendu est une baisse du Kmax. Une diminution de plus de 1D du Kmax correspond à une amélioration cliniquement pertinente pour le patient.

Les valeurs du Kmax préopératoires étaient comprises entre 48,95D et 60,1D pour 8 des 9 études, l'étude de Koller *et al.* ne renseignant pas cette valeur (cf. Annexe 3 - Tableau 18).

La variation de la kératométrie à 6 mois n'était pas renseignée pour 4 études (28, 31-33), ou mal renseignée pour 3 autres études (29, 34, 35) dans lesquelles était observée une diminution du Kmax mais sans précision de sa significativité ou non. De plus, parmi ces études, 3 études (29, 31, 35) présentaient des résultats sans renseigner l'intervalle de confiance. Une étude (30) reportait une diminution non significative du Kmax et seulement une étude (36) observait une diminution significative de la kératométrie à 6 mois de 1,1D.

A 1 an, seule une étude (30) ne renseignait pas la valeur de la variation du Kmax, tandis que tous les résultats des autres études allaient dans le sens d'une diminution significative du Kmax ou d'une stabilisation de sa valeur. En effet, 5 études (28, 29, 31, 35, 36) montraient une diminution significative du Kmax comprise entre -0,43D et -1,3D, et une étude (34) rapportait une diminution non significative du Kmax. Parmi ces études, l'essai contrôlé randomisé de Wittig *et al.* montrait une augmentation significative du Kmax à 1 an et 3 ans de suivi dans le groupe témoin avec une différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin. Deux autres études (32, 33) ne rapportaient pas les deltas de la variation du Kmax mais une des études (33) indiquait que 55,2 % des sujets avaient un Kmax stable à 1 an et 7,6 %, une diminution du Kmax >1D. La seconde étude (32) montrait une stabilité ou une diminution du Kmax comprise entre 84 % et 93 % selon la classe d'âge (diminution du Kmax >1D pour 43 % à 52 % des sujets).

Six études ont suivi leurs patients au-delà de 1 an, et ont observé une amélioration de la kératométrie maximale significative ou non. En effet, une diminution significative du Kmax comprise entre -0,76 D et -1,11D était reportée dans 4 études (28, 29, 35, 36) avec des temps de suivi allant de 14,38±9,36 mois à 3 ans, et deux autres études (30, 34) observaient à 3 et 5 ans, une diminution non significative du Kmax.

Les résultats de la méta-analyse de Chunyu *et al.* allaient également dans le sens d'une diminution significative du Kmax à partir de 1 an (-0,15 D [0,02-0,28]) (cf. Annexe 3 - Tableau 16). A 18 mois de suivi, la variation du Kmax était légèrement supérieure (-0,25 D [0,06-0,45]). Contrairement à la méta-analyse de Chunyu *et al.*, celle de Craig *et al.* montrait une diminution du Kmax dès 6 mois de suivi (-0,8 D [-1,06-0,55]). A 1 an et 2 ans de suivi, la diminution significative du Kmax était maintenue avec des valeurs de -1,03 D [-1,34- ; -0,71] et de -0,99 D [-1,53 ; -0,46] respectivement.

• Taux d'échec

L'expression des résultats dans 4 études (29, 30, 34, 36) n'a pas permis de déterminer le pourcentage d'échec.

La définition du taux d'échec était très variable dans les études. Pour certains auteurs {Soeters, 2014#172} {Wisse, 2014#148} une augmentation de plus de 1D correspondait à une progression de la maladie, pour d'autres {Koller, 2009#129} {Lamy, 2013#135} l'échec du traitement ou la progression de la maladie correspondait à une augmentation de 1D ou plus.

En considérant que l'échec de la procédure correspond à une augmentation de la kératométrie maximale de plus de 1D, 4 études (28, 31, 32, 35) montraient un taux d'échec compris entre 0 % et 11,5 %. Les taux d'échec de ces études recalculés, à partir des données disponibles dans ces

études, en appliquant un scénario défavorable aux données manquantes resituaient ces taux d'échec entre 10 % et 16,7 %.

► Acuité visuelle corrigée

• Résultats

L'effet attendu est une stabilité ou éventuellement une amélioration de l'acuité visuelle. La stabilité est définie par une variation de ± 1 ligne de l'acuité visuelle.

Toutes les études ayant mesuré l'acuité visuelle corrigée des patients lors du suivi ont montré une amélioration significative de ce critère exprimé en logMAR ou en lignes de Snellen (cf. Annexe 3 - Tableau 19).

Une seule étude (33) ne renseignait pas la mesure de l'acuité visuelle corrigée lors du suivi. Les résultats de deux études dont le suivi s'arrêtait à 1 an montraient une diminution de 0,13 logMAR mais sans estimation de l'intervalle de confiance pour une étude (31) et pour la seconde étude (32) une diminution comprise entre 0,08 et 0,22 logMAR selon la classe d'âge avec une augmentation de 2 lignes d'acuité visuelle ou plus pour 33 % des patients.

Les six autres études, pour lesquelles le temps de suivi allait au-delà de 1 an, montraient une amélioration significative de la vision à la dernière date de suivi (14,38 $\pm$ 9,36 mois à 5 ans) comprise entre -0,05 logMAR et -0,23 logMAR. Dans une étude (29), ce gain était de 0,9 lignes de Snellen à 3 ans pour des yeux avec une pachymétrie supérieure ou égale à 450 μ m.

Seulement la moitié de ces études (28, 34, 35) avaient un taux de perdus de vue inférieur à 20 % et observaient une moindre amélioration de l'acuité visuelle corrigée, comprise entre -0,09 et -0,16 logMAR comparé aux études avec un très fort taux (environ 40 %) de perdus de vue (29, 36) ou ne renseignant pas le nombre de perdus de vue (30).

Le seul essai contrôlé randomisé (28), ne montrait pas de différence significative pour les valeurs de l'acuité visuelle corrigée entre le groupe traité et le groupe contrôle à l'inclusion et jusqu'à la dernière date de suivi ; mais l'effet du traitement a pu être sous-estimé par le retrait du groupe témoin « des yeux » avec une progression significative après 6 mois minimum, ce qui a pu masquer la progression de la maladie dans le groupe témoin.

Les résultats des deux méta-analyses analysées (37, 38) montraient une amélioration significative de l'acuité visuelle corrigée aux différents temps de suivi (cf. Annexe 3 - Tableau 16). La diminution de l'acuité visuelle corrigée exprimée en logMAR était plus importante dans la méta-analyse de Chunyu *et al.* (37) que dans celle de Craig *et al.* (38), avec une diminution maximale à 1 an de 0,81 [0,43 -1,18] et moindre à 18 mois de suivi (0,37 [0,15-0,58]). La diminution de l'acuité visuelle corrigée dans la méta-analyse de Craig *et al.* était stable au cours de la période de suivi, avec une diminution de 0,8 [0,05-0,11] à 6 mois et de 0,10 [0,05-0,15] à 2 ans.

• Taux d'échec

Seulement 3 études (32-34) ont mentionné le pourcentage de patients ayant perdu des lignes d'acuité visuelle à la fin du suivi.

A 1 an de suivi, 2,9 % [0,6 %-8,5 %] des patients de l'étude de Koller *et al.* avaient perdu 2 lignes d'acuité visuelle et 3 % à 7 % des patients, dans l'étude de Soeters *et al.*, avaient perdu 2 lignes ou plus d'acuité visuelle selon la tranche d'âge (< 18ans ; 18-26 ans ; > 26 ans).

A 5 ans de suivi, l'étude d'Hashemi *et al.* reportait une perte de 1 à 2 lignes d'acuité visuelle chez 10,4 % des patients et une perte de 3 à 5 lignes pour 7,5 % des patients. Pour ces études, les taux de perdus de vue étaient situés entre 2,5 % et 10,3 %, une probable sous-estimation de ces taux d'échec a donc pu avoir lieu mais d'amplitude modérée.

► Acuité visuelle non corrigée

• Résultats

Lors du suivi des patients, seulement 5 études (28-30, 32, 34) ont mesuré l'acuité visuelle non corrigée (cf. Annexe 3 - Tableau 19).

Les résultats de ces études montraient une amélioration significative ou non de l'acuité visuelle non corrigée.

Une diminution significative de 0,18 logMAR à 1 an n'était observée que pour les patients de moins de 18 ans dans l'étude de Soeters *et al.* L'étude de Poli *et al.* montrait une diminution significative de 0,21 logMAR à 1 an, maintenue à 3 ans de suivi dans le sous-groupe restreint aux cas de kératocône progressif mais le taux de perdus de vue dans cette étude n'était pas renseigné.

L'étude de Caporossi *et al.* observait un gain significatif à 1 an et 5 ans de 0,22 et 0,18 lignes de Snellen respectivement chez des patients avec une pachymétrie de la cornée supérieure ou égale à 450 µm. Cependant, les taux de perdus de vue dans cette étude étaient largement supérieurs à 20 % (39 % à 12 mois et 44 % à 36 mois).

Le seul essai contrôlé randomisé de Wittig-Silva *et al.*, montrait une diminution significative de l'acuité visuelle non corrigée à 1 et 3 ans de 0,14±0,05 et 0,15±0,06 logMAR respectivement. Une baisse significative de l'acuité visuelle non corrigée était observée chez les témoins à 1 an et 3 ans malgré l'exclusion des témoins présentant des signes de progression de la maladie à 6 mois minimum et la différence observée sur ce critère entre le groupe d'yeux traités et le groupe témoin était significative à 1 an et 3 ans de suivi.

A 5 ans de suivi, une étude (34) montrait une amélioration non significative de l'acuité visuelle corrigée (-0,02 logMAR) avec une stabilité ou une augmentation de l'acuité visuelle pour 84,5 % des patients.

Les résultats de la méta-analyse de Craig *et al.* montraient une amélioration de l'acuité visuelle non corrigée significative et stable lors du suivi avec une diminution de 0,15 [0,08-0,23] logMAR à 6 mois et du même ordre de grandeur à 2 ans (0,16 [0,12-0,21] logMAR) (cf. Annexe 3 - Tableau 16). Dans la méta-analyse de Chunyu *et al.*, une diminution significative de l'acuité visuelle non corrigée était observée à 6 mois (-0,49 logMAR [-0,80 ; -0,18]) et maintenue à 1 an mais non retrouvée à 18 mois (-0,19 logMAR [-0,45 ; -0,7], p=0,15).

Résultats sur la sécurité

Données de sécurité issues des études sources

L'évaluation de la sécurité du CXL du collagène cornéen était énoncée dans les objectifs de l'étude dans 4 études (28, 30, 33, 34) (cf. Tableau 2).

Les principaux événements indésirables et/ou complications reportés dans les études analysées correspondaient à des cas d'infections, d'infiltrats, d'œdèmes cornéens, de cicatrices cornéennes et de hazes cornéens (cf. Tableau 2).

Deux études (34, 36) ne discutaient pas la présence ou non de complications ou d'événements indésirables liés à la procédure.

Les 7 autres études ayant déclaré la nature et la fréquence des effets indésirables survenant en post-procédure ne précisaient pas les modalités de recueil et d'analyse de ces événements. Certaines études ont de plus, un taux très élevé de perdus de vue ce qui pourrait avoir conduit à un risque de sous-déclaration de ces événements.

• Infections

Des cas d'infections étaient reportés dans 3 études (28, 30, 32) avec des fréquences d'apparition faibles, comprises entre 1 % et 3,6 % (1 à 2 cas par étude). Un œil était atteint de kératite rosacée

pendant toute la période de suivi (3 ans) (28), tandis que les 3 autres patients avaient présenté une évolution favorable de l'infection.

Deux études (29, 31) mentionnaient l'absence d'infections parmi les complications reportées dans leur étude.

- Infiltrats

Trois études (28, 32, 33) ont mentionné la présence d'infiltrats post-opératoires avec des fréquences d'apparition comprises entre 1,8 % et 7,6 %. La plupart des infiltrats se sont résorbés sous traitement.

La présence d'une opacité résiduelle mais sans impact négatif sur l'acuité visuelle était reportée chez un patient dans l'étude de Soeters *et al.*, et dans l'étude de Wittig-Silva *et al.*. Dans ce dernier cas, l'infiltrat était associé à un léger œdème lié à une reprise prématurée (à J 3) du port de lentilles de contact rigide et le patient a présenté à 1 an une légère cicatrice cornéenne, avec une MAVC stable de 0,00 logMAR.

- Œdèmes cornéens

Seulement deux études rapportaient des cas d'œdèmes cornéens post-opératoires. Un cas d'œdème cornéen associé à un infiltrat dans l'étude de Wittig-Silva *et al.* était reporté dans le paragraphe précédent. L'étude de Caporossi *et al.* rapportait un taux d'œdème cornéen chez 55 % des patients mais de nature transitoire (traitement de 4 à 6 semaines).

- Cicatrices cornéennes

Les fréquences d'apparition de cicatrices cornéennes étaient faibles parmi les études analysées. En effet, l'apparition de cicatrices cornéennes n'était reportée que dans deux études.

Un cas précédemment cité était reporté dans l'étude de Wittig-Silva *et al.*, et l'étude de Koller *et al.* reportait une fréquence de cicatrices du stroma de 2,9 % avec une augmentation significative de l'acuité visuelle non corrigée.

- Hazes cornéens ou opacités cornéennes

La survenue de hazes cornéens suite à la procédure était la complication la plus fréquemment reportée parmi ces études mais était dans la majorité des cas transitoire. Les fréquences reportées étaient très hétérogènes selon les études (28, 29, 31, 32, 35). Ces 5 études rapportaient des résultats s'étendant d'environ 2 % à la totalité des patients. La présence de ces hazes persistait pour 1,8 % à 9,8 % des yeux traités dans trois études mais sans influence négative sur la vision dans 2 études (29, 32) et une étude (31) reportait pour 3,1 % des yeux, la persistance d'un léger haze à 1 an sans en préciser l'impact sur la vision.

Données de sécurité issues des deux méta-analyses :

Les données sur la sécurité de la procédure étaient partiellement rapportées dans la méta-analyse de Chunyu *et al.* publiée en juillet 2014 (cf. Annexe 3 - Tableau 16). Le RR de haze cornéen après la procédure était estimé par les auteurs à 0,14 [0,03-0,6] ($p=0,008$, 6 essais : $n=359$). Ce résultat n'était pas explicité.

Dans la méta-analyse de Craig *et al.* publiée en juillet 2014, les complications reportées à partir de 49 études d'efficacité et 26 études de sécurité étaient bien détaillées (cf. Annexe 3 - Tableau 16). Elle faisait état de 40 complications sévères (39 patients) et d'autres complications ou effets indésirables mineurs pas toujours quantifiés mais, pour la plupart, résolutifs en quelques semaines (cf. Annexe 3 - Tableau 16). Le devenir du patient n'était pas renseigné pour 7 cas sur 40. La plupart des cas avaient une évolution favorable hormis 6 cas d'œdèmes cornéens non résolus, dont un cas avec une très faible acuité visuelle et 3 cas (1 ayant présenté une infection et 2 cas, une kératite stérile) avec une perte d'acuité visuelle d'amplitude non précisée.

Tableau 2. Présentation des complications et événements indésirables rapportés dans les études analysées : CXL

Etude	Effectif	Sécurité = objectif	Mode de recueil des EI	Complications et événements indésirables
Koller et al., 2009 (33)	117 yeux (99 patients)	Oui	A chaque visite, gradation haze stroma antérieur Taux de complication = % d'yeux avec perte ≥ 2 lignes à 1 an Taux d'échec = % d'yeux avec $\nearrow$ Kmax $>1D$ à 1 an	3 yeux (2,9 % [0,6 %-8,5 %] avec perte ≥ 2 lignes d'acuité visuelle corrigée à 12 mois Infiltrats stériles : 7,6 % (résolus sous traitement en 1 mois et sans perte significative d'acuité visuelle corrigée) Cicatrices stroma : 2,9 % ($\nearrow$ S acuité visuelle non corrigée et pas de perte significative d'acuité visuelle corrigée)
Caporossi et al., 2012 (29)	77 yeux (152 patients) > 450 μ m : 56 yeux	Non	NR	Pour les 2 groupes : - pas d'infections ou cicatrices - œdème cornéen transitoire (4 à 6 semaines) : 55 % des patients - haze léger à modéré : 9,8 % des patients, sans influence négative sur la vision
Viswanathan et Males, 2013 (36)	51 yeux traités (35 patients)	Non	NR	Non renseigné (n'évoquent pas d'éventuelles complications/EI)
Lamy et al., 2013 (35)	68 yeux (34 patients)	Non	NR	Quelques hazes cornéens temporaires, pas d'effets indésirables sévères
Poli et al., 2013 (30)	78 yeux (39 patients) (55 yeux traités dont 16 patients traités pour les 2 yeux)	Oui	Evaluation toxicité maculaire tout au long de la période de suivi	2 cas (3,6 %) de micro-abcès périphériques résolus sous antibiotiques locaux Pas de toxicité maculaire Pas de variation avant/après traitement du nombre de cellules endothéliales
Hashemi et al., 2013 (34)	40 yeux (32 patients)	Oui	NR	Complications ou EI non renseignés 1 sujet exclu la 5 ^{ème} année car besoin d'une pose d'AIC
Wisse et al., 2014 (31)	102 yeux (79 patients)	Non	NR	1 mois après traitement : léger haze post opératoire pour 22 yeux (22,9 %) : pas résolu pour 3 yeux (3,1 %) à 1 an (léger haze persistant) Pas de kératite infectieuse
Soeters et al., 2014 (32)	119 yeux (95 patients)	Non	NR	Infiltrat stérile 1 semaine postopératoire : 2 yeux (1,8 %) (1 œil : $\nearrow$ AVC à 1 an et opacités blanches moins denses ; 1 œil : AVC stable et cornée claire à 1 an)

Etude	Effectif	Sécurité = objectif	Mode de recueil des EI	Complications et événements indésirables
				Kératite à herpès simplex : 1 semaine postopératoire (œil gauche) puis 2 mois post-opératoire (œil droit) : 1 adolescent (1 %) (AVC stable à 1 an) Haze du stroma profond : 2 yeux (1,8 %) (maintien ou ↗AVC à 1 an)
Wittig-Silva et al., 2014 (28)	100 yeux (46 yeux traités et 48 yeux témoins)	Oui	NR	Groupe CXL : à 36 mois : ↗ 4.1D pour 1 œil (2,2 %) avec kératite rosacée pendant la période de suivi Léger degré de haze chez tous les patients, résolus au cours du temps 2 cas (4,3 %) : - un œdème diffus de la cornée léger et un petit infiltrat paracentral à 1 semaine (lié à reprise prématurée des lentilles de contact rigide (J 3)), à 12 mois seulement une faible cicatrice cornéenne avec MAVC stable à 0,00 logMAR - des infiltrats subépithéliaux et inflammation de la chambre antérieure 2 j après traitement chez un patient avec antécédent d'atopie sévère, signes cliniques résolus à 3 mois

NR : non renseigné

3.1.2 Analyse des HTA (Health Technology Assessment)

► Panorama des travaux

Les quatre travaux d'HTA sélectionnés (14, 39-41) avaient comme objectif commun l'évaluation de l'efficacité du CXL dans le traitement du kératocône ou des maladies d'amincissement de la cornée (kératocône, ectasie post-LASIK, DMP). Le détail des données des revues de la littérature systématiques (14, 39, 40) ou non (41) de ces HTA est en annexe 3 (cf. Tableau 20). Aucune de ces HTA n'a défini de critère de jugement principal. Deux HTA (14, 40) ne présentaient pas de structuration méthodologique faisant appel au formalisme PICO.

Concernant les critères de sélection des études incluses, le caractère progressif de la maladie, une pachymétrie de la cornée $\geq 400\mu\text{m}$, ainsi qu'un temps de suivi minimum des patients n'ont été pris en compte dans aucune de ces HTA.

Le choix des comparateurs était aussi discutable. L'œil controlatéral dans deux HTA (14, 40) et une autre intervention chirurgicale dans les deux autres HTA (39, 41) étaient considérés comme étant un comparateur.

Les taux d'échec de la procédure et les complications rencontrées dans les études analysées n'étaient pas rapportés dans trois HTA (39-41). Une HTA (41) ne faisait pas appel à un avis d'experts mais dans les trois autres HTA les avis d'experts n'étaient pas rapportés explicitement.

► HTA de l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC), 2011, Canada, (14)

Présentation de l'HTA

L'objectif de cette HTA publiée en 2011 était de déterminer le rôle du CXL dans la prise en charge des maladies d'amincissement de la cornée, ainsi que l'efficacité et la sécurité de la technique. Le nombre d'études sélectionnées pour évaluer l'efficacité du CXL chez les patients atteints de kératocône était de 13 (1 ECR, 12 cohortes avant/après (6 longitudinales, 5 comparatives (patients non traités) et 1 comparative (groupe témoin)). Quatre études de cohorte longitudinale avant/après ont également été sélectionnées pour les ectasies post-LASIK. Davantage d'études ont été retenues pour évaluer la sécurité de la technique : 18 séries de cas et 14 rapports de cas sur les complications. La qualité méthodologique des études a été évaluée par les auteurs par la méthode GRADE.

Qualité méthodologique

Selon les auteurs, la qualité méthodologique des études sélectionnées pour évaluer l'efficacité (topographie de la cornée et acuité visuelle) et la sécurité du CXL était modérée (méthode GRADE (cf. Annexe 6)). La durée de suivi dans les études longitudinales était insuffisante pour évaluer la durabilité de l'effet du CXL ou son impact à long terme pour retarder ou différer le besoin d'une greffe de cornée. Quelques items de la grille INAHTA étaient partiellement remplis (cf. Annexe 3 - Tableau 21), dont sur le plan méthodologique, les informations sur le choix des éléments d'évaluation et sur l'interprétation des données recueillies.

Résultats et conclusions

Les résultats de 7 études de cohorte longitudinale pré/post et un essai contrôlé randomisé montraient une diminution significative (6 études sur 7) du Kmax comprise entre $-0,29 \pm 2,05\text{D}$ et $-6,16\text{D}$. De plus, pour les patients des 2 autres bras (non traité et traitement fictif) de l'essai contrôlé randomisé, les mesures du Kmax avant/après montraient une stabilité ou une augmentation non significative. Dans 5 études, étaient observées une diminution du Kmax de 1D et plus pour entre 35 % et 56 % des patients, une diminution de 2D et plus pour 35 % à 45 % des patients et une stabilité pour 30 % à 55 % des patients.

Les auteurs concluaient que « le CXL du collagène cornéen stabilise effectivement les maladies d'amincissement de la cornée telles que le kératocône, et dans certains cas fait reculer la progression de la maladie (mesurée par des mesures topographiques et réfractives). Cependant, l'information sur la durabilité du CXL est limitée et il est par conséquent incertain si le CXL est un traitement temporaire ou permanent. Actuellement, le CXL est le seul traitement visant à stabiliser la progression de la maladie sous-jacente et fournit donc une alternative utile à la greffe de cornée pour les patients atteints de maladies d'amincissement de la cornée progressives... Bien qu'il y ait un risque potentiel d'effets secondaires sévères avec le CXL, peu de complications ont été reportées dans la littérature. Ces complications reportées ont tenté d'être liées aux effets secondaires des réactions photochimiques induites par le processus du CXL, et ces effets étaient généralement réversibles. Cependant pour assurer la sécurité et l'efficacité du CXL, une adhérence stricte aux protocoles de la procédure standardisée du CXL est essentielle ».

► Les travaux du Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum), 2011, Suède, (39)

Présentation de l'HTA

Cette HTA a été publiée en 2011 par une agence d'évaluation suédoise et avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du CXL pour stabiliser la cornée chez les patients atteints de kératocône et pour prévenir le besoin d'une greffe de cornée. Deux essais contrôlés randomisés et 5 essais contrôlés non randomisés ont été sélectionnés pour les analyses. La qualité méthodologique des études a été évaluée par les auteurs à l'aide de la méthode GRADE.

Qualité méthodologique

D'après les auteurs, la qualité méthodologique des études évaluant les critères de mesures de courbure de la cornée, d'AVC et d'AVNC est très faible. Plusieurs items de la grille d'évaluation INATHA ne sont pas remplis (cf. Annexe 3 - Tableau 21). En effet, un tableau présentait le niveau de cotation (par la méthode GRADE (cf. Annexe 6)) des études par critères de jugement mais les limites méthodologiques de chacune des études n'ont pas été renseignées. Les résultats des études n'ont pas été discutés, seul le niveau de preuve est énoncé sans explications. Les auteurs mentionnent en conclusion que l'association de la technique à une faible fréquence de complications sans bien même avoir rapporté les complications rencontrées dans les études analysées.

Résultats et conclusions

D'après les résultats des études présentés dans un tableau, la variation du Kmax pré/post-opératoire montrait une diminution de -1,7 à -1,5D d'après les données de 6 études. L'AVC et l'AVNC étaient légèrement améliorées sur la base de 6 et 4 études respectivement.

Les auteurs concluaient que « le CXL de la cornée est simple, plutôt peu onéreux et associé avec un très faible taux de complications qui ne sont pas graves. Le niveau de preuve du potentiel bénéfice du CXL pour stabiliser un kératocône progressif est vraiment faible (GRADE). Il n'y a pas de documentation si le CXL pourrait prévenir le besoin d'une greffe de cornée future ».

► Les travaux de l'Université de Calgary, 2012, Canada, (40)

Présentation de l'HTA

Une seconde HTA a été publiée au Canada en 2012 par un autre organisme. L'objectif était d'évaluer la sécurité, l'efficacité clinique, l'impact social et la valeur économique du CXL pour la

prise en charge des maladies d'amincissement de la cornée. Pour cela, 2 essais contrôlés randomisés et 34 études de cohorte ont été sélectionnés et une méta-analyse a été réalisée. Les auteurs ont analysé la qualité méthodologique des études à l'aide de deux échelles, celle de JADAD (cf. Annexe 6) pour les essais contrôlés randomisés et celle de Newcastle-Ottawa (cf. Annexe 6) pour les études de cohorte.

Qualité méthodologique

Selon les auteurs, les 2 essais contrôlés randomisés sélectionnés étaient de qualité méthodologique modérée (score de 3/5) et les études de cohorte étaient de qualité modérée à bonne (score entre 6 et 9/9). Cette HTA ne remplissait pas quelques items de la grille IHNATA (cf. Annexe 3 - Tableau 21) (absence de validation externe du rapport, absence de cordonnées, pas de suggestions d'actions complémentaires) cependant la qualité méthodologique des études a été évaluée de façon claire, les résultats sont bien présentés et la conclusion est en accord avec l'analyse (excepté le paragraphe sur les complications).

Résultats et conclusions

Les résultats présentés sont nombreux car la méta-analyse a été stratifiée sur des périodes de temps de suivi et sur la pathologie. Les résultats pour les patients atteints de kératocône montraient une amélioration significative du Kmax à différents temps de suivi (de 6 à 72 mois). Les résultats d'AVC et d'AVNC montraient également une amélioration presque toujours significative de la vision à différents temps de suivi.

Les auteurs concluaient que « la méta-analyse montre une stabilisation de la cornée par CXL. Chez les patients kératocôniques, le traitement par CXL a montré une amélioration significative de tous les critères considérés excepté la pachymétrie. Les études incluant des patients atteints d'ectasie de la cornée montraient dans l'ensemble une moindre amélioration de la plupart des critères mesurés mais montraient toujours une amélioration significative de la MAVC, de l'AVNC et de la pachymétrie. Les deux essais contrôlés randomisés rapportaient que le CXL résulte en une stabilisation de l'amincissement de la cornée... Il y a un certain nombre de lacunes dans la littérature qui limitent ce rapport. A ce jour, les effets à long terme du CXL ne sont pas connus... Il n'y a pas de données si la technique pourrait remplacer ou retarder la greffe de cornée... Il y a aussi un manque d'essais contrôlés randomisés et d'études de cohorte de bonne qualité... Dans l'ensemble le CXL semble efficace et sûr. Cependant, les résultats à long terme de cette procédure ne sont pas connus ».

► Les travaux du Canadian Agency for Drugs and technologies in Health (CADTH), 2013, Canada, (41)

Présentation de l'HTA

Cette HTA était répartie en plusieurs documents publiés entre 2010 et 2014 (42, 43) (44) dont le plus pertinent était celui de 2013 analysant de manière synthétique les données d'une HTA, de 5 études de cohorte et d'une étude cas-témoin. La qualité méthodologique a été évaluée par les auteurs à l'aide des grilles AMSTAR pour l'HTA et SIGN 50 pour les essais contrôlés non randomisés (cf. Annexe 6).

