

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2015

N° 060

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marine Morichau-Beauchant

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2015

<p>Evaluation des dispositifs médicaux innovants en milieu hospitalier : Exemple du laser femtoseconde.</p>
--

Président du jury : Pr. Gaël Grimandi,
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,
CHU de Nantes

Directeur de thèse : Dr. Johann Clouet,
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier,
CHU de Nantes

Membres du jury : Dr. Isabelle Orignac,
Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Dr. Valéry Pierre Riche,
Pharmacien, CHU de Nantes

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	5
Liste des figures	6
Liste des tableaux	6
Introduction	7
I. Accès au marché des technologies de santé innovantes en milieu hospitalier	8
1. Généralités sur les technologies de santé innovantes.....	8
2. Etapes nécessaires à la mise sur le marché et au remboursement des technologies innovantes en France	10
2.1 L'obtention du marquage CE.....	10
2.2 L'évaluation au remboursement	11
2.3 Les différentes modalités de prise en charge des dispositifs médicaux	12
2.4 Contraintes d'évaluation au remboursement des DM innovants	15
3. Organisation de l'évaluation des technologies de santé en milieu hospitalier	16
II. Outils d'évaluation : étude médico-économique et d'impact budgétaire	18
1. Etude médico-économique.....	19
1.1 Généralités.....	19
1.2 Les différents types d'évaluations médico-économiques	19
1.3 Analyse des coûts.....	20
1.4 Analyse des conséquences	23
1.5 Méthodes de production des résultats des études médico-économiques.....	25
1.6 Interprétation des résultats et traitement de l'incertitude	27
2. Analyse d'impact budgétaire	29
III. Le laser femtoseconde: une innovation en ophtalmologie	31
1. Les lasers en ophtalmologie : généralités.....	31
1.1 Principe général du laser	31
1.2 Caractéristiques des lasers	32
1.3 Interactions laser-tissu et types de lasers	33
2. Le laser femtoseconde	36
3. Prise en charge des kératocônes	38
3.1 Rappel anatomique	38
3.2 Définition et épidémiologie	40
3.3 Diagnostic et pronostic.....	40
3.4 Traitements.....	41

4. La chirurgie réfractive.....	47
IV. Etude médico-économique et d'impact budgétaire du laser femtoseconde	50
1. Contexte de l'innovation.....	50
2. L'étude médico-économique du laser femtoseconde au CHU de Nantes	52
2.1 Objectifs de l'étude.....	52
2.2 Matériels et Méthodes.....	53
2.3 Recueil de données.....	54
2.4 Méthode d'évaluation des coûts	55
2.5 Techniques opératoires.....	55
2.6 Résultats de l'étude médico-économique	55
3. L'analyse d'impact budgétaire au CHU de Nantes.....	64
3.1 Contexte.....	64
3.2 L'activité prévisionnelle.....	65
3.2 Les recettes prévisionnelles	66
3.3 Les charges prévisionnelles.....	67
3.4 Impact budgétaire.....	68
3.5 Résultat global.....	68
V. Discussion	69
1. Forces et faiblesses de l'étude médico-économique.....	69
2. Forces et faiblesses de l'étude d'impact budgétaire.....	70
3. Perspectives.....	71
Conclusion	72
Bibliographie	73
Annexes.....	76

Liste des abréviations

AC : Aide à la Contractualisation
AIB : Analyse d'Impact Budgétaire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AIC : Anneaux Intracornéens
ATIH : Agence Technique de l'Information Hospitalière
CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CNEDiMTS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
DGOS : Direction Générale de l'Offre des Soins
DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DLEK : kératoplastie endothéliale (Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty)
DM : Dispositif Médical
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DRC : Délégation à la Recherche Clinique
DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
DRG : Diagnosis Related Groups
EE : Evaluation Economique
EQ5D : Euroqol 5 Dimensions
FDA : Food and Drug Administration
FS : Femtoseconde
GHS : Groupe Homogène de Séjours
GHM : Groupe Homogène de Malades
HAS : Haute Autorité de Santé
HUI3 : Health Utility Index mark 3.
ICER : Incremental Cost Effectiveness Ratio
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INAHTA : International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KLAP : Kératoplastie Lamellaire Antérieure Profonde
KT : Kératoplastie Transfixiante
LASER : Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LASIK : Laser-Assisted In-Situ Keratomileusis
LPPR : Liste des Produits et des Prestations Remboursables
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique
MCOO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie
MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
MIG : Missions d'Intérêt Général
MIGAC : Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
OCT : Optical Coherence Tomography
PDT : Thérapie Photodynamique
PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PKR : Photokératectomie Réfractive
PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information
PMMA : Polyméthacrylate de Méthyle
PRME : Programme de Recherche Médico-Economique
PSTIC : Programme de Soutien aux Technologies Innovantes et Coûteuses
QALY : Quality Adjusted Life Years
RDCR : Ratio Différentiel Coût Résultats
RSS : Résumé de Sortie Standardisé
T2A : Tarification à l'Activité
TTT : Thermothérapie Transpupillaire

Liste des figures

Figure 1 : Validation de l'innovation médicale, modifiée selon la circulaire DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013 créant les PRME.	9
Figure 2 : Modalités d'appréciation de la CNEDiMTS pour le remboursement des technologies de santé	11
Figure 3 : Précision des coûts hospitaliers	22
Figure 4 : Représentation graphique du taux de survie ajusté par la qualité de vie en fonction du temps	24
Figure 5 : Les 5 dimensions de l'EQ5D	25
Figure 6 : Plan ratio coût-efficacité	28
Figure 7 : Schéma d'un laser	32
Figure 8 : Les différentes interactions tissu-laser en fonction de l'irradiance et du temps d'interaction.	34
Figure 9 : Les différents lasers femtoseconde sur le marché	37
Figure 10 : Chambre antérieure et postérieure de l'œil	38
Figure 11 : Schéma d'une coupe histologique de cornée.....	39
Figure 12 : Représentation des différents temps de la greffe lamellaire réalisée par technique manuelle	46
Figure 13 : Laser femtoseconde Crystal Line LDV® et ses consommables utilisés au CHU de Nantes	51
Figure 14 : Première analyse : différentiel de coût global sur les 3 mois de suivi.....	62
Figure 15 : Seconde analyse : différentiel de coût d'hospitalisation	63

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des DM en fonction de leur risque (art. R.5211-7 du CSP).....	10
Tableau II : Les différentes classes de la LPPR	13
Tableau III : Classification des kératocônes selon Krumeich	41
Tableau IV : Comparaison des caractéristiques des procédures LASIK mécanique et femtoseconde	48
Tableau V : Sources et méthodes d'évaluation des coûts	55
Tableau VI: Caractéristiques des patients et comparaison d'efficacité	56
Tableau VII : Recensement des ressources consommées.....	57
Tableau VIII : Evaluation des coûts moyens (2013)	59
Tableau IX : Nombre d'interventions de chirurgie réfractive depuis 2007	65
Tableau X : Recettes prévisionnelles en greffe de cornée et pose d'AIC	66
Tableau XI : Recettes prévisionnelles en chirurgie réfractive.....	66
Tableau XII : Charges prévisionnelles greffes de cornée, poses d'AIC pour 20 séjours	67
Tableau XIII : Charges prévisionnelles en chirurgie réfractive pour 160 interventions	67

Introduction

Les techniques opératoires en ophtalmologie sont nombreuses et évoluent constamment vers des procédures moins invasives. L'utilisation du laser femtoseconde a démontré son intérêt pour l'optimisation de la découpe des capots cornéens au cours de la chirurgie réfractive. Son intérêt est encore en cours d'investigation dans la chirurgie de la cataracte, dans les greffes de cornées (kératoplasties endothéliales et kératoplasties lamellaires antérieures profondes) ainsi que dans la pose d'anneaux intracornéens.

Au-delà des études cliniques indispensables pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des dispositifs médicaux, l'évaluation de l'impact économique fait aujourd'hui partie prenante de la décision d'accès à l'utilisation des thérapies innovantes. Plusieurs outils permettent d'évaluer cet impact économique et apportent des éléments de réponse pour définir notamment la stratégie de l'établissement. Il s'agit des études médico-économique et d'impact budgétaire.

La mise en œuvre de ces études médico-économique et d'impact budgétaire a constitué l'objectif de ce travail. Ainsi, une première partie sera dédiée à la présentation des modalités d'autorisation de mise sur le marché et de remboursements des technologies innovantes en France. Ensuite, une seconde partie décrira les outils d'évaluation médico-économique et d'impact budgétaire. Au cours d'une troisième partie, les généralités relatives aux pathologies oculaires cornéennes, dont le traitement par laser femtoseconde en cours d'investigation au CHU de Nantes, seront abordées. Enfin, dans une quatrième partie, les résultats des études médico-économique et d'impact budgétaire menées au CHU de Nantes seront présentés.

I. Accès au marché des technologies de santé innovantes en milieu hospitalier

Cette première partie explique les étapes de mise sur le marché d'un dispositif médical innovant en s'appuyant sur le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) [1]. Elle explique également le rôle des hôpitaux, relais des instances nationales dans l'évaluation locale des technologies de santé en s'appuyant sur deux récents articles [2,3]. Malgré la complexité de l'organisation actuelle de l'accès au marché des technologies innovantes, soulignée par le rapport du centre d'analyse stratégique, les technologies innovantes constituent un levier potentiel d'attractivité pour les hôpitaux [4].

1. Généralités sur les technologies de santé innovantes

Les technologies de santé selon l'INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) renvoient à tous les équipements, dispositifs médicaux (DM), médicaments et procédures médicales ou chirurgicales, utilisés en diagnostic, prévention, traitement et rééducation, ainsi que les systèmes organisationnels requis pour leur mise en œuvre [2].

Les technologies de santé innovantes quant à elles, sont définies selon la circulaire de la Direction Générale de l'Organisation des Soins, DGOS/PF4 n°2014-349 du 19 décembre 2014. Il s'agit de technologies de santé à vocation diagnostique, thérapeutique ou de dépistage se situant en première phase de diffusion, de mise sur le marché ou de commercialisation et dont l'efficacité et la sécurité ont été validées en recherche clinique (Figure 1). Dans le cas des produits de santé, une Autorisation de Mise sur le Marché, AMM pour les médicaments et un marquage CE pour les DM est nécessaire au préalable [2].

Deux principaux types de programmes permettent d'évaluer ces technologies de santé innovantes. Il s'agit du PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) et du PRME (Programme de Recherche Médico-Economique). Ces deux programmes se trouvent en amont de l'évaluation de la prise en charge des technologies de santé qui peut être réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS).

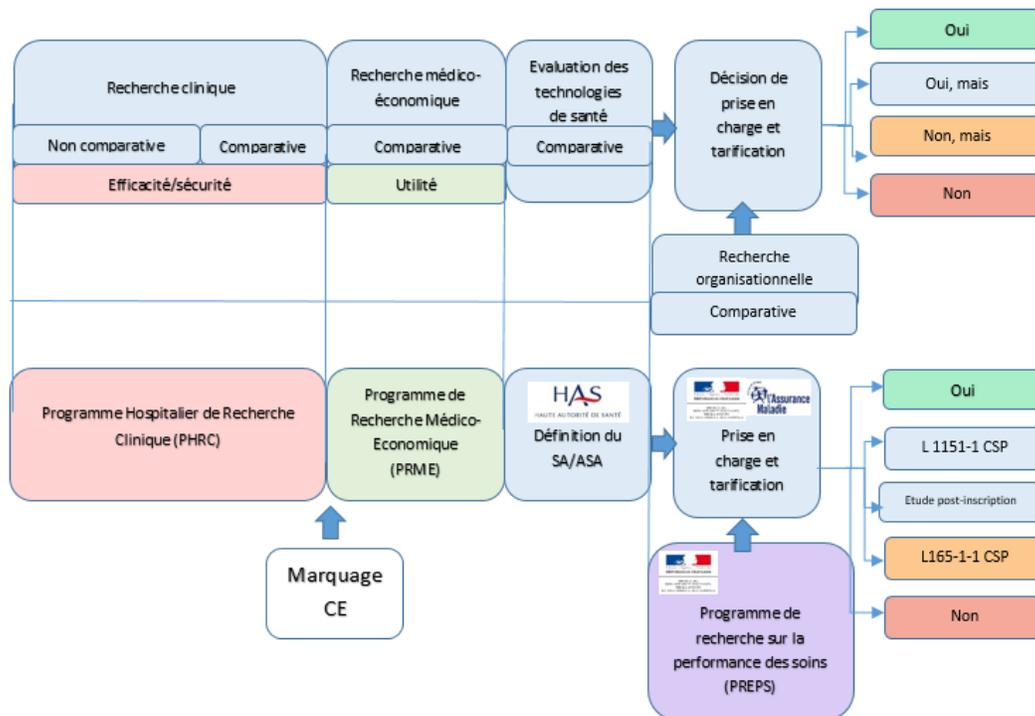


Figure 1 : Validation de l'innovation médicale, modifiée selon la circulaire DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013 créant les PRME. [3]

Les PHRC et PRME représentent une aide mise à disposition des établissements de santé français. Ils permettent de réaliser une étude, complétant les données disponibles par ailleurs. Le PHRC, qui se situe en amont du PRME, permet d'évaluer la sécurité et l'efficacité clinique de la technique grâce à une étude comparative en vue de l'obtention d'un marquage CE. Puis, le PRME intervient après l'étape de validation de l'efficacité clinique et évalue l'utilité médico-économique de la technique en vue d'une prise en charge par la collectivité. Les PRME ont été créés par la DGOS en 2013 (Circulaire DGOS/PF4/2013/105* du 18 mars 2013) et se substituent aux programmes de Soutien aux Technologies Innovantes et Coûteuses (STIC). Leur création renforce la nécessité de valider l'efficacité des technologies de santé innovantes.

Ces dernières années, différentes technologies de santé ont fait l'objet d'un PRME [5] :

- L'implantation cochléaire dans les surdités profondes unilatérales de l'adulte. Un PRME a été accordé en 2013 au CHU de Toulouse et une évaluation coût-utilité a été réalisée ;

- L'implantation d'un sphincter anal magnétique chez des patients atteints d'incontinence fécale sévère. Un PRME a été accordé en 2012, coordonné par le CHU de Nantes, pour évaluer l'utilité clinique et médico-économique.

Il est important de noter que tous les dispositifs médicaux innovants ne bénéficient pas d'un PHRC ou d'un PRME. Cependant, ils passeront tous par une phase de recherche clinique et devront obtenir un marquage CE.

2. Etapes nécessaires à la mise sur le marché et au remboursement des technologies innovantes en France

Nous nous intéresserons uniquement aux dispositifs médicaux.

2.1 L'obtention du marquage CE

Le marquage CE conditionne la mise sur le marché de tout type de DM et s'appuie sur un cadre réglementaire européen (3 directives). Le marquage CE atteste de la conformité des dispositifs médicaux aux exigences essentielles de conception et production. Le but est d'assurer la sécurité d'utilisation du dispositif via une analyse de risque. Le niveau d'exigence du marquage CE varie en fonction de la classe du DM. Les DM sont classés en fonction du risque qu'ils présentent lors de leur utilisation (Tableau I).

Tableau I : Classification des DM en fonction de leur risque (art. R.5211-7 du CSP)

Classe I	Faible risque = Non invasifs
Classe IIa	Moyen risque = Invasifs sur le court terme
Classe IIb	Potentiel élevé de risque = Invasifs sur le long terme
Classe III	Potentiel très sérieux de risque = <i>DM implantables</i>

L'évaluation clinique n'est nécessaire que pour les dispositifs médicaux de classe III et les implants (classe IIb pour les implants passifs et classe III pour les implants actifs). Le marquage CE est accordé pour la plupart des classes de DM par un organisme agréé «notifié».

Les DM non stériles ou n'ayant pas de fonction de mesure (classe I) sont autocertifiés par le fabricant.

2.2 L'évaluation au remboursement

Après l'étape de validation de l'efficacité clinique, les DM sont soumis à des évaluations complémentaires à celles relatives au marquage CE pour obtenir leur remboursement. Ces évaluations dépendent des différentes procédures d'inscription et de tarification du dispositif médical.

La HAS est l'institution nationale qui évalue l'éligibilité au remboursement et la tarification des technologies de santé en vue d'une décision des pouvoirs publics.

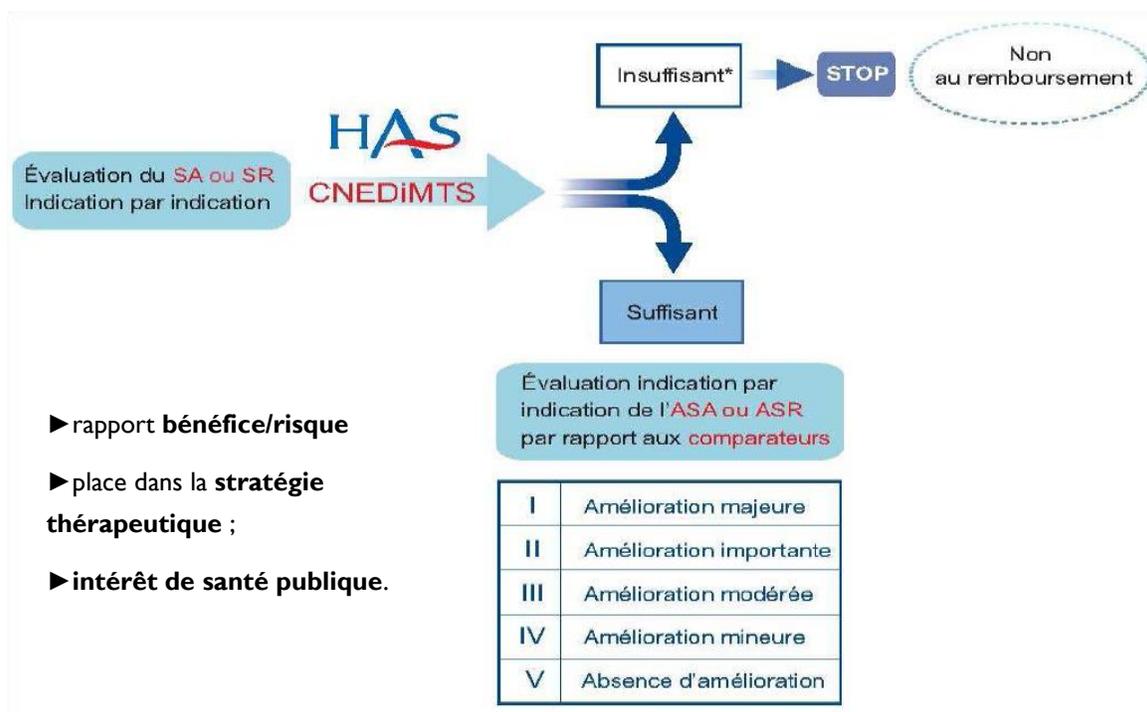


Figure 2 : Modalités d'appréciation de la CNEDiMTS pour le remboursement des technologies de santé [1]

Au sein de la HAS, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) est chargée de l'évaluation et l'émission des avis de remboursement de certains DM (Figure 2).

