

Université de Montréal

Coût de la transplantation de cornée pour la Régie de l'assurance maladie du Québec

par

Jean-Pascal F.Roussy

Médicament et santé des populations

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences pharmaceutiques
option médicament et santé des populations

mars 2006

© Jean-Pascal F.Roussy, 2006



Q1
705
U58
2006
V014



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Coût de la transplantation de cornée pour la Régie de l'assurance maladie du Québec

présenté par :

Jean-Pascal F.Roussy

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Sylvie Perreault, président-rapporteur

Dr. Jean Lachaine, directeur de recherche

Annie Lavoie, membre du jury

Résumé

L'évaluation économique des services de santé a intéressé plusieurs chercheurs ces dernières années. Dans le domaine de l'ophtalmologie, aucune étude économique n'a été réalisée sur la transplantation de cornée, bien qu'il s'agisse du type de greffe le plus pratiqué au Canada et aux États-Unis. Ce projet tente donc de quantifier l'utilisation des ressources associées à la transplantation de cornée. La banque de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) a été utilisée comme source d'information. Les coûts identifiés sont ceux des interventions, des visites médicales et des médicaments. Le coût total par patient, pour un suivi postopératoire de trois ans, est de 1234\$. Plus de 50% de ce coût survient au moment de l'intervention et correspond aux honoraires versés pour la greffe et l'anesthésie. Le coût des médicaments et des visites médicales de suivi représentent respectivement 27% et 22% du coût total. Le nombre de patients greffés chaque année au Québec est estimé à 330. Il en résulte un coût annuel assumé par la RAMQ de 370 000\$. Considérant que les dépenses annuelles de la régie se chiffrent à plus de cinq milliards de dollars, il semble que l'impact économique de la transplantation de cornée soit relativement faible. Enfin, il est possible que cet impact se traduise davantage en termes de coûts pour le patient (perte de productivité) ou bien en coûts hospitaliers. D'autres études devront explorer ces coûts.

Mots-clés : transplantation de cornée, coûts, évaluation économique, banque de données administratives, impact économique

Abstract

The economic evaluation of health care services has been the point of interest of many searchers for many years. In ophthalmology, no economic study has been done on corneal transplantation, although it is the type of graft most performed in Canada and the United States. This project quantifies health care resources consumed by patients who received corneal transplantations. These resources has been gathered in the administrative database of the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ). Costs identified are those for interventions, medical visits and medication. The total cost per patient, for a three years post-operative follow-up period, is \$1,234. More than 50% of this cost occurs at the time of the intervention and represents professional fees for graft and anesthesia. The cost for medication and medical visits represent respectively 27% and 22% of total cost per patient. The number of corneal graft performed each year in the province of Quebec is estimated at 330. The annual cost assumed by RAMQ for this procedure is \$370,000. Considering the over five billion dollars expenses for medical and pharmaceutical services assumed by RAMQ every year, the economic burden of corneal transplantation seems to be relatively low. In fact, it is strongly possible that the real economic burden of corneal graft shows itself more in term of patient costs (e.g., loss of productivity) or hospital costs. These costs should be evaluated in future research.

Keywords : Corneal transplantation, costs, economic evaluation, administrative database, economic burden

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	x
Listes des sigles et des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiii
Chapitre 1 : L'économie de la santé.....	2
1.1 Généralités.....	2
1.2 L'évaluation économique.....	3
1.2.1 Types d'évaluations économiques.....	4
1.2.1.1 Études de coûts.....	5
1.3 Les différents coûts.....	6
1.4 Les perspectives.....	8
1.5 Les banque de données administratives.....	10
1.5.1 Banque de données de la RAMQ.....	14
1.5.1.1 Description.....	14
1.5.1.2 Validité de l'information sur les services pharmaceutiques.....	17
1.5.1.3 Validité des codes d'actes et des codes diagnostiques.....	18
1.5.1.4 Forces et limites.....	19
1.6 Exemples d'études économiques réalisées en ophtalmologie.....	21
Chapitre 2 : Aspects cliniques de la transplantation de cornée.....	24
2.1 Introduction.....	24
2.2 Indications et caractéristiques des patients recevant la greffe de cornée.....	33
2.3 Survie de la greffe de cornée.....	36
2.3.1 Causes d'échec de la greffe.....	37
2.3.2 Facteurs de risque influençant l'échec de la greffe.....	38

2.4	Gestion pharmacologique de la greffe de cornée	40
2.4.1	Prévention et traitement des infections bactériennes	40
2.4.2	Prévention de la kératite à herpès simplex	41
2.4.3	Utilisation des immunosuppresseurs	42
2.4.4	Traitement de l'œdème cornéen.....	43
2.4.5	Pratiques cliniques.....	43
2.5	Autres complications postopératoires	47
2.5.1	Glaucome.....	47
2.5.2	Endophtalmie.....	49
Chapitre 3 : Aspects économiques de la transplantation de cornée.....		50
Chapitre 4 : Objectifs du projet de recherche.....		52
Chapitre 5 : Méthodologie		53
5.1	Devis de l'étude et perspective.....	53
5.2	Source d'information.....	53
5.3	Sélection des sujets	53
5.4	Description des sujets.....	55
5.4.1	Prévalence préopératoire de glaucome.....	56
5.5	Identification des ressources et des coûts.....	58
5.5.1	Interventions médicales.....	58
5.5.2	Visites médicales.....	58
5.5.3	Services pharmaceutiques.....	59
5.5.4	Complications.....	64
5.5.5	Statistiques.....	66
Chapitre 6 : Résultats		67
6.1	Sujets inclus à l'étude	67
6.2	Nombre de patients greffés annuellement au Québec.....	68

6.3	Description de la cohorte.....	68
6.4	Ressources et coûts	71
6.4.1	Interventions médicales.....	71
6.4.2	Visites médicales.....	72
6.4.3	Médicaments... ..	73
6.4.4	Complications.....	76
6.5	Distribution des coûts.....	77
Chapitre 7 : Discussion.....		78
7.1	Revue et critique des résultats obtenus.....	78
7.1.1	Caractéristiques de la cohorte.....	78
7.1.2	Élément de coûts.....	79
7.1.3	Impact économique de la greffe de cornée pour la RAMQ.....	83
7.2	Validité et portée des résultats.....	84
Chapitre 8 : Manuscrit		86
Abstract.....		88
Introduction.....		89
Patients and Methods.....		91
Results.....		95
Discussion.....		98
Conclusion		102
Conclusion		114
Bibliographie.....		116

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau I.	Champs d'études de l'économie de la santé.....	2
Tableau II.	Types d'évaluations économiques	5
Tableau III.	Exemples de coûts considérés dans deux études économiques en ophtalmologie.....	7
Tableau IV.	Énumération des renseignements contenus dans les fichiers des services pharmaceutiques et médicaux fournies par la RAMQ.....	16
Tableau V.	Analyses coût-utilité d'interventions en ophtalmologie.....	22

Chapitre 2

Tableau I.	Statistiques de certaines banques d'yeux canadiennes	27
Tableau II.	Résultats du rapport 2004 de l'Institut Fraser.....	29
Tableau III.	Critères d'établissement de l'ordre de priorité des greffes de cornée en Colombie-Britannique	32
Tableau IV.	Principales indications pour la greffe de cornée selon différentes cohortes	34
Tableau V.	Âge et genre selon l'indication pour la greffe de cornée.....	35
Tableau VI.	Taux de survie de la greffe de cornée à différents temps de suivi postopératoire et selon différentes cohortes.....	36
Tableau VII.	Facteurs de risque influant les diverses causes d'échec d'une greffe initiale	39
Tableau VIII.	Gestion pharmacologique des greffes de cornée par les membres du <i>Bowman club</i>	44
Tableau IX.	Gestion pharmacologique des greffes de cornée par des ophtalmologistes australiens	46

Chapitre 5

Tableau I.	Codes d'actes associés à la greffe de cornée.....	53
Tableau II.	Codes diagnostiques pour le glaucome	57
Tableau III.	Médicaments pour le glaucome couverts par la RAMQ.....	57
Tableau IV.	Anti-infectieux ophtalmiques couverts par la RAMQ.....	59
Tableau V.	Anti-inflammatoires couverts par la RAMQ	60
Tableau VI.	Autres médicaments couverts par la RAMQ.....	62
Tableau VII.	Sélection des médicaments dans le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ.....	63
Tableau VIII.	Détection de l'endophtalmie dans le fichier des services médicaux de la RAMQ	65

Chapitre 6

Tableau I.	Description de la cohorte	68
Tableau II.	Régions administratives d'appartenance des sujets	70
Tableau III.	Interventions et visites médicales.....	71
Tableau IV.	Actes concomitants effectués au moment de la greffe de cornée par l'ophtalmologiste opérant	72
Tableau V.	Médicaments	74
Tableau VI.	Description des médicaments	75
Tableau VII.	Complications	76

Chapitre 8

Table I.	Cohort description.....	105
Table II.	Administrative regions, province of Quebec	106
Table III.	Interventions and medical visits	107
Table IV.	Medications.....	108
Table V.	Complications.....	109

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1.1. Schématisation de différentes perspectives9

Chapitre 5

Figure 5.1. Sélection et suivi des sujets dans le temps55

Chapitre 6

Figure 6.1. Sélection du groupe à l'étude67

Figure 6.2. Distribution de l'âge des sujets de l'étude.....69

Figure 6.3. Distribution des coûts pour les sujets couverts par
le régime général d'assurance médicaments du Québec77

Chapitre 8

Figure 1. Study group selection103

Figure 2. Distribution of costs for patients covered by RAMQ drug plan104

Liste des sigles et abréviations

ACGR :	<i>Australian Corneal Graft Register</i>
AETMIS :	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
BCC :	Bloqueurs des canaux calciques
CCP :	Conseil consultatif de pharmacologie
CHUQ :	Centre hospitalier universitaire de Québec
CRUM :	Comité de revue de l'utilisation des médicaments
CTFS :	<i>Corneal Transplant Follow-up Study</i>
EBAA :	<i>Eye Bank Association of America</i>
GPRD :	<i>General Practice Research Database</i>
HMO :	<i>Health Management Organisation</i>
IAC :	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
IC _{95%} :	Intervalle de confiance
ICD-9 :	<i>International Classification of Diseases, Ninth Revision</i>
Med-Echo :	Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière
NAM :	Numéro d'assurance maladie
ACMTS :	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ODB :	<i>Ontario Drug Benefit</i>
QALY :	<i>Quality-adjusted life-year</i>
RAMQ :	Régie de l'assurance maladie du Québec
RRUM :	Réseau de revue d'utilisation des médicaments.
Sd :	<i>Standard deviation</i>

L'argent sert l'homme sage et gouverne le sot.
Proverbe français

Remerciements

Étant pharmacien de profession, la transplantation de cornée était pour moi un sujet de recherche plutôt inusité, mais combien intéressant. En fait, c'est un intérêt pour la recherche en santé jumelé à une curiosité pour l'évaluation économique qui m'ont dirigé vers ce projet de maîtrise. Je tiens à remercier mon directeur de recherche, Dr. Jean Lachaine, pour m'avoir proposé le projet. Je le remercie également pour m'avoir guidé tout au long de sa réalisation et pour avoir fait preuve d'une grande disponibilité. Les conseils de Dr. Marie-Josée Aubin, ophtalmologiste, sur les aspects cliniques de la transplantation de cornée, ont aussi été d'une grande aide pour débiter l'étude. Enfin, merci à ma famille et à mes amis qui, par leur soutien et encouragements, ont su me motiver tout au long du processus. À vous tous, merci!

Chapitre 1. L'économie de la santé

1.1 Généralités

L'économie de la santé est une science représentant l'application de l'économie dans le domaine de la santé. Son objectif vise l'allocation optimale des ressources de santé. Elle est d'autant plus importante que le poids assumé pour le financement des systèmes de soins dans les pays développés croît continuellement. Plusieurs champs d'intérêts découlent de l'économie de la santé (voir tableau I, p.2). En effet, les chercheurs dans le domaine se penchent sur l'étude de l'allocation des ressources, l'étude de l'offre et de la demande de soins, l'étude des déterminants de la santé, l'évaluation économique des interventions de santé, l'évaluation de la performance du système de santé et enfin la mesure et la valorisation de la santé⁽¹⁾.

Tableau I. Champs d'études de l'économie de la santé (adapté de Contandriopoulos et al.)⁽¹⁾

Champs d'études

Allocation des ressources : couverture des services de santé, financement des services, analyse des marchés, allocation intersectorielle des ressources, etc.

Demande de soins : demande de médicaments, médecines alternatives, déterminants des besoins (ex : morbidité), déterminant de la demande (ex : revenu), etc.

Offre de soins : comportement des professionnels, comportement des hôpitaux, organisation de l'offre, industrie du médicament, etc.

Évaluation économique : minimisation des coûts, coût-efficacité, coût-utilité, coût-avantage, coût-conséquence, étude de coûts non comparative.

Mesure de la valorisation de la santé : Mesure de la santé (ex : QALY, volonté de payer) valeur de la vie, etc.

Évaluation du système de santé : services offerts, organisation des soins, résultats de santé, dépenses, etc.

Déterminants de la santé : âge, genre, génétique, histoire familiale, environnement physique, environnement social, environnement de travail, habitudes de vie, stress, prospérité économique, revenu, etc.

L'évaluation du système de soins et l'évaluation économique des interventions sont les domaines ayant le plus attiré l'attention ces dernières années⁽¹⁾.

1.2 L'évaluation économique

De façon générale, l'évaluation économique se définit comme étant l'analyse comparative de différentes alternatives en ce qui a trait à leurs coûts et conséquences respectives. Elle est ainsi un outil d'aide à la décision dont l'objectif est l'utilisation efficiente des ressources^(1,2). L'évaluation économique peut, par exemple, aider à décider si un nouveau médicament sera ajouté aux programmes provinciaux de remboursement des médicaments. D'ailleurs, la majorité des gouvernements provinciaux canadiens exigent qu'une telle évaluation soit réalisée lorsqu'un nouveau médicament est en étude pour son inscription à la liste de remboursement⁽³⁾. D'autres éléments en santé tels les technologies de la santé, les traitements médicaux et chirurgicaux, les programmes de santé ou les politiques peuvent faire l'objet d'évaluations économiques⁽¹⁾. Plusieurs organismes œuvrent dans le domaine de l'évaluation de la santé. Au Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) offre de l'information pour éclairer les décideurs en santé par l'entremise de trois programmes : le Programme d'évaluation des technologies de la santé, le Programme commun d'évaluation des médicaments et enfin le Service canadien de prescription et d'utilisation optimales des médicaments. L'ACMTS publie également des lignes directrices pour la réalisation d'évaluations économiques sur le médicament⁽⁴⁾. Au Québec, l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) et le Conseil du médicament assurent, de façon complémentaire, sensiblement les mêmes fonctions que l'ACMTS. Ces deux organismes gouvernementaux relèvent directement du ministre de la Santé et des Services sociaux. L'AETMIS a pour mission de promouvoir et de soutenir la prise de décisions éclairées à l'égard des technologies et des modes d'intervention en santé. Elle cible principalement les acteurs du milieu québécois, soit les décideurs œuvrant au sein de l'appareil gouvernemental, les gestionnaires du réseau de la santé et les professionnels de la santé. Figurent parmi ses champs d'évaluation, les interventions médicales et chirurgicales, les autres techniques de soins, les appareils, les médicaments, les instruments ou tout autre dispositif pouvant intervenir dans la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement, la

réadaptation ou les soins palliatifs⁽⁵⁾. Le Conseil du médicament, pour sa part, gère divers éléments touchant le médicament au Québec. Ses fonctions consistent à mettre à jour les listes de médicaments, soit la liste des médicaments garantis par le régime général d'assurance médicaments de la RAMQ et les listes d'établissements, ainsi qu'à favoriser l'utilisation optimale des médicaments. Ils regroupent ainsi les activités du Conseil consultatif de pharmacologie (CCP) et des deux principaux organismes impliqués dans la revue d'utilisation des médicaments au Québec, c'est-à-dire le Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM) et le Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM)⁽⁶⁾.

1.2.1 Types d'évaluations économiques

Essentiellement, deux questions se posent pour différencier les types d'évaluations économiques (voir tableau II, p.5). La première question est la suivante : « Y a-t-il comparaison entre plusieurs alternatives? ». La seconde question est : « Y a-t-il description des coûts et des conséquences des alternatives considérées? ». S'il n'y a pas de comparaison entre au moins deux alternatives, il s'agit d'une évaluation économique partielle où il y a description soit des coûts d'une situation, soit des conséquences de cette situation, ou bien les deux. Les études de types *cost of illness* et *burden of illness* tombent dans cette catégorie. S'il y a comparaison entre plusieurs alternatives mais qu'uniquement les coûts ou les conséquences sont examinés, il s'agit toujours d'évaluations partielles où il y a analyse des coûts ou bien évaluation de l'efficacité des alternatives. Enfin, si plusieurs alternatives sont comparées et que les coûts et les conséquences sont considérés, il s'agit d'évaluations économiques complètes. Les analyses de type coût-efficacité, coût-utilité, coût-avantage, coût-conséquence et coût-minimisation se retrouvent dans cette catégorie⁽²⁾.

Tableau II. Types d'évaluations économiques (adapté de Drummond et al.)⁽²⁾				
Y a-t-il comparaison de deux options ou plus?	Y a-t-il examen des coûts et des conséquences des alternatives?			
		Non	Oui	
	Non	Évaluation partielle		Évaluation partielle
		Description coûts	Description conséquences	Description des coûts et des conséquences
	Oui	Évaluation partielle		Évaluation économique complète
		Évaluation de l'efficacité	Analyse des coûts	Analyse : coût-efficacité coût-utilité coût-bénéfice coût-conséquence coût-minimisation

1.2.1.1 Études de coûts

L'étude des coûts d'une maladie ou d'une intervention représente une forme d'évaluation économique partielle fréquemment utilisée dans le domaine de la santé⁽⁷⁾. Parce qu'elle est descriptive et que, de fait, elle ne met pas en rapport les coûts d'une alternative avec ses effets, elle ne représente pas une évaluation économique qui permet d'estimer l'efficacité d'une intervention. Néanmoins, il s'agit d'un premier pas, non banal puisqu'elle permet de mesurer l'ampleur d'un certain problème de santé dans la population, elle identifie les principaux coûts liés à la maladie et pouvant être influencés par l'instauration d'une nouvelle intervention et enfin, parce que ce type d'étude permet de recueillir des informations sur la pratique courante dans le traitement de certains problèmes de santé, ce qui peut éventuellement servir de modèle de base pour l'élaboration d'une évaluation économique complète^(7,8,9).

1.3 Les différents coûts

Lorsqu'une évaluation économique est entreprise, qu'elle soit partielle ou complète, une attention particulière est portée sur le choix des coûts à considérer. Ces coûts peuvent se diviser en plusieurs catégories, soit les coûts pour le secteur de la santé, ceux d'autres secteurs, les coûts pour les patients et enfin les coûts en perte de productivité. Pour les coûts assumés par le secteur de la santé, il peut s'agir d'honoraires versés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour des actes professionnels, de coûts hospitaliers assumés par le ministère de la santé, ou des coûts assumés par des assureurs privés. Concernant les coûts « patients », il peut être question de frais de déplacements, de co-paiements pour les médicaments, de frais de gardiennage, etc. Les coûts en perte de productivité sont aussi non négligeables. Ces coûts sont attribuables, entre autres, au temps consacré pour recevoir une intervention, à un décès prématuré, à une convalescence, à une diminution du nombre d'heures de travail et à une diminution de l'efficacité au travail. Finalement, les coûts d'autres secteurs que celui de la santé peuvent être considérés, si nécessaire. Il peut s'agir, à titre d'exemple, de coûts assumés par le système judiciaire ou le système d'éducation^(9,10). Le tableau III (p.7) présente différents coûts pris en compte dans deux études, l'une portant sur l'impact économique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en Australie et l'autre portant sur le coût de la sécheresse oculaire aux États-Unis.