Qualité méthodologique

La qualité des données a été jugée bonne pour l'HTA et faible pour les essais contrôlés non randomisés. Bien que cette HTA soit synthétique, d'après la grille d'évaluation INATHA (cf. Annexe 3 - Tableau 21), elle remplit bien les critères méthodologiques concernant la présentation des résultats, la critique des études et leur concordance avec la conclusion mais plusieurs items ne sont

pas remplis, notamment les conflits d'intérêts n'étaient pas renseignés et le contexte de l'évaluation. La description de la technique était succincte.

Résultats et conclusions

Une amélioration significative du Kmax pour les patients kératocôniques était reportée dans 5 études et une étude n'observait pas de changement. Il en était de même pour les résultats d'acuité visuelle corrigée, tandis que pour l'acuité visuelle non corrigée, 3 études montraient une amélioration significative. Les publications antérieures ne présentaient pas de résultats mais concluaient en 2010 que « le CXL est un traitement efficace » et en 2012, à « une amélioration ou une stabilité du kératocône après traitement par CXL ».

Les auteurs concluaient que « les résultats de cette revue suggèrent que la procédure du CXL améliore les scores d'acuité visuelle et prévient la progression du kératocône sur une période de suivi de 48 mois. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en considération des importantes limitations des preuves telles que la faible qualité méthodologique... Par conséquent, des essais cliniques... mieux conçus sont nécessaires pour déterminer l'efficacité clinique... ».

3.1.3 Recommandations

Pour rappel, deux recommandations pour la pratique ont été retenues dans cette évaluation.

- L'OHTAC présente en conclusion deux points de recommandation (45), dont seul le premier est en relation avec le présent rapport (le second évoquant la combinaison des deux techniques). Il est énoncé selon les termes suivants : « le CXL est recommandé pour les patients souffrant de maladies d'amincissement de la cornée progressives par nature telles que le kératocône, sur la base de preuves de qualité modérée selon lesquelles cette technique stabilise efficacement le processus de progression sous-jacent » ;
- En 2013, le NICE a publié une recommandation basée sur la revue systématique avec méta-analyse de la même agence d'évaluation (46) et concluait que :
 - « La preuve actuelle de la sécurité et de l'efficacité du CXL épithélial-off pour le kératocône et l'ectasie de la cornée est adéquate en terme de qualité et de quantité. Par conséquent, cette procédure peut être utilisée « à condition de respecter les processus en vigueur de gestion des risques, le consentement et l'audit » ;
 - La preuve actuelle de la sécurité et de l'efficacité du CXL épithélial-on (transépithélial) pour le kératocône et l'ectasie de la cornée est inadéquate en terme de qualité et de quantité. Par conséquent, cette procédure devrait seulement être utilisée « à condition de respecter les processus en vigueur de gestion des risques, le consentement et l'audit ou la recherche. »

3.1.4 Conclusion de l'analyse de la littérature portant sur le CXL

► Une faible qualité globale de la littérature

Les études

Les données cliniques d'efficacité et de sécurité du crosslinking du collagène cornéen étaient issues en majorité d'études de faible niveau de preuve.

Il s'agissait d'études prospectives monocentriques pour la plupart sans comparateur ou avec un comparateur inadéquat excepté pour le seul essai contrôlé randomisé analysé (le comparateur était un groupe de témoins). La pathologie, les profils de progression de la maladie, les stades de la maladie à l'inclusion et les temps de suivi des patients différaient selon les études. Les mesures des critères de jugement n'ont pas été réalisées en aveugle et les perdus de vue n'ont pas été pris en compte dans les analyses excepté dans l'essai contrôlé randomisé (28).

La qualité méthodologique des deux méta-analyses incluses était aussi critiquable. En effet, les études analysées étaient également pour la plupart de faible niveau de preuve, et/ou de faible effectif et présentaient les mêmes biais. Compte-tenu de l'hétérogénéité des études incluses entre elles, un modèle à effet aléatoire, adapté aux données, a été utilisé mais l'absence d'analyses de sensibilité limitait la qualité méthodologique de ces méta-analyses.

Les données de sécurité issues de ces études n'ont pas été rapportées de manière systématique dans chacune des études. La définition des complications et leur mode de recueil étaient rarement explicités dans les études. Des plus, certaines études reportaient un très fort taux de perdus de vue.

Les données d'efficacité provenaient en majorité d'études non comparatives ce qui limitait la pertinence des résultats d'efficacité du traitement. A l'inverse, les complications et événements indésirables ont probablement été sous-déclarés.

Cette évaluation met par ailleurs en évidence :

- le faible nombre de cas d'ectasie secondaire (ectasie post-LASIK) ou de DMP dans les études analysées, la majorité des cas inclus étant des patients atteints de kératocône ;
- le manque de données chez l'enfant atteint de kératocône et chez les cas d'ectasie post-LASIK ;
- le manque de données prospectives comparatives et de résultats d'efficacité et sécurité du CXL avec de longues durées de suivi des patients.

Les HTA et les recommandations

La qualité méthodologique de ces HTA et recommandations s'est avérée faible à modérée pour plusieurs raisons (absence de critère de jugement principal, critères de sélection des études variables, caractère progressif de la maladie, une pachymétrie de la cornée $\geq 400\mu\text{m}$, temps de suivi minimum des patients n'ont été pris en compte dans aucune de ces HTA, etc.), et notamment l'appui sur des données de niveau de preuves en majorité faibles.

Ainsi, les conclusions s'appuyaient principalement sur des recommandations d'experts ou des points de vue professionnels, et bien moins sur des fondements de littérature de haut niveau de preuve.

► **Des résultats convergents : une technique efficace, des effets secondaires décrits comme peu fréquents, mais pas toujours correctement évalués**

Les études

Les résultats d'efficacité de ces études et ces méta-analyses allaient tous dans le sens d'une diminution significative ou non de la kératométrie maximale. Les taux d'échec de cette technique, provenant des résultats de 4 études, étaient compris entre 0 % et 11,5 %. Ces taux s'élèvent à entre 10 et 16,7 %, après prise en compte des taux de perdus de vue renseignés dans les études, sous l'hypothèse d'un risque de biais maximal.

Bien qu'une amélioration de l'acuité visuelle, ne soit pas l'effet recherché du traitement, tous les résultats des études ayant mesuré ce critère ont rapporté une amélioration significative pour l'AVC et significative ou non pour l'AVNC.

La nature des principaux événements indésirables et/ou complications reportés dans 7 études correspondaient à des cas d'infections, d'infiltrats, d'œdèmes cornéens, de cicatrices cornéennes et de hazes cornéens. Les taux de complications étaient inférieurs à 10 % sauf pour les œdèmes et hazes cornéens, très fréquemment reportés et avec des taux très hétérogènes selon les études. En effet, entre 0 % et 55 % et entre 2 % et 100 % des patients reportaient des œdèmes et hazes respectivement, mais pour la plupart de nature transitoire.

Il est à noter que les études analysées ne concernaient que la méthode de CXL-off.

Les HTA et les recommandations

L'ensemble de ces HTA concluait que la technique semble efficace et peu risquée mais reposant sur un faible niveau de preuve. Il est à noter qu'aucune de ces HTA n'excluait cette technique de l'arsenal thérapeutique. Les deux recommandations, quant à elles, préconisaient son utilisation.

Les conclusions de ces HTA et recommandations quant à l'effet du CXL à long terme convergent s'agissant de l'absence de données probantes dans la littérature scientifique.

3.2 La pose d'anneaux intra-cornéens

Ce chapitre présente consécutivement les documents sélectionnés dans l'ordre suivant : études originales, HTA, RPC. Chacun de ces groupes de documents fait l'objet d'une présentation générale, suivie d'une analyse critique et d'une exposition des résultats.

3.2.1 Etudes originales

► Présentation des études et analyse critique

Les études sélectionnées pour l'analyse comptaient 2 essais cliniques et 8 études observationnelles prospectives publiées entre 2003 et 2013. Des études de différents designs ont été sélectionnées :

- 2 essais non randomisés sans comparateur (47, 48) ;
- 6 études observationnelles prospectives non comparatives (49-54) ;
- 2 séries de cas (55, 56).

Les objectifs, les plus souvent rencontrés dans ces études, étaient l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la technique, mais également, l'évaluation des effets optiques, la recherche de facteurs prédictifs de l'efficacité, ainsi que l'analyse de la corrélation entre des résultats de mesures quantitatives et la qualité de vie liée à la vision des patients kératocôniques après implantation d'AIC.

Caractéristiques des patients

- Âge

La moyenne d'âge des patients inclus dans ces études se situait entre 25 et 36 ans environ pour les études renseignant ce paramètre. Deux études (48, 50) ne donnaient aucune information sur l'âge des patients inclus. Le sex-ratio des patients inclus dans ces études était hétérogène, variant d'un rapport 1:1 à 3:1 en faveur des hommes, excepté pour une étude (53) dans laquelle, un peu plus de femmes que d'hommes ont été incluses.

- Type d'ectasie des patients inclus dans les études analysées et stades de la maladie

Aucun cas d'ectasie secondaire ou de dégénérescence pellucide marginale n'ont été inclus dans ces études.

Deux types de classification de la maladie ont été utilisés, principalement celle d'Amsler-Krumeich et celle de Krumeich pour seulement une étude (49) (cf. Annexe 5 - Tableau 26).

Une étude (50) ne précisait pas la classification du stade de la maladie utilisée.

Le stade de la maladie des patients inclus n'était pas renseigné dans trois études (47, 48, 53). Dans les autres études, des patients à différents stades de la maladie étaient inclus. Deux études (49, 50) n'incluaient que des patients à des stades faibles à modérés (1 et 2). Trois études (51, 54, 56) n'incluaient pas de patients à un stade 4. Une étude (55) incluait des patients à tous les stades de la maladie. Enfin, une étude (52) n'avait inclus que des patients à des stades 2 et 3.

L'inclusion de patients à différents stades de la maladie a conduit à la sélection de patients avec des profils de sévérité de la maladie différents selon les études. Parmi les études précisant le stade de la maladie à l'inclusion, seulement deux études (54, 56) présentaient des résultats sur la variation de l'acuité visuelle corrigée post/pré procédure stratifiés sur ce critère.

- Restrictions appliquées aux critères de sélection

Les critères d'inclusion/d'exclusion des patients étaient plus ou moins restrictifs selon les études, en particulier sur la présence d'autres pathologies associées ou d'antécédents (cf. Annexe - Tableau 24). Quatre études (48-50, 52, 56) incluaient les patients quelques soient leurs antécédents ou pathologies associées. Seulement deux études (47, 49) parmi les 10 études sélectionnées avaient pour critère d'exclusion des antécédents de chirurgie de la cornée. Une étude (54) incluait des patients avec une pachymétrie inférieure à 400 μm mais les résultats de cette étude étaient stratifiés sur le stade de la maladie (pachymétrie > 400 μm dans les stades débutants), c'est pourquoi elle a été conservée pour analyse dans ce rapport.

Durée de suivi des patients prévue par les études et taux de perdus de vue

- Durée de suivi

Le délai entre la procédure et les premiers résultats, ainsi que la durée de suivi des patients variaient selon les études. Pour la majorité des études, les résultats à 3 mois (53), et à 6 mois (49, 52, 54-56) étaient comparés aux mesures faites avant la procédure, et pour l'autre partie des études, les premiers résultats étaient mesurés à 1 mois (48), et à 3 mois (50, 51) avec un suivi de 1 an.

- Taux de perdus de vue

Une étude (47) ne renseignait pas le taux de perdus de vue aux différentes étapes de suivi. Quatre études (49, 51, 54, 55) n'avaient aucun perdu de vue. Trois études reportaient un faible taux de perdus de vue ou de patients exclus compris entre 5,5 % et 6,7 %. Deux études (48, 50) reportaient un taux de perdus de vue ou de patients exclus largement supérieur à 20 %.

Critères de jugement

Parmi les études sélectionnées pour l'évaluation, seule une étude (56) adoptait spécifiquement comme critères de jugement principaux l'acuité visuelle corrigée et l'acuité visuelle non corrigée ; tandis que les autres études rapportaient pour la plupart au minimum l'acuité visuelle corrigée et/ou non corrigée au même titre que d'autres critères parmi lesquels figuraient : les mesures kératométriques (Kmax, Kmin, Kmoyen, Ksimulée), la puissance cylindrique, l'équivalent sphérique, la réfraction manifeste, l'épaisseur de la cornée, la densité de cellules endothéliales, la pression intraoculaire, l'aberrométrie, l'index d'asymétrie, la sensibilité aux contrastes, la topographie de la cornée, l'astigmatisme, la satisfaction visuelle et les troubles de la vision, le score de fonction visuelle, la pression intraoculaire, et les erreurs réfractives.

Tous les articles ne précisaient pas le seuil à partir duquel sont définies une réduction, une stabilité ou une augmentation de l'acuité visuelle ou de la kératométrie, mais la définition de la stabilité la plus souvent rencontrée dans la littérature examinée était une variation de ± 1 D pour la kératométrie et de ± 1 ligne pour l'acuité visuelle.

Intervention : caractéristiques de la procédure de pose des AIC

Selon les études, une technique manuelle ou une technique assistée par un laser femtoseconde ont été utilisées afin de créer dans la cornée, un tunnel dans lequel est inséré l'anneau intra-cornéen (cf. Annexe 5 - Tableau 25) :

- La technique mécanique consiste en un marquage de la pupille suivi d'une mesure de l'épaisseur de la cornée au site de l'insertion, puis un anneau de succion est placé et centré

par rapport au centre de la pupille afin de créer un tunnel à une épaisseur de la cornée de 70 % ou 80 % selon les études ;

- La seconde technique consiste à créer le tunnel à l'aide d'un laser Femtoseconde, également à 70 % ou 80 % de l'épaisseur de la cornée. Seulement 3 études (49, 52, 54) ont utilisé la technique assistée par laser femtoseconde.

L'information sur la profondeur à laquelle était inséré l'anneau dans la cornée ne figurait pas dans deux études (48, 56). Le nombre de chirurgien réalisant la procédure n'était pas indiqué dans une étude (50). Dans quatre études (47, 48, 55, 56) la chirurgie était réalisée par deux chirurgiens, tandis que dans les autres études, il était précisé qu'un seul chirurgien procédait à l'intervention. Aucune des études n'indiquait les conditions de réalisation, en ambulatoire ou à l'hôpital, de la chirurgie. Toutes les études, excepté celle de Carballo *et al.* qui ne donnait aucun renseignement sur les conditions de réalisation de la procédure, décrivaient une intervention réalisée sous anesthésie locale. Dans l'étude de Colin *et al.*, la procédure pouvait également être réalisée sous anesthésie générale.

Qualité méthodologique des études

Il s'agissait principalement d'études observationnelles prospectives non comparatives, hormis deux essais cliniques prospectifs non randomisés (47, 48).

Les études analysées présentaient des éléments d'hétérogénéité entre elles :

- hétérogénéité des stades de progression de la maladie ;
- hétérogénéité des méthodes de mesure (arrêt port de lentilles avant mesures ou non) ;
- variabilité de la durée du suivi d'une étude à l'autre.

De plus, dans la majorité des études, il existait plusieurs biais dont :

- un risque de biais de sélection des patients ;
- un risque de biais de confusion lié à l'absence de comparateur ;
- l'absence d'aveugle ;
- l'exclusion des perdus de vue du résultat sur les critères évalués.

Pour la moitié des études (47, 49, 51, 54-56), les dates d'inclusion des patients n'étaient pas renseignées par les auteurs (cf. Tableau 3).

Seule l'étude de Kobt *et al.* (52) spécifiait clairement avoir inclus ses patients de façon consécutive. Les autres études ne précisaient pas clairement les modalités de sélection des patients et s'exposaient ainsi à un fort risque de biais de sélection des patients.

Aucune des études sélectionnées n'avaient de comparateur et comparaient juste l'effet du traitement avant/après. L'absence de comparateur a pu entraîner un risque de biais de confusion. L'évolution naturelle de la maladie allant dans le sens d'une stabilisation spontanée ou d'une aggravation de la maladie, limitait la pertinence des résultats en l'absence de groupe témoins. Quatre études (49, 51, 54, 55) n'avaient aucun perdu de vue. Pour le reste des études, la gestion des patients perdus de vue et/ou exclus n'était pas adéquate, exposant ces études à un biais d'attrition. En effet, une étude (47) ne renseignait pas les taux de perdus de vue et d'exclus à différents temps de suivi et 3 autres études (47, 48, 50) ne renseignaient pas pour tous les patients les raisons de perte de vue ou d'exclusion. Pour trois études (52, 53, 56), le nombre et les raisons d'exclusion des patients étaient renseignés mais ces patients exclus n'étaient pas pris en compte dans le calcul des taux d'échec de la technique.

Ces études avec des patients perdus de vue et/ou exclus présentaient des biais méthodologiques, car les personnes perdues de vue ont été exclues des analyses. Enfin, aucune étude n'a réalisé d'analyse de sensibilité permettant de quantifier le biais d'attrition.

Le design (majoritairement des séries de cas et des études de cohorte comportant des biais) des études analysées et ces faiblesses méthodologiques font conclure à un faible niveau de preuve.

Tableau 3. Présentation des études analysées portant sur les AIC

Etude	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Commentaires
Siganos et al., 2003 (47)	33 yeux (26 patients)	Essai clinique prospectif non randomisé (pas de comparateur)	Evaluer prospectivement la sécurité, l'efficacité et les effets optiques de l'implantation d'AIC Intacs dans des yeux kératocôniques	Inclusion consécutive ou non des patients NR Période d'inclusion des patients non renseignée Certainement étude monocentrique mais NR Pas de données précises sur les perdus de vue, seulement 4 yeux à 2 ans de suivi : fort risque de biais d'attrition Conflits d'intérêts NR Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Hellstedt et al., 2005 (48)	50 yeux (37 patients)	Essai clinique prospectif non randomisé (pas de comparateur)	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'AIC Intacs pour le traitement du kératocône léger à modéré	Inclusion consécutive ou non des patients NR Antécédents chirurgicaux : pas un critère d'exclusion Mesures par une seule infirmière mais NR si en aveugle Trop de sujets exclus et non pris en compte dans les résultats Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Colin, 2006 (50)	59 yeux	Etude prospective multicentrique (5 sites) (pas de comparateur)	Evaluer la sécurité et l'efficacité des Intacs pour le traitement du kératocône (modéré à sévère)	Résultats que pour 34 patients à 6 mois sur les 57 et pas tous les perdus de vue renseignés : fort risque de biais d'attrition Recrutement des sujets pas clair (inclusion consécutive ou non ?) 1 ou plusieurs chirurgiens pour pose d'anneaux ? A priori dans discussion: plusieurs sites (étude multicentrique) Patients retirés de l'étude si raisons pour retirer Intacs ou si EI Antécédents chirurgicaux: pas un critère d'exclusion Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Zare et al., 2007 (55)	30 yeux (22 patients)	Série de cas interventionnelle prospective	Evaluer prospectivement la sécurité, l'efficacité et les effets optiques de l'implantation d'AIC Intacs dans des yeux kératocôniques	Période d'inclusion des patients non renseignée Inclusion consécutive ou non des patients NR Pas de perdu de vue Antécédents chirurgicaux : pas un critère d'exclusion Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Alfonso et al., 2011 (54)	219 yeux (163 patients)	Etude prospective monocentrique (pas de comparateur)	Evaluer les résultats visuels et réfractifs de l'insertion des AIC Keraring à différents stades d'yeux kératocôniques	Période d'inclusion des patients non renseignée Inclusion consécutive ou non des patients NR Pachymétrie > 300 µm mais résultats selon stade de la maladie Mesures faites un par technicien en aveugle

Etude	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Commentaires
Santos Paranhos et al., 2011 (53)	45 patients, 69 yeux traités (42 patients)	Etude prospective (pas de comparateur)	Analyser la corrélation entre des résultats de mesures quantitatives et la qualité de vie liée à la vision des patients kératocôniques après implantation d'AIC Keraring) + changements réfraction, AVNC, kératométrie, asphéricité et pachymétrie	Objectif de l'étude en marge (pas un objectif d'efficacité contrairement aux autres études mais retenue car résultats d'acuité visuelle) Inclusion consécutive ou non des patients NR Exclusion de 3 cas (1 grossesse et 2 cas d'extrusion anneaux) Résultats Kmax donnés sans les intervalles de confiance Antécédents chirurgicaux : pas un critère d'exclusion Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Alfonso et al., 2012 (49)	56 yeux (49 patients)	Etude de cohorte prospective monocentrique (pas de comparateur)	Evaluer l'efficacité, la prédictibilité, et la sécurité de l'implantation de segments d'anneaux intra-cornéens de type Ferrara pour la correction des kératocônes paracentraux	Inclusion consécutive ou non des patients NR Période d'inclusion des patients non renseignée A priori pas de perdu de vue mais NR Autres complications qu'extrusion d'anneau NR Mesures des critères par un technicien en aveugle
Kobt et hantera, 2013 (52)	37 yeux (24 patients)	Etude prospective non comparative monocentrique	Examiner la sécurité et l'efficacité de l'utilisation des Intacs SK dans les stades modérés à sévères de kératocône	Tous les patients suivis à 6 mois sauf 2 exclus des analyses NR Inclusion de sujet avec pachymétrie < 400 µm (bien que critère d'inclusion > 400 µm) Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Carballo et al., 2013 (56)	50 yeux (50 patients)	Série de cas prospective	Analyser et comparer les changements d'acuité visuelle sous conditions photopiques et mésopiques selon différents stades de kératocône avant et après implantation d'AIC	Période d'inclusion des patients non renseignée Inclusion consécutive ou non des patients NR Exclusion de 3 cas (1 kératite bactérienne et 2 cas d'extrusion anneaux) % profondeur insertion anneaux NR Antécédents chirurgicaux: pas un critère d'exclusion Mesures des critères par technicien en aveugle NR
Tunc et al., 2013 (51)	30 yeux (17 patients)	Etude prospective non-comparative monocentrique	Evaluer les résultats cliniques de l'insertion d'anneaux cornéens intrastromaux chez des patients kératocôniques en utilisant une technique mécanique	Période d'inclusion des patients non renseignée Inclusion consécutive ou non des patients NR Pas de perdu de vue Conclusion de l'article différente de celle du résumé Antécédents chirurgicaux: pas un critère d'exclusion Mesures des critères par technicien en aveugle NR

► Résultats

Résultats d'efficacité

Acuité visuelle corrigée

- Résultats : une amélioration globale

L'expression des résultats était variable selon les études. La variation de l'acuité visuelle corrigée des patients pré/post-procédure était exprimée en logMAR, en décimale, et/ou en lignes de Snellen (cf. Annexe 4 pour les correspondances entre les différentes échelles d'acuité visuelle).

Les résultats de ces études ont tous montré une amélioration significative de ce critère, excepté pour une étude (52) qui observait une amélioration non significative (cf. Annexe 5 - Tableau 27).

La répartition des patients en fonction de la variation de l'acuité visuelle en lignes de Snellen suite à la procédure n'était pas renseignée dans deux études (51, 53).

Parmi les études ayant une durée de suivi de 6 mois, l'étude de Colin *et al.* indiquait une amélioration « significative » de l'acuité visuelle sans en préciser sa valeur et montrait une augmentation de 2 à 8 lignes pour 62 % des patients. Une augmentation de $2,2 \pm 2,3$ lignes d'acuité visuelle était observée dans l'étude d'Hellestedt *et al.*, mais avec un taux de perdus de vue supérieur à 20 %. Les résultats de l'étude d'Alfonso *et al.* (2011) stratifiés sur le stade de la maladie montraient une augmentation de $0,79 \pm 0,19$ à $0,90 \pm 0,13$ et de $0,56 \pm 0,21$ à $0,67 \pm 0,20$ (échelle décimale) pour le stade 1 et le stade 2 respectivement. Cette étude ayant inclut des patients avec une pachymétrie inférieure à 400 μm , seuls les résultats des stades 1 et 2 ont été considérés. Une augmentation post-procédure de 1 ligne et plus était observée pour 52,2 % des patients à un stade 1 et 65,4 % des patients à un stade 2. Une autre étude (49) présentant ces résultats de façon semblable montrait une augmentation de $0,70 \pm 0,18$ à $0,80 \pm 0,17$ avec 60,7 % des patients ayant une augmentation de 1 à 4 lignes d'acuité visuelle.

Trois autres études (52, 55, 56) exprimaient leurs résultats en logMAR. Kobt *et al.* rapportaient une amélioration non significative de 0,06 logMAR avec 54 % des patients montrant une augmentation d'au moins 1 ligne d'acuité visuelle. Une diminution de 0,12 logMAR était rapportée dans l'étude de Zare avec 53,3 % des patients présentant une augmentation de 2 lignes et plus d'acuité visuelle. Les résultats de cette étude allaient dans le même sens que ceux des autres études malgré l'inclusion de patients avec une pachymétrie inférieure à 400 μm . L'étude de Carballo *et al.* présentait des résultats d'acuité visuelle corrigée dans des conditions de hauts contrastes et de faibles contrastes et stratifiés sur le stade de la maladie. Une diminution de $0,16 \pm 0,21$ logMAR était observée avec amélioration de l'acuité visuelle pour 67 %, 63 % et 89 % des patients à des stades 1, 2 et 3 respectivement.

Deux études (48, 51) seulement, ont suivi leurs patients jusqu'à 1 an mais les résultats de l'une d'elle (48) étaient biaisés en raison d'un trop fort taux (76 %) de sujets perdus de vue et/ou d'exclus. L'étude de Tunc *et al.* montrait une variation de l'acuité visuelle de -0,34 logMAR. Une dernière étude (47), dans laquelle le suivi des patients s'étendait sur une période de 1 à 24 mois, a montré une amélioration de l'acuité visuelle de $1,7 \pm 1,9$ lignes en moyenne avec une augmentation de 1 à 6 lignes pour 76 % des patients pour un suivi de $11,3 \pm 6,5$ mois.

Les résultats de l'étude de Paranhos *et al.*, dont l'objectif principal n'était pas l'évaluation de l'efficacité de la technique, ont montré une amélioration de l'acuité visuelle de -0,2 logMAR à 3 mois.

- Taux d'échec

Le taux d'échec de cette technique correspondant au pourcentage de patients ayant perdu des lignes d'acuité visuelle ou n'ayant pas eu d'amélioration suite à la pose d'AIC a été calculé lors de l'évaluation à partir des données de 7 études.

Trois études (51, 53, 55) ne renseignaient pas les données permettant le calcul de ce taux. Les taux d'échec rencontraient dans ces 7 études se situaient entre 24 % et 47,8 %.

Les taux d'échec de deux études (49, 50) n'incluant que des patients à des stades 1 et 2 de la maladie étaient très proches. En effet, l'étude d'Alfonso *et al.* (49) observait un taux d'échec de la procédure de 39,3 % et l'étude de Colin *et al.*, montrait un taux de 38 %, mais ce résultat était probablement biaisé du fait du très fort taux de perdus de vue (42,4 %). L'étude de Carballo *et al.*, avec des résultats stratifiés sur le stade de la maladie montrait des taux similaires de 33 % pour le stade 1 et de 37 % pour le stade 2. Le taux d'échec pour les patients à un stade 3 n'était que de 15 %. Une autre étude (54) stratifiée sur le stade de la maladie observait des taux d'échec de 47,8 % pour le stade 1 et de 34,5 % pour le stade 2. Le plus fort taux d'échec (46 %) était rencontré dans l'étude de Kobt *et al.* qui incluait principalement des patients à un stade 2 (83,8 %) de la maladie. Une dernière étude (48) présentait un taux d'échec de 24 % à 6 mois mais avec un doute sur la fiabilité de cette donnée (28 % de perdus de vue). L'étude de Siganos *et al.* montrait un taux d'échec plus faible de 24 % à 11,3±6,5 mois de suivi mais le stade de la maladie des patients à l'inclusion et les taux de perdus de vue à différents temps de suivi n'étaient pas renseignés.

Acuité visuelle non corrigée

- Résultats : une amélioration globale

Toutes les études ont montré une amélioration significative de l'AVNC, quel que soit le temps de suivi (cf. Annexe 5 - Tableau 27).

La variation de l'acuité visuelle non corrigée n'était pas renseignée dans une étude (53). Parmi les 9 études renseignant cette donnée, la moitié (49, 51, 52, 54, 56) ne précisait pas le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une amélioration de l'acuité visuelle non corrigée suite à la procédure.