Pour un nouveau DM, l'avis de la CNEDiMTS porte notamment sur l'appréciation du service attendu (SA). L'évaluation du SA est faite par indication et est essentiellement fondée sur l'évaluation : (i) du rapport bénéfice/risque, (ii) de la place du dispositif dans la stratégie thérapeutique et (iii) de son intérêt pour la santé publique. Lorsque le service attendu est suffisant pour justifier l'inscription au remboursement, l'avis de la commission porte également sur l'appréciation de l'amélioration du service attendu (ASA). Elle est évaluée par rapport à un ou plusieurs produits, actes ou prestations comparables, précisément désignés, considérés comme référence selon les données scientifiques actuelles et admis ou non au remboursement. Cette évaluation conduit à considérer l'amélioration du service attendu comme majeure (ASA I), importante (ASA II), modérée (ASA III), mineure (ASA IV) ou absente (ASA V). Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) s'appuiera notamment sur l'avis de la CNEDiMTS pour niveller le niveau de prix et de remboursement des DM. Dans certains cas, une étude de recherche médico-économique peut être engagée préalablement à l'étape d'évaluation au remboursement réalisée par la HAS.

2.3 Les différentes modalités de prise en charge des dispositifs médicaux

A l'hôpital, plusieurs modalités de prise en charge des DM existent :

- Les DM intégrés dans les Groupes Homogènes de Séjours (GHS) des établissements de santé :

La montée en charge progressive de la réforme de la tarification à l'activité (T2A) depuis 2005, vise à mettre en relation le financement de l'hôpital et son niveau d'activité. Au terme de l'hospitalisation en Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) d'un patient, un algorithme permet de classer les séjours de chaque patient au sein d'un GHM. Chaque GHM est associé à un tarif opposable par l'Assurance Maladie (AM), appelé Groupe homogène de Séjours (GHS), publié par arrêté chaque année. Il existe environ 2651 GHS en 2014 [6]. Ainsi les groupes homogènes de malades (GHM) constituent un système de classification médico-économique des courts séjours d'hospitalisation en MCO. Les dépenses de certains DM sont de ce fait intégrées dans les GHS et le remboursement de la plupart de ces DM n'est pas évalué par la CNEDiMTS. C'est le cas des implants d'ophtalmologie.

- Les DM inscrits sur la Liste des Produits et des Prestations Remboursables (LPPR) : Cette liste porte sur le DM lui-même et également sur la prestation nécessaire à sa bonne utilisation. La complémentarité entre l'appareil et l'appareillage est une caractéristique de la LPPR. L'inscription sur la liste est effectuée pour une durée maximale de 5 ans renouvelable. La LPPR est divisée en 4 classes (Tableau II). Cette inscription à la LPPR permet un remboursement en sus du GHS.

Tableau II : Les différentes classes de la LPPR

Titre I	Matériels et traitements à domicile, aliments diététiques, articles pour pansements
Titre II	Orthèses et prothèses externes (lunettes, appareils correcteurs de surdité, prothèses oculaires et faciales, chaussures orthopédiques, corsets, prothèses pour amputation, etc.)
Titre III	Dispositifs médicaux implantables (prothèses internes)
Titre IV	Véhicules pour personnes handicapées physiques

Deux modalités d'inscription d'un DM à la LPPR coexistent :

- L'inscription sous forme de description générique :

Une ligne générique identifie un type de produit selon ses indications, ses spécifications techniques, sans mentionner de nom de marque ou de société. Tout DM, qui répond à la définition et aux spécifications techniques d'une des lignes génériques de la LPPR, est pris en charge par l'AM. Avec cette modalité, lors de la première inscription du produit, il n'y a pas d'évaluation par la CNEDiMTS, mais seulement une déclaration auprès de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM), responsable du contrôle des spécifications techniques de certaines lignes génériques. Depuis décembre 2004, la description de la ligne générique est valable pour une durée de 5 ans. Par exemple, les pansements inscrits sur la LPPR au titre I, « Article pour pansement » sont pour la plupart inscrits sous ligne générique [7]. C'est notamment le cas des pansements hydrocolloïdes destinés à traiter des plaies chroniques.

- L'inscription sous forme de nom commercial :

Cette modalité est mise en œuvre pour les produits qui présentent un caractère innovant et/ou lorsque leur impact sur les dépenses d'AM, les impératifs de santé publique, ou le contrôle des spécificités techniques nécessitent un suivi particulier. Une évaluation par la CNEDiMTS est réalisée et s'appuie sur un dossier de demande de remboursement déposé par l'industriel. Par exemple, les prothèses de hanche inscrites sur la LPPR au titre III, sont pour certaines inscrites sous nom commercial depuis 2007, étant donné le faible niveau de preuve des études cliniques apportées jusque-là [8]. Dans le cas d'un DM innovant, l'inscription sous nom de marque a vocation à être transitoire. En effet, dès lors qu'un produit innovant fait l'objet d'une concurrence, l'inscription sous forme de description générique pourra apparaître justifiée, mais est loin d'être systématique en réalité.

- Les DM pris en charge dans le cadre du forfait innovation

Dans le cadre de la mesure législative du 24 juin 2009, des DM qui ne seraient pas intégrés dans les GHS dans les établissements de santé ou des actes pour lesquels la HAS a considéré que les données cliniques n'étaient pas suffisantes pour proposer une prise en charge par la collectivité mais qui seraient considérés comme innovants pourraient être pris en charge de manière dérogatoire et temporaire. En effet, l'article L. 165-1-1 du Code de la sécurité sociale [9] précise notamment, que « Tout produit, prestation ou acte innovant peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge partielle ou totale au sein de la dotation prévue à l'article L. 162-22-1323 . La prise en charge est décidée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de la Haute Autorité de Santé (...) ». La prise en charge est temporaire car elle est conditionnée à la réalisation d'une étude visant à recueillir des données cliniques complémentaires en vue d'un remboursement. L'application de ce dispositif reste exceptionnelle. Jusqu'à présent, deux forfaits ont été accordés respectivement pour:

- La prothèse épirétinienne ARGUS II et les actes inhérents à son implantation [10].
- Le traitement par destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale de l'adénocarcinome localisé de la prostate [11].

2.4 Contraintes d'évaluation au remboursement des DM innovants.

L'évaluation au remboursement par la CNEDiMTS n'est pas exhaustive. Elle a obligé les hôpitaux à s'organiser pour mener à bien ces évaluations, pour ainsi éclairer le choix des décideurs locaux sur l'introduction des DM innovants dans leurs établissements [2].

Selon le rapport du centre d'analyse stratégique publié en 2012 [4], le processus d'obtention d'une prise en charge par l'Assurance Maladie (AM) est peu prévisible et long et peut s'étendre sur plusieurs années lors de la création d'un nouvel acte médical. Le processus d'obtention d'une prise en charge par l'AM est préjudiciable aux dispositifs médicaux les plus innovants. De plus, même s'il existe des avis ou des recommandations de la CNEDiMTS sur les DM intra-GHS, ceux-ci ne sont pas toujours accessibles et transposables en l'état au sein des hôpitaux. Ces recommandations peuvent arriver trop tardivement, ne pas tenir compte des spécificités locales des hôpitaux : moyens techniques et humains disponibles, stratégie de l'établissement, recrutement local des patients.

L'évaluation des technologies de santé par les établissements de santé est donc un enjeu essentiel pour permettre l'accès des patients aux technologies de santé innovantes. Les établissements de santé sont amenés à prendre le relai. Ainsi, dans son rapport 2010, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) qualifie les centres hospitalo-universitaires « d'observatoires quotidiens de la nouveauté » [12].

3. Organisation de l'évaluation des technologies de santé en milieu hospitalier

Créées récemment, les Délégations à la Recherche Clinique (DRC) chargées du pilotage institutionnel de la recherche se sont vues adjoindre l'aide à la conception et au suivi des protocoles médico-économiques sur les techniques innovantes et coûteuses. Pour plus de lisibilité, les DRC sont devenues officiellement des Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI), avec la mise en application de la circulaire DHOS/OPRC n°2006/OPRC du 6 décembre 2006. Les DRCI sont communément appelées « cellules d'innovations ou cellules innovations » et s'inspirent du Comité d'Evaluation et de Diffusion des Technologies de santé (le CEDIT). Mis en place depuis 30 ans, au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), le CEDIT est chargé de formuler des avis au directeur général de l'AP-HP sur l'opportunité, l'ampleur et les modalités de diffusion des innovations technologiques. Pour formuler ces avis, le CEDIT réalise des évaluations prenant en compte les aspects techniques, médicaux, médico-économiques, organisationnels, éthiques et juridiques. Dans cette même perspective, les missions confiées aux DRCI sur l'innovation ont été définies et réaffirmées par la circulaire DGOS/PF4 n°2011-329 du 29 juillet 2011. Elles sont les suivantes :

- Accompagnement des équipes médicales dans les appels à projets nationaux, type PRME;
- Accompagnement d'appels à projets en interne qui ont pour mission de promouvoir certaines innovations. Elles procèdent à des études d'impact de mise en œuvre des innovations dans les établissements, et participent à la sélection interne des innovations à soutenir ;
- Apport d'un appui scientifique et technique aux établissements publics en vue de développer une innovation ;
- Collaboration avec les Commissions du Médicament et du Dispositif Médical (COMEDIMS), chargées des politiques d'achat et d'évaluation des produits de santé et le Département de l'Information Médicale (DIM). La COMEDIMS représente la porte d'entrée pour la mise en œuvre de ces innovations.

Ainsi, le champ d'investigation des DRCI repose à la fois sur l'accompagnement des équipes médicales dans la réponse aux appels à projets nationaux (de type PHRC et PRME), mais aussi sur des appels à projets internes visant à promouvoir certaines innovations. Le plus souvent, elles évaluent le DM à un stade précoce de diffusion, après obtention du marquage CE [2].

L'illustration de l'évaluation des technologies innovantes de santé à l'hôpital peut se faire à travers l'exemple du laser femtoseconde utilisé en ophtalmologie. L'utilisation de ce dispositif médical pris en charge dans les GHS correspondant aux pathologies traitées, fait l'objet de plusieurs programmes de recherche :

- Le projet FEMCAT, PRME accordé en 2012 dont le CHU de Bordeaux est le promoteur. Ce PRME s'intéresse plus particulièrement à la prise en charge de la cataracte par le laser femtoseconde.
- Une étude médico-économique et une analyse d'impact budgétaire pour l'utilisation du laser femtoseconde au CHU de Nantes. Ce projet a fait l'objet d'une demande de budget d'innovation dans le cadre du COMEDIMS en partenariat avec la cellule innovation et s'intéresse plus particulièrement aux techniques de chirurgie réfractive et cornéenne par laser femtoseconde ;

- Les procédures d'évaluation des DM au niveau des instances nationales ne sont pas toujours adaptées aux contraintes locales.
- A l'hôpital, les DRCI, structures récemment créées, évaluent des DM innovants à un stade précoce de diffusion après obtention du marquage CE.

II. Outils d'évaluation : étude médico-économique et d'impact budgétaire

L'économie de la santé est un outil clef des politiques de santé pour introduire plus d'efficience dans l'organisation, le financement et l'allocation des ressources. Depuis plus de vingt ans, de nombreux pays ont officiellement incorporé des critères économiques lors de la demande de remboursement des médicaments et dispositifs médicaux. Chacune de ses initiatives s'est accompagnée de la publication de la méthodologie des études économiques à suivre. Ainsi les études médico-économiques et d'impact budgétaire constituent les principaux outils d'évaluation.

La place de l'évaluation médico-économique en France s'est récemment renforcée avec l'introduction du décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de Santé [13]. Celui-ci a introduit récemment l'obligation pour les industriels de soumettre l'évaluation médico-économique de leurs produits de santé lors de leurs demandes d'inscription au remboursement ou lors du renouvellement au niveau de la HAS dans certaines conditions précisées par le décret. Ces évaluations médico-économiques sont évaluées par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) au sein de la HAS en parallèle de l'évaluation du dossier de remboursement respectivement par la Commission de Transparence (CT) pour les médicaments et par la CNEDiMTS pour les dispositifs médicaux visés à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. Ces évaluations médico-économiques servent d'outil de négociation afin de fixer le prix des produits de santé.

En ce qui concerne les Analyses d'Impact Budgétaire (AIB), elles représentent une partie essentielle de l'évaluation économique des stratégies de santé et sont de plus en plus exigées par les autorités de santé. Les AIB visent à mesurer les incidences sur le budget d'un acteur du système de santé de l'introduction, du retrait ou de la modification de stratégies médicales liées à une innovation technique ou à une modification réglementaire. Depuis les années 1990, la plupart des pays et régions du monde exige la soumission d'un modèle d'impact budgétaire lors de l'inscription au remboursement des produits de santé. En France, les AIB servent, comme les évaluations économiques, de levier pour négocier le prix des produits de

santé. Elles sont non exigées par les autorités mais peuvent être un atout potentiel par leur relative simplicité.

Cette deuxième partie énonce les principes des études médico-économiques et d'impact budgétaire en s'appuyant sur le guide méthodologique publié par la HAS (principales recommandations en annexe I), le guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire publié par le collège des économistes, le livre d'évaluation économique publié par the Office of Health Economic et sur un article décrivant les principes d'une étude d'impact budgétaire [14-17].

1. Etude médico-économique

1.1 Généralités

L'évaluation économique en santé est une analyse comparative de deux ou plusieurs stratégies thérapeutiques. Elle consiste à examiner les coûts et les conséquences sur la santé dans une perspective de choix et d'aide à la décision. L'évaluation économique peut couvrir tout type d'intervention de santé : préventive, curative, médicale ou chirurgicale.

1.2 Les différents types d'évaluations médico-économiques

Il existe quatre types d'évaluations :

- L'analyse coût-efficacité examine les coûts et les conséquences de deux ou plusieurs stratégies thérapeutiques. Les conséquences sur la santé (l'efficacité) sont mesurées en unités naturelles et les résultats sont exprimés sous forme d'un ratio de coût par effet. Il s'agit du type d'analyse le plus pratiqué ;
- L'analyse de minimisation de coût est envisagée quand les différentes stratégies thérapeutiques étudiées sont considérées comme iso efficaces, c'est-à-dire équivalentes au niveau clinique. L'analyse économique se réduit alors à une comparaison des coûts et consiste à déterminer la stratégie la moins coûteuse ;
- L'analyse coût-utilité se différencie de l'analyse coût-efficacité par le fait que les conséquences sur la santé sont mesurées en QALY, acronyme anglais de Quality Adjusted Life Years qui signifie en français « années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie ».

Ce type d'analyse est pratiqué en particulier dans les pays anglo-saxons et conditionne le remboursement des produits de santé dont le prix est fixé par les industriels ;

- L'analyse coût-bénéfice se différencie des autres évaluations, par le fait que les coûts mais aussi les conséquences des programmes de santé, sont valorisés en unités monétaires. Cela permet une comparaison directe incrémentale des coûts et des conséquences. En pratique, ce type d'étude est peu utilisé dans le secteur santé.

1.3 Analyse des coûts

Tous les types d'évaluation économique ont en commun d'appréhender les coûts liés aux stratégies thérapeutiques.

Les perspectives des analyses sont nombreuses : hospitalière, assurantielle, du patient, sociétale. La perspective adoptée dans l'évaluation économique détermine les ressources à inclure. Par exemple, la perspective sociétale inclut tous les coûts indépendamment du financeur : coût pour le système de santé, coût pour l'assurance maladie et coût pour le patient.. Le choix de la perspective dépend de l'objectif de l'évaluation. Selon la perspective choisie, un même paramètre peut représenter une perte ou un gain. Par exemple, le transport des patients représente un coût pour l'assurance maladie, mais pas directement pour le patient, et n'impacte pas le budget de l'hôpital.

Quelle que soit la perspective adoptée, une évaluation médico-économique doit inclure tous les coûts pertinents selon les trois principes suivants :

- Seuls les coûts différentiels entre les stratégies comparées doivent être inclus dans l'étude ;
- Seul l'impact direct de la maladie et de ses traitements sur les différents secteurs de l'économie doit être pris en compte ;
- Il est inutile d'inclure les coûts très lourds à évaluer si leur montant prévisible est faible et a une incidence mineure sur les résultats. C'est le principe de l'économicité.

Ainsi , la typologie des coûts peut être distinguée en deux groupes comme le propose l' Office of Health Economic [16] :

- Les coûts directs :
 - Les coûts directs médicaux : ce sont les coûts liés à la maladie. Il s'agit par exemple : des médicaments, des consultations, des hospitalisations, des examens médicaux (tests de laboratoires, échographie, IRM...), des interventions chirurgicales et des équipements ;
 - Les coûts directs non médicaux : ce sont les coûts qui ne concernent pas les soins de santé, mais qui sont liés à la maladie. Il s'agit par exemple : des frais de transport en ambulance, des frais d'aide à domicile ou de réaménagement d'un domicile.
- Les coûts indirects : ce sont les coûts liés à la perte de productivité due à un traitement, à la maladie ou à la mort du patient ou du tiers qui l'assiste. Ils incluent les arrêts de travail, la diminution de productivité au travail et les décès prématurés. Dans les maladies touchant des gens âgés, les coûts indirects représentent une faible part des coûts totaux de la maladie.

Selon la HAS, seuls les coûts directs doivent être pris en compte dans l'analyse de référence [14].

Dans l'étude médico-économique du laser femtoseconde, la perspective adoptée est celle du CHU de Nantes et seuls les coûts directs médicaux seront pris en compte. Il s'agira des coûts d'hospitalisation et de consultations des patients.

L'évaluation des coûts consiste à valoriser les ressources consommées. La valorisation des coûts commence par l'identification et le recueil des quantités de ressources consommées. Selon le contexte de l'évaluation, la précision des quantités peut varier : allant de la simple estimation à partir de bases de données d'hospitalisation jusqu'au recueil *via* un cahier d'observation. Différentes méthodes d'évaluation des coûts (micro-costing, case mix..) peuvent être décrites avec des résultats plus ou moins précis, comme le montre la figure 3 ci-dessous.