Tableau III. Exemples de coûts considérés dans deux études économiques en ophtalmologie

<i>The Economic Burden of Dry Eye, A Conceptual Framework and Preliminary Assessment</i> ⁽¹¹⁾	<i>Measurement of the economic impact of visual impairment from age-related macular degeneration in Australia</i> ⁽⁹⁾
Coûts assumés par le système de santé	
Visites chez un professionnel : ophtalmologistes, omnipraticiens, optométristes	Médecins : honoraires pour actes médicaux, Équipe de support : infirmières, auxiliaires
Thérapies pharmacologiques : larmes artificielles, onguents lubrifiants, cyclosporine ophtalmique, corticostéroïdes ophtalmiques	Produits : gouttes ophtalmiques, pansements, etc. Thérapie photodynamique : Visudyne ¹⁰
Médecines alternatives : thérapie orale (Bio Tears), thérapie topique (VIVA-Drops, etc.)	Angiographie à la fluoresceine
Thérapie non pharmacologique : humidificateurs	
Chirurgie	
Coûts assumés par le patient	
-----	Coût de transport : distance, dépenses
Coûts en perte de productivité	
Perte de productivité : journées de travail perdues, diminution du temps de travail, jours de travail avec symptômes	Perte de productivité : temps d'attente à la clinique, perte salariale
Autres coûts	
-----	Supports aux patients : sécurité sociale, éducation, services d'agences non gouvernementales

1.4 Les perspectives

En évaluation économique, les coûts sont envisagés sous l'angle des perspectives. La pertinence des coûts n'est pas la même pour les patients, la RAMQ ou pour le ministère de la santé. Ainsi, il existe plusieurs points de vue possible : le point de vue de la société, celui du ministère de la santé, celui d'autres ministères, celui du patient, celui de l'employeur, etc. Il est alors primordial que l'analyse adopte une perspective et que les coûts considérés soient conséquents de cette perspective⁽⁹⁾. Dans le contexte québécois, certains points de vue sont particulièrement d'intérêt. D'abord, la perspective de la RAMQ est celle d'un tiers payant et ainsi uniquement les coûts de remboursements des médicaments et des services médicaux sont pris en compte. La perspective du système de soins, pour sa part, englobe celle de la RAMQ et considère en plus divers coûts nécessaires à la dispensation des soins tels que les coûts en soins infirmiers, les coûts hospitaliers et les coûts liés aux infrastructures publiques. Enfin, la perspective sociétale est la plus englobante. Elle intègre l'ensemble des coûts attribuables à une intervention, que ces coûts soient assumés par la RAMQ, d'autres tiers payants, l'employeur, le système de soins ou le patient. L'ACMTS recommande l'emploi de la perspective sociétale. Les différents coûts peuvent ensuite être présentés selon les perspectives d'intérêt⁽³⁾. La figure 1.1 (p.9) schématise certaines perspectives.

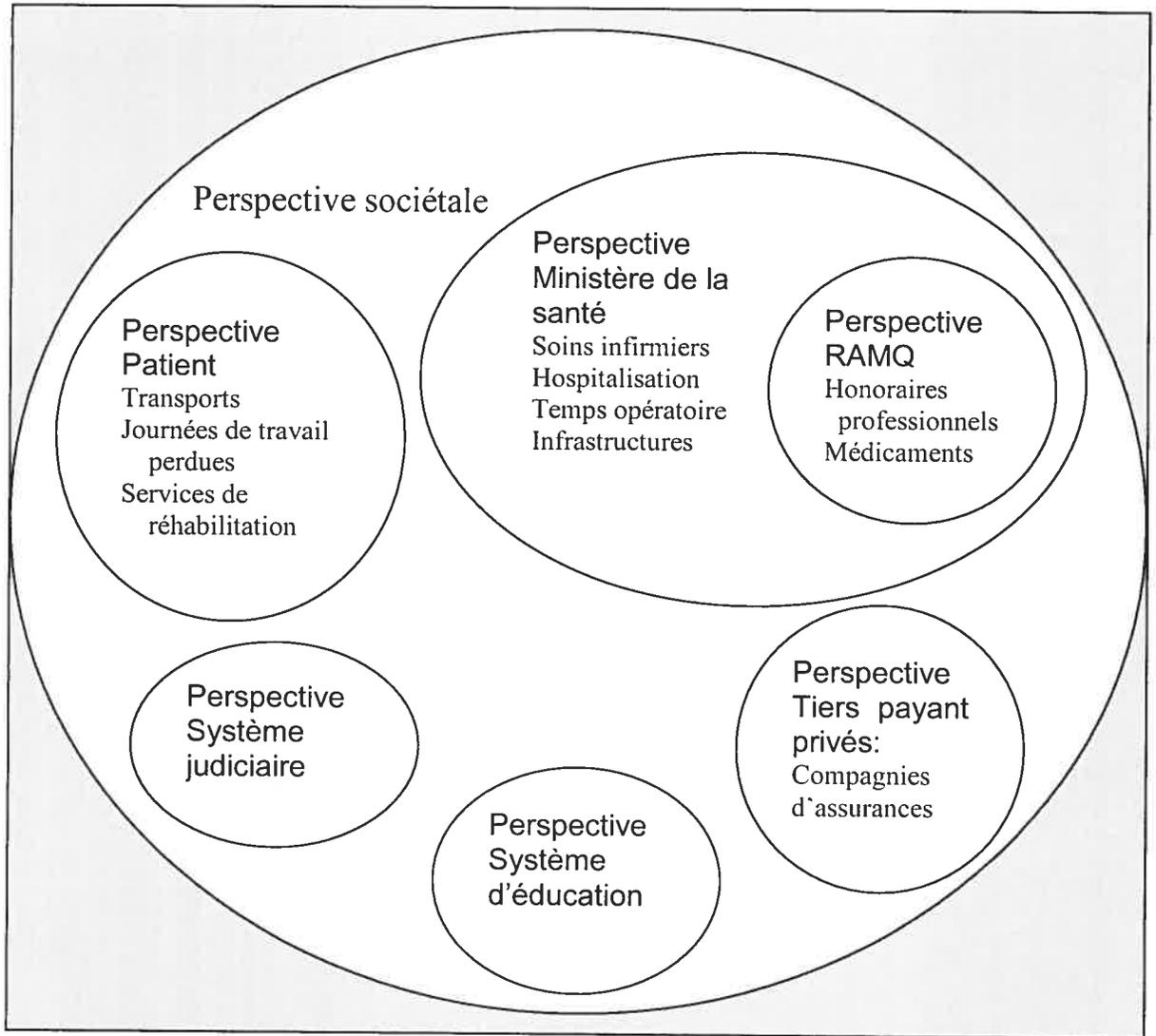


Figure 1.1. Schématisation de différentes perspectives

1.5 Les banques de données administratives

Les banques de données administratives se composent généralement de données amassées à des fins de gestion de programmes. Les banques de données administrant les réclamations pour des services rendus représentent une catégorie importante de bases de données⁽¹²⁾. Aux États-Unis, le programme fédéral *Medicare* couvre les services médicaux reçus principalement par les personnes âgées, que ces services aient été rendus en milieu hospitalier, en milieu ambulatoire ou en cabinet privé. Par contre, les services pharmaceutiques ne sont pas couverts⁽¹³⁾. *Medicaid*, pour sa part, est un programme géré par chaque état et couvrant les individus à faible revenu. La banque de données de *Medicaid* est intéressante puisqu'en plus de contenir les services médicaux reçus par les bénéficiaires, elle contient également les services pharmaceutiques⁽¹⁴⁾. Par contre, la généralisation des résultats obtenus chez une population à faible revenu, qui est plus susceptible d'être atteinte de maladies chroniques, peut être limitée. Les assureurs privés aux États-Unis administrent également des réclamations pour des services de santé qui peuvent, par la suite, être utilisées à des fins de recherche⁽¹²⁾. Par exemple, le *Group Health Cooperative of Puget Sound* est un *Health Management Organisation* (HMO) possédant des données qui sont souvent utilisées pour mener des études en pharmaco-épidémiologie^(15,16,17,18). Ce HMO couvre les services médicaux et pharmaceutiques d'environ 340 000 membres pour la plupart résidant dans la région de Seattle. La composition ethnique de ce HMO est la suivante : 81% de blancs, 1% d'hispaniques, 8% d'asiatiques, 7% de noirs, 1% d'amérindiens et 2% d'origines ethniques inconnues. Le *Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California* est un autre HMO qui dessert 2,3 millions de membres. Dans ce HMO, 40% des membres sont blancs, 19% sont hispaniques, 19% sont « mixtes », 13% sont asiatiques, 8% sont noirs et 1% sont d'origines ethniques inconnues⁽¹⁹⁾. De toute évidence, les assureurs privés américains peuvent couvrir des populations différentes tant au niveau ethnique que socioéconomique. Notamment, dans l'étude de Rossing et al. sur le risque de cancer du sein et de la prostate suite à la prise de cimétidine, il est mentionné que les membres du *Group Health Cooperative of Puget Sound* seraient plus scolarisés que les autres individus habitant dans le même secteur⁽¹⁶⁾. La

généralisation des résultats issus des banques de données de ces assureurs privés peut donc être discutable.

Au Canada, les informations sur les services médicaux reçus par l'ensemble de la population et fournis par l'entremise du réseau publique sont centralisées dans les banques de données provinciales. Celle de la Saskatchewan est la seule à contenir, en plus des services médicaux, les services pharmaceutiques reçus par presque toute sa population, soit plus de 3 millions d'habitants. En fait, seul les données concernant les individus dont les services de santé sont couverts par des agences fédérales sont absentes de la banque de données provinciale. Ces individus sont principalement les membres de la Police Montée canadienne, les membres des Forces armées canadiennes et les détenus dans des pénitenciers fédéraux. Ceux-ci représentent cependant moins de 1% de la population totale de la Saskatchewan⁽²⁰⁾. De plus, la validité de l'information contenue dans les différents fichiers de la banque de données de la Saskatchewan a été en partie évaluée. Tout d'abord, il semble qu'il y ait une excellente correspondance entre les caractéristiques sociodémographiques des patients présentes dans les dossiers médicaux et celles retrouvées dans la banque de données. De plus, des études de validations effectuées sur un certain nombre de procédures médicales et de codes diagnostiques démontrent une excellente correspondance entre les dossiers médicaux et la banque de données pour ce qui est des procédures médicales effectuées. Pour les codes diagnostiques, leur validité varie selon la précision du diagnostic médical. Plus ce diagnostic vise un problème précis ou bien défini, plus la validité du code dans la banque de données est bonne^(20,21). Enfin, la banque de données de la Saskatchewan, parce qu'elle offre une information riche et accessible, est fréquemment employée pour la recherche en santé^(22,23,24). La banque de donnée de la Régie de l'assurance maladie du Québec est également beaucoup utilisée à des fins de recherche. Tout comme les autres banques de données provinciales, elle contient les services médicaux reçus par l'ensemble de la population du Québec. De plus, elle administre les réclamations pour les services pharmaceutiques reçus par une bonne partie de la population, c'est-à-dire les personnes âgées, les assistés sociaux et les individus n'ayant pas accès à des assurances privées pour les médicaments⁽²⁵⁾. L'Ontario gère également une banque de données sur les médicaments, la seconde en importance au Canada, juste derrière celle du Québec. En fait, en 1999, le programme *Ontario Drug Benefit* (ODB) a géré 42 millions de

réclamations pour des médicaments tandis que le régime général d'assurance médicaments de la RAMQ en a gérées 55 millions. Le programme ODB administre les réclamations de plus de deux millions d'Ontariens. Les principaux groupes assurés sont les personnes âgées et les assistés sociaux⁽²⁶⁾.

Au Québec, l'infocentre du Ministère de la Santé et des Services sociaux gère la banque de données Med-Echo (Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière). Cette banque de données administratives répertorie les données médico-hospitalières concernant les hospitalisations de courtes durées et les chirurgies d'un jour dans les établissements québécois de soins généraux et spécialisés. Elle contient d'abord des informations sur le bénéficiaire hospitalisé tels le NAM crypté, la date de naissance, le sexe et les trois premiers caractères du code postal. Concernant le séjour hospitalier, elle révèle le lieu d'hospitalisation, les transferts d'établissements, les dates d'admission et de congé et la durée totale du séjour. Enfin, pour les éléments cliniques, elle renferme le diagnostic principal d'une hospitalisation et les diagnostics secondaires (jusqu'à 15 codes diagnostiques), les actes médicaux effectués (jusqu'à 9 principaux actes exécutés), les spécialistes consultés et les soins intensifs requis⁽²⁷⁾. Cette banque de données est très intéressante puisqu'elle est complémentaire à celle de la RAMQ qui, dans le contexte d'une hospitalisation, ne peut qu'identifier les actes médicaux facturables effectués. Ainsi, lorsque le contexte de recherche l'exige, la banque de données de la RAMQ et celle de Med-Echo peuvent être croisées. Ce croisement se fait selon l'accord de la Commission de l'accès à l'information (CAI).

Le *General Practice Research Database* (GPRD), en Grande-Bretagne, est également une banque de données informatisée et utilisée pour des études dans le domaine de la santé. Tout comme la banque de données de Med-Echo, elle ne gère pas des réclamations de remboursement pour des services rendus. Elle documente plutôt les visites chez les médecins généralistes. Elle contient de l'information sur les médicaments qui ont été prescrits, les diagnostics, les variables sociodémographiques, les hospitalisations, etc. Il s'agit de la plus grande banque de données du genre au monde. Elle recueille ses informations de plus de 400 centres de soins en Grande-Bretagne et contient ainsi des

données sur plus de quatre millions de sujets. Elle est utilisée partout à travers le monde par l'industrie pharmaceutique, le milieu académique, ou autres, pour alimenter la recherche sur divers sujets de santé : pratique clinique, épidémiologie, économie de la santé, etc^(28,29). Plusieurs banques de données ne couvrent que certains segments de la population, par exemple les personnes âgées ou celles à faible revenu. Or, une force des données du GPRD est qu'elles représentent bien l'ensemble de la population puisqu'elles n'excluent aucun segment de celle-ci. De plus, elle contient une population de sujets assez importante pour étudier des maladies rares. Cette banque de données possède tout de même certaines faiblesses. Par exemple, elle documente la prescription du médicament et non son acquisition ou sa consommation par le patient. Aussi, les médicaments consommés sans ordonnance ne sont pas documentés. D'autres variables importantes telles le tabagisme, la taille, le poids, les habitudes de vies, etc., ne sont pas obligatoirement entrées dans la banque de données. De plus, le statut socio-économique des sujets n'est pas disponible. Enfin, la possibilité de croiser les données du GPRD avec celles d'autres banques de données telles des banques d'hospitalisations ou des registres est limitée. De tels croisements favoriseraient un meilleur suivi des patients⁽³⁰⁾.

Les différents registres (décès, naissances, cancers, et autres), sont également des sources de données pouvant alimenter la recherche. Les informations de ces registres peuvent, selon certaines conditions, être croisées avec celles d'autres banques de données. L'étude de Sorensen et al.⁽³¹⁾ sur les risques de cancer et de mortalité associés à la prise de bloqueurs des canaux calciques (BCC) en est un exemple. En effet, pour réaliser leur objectif, ces auteurs ont d'abord identifié les sujets ayant acquis au moins deux BCC dans la banque de données administratives d'ordonnances du comté de North Jutland au Danemark. Ensuite, pour identifier les cas de cancers et de décès, les données du *Danish Cancer Registry* et du *Danish Registry of Death* ont été croisées avec celles de la cohorte d'utilisateurs de BCC. Finalement, les taux de cancers et de décès obtenus dans la cohorte ont été comparés à ceux normalement attendus dans cette population⁽³¹⁾.

Enfin, les banques de données administratives utilisées pour faire de la recherche en santé permettent d'avoir accès rapidement, et à un coût relativement faible, à différentes informations sur l'utilisation des médicaments, des services médicaux et sur la survenance d'événements (hospitalisations, cancers, décès, etc.). De façon générale, ces banques couvrent de larges populations et permettent l'examen de l'utilisation des ressources dans un contexte réel. De plus, la possibilité de croiser les données de différentes banques administratives augmente leur potentiel d'utilisation. En revanche, certaines limites sont inhérentes à leur utilisation. Par exemple, plusieurs informations sur des variables confondantes ou sur des paramètres cliniques peuvent être limitées ou manquantes. De plus, dans le contexte où une banque de données gérant des réclamations est utilisée, uniquement les services de santé couverts peuvent être détectés. Enfin, lorsqu'une banque de données est employée, il faut bien connaître les caractéristiques sociodémographiques de la clientèle administrée par cette banque avant de généraliser les résultats à l'ensemble de la population⁽¹²⁾.

1.5.1 Banque de données de la RAMQ

1.5.1.1 Description

La banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec est une banque de données administratives composée de cinq catégories de renseignements. Elle offre de l'information concernant les bénéficiaires, leur admissibilité au régime général d'assurance médicaments, les professionnels de la santé, les services médicaux et les services pharmaceutiques. Les services médicaux reçus par l'ensemble de la population québécoise sont archivés dans le fichier des services médicaux. Les médicaments reçus par les individus couverts par le régime général d'assurance médicaments de la RAMQ sont, pour leur part, archivés dans le fichier des services pharmaceutiques. Le régime général d'assurance médicaments, institué depuis le 1^{er} janvier 1997 par la *Loi sur l'assurance médicaments*, couvre les prestataires de l'assistance-emploi, les personnes de 65 ans et plus et enfin les adhérents, c'est-à-dire les personnes de moins de 65 ans qui n'ont pas accès à une assurance collective. En 2005, 509 997 prestataires de l'assistance-emploi, 938 148 personnes de 65 ans et plus et 1 744 291 adhérents étaient inscrits au régime d'assurance

médicaments de la RAMQ. Ainsi, la banque de données de la RAMQ contient les services pharmaceutiques reçus par près de 3,2 millions de québécois, soit 42% de la population du Québec. Chez les personnes de 65 ans et plus, 90% sont couvertes par le régime public d'assurance médicaments⁽²⁵⁾.

Dans la banque de données de la RAMQ, peu d'informations sont disponibles sur le bénéficiaire, notons le sexe, le groupe d'âge, le type de programme et la date du décès, s'il y a lieu. À moins d'avoir l'autorisation du patient et l'approbation de la CAI, le numéro d'assurance maladie (NAM) n'est pas fourni. Dans les données fournies, le NAM est brouillé afin d'empêcher l'identification d'un patient donné. Les renseignements sur l'admissibilité au régime général d'assurance médicaments sont également archivés dans un fichier. Ces renseignements comprennent le NAM du patient, le code de plan puis la date de début et de fin de ce plan. Concernant les professionnels, la banque contient la classe du professionnel ayant effectué l'acte (médecin, anesthésiste, etc.), le numéro de pratique, la spécialité et la plage d'années de graduation. Pour les services médicaux, la date à laquelle l'acte est effectué, le code d'acte associé, le code diagnostique (non obligatoire) et la licence du professionnel qui exerce l'intervention sont des éléments disponibles (voir tableau IV, p.16). Enfin, la banque offre plusieurs informations sur les services pharmaceutiques. Notamment, elle contient la date où la prescription est dispensée, la dénomination commune du médicament dispensé, la durée du service et les professionnels impliqués (voir tableau IV, p.16)⁽³²⁾.