Sept études donnaient des résultats à 6 mois de suivi. L'étude de Colin *et al.* mentionnait une amélioration significative de l'AVNC sans en préciser sa valeur et indiquait une amélioration de 2 lignes et plus pour 78 % des patients. Les deux études d'Alfonso *et al.* exprimaient leurs résultats en échelle décimale. La première étude de 2011 montrait une augmentation de 0,26±0,19 à 0,58±0,20 pour les patients à un stade 1 et de 0,17±0,17 à 0,35±0,22 pour les patients à un stade 2. La seconde étude observait une augmentation de 0,17±0,14 à 0,41±0,28. Deux autres études (48, 56) donnaient des résultats en gain de lignes. L'étude de Carballo *et al.* observait une augmentation de 4,2 lignes (0,42±0,44 logMAR). L'étude de Hellstedt *et al.* montrait une augmentation de 1±2 lignes avec amélioration de l'AVNC pour 73,3 % des patients. Deux autres études (52, 55) montraient une amélioration de l'AVNC exprimée en logMAR. L'étude de Zare *et al.* observait une diminution de 0,31 logMAR avec amélioration de l'AVNC de 2 lignes et plus pour 73,3 % des patients.

L'étude de Kobt *et al.* rapportait une diminution de 0,58 logMAR. A 11,3±6,5 mois de suivi, l'étude de Siganos *et al.* montrait une augmentation de 2,5 (-1-10) lignes sans précision de l'intervalle de confiance et un gain de 1 à 10 lignes pour 85 % des patients.

Enfin, une étude (51) reportait des résultats à un an de suivi et observait une diminution de 0,85 logMAR.

- Taux d'échec

Comme pour l'AVC, le taux d'échec de cette technique correspondait au pourcentage de patients ayant perdu des lignes d'acuité visuelle ou n'ayant pas eu d'amélioration suite à la pose d'AIC.

Sept études (51, 53) ne renseignaient pas (49, 51-54, 56) ou partiellement (55) les données permettant le calcul de ce taux. Ce taux a pu être calculé pendant l'évaluation à partir des données de 3 études (47, 48, 50). Les taux d'échec rencontrés dans ces 3 études se situaient entre 15 % et 26,7 %. Les taux d'échec des deux études à 6 mois de suivi étaient de 22 % pour l'étude de Colin *et al.* et de 26,7 % pour l'étude de Hellstedt *et al.*, mais avec des taux de patients perdus de vue

supérieurs à 20 % ayant pu biaiser ces résultats. A 11,3±6,5 mois de suivi, dans l'étude de Siganos *et al.*, le taux d'échec était de 15 % des patients mais le stade de la maladie à l'inclusion et le taux de perdus de vue à différents temps de suivi n'étaient pas renseignés.

Kératométrie maximale

Toutes les études présentant des résultats sur ce critère (4 études (47, 48, 53, 55)) montraient une amélioration du Kmax à la dernière date de suivi.

Seules 4 études ont présenté des résultats de la variation du Kmax pré/post-procédure et parmi elles, deux études (48, 53) renseignaient mal cette variation (absence d'intervalle de confiance et puissance non renseignée) (cf. Annexe 5 - Tableau 28).

Les valeurs du Kmax préopératoires étaient comprises entre 48,76±3,02D et 53,5±5,4D. Les dernières dates de suivi de ces études étaient comprises entre 3 mois et 11,3±6,5 [1-24] mois.

L'étude de Paranhos *et al.* montrait une diminution significative du Kmax de 55,92D à 52,16D à 3 mois mais sans donner d'intervalle de confiance. A 6 mois, l'étude de Zare *et al.*, trouvait une diminution significative du Kmax de 2,21±2,78D. L'étude d'Hellstedt *et al.* ne renseignait pas la significativité ou non de la diminution du Kmax qui était de 52,8±6,3D à 48,6±3,6D à 6 mois. Enfin, une diminution significative de 1,94±3,51D était observée dans l'étude de Siganos *et al.* pour un suivi moyen de 11,3±6,32 [1-24] mois.

Résultats sur la sécurité

L'évaluation de la sécurité des anneaux intra-cornéens était énoncée dans les objectifs dans 6 études (47-50, 52, 55).

Les principaux événements indésirables et/ou complications reportés dans les études analysées correspondaient à des cas d'infections, d'extrusion de l'anneau, de perforation de la cornée, d'œdème, de néovascularisation, de dépôts intrastromaux, de hazes cornéens, de sensation de corps étranger et d'inconfort, de fonte cornéenne et d'infiltrats (cf. Tableau 4).

Une étude (53) ne renseignait pas la nature et la fréquence des complications ou événements indésirables suite à la procédure, recueillis à l'aide d'un questionnaire de qualité de vie liée à la vision. Cinq autres études (49, 51, 52, 54, 55) rapportaient la présence ou l'absence de complications liées à la procédure.

Aucun événement indésirable n'a été reporté dans ces 5 études, soit par absence d'événements apparus soit par absence de report d'effets indésirables chez ces patients. Sept études (47, 49, 51, 52, 54-56) ne précisaient pas les modalités de recueil et d'analyse de complications et/ou événements indésirables reportés, et deux études (48, 50) avaient un taux de perdus de vue supérieur à 20 % ce qui pourrait avoir conduit à un risque de sous-déclaration de ces événements.

Complications intra-opératoires

Six études (47, 49-52, 54) rapportaient explicitement l'absence de complications intra-opératoires. Une étude (48) présentait des cas de complications intra-opératoires avec une fréquence de 2 % (cf. Tableau 4).

Complications et événements indésirables post-opératoires

Trois études (49, 51, 54) rapportaient une absence de complications post-opératoires.

- Extrusion ou migration de segment

Quatre études (48, 52, 55, 56) ont rapporté des cas d'extrusion ou de migration de segment d'anneau avec des fréquences comprises entre 3 % et 10 %.

- Infections

Dans 2 études (48, 56), des cas d'infection étaient reportés avec une fréquence d'apparition faible de 2 % (1 cas sur 50 yeux dans chacune des études). L'évolution de l'infection a été favorable pour un cas (48), tandis que le devenir du second cas n'était pas rapporté. Une seule étude (50) mentionnait l'absence d'infections parmi les complications reportées.

- Retrait d'anneau pour mauvaise vision ou inconfort

Dans trois études, des cas de retrait d'anneau pour inconfort (55) ou mauvaise vision (48, 52) ont été rapportés pour 3 à 6 % des patients. Les 2 cas (5 %) de l'étude de Kolt et al. présentaient une surcorrection qui a été rectifiée par retrait de l'anneau supérieur.

- Œdème cornéen

Dans l'étude de Kolt et al., deux patients (5 % des yeux traités) ont développé une kératopathie bulleuse deux semaines après la procédure résolue sous traitement.

- Infiltrats

Un cas (3,3 %) d'infiltrat sévère et associé à une fonte cornéenne occasionnant un retrait de l'anneau a été rapporté dans une étude (55) incluant 30 patients.

- Dépôts intrastromaux

Deux études rapportent ce type d'évènement : Sigalos et al. (47) et Colin et al. (50). La « majorité » des yeux de l'étude de Sigalos étaient concernés par cet évènement indésirable (le taux n'est pas indiqué dans l'article). De même, l'étude de Colin mentionnait l'apparition de ces dépôts sans préciser le nombre d'yeux atteints.

- Hazes cornéens ou opacités cornéennes

L'étude de Colin et al. (50) rapportait des cas de hazes cornéens au niveau de la zone d'incision sans toutefois en préciser la fréquence.

- Autres événements indésirables

D'autres événements indésirables ont été observés dans ces études. Un cas (3 %) de légère néovascularisation superficielle a été reporté dans une seule étude (47). A 6 mois de suivi, 9 patients dans une étude (50) étaient atteints d'inconfort visuel, de démangeaison, de brûlure, de photophobie, de difficulté à voir de nuit, d'éblouissement (3 cas), et d'une vision fluctuante.

Tableau 4. Complications/événements indésirables : AIC

Etude	Effectif	Sécurité= objectif	Mode de recueil des EI	Complications / événements indésirables
Siganos et al., 2003 (47)	33 yeux (26 patients)	Oui	NR	Pas d'événements pendant la chirurgie Légère néovascularisation superficielle : 1 œil : stable pendant suivi et pas de changement acuité visuelle et valeurs topographiques Légers dépôts dans le tunnel au niveau du bord interne : majorité des yeux
Hellstedt et al., 2005 (48)	50 yeux (37 patients)	Oui	Questionnaire Fonction visuelle 7 : satisfaction et troubles de la vision	16 % de complications : Complication intra-opératoire : 2 % : difficulté pour créer le tunnel: segment pas implanté Infection traitée : 2 % : résolu Migration segment et externalisation : 2 patients : 4 % : ré-opération pour remplacement : 1 échec 3 autres patients dont 1 exclu : retrait des 2 anneaux car mauvaise vision Diminution des troubles de la vision à 6 mois (↘ de 78,3 % pré-op à ≈43 % à 6 mois)
Colin, 2006 (50)	59 yeux	Oui	Etude conçue pour identifier complications oculaires et EI (interrogatoire à chaque visite)	Pas d'infection oculaire, ni d'extrusion de l'anneau, ou d'amincissement de la cornée Pas d'EI intra-opératoires Dépôts intrastromaux sur ou proche des anneaux et haze dans la zone d'incision A 6 mois : inconfort visuel : 1 ; démangeaison : 1 ; brulure : 1 ; photophobie : 1 ; difficulté vision de nuit : 1 ; éblouissement : 3 ; vision fluctuante : 1
Zare et al., 2007 (55)	30 yeux (22 patients)	Oui	NR	5 retraits : 3 cas de mouvement du segment et exposition à travers la plaie (1 cas : retrait ; 2 cas : repositionnement de l'anneau : exposition répétée et/ou amincissement de la cornée significatif : retrait) 1 cas de sensation de corps étranger et d'inconfort : retrait 1 cas de fonte cornéenne et infiltration de la cornée sévère : retrait →cas initiaux : courbe d'apprentissage Pas d'EI ou NR

Etude	Effectif	Sécurité= objectif	Mode de recueil des EI	Complications / événements indésirables
Alfonso et al., 2011 (54)	219 yeux (163 patients)	Non	NR	Pas de complications intra-opératoires et pendant les 6 mois de suivi (utilisation laser femtoseconde) Pas d'EI ou NR
Santos Paranhos et al., 2011 (53)	45 patients, 69 yeux traités (42 patients)	Non	Recueil des EI à l'aide du questionnaire de qualité de vie liée à la vision (à au moins 40 jours post-opératoire)	Complications et EI NR Amélioration score au questionnaire qualité de vie liée à la vision
Alfonso et al., 2012 (49)	56 yeux (49 patients)	Oui	NR	Pas de complications intra ou post-opératoires : pas d'extrusion de segment intra et post-opératoire Pas d'EI ou NR
Kobt et Hantera 2013 (52)	37 yeux (24 patients)	Oui	NR	Pas d'évènements pendant chirurgie Kératopathie bulleuse : 2 yeux (5 %), 2 semaines après procédure : traitée avec succès Développement d'une surcorrection : 2 patients (5 %) : retrait anneau supérieur Chevauchement limite distale : 2 patients (5 %) : migration segment : suture au site d'incision Pas d'EI ou NR
Carballo et al., 2013 (56)	50 yeux (50 patients)	Non	NR	2 cas d'extrusion de segments 1 cas de kératite microbienne → 3 cas exclus Tous les patients reportent une gêne visuelle la nuit après implantation anneaux
Tunc et al., 2013 (51)	30 yeux (17 patients)	Non	NR	Pas de complications intra-opératoires et retardées Quelques cas d'hémorragies subconjonctivales dues à l'anneau de succion résolues spontanément après 1 semaine Bonne tolérance des anneaux post-opératoire Pas d'EI ou NR

3.2.2 Analyse des HTA

Les 3 HTA retenues pour l'évaluation des AIC seront présentées successivement par ordre chronologique de publication.

► Panorama des HTA (Health Technology Assessment)

Les trois travaux d'HTA sélectionnés (23, 57, 58) avaient comme objectifs communs l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la pose des anneaux intra-cornéens dans le traitement du kératocône ou des ectasies de la cornée (Kératocône, DMP, ectasie post-LASIK).

Le détail des données des revues de la littérature systématiques (23, 58) ou non (57) de ces HTA est en annexe 5 (cf. Tableau 29).

Pour ces trois HTA, plusieurs critères de jugement ont été retenus sans qu'aucun ne soit défini comme principal afin d'évaluer l'efficacité de la technique. Deux HTA (57, 58) présentaient un référentiel PICO mais sans comparateur pour l'une des HTA (57). Concernant les critères de sélection des études incluses, une pachymétrie de la cornée ≥ 400 μm , ainsi qu'un temps de suivi minimum des patients n'ont été pris en compte dans aucune de ces HTA. Le choix des comparateurs n'était pas renseigné dans deux HTA (23, 57) et le choix des comparateurs (greffe de corné et port de lentilles de contact) n'était pas adéquat dans la troisième HTA (58). Les taux d'échec de la procédure rencontrés dans les études analysées n'étaient pas rapportés dans une HTA (57). Enfin, ces trois HTA avaient inclus des études de faibles effectifs.

► Les travaux du Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2005, Australie, (58)

Présentation de l'HTA

La première HTA sur la pose d'anneaux intra-cornéens dans cette indication a été réalisée en 2005, en Australie. L'objectif était d'évaluer la sécurité, l'efficacité et de faire une analyse coût-efficacité de la technique.

Le nombre d'études sélectionnées pour les patients atteints de kératocône était de 13 (10 séries de cas, 1 rapport de cas et 2 études non publiées), de 6 (5 séries de cas et 1 rapport de cas) pour les patients atteints d'ectasie iatrogénique, et de 2 rapports de cas pour les patients atteints d'ectasies non-iatrogéniques.

Concernant les 13 études incluant des patients kératocôniques, 9 avaient utilisé des anneaux Intacs et 4 études, des anneaux Ferrara. Les auteurs ont évalué la qualité méthodologique des études incluses à l'aide de la classification du NHRMC (National Health and Medical Research Council) de 2000 (cf. Annexe 6).

Qualité méthodologique

Selon les auteurs, les études analysées étaient de faible niveau de preuve : IV (cf. Annexe 6). Les preuves étaient en effet fondées sur des études de séries de cas.

Peu d'items de la grille d'évaluation INATHA (cf. Annexe 5 - Tableau 30) n'ont pas été remplis pour cette HTA. Seuls les auteurs, et l'information de qui avait procédé à la sélection et l'extraction des données n'étaient pas mentionnés. Cependant les études sélectionnées étaient sans exception de faible niveau de preuves et pour la majorité des études de faible effectif ou des séries de cas analysées sans pondération au regard d'études de niveau de preuves plus élevé.

Résultats et conclusions

Les résultats des 6 séries de cas analysées, incluant entre 9 et 74 yeux kératocôniques et avec un suivi de 6 à 24 mois selon les études, ont montré une amélioration de la MAVC et de l'AVNC dans toutes les études. Pour la MAVC, un gain de 1 à 8 lignes pour entre 45 % et 88 % (médiane : 67 %) des patients a été rapporté. Aucun changement d'acuité visuelle et une perte d'1 ligne et

plus étaient observés pour entre 2 % et 51 % (médiane : 20 %) et pour entre 0 % et 15 % (médiane : 8 %) des patients respectivement. Pour l'AVNC, un gain de 1 à 10 lignes pour entre 47,2 % et 85 % (médiane : 81 %) des patients a été rapporté. Aucun changement d'acuité visuelle et une perte d'1 ligne et plus étaient observés pour entre 8 % et 21 % (médiane : 9 %) et pour entre 0 % et 9 % (médiane : 6 %) des patients respectivement. Les taux de complications reportés dans 6 séries de cas variaient entre 3 % et 38,9 % mais il n'y avait pas de définition consensuelle des complications. Les taux d'implantation des implants cornéens se situaient entre 4 % et 25 % (médiane : 10 %) selon 9 séries de cas analysées.

Le MSAC a conclu en ces termes : « L'insertion d'AIC représente une alternative potentielle à la greffe de cornée, ou peut retarder le besoin de cette dernière. Par comparaison avec la greffe de cornée, les bénéfices potentiels des AIC incluent un temps de récupération diminué, la possibilité de traiter simultanément les deux yeux, et le cas échéant de procéder à l'ablation des AIC. Cependant le niveau actuel des preuves scientifiques disponibles en faveur de leur utilisation chez les patients atteints d'ectasie et de kératocône s'avèrent immature, et aucune étude comparative n'a été publiée à ce jour. L'implantation d'AIC est une procédure relativement sûre, mais il existe une série de complications possibles dont la migration ou l'extrusion des implants, des gênes visuelles et des infections. Il a été démontré que les AIC améliorent l'AVC et l'AVNC, la courbure de la cornée et l'astigmatisme. Aucune données de suivi à long terme n'est disponible et la pérennité de l'efficacité du traitement demeure incertaine [...] »

► Les travaux du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2007, (57)

Présentation de l'HTA

L'HTA du NICE de 2007 repose sur une revue rapide « rapid review » de la littérature et une consultation d'experts et est considérée par les auteurs comme étant une évaluation provisoire.

Son objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la procédure. Pour cela, 9 séries de cas et un essai contrôlé randomisé ont été retenus. Deux études étudiaient les anneaux Ferrara et 8 études, les anneaux Intacs. Cette évaluation n'apporte pas de conclusions mais le NICE a la même année publié une recommandation (59) basée sur cette HTA.

Qualité méthodologique

Plusieurs items de la grille INATHA n'ont pas été remplis (cf. Annexe 5 - Tableau 30). Les auteurs ont fait une critique globale des études mais les résultats n'ont pas été discutés.

Résultats et conclusions

Les résultats de changement d'acuité visuelle des 10 études sélectionnées étaient présentés dans des tableaux, mais les résultats de seulement 4 études étaient mentionnés dans le texte. Les patients atteints de kératocône montraient un changement non significatif de la MAVC dans une étude, tandis que dans 3 études, une augmentation de 2 lignes et plus était observée pour entre 45 % et 87 % des patients. Les résultats d'AVNC montraient une augmentation de 2 lignes et plus pour 72 % et 81 % des patients dans 2 études et une augmentation significative de ce critère dans 2 autres études. La nature et les fréquences des complications rencontrées dans ces études étaient les suivantes : perforation de la membrane de Bowman due à tunnel superficiel (1 %), extrusion de l'implant (0 %, 1 %, 14 % et 20 %), infection (0 %, 0 %, 2 % et 3 %), inconfort (2 %), retrait de l'implant pour sensation de corps étranger (4 %), dépôts dans le tunnel (31 %) n'affectant pas les mesures d'acuité visuelle, halos ou éblouissement (3 % et 5 %).

Les conclusions de cette HTA ont été publiées la même année dans une recommandation (59) parue sous la forme d'un texte court : « *Le niveau de preuve actuel de la sécurité et de l'efficacité des implants cornéens pour le traitement du kératocône est compatible avec l'utilisation de cette procédure, « à condition de respecter les processus en vigueur de gestion des risques, le consentement et l'audit" ».*

► **Les travaux de l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC), Canada, 2009, (23)**

Présentation de l'HTA

La dernière HTA parue sur le sujet, est celle de l'OHTAC qui date de 2009. Elle est basée sur une revue systématique de la littérature, ainsi qu'une consultation d'experts et de représentants de l'industrie.

Son objectif était de déterminer le rôle des implants cornéens dans la prise en charge des maladies d'amincissement de la cornée, en évaluant la sécurité, l'efficacité et la durabilité des implants cornéens.

Les études, dans lesquelles des anneaux Ferrara ont été implantés chez les patients, ont été exclues après sélection, cette HTA ne portait donc que sur les anneaux Intacs. Les auteurs ont évalué la qualité des études incluses à l'aide de la méthode de gradation GRADE (cf. Annexe 6 - Tableau 32).

Qualité méthodologique

Selon les auteurs, la qualité méthodologique des 10 études de suivi longitudinales observationnelles sélectionnées pour évaluer l'efficacité du CXL était modérée. Les deux études de suivi d'au moins 2 ans (maximum 3 ans de suivi) n'étaient pas adaptées pour évaluer la durabilité du CXL.

Quelques items de la grille d'évaluation INATHA (cf. Annexe 5 - Tableau 30) ne sont pas ou partiellement remplis, notamment, l'identité des auteurs et les informations sur le choix des éléments d'évaluation, mais les items concernant la qualité méthodologique de l'HTA étaient tous bien renseignés.

Résultats et conclusions

Les résultats de 10 études montraient une amélioration (significative ou non renseignée) de la MAVC et de l'AVNC à 6 mois (6 études) et à 1 an de suivi (5 études). Une amélioration significative du Kmax était également observée à 6 mois de suivi dans 2 études et à 1 an de suivi dans 1 étude. Dans ces études, entre 4 % et 12 % des patients ont perdu 2 lignes ou plus de MAVC et ces fréquences se situaient entre 0 % et 9 % des patients pour l'AVNC. Le taux d'explantation ou de retrait de segment calculé à partir des données de 9 études (41/659 yeux) était de 6,2 % [0,98 %-19,4 %]. Le taux de complications calculé sur les données de 11 études (29/636) était de 4,6 % [0 %-35 %] et reposait principalement sur des complications mineures réversibles.

Les auteurs concluent que : « ...*Malgré des preuves limitées pour le traitement par Intacs qui consistent seulement en des études de suivi longitudinales non contrôlées, les Intacs semblent être une technologie valable pour améliorer la vision des patients souffrants d'amincessement de la cornée. Pour les patients chez qui une vision fonctionnelle ne peut être obtenue, les Intacs peuvent être une alternative utile à la greffe de cornée [...] Le traitement est une procédure ambulatoire, associé à des taux élevés de succès de la technique et à un risque minimal. Les deux yeux peuvent être traités simultanément et la procédure est adaptable et réversible. Ces implants peuvent être retirés ou échangés pour améliorer la vision sans compromettre une intervention ultérieure, en particulier une greffe de cornée [...] Les données sur les effets du traitement par les anneaux et leur action sur le processus chronique sous-jacent de la maladie sont limitées [...]* ».

3.2.3 Analyse des RPC

L'OHTAC a élaboré des recommandations (60) basées sur le rapport d'évaluation (23) publié la même année par cet organisme :

- « *Basé sur des preuves de qualité modérée, l'OHTAC recommande d'améliorer l'accès aux anneaux cornéens intrastromaux pour le traitement des maladies d'amincessement de la cornée telles que le kératocône pour les patients incapables d'atteindre une vision fonctionnelle, qui ont une cornée centrale claire et un stroma cornéen adéquat* » ;
- « *L'OHTAC recommande une surveillance étroite de cette technologie, pour suivre les taux de retrait des AIC après 6 mois et les greffes de cornée ultérieures, au vue des courtes périodes de suivi des études de sécurité* ».

3.2.4 Conclusion générale de l'analyse des données de la littérature sélectionnée portant sur les AIC

► Une faible qualité globale

Les études

Les données cliniques d'efficacité et de sécurité des anneaux intra-cornéens étaient issues d'études de faible niveau de preuve. Il s'agissait d'études prospectives sans comparateur et pour la plupart monocentriques. Les profils de progression de la maladie, les stades de la maladie à l'inclusion et les temps de suivi des patients différaient selon les études. Le type d'anneau inséré et la technique de création de tunnel dans la cornée variaient également selon les études. Les mesures des critères de jugement ont rarement été réalisées en aveugle et aucune étude n'a pris en compte les perdus de vue dans les résultats sur les critères de jugement. Le mode de sélection des patients n'était pas toujours explicité, exposant ces études à un risque de biais de sélection.

Les données de sécurité issues de ces études n'ont pas été rapportées de manière systématique dans chacune des études. La définition des complications et leur mode de recueil étaient rarement explicités dans les études.

Les données d'efficacité provenaient d'études non comparatives ce qui, compte-tenu du profil de progression de la maladie, limitait la pertinence des résultats. A l'inverse, les complications et événements indésirables ont probablement étaient sous-déclarés.

Cette évaluation met par ailleurs en évidence :

- l'absence de cas d'ectasie secondaire (ectasie post-LASIK) ou de DMP dans les études analysées, les cas inclus étant exclusivement des patients atteints de kératocône ;

- le manque de données prospectives comparatives et de résultats d'efficacité et de sécurité des AIC avec de longues durées de suivi des patients.

Les HTA et les recommandations

La qualité de ces documents s'avérait variable. L'HTA du MSAC s'avérait de qualité satisfaisante mais est ancienne (2005) (58). Les deux autres HTA (23, 57) ont une qualité moyenne à faible pour une du fait notamment de faiblesses méthodologiques dans le processus de leur production (PICOT incomplet ou inadapté), et de la faible robustesse des études sur lesquelles ils se fondaient.

► Des résultats convergents : une technique efficace, des effets secondaires décrits comme peu fréquents, mais pas toujours correctement évalués

Les études

Les résultats concernant l'efficacité allaient tous dans le sens d'une amélioration de l'acuité visuelle corrigée, significative dans 9 études sur 10. Les taux de patients ayant pu bénéficier d'une augmentation de 1 ligne et plus ou de 2 lignes et plus d'acuité visuelle corrigée suite à la procédure étaient quant à eux plus hétérogènes, variant de 52,2 % à 89 % selon les études et le stade de la maladie. Le taux d'échec de la technique estimé à partir des données de 7 études se situait entre 24 % à 47,8 %. Une amélioration significative de l'AVNC était observée dans les 9 études ayant mesuré ce critère. Entre 73,3 % des patients et 88 % des patients pour la moitié des études renseignant ces données montraient un gain de 1 ligne et plus ou de 2 lignes et plus d'acuité visuelle suite à la procédure. Le taux d'échec de la technique estimé à partir des données de 3 études se situait entre 15 % à 26,7 % mais ont pu être sous-estimés dans 2 études. Une diminution significative ou non du Kmax était observée dans les 4 études ayant mesuré ce critère.

Les principaux événements indésirables et/ou complications reportés dans les études analysées correspondaient à des cas d'infections, d'extrusion de l'anneau, de perforation de la cornée, d'œdème, de néovascularisation, de dépôts intrastromaux, de hazes cornéens, de sensation de corps étranger et d'inconfort, de fonte cornéenne et d'infiltrats. Chacun de ces événements indésirables et/ou complications étaient reportés avec de faibles fréquences, inférieures à 10 %, excepté pour les cas d'apparition de dépôts intrastromaux et de hazes cornéens reportés avec des fréquences non renseignées ou nettement supérieures.

Les HTA et les recommandations

Trois HTA ont été sélectionnées, l'une d'entre elle (NICE 2007 (57)) ne concluait pas. Toutefois la recommandation subséquente préconisait l'utilisation des AIC. Les deux autres HTA concluaient de façon convergente que la balance bénéfice/risque était au total compatible avec son utilisation en pratique courante, sans toutefois recommander son utilisation de manière ferme et affirmative. L'OHTAC en 2011 (45) a émis après son évaluation une recommandation pour la pratique où la technique était présentée comme pouvant être appliquée, en demandant d'améliorer l'accès à ces soins ainsi que d'assortir l'utilisation des AIC à une surveillance étroite.

L'ensemble des auteurs des HTA et recommandations s'accordaient à reconnaître l'absence de données de suivi à long terme.

3.3 Synthèse du point de vue des parties prenantes interrogées

3.3.1 Organismes professionnels consultés

L'Académie Française de l'Ophtalmologie (AFO) - Conseil National Professionnel et l'association de patients Kératocône ont été consultées entre le 20 février 2015 et le 23 mars 2015 au moyen d'un questionnaire adressé à chacun des organismes professionnels. Cette consultation invitait chaque organisme professionnel à :

- mentionner toute étude omise qui serait conforme aux critères de sélection bibliographique énoncés dans ce rapport ;
- commenter l'analyse médicale et méthodologique conduite dans ce rapport ;
- répondre à des questions de fonds portant sur le lien entre les critères de jugement mesurés et leur pertinence clinique.

Les réponses au questionnaire figurent in extenso en Annexe 6 du rapport. Ne figure ci-dessous, en chapitres 3.3.2 et 3.3.3, que le résumé des principaux commentaires.

3.3.2 Synthèse des réponses de l'AFO-CNP et de l'association Kératocône

Lors du retour du questionnaire, l'AFO-CNP précisait que les réponses sont « un avis consensuel porté par l'Académie AFO-CNP d'ophtalmologie ».

L'association Kératocône a proposé de répondre à la dernière question du questionnaire qui appelait à une réponse libre. En préambule, l'association mentionnait ne jamais avoir eu de conflit d'intérêt avec un laboratoire ou une industrie pharmaceutique.