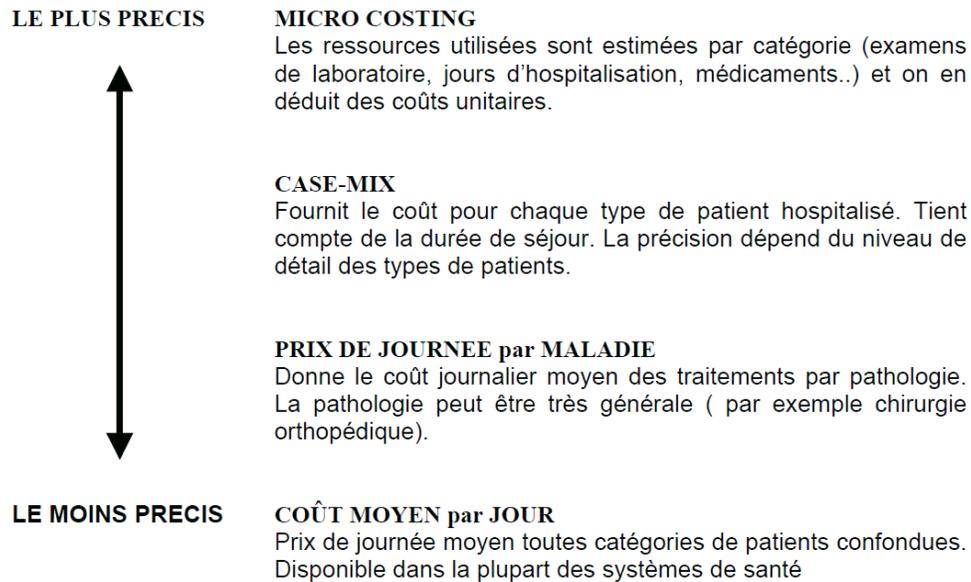


Figure 3 : Précision des coûts hospitaliers

Dans l'étude du laser femtoseconde, le coût d'hospitalisation des patients hors bloc opératoire sera estimé à partir du case-mix provenant de l'Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune (ENCC). L'ENCC est une enquête annuelle menée auprès des établissements de santé. Elle permet d'attribuer un coût moyen national par type de prestation de soin réalisé. Les ressources consommées dans le bloc opératoire, seront estimées par micro-costing. Les consultations seront valorisées à partir de tarifs de l'assurance maladie en vigueur.

Selon la HAS, l'analyse de référence doit adopter un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats attendus. Pour déterminer cet horizon temporel, il est nécessaire d'évaluer combien de temps les stratégies thérapeutiques vont générer l'utilisation de ressources engendrant des coûts ainsi que le temps nécessaire pour que tous les effets des traitements se manifestent. Par exemple, une stratégie de prévention ou une maladie chronique doivent être évaluées sur un horizon temporel de vie entière. Dans ces situations où une durée d'étude pluriannuelle est choisie, les coûts et les résultats futurs doivent être actualisés. L'actualisation permet de comparer des coûts et des effets qui arrivent à des moments différents en les rapportant à leur valeur présente. Le taux d'actualisation traduit la valeur du temps. La HAS recommande un taux d'actualisation r de 4% sur un horizon temporel de trente ans. Au-delà de trente ans, le taux d'actualisation à considérer est de 2%.

L'étude du laser femtoseconde compare des techniques chirurgicales. Les coûts les plus importants sont générés au moment de l'intervention et le critère d'efficacité est évalué à 3 mois. Par conséquent, un horizon temporel limité à 1 an sera considéré et le recours à l'actualisation ne sera donc pas nécessaire.

1.4 Analyse des conséquences

Dans les essais cliniques et en pratique clinique, l'impact des stratégies thérapeutiques est mesuré par différents critères de résultats car les traitements peuvent avoir une variété d'effets. En évaluation médico-économique, il est nécessaire de définir une seule unité de mesure du gain de santé.

Dans une analyse coût-efficacité, la HAS recommande de privilégier la durée de vie ou si possible un critère prédictif de la durée de vie, comme critère de résultats. Dans le cas où les interventions sont équivalentes en termes de durée de vie, un autre critère peut être évalué. Dans l'étude du laser femtoseconde, le critère d'efficacité des techniques comparées sera le gain d'acuité visuelle.

Dans une analyse de type coût-utilité, la HAS recommande de privilégier le QALY comme critère de résultat. Le QALY est une mesure agrégée de résultats de santé intégrant la qualité et la quantité de vie. Les QALY sont calculés en pondérant les années de vie passées dans un état de santé par un score attaché à cet état de santé, appelé utilité. L'utilité est un ensemble de jugements de valeurs portés par les individus (population générale ou patients) sur l'état de santé obtenu. Comme le montre la figure 4, le score d'utilité s'exprime sur une échelle de 0 à 1 (0 représentant le décès et 1 l'état de santé parfait).

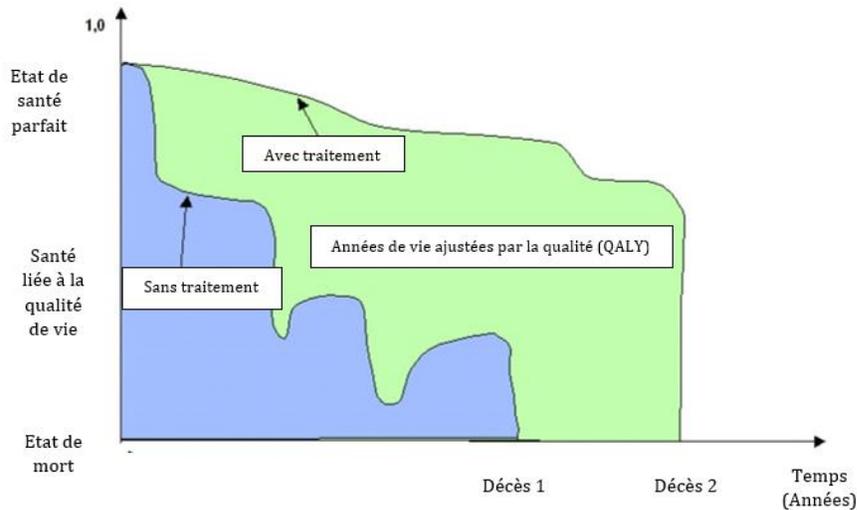


Figure 4 : Représentation graphique du taux de survie ajusté par la qualité de vie en fonction du temps

Il existe différentes méthodes (échelle visuelle analogique, time trade off, standard gamble) pour estimer l'utilité attachée aux différents états de santé. Les index validés en France et recommandés par la HAS sont l'EQ5D, Euroqol à 5 dimensions et le HUI3, Health Utility Index mark 3. L'EQ5D aboutit à la caractérisation de 243 états de santé. Le HUI3 aboutit à la caractérisation de 972 000 états de santé. L'EQ5D est un questionnaire explorant cinq dimensions (figure 5). La combinaison des réponses de chaque dimension correspond à un état de santé. A chaque état de santé correspond une valeur d'utilité. Par exemple, l'état de santé 11112, qui correspond aux réponses indiquées dans la figure ci-dessous, représente une valeur d'utilité de 0,910.

Mobilité	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied. 2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied. 3. Je suis obligé(e) de rester alité(e).
Autonomie de la personne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi. 2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e). 3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e).
Activités courantes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes (e.g. travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs). 2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes. 3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes.
Douleurs/gêne	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je n'ai ni douleurs ni gêne. 2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s). 3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s).
Anxiété/Dépression	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e). 2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e). 3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e).

Figure 5 : Les 5 dimensions de l'EQ5D

1.5 Méthodes de production des résultats des études médico-économiques

En principe, la méthode la plus simple pour estimer les coûts et les conséquences, est l'utilisation des données d'essais cliniques. Cela permet de conserver la validité interne de l'essai, de s'assurer que les coûts et les effets ont été mesurés dans les mêmes conditions et de tester la variabilité des résultats. Cependant, en pratique cette approche est souvent non appropriée pour les raisons suivantes :

- Pour de nombreuses maladies, il est impossible de recruter assez de sujets sur une période de temps suffisante à la collecte des données de ressources utilisées ;
- Les conditions des essais cliniques peuvent influencer la prise en charge des patients et certains coûts ;
- De nombreux essais sont internationaux et le nombre d'individus au niveau national est trop faible pour évaluer les coûts spécifiques au pays concerné par l'évaluation ;
- Les essais cliniques tendent à recruter des patients très spécifiques pour évaluer l'effet d'un traitement dans des circonstances particulières et les résultats sont par conséquent non généralisables à une population plus large.

Les approches statistiques de modélisation tentent de pallier à ces problèmes. Un modèle économique d'une stratégie de santé est une structure mathématique représentant l'évolution des patients en termes d'état de santé et de coûts selon différents scénarios. Un modèle peut combiner différentes sources de données (cliniques, économiques, épidémiologiques), extrapoler les résultats cliniques et économiques au-delà de l'horizon temporel de l'essai clinique et tester différentes hypothèses. Les principaux types de modèles sont les suivants :

- L'arbre de décision : c'est la décomposition d'une stratégie thérapeutique en une succession de modalités (décisions ou évènements spontanés) affectées de leurs probabilités respectives. Il est simple à réaliser mais est une représentation simplifiée de la maladie et de son évolution. Il est bien adapté pour modéliser la prise en charge des pathologies d'évolution lente ou pour lesquelles l'horizon temporel est court (de l'ordre de quelques jours, à quelques semaines) comme la prise en charge des infections aiguës ou le recours à une technique chirurgicale ;
- Les chaînes et processus de Markov : ce sont des arbres de décisions complexes représentant l'évolution d'une population de patients, à travers un nombre donné d'états et dont les probabilités sont mises sous forme matricielle. La notion de temps y est incorporée sous forme de cycle. Le modèle de Markov est bien adapté pour modéliser les pathologies comportant des évènements récurrents, des prises en charge répétées.

L'arbre de décision et le modèle de Markov sont les deux types de modèles les plus utilisés. Des modèles de simulation au niveau individuel existent également mais sont plus lourds à mettre en œuvre.

Selon la HAS, la modélisation est la technique à privilégier pour répondre à une problématique d'évaluation médico-économique.

Dans l'étude du laser femtoseconde comparant des techniques chirurgicales, c'est la méthode de l'arbre de décision qui sera utilisé.

1.6 Interprétation des résultats et traitement de l'incertitude

1.6.1 Interprétation des résultats

Les résultats d'une évaluation médico-économique de type coût-efficacité et coût-utilité sont exprimés en ratio différentiel. Ce ratio, appelé ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio = RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultat) compare deux stratégies thérapeutiques. L'ICER est représenté graphiquement sur un « plan coût-efficacité » (Figure 6). Il illustre les résultats d'une évaluation médico-économique comparant deux alternatives : le traitement A et le traitement B pour soigner une maladie X. Par convention, le traitement A placé à l'origine représente le traitement de référence et le traitement B représente le nouveau traitement. Selon l'ICER obtenu, le plan coût-efficacité présente des résultats se positionnant sur quatre quadrants différents :

- Quadrant Sud-Est : Le traitement B est plus efficace et moins coûteux. Le traitement B domine le traitement A. Le traitement B est donc accepté ;
- Quadrant Nord-Ouest : Le traitement B est moins efficace et plus coûteux que le traitement A. Le traitement B est donc rejeté. La diagonale Nord-Ouest/Sud-est permet de tirer une conclusion directe dans une perspective d'aide à la décision ;
- Quadrant Nord-Est : Le traitement B est plus coûteux et plus efficace que le traitement A. L'acceptation de la stratégie B dépend de la disposition des autorités de santé à payer une année de vie supplémentaire. En France, aucune valeur seuil n'est officiellement fixée. En Angleterre, le seuil d'acceptabilité est situé entre 20 000 £/QALY et 30 000£/QALY. Aux USA, le seuil d'acceptabilité est situé entre 50 000\$/QALY et 100 000\$/QALY ;
- Quadrant Sud-Ouest : Le traitement B est moins coûteux et moins efficace que le traitement A. L'acceptation du traitement B va dépendre des principes des autorités de santé. Si l'autorité refuse de financer une stratégie moins efficace, alors le traitement B sera rejeté.

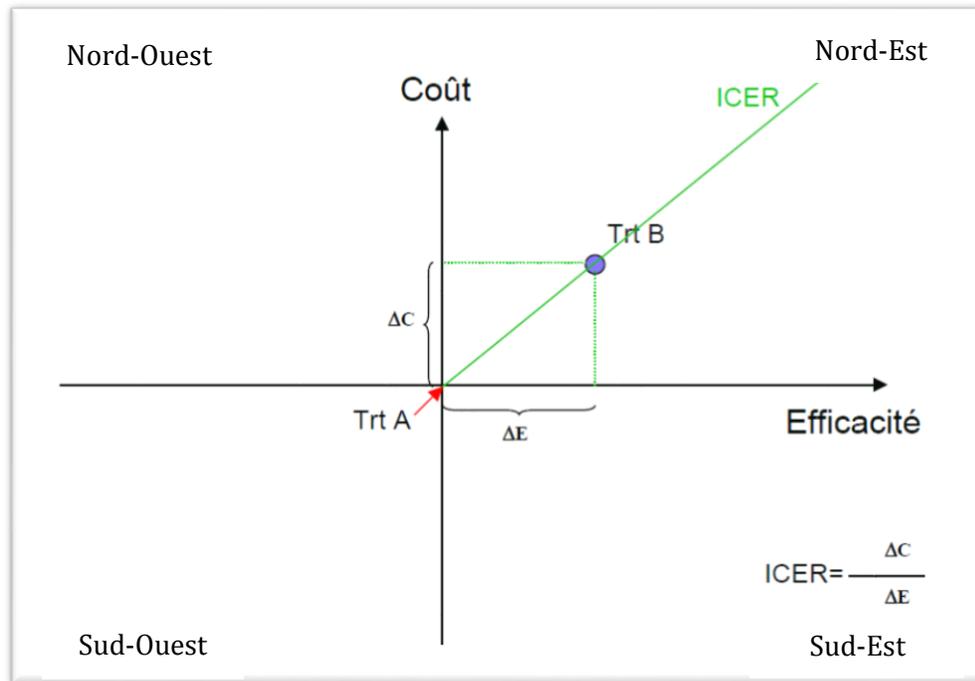


Figure 6 : Plan ratio coût-efficacité

L'étude du laser femtoseconde étant une analyse de coût-efficacité, les résultats seront exprimés simplement en delta d'efficacité et delta de coûts.

1.6.2 Traitement de l'incertitude

Toute évaluation économique présente une part d'incertitude. Les sources d'incertitudes doivent être identifiées et sont notamment liées aux paramètres, à la structure et aux choix méthodologiques du modèle. Pour pallier aux incertitudes sur les paramètres et les choix méthodologiques, il est d'usage de recourir aux analyses de sensibilité. Il en existe différents types :

- Les analyses de sensibilité déterministes sont réalisées sur les paramètres considérés comme pouvant *a priori* influencer les résultats de l'évaluation ;
- Les analyses de seuil peuvent venir compléter cette démarche. Elles consistent à identifier les valeurs critiques des paramètres entachés d'incertitude ;
- Les analyses de sensibilité probabilistes intègrent l'incertitude sur un ensemble de paramètres, en prenant en compte leurs interactions.

La littérature scientifique propose également d'autres méthodes pour traiter l'incertitude dont notamment une méthode de rééchantillonnage appelée bootstrap. Cette technique statistique permet notamment d'estimer un paramètre et son intervalle de confiance à partir de simulations. Ces simulations consistent à créer de nouveaux échantillons par tirage au sort avec remise à partir de l'échantillon initial et à estimer le paramètre.

Les résultats de l'étude du laser femtoseconde seront confirmés par un bootstrap et plusieurs analyses de seuil seront présentées.

2. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) vise à mesurer l'incidence financière, sur le budget d'un acteur du système de santé, de l'introduction, du retrait ou de la modification des stratégies médicales liées à une innovation technique ou à une modification réglementaire.

Elle mesure les coûts nets pour une institution de modification de la prise en charge médicale d'une maladie. Elle tient compte de toutes les variations positives ou négatives d'utilisation de ressources de santé que pourrait entraîner cette nouvelle stratégie. Elle se détermine généralement par comparaison des coûts avant et après l'introduction d'une nouvelle thérapie.

Il serait erroné de ne voir dans l'AIB que le volet coût d'une évaluation économique classique, et de la voir comme une évaluation économique (EE) amputée de son bras efficacité pour les raisons suivantes :

- L'AIB tient compte des résultats des traitements mais indirectement à travers leur impact sur la consommation de ressources médicales ;
- Il existe des différences méthodologiques entre les AIB et EE dans la définition et la mesure des coûts ;
- Les objectifs de l'EE et de l'AIB sont différents :
 - L'EE vise à déterminer l'efficacité du système de santé. L'EE permet de hiérarchiser les options thérapeutiques comparées en fonction de leur ratio coût-efficacité

incrémental et aboutit à l'identification des options thérapeutiques les plus coûts-efficaces. L'analyse d'impact budgétaire se limite au bilan des coûts positifs et négatifs supportés par une institution du fait d'une innovation médicale. Elle évalue la capacité à payer, « l'affordability » et non l'efficacité. Ces deux objectifs sont bien distincts. Une innovation entraînant des coûts supplémentaires par rapport à la pratique de référence peut ne pas être finançable dans le cadre d'un budget donné, tout en apportant aux patients un bénéfice tel que son ratio coût-efficacité incrémental est jugé acceptable au regard des normes admises ;

- L'analyse d'impact budgétaire est une analyse limitée aux coûts. Elle doit être perçue comme un outil d'analyse complémentaire destiné à aider à la prise de décision en matière d'utilisation, de financement, de remboursement d'un bien ou d'un service médical.

L'étude d'impact réalisée sur l'introduction du laser femtoseconde est une étude prospective, réalisée sur un horizon temporel de 2 ans.

- Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé, l'évaluation économique des stratégies thérapeutiques constitue aussi bien pour les autorités de santé nationales que pour les établissements de santé un outil indispensable pour une utilisation optimale et efficiente des ressources, au-delà de l'efficacité clinique.
- Deux types d'outils sont utilisés : les évaluations médico-économiques et les études d'impact budgétaire.

III. Le laser femtoseconde : une innovation en ophtalmologie

Après un bref rappel du principe du laser et en particulier du laser femtoseconde, les indications ciblées au CHU de Nantes dans le cadre de son utilisation seront traitées.