Tableau IV. Énumération des renseignements contenus dans les fichiers des services pharmaceutiques et médicaux fournis par la RAMQ⁽³²⁾

Services pharmaceutiques	Services médicaux
Numéro d'assurance maladie brouillé	Numéro d'assurance maladie brouillé
Date du service	Numéro crypté du professionnel de la santé
Code postal abrégé	Spécialité du professionnel de la santé
Code DIN	Code postal du bénéficiaire abrégé
Classe AHF	Région de l'établissement
Code de dénomination commune	Code d'acte
Code de forme	Date de l'acte
Code de dosage	Numéro crypté de l'établissement
Code de renouvellement	Code diagnostique
Type d'ordonnance	Montant payé pour l'acte
Code de substitution	Numéro brouillé du professionnel référent
Durée de traitement	Spécialité du professionnel référent
Quantité de médicament	
Frais de service	
Coût total (coût médicament + frais de service – contribution du bénéficiaire)	
Contribution du bénéficiaire	
Numéro crypté du prescripteur	
Spécialité du prescripteur	

1.5.1.2 Validité de l'information sur les services pharmaceutiques

De par les différentes informations qu'elle contient, la banque de données de la RAMQ représente une belle opportunité pour la réalisation d'études en santé. Pour cette raison, les auteurs Tamblyn et al. se sont penchés sur la qualité de ses informations. Ils ont d'abord effectué une étude pour évaluer l'intégrité des réclamations archivées dans le fichier des services pharmaceutiques. Pour ce faire, ils ont utilisé un échantillon aléatoire de 65 349 personnes âgées couvertes par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ. Toutes les réclamations pour des médicaments reçus par ces patients pendant l'année 1990, soit 1 917 214 réclamations, ont été analysées. Les auteurs ont vérifié si tous les éléments obligatoires étaient présents dans ces réclamations. Ces éléments obligatoires comprennent l'identification du patient, l'identification du prescripteur, l'identification de la pharmacie, la date du service, la classe du médicament, le code du médicament, la quantité, la durée de traitement et le type d'ordonnance (écrite, verbale). Ainsi, les résultats de l'étude ont révélé que pour les principaux éléments, c'est-à-dire l'identification du patient, du médicament, de la quantité, de la durée de traitement et de la date de service, il y avait une erreur dans 0 à 0,4% des réclamations analysées. Une erreur pouvait se traduire par un élément manquant ou bien par un élément invalide. L'information des réclamations sur les services pharmaceutiques était donc complète, ou du moins, conforme aux attentes de la RAMQ. Cette intégrité des réclamations pour les services pharmaceutiques est grandement liée au fait que pour être remboursées par la régie, les pharmacies doivent fournir tous les éléments obligatoires⁽³³⁾.

Les auteurs ont ensuite évalué la validité des informations contenues dans les réclamations des services pharmaceutiques. Pour ce faire, ils ont relevé les ordonnances faites à 311 personnes âgées ayant visité la clinique de médecine interne de l'hôpital Royal Victoria durant une période de trois mois et ils les ont jumelées aux données des réclamations présentes dans le fichier « médicament » de la RAMQ pour ces mêmes patients. Un total de 731 ordonnances ont été écrites pour les 311 patients. Le profil d'utilisation des médicaments chez ce groupe de patients était comparable à celui de l'échantillon aléatoire de 65 349 sujets âgés utilisés plus tôt. Parmi les ordonnances écrites,

599 ont pu être reliées à des réclamations à la RAMQ. Pour 89% de ces réclamations (531 ordonnances), le médicament et le prescripteur étaient bien identifiés. Parmi les 531 réclamations pour lesquelles le médicament et le prescripteur étaient bien identifiés, la quantité de médicament prescrite était conforme à l'ordonnance dans 69,1% des cas, et la durée de traitement dans 72,1% des cas. Les auteurs concluent donc que le fichier médicament de la RAMQ est suffisamment valide pour réaliser des études impliquant les médicaments⁽³³⁾. Il est important de noter que cette étude a validé le lien entre la prescription rédigée par le médecin et la réclamation archivée à la RAMQ. Par contre, à ce jour, aucune étude n'a évalué le lien entre ce qui est réclamé à la RAMQ et ce qui est réellement reçu par le patient.

1.5.1.3 Validité des codes d'actes et des codes diagnostiques

Tamblyn et al. ont également testé la capacité des codes d'actes et des codes diagnostiques présents dans les réclamations à identifier les blessures survenues chez les personnes âgées. Ces codes sont présents dans les réclamations archivées dans le fichier des services médicaux de la RAMQ. Pour ce faire, ils ont formé une cohorte de 1181 patients âgés s'étant présentés aux urgences de certains hôpitaux montréalais avec une blessure. Ils ont ensuite comparé l'information sur la date et le type de blessure présente dans leur dossier médical aux codes d'actes et codes diagnostiques présents dans les réclamations à la RAMQ pour ces mêmes patients. Les résultats ont révélé que la sensibilité des réclamations pour identifier une blessure variait selon le type de blessure, passant de 14% pour des abrasions à 97,2% pour des fractures de la hanche. En fait, cette capacité de détection était plus élevée lorsque la blessure pouvait être associée à un traitement spécifique. Par exemple, la quasi-totalité des fractures de la hanche nécessitaient une intervention chirurgicale spécifique (sensibilité de 94,4% avec code d'acte) alors qu'une fracture des côtes n'en nécessitait pas (sensibilité de 0% avec code d'acte). L'utilisation du code diagnostique seul, dans le contexte des blessures avec traitements non spécifiques, présentait également un faible niveau de sensibilité. Le plus haut niveau de détection était obtenu lorsque le critère code d'acte ou code diagnostique était employé. En effet, la sensibilité des codes d'actes et des codes diagnostiques pour identifier la fracture de la hanche étaient respectivement de 94,4% et 82,6%, tandis que la sensibilité obtenue par la

présence de l'un ou l'autre était de 97,2%. De plus, la capacité de détection des réclamations était supérieure lorsqu'une fenêtre de temps entourant la date réelle de l'événement était utilisée. Dans cette étude, 95,6% des réclamations présentaient une date d'événement qui se situait entre -1 et +3 jours de la date réelle de l'événement. Enfin, de façon générale, les auteurs ont conclu que les réclamations médicales à la RAMQ, surtout si elles impliquaient une blessure pouvant être associée à un traitement spécifique, permettaient une mesure valide des blessures chez les personnes âgées⁽³⁴⁾.

1.5.1.4 Forces et limites

Parce qu'elle est déjà en place, la banque de données de la RAMQ offre rapidement, et à un coût relativement faible, des données pour étudier un problème en particulier. Elle permet également la création de larges cohortes de patients et, de ce fait, l'étude d'événements rares. Comme il s'agit de données provenant de réclamations, les ressources identifiées représentent bien la pratique courante et sont davantage généralisables⁽³⁵⁾. Puisque les médecins doivent réclamer leurs services pour être rémunérés, ceux-ci rapportent la totalité de leurs actes. Il en est de même pour les pharmaciens et les services pharmaceutiques. Comme il existe des mécanismes de surveillance, les réclamations frauduleuses pour des actes qui n'auraient pas été rendus ne sont pas communes⁽³⁴⁾. Il est donc possible d'affirmer que la banque de données de la RAMQ représente bien l'ensemble des services assurés par la RAMQ et reçus par les bénéficiaires. Par contre, l'information clinique qu'elle offre est souvent non optimale⁽³⁵⁾. Même s'il est possible d'estimer certains paramètres en évaluant la prise de médicaments, en calculant des scores de co-morbidités ou en examinant l'utilisation des ressources de santé, plusieurs questions demeurent. Notamment, les codes de réclamation pour les actes médicaux ne permettent pas de déterminer de quel côté une intervention est effectuée (problème de latéralité). Par exemple, un chercheur qui s'intéresse à la chirurgie de la cataracte ne peut savoir, en se basant sur les codes d'actes de la RAMQ, si l'intervention a été effectuée dans l'œil gauche ou dans l'œil droit. Ce problème est particulièrement important dans le domaine de l'ophtalmologie où nous sommes intéressés à savoir si une intervention représente, par exemple, une chirurgie initiale de la cataracte ou une seconde chirurgie, ou bien une greffe initiale de la cornée versus une regreffe dans le même œil.

Puisque les codes d'actes dans la banque de données de la RAMQ sont liés aux paiements du professionnel, ceux-ci présentent une forte validité. Par contre, la validité des codes diagnostiques est plus incertaine (voir section 1.5.1.3, p.18). En fait, le code diagnostique présente généralement une forte spécificité (peu de faux positifs) mais une plus faible sensibilité. Étant donné que le diagnostic n'est pas un critère obligatoire pour que le médecin soit remboursé, celui-ci n'inscrit généralement qu'un seul code diagnostique par réclamation même si le patient est suivi pour plusieurs problèmes de santé⁽³⁶⁾. Conséquemment, lorsqu'un code diagnostique apparaît, il y a une forte probabilité que le patient soit atteint du problème de santé en question. Par contre, si le code diagnostique n'apparaît pas, aucune conclusion ne peut être tirée à savoir si le patient est atteint ou non de la pathologie. De plus, la validité peut varier d'un code diagnostique à l'autre. Il est alors important pour un chercheur de valider les codes diagnostiques qu'il utilise au cours de ses recherches. C'est ce qu'ont fait les auteurs Blais et al. dans leur étude sur la validité de deux définitions de l'asthme basées sur des codes diagnostiques archivés dans la banque de données de la RAMQ. Leurs résultats révèlent que ces codes diagnostiques d'asthme sont valides pour identifier les patients souffrant de la maladie⁽³⁷⁾. Aussi, comme il est mentionné à la section 1.5.1.3 (p.18) avec l'exemple de la fracture de la hanche, la capacité d'une réclamation archivée à la RAMQ à détecter un événement ou un problème de santé est augmenté lorsque le critère d'identification de cet événement ou problème de santé implique la présence soit d'un code diagnostique ou bien d'un code d'acte en lien avec l'élément à identifier. En revanche, lorsqu'une plus grande spécificité est requise, les critères d'identification peuvent combiner des codes d'actes et des codes diagnostiques.

Enfin, la banque de données de la RAMQ documente l'acquisition d'un médicament et non sa consommation. Elle ne donne aucune information sur l'indication pour laquelle un médicament est prescrit. De plus, elle ne contient pas les médicaments reçus lors d'une hospitalisation, ceux non couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ, ceux achetés en vente libre, ceux reçus à titre d'échantillon, ni ceux reçus dans le cadre d'un essai clinique^(35,38).

1.6 Exemples d'études économiques réalisées en ophtalmologie

Plusieurs évaluations économiques ont été réalisées ces dernières années dans le domaine de l'ophtalmologie. Entre autres, Busbee et al. ont effectué une analyse de type coût-utilité sur la chirurgie initiale de la cataracte et sur la chirurgie de la cataracte dans le second œil. Comme ces interventions représentent une part importante du budget de *Medicare* aux États-Unis, les auteurs se sont intéressés à savoir si les bénéfices découlant de ces interventions équivalaient les dépenses investies. Ils ont donc fait le rapport entre le coût relié à l'extraction de cataractes et le bénéfice découlant de l'intervention exprimé en années de vie ajustées pour la qualité (QALY). Les différents coûts analysés sont ceux reliés à l'extraction de cataractes et à ses différentes complications. Il s'agit principalement des visites de consultation, des honoraires du chirurgien et de l'anesthésiste, des tests diagnostiques, des frais de services du centre de chirurgie ambulatoire et enfin de la médication postopératoire. En ophtalmologie, il a été démontré, par arbitrage temporel, que la valeur d'utilité est directement proportionnelle à l'acuité visuelle dans le meilleur œil. Or, les auteurs ont estimé le gain en QALY suite à l'intervention en multipliant le gain en utilité associé à une amélioration de l'acuité visuelle avec l'espérance de vie moyenne des sujets recevant une chirurgie de la cataracte (12 ans). Ces études révèlent donc un ratio coût-utilité de 2020\$ US par QALY pour la chirurgie initiale de la cataracte et un ratio coût-utilité de 2727\$ US par QALY pour la chirurgie de la cataracte dans le second œil. Un seuil maximal de 50 000\$ par QALY à 100 000\$ par QALY étant généralement accepté, ces interventions sont donc relativement coûts efficaces^(39,40). Le tableau V (p.22) présente les résultats d'analyses coût-utilité pour d'autres interventions pratiquées dans le domaine de l'ophtalmologie.

Tableau V. Analyses coût-utilité d'interventions en ophtalmologie (adapté de Brown et al.)⁽⁴¹⁾

Interventions	\$US/QALY
Vitrectomie pour hémorragie du vitré chez diabétiques type I	1 967
Traitement laser pour œdème maculaire chez diabétiques	3 194
Dépistage préventif et traitement des problèmes oculaires chez diabétiques	3 600
Traitement laser pour néovascularisation associée à la dégénérescence maculaire reliée à l'âge	5 905
Dépistage préventif des rétinopathies chez diabétiques type II à haut risque : détection annuelle versus détection aux deux ans	41 746
Traitement prophylactique au gancyclovir pour rétinite à cytomegalovirus	87 787

Des études de coûts descriptives ont également été réalisées, notamment dans le domaine du glaucome. Oostenbrink et al. ont tenté d'estimer les coûts reliés au diagnostic et au traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire aux Pays-Bas. En décrivant la situation actuelle, leur objectif était de pouvoir éventuellement évaluer l'impact de l'augmentation de la prévalence de glaucome, relié à un vieillissement de la population, sur l'utilisation des ressources de santé. Pour parvenir à leurs fins, ils ont utilisé les dossiers médicaux de 500 patients. Ils y ont relevé ces différents éléments : les visites ambulatoires chez l'ophtalmologiste, les tests diagnostiques, la chirurgie du glaucome, l'extraction de cataractes, le nombre de jours d'hospitalisation et enfin la médication utilisée. Les résultats révèlent que le coût moyen par patient pour le diagnostic et le traitement de l'hypertension oculaire et du glaucome, pour une période d'un an, est respectivement de 280\$ US (+/-256) et 559\$ US (+/-716). Il est également intéressant de noter que les visites médicales et la médication constituent l'essentiel du coût total⁽⁴²⁾.

Une étude canadienne porte également sur le coût du glaucome. Dans cette étude, les auteurs ont estimé le coût annuel moyen du glaucome primaire à angle ouvert pour le système de santé. Les résultats ont été stratifiés selon la gravité de la maladie (l'atteinte visuelle) et le contrôle de la maladie (déterminé par l'ophtalmologiste). En fait, l'un des

objectifs était d'estimer les économies pouvant être réalisées par une détection précoce du glaucome si une association positive entre la gravité du glaucome et l'importance des coûts était détectée. Pour réaliser leur objectif, ils ont révisé 265 dossiers médicaux de patients suivis dans un centre de soins à Toronto. Pour l'utilisation des ressources, ils ont inclus les tests diagnostiques, les visites chez le médecin, les différentes procédures médicales (chirurgies) et les médicaments. Enfin, les résultats révèlent que le coût annuel moyen pour traiter le glaucome léger, modéré et grave est respectivement de 408\$ (+/-266), 512\$ (+/-288) et 609\$ (+/-243). Le coût annuel moyen du glaucome contrôlé et non contrôlé est respectivement de 423\$ (+/-243) et 594\$ (+/-314). Celui du glaucome non contrôlé puis ensuite contrôlé est de 542\$ (+/-256). Les différences de coûts entre les divers groupes de gravité et de contrôle de la maladie sont statistiquement significatives ($p < 0,05$). Les auteurs concluent donc que la gravité du glaucome ou son mauvais contrôle sont associés à un coût plus élevé et qu'un dépistage précoce, permettant de débiter un traitement plus rapidement, permettrait de réaliser des économies. En effet, la prévalence de glaucome primaire à angle ouvert au Canada est estimée à 2%, ce qui représente 600 000 canadiens. Dans l'étude, le tiers des sujets se retrouvaient dans le groupe « glaucome grave ». En extrapolant ce résultat à l'ensemble de la population canadienne, cela se traduit en la présence de 200 000 patients atteints d'un glaucome grave. Sachant qu'il y a une différence statistiquement significative de 201\$ entre le groupe « glaucome léger » et le groupe « glaucome grave », les auteurs évaluent que la prise en charge du glaucome à un stage léger, limitant la progression vers un stade grave, résulterait en une économie annuelle de 40 millions de dollars. Notons également que selon les estimés de ces auteurs, le coût annuel du glaucome au Canada est approximativement de 300 millions de dollars⁽⁴³⁾.

À ce jour, aucune évaluation économique n'a porté sur la transplantation de cornée. Par conséquent, l'utilisation des ressources reliées à ce type d'intervention ainsi que les coûts n'ont pas été examinés.

Chapitre 2. Aspects cliniques de la transplantation de cornée

2.1 Introduction

Selon un bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, les maladies de la cornée représentent la seconde cause de cécité en importance dans le monde, juste derrière la cataracte. En fait, il semble y avoir dix millions de personnes aveugles de la cornée à travers le monde. L'étiologie des troubles de la cornée varie beaucoup d'une région du monde à l'autre et passe par tout un éventail de problèmes infectieux et inflammatoires^(44,45). De plus, la prévalence et l'incidence de ces troubles sont tributaires de l'accessibilité aux soins oculaires. Cela explique en partie pourquoi le taux de cécité aux États-Unis et en Grande-Bretagne se situe entre 0,15% et 0,3% alors qu'il atteint 3% dans certaines régions rurales de l'Asie et de l'Afrique⁽⁴⁵⁾.

La cornée est constituée de trois couches cellulaires soit l'épithélium, le stroma et l'endothélium. L'épithélium est en continuité avec la surface oculaire et est formé de couches stratifiées de cellules. Le stroma, pour sa part, se situe entre l'épithélium et l'endothélium et constitue l'essentiel de l'épaisseur de la cornée. Enfin, l'endothélium représente une simple couche agissant comme une pompe pour déshydrater le stroma de sorte que la transparence de la cornée soit maintenue. Chacune de ces couches est sujette à des altérations conduisant à une opacification de la cornée et une diminution de l'acuité visuelle. Ces dommages à la cornée peuvent être causés par des infections, des traumatismes, des kératopathies, des dystrophies, etc. Bien qu'il soit possible de traiter certains problèmes infectieux et inflammatoires avec des agents pharmacologiques, lorsque la cornée est endommagée de façon irréversible, la seule alternative demeure la transplantation^(46,47).

Chaque année, il se fait tout près de 36 000 greffes de cornées aux États-Unis faisant de cette chirurgie le type de transplantation le plus pratiqué. Au Canada, ce sont plus de 3000 interventions de ce genre qui sont pratiquées annuellement⁽⁴⁸⁾. La transplantation s'effectue en retirant un cercle de sept à huit millimètres de diamètre correspondant à la cornée du receveur et en le remplaçant par un spécimen de même diamètre provenant d'un donneur. Ces spécimens viennent de donneurs morts et ils sont habituellement extraits dans les 24 heures suivant le décès. Les tissus cornéens prélevés peuvent être conservés pour différentes périodes de temps tout dépendant du médium de conservation utilisé. Pendant ce temps, des tests sur la qualité des tissus sont effectués. Ce délai possible entre l'extraction du tissu et sa transplantation permet également de mieux planifier le moment de la greffe^(47,49).

La responsabilité de conserver les tissus et de voir à leur qualité revient aux banques d'yeux. Chaque année, un rapport de l'Association américaine des banques d'yeux (EBAA) est publié. Ce rapport révèle, entre autres, le nombre de transplantations effectuées annuellement aux États-Unis, le nombre de tissus exportés à l'international et le nombre de tissus utilisés pour la recherche. Ce rapport donne également des informations pour quelques banques d'yeux canadiennes membres de l'EBAA (voir tableau I, p.27)⁽⁵⁰⁾. La Banque d'yeux du Québec, localisée à Montréal, dessert tous les hôpitaux situés dans le sud-ouest de la province où il se pratique des greffes de cornée. En 2003, la totalité des tissus gérés par cette banque ont été utilisés pour des transplantations locales et des tissus d'autres banques d'yeux ont même dû être importés pour satisfaire la demande. Ces tissus importés proviennent principalement des États-Unis. Notons également que le nombre de tissus fournis par la Banque d'yeux du Québec pour la recherche et la formation était considérable^(50,51). La banque d'yeux nationale, située à Sainte-Foy, gère les tissus pour les interventions pratiquées au CHUQ. En 2004 et 2005, elle a fourni respectivement 121 et 93 cornées pour des fins de transplantation⁽⁵²⁾.