► Analyse de la littérature

L'AFO-CNP n'a émis aucune critique sur la méthode et les critères de sélection ainsi que sur la nature des études retenues et leur analyse.

► Impact de la maladie

L'association Kératocône souligne le caractère socialement handicapant de cette maladie et son impact psychologique, en particulier à l'adolescence.

► Pertinence clinique des critères de jugement principaux retenus pour la pose d'AIC

D'après l'AFO-CNP, la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) est le critère de jugement le plus pertinent (comparé à l'AVNC). L'AFO-CNP précise que l'objectif de l'implantation des AIC n'est pas de s'affranchir de lunettes mais de « régulariser » la forme de la cornée pour améliorer la fonction visuelle et l'acuité avec le moyen de correction optique le plus adapté (lunettes ou lentilles). Une myopie par exemple peut être associée au kératocône. Dans ce cas, même si les AIC régularisent la cornée, l'AVNC peut ne pas être très améliorée en raison de la myopie résiduelle et non de l'ectasie. De plus, les AIC permettent dans un certain nombre de cas d'améliorer la tolérance des lentilles de contact et donc de permettre leur port. Dans ce cas, la MAVC sera davantage améliorée que l'AVNC.

► Amélioration de la vision cliniquement suffisante (gain de ligne d'acuité visuelle)

L'AFO-CNP mentionne que l'amélioration de l'acuité visuelle corrigée est le plus souvent utilisée car considérée comme le critère le plus représentatif. Un gain d'une ligne au moins permet souvent d'améliorer la qualité de la vision, difficile à quantifier. Le problème de l'implantation d'AIC est la prédictibilité. Il n'existe pas de critères stricts préopératoires pour savoir quel patient sera un bon répondeur ou pas. De façon générale, dès qu'il y a un gain d'au moins 1 ligne d'acuité, cela correspond à un certain degré de régularisation cornéenne et de bénéfice visuel chez les patients. En vérité, la diminution de la myopie et du cylindre réfractif s'accompagne d'un gain de qualité de vision lié à la régularisation du dioptrisme cornéen. Cette dernière est difficile à évaluer en post-

opératoire car les anneaux perturbent la mesure aberrométrique. Seul le patient décrit une amélioration de son confort pas toujours corrélée avec un gain de lignes. De plus, la réduction de l'anisométrie est aussi importante pour l'équipement lunettes et la vision binoculaire.

► Efficacité clinique des AIC

D'après l'AFO-CNP, les études considérées dans ce rapport, reflètent la réalité clinique et témoignent du bénéfice visuel rapporté par les patients. Les paramètres mesurés et rapportés par ces études (amélioration de l'acuité MAVC et AVNC, diminution de la kératométrie maximale, faible incidence et faible gravité des complications) permettent de conclure à l'efficacité des AIC avec une pertinence clinique suffisante.

► Imprécision des mesures kératométriques réalisées sans arrêt préalable de port de lentilles de contact

L'AFO-CNP précise que la question se pose surtout pour le CXL puisque les AIC sont surtout implantés lorsque les lentilles ne sont pas tolérées. La répercussion sur la cornée du port de lentilles est variable avec dans certains cas, un faible effet, dans d'autres un aplatissement cornéen avec diminution de la kératométrie. L'effet par contre chez un même patient est assez stable et reproductible d'un examen à l'autre. Si les mesures kératométriques sont réalisées au même moment par rapport au retrait de la lentille, la comparabilité des résultats dans le temps sur des mesures successives sera satisfaisante. En théorie, il vaudrait mieux retirer la lentille plusieurs jours (environ 2 semaines pour les lentilles rigides) avant de réaliser l'examen ophtalmologique ce qui est en pratique pour les patients difficilement concevable dans leurs activités professionnelles et personnelles. Si les mesures préopératoires avant CXL puis postopératoires après CXL ont été mesurées avec lentilles, l'altération des résultats est négligeable. Si par contre les mesures préopératoires avant CXL ont été réalisées sans lentilles puis postopératoires après CXL avec lentilles, les résultats peuvent être altérés avec un risque de surévaluer l'effet du CXL mais avec une imprécision difficile à évaluer. Si enfin les mesures préopératoires avant CXL ont été réalisées avec lentilles puis post-opératoires après CXL sans lentilles, les résultats peuvent être altérés mais plutôt avec un risque de sous-évaluer l'effet du CXL.

► Prise en charge de la maladie

L'AFO-CNP indique que les centres de référence et de compétence soulignent la complexité de cette prise en charge quant à l'indication de la procédure adéquate. Leur préoccupation est bien en premier lieu de faire reconnaître la légitimité de ces traitements novateurs dans la gestion de cette maladie invalidante. Cependant, ils redoutent le danger d'une diffusion abusive des procédures si l'expertise de leur manipulation n'est pas assurée, invitant à conditionner leur utilisation sur les sites capables d'assurer la prise en charge de A à Z de cette dystrophie cornéenne et en cas uniquement d'ectasie démontrée. Cette préoccupation est également partagée par l'association Kératocône rappelant que le Pr Yves POULIQUEN leur a souvent expliqué qu'un kératocône doit être suivi dans sa globalité dans des centres pluridisciplinaires qui proposent non seulement les chirurgies innovantes mais aussi un suivi à long terme. Elle dénonce également la pratique du CXL à but préventif (avant LASIK pour corriger la myopie) et rappelle que la seule indication de prise en charge à ce stade du CXL doit rester le kératocône évolutif et pas la chirurgie réfractive.

4. Synthèse et conclusion

Ce travail évalue l'efficacité et la sécurité de deux actes, le crosslinking du collagène cornéen (CXL), et la pose d'anneaux intra-cornéens (AIC) dans le traitement des ectasies cornéennes. Ces deux actes sont présentés comme étant une alternative à la greffe de cornée avec pour effets attendus, une stabilisation de la maladie pour le crosslinking du collagène cornéen (CXL), et une réhabilitation visuelle par la pose d'anneaux intra-cornéens (AIC).

Le CXL est indiqué dans les cas de kératocône évolutifs démontrés sans opacités cornéennes et avec une pachymétrie ≥ 400 μm . Il existe cependant, selon les parties prenantes (AFO-CNP), 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.

Les AIC sont indiqués dans les cas de kératocône avec une acuité visuelle insatisfaisante après correction en lentilles ou bien intolérants aux lentilles de contact et présentant une cornée centrale claire et une pachymétrie ≥ 400 μm .

La méthode d'évaluation repose sur une analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique et le recueil, par questionnaire écrit du point de vue des parties prenantes et d'une association de patients.

4.1 Qualité de la littérature analysée

► Pour les deux actes, une faible qualité globale des études originales et méta-analyses analysées

Les données cliniques d'efficacité et de sécurité du CXL et des AIC sont issues en majorité d'études de faible niveau de preuve. Il s'agit d'études prospectives pour la plupart monocentriques et sans comparateur ou avec un comparateur inadéquat, excepté pour le seul essai contrôlé randomisé analysé (le comparateur était un groupe de témoins) portant sur le CXL. La qualité méthodologique de deux méta-analyses incluses pour le CXL est aussi limitée.

La pathologie, les profils de progression de la maladie, les stades de la maladie à l'inclusion et les temps de suivi des patients, ainsi que les techniques ou types d'anneaux utilisés diffèrent selon les études.

Les mesures des critères de jugement ont rarement été réalisées en aveugle et aucune étude ne prend en compte les perdus de vue dans les résultats sur les critères de jugement, excepté l'essai contrôlé randomisé portant sur le CXL. Le mode de sélection des patients n'est pas toujours explicité, exposant ces études à un risque de biais de sélection.

Pour les deux actes, les données d'efficacité proviennent en majorité d'études non comparatives ce qui compte-tenu du profil de progression de la maladie, limite la pertinence des résultats. A l'inverse, les complications et événements indésirables ont probablement été sous-déclarés. De plus, pour le CXL, certaines études reportent un très fort taux de perdus de vue.

► Des HTA et recommandations également avec des limites méthodologiques

Egalement, pour les deux actes, la qualité méthodologique des HTA et recommandations s'avère faible à modérée, excepté pour une HTA portant sur les AIC, de qualité satisfaisante mais ancienne. Les raisons en sont notamment, des faiblesses méthodologiques dans le processus de leur production (PICOT incomplet ou inadapté), et l'appui sur des données majoritairement de faible niveau de preuves.

4.2 Résultats de l'évaluation pour le CXL

Les résultats d'efficacité d'un essai contrôlé randomisé, 7 études observationnelles et 2 méta-analyses vont tous dans le sens d'une diminution significative ou non de la kératométrie maximale. Les taux d'échec de cette technique, provenant des résultats de 4 études originales, sont compris entre 0 % et 11,5 % mais peuvent avoir été sous-estimés. Les taux des principaux événements indésirables et/ou complications reportés dans 7 études originales sont inférieurs à 10 % sauf pour les œdèmes et hazes cornéens, très fréquemment reportés mais pour la plupart de nature transitoire.

Il est à noter que les études analysées ne portent que sur la technique du CXL-off.

L'ensemble des HTA analysées concluent que la technique semble efficace et peu risquée mais reposent sur un faible niveau de preuves. Il est à noter qu'aucune de ces HTA n'exclut cette technique de l'arsenal thérapeutique. Les deux recommandations, quant à elles, préconisent son utilisation.

Les parties prenantes n'ont pas émis de remarque au sujet de la qualité méthodologique de ce rapport et de la sélection de la littérature. Lors de la réunion de cadrage, les parties prenantes ont fait part de l'intérêt de l'indication d'un CXL 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.

4.3 Résultats de l'évaluation pour la pose d'AIC

Les résultats concernant l'efficacité de 2 essais cliniques et 8 études observationnelles prospectives vont tous dans le sens d'une amélioration de l'acuité visuelle corrigée, significative dans 9 études sur 10. Les taux de patients ayant pu bénéficier d'une augmentation de 1 ligne et plus ou de 2 lignes et plus d'acuité visuelle suite à la procédure sont hétérogènes, variant de 52,2 % à 89 %. Les taux d'échec de la technique estimés à partir des données de 7 études se situent entre 24 % à 47,8 %. Les événements indésirables et/ou complications sont reportés, avec de faibles fréquences, inférieures à 10 %, excepté pour les cas d'apparition de dépôts intrastromaux et de hazes cornéens reportés avec des fréquences non renseignées ou nettement supérieures.

Trois HTA ont été sélectionnées, l'une d'entre elle ne conclut pas. Toutefois la recommandation subséquente préconise l'utilisation des AIC. Les deux autres HTA ne s'opposent pas à son utilisation et une recommandation basée sur une des deux HTA émise ultérieurement présentait la technique comme pouvant être appliquée mais sous surveillance étroite.

Les parties prenantes n'ont pas émis de remarque au sujet de la qualité méthodologique de ce rapport et de la sélection de la littérature. Elles considèrent qu'un gain d'une ligne d'acuité visuelle suite à la pose d'AIC apporte un bénéfice clinique au patient. Les parties prenantes jugent cette technique efficace dans cette indication.

4.4 Un manque de données quant à l'efficacité des techniques à long terme

Cette évaluation met par ailleurs en évidence le manque de données prospectives comparatives et de résultats d'efficacité et de sécurité du CXL et des AIC avec de longues durées de suivi des patients.

Pour les deux actes, l'ensemble des auteurs des HTA et recommandations s'accordent à reconnaître l'absence de données de suivi à long terme.

4.5 Conclusion

Sur la base de l'ensemble des données disponibles (littérature de faible niveau de preuves et position favorable des parties prenantes), la HAS considérant le possible handicap associé à certaines formes évolutives de la maladie en impasse thérapeutique, estime que sous réserve d'une indication posée exclusivement dans un centre spécialisé (centres de référence et centres de compétence) :

- le CXL constitue une modalité thérapeutique possible chez les patients porteurs d'un kératocône évolutif démontré sans opacités cornéennes et avec une pachymétrie adéquate ($\geq 400 \mu\text{m}$) ;
- les AIC constituent une modalité thérapeutique possible chez les patients porteurs d'un kératocône sans opacités cornéennes et avec une pachymétrie adéquate ($\geq 400 \mu\text{m}$) ayant une acuité visuelle insatisfaisante après correction en lentilles ou intolérants aux lentilles de contact).

La HAS note par ailleurs que chez les enfants atteints de kératocône et les patients souffrant d'ectasie post-LASIK, la pratique du CXL sans attente de la démonstration du caractère évolutif de la maladie n'a pu être évaluée par manque de données dans la littérature. Cependant, les parties prenantes (AFO-CNP) considèrent importante l'utilisation du CXL dans cette indication, en raison de la forte probabilité de progression rapide de la maladie chez ces patients.

En conséquence, la HAS estime que le CXL constitue une modalité thérapeutique possible chez ces derniers, sous réserve d'une prise en charge dans un centre spécialisé sur décision prise en concertation entre le patient, la famille et une équipe hautement spécialisée. Elle préconise, de plus, la mise en place d'un registre exhaustif de suivi des enfants et des ectasies post-LASIK et recommande que sa mise en œuvre constitue un élément conditionnant le renouvellement de la labellisation du centre de référence.

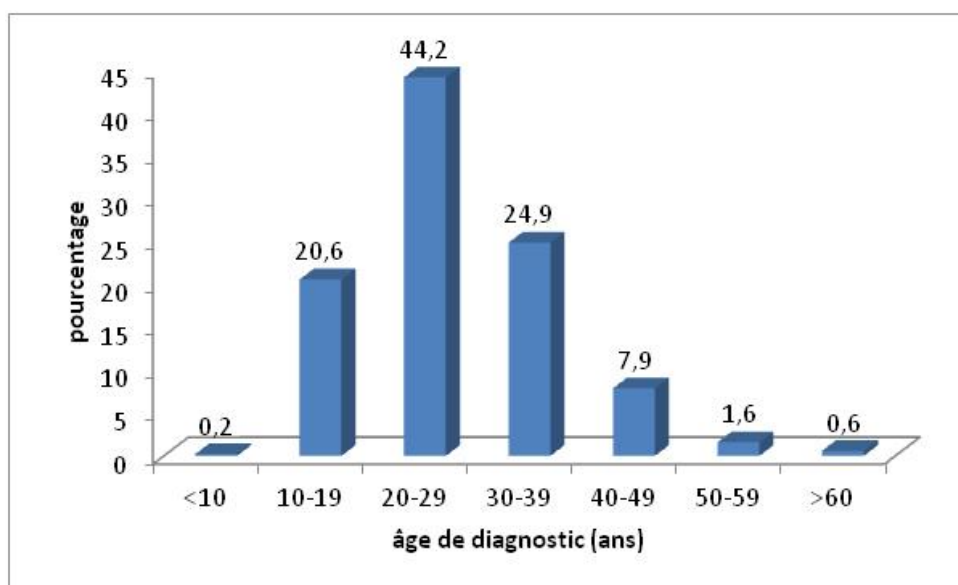
La HAS rappelle aux professionnels et au public que le CXL constitue un traitement curatif.

Le recours à cette technique à visée préventive, notamment avant l'apparition de toute ectasie, en particulier avant chirurgie LASIK est une mauvaise pratique et constitue une contre-indication.

Ces techniques doivent être réalisées dans un environnement de type conditions de réalisation en bloc opératoire.

Enfin, elle observe que l'efficacité à long terme de ces deux techniques n'est pas suffisamment documentée en raison du manque d'études prospectives comparatives avec un suivi à long terme publiées dans la littérature. Elle préconise donc la mise en œuvre d'études de nature à apporter ces informations.

Annexe 1. Contexte : Tableaux et figures



D'après Zadnik et al., 1996 (61)

Figure 3. Distribution des âges de découverte du kératocône

Tableau 5. 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 (62)	Wittig-Silva et al., 2008 (63)	Hersh et al., 2011 (64)	Asri et al., 2011 (65)
↗ 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 6. 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 7. Caractéristiques des anneaux intra-cornéens présents sur le marché français

	INTACS	INTACS SK (SK : kératocône 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 (°L)	150	150	90, 120, 150, 160, 210, 355	90, 120, 160, 210

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

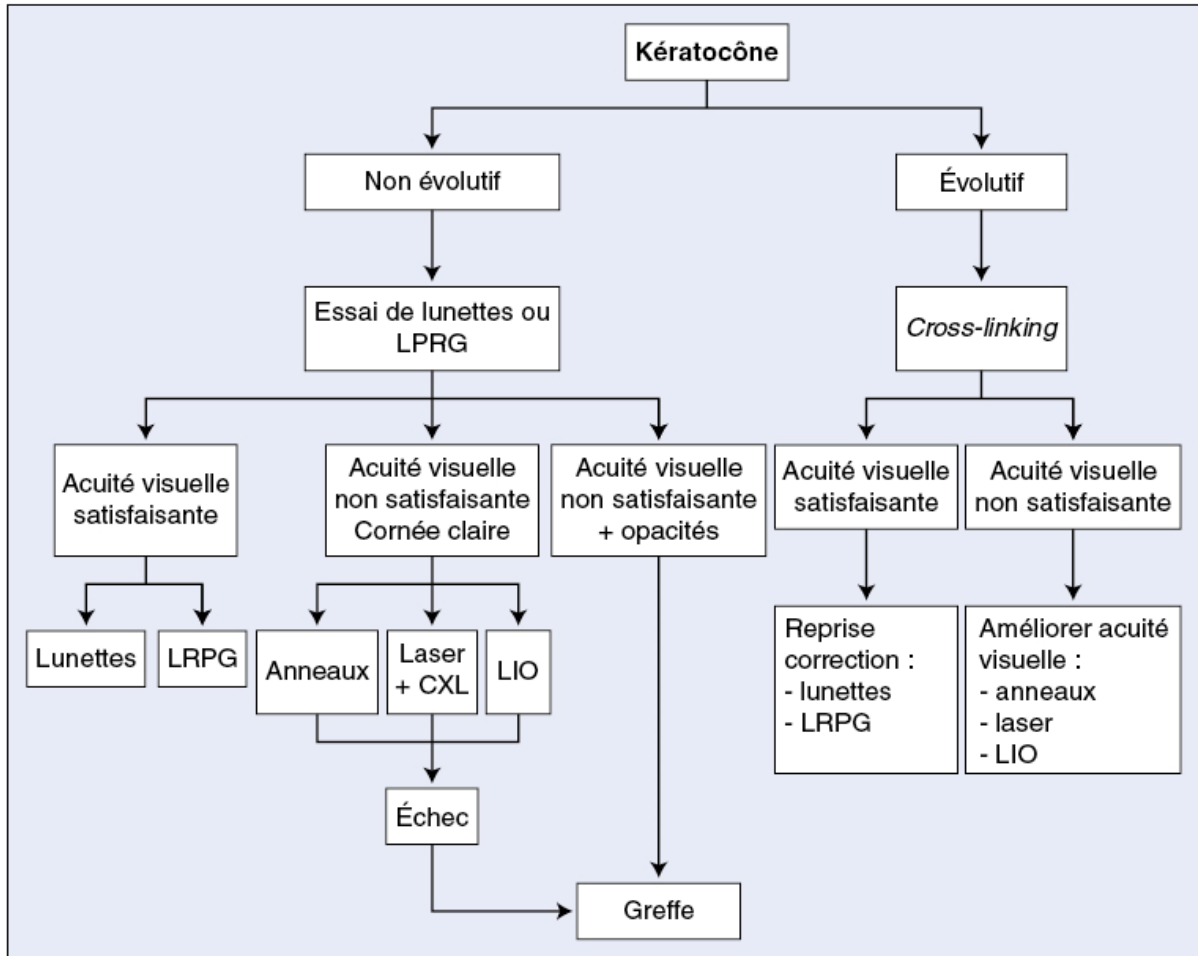


Figure 22 :

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 (10).

Figure 4. Exemple d'arbre décisionnel de prise en charge du kératocône (élaboré par Fournié et al. (10))

Annexe 2. Recherche documentaire

Tableau 8. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
Traitement ectasies cornéennes		Pas de limite – 02/2015
Etape 1	keratoconus/therapy/de OR (((corneal ectasia OR keratoconus)/ti OR (keratoectasia OR pellucid marginal degeneration)/ti,ab) AND (treatment* OR therap*)/ti)	
Anneaux		Pas de limite – 02/2015
Etape 2	keratoconus/de OR (keratoconus OR ectasia)/ti OR (keratoectasia OR pellucid marginal degeneration)/ti,ab	
ET		
Etape 3	(corneal ring* OR intracorneal ring* OR corneal implant* OR intracorneal implant* OR ferrara* OR intacs*)/ti	
Cross-linking		Pas de limite – 02/2015
Etape 2		
ET		
Etape 4	cross-linking reagents/de OR (crosslinking OR cross linking OR cross linkage)/ti	

Tableau 9. Stratégie de recherche dans la base de données Pascal

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
Cross-linking		Pas de limite – 07/2014
Etape 1	keratocone/de OR (keratocone OR ectasie PRE corne*)/ti OR (degenerescence pellucide marginale)/ti,ab	
ET		
Etape 2	(cross-linking OR cross linking)/ti	
Anneaux		Pas de limite – 07/2014
Etape 1		
ET		
Etape 3	(anneau* PRE corne* OR implant* PRE corne* OR ferrara OR intacs)/ti	

Sites consultés

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
 Bibliothèque interuniversitaire de santé - BIUS
 Bibliothèque médicale Lemanissier
 Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
 Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT
 Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
 Haute Autorité de Santé – HAS
 Société française d'ophtalmologie – SFO

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
 Aetna
 Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
 American Academy of Ophthalmology – AAO
 Association for Research in Vision and Ophthalmology – ARVO
 Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIP
 Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center

BMJ Clinical Evidence
 California Technology Assessment Forum - CTAF
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
 Centre for Clinical Effectiveness – CCE
 Centre for Effective Practice – CEP
 Centre for Reviews and Dissemination databases
 Clinical Knowledge Summaries
 Clinical Practice Guidelines Portal
 CMA Infobase
 Cochrane Library
 College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
 European Society of Cataract and Refractive Surgeons – ECRS
 Euroscan
 Guidelines and Audit Implementation Network – GAIN
 Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
 Guidelines International Network - GIN
 Horizon Scanning
 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
 Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
 Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina) – IECS
 International Council of Ophthalmology / International Federation of Ophthalmological Societies – ICO
 Intute Health & Life Sciences
 Medical Services Advisory Committee - MSAC
 National Guideline Clearinghouse - NGC
 National Health and Medical Research Council - NHMRC
 National Horizon Scanning Centre - NHSC
 National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
 New Zealand Guidelines Group - NZGG
 New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
 Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
 Royal College of Ophthalmologists – RCO
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
 Singapore Ministry of Health
 Société canadienne d'ophtalmologie – SCO
 Toward Optimized Practice
 Tripdatabase
 West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Tableau 10. 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 Cross-linking with Riboflavin for Keratoconus : Update of Clinical and Cost-effectiveness. Rapid response report: reference list	2014
	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

Nom organisme	Titre document	Date document
	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 <i>et al.</i>	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
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

Tableau 11. Etudes CXL exclues et motifs d'exclusion

Etudes CXL exclues	Motifs d'exclusion
Buzzonetti et Petrocelli, 2012 (66)	Nombre de sujets inférieur à 30
Wollensak, 2003 (16)	Nombre de sujets inférieur à 30
Koller, 2011 (67)	Pachymétrie <400µm
Bikbova, 2014 (18)	Nombre de sujets inférieur à 30
Vinciguerra, 2012 (68)	Pas de Kmax
Ghanem, 2014 (69)	Pas de Kmax
Kymionis, 2012 (70)	Nombre de sujets inférieur à 30, pas de Kmax
Hersh, 2011(64)	Pachymétrie <400µm
Greenstein, 2012 (71)	Pachymétrie <400µm
Greenstein, 2011 (72)	Pas de valeur de Kmax
Greenstein, 2012 (73)	Pas de Kmax
Mastropasqua, 2013 (74)	Pas de Kmax
Greenstein, 2010 (75)	Pas de Kmax
Renesto Ada, 2010 (76)	Pas de Kmax
Soeters, 2014 (77)	Suivi < 1 an
Leccisotti, 2010 (78)	Pas de Kmax
Kranitz, 2012 (79)	Pas de Kmax
Raiskup-Wolf, 2008 (62)	Eude rétrospective
Asri, 2011 (65)	Etude rétrospective
Tomita, 2014 (80)	Pas de définition du caractère progressif de la maladie
Greenstein, 2012 (81)	Pachymétrie NR
Razmjoo, 2013 (82)	Pas de Kmax
Wittig-Silva, 2008 (63)	Etude préliminaire
Mazzotta, 2012 (83)	Pas de Kmax
Baenninger, 2014 ((84)	Etude rétrospective

Tableau 12. Etudes AIC exclues et motifs d'exclusion

Etudes AIC exclues	Motifs d'exclusion
Jabbarvand <i>et al.</i> , 2013 (85)	Pachymétrie < 400µm
Brenner <i>et al.</i> , 2012 (86)	Etude rétrospective
Bedi <i>et al.</i> , 2012 (87)	Etude rétrospective
Coskunseven <i>et al.</i> , 2011 (88)	Etude rétrospective
Piñero <i>et al.</i> , 2009 (89)	Etude rétrospective
Vega-Estrada <i>et al.</i> , 2013 (90)	Etude rétrospective
Torquetti <i>et al.</i> , 2009 (91)	Etude rétrospective
Ertan et Ozkiloglu, 2008 (92)	Etude rétrospective
Sedaghat et Zarei-Ghanavati, 2011 (93)	Etude rétrospective
Coimbra <i>et al.</i> , 2012 (94)	Etude rétrospective
Ozerturk <i>et al.</i> , 2012 (95)	Etude rétrospective
Alio <i>et al.</i> , 2002 (96)	Insertion anneaux après laser
Colin <i>et al.</i> , 2000 (97)	Nombre de sujets inférieur à 30
Jabbarvand <i>et al.</i> , 2014 (98)	Anneau de la marque Myoring : pas utilisé en France
Hamdi, 2010 (99)	Pas de mesures d'acuité visuelle
Birnbaum <i>et al.</i> , 2011 (100)	Après kératoplastie perforante
Piñero <i>et al.</i> , 2009 (101)	Etude rétrospective
Fahd <i>et al.</i> , 2012 (102)	Nombre de sujets inférieur à 30
Yeung <i>et al.</i> , 2013 (103)	AIC combiné avec CXL + étude rétrospective + nombre de sujets inférieur à 30
Colin et Malet, 2007 (104)	Pachymétrie NR
Paranhos Jde <i>et al.</i> , 2010 (105)	Pachymétrie NR
Kubaloglu <i>et al.</i> , 2010 (106)	Pachymétrie NR
Pena-Garcia <i>et al.</i> , 2012 (107)	Etude rétrospective
Abad <i>et al.</i> , 2011 (108)	Etude avec un groupe rétrospectif et un groupe prospectif mais nombre de sujets < 30
Ganesh <i>et al.</i> , 2013 (109)	AIC combiné avec CXL
Pesando <i>et al.</i> , 2010 (110)	Pachymétrie NR
Hamdi, 2011 (111)	Pas de valeurs numériques (graphe inexploitable)
Kubaloglu <i>et al.</i> , 2010 (112)	Comparaison de deux techniques de création de tunnel
Hashemian <i>et al.</i> , 2014 (113)	Comparaison de deux AIC

Tableau 13. HTA et RPC exclues et motifs d'exclusion

HTA et RPC exclues	Motifs d'exclusion
AETNA, 2014 (114)	Pas une HTA ni une recommandation, pas de méthode de recherche de la littérature
American Academy of Ophtalmology, 2013 (115)	Pas de description de la méthode de recherche de la littérature
American Academy of Ophtalmology, 2013 (116)	Recommandation générale sur la prise en charge des ectasies de la cornée
Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2008 (117)	Pas une HTA
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision, 2013 (118)	Pas une HTA ni une recommandation
Hamada, 2013 (119)	Pas une HTA ni une recommandation
Instituto de efectividad clinica y sanitaria, 2008(120)	Juste résumé en anglais, rapport complet en espagnol
Instituto de efectividad clinica y sanitaria, 2013 (121)	Juste résumé en anglais, rapport complet en espagnol
National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009 (122)	Recommandation ultérieure
National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010 (123)	Technologie autre que CXL ou AIC
The Newcastle upon Tyne Hospitals, 2013 (124)	Revue de la littérature avec méta-analyse : pas une HTA

Annexe 3. Le crosslinking du collagène cornéen

Tableau 14. Critères d'inclusion/d'exclusion des patients des études incluses : CXL