1. Les lasers en ophtalmologie : généralités

1.1 Principe général du laser

L'ophtalmologie est la première spécialité médicale à avoir utilisé les lasers et ce depuis plus de quarante ans. Depuis le développement du premier laser rubis en 1960, différents types de lasers ont été mis au point en laboratoire mais seuls quelques-uns ont fait l'objet d'un développement médical en raison de leur coût, de leur efficacité et de leur fiabilité. LASER est l'acronyme anglais de « Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation » qui signifie en français « Amplification de la lumière par émission stimulée de rayonnement ». Un laser est composé d'un milieu actif amplificateur, d'une source de pompage et d'un résonateur optique (Figure 7 : Schéma d'un laser) . Un laser est un amplificateur de lumière qui repose sur le principe physique de l'émission stimulée :

- Une particule (atome, ion ou molécule) excitée émet un photon grâce à la stimulation que provoque l'arrivée d'un photon de même énergie. La particularité de ce type d'émission est que le photon stimulé prend strictement les mêmes caractéristiques (longueur d'onde, direction de la trajectoire et phase) que le photon de départ, comme si le second était la photocopie conforme du premier. Cela aboutit à une sorte de duplication de la lumière. Dans la matière, il n'est pas possible de provoquer assez d'émissions stimulées pour produire de la lumière laser. C'est le processus d'inversion de population, obtenu grâce à une source de pompage (électricité, lumière...) qui va permettre de créer plus d'atomes excités que de non excités ;
- Les particules excitées par la source de pompage proviennent d'un milieu actif amplificateur (gazeux, solide ou liquide) ;
- Les photons incidents créés sont réfléchis par le miroir réflecteur du résonateur optique et passent à travers le miroir semi-réfléchissant du résonateur, cela aboutissant à une lumière monochromatique unidirectionnelle cohérente au niveau temporel et spatial.

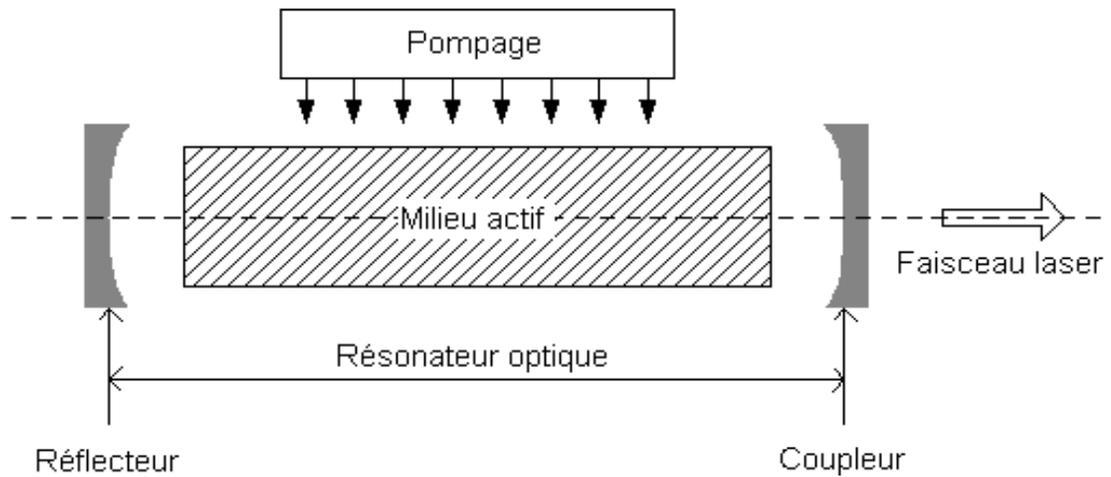


Figure 7 : Schéma d'un laser

1.2 Caractéristiques des lasers

Quel que soit le domaine d'application, les lasers sont classés selon la nature de leurs milieux actifs : gazeux, liquides ou solides. Ainsi, par exemple le laser YAG : Nd, est classé parmi les lasers solides car son milieu actif, le grenat d'yttrium et d'aluminium dopé au néodyme est un solide. De même le laser argon est classé parmi les lasers gazeux car son milieu actif contient de l'argon ionisé.

Dans le domaine médical, les principales caractéristiques des émissions lasers qui sont distinguées sont : la longueur d'onde, la puissance, la durée d'émission et la surface du spot laser sur le tissu cible [18].

- Un laser n'émet qu'une seule couleur qui correspond dans la majorité des cas à une longueur d'onde unique. La longueur d'onde λ est liée à l'énergie E par $E = h \times c / \lambda$ où h est la constante de Planck et c la vitesse de la lumière. Ainsi les photons de longueur d'onde élevée (rouge, infrarouge) ont une énergie faible et inversement les photons de petites longueurs d'onde (bleu, violet) ont une énergie élevée ;
- La puissance moyenne est souvent la base de comparaison des différents lasers qui délivrent leurs impulsions de manière différente ;
- La durée d'émission du rayonnement laser est différente selon le mode de délivrance des impulsions. Il y a trois modes principaux de délivrance des impulsions :

- Le mode continu : de durée supérieure à 0,25 seconde, durée du réflexe palpébral ;
- Le mode impulsionnel : d'une durée de quelques microsecondes à quelques dizaines de millisecondes, les cadences étant d'une dizaine par seconde à une par minute ;
- Le mode déclenché : d'une durée de quelques femtosecondes à quelques centaines de microsecondes. Ces impulsions se succèdent à des cadences très variables, de quelques impulsions par heure à plusieurs mégahertz.

Les paramètres d'utilisation du laser sont les suivants :

- L'énergie du rayonnement E (exprimée en joules) : égale au produit de la puissance par la durée totale de l'irradiation ;
- L'irradiance I ou densité de puissance (exprimée en watt par cm^2) : correspond au rapport de la puissance sur la surface du faisceau à la surface du tissu ;
- La fluence F (exprimée en joules par cm^2) : correspond au rapport de l'énergie sur la surface du spot.

Ces paramètres conditionnent les doses d'irradiation et aboutissent à des interactions laser-tissu différentes.

1.3 Interactions laser-tissu et types de lasers

Ces interactions laser-tissu biologiques répondent à des phénomènes complexes généralement classés en quatre actions principales : photochimique, thermique, photoablatrice et électromécanique [18]. La Figure 8 : Les différentes interactions tissu-laser en fonction de l'irradiance et du temps d'interaction. décrit les différentes actions des lasers qui se distinguent à fluence égale en fonction de l'irradiance et du temps d'interaction avec les tissus. Ainsi pour une forte irradiance et un temps d'impact court, un effet mécanique est observé. Pour une irradiance faible et des temps d'impact élevés, un effet photochimique est observé.

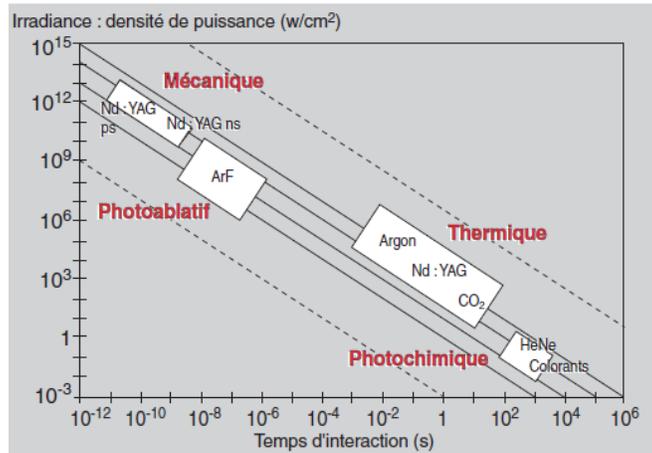


Figure 8 : Les différentes interactions tissu-laser en fonction de l'irradiance et du temps d'interaction.

Ces interactions laser-tissu permettent de distinguer les différents types de laser [18]:

- L'action photochimique est obtenue avec des durées d'impulsions de dizaines de secondes à une dizaine de minutes avec des irradiances généralement très faibles. L'action photochimique est utilisée en thérapie photodynamique (PDT). La PDT utilise l'énergie lumineuse d'un laser diode à 690 nm pour activer un photosensibilisant (la vertéporfine, Visudyne®) en présence d'oxygène et est indiquée pour traiter la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) dans sa forme dite exsudative.
- L'action photothermique est obtenue avec des impulsions de 1 milliseconde à quelques secondes et des irradiances de l'ordre de 10 à 10⁶ W/cm². L'action thermique des lasers repose sur l'initiation d'une source de chaleur au niveau tissulaire. Cela conduit à une élévation de la température, dont l'amplitude et le temps pendant lequel le chauffage est maintenu, conditionnent la dénaturation tissulaire. Elle trouve ses applications en photocoagulation et en thérapie transpupillaire qui utilisent respectivement l'énergie lumineuse des lasers argon et infrarouges.
 - La photocoagulation représente la principale et la plus ancienne application du laser en ophtalmologie. Elle concerne essentiellement des applications au niveau de la rétine. Les applications cliniques les plus courantes sont le traitement des rétinopathies ischémiques du diabétique ou après occlusion vasculaire rétinienne, les déchiscences périphériques de la rétine et un complément de traitement pour certaines DMLA ;

- La thérapie transpupillaire (TTT) tombe en désuétude depuis l'utilisation des injections intra-vitréennes d'anticorps monoclonaux anti-VEGF. Elle était utilisée pour traiter les néovaisseaux occultes rétrofovéaux de la DMLA, symptomatiques et associés à des phénomènes exsudatifs.
- L'action photoablative est obtenue avec des durées d'impulsions de 10 à 100 nanosecondes et nécessite des photons énergétiques. Ainsi les lasers émettant dans l'ultra-violet sont bien adaptés, tels que les lasers Excimer pour la chirurgie réfractive soit en photokératectomie réfractive (PKR), soit en LASIK (Laser-Assisted In-Situ Keratomileusis). L'action photoablative est fondée sur l'utilisation de photons présentant une énergie supérieure à l'énergie de liaisons des molécules biologiques. Chaque impulsion du laser va détruire les liens moléculaires entre les cellules de la cornée. Le laser est employé au niveau de la cornée soit :
 - en traitement de surface (après ablation de l'épithélium) :
 - à but réfractif dans les PKR pour traiter les amétropies faibles à modérées, notamment la myopie plus ou moins associée à de l'astigmatisme. Les résultats du traitement de l'hypermétropie étant plus aléatoires ;
 - à but thérapeutique dans les photokératectomies thérapeutiques (PTK) pour traiter les kératalgies récidivantes (la PTK et la PKR peuvent être associées).
 - en traitement dans l'épaisseur du stroma après découpe d'un capot cornéen (LASIK). Cette découpe peut-être mécanique avec un microkératome ou peut être faite avec un laser femtoseconde. Cette technique permet de traiter des myopies et des astigmatismes plus importants et de traiter également l'hypermétropie ainsi que la presbytie, dans la mesure où l'épaisseur de la cornée le permet.
- L'action électromécanique ou photodisruptive est obtenue avec des impulsions de 10 picosecondes à 10 femtosecondes et des irradiances de l'ordre de 10^7 à 10^{12} W/cm² avec des lasers Nd:YAG. Le laser Nd:YAG produit une photodisruption du tissu résultant d'un plasma. Le plasma est un nuage d'électrons libres et de molécules ionisées qui crée une onde de choc détruisant le tissu traité.
 - Les lasers de 10 picosecondes à 10 nanosecondes permettent la réalisation de capsulotomie et d'iridotomie :

- la capsulotomie est indiquée dans le traitement de l'opacification de la capsule postérieure du cristallin après chirurgie de la cataracte ;
 - l'iridotomie au laser est indiquée le plus souvent dans la prise en charge de certains glaucomes à angle étroit ou fermé.
- Le laser Nd:Yag avec des impulsions de l'ordre du femtoseconde trouve ses applications en chirurgie cornéenne, nécessitant un degré de précision plus important que la capsulotomie et l'iridotomie. Le laser Nd:Yag avec impulsions femtosecondes entraîne une photodisruption par cavitation. Il produit une onde de choc et des bulles de cavitation qui affectent un volume de tissu 1000 fois moins important que les impulsions picosecondes [19]. Les minispots, d'espacements variables se rejoignent au sein du stroma cornéen et créent une incision linéaire sans effet thermique. Il n'y a pas d'ablation du tissu mais des microdissections intralamellaires par la création et l'expansion de bulles de cavitation qui séparent les lamelles de stroma cornéen [20].

2. Le laser femtoseconde

L'action photodisruptive du laser femtoseconde a initialement été utilisée dans la chirurgie réfractive cornéenne. Autorisé par la FDA (Food and Drug Administration) en janvier 2000, le premier laser femtoseconde a été introduit sur le marché américain en 2001 pour la réalisation de capots cornéens en chirurgie LASIK qui reste encore son indication la plus courante aujourd'hui [19].

Les lasers femtoseconde actuellement sur le marché trouvent leurs applications dans les domaines suivants :

- La chirurgie réfractive cornéenne : pour réaliser des interventions de type LASIK, pose d'Intracor ou d'Inlays ; Dans la récente technique SMILE, le lenticule est uniquement découpé par laser femtoseconde.
- La chirurgie de la greffe de cornée: kératoplastie lamellaire profonde (KLP) ; kératoplastie transfixiante (KT) et kératoplastie endothéliale (DLEK) pour traiter l'œdème cornéen ;
- La prise en charge de l'astigmatisme et des kératocônes : par des incisions arciformes et l'implantation d'anneaux intracornéens ;
- La chirurgie de la cataracte, actuellement étudiée dans le cadre d'un PRME dont le CHU de Bordeaux est le promoteur.

Il existe actuellement 5 lasers femtoseconde sur le marché (Figure 9).



Figure 9 : Les différents lasers femtoseconde sur le marché [47]

KLP : Kératoplastie Lamellaire Profonde ; **AIC** : Anneaux Intracornéens ; **Intracor**: Incisions intrastromales de la cornée centrale, technique peu invasive de correction de la presbytie, **Custom Flap** : technique d'ablation personnalisée grâce au couplage du laser à différents modes d'analyse de la cornée et de la réfraction; **Flex** et **SMILE** : techniques de correction réfractive réalisée uniquement à l'aide d'un laser femtoseconde, qui consistent en l'ablation d'un lenticule cornéen soit avec une charnière (**Flex**) , soit par une incision (**SMILE**).

Chacun des lasers ophtalmiques a des spécificités propres. Cependant, les lasers LDV®, Femtec®, Visumax® et Intralase® permettent de réaliser des kératoplasties et la pose d'anneaux intracornéens.

Au CHU de Nantes, le laser LDV® est utilisé. Ce laser non amplifié est peu volumineux et mobile, ce qui permet son entrée dans le bloc opératoire [21]. Il travaille avec une fréquence très élevée (1Mhz), avec des impulsions de très faible énergie (1nJ), ce qui permet d'améliorer la régularité de l'interface de découpe en réduisant la formation de la couche de bulles opaques. Il permet une découpe précise du stroma cornéen, en se focalisant à une profondeur définie et en réalisant des impacts (de l'ordre de 1 à 5 micromètres avec des impulsions de 1 à 2 microjoules en réglage optimum) de format variable qui créent un plan

de clivage horizontal, vertical ou oblique. Seules les indications rentrant dans le cadre de l'étude menée au CHU de Nantes seront traitées :

- La pose d'anneaux intracornéens et les greffes de cornée dans la prise en charge des kératocônes ;
- Ainsi quelques éléments sur la chirurgie réfractive.

3. Prise en charge des kératocônes

3.1 Rappel anatomique

L'œil humain est une sphère. Sa paroi est formée dans sa partie antérieure par la cornée et dans sa partie postérieure par la sclère et ses annexes (Figure 10).

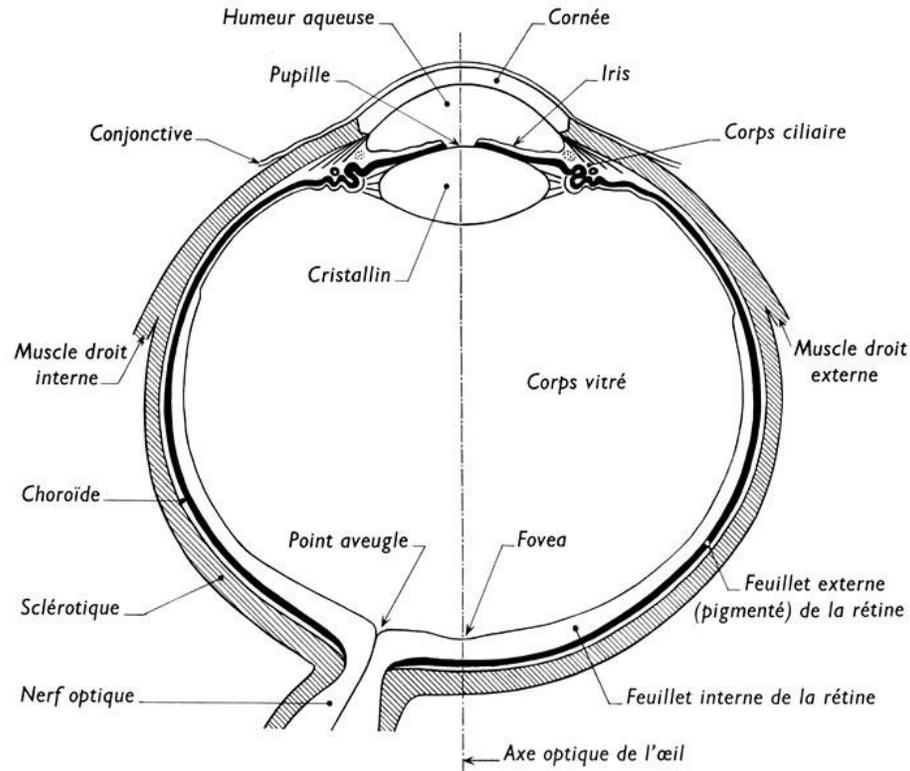


Figure 10 : Chambre antérieure et postérieure de l'œil [22]

La cornée est un hublot transparent, enchâssée dans la partie antérieure de la sclérotique. L'épaisseur moyenne de la cornée au centre est de 500 micromètres et jusqu'à 1 millimètre en périphérie [23,24].

Trois couches peuvent être distinguées (Figure 11) :

- Un épithélium pavimenteux reposant sur la membrane de Bowman ;
- Le stroma cornéen qui constitue environ 90% de l'épaisseur de la cornée, et qui est formé de kératocytes et de lamelles de collagène. Ces lamelles assurent la transparence de la cornée et la résistance mécanique à la pression intraoculaire ;
- L'endothélium ou endothélio-descemet qui a un rôle très important dans le maintien de la transparence cornéenne.

Trois rôles lui sont attribués :

- Transmission de la lumière grâce à sa transparence et son avascularisation ;
- Pouvoir optique : Elle focalise les images sur la rétine. avec une puissance dioptrique de 43,50 dioptries en moyenne ;
- Protection des tissus intraoculaires.