Le pourcentage de tissus prélevés pouvant être utilisés à des fins de transplantation est un élément intéressant ressortant du rapport de l'EBAA. De façon générale, ce pourcentage est assez faible. Par exemple, dans la banque d'yeux du Québec, en 2003, seulement 41,6% des dons se sont avérés d'assez bonne qualité pour procéder à la greffe. Toujours selon ce rapport, les principales causes faisant en sorte que les tissus n'étaient pas utilisables sont les défauts de la cornée, les antécédents du donneur et une sérologie positive pour l'hépatite C, l'hépatite B, le VIH, ou autres⁽⁵⁰⁾. La qualité des tissus semble donc un facteur important limitant le nombre de cornées disponibles pour la greffe. De plus, à cause du vieillissement de la population en Amérique du Nord et de l'augmentation de l'espérance de vie, les experts s'attendent à ce que le bassin de donneurs diminue alors qu'en même temps, la demande s'accroisse. En effet, les personnes âgées sont plus susceptibles de requérir une transplantation de cornée d'où une augmentation de la demande; d'autre part, les cornées âgées sont moins acceptables pour la greffe d'où une diminution du bassin de donneurs. Aussi, avec le nombre croissant d'interventions réfractives pratiquées pour la correction de la vision impliquant une incision de la cornée (ex : LASIK), la quantité de tissus aptes à la transplantation pourrait diminuer considérablement dans les années futures⁽⁵³⁾.

Tableau I. Statistiques de certaines banques d'yeux canadiennes⁽⁵⁰⁾

Banque d'yeux	Ville	Dons de tissus (total)	Dons utilisables (%)	Tissus disponibles pour fin de transplantation	Transplantations locales	Tissus exportés	Tissus importés	Recherche formation
Banque d'yeux du Québec	Montréal	397	41,6	165	165	0	175	200
<i>Lions Eye Bank (Alberta) Society</i>	Calgary	422	40,5	171	130	41	1	103
<i>Regional Tissue Bank Eye Program</i>	Halifax	110	54,5	60	58	2	127	0
<i>New Brunswick Eye Bank</i>	Saint John	150	72,0	108	0	108	0	0
<i>Lions Eye Bank of Saskatchewan</i>	Saskatoon	48	83,3	40	37	3	2	4
<i>Eye Bank of British Columbia</i>	Vancouver	834	51,6	430	424	6	8	116
<i>Lions Eye Bank of Manitoba & Northwest Ontario</i>	Winnipeg	50	38,0	19	19	0	37	12

L'approvisionnement limité en cornées, l'augmentation des standards de qualité pour les tissus prélevés, le temps opératoire insuffisant et la demande croissante pour une meilleure acuité visuelle figurent parmi les facteurs contribuant à la formation de listes d'attentes pour recevoir la transplantation de cornée⁽⁴⁸⁾. Selon la Banque d'yeux nationale et la Banque d'yeux du Québec, le manque de dons, et conséquemment le nombre limité de tissus cornéens disponibles pour la transplantation, sont les principaux facteurs contribuant à la formation de listes d'attente au Québec^(51,52). En date du 23 février 2006, la banque d'yeux nationale affichait une liste d'attente de 123 patients⁽⁵²⁾. La banque d'yeux du Québec, pour la même date, présentait une liste d'attente d'environ 700 patients, ce qui correspond à une attente approximative de quatre ans⁽⁵¹⁾.

Le développement de cornées artificielles est l'une des solutions qui pourraient contrecarrer le manque en tissus cornéen. Différents dispositifs, principalement issus de la bioingénierie, ont été développés ces dernières années. Depuis février 1998, un dispositif nommé AlphaCorTM est en investigation clinique. Il s'agit d'une prothèse à base d'hydrogel qui présente un profil de biointégration supérieur à celui des prothèses développées dans le passé. Dans les essais cliniques, elle a été utilisée chez des patients à haut risque d'échec de la greffe traditionnelle avec une cornée naturelle. Les complications comprennent la fusion du stroma et la calcification du dispositif. Bien qu'il soit intéressant, ce substitut, comme tous les autres développés à ce jour, ne réussit pas à mimer parfaitement l'anatomie et la physiologie de la cornée. D'autres développements sont nécessaires avant qu'une cornée artificielle soit couramment utilisée dans la pratique clinique^(53,54).

L'Institut Fraser, un organisme de recherche canadien traitant du domaine économique et social, dans la quatorzième édition de son rapport sur les listes d'attente en santé, présente des résultats concernant la greffe de cornée au Canada en 2004⁽⁵⁵⁾. Ces résultats ont été obtenus par sondage. Le taux de réponse dans la catégorie « ophtalmologie » variait entre 17% et 50% selon la province. Certains de ces résultats sont présentés au tableau II (p.29). Ceux-ci révèlent qu'un patient québécois doit attendre un temps médian de 53 semaines avant de recevoir la greffe de cornée. Le Québec est ainsi la troisième province où l'attente est la plus longue juste derrière l'Île-du-Prince-Édouard (100,0 semaines) et le Manitoba (65,0 semaines). Parmi les différentes chirurgies oculaires,

la transplantation de cornée est celle pour laquelle le temps d'attente est le plus long et ce, peu importe la province considérée. Le temps médian d'attente jugé cliniquement raisonnable selon l'opinion des spécialistes est de 13 semaines pour les patients québécois et il varie entre 8 et 26 semaines selon la province⁽⁵⁵⁾. L'écart entre les provinces quand au temps d'attente jugé raisonnable reflète les différences d'opinions entre les spécialistes. Force est de constater qu'actuellement, si ce temps d'attente raisonnable était de 26 semaines, comme le jugent les spécialistes de la Saskatchewan et de l'Île-du-Prince-Édouard, uniquement l'Alberta et Terre-Neuve se situeraient, en pratique, à l'intérieur de cette limite.

Tableau II. Résultats du rapport 2004 de l'Institut Fraser⁽⁵⁵⁾

	¹ QC	² CB	³ AB	⁴ SK	⁵ MB	⁶ ON	⁷ NB	⁸ NE	⁹ IPE	¹⁰ TN
Temps médian d'attente entre la visite avec le spécialiste et l'intervention (en semaines)										
Greffe de cornée	53,0	48,5	10,0	52,0	65,0	39,0	50,0	----	100,0	16,0
Chirurgie de cataractes	16,0	13,3	10,5	36,0	12,0	23,0	12,0	12,0	20,0	7,0
Chirurgie du glaucome	6,0	5,5	6,0	9,0	10,0	8,0	5,0	4,0	20,0	4,3
Temps d'attente médian jugé raisonnable entre la visite chez le spécialiste et l'intervention (en semaines)										
Greffe de cornée	13,0	10,0	8,0	26,0	14,0	8,0	5,0	----	26,0	12,0
Chirurgie de cataractes	10,0	8,0	8,0	12,0	9,0	8,0	8,0	9,0	12,0	6,0
Chirurgie du glaucome	3,5	4,0	4,0	3,3	5,0	4,0	4,0	3,0	12,0	5,0

¹Québec, ²Colombie-Britannique, ³Alberta, ⁴Saskatchewan, ⁵Manitoba, ⁶Ontario, ⁷Nouveau-Brunswick, ⁸Nouvelle-Écosse, ⁹Île-du-Prince-Édouard, ¹⁰Terre-Neuve

En janvier 1995, la banque d'yeux de la Colombie-Britannique, suite à une augmentation considérable de sa liste d'attente, a instauré un système basé sur des critères cliniques et sur la durée d'attente afin de classer les greffes de cornée en ordre de priorité (voir tableau III, p.32). Avant cette date, les patients aptes à recevoir une greffe de cornée étaient priorisés principalement selon le nombre de mois attendus. Le nouveau système tient toujours compte du temps d'attente, mais il accorde plus d'importance aux besoins cliniques des patients. Courtright et al. ont évalué l'application de ces critères, quelques mois après leur instauration, afin de vérifier si certains d'entre eux prédisaient davantage quels patients recevraient la chirurgie en priorité⁽⁴⁸⁾. Pour ce faire, ils ont suivi, pour une période de dix mois, tous les patients inscrits à la liste de la banque d'yeux de la Colombie-Britannique au mois d'avril 1995 (882 patients). Ainsi, au mois de février 2006, le statut de ces patients a été déterminé. Ceux-ci pouvaient être : 1) opérés, 2) en attente pour recevoir la greffe, 3) retirés de la liste d'attente sans avoir reçu la greffe. Les auteurs ne se sont pas attardés à la troisième catégorie, soit les patients retirés de la liste d'attente sans avoir reçu la greffe. Ils ont donc comparé les sujets opérés à ceux toujours en attente. Deux modèles de régression multiple ont été construits afin d'identifier les facteurs indépendants contribuant à la priorité de la greffe. Le premier modèle n'a inclus que les six critères établis en 1995 et présentés au tableau III (p. 32). Il s'est avéré que la présence de douleur, la vision dans un seul œil et la présence d'une maladie progressive étaient les seuls facteurs prédisant faiblement la priorité d'une intervention. Le second modèle, pour sa part, a inclus les six critères de priorités établis plus d'autres facteurs prédictifs ayant été démontrés significatifs lors d'une analyse univariée. Selon ce modèle, le chirurgien, le sexe, la vision dans un seul œil, la douleur et la présence d'une maladie progressive se sont avérés des facteurs indépendants prédisant la priorité d'une intervention. Toujours selon cette seconde analyse, le chirurgien était le facteur indépendant de loin le plus associé à la priorité de la greffe. Cela suggère qu'il y avait une forte variation chez les chirurgiens au niveau de l'application des critères établis, ceux-ci devenant le facteur le plus important. En effet, certains chirurgiens continuaient tout simplement de classer les patients selon le temps d'attente ou l'âge. Enfin, les auteurs ont estimé que le temps d'attente représentait 58,0% du poids des scores de priorité calculés par les chirurgiens en 1995. Suite aux résultats de cette étude, les critères de priorité ont été révisés de sorte qu'encore plus de points soient

accordés aux critères cliniques et moins au temps d'attente (voir tableau III, p.32). Selon ce système de classification amélioré, le poids du temps d'attente pour les scores calculés dans l'étude aurait été de 22,3%. Aussi, le critère « potentiel de bons résultats », qui n'était pas un facteur significatif selon l'étude, a été remplacé par un score de fonction visuelle (VF score)⁽⁴⁸⁾.

En 1997, deux ans après l'instauration du système de priorité des greffes de cornée en Colombie-Britannique, un programme d'évaluation des résultats est mis en place. Les chercheurs Saunders et al., dans le cadre de ce programme, ont analysé les résultats cliniques de la greffe et ont ensuite tenté de déterminer si ces résultats étaient associés aux critères de priorité instaurés en 1995. L'étude a impliqué 16 chirurgiens et 269 sujets, tous recrutés entre l'année 1997 et 1998. Un questionnaire pour chaque sujet a été rempli avant la transplantation et douze mois après. Ce questionnaire documentait, en préopératoire et en postopératoire, trois indices de résultats : l'acuité visuelle, la fonction visuelle, selon la perception du patient, et la douleur. Un bon résultat était considéré si un patient présentait une amélioration dans l'un de ces trois indices. Ainsi, 88,2% des patients ont eu une amélioration dans au moins un des trois indices. Les patients chez qui l'intervention a eu le plus de succès sont ceux ayant au départ un diagnostic de kératopathie bulleuse du pseudophake. Pour ces patients, le score de priorité avant la chirurgie était élevé. À l'inverse, les patients chez qui la greffe a eu le moins de succès présentaient davantage d'histoires de dystrophies de Fuchs et avaient un score de priorité plus bas. Il semble finalement, que les critères de priorité instaurés en 1995 réussissent bien à identifier les patients qui bénéficieront le plus de la greffe de cornée⁽⁵⁶⁾.

Tableau III. Critères d'établissement de l'ordre de priorité des greffes de cornée en Colombie-Britannique⁽⁴⁸⁾

<i>Critères initiaux instaurés en janvier 1995</i>				
Critères de priorité	Allocation des points		Régression multiple Odds ratio (IC _{95%}) p value	
Trouble oculaire progressif	Oui = 5	Non=0	1,09 (1,06-1,14)	0,02
Vision dans un seul œil	Oui = 10	Non = 0	1,14 (1,12-1,18)	<0,001
Aveugle (seuil légal)	Oui = 10	Non = 0	1,03 (1,00-1,05)	ns*
Potentiel de bons résultats	Oui = 5	Non = 0	1,01 (0,95-1,07)	ns
Présence de douleur	Constante = 10, Intermittente = 5 Aucune=0		1,08 (1,05-1,12)	0,006
Chaque mois sur la liste d'attente	1 point		1,00 (0,99-1,01)	ns
<i>Critères révisés en 1996</i>				
Critères de priorité	Allocation des points			
Trouble oculaire progressif	Oui = 5	Non = 0		
Vision dans un seul œil	Oui = 25	Non = 0		
Aveugle (seuil légal)	≥20/50 = 0, 20/60-20/80 = 8, 20/100-20/200 = 16, <20/200 = 25			
Évaluation de la fonction visuelle	(Score de fonction visuelle) x 5			
Présence de douleur	Constante = 50 Intermittente = 20 Non = 0			
Chaque mois sur la liste d'attente	0,5 point			

*non statistiquement significatif

2.2 Indications et caractéristiques des patients recevant la greffe de cornée

La transplantation de cornée peut être effectuée pour diverses indications. Plusieurs études rétrospectives décrivent la pratique dans différents centres. Le tableau IV (p.34) présente les résultats de deux cohortes canadiennes, une américaine et une néo-zélandaise. L'échec d'une greffe initiale nécessitant une greffe, le kératocône, la kératopathie bulleuse du pseudophake, la dystrophie de Fuchs, les infections virales et les traumatismes sont parmi les indications les plus courantes pour pratiquer la greffe de cornée^(57,58,59,60). La kératopathie bulleuse du pseudophake, qui est une complication secondaire à la chirurgie d'extraction de la cataracte, et la greffe sont les deux indications les plus communes au Canada et aux États-Unis. En Nouvelle-Zélande, la kératopathie bulleuse du pseudophake occupe également une place importante, mais l'indication de loin la plus commune est le kératocône. Comme autres indications possibles, figurent les ulcères cornéens, les kératites bactériennes ou fongiques, les kératites interstitielles, les maladies de surfaces (ex : syndrome de Stevens-Johnson), les opacités congénitales, etc^(57,58,59,60). Notons également que l'importance relative des différentes indications évolue au fil du temps. La cohorte de Maeno et al., qui présente un peu plus de recul, révèle que la kératopathie bulleuse du pseudophake a fait son apparition au début des années 1980 et qu'elle n'a cessé d'augmenter en nombre depuis ce temps. En fait, dans cette étude, la kératopathie bulleuse du pseudophake dépasse le kératocône comme première indication pour la greffe au milieu des années 1980. Cette augmentation d'incidence de la kératopathie bulleuse du pseudophake coïncide avec l'augmentation du nombre de chirurgies pratiquées pour l'extraction de la cataracte. Ainsi, au cours des années, les transplantations pratiquées pour des kératocônes, des infections virales, des traumatismes et pour la dystrophie de Fuchs sont demeurées stables en nombre mais ont diminué en pourcentage. Enfin, les résultats de Maeno et al. indiquent une croissance du nombre de greffes avec les années qui est parallèle au nombre de transplantations pratiquées⁽⁵⁷⁾.

Tableau IV. Principales indications pour la greffe de cornée selon différentes cohortes (%)

Indications	Maeno et al. Canada ⁽⁵⁷⁾ (1964-1997)	Liu et al. Canada ⁽⁵⁸⁾ (1986-1995)	Banu Cosar et al. Etats-Unis ⁽⁵⁹⁾ (1996-2000)	Edwards et al. ⁽⁶⁰⁾ Nouvelle-Zélande (1991-1999)
Regreffe	18,01	22,3	18,1	8,7
Kératocône	16,04	10,0	15,4	45,6
Kératopathie bulleuse du pseudophake	15,29	28,5	27,2	17,9
Dystrophie de Fuchs	9,56	7,7	15,2	4,4
Infection virale	6,46	4,2	0,6	7,3
Traumatisme	5,94	2,9	0	5,5

Dans la cohorte de Maeno et al., l'âge moyen des patients subissant la greffe passe de 49 ans dans la seconde moitié des années 1960 à 63 ans dans les années 1990. Cette augmentation de l'âge moyen est dépendante de l'évolution des principales indications dans le temps⁽⁵⁷⁾. L'âge moyen dans les cohortes de Liu et al., Banu Cosar et al. et Edwards et al. est respectivement de 64,5 ans, 63,9 ans et 47,5 ans^(58,59,60). L'âge moyen moins élevé dans l'étude d'Edwards et al. s'explique par un pourcentage plus important de greffes effectuées pour des kératocônes, un problème qui survient plus fréquemment au cœur de l'âge adulte. Il semble effectivement qu'il y ait une distribution d'âges spécifique à chacune des indications. Par exemple, les patients greffés pour des traumatismes de la cornée ou bien des kératocônes sont plus jeunes que ceux greffés pour des kératopathies bulleuses du pseudophake. Le tableau V (p.35) présente les âges moyens selon les indications. La cohorte de Maeno et al. et Edwards et al. indiquent également que la distribution des cas de greffe selon l'âge est bimodale avec un pic d'incidence respectivement dans la quatrième et huitième décennie de vie ou bien dans la troisième et huitième décennie de vie. Il ressort finalement de ces différentes études qu'il y a une prédominance masculine pour les

kératocônes et les traumatismes oculaires et une prédominance féminine pour les dystrophies de Fuchs (voir tableau V, p.35)^(57,58,59,60).

Tableau V. Âge et genre selon l'indication pour la greffe de cornée

Indications	Maeno et al. Canada ⁽⁵⁷⁾ (1964-1997)		Liu et al. Canada ⁽⁵⁸⁾ (1986-1995)		Banu Cosar et al. Etats-Unis ⁽⁵⁹⁾ (1996-2000)		Edwards et al. Nouvelle-Zélande (1991-1999) ⁽⁶⁰⁾	
	Âge moyen	Odds ratio (* F:H)	Âge moyen	Odds ratio (F:H)	Âge moyen	Odds ratio (F:H)	Âge moyen	Odds ratio (F:H)
Regreffe	57,33	Pas association	67,9	0,94	68,7	----	52,7	0,57 (p<0,048)
Kératocône	34,43	0,586 (0,507- 0,676)	34,8	0,50 (p<0,001)	40,6	----	31,8	0,64 (p<0,001)
Kératopathie bulleuse du pseudophake	73,98	1,306 (1,138- 1,601)	74,0	1,21	75,9	----	72,3	----
Dystrophie de Fuchs	69,98	2,967 (2,458- 3,592)	71,5	3,06 (p<0,001)	71,3	----	----	----
Infection virale	51,29	0,779 (0,652- 0,979)	----	0,73	63,2	----	54,4	1,14
Traumatisme	38,67	Chimique 0,290 (0,161- 0,499) Mécanique 0,255 (0,19-0,34)	----	0,34 (p<0,001)	50,8	----	40,2	0,21 (p<0,001)

* Femme : Homme

2.3 Survie de la greffe de cornée

La transplantation de cornée est une intervention dont le taux de succès est généralement élevé. Ce succès peut être évalué en termes de survie de la greffe, d'acuité visuelle, de soulagement de la douleur et de perception du patient du résultat final. Plusieurs cohortes, présentées au tableau VI (p.36), évaluent le taux de survie à différents temps de suivi. Selon ces résultats, le taux de survie de la greffe à un an se situe autour de 90%^(61,62). Le taux de survie de la greffe de cornée diminue légèrement au fil du temps mais demeure relativement élevé. En effet, les résultats à long terme, soit 10 à 15 ans après l'opération, révèlent des taux de survie variant entre 59% et 82%^(62,63,64,65,66).