Etude	Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Koller et al., 2009 (33)	117 yeux (99 patients)	Kératocône progressif léger à modéré ($K_{max} < 65D$, pachymétrie $> 400\mu m$)	Opacités cornéennes, pathologies oculaires autres que kératectasie, antécédent d'érosion récurrente, < 18 ans , grossesse, maladie des tissus conjonctifs, pas disponible pour suivi de 1 an
Caporossi et al., 2012 (29)	77 yeux (152 patients) $> 450\mu m$: 56 yeux	Progressif, cornée claire et absence de correction possible par lunettes ou lentilles 10-18 ans	
Viswanathan et Males., 2013 (36)	51 yeux traités (35 patients)	Kératocône progressif de grade 1 à 3 (Amsler-Krumeich) Cornée $\geq 400 \mu m$ $\nearrow K_{max} \geq 1D$, détérioration acuité visuelle et besoin adaptation lentilles $> 1x$ en 2 ans	Kératocône avancé avec cicatrices du stroma nécessitant une greffe, hydrops cornéen, kératite herpétique, maladie auto-immune et autre maladie systémique, grossesse, allaitement
Lamy et al., 2013 (35)	68 yeux (34 patients)	Kératocône progressif bilatéral ≥ 18 ans, au moins 1 œil $\geq 400\mu m$ MAVC $> 0,7$ logMAR	Opacités cornéennes, exclusion des patients porteurs de lentilles, antécédent de chirurgie de la cornée, antécédent d'hydrops, syndrome de Sjögren, trisomie 21 ou infection oculaire active
Poli et al., 2013 (30)	78 yeux (39 patients) (55 yeux traités dont 16 patients traités pour les 2 yeux)	Stade 1, 2, 3 (Krumeich) Progressif sur au minimum 6 mois	$< 400 \mu m$, opacité centrale de la cornée, densité cellulaire < 2000 cellules/ mm^2 , chirurgie cornée, infection active de la cornée, glaucome, grossesse, anomalie maculaire
Hashemi et al., 2013 (34)	40 yeux (32 patients)	Kératocône progressif 15-35 ans	$K_{moyen} > 55D$, pachymétrie $< 400\mu m$, antécédent de chirurgie de la cornée, cicatrices cornéennes, problème de larmes et de surface oculaire et autres pathologies oculaires
Wisse et al., 2014 (31)	102 yeux (79 patients)	Progressif, cornée $\geq 400 \mu m$	Cicatrices cornéennes, infection, grossesse ou allaitement concomitant
Soeters et al., 2014 (32)	119 yeux (95 patients)	Progression documentée dans les 1 à 3 mois (enfants) ou 6 à 12 mois (adolescents et adultes) ; cornée centrale claire, pachymétrie $\geq 400\mu m$	Grossesse ou allaitement dans les 6 derniers mois, antécédent de chirurgie oculaire
Wittig-Silva et al., 2014 (28)	100 yeux (46 yeux traités et 48 yeux témoins)	Progressif, cornée $\geq 400\mu m$ 16-50 ans	Cicatrices cornéennes, chirurgie réfractive ou autre de la cornée, brûlures chimiques, infections sévères, autres maladies de la cornée ou de la surface oculaire, grossesse ou allaitement concomitant

Tableau 15. Pathologie, stades de la maladie à l'inclusion et définition de la progression de la maladie selon les études incluses : CXL

Etude	Effectif	Pathologie / stade	Définition de la progression de la maladie
Koller et al., 2009 (33)	117 yeux (99 patients)	Kératectasie progressive (DMP et kératocône)	Au moins 6 mois : $\nearrow$ Kmax $>1D$
Caporossi et al., 2012 (29)	77 yeux (152 patients)	Kératocône progressif Classification NR : 1 à 3	Dans les 3 derniers mois : au moins 2 critères : $\nearrow$ MAVC ou AVNC ≥ 1 ligne, sphère/cylindre $>0,5D$, K moyen $> 0,5D$, index asymétrie/symétrie de surface topographique $>0,5D$, $\searrow$ pachymétrie $\geq 10\mu m$,
Viswanathan et Males, 2013 (36)	51 yeux traités (35 patients)	Kératocône progressif Amsler-Krumeich : 1 à 3	$\nearrow$ Kmax $\geq 1D$, détérioration acuité visuelle et besoin adaptation lentilles $> 1x$ en 2 ans
Lamy et al., 2013 (35)	68 yeux (34 patients)	Kératocône progressif bilatéral Amsler-Krumeich : 1 et 2	Dans les 12 mois : Kmax $\geq 1D$ ou $\searrow$ MAVC avec $\nearrow$ astigmatisme $\geq 1D$
Poli et al., 2013 (30)	78 yeux (39 patients) (55 yeux traités dont 16 patients traités pour les 2 yeux)	Ectasie I ^{aire} ou II ^{aire} progressive (post-LASIK et "post-radial keratotomy") Krumeich : 1 à 3	Perte d'acuité visuelle $> 1/10$ ème, et/ou $\nearrow$ sphère et/ou cylindre $>1D$ ou $\nearrow$ Kmax ou Kmin $> 1D$ sur au minimum 6 mois
Hashemi et al., 2013 (34)	40 yeux (32 patients)	Kératocône progressif Amsler-Krumeich : 1 à 3	Dans les 12 mois : $\nearrow \geq 1D$ Kmax ou ECM ou ESRM ou $\searrow \geq 2$ lignes de MAVC
Wisse et al., 2014 (31)	102 yeux (79 patients)	Kératocône progressif	Kmax $\geq 1D$ dans les 6 à 12 mois
Soeters et al., 2014 (32)	119 yeux (95 patients)	Kératocône progressif Krumeich : 1 à 4	Progression documentée dans les 1 à 3 mois (enfants) ou 6 à 12 mois (adolescents et adultes)
Wittig-Silva et al., 2014 (28)	100 yeux (46 yeux traités et 48 yeux témoins)	Kératocône progressif	Détérioration subjective vision et au moins 1 des critères suivants dans les 12 mois : $\nearrow$ Ksim max ou Kmax $\geq 1D$, $\nearrow$ astigmatisme (réfraction subjective manifeste $\geq 1D$ ou $\leq 1mm$ du degré de la zone optique arrière de lentille de contact

Tableau 16. Présentation des méta-analyses portant sur le CXL

Références	Chunyu et al., 2014 (37)	Craig et al., 2014 (38)
Nombre d'études incluses dans la méta-analyse	23	49
Nombre total d'yeux inclus dans la méta-analyse	1 557 yeux (1 171 patients) (min 9 - max 272)	NR
Objectifs de la méta-analyse	Déterminer l'efficacité et la sécurité pour traiter le kératocône	Efficacité et sécurité du CXL-off dans le kératocône et les ectasies de la cornée
Indications étudiées dans la méta-analyse	Traitement du Kératocône progressif	Traitement du kératocône et des ectasies secondaires de la cornée
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Kératocône progressif	Kératocône et ectasies secondaires de la cornée
Type d'études incluses (ERC, ...) dans la méta-analyse	4 ECR 11 études prospectives contrôlées 8 études rétrospectives	4 ECR 25 séries de cas prospectives 4 séries de cas comparatives prospectives 7 séries de cas rétrospectives 5 séries de cas
Analyse critique des études originales par les auteurs	Score de Jadad pour les ECR et score de NOS pour les études prospectives et rétrospectives mais résultats non documentés Selon les auteurs : faible qualité des études incluses	Gradation qualité des articles : SIGN 39 études : très faible preuve, 6 : faible preuve, 4 : preuve modéré
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	Principaux : AVNC, AVCD, astigmatisme, équivalent sphérique, Kmax, Kmoyen, pachymétrie au point le plus fin	Topographie, AVNC, AVCD, astigmatisme et réfraction, pachymétrie au centre de la cornée
Résultats des méta-analyses	<u>Kmax (D)</u> Δ 6 mois (7 études) : - 0,15 [-0,01-0,32] (p=NS) I²=0 % Δ 12 mois (12 études) : -0,15 [0,02-0,28] (p=0,03) I²=0 % Δ 18 mois (6 études) : -0,25 [0,06-0,45] (p=0,01) I²=0 % <u>AVC (logMAR)</u> Δ 6 mois (11 études) : -0,72 [-0,17 ; -1,28] (p<0,05) I²=91 % Δ 12 mois (14 études) : -0,81 [-0,43 ; -1,18] (p<0,01) I²=89 % Δ 18 mois (5 études) : - 0,37 [-0,15 ; -0,58] (p<0,01) I²=0 %	<u>Kmax (D)</u> Δ 6 mois (10 études) : -0,8 [-1,06 ; -0,55] (p=S) I²=0 % Δ 12 mois (8 études) : - 1,03 [-1,34 ; -0,71] (p=S) I²=76 % Δ 2 ans (6 études) : -0,99 [-1,53 ; -0,46] (p=S) I²=73 % <u>AVC (logMAR)</u> Δ 6 mois (15 études) : -0,08 [-0,11 ; -0,05] (p=S) I²=75 % Δ 12 mois (22 études) : -0,09 [-0,11 ; -0,06] (p=S) I²=85 % Δ 2 ans (7 études) : -0,10 [-0,15 ; -0,05] (p=S) I²=87 %

Références	Chunyu <i>et al.</i> , 2014 (37)	Craig <i>et al.</i> , 2014 (38)
	<u>AVNC (logMAR)</u> Δ 6 mois (11 études) : -0,49 [-0,18 ; -0,8] (p<0,01) I²=75 % Δ 12 mois (13 études) : -0,52 [-0,25 ; -0,78] (p<0,01) I²=75 % Δ 18 mois (4 études) : -0,19 [-0,07 ; -0,45] (p=NS) I²=16 % Présence d'hétérogénéité statistiquement significative Pas d'analyses de sensibilité réalisées	<u>AVNC (logMAR)</u> Δ 6 mois (12 études) : -0,15 [-0,23 ; -0,08] (p=S) I²=62 % Δ 12 mois (18 études) : -0,14 [-0,18 ; -0,10] (p=S) I²=70 % Δ 2 ans (6 études) : -0,16 [-0,21 ; -0,12] (p=S) I²=0 % Présence d'hétérogénéité statistiquement significative Pas d'analyses de sensibilité réalisées
Nombre d'études en commun par critères évalués	Kmax : 2 études en commun sur 17 études pour Craig <i>et al.</i> et 6 études pour Chunyu <i>et al.</i> AVC : 2 études en commun sur 22 études pour Craig <i>et al.</i> et 5 études pour Chunyu <i>et al.</i> AVNC : 1 étude en commun sur 18 études pour Craig <i>et al.</i> et 4 études pour Chunyu <i>et al.</i>	
Complications rapportées	Partiellement rapportées Complication la plus courante : haze cornéen temporaire ne perturbant pas la vision RR haze cornéen après la procédure=0,14 [0,03-0,6] (p=0,008, 6 essais : n=359)	40 complications sévères (39 cas) reportées à partir de 49 études d'efficacité + 26 études de sécurité: - majeures : 8 infections (1 cas : \ acuité visuelle), 3 fontes cornéennes et perforations, 3 ulcères cornéens ou brûlures, 4 cas de cicatrices du stroma, 4 kératoplastie et 1 chirurgie (intolérance riboflavine), 5 kératites stériles (2 cas : \ acuité visuelle persistante), 1 haze cornéen, 11 œdèmes cornéens (6 non résolus, 1 cas avec très faible acuité visuelle) 7/40 cas, devenir du patient non renseigné - mineures : 20 kératites stériles, 1 érosion de la cornée, EI fréquents : hazes cornéens, œdèmes cornéens, douleur, et autres effets secondaires mineurs La plupart des complications mineures résolues en quelques semaines
Grille AMSTAR (cf. Annexe 6)	Faible	Faible
Conclusions générales après analyse critique des méta-analyses	Pas de recherche de la littérature avant 2007 Etudes incluses de mauvaise qualité méthodologique selon les auteurs mais pas de précisions sur les critères non remplis Le type de patients inclus diffère d'une étude à une autre (population, âge, stade de la maladie, mesures cliniques,	Etudes incluses de mauvaise qualité L'hétérogénéité des résultats est évoquée dans la discussion mais pas d'analyse de sensibilité réalisée Hétérogénéité des patients inclus selon les études non renseignée

Références	Chunyu <i>et al.</i> , 2014 (37)	Craig <i>et al.</i> , 2014 (38)
	période de suivi et qualité des études) L'hétérogénéité des résultats est évoquée dans la discussion, mais insuffisamment discutée, pas d'analyse de sensibilité réalisée Nombre de patients inférieur à 30 dans 9 sur 23 études incluses Inclusion d'études rétrospectives (8/23) : source de biais importants Résultats basés sur des données de faible niveau d'évidence	Inclusion d'études rétrospectives (7/49), source de biais importants. Résultats basés sur des données de faible niveau d'évidence

Tableau 17. Grille d'évaluation AMSTAR : méta-analyses CXL

Questions	Chunyu et al., 2014 (37)	Craig et al., 2014 (38)
A-t-on fourni un plan « a priori » ?	En partie (dans le PICO : manque description de l'intervention)	Partiellement (pas de critère de jugement principal)
Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?	Oui	Oui (question de recherche : EAC et NICE) Non (qualité des études estimée par une personne. Vérification par un autre reviewer et discussion)
A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?	Oui, sur 3 bases de données mais pas de recherche des articles non publiés et de la littérature grise, base spécialisée	Oui
La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ?	Oui (inclusion uniquement des études en anglais)	Oui (inclusion uniquement des études en anglais)
Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.	Diagramme de flux, pas de liste des études exclues	Non
Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?	Oui	Oui
La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?	En partie, méthode de score utilisée mais résultats de la gradation non présentés	Oui mais pas documenté
La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?	Ne peut répondre, la qualité des études scientifiques étant décrite en partie seulement	Oui
Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?	Test d'hétérogénéité significatif, modèle statistique à effet aléatoire, mais pas d'analyse de sensibilité pour tester la stabilité des résultats selon la qualité des études	Partiellement (Test d'hétérogénéité significatif, modèle statistique à effet aléatoire, mais pas d'analyse de sensibilité pour tester la stabilité des résultats selon la qualité des études)
A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?	Oui (funnel plot)	Non
A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?	Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts	Non
Qualité méthodologique globale	Faible	Faible

D'après la grille publiée par le CCNMO (Centre de collaboration nationale des méthodes et outils), dernière mise à jour le 27 mars 2012.
<http://www.nccmt.ca/index-fra.html>

Tableau 18. Présentation des résultats de kératométrie maximale (Kmax) - CXL

Etude	Effectif	Pathologie/ stade	Arrêt lentilles avant mesure	Kmax préopératoire (en D)	Δ à 6 mois (en D)	Δ à 1 an (en D)	Δ dernière date de suivi	résultats dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue/exclus	Taux d'échec calculé**
Koller et al., 2009 (33)	117 yeux (99 patients)	Kératectasie progressive (pas de distinction entre DMP et kératocône)	Oui	NR	NR	NR	NR	à 1 an : ↘ >1D : 7,6 % -1 à +1D : 55,2 % ↗ > 1D : 37,1 %	↗ Kmax ≥ 1D à 1 an : 7,6 %	10,30 %	17,1 %
Caporossi et al., 2012 (29)	77 yeux (152 patients) > 450µm : 56 yeux	Kératocône progressif Classification (NR) : 1 à 2	Non	> 450µm : 48,95	> 450µm : 48,61	> 450µm : 48,52 -0,43 (p=0,007)		NR	NR	39 % à 12 mois et 44 % à 36 mois pour les 77 yeux	NC
Viswanathan et Males., 2013 (36)	51 yeux traités (35 patients)	Kératocône progressif Amsler-Krumeich : 1 à 3	Oui	49,65±4,91	à 6-9 mois : -1,1±2,08 (p=0,009)	à 12-18 mois : -1,18±1,83 (p=0,005)	à 14,38±9,36 [6-48] mois : 48,69±4,56 -0,96±2,33 à > 24 mois -2,4± 4,41 (p=0,14)	à 14,38±9,36 [6-48] mois : pas de changement : 2 % ↘ 1 à 2D : 54,9 % ↘ 2-4D : 13,7 % ↘ >4D : 3,9 %	Kmax à 14,38±9,36 [6-48] mois : ↗ jusqu'à 2D : 19,6 % ↗ entre 2 et 4D : 3,9 %	Tous les patients : 6 mois de suivi et ≈ 40 % des patients : > à 1 an de suivi	NC*
Lamy et al., 2013 (35)	68 yeux (34 patients)	Kératocône progressif bilatéral Amsler-Krumeich : 1 et 2	Non	(34 patients) 54,07±3,78	(32 patients) - 0,70	(30 patients) - 0,62	2 ans : (30 patients) - 1,11 (p<0,001)	2 ans : ↘ ≥1D : 43,3 % 0-0,99D : 50 %	↗ 0-0,89D : 6,7 % (max= 0,89D chez 1 patiente avec 2 grossesses pendant suivi)	13 %	13 %
Poli et al., 2013 (30)	78 yeux (39 patients) (55 yeux traités dont 16 patients traités pour les 2 yeux)	Ectasie I ^{aire} ou II ^{aire} progressive (post-LASIK et "post-radial keratotomy") Krumeich : 1 à 3	Non	50,19±4,55 sous-groupe kératocône : 50,55±3,75	49,65±4,68 p=NS	NR	36 mois : 50,04D ↘ NS sous-groupe kératocône : 2 ans : 50,36±3,60 (p> 0,05) 3 ans : pas de détérioration S	NR	NR	NR	NC

Etude	Effectif	Pathologie/ stade	Arrêt lentilles avant mesure	Kmax préopéra- toire (en D)	Δ à 6 mois (en D)	Δ à 1 an (en D)	Δ dernière date de suivi	résultats dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue/exclus	Taux d'échec calculé**
Hashemi et al., 2013 (34)	40 yeux (32 patients)	Kératocône progressif Amsler- Krumeich : 1 à 3	Oui	40 yeux : 49,37±3,48	(77,5 %) 49,36±3,26	(95 %) 49,21±3,23	(97,5 %) 5 ans : 49,13±3,2 (p=0,645)	NR	NR	2,5 % à 5 ans	NC
Wisse et al., 2014 (31)	102 yeux (79 patients)	Kératocône progressif	Oui	(102 yeux) 59,5 (96 yeux) 60,1	NR	(96 yeux) 58,7D -1,3D (p<0,01) stabilisation ou ↘ : 88,5 %		NR	↗ >1D : 11,5 %	5 %	16,7 %
Soeters et al., 2014 (32)	119 yeux (95 patients)	Kératocône progressif Krumeich : 1 à 4	Oui	<18 ans : 60,5±9,2 18-26 ans : 59,1±8,6 > 26 ans : 59,7±9,3	NR	111 yeux : <18 ans : 58,7±8,4 (p=0,014) 18-26 ans : 57,9±8,3 (p<0,001) > 26 ans : 58,6±9,3 (p=0,033)		A 1 an : ↘ Kmax >1D : 47 % <18 ans : 52 % 18-26 ans : 43 % > 26 ans : 50 %	A 1 an : ↗ Kmax > 1D : 10 % <18 ans : 14 % 18-26 ans : 6 % > 26 ans : 14 %	6,70 %	16 %
Wittig- Silva et al., 2014 (28)	100 yeux (46 yeux traités et 48 yeux té- moins)	kératocône progressif	Non	CXL (46 yeux) 52,87±4,31 Témoins (48 yeux) : 51,18±4,03 (p=0,052)	NR	CXL (46 yeux) : -0,72±0,15 (p<0,001) Témoins (41 yeux) : +1,20±0,28 (p<0,001) (≠ CXL / témoins : p<0,001)	36 mois : CXL (41 yeux) : -1,03±0,19 (p<0,001) ana- lyses sans valeurs man- quantes : -1,13±0,19 (p<0,001) Témoins (27 yeux) : +1,75±0,38 (p<0,001) (≠CXL / témoin : p<0,001)	36 mois : ↗ ≥-2D : 6 yeux	Au-delà de 36 mois : 1 œil (2,2 %) avec kératite rosa- cée progresse de 4,1 D	Groupe traité : 8 % à 1 an et 18 % à 3 ans	10 %

*NC : non calculable

**sous l'hypothèse du biais maximal

Tableau 19. Présentation des résultats d'acuité visuelle (MAVC et AVNC) - CXL

Etude	Effectif	MAVC pré-opératoire	Δ à 6 mois	Δ à 1 an	Δ dernière date de suivi	AVNC pré-opératoire	Δ à 6 mois	Δ à 1 an	Δ dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue / exclus
Koller et al., 2009 (33)	117 yeux (99 patients)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	A 1 an : perte de 2 lignes d'acuité visuelle corrigée : 2,9 % [0,6 %-8,5 %] (3 yeux)	10,30 %
Capo-rossi et al., 2012 (29)	77 yeux (152 patients) > 450μm: 56 yeux	> 450μm : 0,74 lignes de Snellen	> 450μm : 0,91	> 450μm : 0,93 lignes de Snellen- gain de +0,19 (p=0,0018)	à 3 ans : > 450 μm : 0,9 gain de +0,16 (p=0,0045)	> 450 μm : 0,41	> 450μm : 0,57	> 450 μm : 0,63 lignes de Snellen gain de +0,22 (p=0,0018)	> 450 μm : 3 ans : 0,59 gain de +0,18 (p=0,002)	NR	39 % à 12 mois et 44 % à 36 mois pour les 77 yeux
Viswanathan et Males., 2013 (36)	51 yeux traités (35 patients)	0,21±0,13 log MAR	NR	NR	à 14,38±9,36 mois : 0,16±0,15 -0,05±0,13 (p=0,04)	NR	NR	NR	NR	NR	Tous les patients 6 mois de suivi et environ 40 % des patients plus d'un an de suivi
Lamy et al., 2013 (35)	68 yeux (34 patients)	34 yeux traités : 0,28±0,17 logMAR	NR	NR	à 2 ans (30 yeux) : 0,12±0,12 logMAR (p<0,001)	NR	NR	NR	NR	NR	13 %

Etude	Effectif	MAVC pré-opératoire	Δ à 6 mois	Δ à 1 an	Δ dernière date de suivi	AVNC pré-opératoire	Δ à 6 mois	Δ à 1 an	Δ dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue / exclus
Poli et al., 2013 (30)	78 yeux (39 patients) (55 yeux traités dont 16 patients traités pour les 2 yeux)	0,26 ±0,24 log MAR sous-groupe kératocône : 0,28±0,14 log MAR	0,18 log MAR±0,18 (p=0,02)	p<0,05	2 ans : NS 3 ans : 0,04 ±0,11 logMAR (p>0,05) sous-groupe kératocône : 3 ans : 0,05±0,12 logMAR (p=0,003)	0,62 ±0,42 logMAR sous-groupe kératocône : 0,51±0,29 logMAR	0,50 ±0,40 log MAR (p<0,0005)	p<0,05 sous-groupe kératocône : 0,3±0,3 log-MAR (p=0,04)	2 ans : NS 3 ans : 0,48 ±0,53 logMAR (p>0,05)	NR	NR
Hashemi et al., 2013 (34)	40 yeux (32 patients)	40 yeux : 0,31 ±0,28 logMAR	31 yeux : 0,20±0,15	38 yeux : 0,20±0,15 (p=0,021)	à 5 ans : 39 yeux : 0,19±0,20 (p=0,016) gain de lignes : 1 : 12,7 % ; 2 : 18,0 % ; 3 : 15,5 % ; 4 : 7,7 % ; 5 : 2,5 % ; 6 : 2,5 % ; 7 : 2,5 % pas de changement : 20,5 %	0,67±0,52 logMAR	0,54±0,40	0,56±0,38	à 5 ans : 0,65±0,51 (p=0,853) gain de lignes : 1 : 18,2 % 2 : 10,3 % 3 : 5,2 % 4 : 5,2 % 6 : 2,6 % pas de changement : 25,7 %	5 ^e année de suivi : acuité visuelle non corrigée : perte de 2 lignes : 15,5 % perte d'1 ligne : 18,1 % meilleure acuité visuelle corrigée : perte de 5 lignes : 2,5 % ; perte de 4 lignes : 2,5 % ; perte de 3 lignes : 2,5 % ; perte de 2 lignes : 5,2 % ; perte d'1 ligne : 5,2 %	2,5 % à 5 ans

Etude	Effectif	MAVC pré-opératoire	Δ à 6 mois	Δ à 1 an	Δ dernière date de suivi	AVNC pré-opératoire	Δ à 6 mois	Δ à 1 an	Δ dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue / exclus
Wisse et al., 2014 (31)	102 yeux (79 patients)	0,33 logMAR	NR	(96 yeux) 0,19 log-MAR -0,13 (p<0,01)		NR	NR	NR	NR	NR	5 %
Soeters et al., 2014 (32)	119 yeux (95 patients)	<18 ans : 0,41±0,47 logMAR 18-26 : 0,25±0,25 > 26 : 0,32±0,33	NR	111 yeux : <18 ans : 0,19±0,29 logMAR (p=0,003) 18-26 : 0,17±0,24 (p=0,004) > 26 : 0,21±0,27 (p=0,008) ≥2 lignes : 33 %		<18 ans : 0,83±0,58 18-26 : 0,79±0,46 > 26 : 0,80±0,55		<18 ans : 0,65±0,62 (p=0,012) 18-26 : 0,74±0,50 NS > 26 : 0,83±0,52 NS		à 1 an : \CDVA ≥ 2 lignes : <18 ans : 3 % 18-26 : 6 % > 26 : 7 %	6,70 %
Wittig-Silva et al., 2014 (28)	100 yeux (46 yeux traités et 48 yeux témoins)	CXL (46 yeux) : 0,33±0,26 logMAR Témoins (48 yeux) : 0,28±0,26 (p=0,395)	NR	CXL (46 yeux) : -0,09±0,03 (p=0,007) Témoins (41 yeux) : -0,02±0,03 (p=0,534) (≠ CXL / témoins : p=0,094)	à 36 mois : CXL (41 yeux) : -0,09±0,03 (p=0,006) Témoins (27 yeux) : -0,05±0,03 (p=0,101) (≠ CXL / témoins : p=0,347)	CXL : 0,93±0,39 logMAR Témoins : 0,81±0,40 (p=0,157)	NR	CXL : -0,14±0,05 (p<0,001) Témoins : 0,06±0,03 (p=0,001) (≠ CXL / témoins : p=0,001)	à 36 mois : CXL : -0,15±0,06 (p=0,034) Témoins : 0,10±0,04 (p=0,009) (≠ CXL / témoins : p=0,001)	NR	Groupe traité : 8 % à 1 an et 18 % à 3 ans

Tableau 20. Présentation des HTA portant sur le CXL

Auteur, année, référence, pays	OHTAC 2011 (14)	The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)	Leggett et al. 2012, (40), Calgary	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)
Type	Revue basée sur les preuves (plusieurs bases de données), consultation d'experts cliniques et représentants industrie	Revue systématique de la littérature (4 bases + sites HTA) + lecteurs externes	Revue systématique de la littérature (9 bases de données) Méta-analyse à partir d'études de cohorte prospectives + experts	Recherche limitée de la littérature (plusieurs bases de données) sur différentes périodes (plusieurs mises à jour)
Objectifs	Déterminer le rôle du CXL dans la prise en charge des maladies d'amincissement de la cornée. Déterminer l'efficacité et la sécurité + comparaison à sécurité et efficacité des anneaux intra-cornéens	Est-ce que le CXL est efficace pour stabiliser la cornée chez les patients avec kératocône et pour prévenir le besoin d'une greffe de cornée ?	Sécurité, efficacité clinique, impact sociale et valeur économique du CXL pour la prise en charge des maladies d'amincissement de la cornée	Efficacité clinique du CXL pour les patients atteints de kératocône et autres maladies d'amincissement de la cornée + coût-efficacité
Sélection littérature	1 lecteur pour sélection articles	2 lecteurs pour sélection et concertation avec agence d'évaluation et groupe de travail	2 lecteurs	1 lecteur
Critères d'inclusion	Etudes en anglais et sur l'humain, patients avec toute anomalie d'amincissement de la cornée, CXL seul ou associé avec autre procédure, études originales avec méthodologie de l'étude définie, études incluant des mesures standardisées du succès de la technique, sécurité, efficacité, durabilité, qualité de vie liée à la vue et satisfaction des patients, revues systématiques, méta-analyses, ECR, études observationnelles, analyses rétrospectives, séries de cas ou rapport de cas pour complications et effets secondaires	Patients caucasiens avec kératocône qui n'ont pas été traités chirurgicalement CXL Etudes avec groupe contrôle Séries de cas si ≥ 100 patients Pas de revues de la littérature Suivi ≥ 6 mois Articles en anglais, allemand, suédois, norvégien, danois	Kératocône, DMP, kératectasie ECR ou études de cohortes observationnelles Etudes sur l'humain	Kératocône Etudes sur l'humain et en anglais HTA / revue systématique / méta-analyses ECR Essais contrôlés non randomisés avec analyse coût-efficacité
Critères d'exclusion	Revue non systématiques, lettres, commentaires et éditoriaux	NR a priori (mais raisons pour exclusion des études	CXL combiné avec un autre traitement	Séries de cas, études contrôlées avant / après