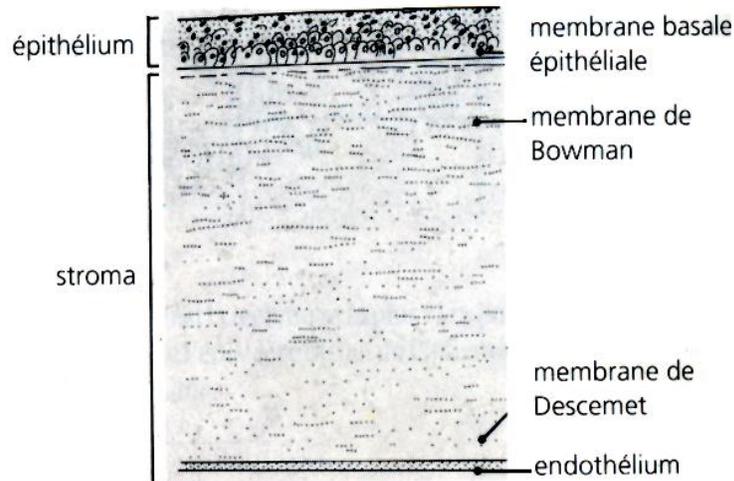


Figure 11 : Schéma d'une coupe histologique de cornée

3.2 Définition et épidémiologie

Le kératocône est une dystrophie cornéenne d'origine non inflammatoire. Le plus souvent bilatérale, cette dystrophie est caractérisée par un amincissement progressif central ou paracentral du stroma cornéen qui entraîne une déformation irrégulière et progressive de la cornée. Les conséquences pour le patient sont une baisse de l'acuité visuelle modérée ou sévère liée à l'astigmatisme irrégulier induit. Une myopie est souvent associée et des opacités cornéennes peuvent apparaître. La prévalence est estimée à 54,5/100000 [25]. L'incidence des kératocônes cliniques a été évaluée à 2/2000 et à 5/2000 [25,26]. Ce sont généralement les adolescents ou les jeunes adultes qui sont touchés. L'étiopathogénie de la dystrophie cornéenne est encore mal connue. Cependant, certains facteurs de risque ont été documentés. Il s'agit de facteurs traumatiques (frottements oculaires répétés), génétiques (maladies du tissu conjonctif, maladies chromosomiques). Les personnes présentant un terrain atopique semblent particulièrement sujettes à ce type de maladie [27].

3.3 Diagnostic et pronostic

Le kératocône peut être découvert lors d'un examen systématique, ou chez un patient se plaignant de signes fonctionnels. L'examen clinique permet de mettre en évidence les 3 altérations caractéristiques de la maladie : astigmatisme cornéen irrégulier et évolutif, protrusion excentrique de la cornée et présence plus ou moins importante d'opacités cornéennes. Les examens cliniques nécessaires au diagnostic sont les suivants :

- 1) Réfraction: oriente le diagnostic par la recherche d'une myopie ou d'un astigmatisme.
- 2) Kératométrie : recherche d'une kératométrie augmentée.
- 3) Topographie cornéenne : modélise, quantifie le kératocône et confirme le diagnostic.

L'évolution du kératocône n'est pas semblable pour tous les patients. Le kératocône est plus évolutif chez l'adolescent et l'adulte jeune. La progression de l'astigmatisme peut rester stable ou évoluer rapidement sur 3 à 5 ans et s'arrêter ou au contraire progresser régulièrement pendant une longue période.

3.4 Traitements

La stratégie de prise en charge du kératocône dépend du stade évolutif de l'affection. La classification de Krumeich (Tableau III), permet d'envisager les différentes stratégies de prise en charge en fonction des différents stades évolutifs du kératocône.

Tableau III : Classification des kératocônes selon Krumeich [28]

Stade 1	<ul style="list-style-type: none">- bombement cornéen excentré- myopie et/ou astigmatisme < 5 D- rayons cornéens \leq 48 D- stries de Vogt, pas d'opacités
Stade 2	<ul style="list-style-type: none">- myopie et/ou astigmatisme > 5 < 8 D- rayons cornéens \leq 53 D- pas d'opacité centrale- pachymétrie \geq 400 μm
Stade 3	<ul style="list-style-type: none">- myopie et/ou astigmatisme > 8 < 10 D- rayons cornéens > 53 D- pas d'opacité centrale- pachymétrie : 200-400 μm
Stade 4	<ul style="list-style-type: none">- réfraction non mesurable- rayons cornéens > 55 D- cicatrices centrales- pachymétrie < 200 μm

Les méthodes optiques, type lunettes et lentilles de contact rigides sont employées pour traiter l'amétropie des kératocônes peu évolués (stades 1 et 2). Les méthodes chirurgicales quant à elles permettent de traiter les stades plus évolués (stades 3 et 4) ainsi que les patients de stade inférieur ne tolérant plus la correction optique. Les approches chirurgicales consistent en l'implantation d'anneaux intracornéens et en la greffe de cornée.

- Les AIC sont à privilégier quand la cornée est encore transparente mais que le patient ne supporte plus les lentilles de contact;
- La greffe de cornée reste l'option chirurgicale de dernier recours face au kératocône évolué aujourd'hui. En effet, la cornée du patient sera privilégiée tant qu'elle pourra assurer transparence et vision, quels que soient les moyens surajoutés. La greffe de cornée ne s'envisage qu'en cas de mauvaise acuité visuelle associée à des opacités cornéennes dans l'axe visuel ou d'acuité visuelle insuffisante après échec des lentilles rigides et/ou contre-indication aux anneaux intra-cornéens. Seulement 12 à 20 % des patients porteurs de kératocônes auront recours à cette chirurgie au cours de leur évolution. Ce pourcentage tend à diminuer grâce à la détection plus précoce du

kératocône et aux nouvelles techniques visant à ralentir son évolution (crosslinking du collagène) [29]. La kératoplastie lamellaire antérieure profonde est actuellement la technique de référence [30].

Le coût de la prise en charge du kératocône a été peu étudié. Le kératocône représente un problème de santé publique notamment au regard de l'apparition relativement précoce de la maladie et de l'altération significative de l'acuité visuelle [31]. Une seule étude américaine a étudié le coût de prise en charge du kératocône, sans prendre en compte l'alternative thérapeutique de pose d'AIC. Selon cette étude, le coût de prise en charge du kératocône à long terme est fortement influencé par la probabilité d'avoir recours à une première greffe de cornée et une greffe ultérieure.

3.4.1 Les anneaux intra-cornéens

Initialement utilisés pour corriger la myopie faible, les anneaux intra-cornéens sont proposés pour le traitement du kératocône depuis les années 2000 [32]. Cette technique s'adresse au kératocône de plus de 400 microns de pachymétrie centrale avec un centre de cornée clair et a pour objectif de régulariser la forme de la cornée en aplatissant les zones les plus bombées. L'importance et l'irrégularité de l'astigmatisme cornéen sont ainsi diminuées. Les anneaux intra-cornéens sont des petits segments d'anneaux semi-circulaires rigides en Polyméthacrylate de Méthyle (PMMA). Trois modèles sont actuellement commercialisés : les Intacs® (Addition Technology, USA), les Ferrara Ring® (Ferrara Ophtalmics, Brésil) et les Keraring® (Mediphacos, Brésil).

A. Principe et résultats de la technique manuelle

L'intervention est réalisée sous anesthésie loco-régionale. A l'aide d'un dissecteur manuel, un tunnel circulaire est réalisé au deux tiers de l'épaisseur de la cornée. Un à deux anneaux sont introduits dans les tunnels à la périphérie de la cornée de façon à aplatir et régulariser le centre de la cornée afin d'améliorer l'acuité visuelle du patient. Le centre de la cornée n'est pas touché.

Le taux de complications liées à l'implantation des anneaux intracornéens varie de 1,1 à 2% et est clairement relié à la profondeur d'implantation des anneaux [33]. Ainsi, une implantation trop superficielle des segments d'anneaux favorise l'ulcération épithéliale avec un amincissement stromal puis une extrusion de l'anneau. Ces complications s'expliquent par l'importance de la compression du stroma antérieur qu'elles entraînent [34–36]. Au contraire une implantation profonde accroît l'effet d'aplatissement et minimise le risque de complications, notamment l'extrusion de l'implant. Mais une implantation trop profonde expose au risque de perforation cornéenne per-opératoire ou d'œdème cornéen par réaction endothéliale.

De 2009 à 2012, au CHU de Nantes, sur 30 cas, 2 implantations trop superficielles ont conduit au retrait de l'anneau et une microperforation est survenue impliquant le report de l'implantation.

B. Principe et résultats de la technique innovante par laser femtoseconde

L'intervention est réalisée sous anesthésie topique et le dissecteur lamellaire est remplacé par un laser femtoseconde pour créer les tunnels intracornéens à une profondeur prédéterminée de l'épaisseur cornéenne sur toute sa longueur afin d'y insérer les anneaux.

Utilisée depuis 2007 dans cette indication en France, la technique par laser femtoseconde offre principalement les perspectives suivantes :

- La sécurisation de la profondeur de découpe, une profondeur d'implantation des anneaux reproductible étant attendue ;
- Le remplacement de l'anesthésie loco-régionale par une anesthésie topique ;
- La réduction de la durée du bloc opératoire.

L'ensemble de ces éléments permet d'envisager un circuit de prise en charge ambulatoire.

Les premiers résultats cliniques de l'utilisation du laser femtoseconde pour l'implantation des Intacs® en alternative à la tunnélisation manuelle ont été publiés en 2007 par Colin et al. L'étude conclut à une absence de complications per-opératoires et une amélioration des résultats réfractifs [32]. Plusieurs autres études ont confirmé l'efficacité et la sécurité de cette technique chirurgicale pour la correction de l'ectasie cornéenne, de l'astigmatisme et du kératocône. D'autres études concluent à une iso efficacité entre la technique manuelle et la technique femtoseconde [33,37,38]. En 2003, Ratkay-Traub et al conclut également que les résultats réfractifs de la méthode femtoseconde sont similaires à la méthode conventionnelle et met en évidence une durée d'intervention réduite [39]. En 2006, Ertan et al ont publié une étude portant sur une large série de 118 yeux de 69 patients en utilisant le laser femtoseconde [40]. Aucune difficulté à l'implantation, ni de complications majeures ne sont observées. En 2008, Coskunseven et al concluent à une diminution du risque de complications per - et post-opératoires pour la procédure laser avec un recul d'un an [41].

En annexe II, le tableau présente les résultats des principales études cliniques d'implantation d'anneaux intracornéens par laser femtoseconde. En résumé, il faut retenir de ces études les points suivants :

- Non infériorité de la technique femtoseconde face à la technique manuelle ;
- Diminution des complications per-opératoires et post-opératoires ;
- Diminution de la durée opératoire ;
- Meilleurs résultats dans le traitement des kératocônes plus sévères.

3.4.2 La kératoplastie lamellaire profonde antérieure

La kératoplastie lamellaire antérieure profonde, destinée à traiter les kératocônes de stade IV, suppose l'existence d'un endothélium sain et d'un stroma postérieur d'épaisseur au moins égale au tiers de l'épaisseur de la cornée. Le stroma cornéen est enlevé en totalité jusqu'à la membrane de Descemet.

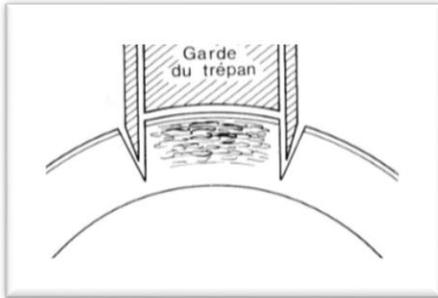
A. Principe et résultats de la technique manuelle

C'est une intervention à globe fermé, qui nécessite une anesthésie générale (Figure 12). Elle consiste en une dissection intrastromale profonde manuelle au couteau de Crescent après trépanation stromale antérieure non transfixiante des deux tiers de l'épaisseur cornéenne au trépan. Une injection d'air dans le stroma résiduel permet le clivage du plan endothéliodescemétique. L'espace ainsi créé est ensuite rempli de liquide visco-élastique afin de compléter la kératectomie aux ciseaux de kassin droit et gauche. Le greffon du donneur trépané d'un diamètre de 0,25 mm de plus que la cornée du receveur, est débarrassé de la couche postérieure épithélio-descemétique puis est suturé avec 8 points séparés et un surjet de 16 boucles de monofilament nylon 10/0.

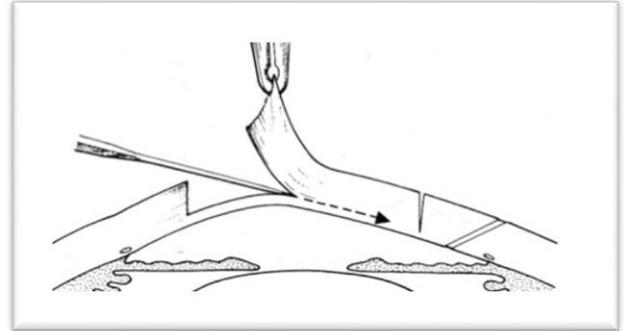
Les inconvénients de la technique manuelle sont les suivants :

- La difficulté de la dissection stromale est responsable de résultats visuels mitigés en cas de résidu stromal de plus de 50 microns ;
- Les complications per-opératoires possibles sont une rupture étendue du plan endothélio-descemétique nécessitant une conversion en kératoplastie transfixiante et une microperforation descemétique ;
- La principale complication post-opératoire consiste en un décollement du plan descemétique ;
- La technique chirurgicale est longue à acquérir et présente un risque de conversion en kératoplastie transfixiante ;
- La durée de la chirurgie est plus longue que celle nécessaire à la réalisation d'une kératoplastie transfixiante. Elle nécessite entre 50 et 90 min contre 20 min en kératoplastie transfixiante.

1) Trépanation du greffon



2) Dissection du greffon



3) Suture du greffon

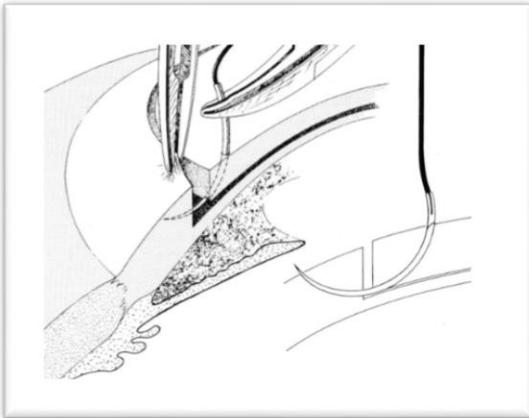


Figure 12 : Représentation des différents temps de la greffe lamellaire réalisée par technique manuelle [42]

B. Principe et résultats de la technique innovante par laser femtoseconde.

Le premier cas de kératoplastie lamellaire antérieure profonde assistée par laser femtoseconde a été décrit en 2007 [43]. La réalisation de la greffe lamellaire antérieure avec laser femtoseconde nécessite comme avec la technique manuelle, une anesthésie générale et est une intervention à globe fermé. La découpe de la cornée du receveur est réalisée par le laser femtoseconde à la différence de la technique manuelle. Les paramètres de programmation du laser sont définis en fonction de la cornée pathologique du receveur (l'énergie des impulsions est définie en fonction de la profondeur nécessaire de découpe, du diamètre de découpe, ainsi qu'en fonction de l'angulation des bords de la cornée). Préalablement à l'utilisation du laser, un anneau de succion à usage unique est posé sur le globe oculaire du patient puis un cône d'aplanation est mis en place. Un repérage du

centre géométrique de la cornée est indispensable. La durée du laser est d'environ 81 secondes et les ponts tissulaires résiduels sont clivés manuellement. Le greffon trépané du donneur est ensuite mis en place dans le lit du receveur puis est suturé.

L'intérêt de l'automatisation par laser femtoseconde est d'augmenter la précision de la découpe : la dissection stromale est réalisée à une profondeur déterminée en fonction de l'épaisseur cornéenne, ce qui sécurise cette étape et permet une meilleure adaptation du lenticule cornéen. Par conséquent, les principales perspectives de la technique innovante sont les suivantes [44] :

- Une facilitation du geste chirurgical avec une réduction du risque de conversion en kératoplastie transfixiante ;
- Une réduction du temps opératoire ;
- Une réduction de la durée de séjour du patient du fait de l'optimisation de sa prise en charge due à une amélioration de l'efficacité clinique.

Les seules limites envisagées de cette technique innovante sont une profondeur de découpe limitée à 400 microns pour les lasers actuels ainsi qu'un éventuel risque d'endommagement de l'endothélium par onde de choc du laser, bien que moins fréquent avec les derniers modèles [45].

4. La chirurgie réfractive

La chirurgie LASIK reste l'indication la plus courante du laser femtoseconde aujourd'hui. La création du capot cornéen en LASIK peut être réalisée soit par microkératome, soit par laser femtoseconde. Une récente étude comparant les deux techniques montre les résultats suivants (Tableau IV).

Tableau IV : Comparaison des caractéristiques des procédures LASIK mécanique et femtoseconde [46]

Caractéristiques	Mécanique	Femtoseconde
Taux de complications liées à la découpe	0,40% à 12,5% selon les séries	0,63% à 1%
Anxiété périopératoire	Plus grande qu'en PhotoKératectomie Réfractive (PKR)	Diminuée
Influence de la kératométrie et diamètre cornéen	Importante	Nulle
Durée de la découpe + succion	<10 à 20 s	20 s
Durée du LASIK	10 à 15 min	20 à 25 min
Visualisation pendant la découpe	Faible ou nulle	Permanente (sauf pour le laser LDV®)
Précision de l'épaisseur de la découpe	30 à 60 µm	10 à 20 µm

Les principaux avantages du laser femtoseconde par rapport au microkératome sont le centrage de la découpe, la visualisation de la découpe ainsi que la modulation de la découpe. L'utilisation du laser femtoseconde en chirurgie LASIK a permis d'atteindre un niveau de contrôle jusqu'alors inégalé et donc de diffuser largement cette technique [47].

L'utilisation du laser femtoseconde dans les indications précédentes (la pose d'anneaux intracornéens, la KLAP) laisse prévoir des résultats cliniques comparables à ceux des techniques manuelles, grâce à l'automatisation des procédures de découpe de la cornée. Les premiers résultats cliniques confirment l'isoefficacité de ces techniques. Au niveau économique, une réduction de la durée opératoire et de la durée de séjour des patients est attendue.

L'utilisation du laser femtoseconde semble particulièrement intéressante mais nécessite un investissement important de la part d'un établissement. De plus, aucune étude n'a évalué l'intérêt économique du laser femtoseconde dans les indications d'intérêt pour le CHU.

Dans ce contexte-là, une analyse de coût-efficacité sera effectuée pour évaluer l'efficacité et les coûts de la stratégie manuelle et femtoseconde. Une étude d'impact budgétaire sera également réalisée pour évaluer l'incidence sur le budget de l'hôpital de l'investissement dans un laser femtoseconde.