Tableau VI. Taux de survie de la greffe de cornée à différents temps de suivi post-opératoire et selon différentes cohortes

Cohortes	Survie 1 an (%)	Survie 3 ans (%)	Survie 5 ans (%)	Survie 7 ans (%)	Survie 10 ans (%)	Survie 15 ans (%)
<i>CTFS</i> ⁽⁶¹⁾ n=2777	88	----	----	----	----	----
<i>ACGR</i> ⁽⁶²⁾ n=4499	91	79	72	69	59	----
Thompson et al. n=3992. ⁽⁶³⁾	----	----	90	----	82	----
Ing et al. ⁽⁶⁴⁾ n=394	----	----	----	----	79	----
Inoue et al. ⁽⁶⁵⁾ n=396	----	----	----	----	72	----
Patel et al. ⁽⁶⁶⁾ n=388	----	----	----	----	----	72

Les taux de survie présentés au tableau VI (p.36) sont des taux moyens. En fait, les résultats des différentes cohortes démontrent que ces taux varient selon l'indication pour laquelle la chirurgie est effectuée. Par exemple, dans l'étude de Thompson et al., le taux de survie le plus élevé à 5 et 10 ans est pour les patients ayant un diagnostic de kératocône (97% et 92% respectivement) ou de dystrophie de Fuchs (97% et 90% respectivement). La même cohorte indique que le taux de survie à 5 et 10 ans est pratiquement deux fois moins élevé chez les patients ayant une regreffe que chez ceux recevant une greffe initiale⁽⁶³⁾.

2.3.1 Causes d'échec de la greffe

L'échec de la greffe se traduit par la formation d'un œdème et une perte irréversible de la transparence et de la minceur de la cornée. Les causes majeures d'échec de la greffe dans la cohorte de l'*Australian Corneal Graft Register (ACGR)* sont le rejet immunologique irréversible (34%), les complications infectieuses (18%) et le glaucome (9%). Parmi les complications infectieuses, notons la récurrence du virus de l'herpès simplex, le zona ophtalmique, l'endophtalmie et la kératite fongique⁽⁶²⁾. Dans l'étude de Thompson et al., la cause la plus fréquente d'échec, comptant pour 29% des cas, est la défaillance endothéliale sans histoire de réaction immunologique. La défaillance de l'endothélium survient lorsque le nombre de cellules n'est plus suffisant pour maintenir la transparence de la cornée via la régulation de l'hydratation⁽⁴⁷⁾. Le rejet immunologique de l'endothélium et les complications infectieuses sont également des causes importantes d'échec dans cette étude et représentent respectivement 27% et 18% des cas. Toujours selon l'étude de Thompson et al., le glaucome et l'astigmatisme sont respectivement la cause de 4% et 3% des échecs. Enfin, l'importance relative des différentes causes d'échec varie selon l'indication pour laquelle la transplantation est effectuée. Par exemple, dans la cohorte de Thompson et al., 56% des patients greffés pour une kératite à herpès simplex et 80% de ceux greffés pour une kératite interstitielle font un rejet immunologique de l'endothélium, tandis que ce taux se situe à 27% pour l'ensemble de la cohorte⁽⁶³⁾.

Dans l'étude du *Corneal Transplant Follow-up Study (CTFS)*, l'évolution du risque d'échec dans le temps est évaluée. Celui-ci est plus élevé lors des 75 premiers jours postopératoires et il se maintient ensuite entre 1% et 2 % par période de 75 jours. Le risque de rejet immunologique de la greffe suit le même schéma, mais demeure initialement plus élevé pour une période de 150 jours. Les auteurs mentionnent qu'il est possible que les risques d'échec et de rejet réaugmentent légèrement autour de la première année suivant la greffe, ce qui correspond au moment où les points de sutures sont généralement retirés⁽⁶¹⁾. Selon Thompson et al., le taux d'échec de la greffe, peu importe la cause, est le plus élevé durant les deux premières années de suivi. Ce taux se stabilise ensuite à 1,9% de la troisième à la dixième année de suivi. De plus, l'importance relative des divers types de complications varie dans le temps. En effet, les problèmes de surface sont plus présents

durant la première année postopératoire tandis que l'astigmatisme survient plus fréquemment un à deux ans après le retrait des points de sutures. Les risques de défaillance endothéliale et de rejet immunologique, pour leur part, persistent dans le temps⁽⁶³⁾.

2.3.2 Facteurs de risque influençant l'échec de la greffe

Tel que mentionné précédemment, les principales causes d'échec de la greffe sont la décompensation endothéliale, le rejet immunologique et les complications de surface. Plusieurs facteurs de risque peuvent avoir un impact sur ces différentes causes d'échec. Price et al. ont tenté d'évaluer cet impact. Pour réaliser leur objectif, ils ont analysé le taux de survie de 3992 greffes de cornée réalisées entre l'année 1982 et 1996. Une analyse de survie de Kaplan-Meier a d'abord été réalisée pour déterminer l'importance de certains facteurs de risque potentiels. Comme il y avait de la corrélation entre les facteurs de risque identifiés, les auteurs ont utilisé des modèles de régression (*multivariate Cox proportional hazards regression*) pour évaluer l'impact de chaque facteur de risque, ajusté pour l'effet confondant des autres variables indépendantes, sur l'échec de toutes causes, l'échec par rejet immunologique, l'échec par décompensation endothéliale et enfin l'échec par complication de surface. Ainsi, les résultats indiquent que la prise de médicaments pour le glaucome en préopératoire et une vascularisation du stroma figurent parmi les facteurs de risque les plus associés à l'échec de la greffe (voir tableau VII, p.39). En effet, la vascularisation du stroma favorise le rejet du greffon car elle permet à plusieurs médiateurs de la réponse immunitaire d'accéder plus facilement à la cornée, tissu normalement avasculaire, via la voie sanguine⁽⁶⁷⁾. Dans l'étude de Thompson et al., une vascularisation active du stroma était présente chez 50% des cas de kératites interstitielles, 38% des cas de kératites à herpès simplex, 25% des cas d'ulcères cornéens et enfin chez 22% des cas de greffes. La survie de la greffe après 10 ans chez ces patients avec vascularisation active était de 65% comparativement à 82% pour l'ensemble de la cohorte⁽⁶³⁾. Dans l'étude de Price et al., la prise de médicaments pour le glaucome est le seul facteur de risque indépendant ayant un impact à la fois sur la décompensation endothéliale, le rejet immunologique et les maladies de surface. En fait, la prise de médicaments pour le glaucome dans cette étude augmente de deux fois le risque de faire une décompensation endothéliale ou un rejet immunologique et augmente de trois fois le risque d'avoir une

complication de surface. La présence de *synechiae*, le diabète, le fait d'être de race noir, et le diamètre du lit de la greffe sont également des facteurs de risque indépendants identifiés par Price et al. (voir tableau VII, p.39)⁽⁶⁷⁾.

Tableau VII. Facteurs de risque influant les diverses causes d'échec d'une greffe initiale (adapté de Price et al)⁽⁶⁷⁾.

Facteurs de risque	Causes d'échec de la greffe de cornée			
	Décompensation endothéliale	Rejet immunologique	Complications de surface	Toutes causes
Médicaments pour le glaucome				
RR (IC 95%)	1,8 (1,1-3,0)	2,2 (1,3-3,6)	2,8 (1,5-5,2)	2,1 (1,6-2,7)
p value	0,02	0,002	0,002	<0,001
Vascularisation du stroma				
RR (IC 95%)	1,1 (0,5-2,3)	2,7 (1,6-4,8)	1,6 (0,7-3,8)	1,9 (1,3-2,6)
p value	0,82	<0,001	0,29	<0,001
<i>Synechiae</i> périphérique antérieure				
RR (IC 95%)	2,9 (1,7-4,9)	1,7 (0,9-3,2)	1,1 (0,5-2,8)	2,0 (1,5-2,7)
p value	<0,001	0,08	0,76	<0,001
Diabète				
RR (IC 95%)	2,3 (1,4-3,8)	1,3 (0,7-2,3)	1,2 (0,6-2,5)	1,3 (1,0-1,8)
p value	0,002	0,46	0,69	0,08
Race du receveur				
RR (IC 95%)	3,6 (1,8-7,4)	2,2 (0,9-5,2)	0,6 (0,08-4,3)	2,4 (1,5-3,8)
p value	<0,001	0,07	0,59	<0,001
Lit du greffon ≤7mm				
RR (IC 95%)	4,8 (2,4-9,5)	3,2 (1,5-6,7)	2,0 (0,6-6,5)	2,6 (1,7-4,0)
p value	<0,001	0,003	0,23	<0,001

Risque relatif

Selon Coster et al., les variables prédisposant à l'échec de la greffe sont : l'indication pour la chirurgie, le nombre de greffes précédentes dans l'œil ipsilatéral, l'inflammation au moment de l'intervention, le format du greffon, la néovascularisation de la greffe, la survenance de rejets immunologiques ou de kératites bactériennes, le retrait précoce des points de sutures et l'augmentation de la pression intra-oculaire suite à l'opération⁽⁶⁸⁾.

2.4 Gestion pharmacologique de la greffe de cornée

Un soin particulier doit être apporté à la cornée dans la période entourant l'opération pour prévenir ou traiter certaines complications pouvant mener à un échec⁽⁶⁹⁾.

2.4.1 Prévention et traitement des infections bactériennes

Akova et al. ont étudié l'apparition de kératites bactériennes chez les patients subissant une transplantation de cornée. Ils ont alors revu les dossiers médicaux de 285 sujets ayant reçu la greffe entre janvier 1991 et décembre 1995. Pendant les cinq années de suivi, 21 sujets ont développé une infection soit 7,4% d'entre eux. La majorité des cas de kératites, soit 71% de ceux-ci, sont survenus dans les premiers six mois suivant la greffe. Les principaux pathogènes impliqués étaient le *Streptococcus pneumoniae*, le *Staphylococcus aureus*, le *Pseudomonas aeruginosa* et enfin l'*Hemophilus influenzae*. Près de 58% des cas avaient reçu une greffe de cornée en raison d'un ulcère cornéen. Parmi les facteurs de risque identifiés par les auteurs, le plus significatif était le relâchement des points de sutures. Enfin, l'épisode de kératite bactérienne a mené à l'échec de la greffe chez 33% des cas⁽⁷⁰⁾.

Pour la prévention ou le traitement de ce genre de complications, des antibiotiques topiques sont utilisés. Les kératites bactériennes pouvant être causées par tout un éventail de bactéries (*staphylococci*, *streptococci*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.), l'antibiotique employé doit offrir un large spectre de protection. De plus, il doit bien pénétrer la cornée. Les fluoroquinolones oculaires, telles la levofloxacin, l'ofloxacin et la ciprofloxacine, sont des agents de choix. Healy et al. ont en effet démontré que l'instillation de deux gouttes de ces agents provoquait une concentration intra-cornéale supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI₉₀) pour la majorité des pathogènes causant la

kératite bactérienne⁽⁷¹⁾. Les fluoroquinolones de quatrième génération (gatifloxacine, moxifloxacine), développées en raison de l'émergence de résistances aux fluoroquinolones des générations précédentes, sont également des agents de choix. Par contre, Awwad et al., dans un rapport de cas, incitent à la prudence avec la gatifloxacine, qui pourrait être associée à la formation d'un dépôt cristallin intra-stromal suivant la transplantation de cornée⁽⁷²⁾.

2.4.2 Prévention de la kératite à herpès simplex

Parmi les causes infectieuses pouvant mener à la cécité dans les pays industrialisés, l'infection par le virus de l'herpès simplex est sans aucun doute la plus commune⁽⁷³⁾. Aux États-Unis, 50 000 nouveaux cas ou récurrences de l'infection apparaissent chaque année⁽⁷⁴⁾. Les infections virales figurent parmi les indications pour lesquelles la greffe de cornée est la plus pratiquée au Canada et aux États-Unis (voir tableau IV, p.34)^(57,58,59). Selon certains auteurs, l'incidence de récurrences de la kératite à herpès simplex, suivant la transplantation de cornée, se situe entre 6% et 47%⁽⁷⁵⁾. Le traumatisme généré par la greffe de cornée, le retrait des sutures et l'usage de corticostéroïdes sont des facteurs pouvant contribuer à la réactivation du virus⁽⁷⁶⁾. Il y a également de plus en plus d'évidences que cette réactivation du virus latent joue un rôle important dans l'échec de la greffe non seulement via une récurrence de l'infection mais également par le développement d'un rejet immunologique^(74,75). Un premier épisode de cette infection peut aussi survenir suite à l'intervention. En effet, l'incidence de la kératite à herpès simplex est six fois plus élevée chez les patients ayant reçu une transplantation de cornée que chez ceux n'en ayant pas reçu⁽⁷⁷⁾.

Pour maximiser le succès de la greffe, des alternatives pharmacologiques ont été étudiées afin de prévenir et traiter ce genre de complications. L'étude de Moyes et al. démontre l'efficacité des antiviraux topiques (trifluorothymidine, idoxuridine, vidarabine) en postopératoire pour diminuer l'incidence de récurrence de l'infection et du rejet immunologique. Ils démontrent également que la récurrence de l'infection est fortement associée à l'échec de la greffe dans la première année. Par contre, ces agents sont peu

utilisés en clinique car ils peuvent causer de la toxicité épithéliale en plus de retarder la guérison de la plaie⁽⁷⁸⁾.

L'acyclovir *per os* est un agent antiviral dont l'efficacité a été prouvée, entre autres, dans le traitement et la prévention des épisodes d'herpès génital. Un groupe de chercheurs, *The Herpetic Disease Study Group*, a pour sa part démontré l'efficacité de cette molécule pour diminuer le nombre de récurrences de la kératite à herpès simplex lorsque prise pendant 12 mois suivant la résolution d'une infection initiale⁽⁷⁴⁾. D'autres études ont ensuite évalué la prise d'acyclovir suite à la greffe de cornée, toujours pour prévenir la récurrence de l'infection. Les résultats de ces différentes études convergent, c'est-à-dire que la prise d'acyclovir, en postopératoire chez les patients avec histoire de kératite à herpès simplex, diminue le risque de récurrence de l'infection et améliore du coup le pronostic de l'intervention. Dans la plupart de ces études, d'une durée de six mois à un an, la posologie utilisée était de 800 mg d'acyclovir par jour (prise biquotidienne)^(75,79,80,81,82).

2.4.3 Utilisation des immunosuppresseurs

Les résultats de certaines études révèlent que l'usage à court terme de la cyclosporine améliore le pronostic de la greffe chez les patients à haut risque de rejet immunologique^(83,84). Cependant, l'utilisation de cet agent est limitée par la survenue d'effets indésirables chez approximativement 40% des patients. Ces effets comprennent la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, l'hypertension, l'altération du métabolisme du glucose et l'hyperplasie gingivale. Le mycophénolate mofetil est un autre immunosuppresseur présentant un profil d'effets indésirables plus favorable. Plusieurs études ont comparé l'efficacité de ce médicament à celle de la cyclosporine chez des patients à haut risque de rejet de la greffe de cornée. Selon les résultats de ces études, les deux molécules sont équivalentes en terme d'efficacité pour prévenir le rejet immunologique et l'échec de la greffe^(85,86,87). Par contre, chez les patients sous traitement prophylactique pour la kératite à herpès simplex avec l'acyclovir, le mycophénolate mofetil offrirait un effet synergique pour la prévention du rejet immunologique⁽⁸⁸⁾. Notons que, chez ces patients, l'emploi de la cyclosporine est contre-indiqué en raison du risque de précipiter une récurrence de l'infection⁽⁸⁸⁾.

2.4.4 Traitement de l'œdème cornéen

La transparence de la cornée dépend essentiellement de sa capacité à maintenir un certain niveau de déshydratation. Cette fonction est assurée, en grande partie, par des pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ situées sur la membrane latérale des cellules endothéliales. La densité de ces cellules à la naissance peut être aussi élevée que $7500 \text{ cellules}/\text{mm}^2$. Les cellules endothéliales n'ont pas d'activité mitotique. En conséquence, après l'âge de 20 ans, 0,5% de la densité cellulaire est perdue chaque année. Certains facteurs, tels un traumatisme chirurgical, l'inflammation et les dystrophies de la cornée peuvent accélérer cette perte. Lorsque le seuil de $300\text{-}500 \text{ cellules}/\text{mm}^2$ est atteint, un œdème cornéen se développe. Pour traiter cet œdème, le chlorure de sodium 5%, en goutte et/ou en pommade ophtalmique, est utilisée. L'hypertonie du film lacrymal, suivant l'administration de ce médicament, provoque la sortie de l'eau hors de la cornée⁽⁸⁹⁾.

2.4.5 Pratiques cliniques

Bien que des études aient démontré l'efficacité de certains agents pharmacologiques dans la gestion du risque d'échec de la greffe de cornée, aucune ligne directrice précise ne semble être établie. Ceci se traduit par une variation entre les chirurgiens sur le choix des prophylaxies ou des traitements. Un sondage effectué auprès des membres du *Bowman Club*, qui sont des ophtalmologistes responsables des deux-tiers des transplantations de cornée effectuées chaque année en Grande-Bretagne, dresse le portrait de la pratique en ce qui a trait à la gestion du risque de rejet du greffon⁽⁹⁰⁾.

Dans cette étude, plus de 94% des spécialistes considèrent une histoire de greffe dans l'œil opéré, une vascularisation de la cornée et une histoire d'infection oculaire par le virus de l'herpès simplex comme étant d'importants facteurs permettant d'identifier les patients à haut risque de rejet immunologique. Chez les patients à faible risque de rejet, aucun répondant n'utilise de prophylaxies préopératoires (voir tableau VIII, p.44). Par contre, chez les patients à haut risque, 53% des chirurgiens du *Bowman Club* en débute une. Parmi ces chirurgiens, 33% prescrivent de la dexaméthasone topique, 22% de la prednisolone *per os* (40-80 mg/jour pour 2 à 7 jours), 14% des corticostéroïdes en intraveineux et 14% de la cyclosporine *per os* (3-8 mg/kg/jour)⁽⁹⁰⁾.

Chez les patients avec histoire de kératite à herpès simplex, en préopératoire, 15% des ophtalmologistes du *Bowman Club* prescrivent un antiviral topique et 47% d'entre eux prescrivent un antiviral systémique (87% acyclovir, 13% valacyclovir). En postopératoire, les antiviraux topiques sont utilisés par 47% des chirurgiens pour une durée moyenne de 3,5 mois (+/- 3,3). Les antiviraux systémiques, pour leur part, sont employés par 75% des participants pour une durée moyenne de 5,9 mois (+/-3,6). Suite à la greffe, les corticostéroïdes sont prescrits par tous les chirurgiens, peu importe le risque de rejet que présente le patient. La durée du traitement avec les corticostéroïdes topiques est en moyenne de 8,7 mois (+/- 5,0). Par contre, certains patients les utilisent indéfiniment. En effet, selon ces chirurgiens, 5,5% des patients à faible risque prennent les corticostéroïdes topiques de façon indéfinie alors que ce pourcentage s'élève à 17% chez les patients à haut risque. La moitié des ophtalmologistes participants préfèrent l'acétate de prednisolone 1% aux autres agents (dexaméthasone, bethaméthasone, prednisolone)⁽⁹⁰⁾.