Auteur, année, référence, pays	OHTAC 2011 (14)	The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)	Leggett <i>et al.</i> 2012, (40), Calgary	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)
		renseignées)	Etudes de comparaison méthodologique	
Temps de suivi	NR a priori (renseigné seulement dans tableau descriptif des études)	≥ 6 mois mais études avec 3 à 24 mois de suivi	NR a priori (renseigné seulement dans tableau descriptif des études)	NR a priori (renseigné seulement dans tableau descriptif des études)
Comparateur	Aucun, œil controlatéral ou groupe contrôle	Lentilles de contact, pas de traitement, autre traitement	ECR : œil controlatéral, études de cohorte : pas de contrôle, œil controlatéral ou œil indépendant	Non spécifié (lentilles de contact, implants cornéens, ou autres interventions chirurgicales)
Nombre d'études incluses	Pour efficacité CXL seul, kératocône : 1 ECR, 12 cohortes avant / après (6 longitudinales, 5 comparatives (patients non traités) et 1 comparative (groupe témoin) + ectasie post LASIK : 4 cohortes longitudinales avant / après Sécurité : sécurité et récupération : séries de cas : 18 et rapports de cas sur complications : 14	2 ECR et 5 essais contrôlés non randomisés	2 ECR et 34 études de cohorte	HTA avec plusieurs mises à jour: Publication de 2010 : 1 ECR, 1 essai clinique, 6 études observationnelles, 1 recommandation Publication de 2012 : 1 HTA, 5 ECR, 9 études non randomisées Publication de 2013 : 1 HTA, 5 études de cohorte, 1 étude cas-témoin
Critères de jugement	Topographie de la cornée = mesure clé	Nombre de greffes de cornée, courbure de la cornée (Kmax, Kmoyen, degré de la cornée), acuité visuelle, complications, effets secondaires	MAVC, AVNC, Kmax, Kmin, Kmoyen, pachymétrie, équivalent sphérique	Amélioration vision, amélioration résistance de la cornée / stabilisation, effets indésirables
Résultats	4 études de cohorte longitudinale pré/post entre 15 et 142 yeux : à 1 an, diminution du Kmax (significative pour 3 études sur 4) comprise entre -0,29±2,05D et -2,47±3,89D 3 études de cohorte longitudinale pré/post avec œil controlatéral comme	Changement Kmax pré/post-op (6 études) : -1,7 à -1,5D	Kmax kératocône : Kmax (15 études, 6-7 mois) = -1,54 [-2,15--0,93] I2=83,8 %, p=0,000 Kmax (18 études, 12 mois)= -1.50 [-2,08--0,91]I2=92,8 %,	Kmax kératocône : Publication de 2010 : 8 études : résultats non présentés que conclusion : « le CXL est un traitement efficace » Publication de 2012 : résultats

Auteur, année, référence, pays	OHTAC 2011 (14)	The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)	Leggett <i>et al.</i> 2012, (40), Calgary	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)
	comparateur (10 à 28 yeux) : diminution significative entre -2,01±1,74D et -6,16D 1ECR : diminution significative Kmax de -2D dans bras traité, stable ou augmentation NS dans les autres bras (non traité et traitement fictif) Diminution > 1D : entre 35 % et 56 % ; Diminution > 2D : entre 35 % et 45 % ; Stabilité entre 30 % et 55 % (5 études) + résultats post-LASIK : 3 études (entre 10 et 22 yeux) : diminution NS du Kmax entre -1,3D et -3,44D à 12 mois		p=0,000 Kmax (8 études, 18-24 mois) = -1,61 [-2,37--0,84] I²=95,7 %, p=0,000 Kmax (6 études, 30-72 mois) = -0,62 [-0,77--0,48] I²=74,5 %, p=0,001 Kmax ectasie : Kmax (3 études, 6-7 mois) = -0,32 [-1,00 ; 0,35] I²=34,5 %, p=0,217 Kmax (5 études, 12-24 mois) = -0,71 [-1,19 ; -0,24] I²=61,7%, p=0,034	non présentés, que conclusion : « amélioration ou stabilité du kératocône après traitement par CXL » Publication de 2013 : 6 études : ↘ significative du Kmax (5 études) et 1 étude : pas de changement
	MAVC à 12 mois (8 études) : ≥1 ligne : 27 %-60 % pas de changement : 20 %-46 % perte ≥ 1 ligne : 7 %-10 % perte ≥ 2 lignes : 2,9 %	Changement MAVC pré/post-op (6 études) : -0,07 logMAR	Acuité en décimales kératocône : AVC (6 études, 6-7 mois) = 0,12 [0,07-0,17] I²=61,3 %, p=0,024 AVC (6 études, 12 mois) = 0,10 [0,05-0,14] I²=66,6 %, p=0,011 AVC (5 études, 18-24 mois) = 0,13 [0,07-0,19] I²=82,0 %, p=0,000 AVC (3 études, 48 mois) = 0,12 [0,08-0,16] I²=97,4 %, p=0,000 Acuité en logMAR kératocône : AVC (7 études, 6 mois) = -0,08 [-0,13—0,03]	Publication de 2013 : 6 études : amélioration significative de l'acuité visuelle corrigée (5 études) et 1 étude : amélioration non significative

Auteur, année, référence, pays	OHTAC 2011 (14)	The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)	Leggett <i>et al.</i> 2012, (40), Calgary	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)
			I²=90,1 %, p=0,000 AVC (11 études, 12 mois)=-0,09 [-0,13—0,06] I²=89,1 %, p=0,000 AVC (2 études, 18-24 mois)=-0,09 [-0,12--0,06] I²=0,0 %, p=0,787 AVC (1 étude, 72 mois)=-0,18 [-0,12—0,05] Acuité en logMAR ectasie : AVC (5 études, 6 mois)=-0,05 [-0,10-0,00] I²=71,7 %, p=0,007 AVC (4 études, 12-24 mois)=-0,05 [-0,09—0,01] I²=46,5 %, p=0,132	
	AVNC NR	Changement AVNC pré/post-op (4 études) : -0,12 logMAR	Acuité en décimales kératocône : AVNC (5 études, 6-9 mois)=0,10 [0,02-0,18] I²=90,9 %, p=0,0000 AVNC (6 études, 12 mois)=0,07[0,00-0,14] I²=93,5 %, p=0,000 AVNC (5 études, 18-24 mois)=0,09 [0,02-0,16] I²=87,6 %, p=0,000 AVNC (3 études, 48 mois)=0,15 [0,11-0,20] I²=94,0 %, p=0,000 acuité en logMAR	Publication de 2013 : 6 études : amélioration significative de l'acuité visuelle non corrigée (3 études)

Auteur, année, référence, pays	OHTAC 2011 (14)	The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)	Leggett <i>et al.</i> 2012, (40), Calgary	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)
			kératocône : AVNC (4 études, 6 mois)=-0,37 [-0,51;-0,22] I2=59,1 %, p=0,062 AVNC (6 études, 12 mois)=-0,26 [-0,35;-0,17] I2=84,0 %, p=0,000 AVNC (1 étude, 18 mois)=-0,23 [-0,36--0,10] acuité en logMAR ectasie : AVNC (3 études, 6 mois)=-0,09 [-0,16-0,03] I2=0 %, p=0,410 AVNC (2 études, 12 mois)=-0,13 [-0,25—0,01] I2=0 %, p=0,944	
Echec procédure	Augmentation du Kmax à 12 mois (5 études) : 8 %-10 %	NR	NR	NR
Complications rapportées	16 cas d'infections (1 conjonctivite diffuse, 9 kératites non infectieuses, 6 kératites virale, bactériennes ou parasitaire) : 5 greffes, 6 ↘ acuité visuelle, 3 opacité; haze résiduel / cicatrices, 1 placement lentille intraoculaire, 1 cas résolu Haze du stroma cornéen (8 études) : entre 0 et 100 % Pachymétrie cornée : variation à 12 mois : entre 0 et -24 (significative pour 4 études sur 7) Pression intraoculaire : sur 7 études : 1 ↗ S à 12 mois	Infections et haze cornéen mais NR	NR	NR

Auteur, année, référence, pays	OHTAC 2011 (14)	The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)	Leggett <i>et al.</i> 2012, (40), Calgary	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)
	Densité de cellules endothéliales (8 études) : diminution NS dans la plupart des études Impact sur autres structures critiques de l'œil (6 études) : changement NS ou régénération			
Analyse critique	Méthode GRADE utilisée pour coter les critères évalués selon le type d'études analysées : sécurité, critères topographiques et d'acuité visuelle : modérée durabilité : faible	Méthode GRADE : qualité très faible pour études avec critères: courbure cornée, AVC et AVNC	ECR évalués avec échelle de JADAD (score de 0 à 5) : 3/5 pour les 2 études Etudes de cohorte évaluées avec échelle de Newcastle-Ottawa (score de 0 à 9) : 6-9 Dans cette évaluation : œil controlatéral considéré comme un comparateur Etudes avec long suivi, souvent plus de 20 % de perdus de vue	Pour évaluation qualité méthodologique : AMSTAR: revue systématique / méta-analyses : bonne SIGN 50 : essais contrôlés non randomisés : faible
Conclusions	Le CXL stabilise effectivement le kératocône, et dans certains cas fait reculer la progression de la maladie (mesuré par mesures topographiques et réfractives). Cependant, l'information sur la durabilité du CXL est limitée (CXL temporaire ou traitement permanent ?) Actuellement, le CXL est le seul traitement visant à stabiliser la progression de la maladie sous-jacente et fournit donc une alternative utile à la greffe de cornée pour les patients atteints de maladies d'aminçissement de la cornée progressives. Les effets du CXL sur l'acuité visuelle sont moins prévisibles et des interventions additionnelles sont de plus	Le CXL du collagène cornéen est simple, plutôt peu onéreux et associé avec un très faible taux de complications qui ne sont pas graves. Le niveau de preuve du potentiel bénéfice du CXL pour stabiliser un kératocône progressif est vraiment faible (GRADE). Il n'y a pas de données si le CXL pourrait prévenir le besoin d'une greffe de cornée future.	Résultats méta-analyse montre une stabilisation de la cornée par le CXL Résultats méta-analyse : amélioration significative MAVC, AVNC Kmin, Kmax, Kmoyen, et équivalent sphérique pour traitement kératocône et que MAVC, AVNC et pachymétrie pour groupe ectasie Il y a un certain nombre de lacunes dans la littérature qui limitent ce rapport. Pas de données si technique pourrait remplacer ou retarder la greffe.	Les résultats de cette revue suggèrent que la procédure de CXL améliore les scores d'acuité visuelle et prévient la progression du kératocône sur une période de suivi de 48 mois. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en considération des importantes limitations des preuves telles que la faible qualité méthodologique. Par conséquent, des essais cliniques mieux conçus sont nécessaires pour déterminer l'efficacité clinique.

Auteur, année, référence, pays	OHTAC 2011 (14)	The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)	Leggett <i>et al.</i> 2012, (40), Calgary	Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)
	en plus employées pour restaurer la vision. Bien qu'il y ait un risque potentiel d'effets secondaires graves avec le CXL, peu de complications ont été reportées dans la littérature. Ces complications reportées ont tenté d'être liées aux effets secondaires des réactions photochimiques induites par le processus du CXL, et ces effets étaient généralement réversibles. Cependant pour assurer la sécurité et l'efficacité du CXL, une adhérence stricte aux protocoles de la procédure standardisée du CXL est essentielle.		Manque d'ECR et étude de cohorte de bonne qualité. Dans l'ensemble le CXL semble efficace et sûr, cependant, effets à long terme pas connus	
Remarques de la HAS	Ils considèrent que les mesures de topographie de la cornée sont des résultats de mesures clés Pas de PICO Pas de flow chart Dit dans discussion que inclusion d'études avec patients avec cornée > 400 µm pour évaluer efficacité, or étude de Hersch < 400 µm Œil controlatéral pas un vrai comparateur non discuté	Pas d'études avec données d'incidence de greffes de cornée Présentation d'un PICO Méthode GRADE pour évaluer qualité des articles Pas de critère de jugement principal défini Temps de suivi ≥ 6 mois dans critères d'inclusion, mais études avec moins de 6 mois de suivi Présence d'un flow chart Tableau de présentation des études retenues avec résultats et cotation GRADE des études mais pas de réelle discussion Participation d'un groupe de travail cité mais pas de compte-rendu de la participation	Pas de critère de jugement principal défini Pas de PICO Etudes de taille < 30 mais méta-analyse, pachymétrie, antécédent de chirurgie de la cornée pas pris en compte, œil controlatéral pris comme comparateur, pas de rapport de l'échec de la technique ou des EI	Pas de critère de jugement principal défini Présence d'un flow chart Critique méthodologique des études Etudes de faible qualité méthodologique et HTA Etudes de faibles effectifs et temps de suivi courts Pas de données de sécurité dans les études incluses PICO à partir de publication de 2013 Résultats d'efficacité de la technique basés sur autres critères que Kmax : dans plusieurs études, le plus souvent : MAVC et AVNC Pas d'avis d'experts

Tableau 21. Grilles INAHTA CXL

Études	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2011 (14)			The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)			Leggett, 2012 (40), Canada			Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)		
	Oui	Partielle-ment	Non	Oui	Partielle-ment	Non	Oui	Partielle-ment	Non	Oui	Partielle-ment	Non
Préliminaires												
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?	x			x					x			x
2. Identification des auteurs ?		x (juste noms des auteurs)		x				x (juste noms)				x
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?	x			x			x					x
4. Indication d'une validation externe du rapport ?	x			x					x			x
5. Bref résumé en langage non technique ?	x			x			x			x		
Pourquoi ?												
6 Question posée et contexte de l'évaluation ?		x (contexte de la demande et demandeur NR)		x			x				x (pas le contexte)	
7. Indication du champ de l'évaluation ?	x			x			x			x		
8. Description de la technologie de santé	x				x (juste principe)		x				x	

Etudes	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2011 (14)			The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)			Leggett, 2012 (40), Canada			Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)		
évaluée ?					interaction UV et riboflavine)							
Comment ?												
9. Détails sur les sources d'information ?	x (mais pas de recherche de reco)			x			x			x		
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?		x			x (sélection par 2 lecteurs mais extraction des données NR)		x			x		
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?		x			x (que cotation GRADE sans détail)		x			x		
Quoi ?												
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	x				x (résultats quantitatifs présentés dans tableau mais pas dans le texte)		x			x		

Etudes	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2011 (14)			The Regional Health Technology Assessment Centre, 2011 (39)			Leggett, 2012 (40), Canada			Canadian Agency for Drugs and technologies in Health, 2013 (41)		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?	x			x			x			x		
Implications												
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?	x					x	x			x		
15. Énoncé des conséquences médico-légales ?			x			x			x			x
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?	x				x (EI non évalués mais cités dans ccl)			x (EI non évalués mais cités dans ccl)		x		
17. Suggestions d'actions complémentaires ?			x	x (étudier effet CXL sur fréquence des greffes)					x	x		

Tableau 22. Grille d'évaluation AMSTAR : HTA avec méta-analyse

Questions	Leggett et al. 2012, (40), Canada
A-t-on fourni un plan « <i>a priori</i> » ?	Oui
Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?	Oui pour extraction des données
A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?	Plusieurs bases de données mais pas de recherche de la littérature grise
La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ?	Oui
Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.	Oui
Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?	Oui
La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?	Oui
La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?	Oui
Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?	Partiellement (modèle statistique à effet aléatoire, mais pas d'analyse de sensibilité pour tester la stabilité des résultats selon la qualité des études)
A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?	Non
A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?	Non
Qualité méthodologique globale	Modérée

Annexe 4. Echelles d'acuité visuelle

Vision normale = 0 logMAR

Vision basse sur l'échelle logMAR = 0,544

Patients considérés comme légalement aveugles = 1 logMAR

Une acuité visuelle jusqu'à 20/40 est considérée comme fonctionnelle sans correction pour un individu.

(source : <http://precision-vision.com/Introduction-to-Visual-Acuity-Measurement/a-visualacuity.html#.VE5WnL7LTcs>)

Tableau 23. Conversion des acuités visuelles

Notation Snellen		MAR	- logMAR	Decimal
6/60	20/200	10	1.0	0,10
6/48	20/160	8.0	0,9	0,13
6/38	20/125	6.3	0,8	0,16
6/30	20/100	5.0	0,7	0,20
6/24	20/80	4.0	0,6	0,25
6/19	20/60	3.2	0,5	0,32
6/15	20/50	2.5	0,4	0,40
6/12	20/40	2.0	0,3	0,50
6/9.5	20/30	1.6	0,2	0,63
6/7.5	20/25	1.25	0,1	0,80
6/6	20/20	1.00	0,0	1.00
6/4.8	20/16	0,80	-0,1	1.25
6/3.8	20/12.5	0,63	-0,2	1.58
6/3.0	20/10	0,50	-0,3	2.00

Source : <http://www.gatinel.com/recherche-formation/acuite-visuelle-definition/log-mar-definition-et-interet/>

Annexe 5. Les anneaux intra-cornéens

Tableau 24. Critères d'inclusion/d'exclusion des patients des études incluses - AIC

Etude	Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Siganos et al., 2003 (47)	33 yeux (26 patients)	Cornée centrale claire et intolérance aux lentilles de contact	Antécédent de chirurgie de la cornée ou intraoculaire, antécédent de kératite herpétique, maladie auto-immune, maladie des tissus conjonctifs systémique
Hellstedt et al., 2005 (48)	50 yeux (37 patients)	Cornée centrale claire, intolérance aux lentilles de contact, MAVC $\geq 20/100$, MAVC par lentilles de contact $\geq 20/40$, pachymétrie, insertion $> 400 \mu\text{m}$	
Colin , 2006 (50)	59 yeux	Cornée centrale claire et intolérance aux lentilles de contact	
Zare et al., 2007 (55)	30 yeux (22 patients)	Cornée centrale claire et intolérance aux lentilles de contact, MAVC $\geq 20/100$ (0,2 décimale), pachymétrie incision $\geq 450 \mu\text{m}$, pachymétrie centrale $\geq 350 \mu\text{m}$	Kératocône avancé avec leucome
Alfonso et al., 2011 (54)	219 yeux (163 patients)	Kératocône, cornée claire, intolérance aux lentilles de contact, Kmax $< 60\text{D}$, pachymétrie $> 300 \mu\text{m}$, différence entre axe du cylindre réfractif et l'axe du cylindre de la cornée $< 30^\circ$	Kératocône aigu ou stade 4, antécédent de maladie ou chirurgie oculaire, maladie auto-immune, maladie systémique des tissus conjonctifs, densité cellules endothéliales $< 2000 \text{ cellules/mm}^2$
Paranhos et al., 2011 (53)	69 yeux (45 patients)	Kératocône, faible acuité visuelle avec lunettes, intolérance aux lentilles de contact, cornée centrale claire, K max $< 70\text{D}$, 18-39 ans	Autre maladie oculaire, instabilité de la réfraction liée à condition systémique (diabète, grossesse), illettrisme
Alfonso et al., 2012 (49)	56 yeux (49 patients)	Kératocône stade 1 et 2, intolérance lentilles de contact, cornée claire, Kmax $\leq 55\text{D}$, Kmin $\geq 40\text{D}$, pachymétrie insertion $> 400 \mu\text{m}$ + nombreux autres critères	Antécédent de chirurgie de la cornée ou intraoculaire, antécédent de kératite herpétique, maladie auto-immune, maladie des tissus conjonctifs systémique, densité cellules endothéliales $< 2000 \text{ cellules/mm}^2$, cataracte, antécédent de glaucome ou détachement de la rétine, dégénération maculaire ou rétinopathie, maladie neuro-ophtalmique et antécédent d'inflammation oculaire
Kobt et Hantera 2013 (52)	37 yeux (24 patients)	Kératocône stade 2 et 3, Kmoyen $< 56\text{D}$, pachymétrie incision $> 400 \mu\text{m}$, pupille mésopique $< 6,5\text{mm}$, intolérance aux lentilles de contact rigides perméables au gaz	Kératocône avancé, sécheresse oculaire sévère, cône avec stries ou cicatrices centrales, dégénérescence marginale pellucide, intervention antérieure (LASIK, CXL), démangeaison intraitable malgré médicament

Etude	Effectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Carballo et al., 2013 (56)	50 yeux (50 patients)	Kératocône, cornée centrale claire, CDVA < 20/200 (1,00 logMAR), Kmax < 65D, pachymétrie > 300 µm et pachymétrie incision ≥ 400 µm	
Tunc et al., 2013 (51)	30 yeux (17 patients)	Kératocône sans autre dysfonction, cornée centrale claire, pachymétrie incision ≥ 400 µm, intolérance lentilles de contact ou acuité visuelle non satisfaisante avec lentilles	Kératocône avancé avec leucome ou épaisseur de la cornée inférieure < 400 µm, pathologies systémiques et oculaires sévères (antécédents de kératite herpétique, maladie auto-immune, maladie du tissu conjonctif systémique, glaucome, cataracte, rétinopathie diabétique, et dégénérescence maculaire liée à l'âge)

Tableau 25. Type d'anneaux insérés et technique utilisée

Etude	Effectif	Type d'anneau inséré	Technique utilisée	Nombre de chirurgiens
Siganos et al., 2003 (47)	33 yeux (26 patients)	2 segments Intacs de 0,45 mm d'épaisseur	Technique manuelle (70 % de l'épaisseur) Insertion : - ectasie inférieure : supérieure-inférieure - ectasie centrale : nasale-temporale	2 chirurgiens
Hellstedt et al., 2005 (48)	50 yeux (37 patients)	Intacs, 2 anneaux	Technique manuelle (% épaisseur NR)	1 ou 2 chirurgiens expérimentés
Colin, 2006 (50)	59 yeux	Intacs de 5 épaisseurs (0,250, 0,300, 0,350, 0,400, 0,450 mm) 1 ou 2 anneaux placés de même ou différente épaisseur	Technique manuelle (70 % de l'épaisseur)	NR
Zare et al., 2007 (55)	30 yeux (22 patients)	2 anneaux Intacs (0,25 à 0,45mm)	Technique manuelle (70 % de l'épaisseur)	1 ou 2 chirurgiens expérimentés
Alfonso et al., 2011 (54)	219 yeux (163 patients)	Keraring, 1 ou 2 anneaux	Technique laser (Intralase) (80 % de l'épaisseur)	1 chirurgien
Paranhos et al., 2011 (53)	45 patients, 69 yeux traités (42 patients)	1 ou 2 anneaux Keraring, longueur d'arc 160°, épaisseur 150 à 350 µm	Technique manuelle (80 % de l'épaisseur)	1 chirurgien
Alfonso et al., 2012 (49)	56 yeux (49 patients)	Keraring, ø apicale 6mm, largeur de base plate de 800 µm avec épaisseur variable (150 à 300 µm) et longueur d'arc (90, 120, 150°) implantation d'1 ou 2 segments	Technique laser Intralase (70 % de l'épaisseur)	1 chirurgien
Kobt et Hantera 2013 (52)	37 yeux (24 patients)	1 ou 2 segments Intacs	Technique laser (Intralase) (80 % de l'épaisseur) cône central : anneaux symétriques, cône décentré : 2 anneaux asymétriques	1 chirurgien
Carballo et al., 2013 (56)	50 yeux (50 patients)	Keraring, 1 ou 2 anneaux	Technique mécanique (% épaisseur NR)	2 chirurgiens expérimentés
Tunc et al., 2013 (51)	30 yeux (17 patients)	1 ou 2 Keraring ø 5 mm, épaisseur: 150-300 µm	Technique manuelle (80 % de l'épaisseur)	1 chirurgien

Tableau 26. Stade de la maladie à l'inclusion et localisation du cône - AIC

Etude	Effectif	Pathologie / stade	Localisation cône
Siganos <i>et al.</i>, 2003 (47)	33 yeux (26 patients)	Kératocône, stade NR	Ectasie : - inférieure : 57 % - centrale : 43 %
Hellstedt <i>et al.</i>, 2005 (48)	50 yeux (37 patients)	Kératocône, stade NR	NR
Colin, 2006 (50)	59 yeux	Kératocône, stade (type de classification NR) 1 et 2	NR
Zare <i>et al.</i>, 2007 (55)	30 yeux (22 patients)	Kératocône, stades (Krumeich) : 1 : 20 % ; 2 : 53,3 % ; 3 : 13,3 % ; 4 : 13,3 %	Centrale : 13,3 % Inférieure : 20 % Temporale inférieure : 66,7 %
Alfonso <i>et al.</i>, 2011 (54)	219 yeux (163 patients)	Kératocône, stades (Amsler-Krumeich) : 1 : 53 % ; 2 : 38 % ; 3 : 9 %	NR
Santos Paranhos <i>et al.</i>, 2011 (53)	45 patients, 69 yeux traités (42 patients)	Kératocône, stade NR	NR
Alfonso <i>et al.</i>, 2012 (49)	56 yeux (49 patients)	Kératocône, stades 1 et 2 (Amsler-Krumeich)	NR
Kobt et Hantera, 2013 (52)	37 yeux (24 patients)	Kératocône, stade 2 : 83,8 % ; stade 3 : 16,2 %	Centrale : 13,5 % Décentré : 83,8 %
Carballo <i>et al.</i>, 2013 (56)	50 yeux (50 patients)	Kératocône, stades (Amsler-Krumeich) : 1 : 25 % 2 : 45 % 3 : 30 %	NR
Tunc <i>et al.</i>, 2013 (51)	30 yeux (17 patients)	Kératocône, stades (Amsler-Krumeich) : 1 : 26,6 % ; 2 : 46,8 % ; 3 : 26,6 %	Centrale : 13,3 % Inférieure : 20 % Temporale inférieure : 66,7 %

Tableau 27. Présentation des résultats d'acuité visuelle (MAVC et AVNC) - AIC

Etude	Effectif	MAVC pré-opératoire	Δ à 3 mois	Δ à 6 mois	Δ dernière date de suivi	AVNC pré-opératoire	Δ à 3 mois	Δ à 6 mois	Δ dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue / exclus
Siganos et al., 2003 (47)	33 yeux (26 patients)	33 yeux : 0,47±0,31 (échelle décimale)	NR	NR	33 yeux : suivi de 11,3±6,5 mois [1-24 mois] : 0,64±0,26 (+1,7±1,9 [-2 ; 6] lignes) (p<0,01) gain de 1 à 6 lignes : 76 %	33 yeux : 0,13±0,14 (échelle décimale)	NR	NR	33 yeux: suivi de 11,3±6,5 mois [1-24 mois] : 0,39±0,27 (+2,5 [-1;10] lignes) (p<0,01) gain de 1 à 10 lignes : 85%	Retrait après 3 mois : - pour mauvais placement : 1 œil -pour insatisfaction : 1 œil (kératoplastie perforante 3 mois après, pas de complication à 6 mois) Retrait segment supérieur et avancement segment antérieur après 6 mois : suite à baisse vision : 1 patient (amélioration vision à 3 mois, stable à 10 mois) AVNC : perte d'1 ligne : 6 % ; pas d'amélioration : 9 % MAVC : perte de 1 à 2 lignes :12 % ; pas d'amélioration : 12 %	NR
Hellstedt et al., 2005 (48)	50 yeux (37 patients)	49 yeux : 0,26 (pas d'IC) (échelle décimale)	49 yeux : 0,41 (pas d'IC) ↗ : ≥ 2 lignes : 27 % 2 lignes : 14 % 1 ligne : 16 %	36 yeux : 0,43 pas d'IC) ↗ 2,2±2,3 lignes (p=S) ↗ : ≥ 2 lignes : 31 % 2 lignes : 8 % 1 ligne : 19 %	A 1 an : 12 yeux : 0,47 (pas d'IC) ↗ : ≥ 2 lignes : 42 % 2 lignes : 0% 1 ligne : 26 %	NR	NR	↗ 1,0±2,0 lignes ↗73,3 %		A 6 mois : MAVC : pas de changement : 14 % perte 1 ligne : 0 % 2 lignes : 6 % > 2 lignes : 6 % AVNC : ↘ : 6,7 %	2 % à 3 mois 28 % à 6 mois 76 % à 1 an Attention : le total des sujets selon perte ou gain de lignes ne fait pas 100 %
Colin, 2006 (50)	59 yeux (59)	57 yeux : 0.40±0.24	NR	34 yeux : ↗ S (p<0.001)		53 yeux : 1.06±0.33		34 yeux : ↗ S		MAVC : pas de changement : 32 % ; perte 2	42,4 %