- Les techniques innovantes utilisant le laser femtoseconde sont étudiées au CHU de Nantes dans la prise en charge du kératocône, pour réaliser des KLAP et l'implantation d'AIC.
- L'utilisation du laser femtoseconde laisse prévoir une isoefficacité face aux techniques manuelles de référence, d'après la littérature, mais un investissement important pour le CHU.
- Dans ce contexte, une analyse médico-économique et d'impact budgétaire seront réalisées à l'échelle du CHU de Nantes.

IV. Etude médico-économique et d'impact budgétaire du laser femtoseconde

1. Contexte de l'innovation

Le CHU de Nantes regroupe plusieurs établissements et représente une capacité d'accueil de 2632 lits. Il regroupe des activités de médecine chirurgie obstétrique (MCO), des soins de suite et réadaptation, de psychiatrie(SSR), des unités de soins de longue durée (USLD) et des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Au sein des blocs opératoires du CHU de Nantes, environ 50000 interventions sont réalisées par an toutes disciplines confondues. Chaque année, parmi ces 50000 interventions, 3000 interventions d'ophtalmologie sont réalisées. Les chirurgies de la cataracte sont les plus représentées. En 2013, 262 concernent la chirurgie réfractive, 93 la greffe de cornée et 23 la pose d'AIC.

L'utilisation du laser femtoseconde au CHU de Nantes a débuté fin 2012, dans le cadre d'une demande d'innovation auprès du COMEDIMS (sous-commission des dispositifs médicaux). Les indications initialement visées ont été l'implantation d'anneaux intracornéens et la réalisation de greffes de cornée. La prise en charge de 30 patients a été envisagée avec la répartition suivante :

- 15 patients par an dans la pose d'anneaux intracornéens ;
- 15 patients par an dans la greffe de cornée.

Les membres du comité ont également proposé qu'une évaluation médico-économique soit réalisée. Pour cela, la DRCI a été sollicitée. Une étude d'impact budgétaire a également été réalisée en partenariat avec la direction des affaires financières au regard de l'impact financier potentiel de la technique au niveau de l'établissement. C'est dans ce contexte que je suis intervenue pour participer à l'évaluation médico-économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Le distributeur Medicare HTM a été choisi. Deux alternatives pour l'accès au laser étaient proposées : l'achat ou la mise à disposition du laser avec un forfait de prestations intégrées. La seconde alternative a été choisie avec une mise à disposition de 6 jours/an du laser.

Au cours de ces journées de mise à disposition du laser, un technicien permettait de gérer l'ensemble de la logistique du laser avec intégration de son coût dans les forfaits. Environ 5 patients par jour de mise à disposition du laser ont été traités. Deux lasers de la firme Ziemer® ont été utilisés dans cette étude sur 2 périodes consécutives : le CrystalLine® (Figure 13) entre novembre 2012 et juin 2013 puis le LDV Z6 plus® à partir de juillet 2013. Ce sont respectivement des dispositifs médicaux de classe III et IIb qui ont tous deux obtenu leur marquage CE. Des consommables à usage unique sont également utilisés (Figure 13). Ils ne sont pas inscrits sur la liste en sus des DM facturables. Le pack de consommables à usage unique comprend une pièce à main, une tubulure, un anneau de succion (différentes tailles : 8.5 ; 9.0 ; 9.5 ; ou 10mm), une calle (interface stérile et profondeur de traitement de dimensions possibles entre 90 ; 110 ; et 140µm)



Figure 13 : Laser femtoseconde Crystal Line LDV® et ses consommables utilisés au CHU de Nantes

2. L'étude médico-économique du laser femtoseconde au CHU de Nantes

2.1 Objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, non contrôlée, prospective, en groupes parallèles. L'évaluation médico-économique est réalisée exclusivement du point de vue de l'hôpital où seuls les coûts médicaux directs sont pris en compte.

L'objectif principal consiste en une analyse pilote de type coût-efficacité de la technique laser femtoseconde *versus* technique manuelle dans l'implantation d'anneaux intra cornéens.

Ainsi, le critère d'évaluation principal est le ratio coût-efficacité incrémental ICER : de l'utilisation du laser femtoseconde par rapport à la technique manuelle de référence dans l'indication citée ci-dessus. L'ICER est obtenu en faisant le ratio coût-efficacité :

$$\Delta C = C \text{ laser femtoseconde} - C \text{ technique manuelle}$$

$$\Delta E = E \text{ laser femtoseconde} - E \text{ technique manuelle}$$

C représente les coûts engendrés par l'utilisation de la technique depuis le début de l'hospitalisation du patient pour l'intervention jusqu'à la date d'évaluation du critère principal d'efficacité. E représente l'efficacité de la technique basée sur l'acuité visuelle exprimée en LogMAR et évaluée à 3 mois.

L'unité LogMAR est définie comme le logarithme en base 10 de l'acuité visuelle décimale. Le MAR (Minimum Angle of Resolution) est l'unité qui définit le pouvoir séparateur (c'est-à-dire la résolution) de l'œil. Sa progression est géométrique et inversement proportionnelle à celle de l'acuité visuelle décimale. L'écart entre deux lignes d'acuité visuelle ne correspond pas un gain linéaire de résolution et c'est la conversion en logMAR qui permet d'exprimer un gain linéaire de résolution et d'effectuer des calculs statistiques.

Les objectifs secondaires consistent en une :

- Comparaison de l'efficacité du laser et de la technique manuelle à un an ;
- Comparaison des taux de complications ophtalmologiques per et post-opératoires ;
- Comparaison des précisions de découpe (précision de la profondeur d'implantation des anneaux intracornéens) ;
- Comparaison des durées opératoires (durées d'intervention et d'occupation de salle) des deux techniques ;
- Comparaison des durées d'hospitalisation des patients.

Ainsi, les critères d'évaluation secondaire sont des :

- Critère d'efficacité :
 - Gain d'acuité visuelle exprimée en LogMAR ;
- Critères de sécurité :
 - Taux de complications à 3 mois des AIC ;
 - Précisions de découpe : profondeur d'implantation des anneaux mesurée par OCT (Optical Coherence Tomography) de segments antérieurs.
- Critères de temps :
 - Durée de l'intervention ;
 - Durée d'occupation de la salle ;
 - Durée d'hospitalisation.

2.2 Matériels et Méthodes

L'étude porte sur des patients ayant eu une implantation d'AIC, réalisée à l'aide du laser femtoseconde ou par technique manuelle. Les interventions avec laser femtoseconde répondent au financement de l'innovation dans le cadre du COMEDIMS du CHU de Nantes. L'effectif de patients inclus dans le bras femtoseconde est fixé par une contrainte externe qui est le nombre de jours de location du laser femtoseconde sur la période de l'étude: trente interventions par an sont ainsi prévues. Les patients sont recrutés lors des consultations spécialisées de kératocônes. Un total de 20 interventions (AIC et greffes) a été réalisé sur l'année 2013. Le GHM facturé pour la pose d'AIC est codé 02C11J et est intitulé « Autres interventions intraoculaires en dehors des affections sévères, en ambulatoire ».

Les critères d'inclusion des patients sont les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans ;
- Kératocône de stade 2 ou 3 (classification de Krumeich) ;
- Patients intolérants aux lentilles de contact ;
- Kératométrie maximale inférieure à 60 dioptries.

Les critères d'exclusion des patients sont les suivants :

- Patients mineurs ou majeurs sous tutelle ;
- Impossibilité de réaliser le suivi à 4 ou 12 mois ;
- Opacité cornéenne.

L'étude prévoit deux scénarios d'analyse en fonction du coût de location du laser par patient et par intervention.

Le coût de location du laser est un forfait journalier fixé à 300 €.

- Le premier scénario envisage une utilisation du laser pour 3 patients/jour, ce qui revient à un coût de 100€/patient/intervention ;
- Le deuxième scénario envisage une utilisation du laser pour 6 patients/jour et par conséquent un coût de location du laser qui revient à 50€/patient/intervention.

2.3 Recueil de données

Les données cliniques, épidémiologiques et économiques ont été recueillies à partir des dossiers patients, du PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information), des logiciels Clinicom®, Qbloc® et Sophtalmo®. Les données recueillies sont les suivantes :

- Le sexe et l'âge ;
- L'efficacité clinique : acuité visuelle pré-opératoire et à 3 mois ;
- Les complications cliniques per et post-opératoires à 3 mois ;

- Le nombre de journées d'hospitalisation, le nombre de consultations de suivi et les actes de biologie et d'imagerie ;
- Les ressources liées à l'anesthésie et à l'intervention :
 - Le nombre et la nature des soignants ;
 - Le recensement des dispositifs médicaux et des médicaments consommés ;
 - La durée intervention ;
 - La durée d'immobilisation du bloc, la durée minimale en salle de soins post-intervention.

2.4 Méthode d'évaluation des coûts

L'évaluation des coûts a été réalisée selon le point de vue du CHU de Nantes. Le tableau V présente les sources et méthodes d'évaluation des coûts. Elles suivent les recommandations formulées par la HAS dans son guide méthodologique concernant l'évaluation économique publié en octobre 2011 [14].

Tableau V: Sources et méthodes d'évaluation des coûts

Type de ressources	Sources
Hospitalisation (hors bloc)	Extraction ENC (GHS DG : 02C11)
Personnel bloc	Bases salariales CHU (salaires chargés) + micro-costing
Médicaments, DM, matériel	Tarifs CHU + micro-costing
Consultation et actes	Tarifs officiels des actes (CCAM et NGAP)

2.5 Techniques opératoires

Deux chirurgiens, les Dr Orignac et Dr Vabres ont réalisé l'ensemble des interventions chirurgicales. Les techniques opératoires réalisées dans cette étude ont été décrites précédemment.

2.6 Résultats de l'étude médico-économique

Cette partie présente les résultats de l'évaluation médico-économique du laser femtoseconde face à la technique manuelle dans la pose d'anneaux intracornéens destinés à traiter des patients atteints de kératocône.

2.6.1 Comparaison de l'efficacité des deux techniques

Tableau VI : Caractéristiques des patients et comparaison d'efficacité

Variabes (unités)	Technique manuelle Valeurs moyennes ou nombre	Laser femtoseconde Valeurs moyennes ou nombre
Effectif (N)	9	6
Age (années)	31,9	34,3
Ratio homme/femme	1,25	0,50
Stade kératocône 2 (%)	33,3	20
Stade kératocône 3 (%)	66,6	60
Stade kératocône 4(%)	0	20
LogMAR initial	0,421	0,329
LogMAR fin de suivi	0,179	0,099
Gain LogMAR(1)	0,243	0,231

(1) test *t* pour différence de moyennes

La description des caractéristiques des deux échantillons révèle une moyenne d'âge ainsi qu'un pourcentage de femmes plus élevé dans le groupe traité par laser femtoseconde que dans le groupe traité par technique manuelle. Le groupe traité par laser femtoseconde contient 20% de patients atteints de kératocône stade 4 à la différence du groupe traité par technique manuelle qui n'en contient pas. La différence de gain d'acuité visuelle obtenue à l'aide des deux techniques (0,012 LogMAR) n'est pas statistiquement significative mais une tendance à l'amélioration peut être observée. Au regard de ces résultats, les deux techniques peuvent donc par la suite être considérées comme équivalentes en termes d'efficacité (Tableau VI). L'analyse de la littérature développée dans la partie III du manuscrit va également dans le sens de l'isoefficacité. L'analyse médico-économique consistera donc en une **analyse de minimisation des coûts**.

2.6.2 Recensement des ressources consommées

Tableau VII : Recensement des ressources consommées

Type de ressource	Unités	Technique manuelle	Laser femtoseconde	significativité(1)
Intervention				
Hospitalisation	Journée	1,1	1	n.s.
Intervention	Minutes	51,00	29,10	p < 0,1
Dont chirurgie	Minutes	21,27	10,40	p < 0,05
SSPI	Minutes	19,24	0,00	p < 0,05
AIC	Nombre	1,78	1,33	n.s.
Suivi				
Consultations de suivi	Nombre	1,56	1,33	n.s.
Actes ATM	Nombre	1,89	2,50	n.s.

(1) Tests non paramétriques de Mann-Whitney

AIC : anneaux intracornéens

SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle

ATM : actes techniques médicaux

Le tableau VII recense les ressources consommées.

Trois durées étaient manquantes dans le groupe technique manuelle (une durée de chirurgie et deux durées en SSPI). Une imputation à la moyenne a été réalisée pour chacune de ces données. Les durées d'intervention, de chirurgie et en SSPI sont significativement inférieures dans le groupe laser femtoseconde.

Le nombre moyen d'AIC utilisés dans le groupe technique manuelle est supérieur au nombre moyen d'AIC utilisés dans le groupe laser femtoseconde mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Un nombre plus élevé de consultations de suivi a été observé en moyenne dans le groupe technique manuelle. Au contraire, un nombre plus important d'actes externes en moyenne a été réalisé dans le groupe laser femtoseconde. Ces consultations et actes externes ont été dénombrés entre la date de fin d'hospitalisation pour chirurgie (exclue) et la date de la consultation de suivi à 3 mois (incluse). Les différences observées ne sont cependant pas statistiquement significatives.

2.6.3 Evaluation des coûts moyens

Les résultats des deux scénarios d'analyse sont présentés dans le tableau VIII ci-après :

- Le premier scénario envisage une utilisation du laser pour 3 patients/jour, ce qui revient à un coût de 100€/patient/intervention ;
- Le deuxième scénario envisage une utilisation du laser pour 6 patients/jour et par conséquent un coût de location du laser qui revient à 50€/patient/intervention.

Tableau VIII :Evaluation des coûts moyens (2013)

Postes de coûts	Coûts de la technique manuelle en (€) (A)	Coûts de la technique laser femtoseconde en (€) (B)	Différence de coûts B - A	Intervalle de confiance de la différence de coûts B - A (1)
Intervention				
• Hospitalisation	471,65	424,49	-47,17	
• Bloc opératoire				
○ Personnel	157,08	51,37	-105,71	
○ Consommables	63,10	53,61	-9,48	
○ AIC	656,00	492,00	-164,00	
• Laser(2)				
○ Location + technicien .	-	100(2)	100	
○ Consommables		350	350	
Suivi				
• Consultations	40,11	34,67	-5,44	
• Actes ATM	40,14	84,67	44,53	
Coût total				
• Scénario 1(3)	1 445,54	1 590,81	145,27	[-225,50 ; 441,06]
• Scénario 2(3)	1 445,54	1 540,81	95,27	[-280,04 ; 404,83]

(1) Intervalles de confiance estimés par bootstrap non paramétrique avec 2000 rééchantillonnages.

(2) Coût du laser par patient estimé sur la base d'une utilisation pour 3 patients/jour (moyenne actuelle pour la chirurgie kératocône) avec un coût location journalier de 300€, soit un tarif de 100€/patient.

(3) Scénario 1 : Coût de location du laser = 100€/patient/intervention. Scénario 2 : Estimation avec une utilisation du laser pour 6 patients/jour, soit un coût de location du laser qui revient à 50€/patient/intervention.

D'après le tableau VIII ,

- Concernant le coût d'hospitalisation :

Le tarif national du GHM 02C11J « Autres interventions intraoculaires en dehors des affections sévères, en ambulatoire », correspondant au codage des séjours effectués en hospitalisation de jour par les patients bénéficiant d'une implantation d'AIC, est de 683,17€, hors coûts de structure (financier et immobilier). En ôtant de ce tarif les postes de coûts pour lesquels une valorisation a été possible à partir du micro-costing, nous obtenons un coût d'hospitalisation équivalent à 424,49€.

- Concernant le coût du personnel et des consommables :

L'utilisation du laser femtoseconde permet en moyenne d'économiser 105,71€/patient en coût de personnel, 9,48€/patient en coût de consommables (hors consommables du laser femtoseconde et hors AIC) et 164€/patient en coût d'AIC

- Concernant le coût de location du laser et l'achat de ses consommables :

Les coûts directement liés au laser femtoseconde sont élevés : 100€/patient pour le forfait de location (3 patients par jour avec un forfait de location à 300€/j) et 350€/patient pour les consommables.

- Concernant les coûts de suivi :

Correspondant à la variation du nombre de consultations de suivi et d'actes externes entre les deux groupes, le laser femtoseconde permet une économie de 5,44€/patient en moyenne pour les consultations et entraîne un surcoût de 44,53€/patient en moyenne pour les actes externes réalisés.

Le coût total moyen sur 3 mois de suivi est de 1445,54€/patient pour le groupe technique manuelle. Il est en moyenne de 1590,81€/patient lorsque le forfait du technicien est évalué à 100€/patient/intervention, scénario 1 et de 1540,81€/patient lorsque le forfait du technicien est évalué à 50€/patient/intervention, scénario 2. Le surcoût global lié au laser femtoseconde par rapport à la technique manuelle est donc de 145,27€/patient dans le scénario 1 et de 95,27€/patient dans le scénario 2.

Une analyse par bootstrap non paramétrique avec 2000 rééchantillonnages a permis d'obtenir l'intervalle de confiance pour la différence de coûts entre les deux techniques. Si l'utilisation du laser femtoseconde est plus coûteuse en moyenne, la différence de coût n'est pas statistiquement significative.

2.6.4. Analyse de seuil

Une analyse de seuil a été réalisée pour déterminer le tarif du technicien et le nombre de patients opérés par jour qui pourrait rendre l'utilisation du laser femtoseconde favorable en termes de coûts moyens. Deux types d'analyses ont été réalisés. La première analyse étudie le différentiel de coût global sur les 3 mois de suivi entre les deux techniques. Le nombre d'AIC utilisés étant plus élevé dans le groupe technique manuelle, ce qui peut représenter un biais, les résultats sont présentés en prenant en compte ou non le coût des AIC. La deuxième analyse étudie le différentiel de coût d'hospitalisation, c'est-à-dire le coût de la journée de chirurgie en hôpital de jour hors coûts de suivi sur 3 mois. Les résultats sont présentés en prenant en compte ou non le coût des AIC.

Quelle que soit l'analyse et même lorsque le coût de location du laser est considéré nul, l'utilisation du laser génère un surcoût (Figure 14 et 15).