Tableau VIII. Gestion pharmacologique des greffes de cornées par les membres du *Bowman club* (adapté de Koay et al.)⁽⁹⁰⁾

	Traitement préopératoire :		Traitement postopératoire :	
	% Participant		% Participant	
	Risque de rejet		Risque de rejet	
	Faible	Élevé	Faible	Élevé
Aucun traitement	94	47	0	0
Corticostéroïde topique	0	33	100	100
Corticostéroïde subconjonctival	0	0	25	39
Corticostéroïde <i>per os</i>	0	22	0	42
Corticostéroïde IV	0	14	0	14
Immunosuppresseur	0	14	0	44
Antibiotique topique	----	----	69	64

Patients avec histoire de kératite à herpès simplex

	Traitement préopératoire :	Traitement postopératoire :
	% Participant	% Participant
Antiviral topique	15	47
Antiviral <i>per os</i>	47	75

L'immunosuppression est prescrite par 44% des chirurgiens et uniquement aux patients à haut risque de rejet immunologique. Les agents utilisés en *per os* sont la prednisolone, la cyclosporine et l'azathioprine et ceux employés en intra-veineux sont la méthylprednisolone et l'hydrocortisone⁽⁹⁰⁾. Lorsque comparés aux spécialistes de la cornée membres de la société américaine *Castroviejo Society*, il semble que les chirurgiens du *Bowman Club* traitent de façon moins agressive les épisodes de rejet. Ceux-ci prescrivent moins fréquemment l'injection de corticostéroïdes en subconjonctival. Lorsque le rejet se situe au niveau de l'épithélium et du stroma, les patients ne sont pas hospitalisés et le rejet est traité avec des corticostéroïdes topiques. Lorsque le rejet se situe au niveau de l'endothélium, certains chirurgiens préfèrent hospitaliser les patients. Ces derniers sont traités avec des corticostéroïdes topiques et l'administration de corticostéroïdes systémiques est préférée comparativement aux autres immunosuppresseurs (cyclosporine, azathioprine)⁽⁹⁰⁾.

Un autre sondage effectué auprès d'ophtalmologistes australiens révèle un profil de pratique ressemblant à celui des ophtalmologistes du *Bowman Club* (voir tableau IX, p.46). En effet, tous les chirurgiens australiens ayant participé à l'étude utilisent des corticostéroïdes topiques en postopératoire pour prévenir ou traiter le rejet. L'agent de choix est l'acétate de prednisolone 1%. De plus, la majorité d'entre eux prescrivent des antiviraux chez les patients ayant une histoire de kératite à herpès simplex. Et finalement, les thérapies immunosuppressives ne sont réservées qu'aux sujets à haut risque de rejet⁽⁹¹⁾.

Tableau IX. Gestion pharmacologique des greffes de cornées par des ophtalmologistes australiens (adapté de Barker et al.)⁽⁹¹⁾

Niveau de risque	Indications	Pourcentage de participants (%)						
		Antiviraux		Corticostéroïdes			Immuno-suppresseurs	
		*Top.	†Syst.	Top.	‡Sub-conj.	Syst.	Top.	Syst.
Traitement du rejet								
-	Kératocône	n/a	n/a	100	13	25	0	0
.	Kératite §VHS, 1 ^{ère} greffe	36	75	100	4	17	0	4
.	Kératite VHS, 2 ^{ième} greffe	46	75	96	4	33	0	8
+	3 ^{ième} greffe	n/a	n/a	79	8	50	4	21
Prophylaxie du rejet								
-	Kératocône	n/a	n/a	100	0	0	0	0
.	Kératite VHS, 1 ^{ère} greffe	21	42	100	0	8	0	4
.	Kératite VHS, 2 ^{ième} greffe	17	54	96	0	29	4	13
+	3 ^{ième} greffe	n/a	n/a	88	0	29	4	38

*Topique, †Systémique, ‡Sub-conjonctival, §Virus herpès simplex

2.5 Autres complications postopératoires

2.5.1 Glaucome

Le glaucome, qui est un facteur de risque d'échec de la greffe de cornée, peut également être une complication découlant de celle-ci. Cette complication est sérieuse non seulement parce qu'elle peut faire échouer la greffe, mais également parce qu'en atteignant le nerf optique, elle cause une cécité qui est irréversible⁽⁹²⁾. França et al., dans une étude rétrospective, ont estimé l'incidence de glaucome après la transplantation de cornée et les facteurs de risque influençant son développement. Selon leurs résultats, 21,5% des patients ont développé un glaucome à la suite de la greffe de cornée. Il pouvait s'agir de nouveaux cas de glaucome ou bien de patients atteints de la maladie en préopératoire et présentant une perte de contrôle du glaucome en postopératoire. Dans cette étude, les patients qui présentaient une augmentation de la pression intraoculaire au dessus de 21 mm Hg depuis au moins deux mois, même après avoir cessé les corticostéroïdes topiques, étaient considérés comme étant atteint de la maladie. Tel que mentionné précédemment, les auteurs ont inclus les sujets atteints du glaucome avant l'opération mais dont l'état s'est aggravé en postopératoire nécessitant un ajustement de la thérapie pharmacologique ou une chirurgie. Il y avait ainsi six patients (12,2%) dont le glaucome s'est aggravé après la transplantation. L'incidence de nouveaux cas de glaucome dans cette étude était donc de 9,3%. Parmi les facteurs de risque identifiés, le seul qui semblait significatif était le diagnostic de kératopathie bulleuse (aphake ou pseudophake) avec un risque relatif de 2,18 (IC_{95%} : 1,34-3,54)⁽⁹³⁾.

Dans la cohorte de Ing et al., le risque cumulatif sur une période de 10 ans de développer le glaucome suite à une greffe de cornée était de 21%. Dans cette cohorte, le diagnostic de glaucome était accordé si une chirurgie pour diminuer la pression intraoculaire apparaissait dans le dossier ou si le patient prenait des médicaments pour le glaucome depuis au moins trois mois. Le risque de développer le glaucome variait selon l'indication pour laquelle la greffe était pratiquée. Par exemple, le risque à 10 ans chez un patient greffé pour un kératocône était de 1% tandis que ce risque était de 44% chez un patient ayant un diagnostic de kératopathie bulleuse du pseudophake⁽⁶⁴⁾. À titre comparatif, le glaucome à angle ouvert, le type le plus commun, atteint 1,5% des Américains âgés de plus de 30 ans⁽⁹⁴⁾. Dans une revue de la littérature réalisée par Ayyala, il semble que

l'incidence du glaucome dans la période immédiate suivant la greffe se situe entre 9% et 31%⁽⁹²⁾. À long terme, cette incidence varie entre 18% et 35%. Les facteurs de risque qui ressortent de cette revue sont les suivants : diagnostic de kératopathie bulleuse (aphake), intervention combinant la greffe de cornée et l'extraction de cataractes, glaucome pré-existant, perforation de la cornée et histoire de greffe⁽⁹²⁾.

Pour traiter le glaucome, les agents pharmacologiques diminuant la pression intraoculaire demeurent la première ligne de traitement. Ces agents comprennent les β -bloquants (betaxolol, timolol, levobunolol), les agonistes adrénergiques (épinéphrine, dipivéfrine), les agonistes alpha adrénergiques (apraclonidine, brimonidine), les parasymphomimétiques (pilocarpine, carbachol, echothiophate), les analogues de la prostaglandine (latanoprost, travoprost, bimatoprost), les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques (dorzolamide, brinzolamide) et puis finalement les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) systémiques (acétazolamide, méthazolamide). Les IAC systémiques sont souvent utilisés pour traiter les pics de pression dans la période immédiate suivant la greffe de cornée. Lorsque le glaucome est causé par la prise de corticostéroïdes topiques, la dose de ces agents peut être diminuée au minimum ou bien un agent plus puissant, comme l'acétate de prednisolone, peut être remplacé par un agent moins puissant, comme la fluorométholone. De plus, certains agents doivent être employés avec précaution chez les patients ayant subi une greffe de cornée. Les analogues des prostaglandines peuvent en effet provoquer certaines complications comme une récurrence de l'infection à herpès simplex, une uvéite et un œdème maculaire. Les IAC topiques, pour leur part, peuvent précipiter un échec de la greffe chez les patients ayant un faible décompte de cellules endothéliales. Enfin, les parasymphomimétiques peuvent causer de l'inflammation, un rejet de la greffe et un détachement de la rétine⁽⁹²⁾.

Lorsque le glaucome ne répond pas à la thérapie médicamenteuse, il doit être traité chirurgicalement. Les différentes interventions comprennent la trabéculoplastie (*Argon Laser*), la trabeculectomie (conventionnelle, 5-FU/Mitomycin-C), les dispositifs de drainage et les procédures cyclodestructives⁽⁹²⁾.

2.5.2 Endophtalmie

L'endophtalmie est une infection du globe oculaire rare mais grave qui se manifeste par de l'enflure, une opacification du corps vitré et une perte subséquente de la vision. Les symptômes, pouvant s'accompagner ou non de douleur, surviennent généralement dans les 24 à 48 heures suivant la chirurgie, mais peuvent également avoir une apparition retardée, c'est-à-dire de quelques semaines à quelques mois après l'intervention. L'endophtalmie peut être causée par différents pathogènes : *Staphylococcus epidermitis* (60% des cas), *Staphylococcus aureus*, streptocoques, entérocoques, etc. Plus la souche impliquée est virulente, plus l'infection se manifeste rapidement. Des cultures provenant de l'humeur aqueuse et du corps vitré doivent être faites pour que l'infection soit gérée adéquatement. Les échantillons pour ces cultures sont obtenus soit par vitrectomie ou par ponction du vitré (*vitrous tap*, biopsie). Peu importe la technique employée pour prélever l'échantillon, l'endophtalmie est toujours traitée par injection d'antibiotiques dans le corps vitré. L'administration de vancomycine (1 mg) et ceftazidime (2,25 mg) est un exemple de régime utilisé⁽⁹⁵⁾.

Heureusement, cette complication n'est pas fréquente. Suite à une chirurgie d'extraction de cataractes, l'incidence d'endophtalmie est d'environ 0,05%⁽⁹⁵⁾. Selon les résultats de Taban et al., l'incidence d'endophtalmie suivant la greffe de cornée est plus élevée que celle suivant l'extraction de cataractes, mais semble régresser depuis le début des années 1990. En fait, ils estiment que durant les années 1980, 1990 et 2000, l'incidence d'endophtalmie est passée respectivement de 0,376% à 0,453% puis 0,200%. Selon ces auteurs, l'utilisation de povidone-iodine lors du prélèvement des cornées sur les cadavres et lors de la greffe, l'amélioration des techniques dans les banques d'yeux et l'utilisation de fluoroquinolones oculaires en prophylaxie durant la période péri-opératoire sont des éléments ayant contribué à la diminution de l'incidence d'endophtalmie⁽⁹⁶⁾.

Chapitre 3. Aspects économiques de la transplantation de cornée

Plusieurs études ont été réalisées sur les aspects cliniques de la transplantation de cornée. Jusqu'à maintenant, il semble que les aspects économiques aient été ignorés. Au Québec, le coût associé à l'acte de la greffe est connu puisqu'il est publié dans le *Manuel des médecins spécialistes* de la RAMQ. Ce coût représente les honoraires professionnels versés à l'ophtalmologiste. En 2005, il se situait à 490\$⁽⁹⁷⁾. Par contre, ce montant ne représente qu'une partie du coût total pouvant être engendré par la transplantation de cornée. D'abord, au moment de l'intervention, une anesthésie est administrée au patient. Cela implique le paiement d'honoraires professionnels à l'anesthésiste. Ces honoraires ne sont pas fixes. En fait, ils varient en fonction de la durée de l'anesthésie. Toujours selon la perspective de la Régie de l'assurance maladie du Québec, d'autres coûts reliés à la greffe tels ceux des visites médicales et des médicaments n'ont pas été examinés. Effectivement, les prix des divers types de visites médicales sont publiés dans le *Manuel des médecins spécialistes*, par contre, la fréquence de ces visites n'a pas été évaluée. De même pour les médicaments utilisés afin de gérer le risque d'échec de la greffe. Les prix de ces médicaments sont publiés dans la *Liste des médicaments* de la RAMQ mais leur utilisation n'a pas été décrite⁽⁹⁹⁾.

La transplantation de cornée n'a pas qu'un impact limité à la RAMQ. En fait, une portion des coûts sont assumés par le ministère de la santé. Ces coûts n'ont jamais été explorés, mais il pourrait s'agir principalement des frais associés à l'admission des patients en chirurgie d'un jour et à l'administration des soins. Plus précisément, il pourrait être question de frais en soins infirmiers, du temps opératoire, du matériel de chirurgie, des tests, des coûts liés aux infrastructures publiques, etc. Lors de complications, une hospitalisation peut être requise. Il y aurait alors des coûts reliés au séjour à l'hôpital. Enfin, le ministère de la santé doit financer les activités des banques d'yeux. Ces activités consistent principalement à prélever les tissus cornéens, les conserver, tester leur qualité, les exporter en cas de surplus ou les importer en cas de pénurie.

Les coûts « patients », aussi inexplorés, pourraient être importants. Les patients doivent, entre autres, assumer les frais de transport pour se rendre à l'hôpital et payer entièrement ou en partie les frais des médicaments prescrits. De plus, les patients greffés peuvent être moins productifs pour un certain temps. Ils doivent, en effet, s'absenter du travail pour subir l'intervention, pour la convalescence et pour les visites médicales qui suivent. Aussi, ils peuvent avoir à écarter des journées de travail ou être tout simplement moins productifs pour une même période de temps. Enfin, la perte en productivité peut se manifester dans la réalisation des activités de la vie quotidienne et dans les loisirs.

Chapitre 4. Objectifs du projet de recherche

Des évaluations économiques concernant, entre autres, l'extraction de la cataracte, le glaucome, la sécheresse oculaire et la dégénérescence maculaire ont été réalisées dans le domaine de l'ophtalmologie. À ce jour, aucune évaluation économique n'a porté sur la transplantation de cornée, bien qu'il s'agisse du type de transplantation le plus pratiqué au Canada et aux États-Unis. De plus, la greffe de cornée est appelée à faire face à de nombreux changements au cours des prochaines années. En effet, le développement de techniques chirurgicales plus précises, l'utilisation du laser et la conception de tissus cornéens artificiels auront très certainement un impact économique important. Afin de pouvoir éventuellement apprécier l'importance de cet impact, il est nécessaire d'évaluer les conditions économiques qui prévalent actuellement. Ainsi, l'objectif principal de cette étude est d'identifier et de quantifier les ressources médicales et pharmaceutiques utilisées par les patients recevant une transplantation de cornée et ce, à l'aide de la banque de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Ce projet, qui examine les coûts assumés par la RAMQ, constitue donc une première étape dans l'évaluation du coût global de la transplantation de cornée. Enfin, un portrait des patients recevant la greffe de cornée sera dressé.

Chapitre 5. Méthodologie

5.1 Devis de l'étude et perspective

Cette étude de cohorte rétrospective a été menée sous une perspective de tiers payant, soit celle de la Régie de l'assurance maladie du Québec.

5.2 Source d'information

Pour réaliser l'étude, la RAMQ a procédé, à l'aide de codes d'actes (voir tableau I, p.53) présents dans le fichier des services médicaux de la banque de données, à l'identification de 75% des patients ayant reçu une greffe de cornée entre le 1^{er} juin 1999 et le 31 mai 2002. L'ensemble des services médicaux et pharmaceutiques reçus par ces sujets et couverts par la RAMQ entre le 1^{er} juin 1995 et le 31 mai 2005 ont aussi été fournis pour mener l'étude.

Tableau I. Codes d'actes associés à la greffe de cornée⁽⁹⁷⁾

Codes d'actes	Intervention
7364	Greffe de cornée (toutes techniques), kératoprothèse
7008	Mise en place d'une prothèse cornéenne temporaire pour chirurgie de segment postérieur suivi, dans le même temps opératoire, d'une greffe de cornée.

5.3 Sélection des sujets

La cohorte de Thompson et al. indique que le risque d'échec de la greffe est plus élevé au cours des deux premières années de suivi postopératoire et que ce risque se stabilise ensuite à partir de la troisième année⁽⁶³⁾. Comme une situation d'échec risque d'entraîner une plus grande utilisation de ressources telles les visites médicales ou la prise de médicaments, il est adéquat, afin de bien capter l'ensemble des éléments engendrant les coûts, d'effectuer un suivi postopératoire de trois ans (voir figure 5.1, p.55). Les sujets décédant avant la fin de ce suivi postopératoire ont été exclus de l'étude.

Puisque le taux de réussite d'une greffe est inférieur à celui d'une première greffe et que cela peut, encore une fois, se traduire par une utilisation plus importante des ressources, les sujets inclus dans l'étude devaient avoir reçu une greffe initiale de la cornée⁽⁶³⁾. L'information disponible dans la banque de données de la RAMQ ne permettant pas de déterminer si l'intervention était une greffe initiale ou une greffe dans le même œil, les sujets ayant eu des greffes de cornée dans le passé, plus précisément dans les quatre années précédant l'entrée à l'étude, ont été exclus de celle-ci. En effet, toujours selon les résultats de Thompson et al., le risque d'échec d'une greffe de cornée est plus important au cours des premières années postopératoires. Ainsi, si un sujet avait reçu une greffe de cornée dans les quatre années précédant la greffe considérée dans l'étude, soit celle reçue entre le 1^{er} juin 1999 et le 31 mai 2002, il y avait une plus forte probabilité que cette greffe considérée soit en fait une greffe.

Finalement, tous les sujets ayant reçu une greffe initiale de cornée entre le 1^{er} juin 1999 et le 31 mai 2002 et qui ne sont pas décédés au cours du suivi postopératoire de trois ans ont été inclus à l'étude. L'admissibilité au régime général d'assurance médicaments de la RAMQ ne fut pas un critère de sélection bien que l'utilisation des services pharmaceutiques ait été examinée. En fait, l'exclusion des sujets non couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ aurait mené à la constitution d'un échantillon non représentatif de la population cible. En effet, ces patients, qui bénéficient d'assurances privées, sont généralement plus jeunes et tel que mentionné dans la littérature, la distribution des cas de greffes de cornée selon l'âge est bimodale avec un léger pic d'incidence au cœur de l'âge adulte et une incidence plus importante chez les personnes âgées⁽⁵⁷⁾. Ainsi, les sujets qui ne bénéficiaient pas de l'assurance médicaments de la RAMQ ont été inclus à l'étude mais leur utilisation des services pharmaceutiques n'a pu être mesurée.

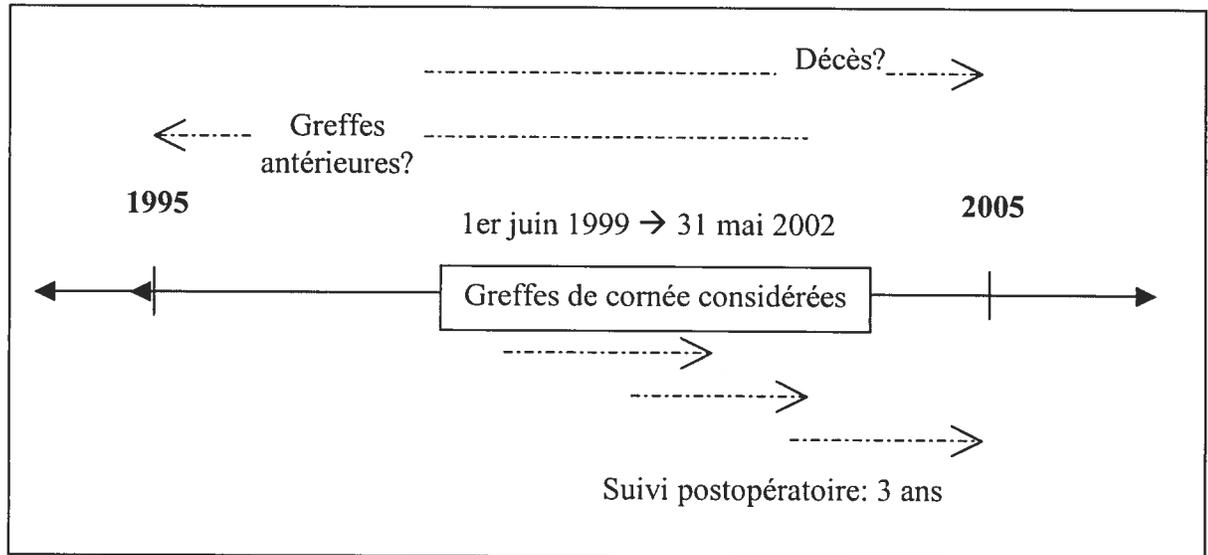


Figure 5.1. Sélection et suivi des sujets dans le temps

5.4 Description des sujets

L'âge, le sexe et la région d'origine des sujets sont des variables présentes dans les données fournies par la RAMQ et prises en considération. Par contre, pour estimer l'état de santé des sujets à l'entrée dans l'étude, le score de Von Korff a été utilisé. Ce score de comorbidité est calculé à partir des services pharmaceutiques reçus dans l'année précédant la greffe de cornée⁽⁹⁸⁾. Celui-ci se base sur différents principes. D'abord, le score de Von Korff augmente selon le nombre de maladies chroniques sous traitement et non selon le nombre de fois qu'une classe de médicaments est utilisée pour traiter une maladie en particulier. Les maladies chroniques graves contribuent davantage au score que les maladies bénignes. Par exemple, plus de points sont accordés aux patients recevant des médicaments pour des problèmes cardiaques que pour ceux prenant des médicaments pour la goutte. De plus, le score augmente avec la complexité de la thérapie médicamenteuse pour traiter une maladie chronique en particulier. Ainsi, un patient utilisant un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) pour traiter un problème cardiaque a un score de Von Korff plus élevé que celui n'utilisant qu'un diurétique. Enfin, les thérapies médicamenteuses contribuant au score sont celles ciblant des maladies chroniques et non celles ciblant le soulagement de conditions temporaires. Donc, le traitement des maladies suivantes contribue au score : maladies cardiaques, maladies

respiratoires, arthrite rhumatoïde, cancer, parkinson, hypertension, diabète, épilepsie, acné, ulcère gastrique, glaucome, goutte, cholestérol, migraine, tuberculose.