Etude	Effectif	MAVC pré-opératoire	Δ à 3 mois	Δ à 6 mois	Δ dernière date de suivi	AVNC pré-opératoire	Δ à 3 mois	Δ à 6 mois	Δ dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue / exclus
	patients)	logMAR		≥ 6 à 8 lignes : 3 % ≥ 2 à 5 lignes : 59 %		logMAR		(p<0,001) 78 % ≥ 2 lignes		lignes : 6 % AVNC : 22 % pas de changement	
Zare et al., 2007 (55)	30 yeux (22 patients)	0,25±0,17 logMAR ≥ 400µm : 0,22±0,17 logMAR	0,19±0,15 (p=0,04)	0,13±0,14 (p<0,001) gain ≥ 2 lignes : 53,3 % ≥ 400µm : 0,11±0,13 (p=0,001)		0,60±0,31 logMAR ≥ 400µm : 0,51±0,28	0,33±0,24 (p<0,001)	0,29±0,20 (p<0,001) gain ≥ 2 lignes : 73,3 % ≥ 400 µm : 0,24±0,18 (p<0,001)		A 6 mois MAVC : perte de 2 lignes : 3,3 % AVNC : perte de 2 lignes : 3,3 %	0 %
Alfonso et al., 2011 (54)	219 yeux (163 patients)	0,67±0,24 (échelle décimale) stade 1 : 0,79±0,19 stade 2 : 0,56±0,21 stade3 : 0,39±0,18	NR	0,78±0,21 (p<0,0001) stade 1 : 0,90±0,13 (p<0,0001) stade 2 : 0,67±0,20 (p<0,0001) stade3 : 0,51±0,24 p=NS gain 1 ligne : 25 % stade1 : 29,6 % stade 2 : 25 % gain 2 lignes : 15,5 % stade 1 : 11,3 %		0,21±0,18 (échelle décimale) stade 1 : 0,26±0,19 stade 2 : 0,17±0,15 stade3 : 0,08±0,07	NR	0,47±0,30 (p<0,0001) stade 1 : 0,58±0,30 (p<0,0001) stade 2 : 0,35±0,22 (p<0,0001) stade3 : 0,14±0,13 p=NS		CDVA à 6 mois : Perte > 2 lignes : 1,4 % stade 2 : 3,6 % perte 2 lignes : 1,8 % stade 2 : 3,6 % perte 1 ligne : 8,2 % stade 1 : 8,7 % stade 2 : 7,1 % pas de changement : 31 % stade1 : 39,1 % stade 2 : 20,2 %	0 %

Etude	Effectif	MAVC pré-opératoire	Δ à 3 mois	Δ à 6 mois	Δ dernière date de suivi	AVNC pré-opératoire	Δ à 3 mois	Δ à 6 mois	Δ dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue / exclus
				stade 2 : 21,4 % gain>2 lignes : 16,9 % stade 1 : 11,3 % stade 2 : 19 %							
Santos Paranhos et al., 2011 (53)	45 patients, 69 yeux traités (42 patients)	0,497±0,026 logMAR	0,297±0,029 logMAR (p<0,001)	NR		NR	NR	NR		NR	3 exclus (6,7 %)
Alfonso et al., 2012 (49)	56 yeux (49 patients)	0,70±0,18 (échelle décimale)	NR	0,80±0,17 (p<0,001) gain de : 1 ligne : 26,7 % 2 lignes : 16,1 % 3 lignes : 12,5 % 4 lignes : 5,4 %		0,17±0,14 (échelle décimale)	NR	0,41±0,28 (p<0,001)		MAVC : perte d'1 ligne : 8,9 % pas de changement : 30,4 %	0 %
Kobt et Hantera, 2013 (52)	37 yeux (24 patients)	37 yeux : 0,33±0,37 logMAR	NR	35 yeux : 0,27±0,24 (p=0,319) ↗ ≥ 2 lignes : 41 % ↗ 1 ligne : 13 %		37 yeux : 0,90±0,52 logMAR	NR	35 yeux : 0,32±0,27 (p<0,0001)		MAVC : pas de changement : 27 % perte 1 ligne : 5 % ≥2 lignes : 14 %	2 exclus (5,5 %)
Carballo et al., 2013 (56)	50 yeux (50 patients)	haut contraste : 0,41±0,23 logMAR stades : 1 : 0,34±0,23	NR	haut contraste : 0,25±0,15 (↘0,16±0,21)(p=S) stades : 1 : 0,14±0,14		1,17±0,39 logMAR stade 1 : 1,01±0,40 stade 2 : 1,13±0,33	NR	0,74±0,38 +4,2 lignes (0,42±0,44 logMAR) p=S stade 1 : 0,49±0,26		2 cas d'extrusion de segments 1 cas de kératite microbienne →3 cas exclus	3 exclus (6 %)

Etude	Effectif	MAVC pré-opératoire	Δ à 3 mois	Δ à 6 mois	Δ dernière date de suivi	AVNC pré-opératoire	Δ à 3 mois	Δ à 6 mois	Δ dernière date de suivi	Echec	Taux de perdus de vue / exclus
		2 : 0,32±0,15 3 : 0,62±0,19 faible contraste : 0,69±0,29 logMAR stades : 1 : 0,65±0,21 2 : 0,63±0,29 3 : 0,82±0,23		(\0,20±0,23) (p=0,014) ↗ : 67 % 2 : 0,20±0,09 (\0,12±0,17) (p=0,009) ↗ : 63 % 3 : 0,39±0,15 (\0,23±0,20) (p=0,004) ↗ : 85 % faible contraste : 0,54±0,19 (\0,14±0,26) (p=0,0005) stades : 1 : 0,43±0,13 (\0,22±0,23) (p=0,006) 2 : 0,52±0,17 (p=NS) 3 : 0,69±0,19 (p=NS)		stade3 : 1,36±0,43		+5,1 lignes (0,51±0,45 logMAR) (p=0,002) stade 2 : 0,63±0,31 +4,9 lignes (0,49±0,38 logMAR) (p<0,001) stade3 : 1,14±0,25 (p=NS)		MAVC haut contraste: stade 1 : perte de lignes : 25 % pas de changement : 8 % stade 2 : perte de lignes : 19 % pas de changement : 18 % stade 3 : perte de lignes : 14 % pas de changement : 1 %	
Tunc et al., 2013 (51)	30 yeux (17 patients)	0,57±0,29 logMAR	30 yeux : 0,3±0,27 (p=0,001)	NR	à 12mois : 30 yeux : 0,23±0,18 (p=0,001)	1,36±0,64 logMAR	30 yeux : 0,57±0,3 (p=0,001)	NR	à 12mois : 30 yeux : 0,51±0,28 (p=0,001)	NR	0 %

Tableau 28. Présentation des résultats de kératométrie maximale (Kmax) - CXL

Etude	Effectif	Pathologie / stade	Arrêt lentilles avant mesure	Kmax pré-opératoire (en D)	Δ à 3 mois (en D)	Δ à 6 mois (en D)	Δ dernière date de suivi
Siganos et al., 2003 (47)	33 yeux (26 patients)	Kératocône, stade NR	NR	50,86±6,62	NR	NR	Suivi de 11,3±6,5 [1-24] mois : 47,63±5,41 (-1,94±3,51) (p<0,01)
Hellstedt et al., 2005 (48)	50 yeux (37 patients)	Kératocône, stade NR	NR	50 yeux : 52,8±6,3	NR	35 yeux : 48,6±5,7 (p=NR)	
Colin, 2006 (50)	59 yeux (59 patients)	Kératocône, stade (NR) 1 ou 2	NR	NR	NR	NR	
Zare et al., 2007 (55)	30 yeux (22 patients)	Kératocône, stades (Krumeich) : 1 : 20 % ; 2 : 53,3 % ; 3 : 13,3 % ; 4 : 13,3 %	NR	52,19±4,03	50,26±3,81	50,22±4,20 -2,21±2,78 p=S	
Alfonso et al., 2011 (54)	219 yeux (163 patients)	Kératocône, stades (Amsler-Krumeich) : 1 : 53 % ; 2 : 38 % ; 3 : 9 %	oui	NR	NR	NR	
Santos Paranhos et al., 2011 (53)	45 patients, 69 yeux traités (42 patients)	Kératocône, stade NR	NR	55,92	52,16 (p<0,001)	NR	
Alfonso et al., 2012 (49)	56 yeux (49 patients)	Kératocône, stades 1 et 2 (Amsler-Krumeich)	oui	48,76±3,02	NR	NR	
Kobt et Hantera, 2013 (52)	37 yeux (24 patients)	Kératocône, stade 2 : 83,8 % ; stade 3 : 16,2 %	NR	NR	NR	NR	
Carballo et al., 2013 (56)	50 yeux (50 patients)	Kératocône, stades (Amsler-Krumeich) : 1 : 25 % ; 2 : 45 % ; 3 : 30 %	NR	NR	NR	NR	
Tunc et al., 2013 (51)	30 yeux (17 patients)	Kératocône, stades (Amsler-Krumeich) : 1 : 26,6 % ; 2 : 46,8 % ; 3 : 26,6 %	NR	NR	NR	NR	

Tableau 29. Présentation des HTA portant sur les AIC

Auteur, année, référence, pays	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2009 (23)	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 (57)	Medical Services Advisory Committee, 2005 (58)
Type	Revue systématique (plusieurs bases de données), recherche littérature de janvier 2000 à avril 2008, consultation d'experts et représentants de l'industrie	Revue rapide de la littérature médicale (plusieurs bases) et avis d'experts, évaluation provisoire	Revue systématique, recherche littérature (plusieurs bases + sites conférences ophtalmologie) entre 1996 et mars 2005 + avis d'experts
Objectifs	Déterminer le rôle des implants cornéens dans la prise en charge des maladies d'amincissement de la cornée. Évaluation la sécurité, l'efficacité et la durabilité des implants cornéens	Sécurité et efficacité de la procédure	Sécurité, efficacité et coût-efficacité
Sélection littérature	NR	NR	2 lecteurs
Critères d'inclusion	Etudes en anglais et sur l'humain, maladie d'amincissement de la cornée, études avec implants utilisés seuls ou en association avec d'autres interventions, études avec données sur succès de la technique, sécurité, efficacité, durabilité, qualité de vie liée à la vision et satisfaction des patients, rapports de cas ou séries de cas pour les complications	Implants cornéens, patients avec kératocône, ectasie ou DMP études avec données de sécurité et/ou efficacité, essais cliniques	Patients avec myopie et astigmatisme secondaire à kératocône, ectasie II ^{aire} et DMP études relatives à la pose d'anneaux intra-cornéens études avec: morbidité péri et post-opératoire, AVNC et MAVC, mesures réfractives ou kératométriques, extrusion anneaux (après complications ou insatisfaction), délai de retard à la greffe de cornée, utilisation de lentilles après pose d'anneaux, satisfaction patients, coûts, ECR, études contrôlées ou comparatives, séries de cas, résumé de conférences et informations fabricant si données de sécurité et d'efficacité
Critères d'exclusion	Anneau Ferrara : études exclues après sélection	Revue de la littérature, éditorial, études sur l'animal ou en laboratoire, résumé de conférence études pas en anglais sauf si informatives	Pose d'anneaux associée à une autre chirurgie
Temps de suivi	Non défini a priori	Non défini a priori	Non défini a priori

Auteur, année, référence, pays	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2009 (23)	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 (57)	Medical Services Advisory Committee, 2005 (58)
Indications	Anneau Intacs pour la prise en charge des maladies d'amincissement de la cornée	Anneau Intacs ou Ferrara pour traitement kératocône, ectasie, DMP	Utilisation des AIC (Intacs ou Ferrara) pour traitement ectasie (DMP, ectasie post-LASIK) et kératocône
Comparateur	NR	NR	PKP, greffe lamellaire profonde, lentilles de contact
Nombre d'études incluses	2 HTA, 10 études de cohorte pour efficacité Intacs : 754 yeux (608 patients), 6 mois à 5 ans de suivi + séries de cas et rapport de cas pour données de sécurité	9 séries de cas et 1 essai contrôlé non randomisé	19 études (13 (10 séries de cas, 1 étude de cas et 2 études non publiées) kératocône, 6 (5 séries de cas et 1 étude de cas) ectasie iatrogénique, 2 (2 études de cas) ectasie non-iatrogénique)
Critères de jugement	Non défini a priori	MAVC, AVNC, erreur réfractive, mesures kératométriques et topographiques de l'œil	Nombreux critères mais pas de critère de jugement principal défini
Résultats	MAVC : amélioration (significative ou NR) à 6 mois (6 études) et à 1 an de suivi (5 études)	MAVC : kératocône : 1 étude : changement NS, 3 études : augmentation de 2 lignes et plus pour entre 45 % et 87 % des patients	MAVC : amélioration vision dans toutes les études kératocône : gain de 1 à 8 lignes : entre 45 % et 88 % [médiane : 67 %] des patients
	AVNC : amélioration (significative ou NR) à 6 mois (6 études) et à 1 an de suivi (5 études)	AVNC : kératocône : 2 études : augmentation significative, 2 études : augmentation de 2 lignes et plus pour 72 % et 81 % des patients	AVNC : amélioration vision dans toutes les études kératocône : gain de 1 à 10 lignes : entre 47,2 % et 85 % [médiane : 81 %] des patients
	Amélioration significative du Kmax à 6 mois de suivi dans 2 études et à 1 an de suivi dans 1 étude	Kmax : NR	Kmax : NR
Echec	MAVC : perte de 2 lignes et plus : 4 %-12 % AVNC : perte de 2 lignes et plus : 0 %-9 % Pas de changement : NR dans le texte	NR	MAVC : kératocône (6 études, suivi de 6 à 24 mois) : pas de changement : entre 2 % et 51 % (médiane : 20 %) perte d'1 ligne et plus : entre 0 % et 15 % (médiane : 8 %) AVNC : kératocône : pas de changement : entre

Auteur, année, référence, pays	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2009 (23)	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 (57)	Medical Services Advisory Committee, 2005 (58)
			8 % et 21 % (médiane : 9 %) Perte d'1 ligne et plus : entre 0 % et 9 % (médiane : 6 %)
Complications rapportées	Taux d'explantation ou de retrait de segment (9 études : 41/659) = 6,2 % [0,98 %-19,4 %] Taux de complications (11 études : 29/636)=4,6 % [0 %-35 %] : principalement des complications mineures réversibles	Complications intra-opératoires : 1 étude : pas de complications perforation membrane de Bowman due à tunnel superficiel : 1 % (1/74 yeux) : résolu Taux d'extrusion implant : 4 études : 0 %, 1 %, 14 % et 20 % Infection : 0 %, 0 %, 2 % et 3 % Inconfort : 1 étude : 2 % Retrait implant pour sensation de corps étranger : 1 étude : 4 % Dépôts dans tunnel : 1 étude : 31 % mais n'affecte pas mesures de la vision Halos ou éblouissement : 2 études : 3 % et 5 %	Kératocône (6 études) : taux de complications entre 3 % et 38,9 % Taux d'explantation : kératocône (9 études) : entre 4 % et 25 % (médiane : 10 %)
Analyse critique selon les auteurs	Méthode GRADE : qualité des 10 études observationnelles pour les critères d'acuité visuelle : modérée Qualité de 2 études observationnelles pour la durabilité : faible	NR	Evaluation par NHMRC 2000 : niveau IV (faible niveau de preuve)
Conclusions	Malgré des preuves limitées pour le traitement par Intac consistant seulement en des études de suivi non contrôlées, les Intacs semblent être une technologie précieuse pour améliorer la vision des patients avec des maladies d'amincessement de la cornée telles que le kératocône. Pour les patients incapables d'atteindre une vision fonctionnelle, les Intacs peuvent être une alternative utile à la greffe de cornée. Le traitement est une	Pas de conclusion, cf. recommandations du même organisme : La preuve actuelle de la sécurité et de l'efficacité des implants cornéens pour le traitement du kératocône est adéquate pour être favorable à l'utilisation de cette procédure à condition que les arrangements habituels soient en place pour le consentement, l'audit, et la gouvernance clinique	Les preuves supportant l'utilisation des AIC chez les patients avec ectasie et kératocône sont encore immatures et pas d'études comparatives publiées. La pose d'AIC est une procédure relativement sûre mais il y a un risque de plusieurs types de complications incluant les migrations et extrusions d'implants, des symptômes visuels et infections. Pas de données de suivi à long terme disponibles et il n'est pas clair si le traitement va être durable ou s'il va éviter le besoin de greffe de cornée.

Auteur, année, référence, pays	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2009 (23)	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 (57)	Medical Services Advisory Committee, 2005 (58)
	procédure en ambulatoire, est associé à des taux élevés de succès de la technique et un risque minime.		
Remarques de la HAS	Pachymétrie, temps de suivi non pris en compte dans critères d'inclusion/exclusion, pas de critère de jugement principal défini Etudes avec moins de 30 patients Manque de clarté sur les informations PICOT	Résultats d'acuité visuelle et autres critères présentés dans des tableaux mais non mentionnés dans le texte Résultats non discutés Inclusion d'études de faibles effectifs Présentation d'un PICO sans comparateur	Etudes avec moins de 30 patients Etudes de faible niveau de preuves (IV) (cf. Annexe 6) Définition des complications variable selon les études Complications pas systématiquement reportées dans les études Présentation d'un PICO

Tableau 30. Grilles INATHA : AIC

Études	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2009 (23)			National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 (57)			Medical Services Advisory Committee, 2005 (58)		
	Oui	Partiellement	Non	Oui	Partiellement	Non	Oui	Partiellement	Non
Préliminaires									
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?	x					x	x		
2. Identification des auteurs ?			x			x	x		
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?	x					x		x	
4. Indication d'une validation externe du rapport ?	x					x	x		
5. Bref résumé en langage non technique ?	x					x	x		
Pourquoi ?									
6 Question posée et contexte de l'évaluation ?	x				x (manque question de recherche)		x		
7. Indication du champ de l'évaluation ?	x			x			x		
8. Description de la technologie de santé évaluée ?	x			x			x		
Comment ?									
9. Détails sur les sources d'information ?	x			x			x		
10, Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?		x (sélection et extraction des données NR)			x		x		
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?	x				x		x		

Etudes	Ontario Health Technology Advisory Committee, 2009 (23)			National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 (57)			Medical Services Advisory Committee, 2005 (58)		
Quoi ?									
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	x			x			x		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?	x					x	x		
Implications									
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?	x					x	x		
15. Énoncé des conséquences médico-légales ?			x			x			x
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?	x					x	x		
17. Suggestions d'actions complémentaires ?	x					x			x

Annexe 6. Grilles d'évaluation

Tableau 31. La grille AMSTAR

	Questions	Réponses
1	A-t-on fourni un plan « a priori » ? La question à l'étude et les critères d'inclusion devraient être établis avant l'exécution de l'examen systématique.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
2	Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ? Il devrait exister au moins deux extracteurs de données indépendants et un mécanisme pour arriver à un consensus dans les cas de divergences.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
3	A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ? La recherche devrait porter sur au moins deux sources électroniques. Le rapport doit inclure les années et les bases de données utilisées (exemple : Central, EMBASE et MEDLINE). Les auteurs doivent fournir les mots clés et/ou les termes de la chaîne utilisés et, lorsque cela est possible, la stratégie de recherche. Toutes les recherches doivent être complétées par une consultation des contenus courants, des revues, des manuels, de registres spécialisés ou de spécialistes du domaine à l'étude, et par une revue des références contenues dans les études.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
4	La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ? Les auteurs devraient déclarer qu'ils ont cherché des rapports d'études sans égard au type de publication. Ils devraient aussi dire s'ils ont exclu des rapports à cause de la nature de la publication, de sa langue, etc.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
5	Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues. Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
6	Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ? Présentées sous une forme condensée comme un tableau, les données de l'étude originale devraient inclure les participants, les interventions et les résultats. L'étude devrait rendre compte des différentes caractéristiques de toutes les études analysées (exemple : âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, état de la maladie, durée, sévérité ou autres maladies).	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
7	La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ? Les méthodes d'évaluation <i>a priori</i> devraient être fournies (pour les études d'efficacité si l'auteur a choisi de n'inclure que les études aléatoires, les essais à double insu, les essais comparatifs avec placebo, ou l'allocation dissimulée utilisée comme critère d'inclusion) ; pour d'autres types d'études, des éléments différents pourront être pertinents.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet

	Questions	Réponses
8	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ? Les résultats au chapitre de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique devraient être pris en compte dans l'analyse et les conclusions de l'examen systématique, et devraient être mentionnés explicitement dans la formulation des recommandations.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
9	Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ? Lorsqu'on regroupe des résultats, on devrait d'abord vérifier si les études sont combinables en appliquant un test d'homogénéité (par exemple, le test I^2 qui détermine l'homogénéité des données). S'il existe de l'hétérogénéité, on devrait utiliser un modèle d'analyse des effets aléatoires et/ou considérer la pertinence de regrouper les résultats des études (est-il approprié de les regrouper ?).	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
10	A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ? L'analyse d'un biais de publication devrait inclure des représentations graphiques (par exemple, graphique en entonnoir ou autres tests disponibles) et/ou des analyses statistiques (par exemple : le test de régression d'egger).	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
11	A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ? Les sources potentielles de soutien devraient être clairement reconnues dans les examens systématiques et dans les études incluses dans ces examens.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet

D'après la grille publiée par le CCNMO (Centre de collaboration nationale des méthodes et outils), dernière mise à jour le 27 mars 2012.
<http://www.nccmt.ca/index-fra.html>.

Tableau 32. Méthode GRADE

High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Tableau 33. Échelle de Jadad

Each study will be given a score between 0 (very poor) and 5 (good quality) based on these criteria.

Was the study described as randomized?
Was the method used to generate the sequence of randomization described and appropriate?
Was the study described as double blind?
Was the method of double-blinding described and appropriate?
Was there a description of withdrawals and drop-outs?
Deduct one point of the method used to generate the sequence of randomization was described and was inappropriate
Deduct on point if the study was described as double blind but the method was inappropriate

Tableau 34. Newcastle Ottawa Scale for Cohort Study Quality Assessment

Questions	Options (Circle)
Q1 Representativeness of the exposed cohort?	a) Truly representative of the average in the community* b) Somewhat representative of the average in the community* c) Selected group d) No description of the derivation of the cohort
Q2 Selection of the non-exposed cohort	a) Drawn from the same community as the exposed cohort* b) Drawn from a different source c) No description of the derivation of the non-exposed cohort
Q3 Ascertainment of Exposure	a) Secure record* b) Structured interview* c) Written self-report d) No description
Q4 Demonstration that outcome of interest was not present at the start of the study	a) Yes* b) No
Q5 Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	a) Study controls for _____ (Select most appropriate factor)* b) Study controls for any additional factor*
Q6 Assessment of outcome	a) Independent blind assessment* b) Record linkage* c) Self-report d) No description
Q7 Was follow-up long enough for outcomes to occur?	a) Yes* b) No
Q8 Adequacy of follow-up of cohorts	a) Complete follow-up (all subjects accounted for)* b) Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias (less than 5%)* c) Follow up rate more than 20% and no description of those lost d) No statement

Tableau 35. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

This has 8 levels of evidence :

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	<u>Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</u>
1-	<u>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</u>
2++	<u>High quality systematic reviews of case control or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</u>
2+	<u>Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</u>
2-	<u>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</u>
3	<u>Non-analytic papers, e.g. case reports, case series</u>
4	<u>Expert opinion</u>

(MSAC 2005)

The evidence presented in the selected studies was assessed and classified using the dimensions of evidence defined by the National Health and Medical Research Council (NHMRC 2000).

These dimensions (Tableau 36) consider important aspects of the evidence supporting a particular intervention and include three main domains: strength of the evidence, size of the effect and relevance of the evidence. The first domain is derived directly from the literature identified as informing a particular intervention. The last two require expert clinical input as part of the determination.

Tableau 36. Evidence dimensions

Type of evidence	Definition
Strength of evidence	
Level	The study design used, as an indicator of the degree to which bias has been eliminated by design
Quality	The methods used by investigators to minimise bias within a study design
Statistical precision	The p-value or, alternatively, the precision of the estimate of the effect. It reflects the degree of certainty about the existence of a true effect
Size of effect	The distance of the study estimate from the 'null' value and the inclusion of only clinically important effects in the confidence interval
Relevance of evidence	The usefulness of the evidence in clinical practice, particularly the appropriateness of the outcome measures used

The three sub-domains (level, quality and statistical precision) are collectively a measure of the strength of the evidence.

The designations of the levels of evidence are shown in Tableau 37.

Tableau 37. Designations of levels of evidence

Level of evidence	Study design
I	Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised controlled trials
II	Evidence obtained from at least one properly designed randomised controlled trial
III-1	Evidence obtained from well-designed pseudorandomised controlled trials (alternate allocation or some other method)
III-2	Evidence obtained from comparative studies (including systematic reviews of such studies) with concurrent controls and allocation not randomised, cohort studies, case-control studies or interrupted time series with a control group
III-3	Evidence obtained from comparative studies with historical control, two or more single arm studies or interrupted time series without a parallel control group
IV	Evidence obtained from case series, either post-test or pre-test/post-test

Modified from NHMRC (1999)

Annexe 7. Comptes-rendus des auditions

Audition de l'Académie Française d'Ophthalmologie - Conseil National Professionnel d'Ophthalmologie

Q1) Estimez-vous que le document transmis reflète les données publiées dans la littérature ?

Veillez préciser dans le cas contraire les données non prises en compte et répondant aux critères de sélection énoncés à partir de la page 16 du rapport provisoire.

Réponse :

Oui. Les critères de sélection et d'analyse de la littérature sont pertinents. La revue bibliographique est exhaustive.

Q2) L'objectif de ce rapport est d'établir un état des lieux précis de l'efficacité, et de la sécurité du crosslinking du collagène cornéen et des anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes. Cet objectif vous semble-t-il atteint ?

Réponse :

Oui. L'objectif est atteint et fait un état des lieux objectif des données scientifiques publiées dans la littérature.

Q3) L'analyse présentée dans ce rapport vous semble-t-elle cohérente, objective et précise ?

Réponse :

Oui. L'analyse est cohérente, objective et précise.

Q4) Parmi les deux critères de jugement principaux retenus pour juger de l'efficacité des AIC, c'est-à-dire la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et l'acuité visuelle non corrigée (AVNC), quel est selon vous le critère le plus pertinent sur le plan clinique ?

Réponse :

La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC).

L'objectif de l'implantation des AIC n'est pas de s'affranchir de lunettes mais de « régulariser » la forme de la cornée pour améliorer la fonction visuelle et l'acuité avec le moyen de correction optique le plus adapté (lunettes ou lentilles).

Une myopie par exemple peut être associée au kératocône. Dans ce cas, même si les AIC régularisent la cornée, l'AVNC peut ne pas être très améliorée en raison non pas de l'ectasie mais de la myopie résiduelle.

De plus, les AIC permettent dans un certain nombre de cas d'améliorer la tolérance des lentilles de contact et donc de permettre leur port. Dans ce cas, la MAVC sera davantage améliorée que l'AVNC.

Le potentiel visuel s'évalue au mieux avec une correction optique.

Q5) Selon les études portant sur les AIC, la définition de l'amélioration de l'acuité visuelle correspondait à un gain de 1 ligne et plus ou à un gain de 2 lignes et plus.

Quel est selon vous le critère le plus pertinent ? (Un gain d'1 ligne d'acuité visuelle apporte-t-il une amélioration de la vision cliniquement suffisante pour justifier une telle intervention ?)

Réponse :

Un gain « d'1 ligne et plus » est pertinent.

La littérature reflète la difficulté de définir un critère d'efficacité des AIC. L'amélioration de l'acuité visuelle est le plus souvent utilisée car considérée comme le critère le plus représentatif. Un gain d'1 ligne au moins permet souvent d'améliorer la qualité de vision, difficile à quantifier.

Le problème de l'implantation d'AIC est la prédictibilité. Il n'existe pas de critères stricts préopératoires pour savoir quel patient sera un bon répondeur ou pas. Le gain moyen d'acuité est souvent supérieur dans les études à 1 ligne d'acuité visuelle et s'accompagne d'un bénéfice visuel (par lunettes ou lentilles). De façon générale, dès qu'il y a un gain d'au moins 1 ligne d'acuité, cela correspond à un certain degré de régularisation cornéenne et de bénéfice visuel chez les patients.