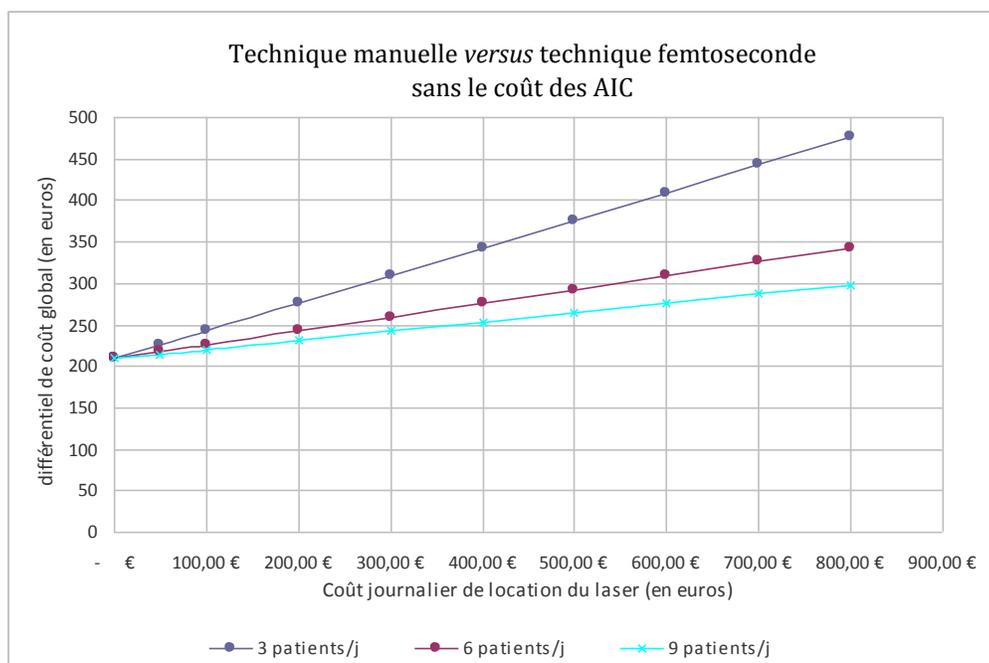
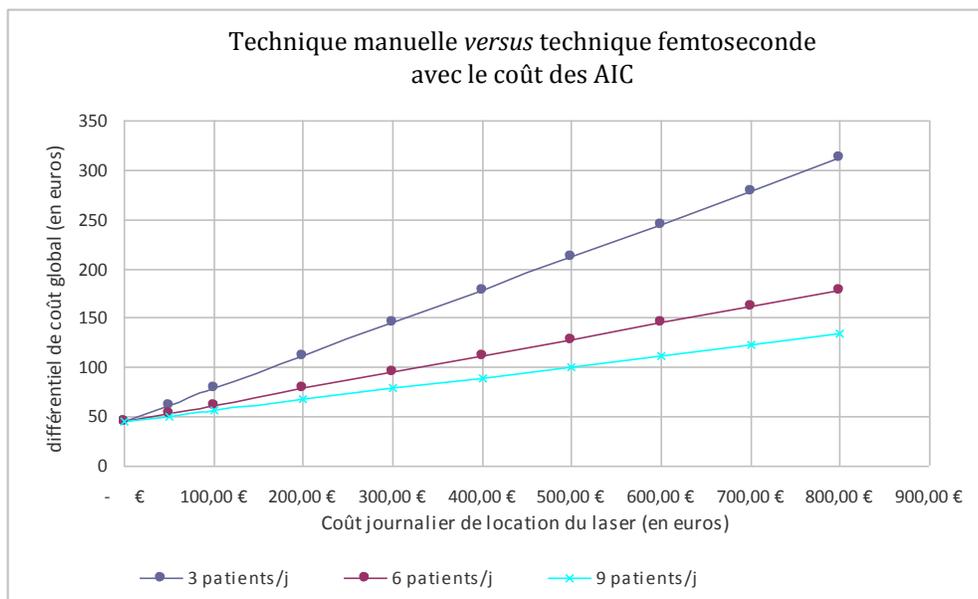


Figure 14 : Première analyse : différentiel de coût global sur les 3 mois de suivi

La première analyse (Figure 14) révèle les points suivants :

- L'utilisation du laser femtoseconde est toujours plus coûteuse sur 3 mois (avec ou sans le coût des AIC) que la technique manuelle ;
- Lorsque le coût de location est nul, le surcoût moyen lié à l'utilisation du laser femtoseconde est de 45,27€/patient en moyenne avec le coût des AIC et de 209,28€/patient en moyenne sans le coût des AIC.

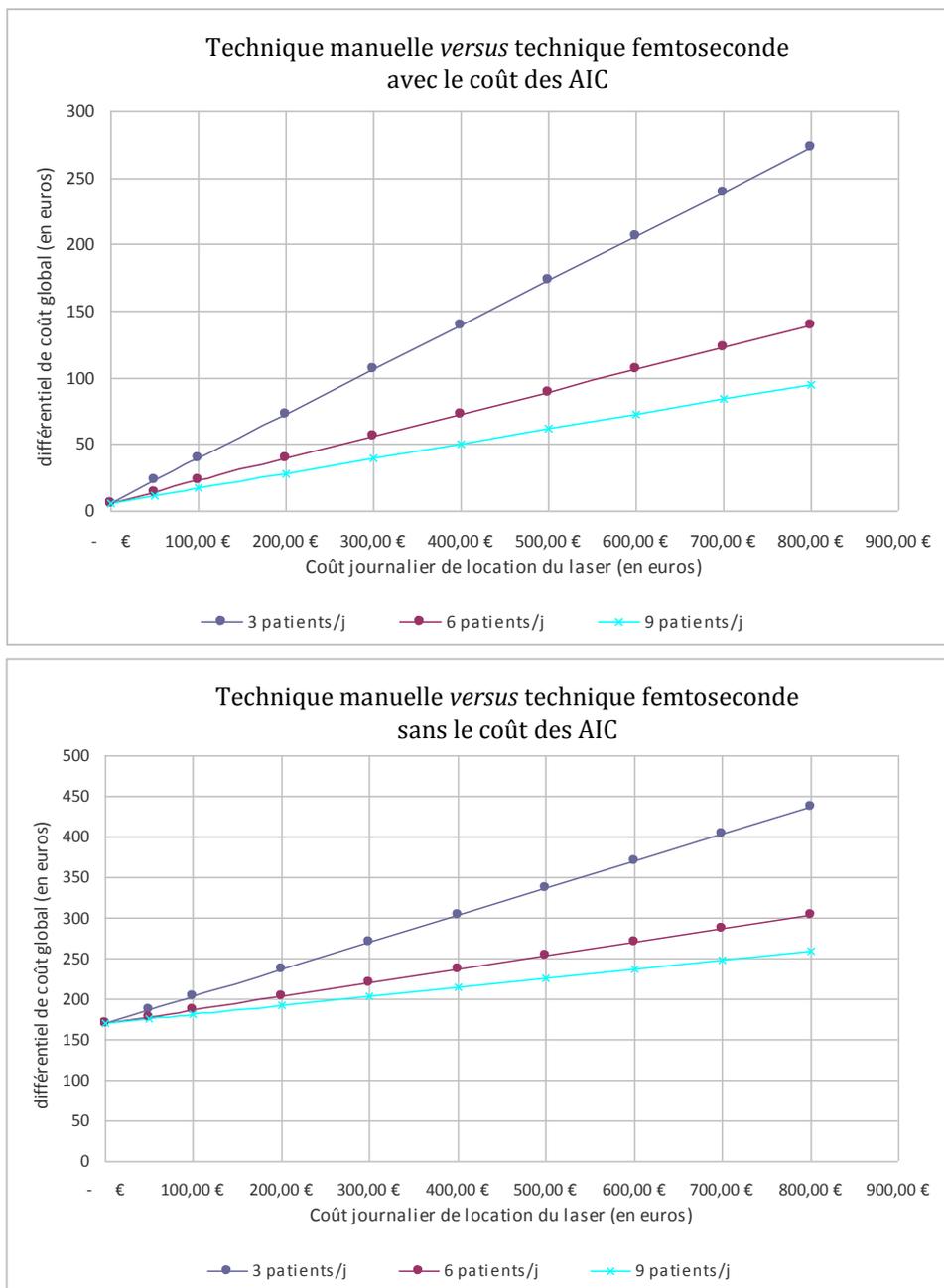


Figure 15 : Seconde analyse : différentiel de coût d'hospitalisation

La deuxième analyse (Figure 15) révèle les points suivants :

- L'utilisation du laser femtoseconde est toujours plus coûteuse en hospitalisation (avec ou sans le coût des AIC) que la technique manuelle ;
- Lorsque le coût de location est nul, le surcoût lié à l'utilisation du laser femtoseconde est de 6,19€/patient en moyenne avec le coût des AIC et de 170,19€/patient en moyenne sans le coût des AIC.

Ainsi, l'analyse de minimisation de coûts ne révèle pas de différence statistiquement significative de coûts entre les techniques conventionnelles et avec le laser.

L'efficacité à 1 an, le taux de complications et la précision de découpe définis dans les objectifs secondaires de l'étude n'étant pas disponibles au moment de l'analyse, n'ont pas été évalués dans le cadre de cette étude.

3. L'analyse d'impact budgétaire au CHU de Nantes

3.1 Contexte

L'évaluation médico-économique n'a pas mis en évidence de différence de coûts statistiquement significative entre les deux techniques, manuelle et femtoseconde. Afin d'évaluer l'incidence de l'utilisation du laser femtoseconde sur le budget de l'hôpital, une analyse d'impact budgétaire a été réalisée.

L'étude d'impact budgétaire prend en compte les applications thérapeutiques innovantes de greffes de cornées et de pose d'anneaux intra-cornéens. Elle envisage également l'utilisation du laser femtoseconde pour le déploiement d'une nouvelle activité de chirurgie réfractive (intervention de type LASIK). Cette activité permettrait potentiellement de dégager des bénéfices pour financer l'usage du laser femtoseconde et permettrait également d'augmenter la file active de patients dans un domaine hautement concurrentiel. Le risque de fuite des patients vers d'autres établissements est en effet important et dommageable pour le CHU malgré les moyens disponibles pour la mise en œuvre de cette pratique (c'est-à-dire présence de praticien hospitalier et mise à disposition d'une salle technique). L'utilisation du laser femtoseconde en chirurgie LASIK a permis d'atteindre un niveau de contrôle jusqu'alors inégalé et donc de diffuser largement cette technique [47].

La procédure de PKR est facturée par le CHU 450€ par œil contre 700 à 800€ dans les centres privés. En appliquant une politique tarifaire compétitive comparable, le CHU doit être en mesure de se positionner en termes de part de marché et ainsi développer son activité. Il faut souligner que le service est déjà très attractif (50% des patients proviennent d'autres départements) et que cette activité est en nette augmentation depuis 2007 (Tableau IX).

Tableau IX : Nombre d'interventions de chirurgie réfractive depuis 2007

	2007*	2008*	2009	2010	2011	2012	2013**
Forfait PKR	32	63	158	292	282	297	217
Forfait LASIK	0	0	16	48	93	72	45
TOTAL	32	63	174	340	375	369	262

** Activité faible en 2007 et 2008 suite à un problème avec le microkératome*

***Baisse en fin d'année 2013 pour cause d'absence d'un praticien*

L'utilisation du laser femtoseconde permettrait donc de développer les interventions de type LASIK en proposant une technique plus sûre et plus confortable pour les patients. Le laser femtoseconde permet notamment d'augmenter la précision de la découpe et une diminution des complications liée à la découpe [46]. Au niveau de l'activité thérapeutique (AIC et greffes de cornées), l'utilisation du laser renforcerait la place du service en tant que centre compétent dans le traitement des pathologies rares comme le kératocône.

3.2 L'activité prévisionnelle

Dans l'optique d'une location du laser femtoseconde, le service d'ophtalmologie envisage une organisation trimestrielle. Le premier et le deuxième mois, le laser serait dédié respectivement une journée à l'utilisation au bloc opératoire pour la pose d'AIC et les greffes de cornées et une demi-journée en salle technique pour la chirurgie réfractive chaque mois. Le troisième mois, le laser serait utilisé une journée en salle technique pour la chirurgie réfractive. Chaque journée de bloc opératoire destinée à la pose d'AIC et greffes permettrait de traiter jusqu'à cinq patients. La demi-journée de chirurgie réfractive permettrait de traiter un maximum de dix yeux.

Concernant les greffes de cornées et la pose d'AIC, huit journées de blocs seraient prévues, soit un total annuel de 40 patients ou 5 patients par journée. Cela représenterait 20 patients supplémentaires par rapport aux 20 réalisés en 2013.

Concernant la chirurgie réfractive, le laser serait présent pour un total de 8 journées à l'année. Sachant qu'un maximum de 20 yeux peut être traité par jour, cela constituerait un total annuel de 160 yeux ou interventions supplémentaires.

3.2 Les recettes prévisionnelles

3.3.1 Les recettes prévisionnelles pour les greffes de cornées et la pose d'AIC

Tableau X : Recettes prévisionnelles en greffe de cornée et pose d'AIC

Nb de séjours	Code GHM	Tarifs	Recettes
10	02C11J Autres interventions intraoculaires en dehors des affections sévères en ambulatoire	1 178,91 €	11 789,10 €
10	02C09J Allogreffes de cornée, en ambulatoire	2 833,75 €	28 337,50 €
TOTAL		40 126,60 €	

En multipliant le tarif du GHS par le nombre de séjours, le montant des recettes obtenu s'élève à 40 126,60€ (Tableau X).

3.3.2 Les recettes prévisionnelles en chirurgie réfractive

Ces interventions dites « de confort » ne sont pas remboursées par l'assurance maladie. Le CHU est donc libre de fixer les tarifs qu'il souhaite. Avec la location du laser femtoseconde, le service d'ophtalmologie estime qu'un tarif de 850€/œil est parfaitement acceptable. A titre indicatif, la clinique Sourdille facture ces prestations 1500€ l'œil.

Tableau XI : Recettes prévisionnelles en chirurgie réfractive

Activité	Tarif	Recettes
160	850,00 €	136 000,00 €

En multipliant le tarif d'une intervention par le nombre d'interventions prévues, le montant des recettes prévu est de 136 000€ (Tableau XI).

3.3 Les charges prévisionnelles

3.3.1 Les charges prévisionnelles pour la greffe de cornée et l'implantation d'AIC

Les charges prévisionnelles pour les greffes de cornées et l'implantation d'AIC sont présentées dans le Tableau XII.

Tableau XII : Charges prévisionnelles greffes de cornée, poses d'AIC pour 20 séjours

Nature	Coût unitaire	Charge
Kit à usage unique femtoseconde (1 œil)	350,00 €	7 000,00 €
Prestation technique (5 yeux ou 1 journée)	700,00 €	2 800,00 €
Consommables liés aux interventions de pose d'AIC au bloc	15,00 €	150,00 €
Consommables liés aux interventions de greffes au bloc	177,00 €	1 770,00 €
AIC	366,93 €	5 503,95 €
Charges logistiques liées aux séjours (restauration/blanchisserie)	14,89 €	297,80 €
TOTAL		17 521,75 €

3.3.2 Les charges prévisionnelles en chirurgie réfractive

Les charges prévisionnelles en chirurgie réfractive sont présentées dans Tableau XIII.

Tableau XIII : Charges prévisionnelles en chirurgie réfractive pour 160 interventions

Ressources	Type de charges	Coût unitaire	Charges
80	Kit à usage unique (2 yeux)	300,00 €	24 000,00 €
120	Prestation technique (10 yeux)	1 500,00 €	18 000,00 €
40	Prestation technique tarif réduit (œil)	130,00 €	5 200,00 €
160	Consommables à usage unique	30,00 €	4 800,00 €
TOTAL			52 000,00 €

3.4 Impact budgétaire

3.4.1 AIC et greffes de cornées lamellaires antérieures

Les recettes prévisionnelles supplémentaires, dégagées par la pose d'anneaux intracornéens et les greffes de cornées lamellaires antérieures sont de 40 126,60 € sur un an. Les charges prévisionnelles supplémentaires, engendrées par la pose d'anneaux intracornéens et les greffes de cornées lamellaires antérieures sont de 17521,75 € sur un an. Au total, l'activité de greffe de cornée et de pose d'anneaux intracornéens entrainerait un bénéfice de 22604,85€.

3.4.2 Chirurgie réfractive LASIK

Les recettes prévisionnelles supplémentaires dégagées par la chirurgie réfractive au LASIK sont de 136000€ sur un an. Les charges prévisionnelles supplémentaires dues à la chirurgie réfractive au LASIK sont de 52000€ sur un an. Au total, l'activité de chirurgie réfractive, LASIK permettrait de dégager un bénéfice de 84 000€ sur un an.

3.5 Résultat global

L'utilisation du laser femtoseconde pour les activités de chirurgie réfractive, de pose d'anneaux intracornéens et de greffes lamellaires antérieures permettrait de dégager un bénéfice d'environ 106 600€ sur un an, ce qui revient à une marge nette de 56%.

V. Discussion

1. Forces et faiblesses de l'étude médico-économique

L'étude médico-économique au CHU de Nantes est la première en France à étudier l'efficacité intracornéens.

L'analyse a confirmé l'isoefficacité de la technique femtoseconde et de la technique manuelle, comme prévu par les études cliniques déjà publiées (Annexe II).

L'analyse de minimisation de coût a révélé les points suivants :

- Les durées d'intervention, de chirurgie et en salle de surveillance post-interventionnelle se sont révélées significativement inférieures *versus* la technique manuelle ;
- Les coûts d'hospitalisation, de personnel et de consommables (hors AIC et pack laser) se sont révélés plus faibles et comparables aux coûts moyens du GHS tel qu'il est valorisé actuellement. Le coût moyen d'hospitalisation pour les patients du groupe laser femtoseconde est plus faible car chaque patient n'a été hospitalisé qu'une seule fois sur les 3 mois alors que dans le groupe technique manuelle, un patient a subi une réintervention pour échec de chirurgie, ce qui a donc nécessité de compter 2 journées pour ce patient. En termes de coût de personnel, l'économie dégagée par la technique femtoseconde est liée à l'allègement des ressources anesthésiques nécessaires. En termes de ressources consommables, l'économie dégagée par la technique femtoseconde est liée au fait qu'une proportion supérieure d'AIC a été implantée aux patients du groupe technique manuelle ;
- Le surcoût global lié à l'utilisation du laser femtoseconde s'est révélé non statistiquement significatif *versus* la technique manuelle.