Le score de Von Korff permet d'estimer rapidement l'état de santé d'un groupe de sujets. Selon l'étude de Von Korff et al., ce score représente une mesure stable des maladies chroniques qui corrèle avec l'évaluation de la gravité de l'état de santé des patients faite par des médecins. L'utilisation de ce score présente cependant certaines limites. Par exemple, dans le contexte où il est calculé avec les données de la RAMQ, l'utilisation de médicaments en milieu hospitalier n'est pas détectée de sorte qu'un patient peut avoir le cancer et recevoir des traitements à l'hôpital sans que cela n'ait d'impact sur le score de comorbidité.

5.4.1 Prévalence préopératoire de glaucome

Les patients atteints de glaucome en préopératoire furent identifiés si l'un des codes diagnostiques présents au tableau II (p.57) apparaissait au moins deux fois dans les quatre années précédant la greffe. Comme l'inscription du code diagnostique n'est pas obligatoire lorsque le médecin remplit une réclamation à la RAMQ, il est possible qu'un patient soit atteint de glaucome sans que cela n'apparaisse dans la banque de données. Pour limiter cet effet possible de sous-estimation, un recul de quatre ans a été effectué pour chaque patient. Puisque les services médicaux étaient disponibles pour l'ensemble de la cohorte, le critère d'identification se basant sur les codes diagnostiques a pu être utilisé pour tous les sujets inclus à l'étude.

Tableau II. Codes diagnostiques pour le glaucome

Code ICD-9	Troubles oculaires
365.0	Glaucome limite
365.1	Glaucome à angle ouvert
365.2	Glaucome primaire à angle fermé
365.3	Glaucome induit par la prise de corticostéroïdes
365.4	Glaucome associé à des anomalies congénitales, dystrophies ou syndromes systémiques
365.5	Glaucome associé à des troubles de lentilles
365.6	Glaucome associé à d'autres troubles oculaires
365.8	Autres formes spécifiques de glaucome
365.9	Glaucome non spécifique

La prévalence de glaucome en préopératoire a également été évaluée en fonction des médicaments pour le glaucome reçus dans l'année précédant la greffe. Ainsi, si un des médicaments pour le glaucome présentés au tableau III (p.57) était utilisé durant cette période de temps, le patient était considéré comme étant atteint de la maladie. Ces médicaments étaient identifiés dans le fichier des services pharmaceutiques par leur code DIN ou leur code de dénomination commune. Ce critère, basé sur l'utilisation de médicaments, n'a pu être employé que chez les sujets couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ tout au long de l'année précédant la greffe.

Tableau III. Médicaments pour le glaucome couverts par la RAMQ⁽⁹⁹⁾

Agents topiques		
Apraclonidine	Dipivefrine	Pilocarpine
Betaxolol	Dipivefrine/levobunolol	Pilocarpine/epinephrine
Brimatoprost	Dorzolamide	Timolol
Brimonidine	Dorzolamide/timolol	Timolol/pilocarpine
Brimonidine/timolol	Echotiophate	Timolol XE
Brinzolamide	Latanoprost	Travaprost
Carbachol	Levobunolol	
Agents systémiques		
Acétazolamide		
Méthazolamide		

5.5 Identification des ressources et des coûts

5.5.1 Interventions médicales

Les interventions médicales reçues par les patients constituaient un premier élément de coûts à considérer. Ces coûts étaient en fait des honoraires versés aux professionnels pour les différents actes posés. Ainsi, lors de la transplantation de cornée, des honoraires sont versés à l'ophtalmologiste pour la greffe et à l'anesthésiste pour l'anesthésie. Ces honoraires ont été identifiés dans le fichier des services médicaux de la banque de données de la RAMQ à l'aide des codes d'actes pour la greffe de cornée et l'anesthésie publiés dans le *Manuel des médecins spécialistes*⁽⁹⁷⁾. Un coût moyen par patient pour la greffe et pour l'anesthésie ont été calculés. Un coût total à la RAMQ pour l'ensemble de la cohorte a également été calculé. Les autres interventions médicales effectuées par l'ophtalmologiste au moment de la greffe ont été identifiées à l'aide des codes d'actes, mais leurs coûts n'ont pas été considérés puisque ces interventions n'étaient pas nécessairement liées à la greffe.

5.5.2 Visites médicales

Les visites médicales représentaient aussi un élément important à prendre en compte lors du suivi des sujets. Les visites médicales ont été identifiées dans le fichier des services médicaux de la banque de données de la RAMQ à l'aide des codes de réclamations publiés dans le *Manuel des médecins spécialistes*⁽⁹⁷⁾. Ces codes de réclamations permettaient d'identifier l'endroit où avaient eu lieu les visites. En effet, les visites pouvaient s'être tenues en cabinet privé, en milieu hospitalier (chez un patient hospitalisé), en clinique externe, en centre hospitalier de soins de longue durée, en centre d'accueil, puis enfin dans des locaux sous la gestion du gouvernement. Les visites médicales étaient considérées comme étant reliées à la greffe si elles étaient effectuées pendant une période débutant un an avant la greffe jusqu'à trois ans suivant celle-ci. Pour éviter une surestimation du nombre de visites médicales associées à la greffe en considérant celles possiblement effectuées pour le suivi d'autres problèmes oculaires, les visites n'ont été comptabilisées que si elles étaient menées par l'ophtalmologiste ayant pratiqué la greffe de cornée. Enfin, un nombre moyen de visites par patient ainsi qu'un coût moyen par patient ont été calculés. Un coût total assumé par la RAMQ a également été calculé pour l'ensemble de la cohorte.

5.5.3 Services pharmaceutiques

L'utilisation des médicaments a été examinée chez les sujets couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ pendant tout le suivi postopératoire. Les médicaments ont été identifiés dans le fichier des services pharmaceutiques à l'aide des codes DIN et/ou des codes de dénomination commune. Pour la prévention ou le traitement des infections bactériennes, les anti-infectieux topiques (voir tableau IV, p.59) ont été répertoriés à l'aide des codes DIN. L'ensemble des codes DIN de tous les antibiotiques ophtalmiques couverts par la RAMQ entre l'année 1998 et 2005 ont été utilisés pour identifier les agents acquis par les sujets. Comme le risque de complications de surface est plus important au cours des premiers mois postopératoires, les anti-infectieux topiques n'ont été considérés que s'ils avaient été acquis dans les 90 jours suivant la greffe^(70, 63).

Tableau IV. Anti-infectieux ophtalmiques couverts par la RAMQ⁽⁹⁹⁾

Agents	
Érythromycine	Sulfacétamide sodique
Framycétine (sulfate de)	Ciprofloxacine (chlorhydrate de)
Fusidique (acide)	Norfloxacine
Gentamicine (sulfate de)	Ofloxacine
Polymyxine B (sulfate de)/bacitracine zinc	Tobramycine
Polymyxine B (sulfate de)/néomycine (sulfate de)/bacitracine zinc	Chloramphénicol
Polymyxine B (sulfate de)/néomycine (sulfate de)/gramicidine	

Pour le traitement de l'inflammation, la prévention ou le traitement du rejet, l'acquisition d'anti-inflammatoires a été examinée. Il s'agissait de corticostéroïdes ophtalmiques, d'AINS ophtalmiques ou bien de prednisone systémique (voir tableau V, p.60). Étant donné que certains sujets doivent prendre ces médicaments pour des périodes de temps indéterminées, ces agents ont été considérés s'ils avaient été acquis tout au long du suivi postopératoire de trois ans⁽⁹⁰⁾. Par contre, pour décrire l'utilisation dans le temps,

les agents identifiés ont été stratifiés en deux groupes, soit ceux acquis dans la première année suivant la greffe et ceux acquis par la suite. Les corticostéroïdes et AINS ophtalmiques ont été identifiés à l'aide des codes DIN. Comme pour les antibiotiques topiques, l'ensemble des codes DIN des agents couverts par la RAMQ entre l'année 1998 et 2005 ont été employés. La prednisone systémique, pour sa part, a été identifiée via les codes de dénomination commune.

Tableau V. Anti-inflammatoires couverts par la RAMQ⁽⁹⁹⁾

Agents topiques	
Corticostéroïdes	AINS
Bétaméthasone (phosphate disodique de)	Diclofenac sodique
Dexaméthasone	Ketorolac
Dexaméthasone (phosphate sodique de)	
Fluorométholone	
Fluorométholone (acétate de)	
Hydrocortisone (acétate d')	
Prednisolone (acétate de)	
Prednisolone (phosphate sodique de)	
Agent systémique	
Prednisone/prednisolone	

Les antiviraux employés pour prévenir ou traiter la kératite à herpès simplex ont aussi été identifiés. Les agents sont présentés au tableau VI (p.62). Les antiviraux topiques ont été identifiés par leurs codes DIN parmi tous les agents couverts par la RAMQ entre l'année 1998 et 2005. Ils ont été considérés seulement s'ils étaient acquis dans les 90 jours suivant la greffe, ce qui correspond au temps médian d'utilisation de ce type de médicament dans le sondage effectué auprès des ophtalmologistes du *Bowman Club*⁽⁹⁰⁾. Les antiviraux systémiques, pour leur part, ont été identifiés par leurs codes de dénomination commune. Étant donné les multiples indications pour lesquelles ces agents pouvaient être prescrits, ils n'ont été retenus que s'ils étaient prescrits par un ophtalmologiste donc, de

toute évidence, s'ils étaient prescrits pour prévenir ou traiter une infection oculaire à herpès simplex. Ils n'ont également été pris en compte que s'ils étaient acquis dans les trente jours précédant la greffe ou dans l'année suivant celle-ci. En fait, après cette première année postopératoire, l'acquisition d'antiviraux risquait moins d'être associée à la greffe de cornée. De plus, la durée de traitement dans la plupart des études sur l'efficacité de l'acyclovir dans la prévention des récurrences de kératites à herpès simplex chez les patients ayant eu une greffe de cornée était de six mois à un an^(75,81,82). Enfin, dans l'étude du *Bowman Club*, ces agents étaient prescrits pour un temps moyen de 5,9 (+/- 3,6) mois⁽⁹⁰⁾.

Certains patients à haut risque de rejet immunologique bénéficient de thérapies immunosuppressives. Ces thérapies se composent généralement de l'un ou plusieurs des agents suivants : cyclosporine, mofétilmycophénolate, azathioprine (voir tableau VI, p.62). Ces agents ont été identifiés dans le fichier des services pharmaceutiques par leurs codes de dénomination commune et ont été considérés seulement s'ils étaient acquis au cours du suivi postopératoire de trois ans, peu importe s'ils étaient débutés à titre de prophylaxie du rejet ou bien s'ils étaient utilisés pour le traitement d'un épisode bien établi de rejet. Par contre, pour s'assurer qu'ils étaient bien employés pour prévenir ou traiter un rejet de la greffe de cornée et non suivant d'autres indications, les immunosuppresseurs n'ont été finalement considérés que s'ils étaient prescrits par l'ophtalmologiste ayant pratiqué la greffe.

Enfin, le chlorure de sodium, en solution ou en pommade ophtalmique, peut être utilisé pour diminuer l'œdème cornéen pouvant être causé, entre autres, par une décompensation endothéliale ou un rejet immunologique de la greffe (voir tableau VI, p.62)⁽⁸⁹⁾. Cet agent a été identifié par ses codes DIN et n'a été considéré que s'il était acquis tout au long du suivi postopératoire de trois ans.

Tableau VI. Autres médicaments couverts par la RAMQ⁽⁹⁹⁾

Immunosuppresseurs	Antiviraux	Antiviraux topiques
Cyclosporine	Acyclovir	Idoxuridine
Mofétilmycophénolate	Valaciclovir (chlorhydrate de)	Trifluridine
Azathioprine	Famciclovir	
Chlorure de sodium topique		
Chlorure de sodium hypertonique		

Tous les médicaments utilisés par chaque sujet couvert par le régime général d'assurance médicaments ont été cumulés. Un coût moyen par patient pour chaque classe de médicaments, ainsi qu'un coût total par patient pour tous les médicaments ont été calculés. Enfin, un coût total assumé par la RAMQ a été calculé. Les différents critères permettant de sélectionner les médicaments dans le fichier des services pharmaceutiques sont résumés au tableau VII (p.63).

Tableau VII. Sélection des médicaments dans le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ

Types de médicaments	Identification	Critères de sélection
Antibiotiques topiques	codes DIN	L'agent doit être acquis dans les 90 jours suivant la greffe.
Corticostéroïdes topiques (<1 an) (≥1-3 ans)	codes DIN	L'agent doit être acquis dans l'année suivant la greffe. L'agent doit être acquis dans la deuxième ou troisième année suivant la greffe.
Antiviraux topiques	codes DIN	L'agent doit être acquis dans les 90 jours suivant la greffe.
Antiviraux systémiques	dénomination commune	L'agent doit être prescrit par un ophtalmologiste et acquis dans les 30 jours avant la greffe ou dans l'année suivant celle-ci.
Prednisone systémique (< 1 an) (≥1-3 ans)	dénomination commune	L'agent doit être prescrit par un ophtalmologiste et acquis dans l'année suivant la greffe. L'agent doit être prescrit par un ophtalmologiste et acquis dans la deuxième ou troisième année suivant la greffe
Immunosuppresseurs systémiques	dénomination commune	L'agent doit être prescrit par un ophtalmologiste et acquis au cours du trois ans de suivi postopératoire
AINS topiques (< 1 an) (≥1-3 ans)	codes DIN	L'agent doit être acquis dans l'année suivant la greffe. L'agent doit être acquis dans la deuxième ou troisième année suivant la greffe.
Chlorure de sodium topique	codes DIN	L'agent doit être acquis au cours suivi postopératoire de trois ans.
Agents diminuant la pression intra-oculaire	codes DIN/ dénomination commune	L'agent est considéré s'il apparaît dans les 90 jours postopératoires chez des sujets n'acquérant aucun médicament de ce type pendant le reste du suivi postopératoire.

5.5.4 Complications

Une hypertension oculaire transitoire requérant la prise de médicaments peut survenir suite à la greffe de cornée. Dans cette étude, l'hypertension oculaire transitoire fut identifiée chez les sujets couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ lorsqu'au moins un médicament pour le glaucome était utilisé dans les premiers 90 jours suivant la greffe. Les différents agents, présentés au tableau III (p.57), ont été identifiés par les codes DIN ou les codes de dénominations communes présents dans le fichier des services médicaux de la RAMQ. Pour s'assurer que ces agents étaient bien utilisés pour traiter une hypertension oculaire transitoire et non pour traiter le glaucome, ils n'ont été considérés que chez les sujets ne prenant aucun médicament pour le glaucome pendant le restant du suivi postopératoire de trois ans (voir tableau VII, p.63). Enfin, un coût moyen par patient pour les médicaments diminuant la pression intra-oculaire a été calculé. Ce coût a été inclus dans le coût total des médicaments.

Pour estimer l'incidence de nouveaux cas de glaucome après la greffe, les codes diagnostiques et les médicaments pour le glaucome présentés aux tableaux II et III (p.57) ont été utilisés. En fait, si un code diagnostique de glaucome apparaissait au moins deux fois dans le fichier des services médicaux d'un sujet donné pour la période s'étalant du 90^{ième} jour postopératoire à la fin du suivi postopératoire de trois ans et que ce sujet n'avait pas de code diagnostique de glaucome dans les quatre ans précédant l'opération, il était considéré comme un cas incident de glaucome. Le critère basé sur les médicaments était presque semblable à celui se basant sur les codes diagnostiques. En fait, pour qu'un sujet soit identifié comme un cas incident de glaucome, il devait utiliser au moins un médicament pour le glaucome dans la période s'étalant du 90^{ième} jour postopératoire à la fin du suivi. Ce patient devait également n'avoir utilisé aucun médicament pour le glaucome dans l'année précédant la greffe de cornée. Notons que le critère d'identification basé sur les codes diagnostiques a été utilisé pour tous les sujets de la cohorte tandis que le critère se basant sur l'utilisation de médicaments a été employé chez les sujets couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ tout au long de l'année précédant la greffe de cornée.

L'endophtalmie, pour sa part, a été détectée via les codes d'actes et les codes diagnostiques présentés au tableau VIII (p.65). Pour que l'endophtalmie soit identifiée, un code d'intervention au niveau du corps vitré et/ou un code diagnostique pour l'endophtalmie devaient être présents dans le fichier des services médicaux. Cette complication survient généralement dans les 24 à 48 heures suivant la greffe mais peut aussi avoir une apparition retardée, soit quelques semaines à quelques mois après l'intervention⁽⁹⁵⁾. Ainsi, dans cette étude, l'endophtalmie devait survenir dans les 90 jours suivant la greffe de cornée pour être considérée comme étant secondaire à cette dernière.

Tableau VIII. Détection de l'endophtalmie dans le fichier des services médicaux de la RAMQ

Diagnostic	
Codes ICD-9	Description
360.0	Endophtalmie purulente
360.1	Endophtalmie (autres)
Actes	
Codes d'acte	Interventions au corps vitré ⁽⁹⁷⁾
7238	Vitrectomie partielle antérieure par voie antérieure ou par la pars plana
7309	Aspiration ou nettoyage à l'éponge de la chambre antérieure
7325	Ponction du vitré par la pars plana pour culture ou pour injection de médicaments ou les deux, avec ou sans cryopexie
7336	Vitrectomie totale postérieure avec ou sans section de bandes vitréennes, avec ou sans cryothérapie
7337	Vitrectomie totale postérieure avec dissection de membranes épitréiniennes avec ou sans section de bandes vitréennes
7339	Implantation ou remplacement intra-oculaire d'un implant de médicament par la pars plana, incluant la vitrectomie partielle nécessaire ou la rétinopexie

Enfin, un coût total par patient pour la transplantation de cornée a été calculé en additionnant les coûts de la greffe, de l'anesthésie, des visites médicales et des médicaments. Un coût total moyen par patient ainsi qu'un coût total à la RAMQ ont ensuite été calculés.

5.5.5 Statistiques

Concernant les données sociodémographiques des sujets à l'étude, l'âge moyen ainsi que le score moyen de Von Korff sont accompagnés d'un écart type basé sur un intervalle de confiance à 95%. Le score de Von Korff a été obtenu à partir d'un schème établis et validé mesurant la prise de médicaments dans l'année précédant l'intervention. Les proportions ont également été utilisées pour décrire le pourcentage de sujets dans chaque groupe d'âge, le pourcentage d'hommes et de femmes dans la cohorte et enfin le pourcentage de sujets provenant de chaque région administrative du Québec.