En vérité, la diminution de la myopie et du cylindre réfractif s'accompagne d'un gain de qualité de vision lié à la régularisation du dioptré cornéen. Cette dernière est difficile à évaluer en post opératoire car les anneaux perturbent la mesure aberrométrique. Seul le patient décrit une amélioration de son confort pas toujours corrélée avec un gain de lignes. De plus, la réduction de l'anisométrie est aussi importante pour l'équipement lunettes et la vision binoculaire.

Q6) Selon vous, les résultats des études considérées dans ce rapport concernant les AIC peuvent-ils permettre de conclure à l'efficacité de ces derniers avec une pertinence clinique suffisante ?

Réponse :

Oui, les études considérées reflètent la réalité clinique et témoignent du bénéfice visuel rapporté par les patients.

Les paramètres mesurés et rapportés par ces études (amélioration de l'acuité MAVC et AVNC, diminution de la kératométrie maximale, faible incidence et faible gravité des complications) permettent de conclure à l'efficacité des AIC avec une pertinence clinique suffisante.

Q7) S'agissant du CXL ou des AIC, le choix dans certaines études, d'effectuer les mesures kératométriques sans l'arrêt préalable de lentilles est-il selon vous de nature à altérer les résultats (ces résultats seraient-ils différents si le port des lentilles avait été suspendu pendant une période préalable de quelques semaines) ? Si oui, quelle serait selon vous l'amplitude de la différence ou de l'imprécision des mesures effectuées ?

Réponse :

La question se pose surtout pour le CXL puisque les AIC sont surtout implantés lorsque les lentilles ne sont pas tolérées.

La répercussion sur la cornée du port de lentilles est variable avec dans certains cas un faible effet, dans d'autres un aplatissement cornéen avec diminution de la kératométrie. L'effet par contre chez un même patient est assez stable et reproductible d'un examen à l'autre. Si les mesures kératométriques sont réalisées au même moment par rapport au retrait de la lentille, la comparabilité des résultats dans le temps sur des mesures successives sera satisfaisante.

En théorie, il vaudrait mieux retirer la lentille plusieurs jours (environ 2 semaines pour les lentilles rigides) avant de réaliser l'examen ophtalmologique ce qui est en pratique pour les patients difficilement concevable dans leurs activités professionnelles et personnelles.

Si les mesures préopératoires avant CXL puis postopératoires après CXL ont été mesurées avec lentilles, l'altération des résultats est négligeable.

Si par contre les mesures préopératoires avant CXL ont été réalisées sans lentilles puis postopératoires après CXL avec lentilles, les résultats peuvent être altérés avec un risque de surévaluer l'effet du CXL mais une imprécision difficile à évaluer.

Si enfin les mesures préopératoires avant CXL ont été réalisées avec lentilles puis postopératoires après CXL sans lentilles, les résultats peuvent être altérés mais plutôt avec un risque de sous-évaluer l'effet du CXL.

Q8) Des considérations importantes ont-elles été omises dans ce document ?

Réponse :

Non. Le rapport est adapté et fait le tour de la question.

Les centres de référence et de compétence soulignent la complexité de cette prise en charge quant à l'indication de la procédure adéquate (l'heure des anneaux après intolérance démontrée aux lentilles de contact spécifiques et la définition de la progressivité pour justifier la réalisation d'une procédure de crosslinking). Leur préoccupation est bien en premier lieu de faire reconnaître la légitimité de ces traitements novateurs dans la gestion de cette maladie invalidante (épargnée grâce à leur avènement de la pratique de greffes de cornée). Il paraît non décent de laisser à la charge des malades ces traitements qui ont transformé le pronostic. Cependant ils redoutent le danger d'une diffusion abusive des procédures si l'expertise de leur manipulation n'est pas assurée, invitant à conditionner leur utilisation sur les sites capables d'assurer la prise en charge de A à Z de cette dystrophie cornéenne et en cas uniquement d'ectasie démontrée.

Q9) En termes de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ? (NB : une relecture de correction typographique et orthographique sera effectuée, il s'agit ici de la lisibilité en termes d'articulations et de déroulé du texte).

Veuillez préciser dans le cas contraire les éléments à clarifier.

Réponse :

Non. Le rapport est très clair et lisible, bien articulé.

Q10) Souhaitez-vous ajouter un commentaire ?

Réponse :

Non.

Audition de l'association de patients Kératocône

...« Comme vous le comprenez bien, il nous est difficile de répondre à la première partie de votre questionnaire (questions 1 à 8). Aussi, nous répondrons à la dernière question, laquelle étant plus ouverte exprimera de la manière la plus juste possible notre point de vue sur l'important travail qui a été mené jusqu'à ce jour. »...

Q10) **Souhaitez-vous ajouter un commentaire ?**

Réponse :

Introduction

En préambule, nous insistons sur la qualité des échanges que nous avons avec notre centre de référence du kératocône (CRNK) avec lequel nous collaborons depuis plus de dix ans. Les professeurs François MALECAZE, Pierre FOURNIÉ et David TOUBOUL sont toujours à l'écoute de nos demandes et participent régulièrement à nos assemblées générales et rencontres avec les patients. La diffusion de l'information scientifique est remarquable et vous trouverez en PJ un exemplaire de notre bulletin associatif qui illustre cette coopération.

Par ailleurs, depuis sa naissance en 1997, l'association n'a jamais eu de conflit d'intérêt avec un laboratoire ou une industrie pharmaceutique. Notre site Internet est l'un des premiers en France à avoir été certifié HonCode (2003).

Nous profitons aussi de notre réponse à l'évaluation, pour redire toute la reconnaissance que nous avons envers le Pr Joseph COLIN qui nous a quittés, il y a deux ans, et qui a considérablement œuvré pour améliorer la prise en charge du kératocône.

Préoccupations des patients

Comme le précise la note de cadrage, le kératocône s'invite le plus souvent à l'adolescence, à l'âge même ou bien des choix d'avenir se décident. Comme beaucoup de maladies oculaires, l'impact psychologique du kératocône est souvent difficile. Lorsque l'adaptation en lentilles devient impossible, le recours à la greffe de cornée est pour beaucoup de patients une perspective effrayante. Bien que très rares, nous avons eu les cas de parents désespérés dont les enfants avaient fait des tentatives de suicide à l'annonce d'une greffe. Beaucoup de patients ont abandonné leurs études, d'autres ont rencontré des difficultés dans leurs reconversions professionnelles imposées par leur mauvaise condition visuelle.

L'apparition du CXL permettant de freiner l'évolution du kératocône a fait naître beaucoup d'espoir et les questions des patients que nous représentons sont nombreuses.

Elles concernent à la fois le nombre croissant des différents protocoles du CXL, combinés ou pas à d'autres chirurgies, leurs prises en charge financière, **mais surtout** la recherche d'un bon spécialiste.

En 2013, en accord avec le CRNK, il a été décidé que l'association communique, sur son site Internet, les deux réponses officielles suivantes :

A propos des différentes procédures du CXL

« Le CXL dit « conventionnel » dispose aujourd'hui de publications et de données statistiques importantes. Des études scientifiques sur des séries de patients, sont en voie de conclusion, la plus importante réalisée et publiée à ce jour sur PubMed est l'étude australienne. Toutes les autres approches chirurgicales du CXL (Flash ou « accéléré », protocole d'Athènes, iontophorèse, etc.) sont en cours d'évaluation.

Concernant les protocoles combinés (CXL puis anneau ou inverse), la décision du chirurgien se fait au cas par cas. »

A propos de la prise en charge par l'assurance maladie

« Suite aux difficultés de prise en charge du CXL rencontrées par certains patients, nous avons interrogé le CRNK qui nous explique les démarches suivantes :

Pour les établissements publics de santé (CRNK, Centre de compétences, CHU...), la prise en charge reste assurée pour l'instant. Une formalisation de la procédure de prise en charge définitive par les tutelles est en cours avec l'aide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et de l'Académie de Médecine d'Ophtalmologie.

Concernant le secteur privé libéral, la prise en charge est possible, au cas par cas, après entente préalable auprès de la caisse d'assurance maladie.

Dans les rares cas où il y aurait opposition de la caisse d'assurance maladie pour la prise en charge de ces chirurgies, il conviendra de demander au médecin un déplacement vers le Centre de Référence pour avis (bilan diagnostic, recours) ».

Recherche d'un bon spécialiste - Filière de soin

L'un des axes majeurs du PNMR 2 est le maillage territorial des centres spécialisés dans le traitement du kératocône. Le Pr Yves POULIQUEN nous a souvent expliqué qu'un kératocône doit être suivi dans sa globalité dans des centres pluridisciplinaires qui proposent non seulement les chirurgies innovantes mais aussi un suivi à long terme. Quel que soit la chirurgie décidée par le praticien pour traiter une cornée pathologique, le patient devra obligatoirement être équipé après l'intervention, au mieux en lunettes sinon en lentilles.

Depuis l'évaluation externe de la HAS et le renouvellement de la labellisation du CRNK en 2011, la filière de soins du kératocône a été considérablement améliorée grâce à la mise en place du Réseau Kératocône SFOALC initiée par le Dr Florence MALET et le Dr Marie-Noëlle GEORGES. Ainsi, les patients trouvent aujourd'hui facilement un ophtalmologiste spécialisé en contactologie à proximité de chez eux.

Néanmoins, pour étoffer la filière concernant le CXL et la pose d'anneaux, il conviendra probablement de formaliser des liens avec les centres de compétences existants et les centres hospitaliers demandeurs (liste en annexe). Cette péréquation est indispensable pour garantir aux patients atteints de kératocône la meilleure offre de soins possible et limiter l'errance diagnostique.

Concernant le LASIK pour corriger la myopie (Note de cadrage, page 27 - Points de préoccupations), nous avons eu des témoignages de patients qui ont été écartés de cette chirurgie réfractive mais à qui il a été proposé des CXL préventifs pour le même tarif... C'est éthiquement contestable, et nous pensons que ces mauvais procédés se multiplieront à l'avenir si une cotation générale du CXL était obtenue.

La seule indication de prise en charge à ce stade du CXL doit rester le kératocône évolutif et pas la chirurgie réfractive.

Conclusion

Bien que la pathogénèse du kératocône reste aujourd'hui mystérieuse, le CXL du collagène cornéen constitue un immense espoir pour de nombreux patients souffrant de kératocône évolutif. Sursoir à la greffe de cornée de l'adolescence à l'âge adulte (au moment où la maladie cesse d'évoluer), permettra aux plus jeunes patients d'envisager leur avenir avec beaucoup plus de sérénité. A notre sens, ces chirurgies innovantes ne devraient être pratiquées que dans des centres spécialisés bien identifiés, et si cela était possible, par un label. En plus d'écarter les potentielles déviances, le patient sera ainsi rassuré sur son devenir visuel et le suivi permettra d'une part de mesurer le plus précisément possible les effets à long terme (bénéfices et/ou inconvénients) de

ces chirurgies innovantes mais récentes et de recueillir des données épidémiologiques utiles pour les chercheurs d'autre part (série de patients plus importante sur une population déjà rare).

Enfin, il existe aussi sur le site de la SFO des fiches d'informations destinées aux professionnels pour accompagner les praticiens dans l'amélioration de leurs pratiques.

<http://www.sfo.asso.fr/professionnels/fiches-dinformations-aux-medecins>

Une fiche concernant le kératocône serait certainement un plus.

ANNEXE - Filière de soin 2014

Centres de Référence :

- CHU de Toulouse (*Pr François MALECAZE, Pr Pierre FOURNIE*)
- CHU de Bordeaux (*Pr Joseph COLIN †, Dr David TOUBOUL*)

Centres de compétences officiels :

- CHU de Brest (*Pr Béatrice COCHENER*)
- CHU de Rouen (*Pr Marc MURAINÉ*)
- CHU de Clermont-Ferrand (*Pr CHIAMBARETTA*)
- CHU d'Amiens (*Pr Solange MILLAZO*)
- CHU de Nantes (*Dr Isabelle ORIGNAC*)
- CHU de Nice (*Pr Pierre GASTAUD - Dr V. PAOLI*)

Centres de compétences « associés » :

- CHU de Lyon (*Pr Carole BURILLON*)
- CHNO des Quinze-Vingt (*Pr Laurent LAROCHE*)

Centres « demandeurs » :

- CHU-Hôpital Civil Militaire de Strasbourg (*Pr Tristan BOURSIER*)
- CHU de Limoges (*Pr Pierre-Yves ROBERT*)
- CHU de Marseille (*Dr Hélène PROUST*)
- CHU de Besançon (*Pr Michel MONTARD*)

Centres « historiques » assurant des consultations kératocône :

- Hôtel DIEU de Paris (*Pr Jean-Marc LEGEAS*)
- Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild (*Dr Damien GATINEL*)

Réseau Kératocône adaptation de lentilles SFOALC :

- Plus de 100 contactologues (*Dr Florence MALET et Marie-Noëlle GEORGES*)

Secteur libéral :

- Clinique de la Vision (*Dr Mickael ASSOULINE*)
- Clinique de Nancy
- HELIOS, Saint Jean de Luz (*Dr Laurent Gauthier-Fournet*)

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. Cochener B, Colin J, De Fonvillars A, Fournié P, Malecaze F, Touboul D. Kératocône. Paris: CRNK; 2013.
9. 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.
10. Fournié P, Touboul D, Arné JL, Colin J, Malecaze F. Keratoconus. *Encyclop Méd Chir Ophtalmologie* 2013;10(1).
11. Dahl BJ, Spotts E, Truong JQ. Corneal collagen cross-linking: an introduction and literature review. *Optometry* 2012;83(1):33-42.
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. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol* 2014;(92):e30–e4.
19. 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.
20. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(7):1303-14.
21. Colin J, Simonpoli S. Le kératocône : options chirurgicales actuelles. *J Fr Ophtalmol* 2005;28(2):205-207.
22. Colin J. La chirurgie réfractive des kératocônes. *J Fr Ophtalmol* 2009;32(S1):154.

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. Haute Autorité de Santé. Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes [note de cadrage]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/cadrage_keratocone.pdf
28. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology* 2014;121(4):812-21.
29. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea* 2012;31(3):227-31.
30. Poli M, Cornut PL, Balmitgere T, Aptel F, Janin H, Burillon C. Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results. *Cornea* 2013;32(5):583-90,
31. Wisse RP, Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Van der Lelij A. A multivariate analysis and statistical model for predicting visual acuity and keratometry one year after cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):519-25 e1-2.
32. Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg* 2014;30(7):454-60,
33. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(8):1358-62.
34. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology* 2013;120(8):1515-20,
35. Lamy R, Netto CF, Reis RG, Procopio B, Porco TC, Stewart JM, et al. Effects of corneal cross-linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus. *Cornea* 2013;32(5):591-6.
36. Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41(6):531-6.
37. Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2014;4:5652.
38. Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M, et al. Epithelium-Off Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus and Keratectasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ocul Surf* 2014;12(3):202-14.
39. 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->

40, Leggett L, Hosein S, Lorenzetti D, Rose S, Clement F. Corneal crosslinking for keratoconus and other corneal thinning disorders. Calgary: University of Calgary; 2012.
https://wcm.ucalgary.ca/iph/system/files/cxl_corneal-cross-linkage.pdf

41. Canadian Agency for Drugs and technologies in Health. Corneal cross-linking with Riboflavin for keratoconus: a review of the clinical and cost-effectiveness. Rapide response report: summary with critical appraisal. Ottawa (Ontario): CADTH; 2013.
<http://cadth.ca/media/pdf/htis/oct-2013/RC0480%20Cross%20linking%20for%20keratoconus%20Final.pdf>

42. Canadian Agency for Drugs and technologies in Health. Corneal cross linking with Riboflavin for keratoconus: clinical and cost-effectiveness. Ottawa (Ontario): CADTH; 2010,
http://www.cadth.ca/media/pdf/k0176_corneal_crosslinkingriboflavin_htis-1-5.pdf

43. Canadian Agency for Drugs and technologies in Health. Corneal cross-Linking with Riboflavin for keratoconus: clinical and cost-effectiveness Ottawa (Ontario): CADTH; 2012.
<http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2012/RB0518%20Corneal%20Crosslinking%20Update%20Final.pdf>

44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Corneal Cross-linking with Riboflavin for Keratoconus: Update of Clinical and Cost-effectiveness. Rapid response report: reference list. Ottawa (Ontario): CADTH; 2014.
<http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RA0712%20Corneal%20Collagen%20Cross-Linking%20Final.pdf>

45. Ontario Health Technology Advisory Committee. Collagen cross-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

46. National Institute for Health and Clinical Excellence. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia. London: NICE; 2013.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14278/65263/65263.pdf>

47. Siganos CS, Kymionis GD, Kartakis N, Theodorakis MA, Astyrakakis N, Pallikaris IG. Management of keratoconus with Intacs. Am J Ophthalmol 2003;135(1):64-70,

48. Hellstedt T, Makela J, Uusitalo R, Emre S, Uusitalo R. Treating keratoconus with intacs corneal ring segments. J Refract Surg 2005;21(3):236-46.

49. Alfonso JF, Lisa C, Merayo-Llodes J, Fernández-Vega Cueto L, Montés-Micó R. Intrastromal corneal ring segment implantation in paracentral keratoconus with coincident topographic and coma axis. J Cataract Refract Surg 2012;38(9):1576-82.

50, Colin J. European clinical evaluation: use of Intacs for the treatment of keratoconus. J Cataract Refract Surg 2006;32(5):747-55.

51. Tunc Z, Helvacioğlu F, Sencan S. Evaluation of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus with a mechanical implantation technique. Indian J Ophthalmol 2013;61(5):218-25.

52. Kotb AM, Hantera M. Efficacy and safety of Intacs SK in moderate to severe keratoconus. Middle East Afr J Ophthalmol 2013;20(1):46-50,

53. Paranhos F, Paranhos A, Avila MP, Schor P. Analysis of the correlation between ophthalmic examination and quality of life outcomes following intracorneal ring segment implantation for keratoconus. Arq Bras Oftalmol 2011;74(6):410-3.

54. Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L, Madrid-Costa D, Montés-Micó R. Intrastromal corneal ring segment implantation in 219 keratoconic eyes at different stages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(11):1705-12.
55. Zare MA, Hashemi H, Salari MR. Intra-corneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(11):1886-91.
56. Carballo J, Puell MC, Cuina R, Vázquez JM, Benitez-del-Castillo JM. Changes in visual function under mesopic and photopic conditions after intrastromal corneal ring segment implantation for different stages of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(3):393-402.
57. National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of corneal implants for keratoconus. London: NICE; 2007.
<http://www.nice.org.uk/guidance/ipg227/resources/guidance-corneal-implants-for-keratoconus-pdf>
58. Medical Services Advisory Committee. Intrastromal corneal ring segments (ICRS) for keratoconus and corneal ectasia. MSAC application 1083. Assessment report. Canberra: MSAC; 2005.
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publications.nsf/Content/64C44705FDBF4A8BCA2575AD0082FCA4/\\$File/1083-Assessment-Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publications.nsf/Content/64C44705FDBF4A8BCA2575AD0082FCA4/$File/1083-Assessment-Report.pdf)
59. National Institute for Health and Clinical Excellence. Corneal implants for keratoconus. Interventional procedure guidance 227. London: NICE; 2007.
60. 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
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg* 2012;28(11):763-7.
67. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen cross-linking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(8):1488-92.
68. Vinciguerra P, Albe E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012;154(3):520-6.
69. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea* 2014;33(1):43-8.

70. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopoulou AN, Panagopoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology* 2012;119(9):1777-84.
71. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Effect of topographic cone location on outcomes of corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg* 2012;28(6):397-405.
72. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(4):691-700.
73. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(2):292-302.
74. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Mastropasqua R, Agnifili L, *et al.* Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2013;32(6):855-61.
75. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(12):2105-14.
76. Renesto Ada C, Barros Jde N, Campos M. Impression cytologic analysis after corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A light in the treatment of keratoconus. *Cornea* 2010;29(10):1139-44.
77. Soeters N, van Bussel E, van der Valk R, Van der Lelij A, Tahzib NG. Effect of the eyelid speculum on pachymetry during corneal collagen crosslinking in keratoconus patients. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(4):575-81.
78. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2010;26(12):942-8.
79. Kranitz K, Kovacs I, Mihaltz K, Sandor GL, Knorz MC, Nemeth J, *et al.* Corneal changes in progressive keratoconus after cross-linking assessed by Scheimpflug camera. *J Refract Surg* 2012;28(9):645-9.
80. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(6):1013-20.
81. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea* 2012;31(1):21-5.
82. Razmjoo H, Nasrollahi AP, Salam H, Karbasi N, Najarzadegan MR. Topographic corneal changes after collagen cross-linking in patients with corneal keratoconus. *J Res Med Sci* 2013;18(10):882-6.
83. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A, *et al.* Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012;90(3):259-65.
84. Baenninger PB, Bachmann LM, Wiennecke L, Kaufmann C, Thiel MA. Effects and adverse events after CXL for keratoconus are independent of age: a 1-year follow-up study. *Eye (Lond)* 2014;28(6):691-5.
85. Jabbarvand M, Salamatrad A, Hashemian H, Mazloumi M, Khodaparast M. Continuous intracorneal ring implantation for keratoconus using a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(7):1081-7.
86. Brenner LF, Alio JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltran J, Cobo-Soriano R. Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(12):2117-24.

87. Bedi R, Touboul D, Pinsard L, Colin J. Refractive and topographic stability of Intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up. *J Refract Surg* 2012;28(6):392-6.
88. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Siganos CS, *et al.* Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2011;89(1):54-7.
89. Piñero DP, Alio JL, Morbelli H, Uceda-Montanes A, El Kady B, Coskunseven E, *et al.* Refractive and corneal aberrometric changes after intracorneal ring implantation in corneas with pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9):1656-64.
90. Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, *et al.* Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol* 2013;155(3):575-84 e1.
91. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(10):1768-73.
92. Ertan A, Ozkiliç E. Effect of age on outcomes in patients with keratoconus treated by Intacs using a femtosecond laser. *J Refract Surg* 2008;24(7):690-5.
93. Sedaghat M, Zarei-Ghanavati M. Vertical versus oblique implantation of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(1):161-5.
94. Coimbra CC, Gomes MT, Campos M, Figueiroa ES, Barbosa EP, Santos MS. Femtosecond assisted intrastromal corneal ring (ISCR) implantation for the treatment of corneal ectasia. *Arq Bras Oftalmol* 2012;75(2):126-30.
95. Ozertürk Y, Sari ES, Kubaloglu A, Koytak A, Piñero D, Akyol S. Comparison of deep anterior lamellar keratoplasty and intrastromal corneal ring segment implantation in advanced keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(2):324-32.
96. Alio J, Salem T, Artola A, Osman A. Intracorneal rings to correct corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(9):1568-74.
97. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(8):1117-22.
98. Jabbarvand M, Hashemi H, Mohammadpour M, Khojasteh H, Khodaparast M, Hashemian H. Implantation of a complete intrastromal corneal ring at 2 different stromal depths in keratoconus. *Cornea* 2014;33(2):141-4.
99. Hamdi IM. Optical and topographic changes in keratoconus after implantation of Ferrara intracorneal ring segments. *J Refract Surg* 2010;26(11):871-80.
100. Birnbaum F, Schwartzkopff J, Bohringer D, Reinhard T. The intrastromal corneal ring in penetrating keratoplasty-long-term results of a prospective randomized study. *Cornea* 2011;30(7):780-3.
101. Piñero DP, Alio JL, El Kady B, Coskunseven E, Morbelli H, Uceda-Montanes A, *et al.* Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology* 2009;116(9):1675-87.
102. Fahd DC, Jabbur NS, Awwad ST. Intrastromal corneal ring segment SK for moderate to severe keratoconus: a case series. *J Refract Surg* 2012;28(10):701-5.
103. Yeung SN, Lichtinger A, Ku JY, Kim P, Low SA, Rootman DS. Intracorneal ring segment explantation after intracorneal ring segment implantation combined with same-

day corneal collagen crosslinking in keratoconus. *Cornea* 2013;32(12):1617-20,

104. Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(1):69-74.

105. Paranhos F, Avila MP, Paranhos A, Schor P. Evaluation of the impact of intracorneal ring segments implantation on the quality of life of patients with keratoconus using the NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of life) instrument. *Br J Ophthalmol* 2010;94(1):101-5.

106. Kubaloglu A, Cinar Y, Sari ES, Koytak A, Ozdemir B, Ozerturk Y. Comparison of 2 intrastromal corneal ring segment models in the management of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(6):978-85.

107. Peña-García P, Vega-Estrada A, Barraquer RI, Burguera-Giménez N, Alio JL. Intracorneal ring segment in keratoconus: a model to predict visual changes induced by the surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):8447-57.

108. Abad JC, Arango J, Tobon C. Comparison of astigmatism correction using shorter arc length 90 degrees /120 degrees asymmetric intacs severe keratoconus versus 150 degrees single-segment intacs severe keratoconus in asymmetric keratoconus. *Cornea* 2011;30(11):1201-6.

109. Ganesh S, Shetty R, D'Souza S, Ramachandran S, Kurian M. Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):451-5.

110. Pesando PM, Ghiringhello MP, Di Meglio G, Romeo S. Treatment of keratoconus with Ferrara ICRS and consideration of the efficacy of the Ferrara nomogram in a 5-year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(5):865-73.

111. Hamdi IM. Preliminary results of intrastromal corneal ring segment implantation to treat moderate to severe keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(6):1125-32.

112. Kubaloglu A, Sari ES, Cinar Y, Cingu K, Koytak A, Coskun E, *et al.* Comparison of mechanical and femtosecond laser tunnel creation for intrastromal corneal ring segment implantation in keratoconus: prospective randomized clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(9):1556-61.

113. Hashemian MN, Zare MA, Mohammadpour M, Rahimi F, Fallah MR, Panah FK. Outcomes of Single Segment Implantation of Conventional Intacs versus Intacs SK for Keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(3):305-9.

114. AETNA. Corneal remodeling. Clinical policy bulletin. Hartford: AETNA; 2014. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0023.html

115. 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>

116. American Academy of Ophthalmology. Corneal ectasia summary Benchmarks for preferred practice pattern® guidelines. San Francisco: AAO; 2013. <http://one.aao.org/Assets/72edeb47-b63f-4cff-85a4-a95faef715c9/635484693172030000/ppp-cor-ectasia-10-14-pdf>

117. Canadian Agency for Drugs and technologies in Health. Intacs Corneal Implants for Keratoconus: Clinical Effectiveness. Ottawa (Ontario): CADTH; 2008. <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/Intacs%20Cor-neal%20Implants%20for%20Keratoconus%20Clinical%20Effectiveness.pdf>

118. Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision. Réticulation du collagène (Cross-linking) cornéen par riboflavine et rayons UV dans le traitement de l'ectasie cornéenne et du kératocône. Paris: ETSAD; 2013.

http://www.etsad.fr/etsad/index_pdf.php?module=print&action=dmiPDF&p1=802&stdid=disc-on-nected&stdmiid=802&stdmi=R%E9tication%20du%20collag%E8ne%20%28Cross-linking%29%20corn%E9en%20par%20riboflavine%20et%20rayons%20UV%20dans%20le%20traitement%20de%20l%27ec

119. Hamada S, Patwary S, Amissah-Arthur KN, Bunce C, McDonnell PJ. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus (protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;6(CD010621).

120. Instituto de efectividad clinica y sanitaria. Intrastromal corneal rings for keratoconus treatment. Buenos Aires: IECS; 2008.

121. Instituto de efectividad clinica y sanitaria. Corneal collagen crosslinking for keratoconus patients. Eye disorders. Buenos Aires: IECS; 2013.

122. National Institute for Health and Clinical Excellence. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. London: NICE; 2009.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG320Guidance.pdf>

123. National Institute for Health and Clinical Excellence. Phototherapeutic laser keratectomy for corneal surface irregularities. London: NICE; 2010,
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg358>

124. 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.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Juillet 2015
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 2.4.1
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 : Louise TUIL, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Académie Française d'Ophtalmologie, Association de patients Kératocône
Recherche documentaire	De juillet 2014 à février 2015 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2) Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation-veille, 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) : mai 2015 Collège de la HAS : juin 2015
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, texte court du rapport d'évaluation technologique, document d'avis, fiche de bon usage, décision HAS (juin 2016) disponibles sur www.has-sante.fr

~



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