Cependant, l'étude comporte un certain nombre de biais. Premièrement, des échantillons de très faible taille ont été utilisés pour comparer les deux procédures ce qui diminue la puissance statistique de l'étude et peut expliquer en majeure partie les résultats non statistiquement significatifs. Deuxièmement, certaines données relatives à la durée de l'intervention et SSPI dans l'un des bras étaient manquantes et ont été remplacées par la

moyenne des données récoltées. Troisièmement, les patients des groupes traités par technique manuelle et par technique femtoseconde n'ont pas été suivis sur la même période. Les patients du groupe technique manuelle ont été suivis entre février et octobre 2012. Les patients du groupe technique femtoseconde ont été suivis entre novembre 2012 et mai 2013. Quatrièmement, l'horizon temporel court ne permet pas d'appréhender les effets à long terme de la stratégie thérapeutique. Pour finir, cette étude a été réalisée au début de la mise en place de la technique femtoseconde et par conséquent, certains résultats obtenus pourraient différer si l'étude avait été réalisée un an après cette mise en place. En effet, la courbe d'apprentissage des chirurgiens, inhérente à toute technologie médicale innovante, fait partie des biais de l'étude.

2. Forces et faiblesses de l'étude d'impact budgétaire

L'étude d'impact budgétaire de l'utilisation du laser dans les indications de greffes, de pose d'anneaux intracornéens et en chirurgie réfractive prévoit un bénéfice annuel d'environ 106 600€/an. L'introduction du laser entraînera peu de charges supplémentaires par rapport aux bénéfices supplémentaires dégagés. La technique LASIK réalisée avec laser femtoseconde, dont la supériorité clinique est bien établie dans la littérature [46,47], permettrait de dégager un bénéfice supérieur à celui des techniques de greffe et d'anneaux intracornéens.

Cependant dans cette étude, l'activité prévisionnelle concernant l'indication du femtoLASIK est élevée et probablement supérieure à l'activité réelle. De plus, les variations de charges relatives aux ressources consommées entre les deux techniques ont été valorisées uniquement à partir du GHS et du tarif de mise à disposition du laser, et non pas à partir d'un micro-costing. Pour finir, les variations de charges de personnel entre les deux techniques n'ont pas été prises en compte. Ces variations étant considérées comme négligeables par rapport au bénéfice total dégagé.

3. Perspectives

En termes de perspective à court terme l'analyse d'impact budgétaire a permis de valider la pérennisation de la mise à disposition du laser femtoseconde au CHU de Nantes.

Avec le recul d'aujourd'hui, il serait intéressant d'envisager une étude médico-économique sur une population de plus grande taille avec une période d'étude plus longue. De plus, l'étude dans la totalité des indications réalisées au CHU permettrait d'évaluer l'efficacité globale de la technique femtoseconde.

Cette stratégie d'évaluation et d'investissement dans une technologie médicale innovante permettant de réaliser de la chirurgie en ambulatoire est mise en œuvre dans d'autres établissements français. C'est notamment le cas de la photovaporisation sélective, technique innovante destinée à traiter certaines formes d'hypertrophie bénigne de la prostate.

En termes de perspective à long terme, la création d'un acte pour les indications respectives concernées par l'utilisation du laser femtoseconde est à évaluer.

Conclusion

La cornée est une structure fine, fragile et vulnérable. Son épaisseur moyenne de 500 microns au centre, atteste des difficultés d'obtenir une précision extrême lors des interventions manuelles conventionnelles.

Ceci souligne l'intérêt du laser femtoseconde automatisant les procédures de découpe de la cornée dans la chirurgie réfractive et les procédures de greffes et de pose d'AIC. Ceci n'a été que peu étudié du point de vue clinique et économique jusqu'à présent.

Malgré les biais qu'elle comporte, l'étude médico-économique comparant la technique femtoseconde à la technique manuelle dans la pose d'anneaux intracornéens sur un horizon temporel de 3 mois confirme une isoefficacité des techniques et un surcoût lié au laser femtoseconde non statistiquement significatif

L'analyse d'impact budgétaire de l'utilisation du laser femtoseconde dans les indications de chirurgie réfractive, de kératoplasties endothéliales et lamellaires, ainsi que dans la pose d'anneaux intracornéens, a révélé un bénéfice important et a permis de pérenniser l'utilisation du laser femtoseconde au CHU de Nantes.

Souhaitons que dans un avenir proche les améliorations technologiques et l'élargissement des indications du femtoseconde puissent diminuer son coût et en faire une technique de référence.

Bibliographie

1. Agnès Cudennec et al. *Parcours du dispositif médical*. 2013:36
2. Martelli N, Brink H van den, Denies F, et al. Hospital-based health technology assessment in France: how to proceed to evaluate innovative medical devices?. *Ann. Pharm. françaises* 2014 ; 72 : 3-14.
3. Martine G, Frédérique D, Claude D, et al. Scientific Evaluation and Pricing of Medical Devices and Associated Procedures in France. *Thérapie* 2013 ; 68 : 201-208.
4. Lewiner J, Pape J Le. *Le dispositif médical innovant*. 2012 : 18
5. <http://www.sante.gouv.fr/programme-de-recherche-medico-economique-prme-ex-pstic-appel-a-projet.html>
6. <http://www.t2a-conseil.com/blog/les-tarifs-des-ghs-2014-en-excel-les-nouveaux-ghs-et-les-ghs-supprimees>
7. Quentin F et al. rapport d'évaluation: *Choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements*. 2013 : 58
8. Fouteau E et al. rapport d'évaluation : *Prothèses de hanche*. 2014 :145
9. <http://www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-de-l-innovation-par-la-dgcs-de-la-recherche-clinique-a-la-diffusion-aux-patients.html>
10. Harousseau J-L et al. avis n° 2012 . 0048 / AC / SED du 12 décembre 2012 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la prise en charge temporaire et dérogatoire de la prothèse épirétinienne ARGUS II et des actes inhérents à son implantation par la mise en œuvre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale. 2012 ; 33 : 2-4.
11. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=4E79385DE7F8CF035D7F237939B1A275.tpdjo11v_2?cidTexte=JORFTEXT000028927989&categorieLien=id
12. Annick Morel et al I. *Evolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux*. 2010 : 58
13. Ministère des affaires sociales et de la santé. Décret no 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. 2012 ;
14. Catherine Rumeau-Pichon et al. *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. 2011 :1-83
15. Claude Le Pen et al. *Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire*. 2008 : 1-24
16. Kobelt G. *Health Economics : An Introduction to Economic Evaluation Third Edition*. 2013 :1-108
17. Sullivan SD, Mauskopf J a, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 2014 ; 17 : 5-14.
18. Desmettre T, Mordon S, Quentel G. Lasers en ophtalmologie : principes et applications cliniques. *EMC* 2012 ; 1-18.
19. Song et al. Perspective: Femtosecond laser in ophtalmology. *Am. J. Ophtalmol.* 2009 ;147, 2, 189-197.
20. Cochener B et al. correction intrastromale au laser femtosconde. *Rapport de la SFO 2012, presbytie*.

21. Assouline M et al. Comparaison des lasers femtoseconde. *Prat. en Ophtalmol.* 2012 ; 6, 51, 57-61.
22. <http://soleil.petit-pied.net/dissection%20de%20l%27oeil.html> .
23. B SH et B. *Physiologie oculaire.* Paris: Masson. 1973
24. Raynaud C et al. Anatomie de la cornée. *Encyclopédie médico-chirurgicale.* 1996 : 21-003-A-10 p1.
25. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol* 1998 ; 42:297-319 .
26. Kennedy RH, Bourne WM DJ. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986 ;15;101(3):267-73 .
27. Arné L. Kératocône Keratoconus. *EMC-Ophtalmologie* 2005 ; 2 : 252-263.
28. Al KJ et. Live epikeratophalia for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surgery,* 1998 ;24(4): 456-63.
29. Martin E. Apport du laser femtoseconde dans la réalisation des kératoplasties lamellaires antérieures profondes et endothéliales postérieures: résultats préliminaires comparatifs 2014.
30. Vabres B, Bosnjakowski M, Bekri L, *et al.* Résultats de la kératoplastie lamellaire profonde pré-descemetique dans la prise en charge du kératocône chirurgical , en comparaison avec la kératoplastie transfixiante. *J. Fr. Ophtalmol.* 2012 ; 29 : 361-371.
31. Rebenitsch RL, Kymes SM, Walline JJ, *et al.* The lifetime economic burden of keratoconus: a decision analysis using a markov model. *Am. J. Ophthalmol.* 2011 ; 151 : 768-773.
32. Joseph Colin et al. Correcting keratoconus with intrastromal rings . *J. Refract. Surg.* 2000 ; 26 : 1117-1122.
33. Lai M.M et al. Optical coherence tomography to assess intrastromal corneal ring segment depth in keratoconic eyes. *J. Refract. Surg.* 2006 ; 32 : 1860-1865.
34. Ruckhofer J et al. One year results of European multicenter study of intrastromal corneal ring segments. Part 2: complications, visual symptoms and patient satisfaction, the multicenter european corneal correction assessment study group. *J. Cataract Refract. Surg.* 2001 ; 27 : 287-296.
35. Hofling-Lima A.L et al. Corneal infections after implantation of intracorneal ring segments. *Cornea* 2004 ; 23 : 547-549.
36. Donald J.E et Deitz D.J. et al Mac. Removal of intacs with a fractured positioning hole . *J. Refract. Surg.* 2003 ; 19 : 94-103.
37. Piñero DP, Alio JL, Kady B El, *et al.* Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1675-87.
38. Kouassi F-X, Buestel C, Raman B, *et al.* Comparison of the depth predictability of intra corneal ring segment implantation by mechanical versus femtosecond laser-assisted techniques using optical coherence tomography (OCT Visante). *J. Fr. Ophtalmol.* 2012 ; 35 : 94-9.
39. Al R-TI et. First clinical results with the femtosecond neodymium-glass in refractive surgery . *J. Refract. Surg.* 2003 ; 19 : 94-103.

40. Al EA. et. Intacs insertion with the femtosecond laser for the management of keratoconus: one year results. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006 ; 32 : 2039–42.
41. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, *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 : 54–7.
42. Durand L et al. *Complications de la chirurgie du segment antérieur* . 1990 :
43. Hoffart L, Proust H, Matonti F, *et al.* Kératoplastie lamellaire antérieure assistée par laser femtoseconde. *J. Français d’Ophtalmologie*, 2012 ; 31 : 921–935.
44. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P. Femtosecond Laser and Big-Bubble Deep Anterior Lamellar Keratoplasty : A New Chance. *J. Ophthalmol.* 2012 ; 2012: 4.
45. Fontana et al. Clinical outcomes after deep lamellar keratoplasty using the big bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007 ;143(1):117-124.
46. A Saad et al. complications en LASIK:étiologie, prise en charge et prévention. *EMC Ophtalmol.* 2010 ; 21-206-A-3 .
47. D Touboul. Principes physiques, indications et perspectives du laser femtoseconde. *EMC Ophtalmol.* 2011 ;21-206-A-31.
48. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, *et al.* One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 775–9.
49. Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, *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 : 575–584.
50. Petavy Blanc a. S, Khuc T, Alfonsi N, *et al.* 316 Anneaux intracornéens dans le kératocône implantés par laser femtoseconde. *J. Fr. Ophtalmol.* 2009 ; 32 : 1S104.

Annexes

ANNEXE 1 : Synthèse des recommandations méthodologiques de la HAS

Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS

Analyse de référence HAS

Tableau 2. Résumé de l'analyse de référence		
L'analyse de référence distingue les références « à respecter », auxquelles l'auteur de l'évaluation doit s'astreindre, et les références « à privilégier » qui autorisent le recours à une méthode différente dès lors qu'elle est clairement justifiée.		
	Analyse de référence	Statut
La méthode d'évaluation économique	Analyse coût-utilité ou coût-efficacité en fonction de la nature des effets des interventions sur la santé	Référence à respecter
	<ul style="list-style-type: none"> - Si la qualité de vie est une conséquence importante, l'ACU est privilégiée. - Si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante, l'ACE est privilégiée. 	Références à privilégier
La perspective	Perspective collective	Référence à respecter
<ul style="list-style-type: none"> - Sur les coûts - Sur les résultats 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous financeurs - Population dont la santé est affectée (identification et mesure) et population générale (scores de préférence) 	
La population d'analyse	Ensemble des individus concernés directement ou de manière induite	Référence à privilégier
Les interventions à comparer	<p>Toutes les interventions en concurrence avec l'intervention étudiée sont identifiées.</p> <p>La sélection des interventions comparées est de la responsabilité de l'auteur, qui argumente son choix.</p>	Référence à respecter
L'horizon temporel	Horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus	Référence à respecter
L'actualisation	<p>L'actualisation adopte le taux d'actualisation public fixé à 4 % au moment de l'édition de ce guide et considère que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps.</p> <p>Le taux d'actualisation décroît après 30 ans jusqu'à 2%.</p>	Référence à respecter
Synthèse des données	- Basée sur une revue systématique et critique des études cliniques et économiques	Référence à respecter
	- Tous types d'études, sous réserve de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques	Référence à respecter
	- Données françaises	Référence à privilégier
Critère de résultat	- Le QALY dans les ACU	Référence à respecter
	- La durée de vie dans les ACE	Référence à privilégier
Critère de coût	Coûts de production	Référence à respecter
Conclusion de l'évaluation	- Calcul d'un ratio différentiel coût-résultat sur les interventions non dominées	Référence à respecter
	- Analyse des transferts de dépenses entre financeurs	Référence à privilégier
Analyse critique de l'évaluation	- Analyse de la variabilité et de l'incertitude, quelle qu'en soit la source	Référence à respecter
	- Discussion des conclusions et des limites de l'évaluation	Référence à respecter

ANNEXE 2 : Tableau résumant les principales études cliniques de l'implantation d'anneaux intracornéens par laser femtoseconde

Type d'étude	Nombre d'Yeux	Type d'AIC	Résultats	Références
Etude prospective, non comparative, interventionnelle	10 yeux Suivi 10.6 mois	Anneaux Intacs	Pas de complications intraopératoires. Les résultats post-opératoires : réduction de l'astigmatisme et de la correction sphérique et une augmentation de la régularité de la topographie et augmentation de AV non corrigée.	[32]
Etude prospective comparative	16 yeux Suivi nd	Anneaux Intacs	Résultats réfractifs de la méthode FemtoSeconde, FS similaire à la méthode conventionnelle avec une durée d'intervention réduite.	[39]
Etude rétrospective non comparative	118 yeux Suivi 12 mois	Anneaux Intacs	Résultats réfractifs de la méthode FS comparable à la méthode mécanique.	[40]
Etude prospective, comparative	38 yeux 25 manuels 13 FS Suivi 6 mois	Anneaux Intacs	L'analyse par OCT de la profondeur de découpe ne met pas en évidence de différence significative entre les techniques manuelles et FS.	[33]
Etude rétrospective non comparative	50 yeux Suivi 12 mois	Anneaux Keraring	Il y a une diminution des complications per et post- opératoires pour la procédure au laser FS	[57]
Etude rétrospective cas témoin	146 yeux 63 manuels 83 FS Suivi 10+/- 8,20 mois	Anneaux Intacs et Anneaux Keraring	L'implantation d'Anneaux IntraCornéens , AIC par technique manuelle et FS donne des résultats réfractifs visuels similaires. La correction de l'aberrométrie est plus limitée par technique manuelle.	[37]
Etude prospective comparative	76 yeux 31 manuels 45 FS Suivi 1 mois	Anneaux intacs	Les anneaux intracornéens, AIC sont implantés moins profondément que prévu, quelle que soit la méthode, manuelle ou femtoseconde, FS. Différence de profondeur d'implantation non significative	[38]
Etude multicentrique, rétrospective, non randomisée, non comparative	611 yeux, 147 manuels 464 FS Suivi 6 mois	Anneaux Intacs et Anneaux Keraring	L'implantation des AIC donne de meilleurs résultats chez les patients ayant des formes sévères de kératocône.	[49]
Etude prospective, non comparative	80 yeux Suivi 6 mois	Anneaux Intacs	L'implantation par laser intralase FS 60khz dans le kératocône s'est révélée être une technique sûre et efficace	[50]

Vu, le Président du jury,
(Signature)

Gaëli GRIMANDI

Vu, le Directeur de thèse,
(Signature)

Johann CLOUET

Vu, le Directeur de l'UFR,
(Signature)

Nom - Prénoms : Morichau-Beauchant Marine

Titre de la thèse : L'évaluation des dispositifs médicaux innovants en milieu hospitalier : l'exemple du laser femtoseconde.

Résumé de la thèse :

Le kératocône est une pathologie relativement fréquente, évolutive qui touche les adolescents et les jeunes adultes, constituant un véritable enjeu de santé publique. Les stratégies thérapeutiques sont différentes selon le stade évolutif de la pathologie. Elles comprennent notamment la pose d'anneaux intracornéens et la greffe de cornée. Ces techniques évoluent constamment vers un objectif de moindre invasivité. L'automatisation de ces techniques par laser femtoseconde est une stratégie innovante, qui apparaît comme une alternative particulièrement avantageuse face aux techniques de chirurgie conventionnelles manuelles mais plus onéreuse que ces dernières. En effet, le laser femtoseconde permet une chirurgie ambulatoire (AIC), et laisse envisager une réduction de la durée au bloc opératoire et en salle de réveil, une diminution des complications per et post opératoire. L'introduction de cette stratégie innovante dans les établissements de santé doit s'accompagner d'études économiques afin d'évaluer l'efficacité et les possibilités de financement de l'innovation.

Suite à l'introduction du laser femtoseconde au CHU de Nantes, financé dans le cadre d'un budget innovation accordé par la COMEDIMS, une étude médico-économique prospective a été menée sur 15 patients, avec un horizon temporel de 3 mois afin de comparer l'efficacité et le coût d'utilisation du laser femtoseconde par rapport à la technique manuelle de référence de pose d'anneaux intracornéens. Une analyse d'impact envisageant l'utilisation du laser dans les indications de pose d'anneaux intracornéens, de greffe de cornée ainsi que dans la réalisation de LASIK a également été réalisée.

L'étude médico-économique confirme l'iso-efficacité des techniques manuelle et innovante dans la pose d'anneaux intracornéens. Le surcoût lié à l'utilisation du laser femtoseconde serait presque compensé par la possibilité de réaliser l'acte en chirurgie ambulatoire, la diminution du temps opératoire et la réduction des coûts anesthésiques.

Outre les économies déjà citées, l'analyse d'impact budgétaire montre que le financement du laser femtoseconde au CHU de Nantes peut être optimisé grâce aux recettes générées par l'utilisation de ce laser dans une autre indication qui est la chirurgie réfractive.

MOTS CLÉS : LASER FEMTOSECONDE, KERATOCONE, ANNEAUX INTRACORNEENS, GREFFES DE CORNEE, COUTS

JURY

PRÉSIDENT : Pr Gaël Grimandi, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

ASSESEURS: Dr Johann Clouet, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, CHU de Nantes,
Dr Isabelle Orignac, Praticien Hospitalier en Ophtalmologie CHU de Nantes,
Dr Valéry Pierre Riche, Pharmacien, CHU de Nantes