Un coût moyen par patient, entouré d'un intervalle de confiance à 95%, a été calculé pour la greffe, l'anesthésie, les visites médicales et les services pharmaceutiques. Le coût de la greffe, de l'anesthésie, des visites médicales et des services pharmaceutiques ont également été cumulés pour chaque patient et un coût moyen par patient (IC_{95%}) a été calculé par la suite. Les proportions ont aussi été employées pour décrire le pourcentage de visites médicales en clinique externe, en cabinet privé ou à l'hôpital, le pourcentage de patients ayant des interventions concomitantes au moment de la greffe de cornée, le pourcentage de patient utilisant chaque type de médicaments et enfin la prévalence et l'incidence de glaucome dans la cohorte.

Finalement, toutes les statistiques descriptives (moyennes, médianes, proportions) ont été produites à partir du logiciel SPSS version 11.5.

Chapitre 6. Résultats

6.1 Sujets inclus à l'étude

Parmi les 740 sujets identifiés par la RAMQ, 60 ont été exclus par ce qu'ils ont eu d'autres greffes de cornée dans les quatre ans précédant la greffe considérée et 70 autres sujets ont été exclus parce qu'ils sont décédés au cours du suivi postopératoire de trois ans. Ainsi, 610 sujets ont été inclus à l'étude. Ils représentent 61,8% des individus ayant reçu une greffe de cornée au Québec entre le 1^{er} juin 1999 et le 31 mai 2002 (voir figure 6.1, p.67). Parmi le groupe à l'étude, 410 sujets sont bénéficiaires du régime général d'assurance médicament de la RAMQ tandis que les 194 autres sujets sont couverts par des assurances privées pour les médicaments.

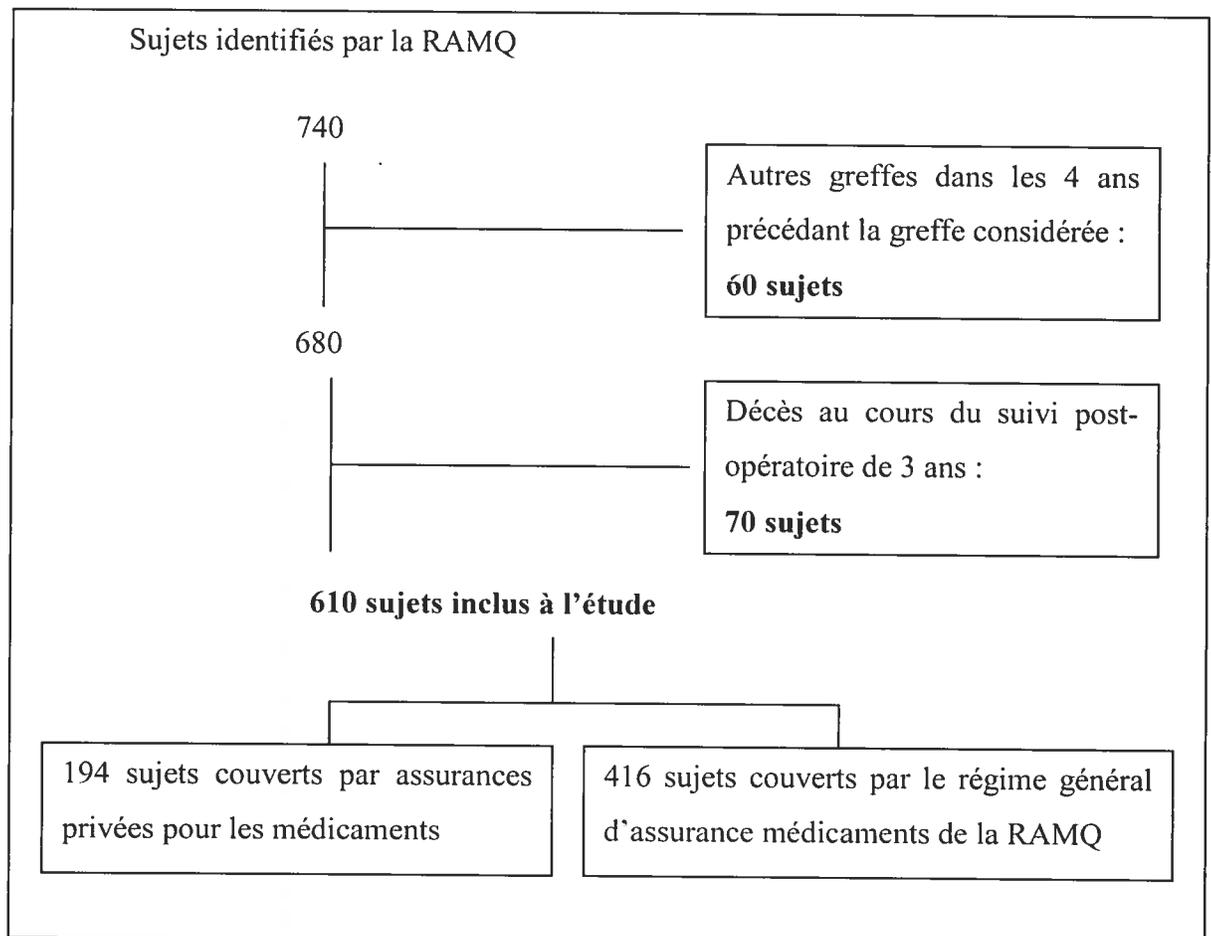


Figure 6.1. Sélection du groupe à l'étude

6.2 Nombre de patients greffés annuellement au Québec

Entre le 1^{er} juin 1999 et le 31 mai 2002, 843 transplantations de cornée ont été effectuées chez 740 patients. Considérant que ces 740 patients représentaient 75% des sujets greffés au Québec, le nombre moyen de patients ayant été greffés chaque année est estimé à 330.

6.3 Description de la cohorte

Les caractéristiques des sujets inclus à l'étude sont présentées au tableau I (p.68). Le pourcentage d'homme et de femme varie selon les groupes d'âges. Pour l'ensemble de la cohorte, 45,6% des cas étaient des hommes, tandis que 54,4% des cas étaient des femmes. Le score de Von Korff a été calculé pour les sujets qui étaient couverts par le régime général d'assurance médicaments de la RAMQ dans l'année précédant la greffe de cornée ($n=403$). Ce score était pratiquement nul chez les moins de 20 ans et il augmentait graduellement avec l'âge pour atteindre une valeur moyenne de 5,1 chez les plus de 80 ans. Le score moyen était de 3,9.

Tableau I. Description de la cohorte

Groupes d'âge (ans)	Pourcentage de sujet (%)	Genre		VK score ^s		Âge	
		Homme (%)	Femme (%)	médiane	moyenne (sd)	médiane	moyenne (sd)
Tous	100,0	45,6	54,4	3,0	3,9 (3,4)	62,0	54,8 (20,4)
< 20	7,0	60,5	39,5	0,0	0,6 (1,0)		
≥ 20-40	18,5	58,4	41,6	0,0	1,6 (2,7)		
≥ 40-59	22,3	62,5	37,5	2,0	3,1 (3,2)		
≥ 60-79	46,6	34,5	65,5	4,0	4,4 (3,5)		
≥ 80	5,6	8,8	91,2	5,0	5,1 (2,3)		

^s Score de Von Korff, calculé chez les patients couverts par le régime général d'assurance médicaments de la RAMQ dans l'année précédant la greffe de cornée ($n=403$).

La figure 6.2 (p.69) présente la distribution d'âge des sujets de l'étude. Cette distribution est bimodale avec un léger pic d'incidence vers la trentaine et un pic plus prononcé vers la septième décennie de vie.

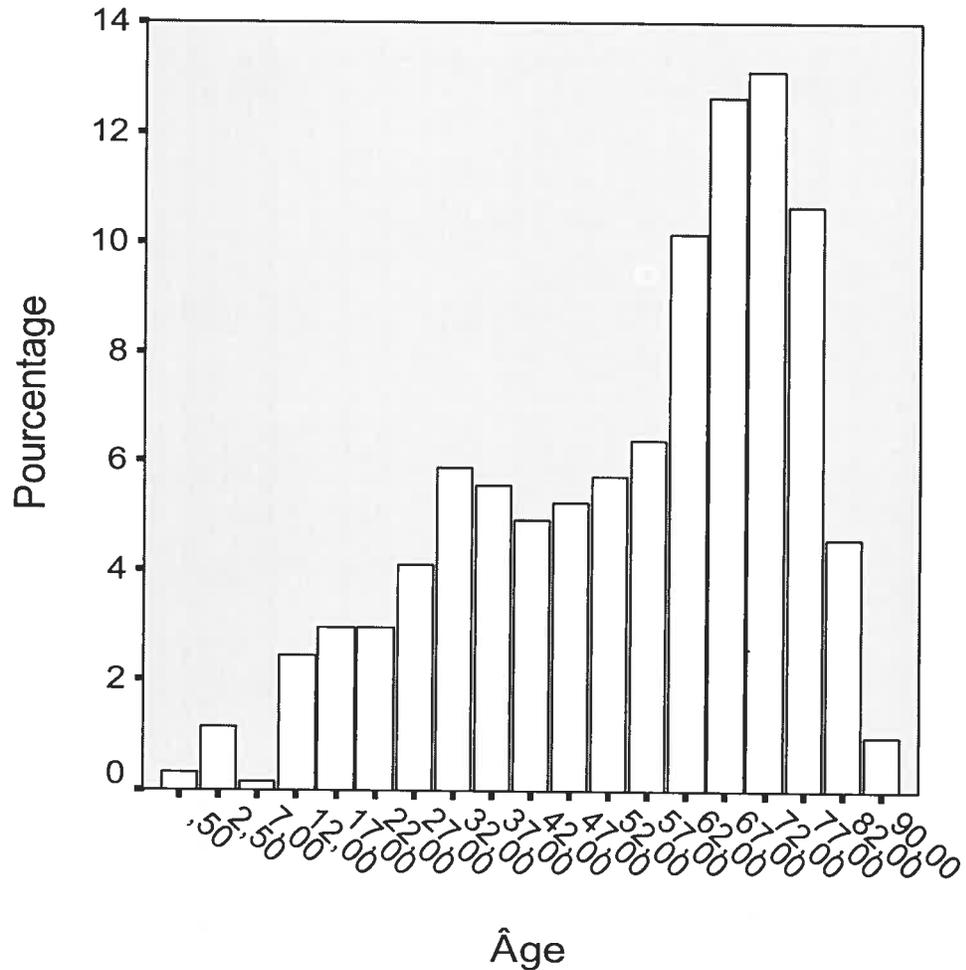


Figure 6.2. Distribution de l'âge des sujets de l'étude

Le tableau II (p.70) présente les régions d'où proviennent les sujets inclus à l'étude. Bien que les agglomérations de Montréal et de Québec représentent 33,8% de la population du Québec, 58,8% des cas de greffes de cornée provenaient de ces deux villes. En revanche, l'ensemble des autres régions administratives contenaient 41,6% des sujets malgré qu'elles représentent 66,3% de la population du Québec.

Tableau II. Régions administratives d'appartenance des sujets

Régions administratives	Pourcentage de la population du Québec (%)	Pourcentage de cas dans la cohorte (%)
Inconnue (00)	----	0,5
Bas-Saint-Laurent (01)	2,7	2,6
Saguenay-Lac-Saint-Jean (02)	3,8	2,0
Québec (03)	8,8	18,9
Mauricie-et-Centre-du-Québec (04)	3,5	5,7
Estrie (05)	4,0	5,6
Montréal Centre (06)	25,0	39,7
Outaouais (07)	4,4	0,2
Abitibi-Témiscamingue (08)	2,0	0,8
Côte-Nord (09)	1,3	1,8
Nord-du-Québec (10)	0,5	0,0
Gaspésie-Îles-de-la-Madelaine (11)	1,3	1,5
Chaudière-Appalaches (12)	5,3	4,1
Laval (13)	4,8	2,5
Lanaudière (14)	5,4	2,6
Laurentides (15)	6,5	2,5
Montréal (16)	17,8	9,2
Nunavik (17)	3,0	0,0
Terres-Cries-de-la Baie-James (18)	----	0,0
Québec et Montréal	33,8	58,8
Autres régions administratives	66,3	41,6

6.4 Ressources et coûts

6.4.1 Interventions médicales

Les honoraires moyens versés à l'ophtalmologiste pour l'acte de la transplantation étaient de 501\$ et ceux versés à l'anesthésiste pour l'anesthésie étaient de 115\$ (voir tableau III, p.71). Les honoraires de l'anesthésiste comprennent la visite pré-anesthésique, les soins procurés au malade pendant la durée de l'anesthésie ainsi que la visite de contrôle dans les 24 heures suivant l'intervention, s'il y a lieu. La valeur des honoraires reliés à l'anesthésie est fonction d'un nombre fixe d'unités accordées à l'anesthésie pour greffe de cornée et d'une durée d'anesthésie qui est variable.

Tableau III. Interventions et visites médicales

Interventions	
Ophtalmologiste	
Transplantation: coût par patient: médiane	469,00\$
moyenne (sd)	501,24\$ (74,89)
Coût RAMQ total:	305 757,33\$
Anesthésiste	
Anesthésie: coût par patient: médiane	81,77\$
moyenne (sd)	114,75\$ (124,19)
Coût RAMQ total:	69 996,96\$
Visites médicales	
Ophtalmologiste	
Clinique externe	91,0 %
Cabinet privé	7,7 %
Hospitalisation	1,4 %
Autres	0,0 %
Nombre de visites par patient : médiane	13,0
moyenne (sd)	14,9 (9,1)
Nombre total de visites :	9 068
Coût par patient: médiane	261,44\$
moyenne (sd)	276,27\$ (145,68)
Coût RAMQ total:	168 524,00\$

Au moment de la greffe, d'autres actes ont été effectués par l'ophtalmologiste chez 34% des sujets (voir tableau IV, p.72). Les plus communs étaient l'extraction de cataractes avec implantation d'une lentille intra-oculaire, la vitrectomie partielle antérieure par voie antérieure ou par la pars plana, l'implantation secondaire d'une lentille intra-oculaire ou le

remplacement d'une lentille intra-oculaire luxée et enfin l'exérèse après intolérance de lentilles intra-oculaires. De plus, au cours du suivi postopératoire de trois ans, certains sujets ont subi d'autres greffes de cornées. En fait, 12,8% des sujets ont reçu une seconde greffe et 0,5% d'entre eux, une troisième. Aucun sujet n'a reçu plus de trois greffes de cornée.

Tableau IV. Principaux actes concomitants effectués au moment de la greffe de cornée par l'ophtalmologiste opérant

Types d'actes	Nombre d'actes (% des sujets)
Extraction de cataractes avec implantation d'une lentille intra-oculaire (code d'acte 7261)	74 (12,1)
Implantation secondaire d'une lentille intra-oculaire/ remplacement d'une lentille intra-oculaire luxée (code d'acte 7244)	50 (8,2)
Vitrectomie partielle antérieure par voie antérieure ou par la pars plana (code d'acte 7238)	49 (8,0)
Exérèse après intolérance de lentilles intra-oculaires (code d'acte 7264)	35 (5,7)

6.4.2 Visites médicales

La majorité des visites médicales, soit 91% d'entre elles, ont eu lieu en clinique externe (voir tableau III, p.71). Les autres visites se sont déroulées en cabinet privé ou plus rarement chez des patients hospitalisés. En moyenne 15 visites médicales par patient avec l'ophtalmologiste ayant pratiqué la greffe ont eu lieu au cours du suivi. De ce nombre, deux à trois visites ont été effectuées dans l'année précédant la greffe, sept visites dans la première année postopératoire et la balance des visites au cours des deux autres années de suivi postopératoire. Enfin, le coût moyen par patient pour l'ensemble des visites médicales fut de 276\$.

6.4.3 Médicaments

Le coût moyen par patient pour les médicaments a été calculé en considérant les 416 sujets couverts par le régime général d'assurance médicaments de la RAMQ pendant tout le suivi postopératoire. Ce coût était de 337\$ (voir tableau V, p.74). Les principaux agents utilisés ont été les antibiotiques ophtalmiques et les corticostéroïdes ophtalmiques. Au cours des premiers 90 jours suivant la greffe, 71,4% des sujets ont utilisé des antibiotiques topiques. Chaque patient a acquis en moyenne deux ordonnances pour ce type d'agent. Les principaux antibiotiques ophtalmiques utilisés furent l'érythromycine, l'ofloxacine et la ciprofloxacine (voir tableau VI, p.75). De plus, dans la première année de suivi postopératoire, 90,4% des sujets ont utilisé des corticostéroïdes ophtalmiques. En moyenne sept ordonnances pour ces agents ont été acquises par patient. Le corticostéroïde ophtalmique de loin le plus utilisé durant le suivi était l'acétate de prednisolone 1%. Aussi, l'utilisation des corticostéroïdes topiques est demeurée importante tout au long du suivi postopératoire. En effet, pendant la deuxième et troisième année suivant la greffe, 72,4% des sujets ont utilisé l'un de ces agents. Enfin, l'utilisation des autres types de médicaments a été moins fréquente. Par exemple, 4,1% des sujets ont utilisé des antiviraux et 1,9% d'entre eux des immunosuppresseurs. Il est tout de même important de les considérer car, bien qu'ils aient été peu utilisés, ces médicaments ont entraîné un coût considérable.

Tableau VI. Description des médicaments

Agents	Pourcentage des agents acquis (%)
Antibiotiques ophtalmiques	
Erythromycine 0,5% Pom.Oph.	56,7 (433/764)
Ofloxacin 0.3% Sol. /Pom.Oph.	31,7 (242/764)
Ciprofloxacine (chlorhydrate de) 0.3% Sol. Oph.	5,4 (41/764)
Sulfcétamide sodique 10% Sol./Pom.Oph.	4,2 (32/764)
Tobramycine 0,3% Sol./Pom.Oph	1,3 (10/764)
Gentamicine (sulfate de) 0.3% Sol.Oph.	0,4 (3/764)
Polymyxine B (sulfate de)/ Bacitracine Zinc Pom.Oph.	0,4 (3/764)
Corticostéroïdes ophtalmiques	
Prednisolone (acétate de) 1% Susp.Oph.	71,7 (4071/5674)
Fluorométholone 0.1% Susp. Oph.	15,3 (869/5674)
Dexaméthasone 0.1% Sol./Pom.Oph.	4,6 (262/5674)
Prednisolone (acétate de) 0.12% Susp. Oph.	2,5 (139/5674)
Fluorométholone (acétate de) 0.1% Susp. Oph.	2,2 (126/5674)
Prednisolone (phosphate sodique de) 1% Sol.Oph	1,3 (72/5674)
Hydrocortisone (acétate d') 2,5% Pom.Oph.	1,1 (63/5674)
Déxaméthasone (phosphate sodique de) 0.1% Sol. Oph./Ot.	0,8 (46/5674)
Fluorométholone 0.25% Susp. Oph.	0,3 (19/5674)
Prednisolone (phosphate sodique de) 0,125% Sol.Oph.	0,1 (7/5674)
Antiviraux	
Acyclovir	83,1 (128/154)
Valacyclovir (chlorhydrate de)	16,9 (26/154)
Immunosuppresseurs	
Cyclosporine	75,5 (139/184)
Mofétilmycophénolate	19,6 (36/184)
Azathioprine	4,9 (9/184)

6.4.4 Complications

Les résultats présentés au tableau V (p.74) indiquent que 1,9% des 416 sujets pour lesquels les services pharmaceutiques étaient disponibles ont eu recours de façon transitoire, soit dans les 90 jours suivant la greffe de cornée, à des médicaments pour traiter l'hypertension oculaire. De plus, certains sujets ont développé le glaucome dans la période postopératoire (>90 jours post-op). En se basant sur les codes diagnostiques ICD-9, les résultats font ressortir une incidence de nouveaux cas de glaucome de 6,7% ou 7,0% tout dépendant des patients considérés (voir tableau VII, p.76). En se basant sur l'utilisation de médicaments pour le glaucome, l'incidence de nouveaux cas s'élevait à 9,2%.

Quelques cas d'endophtalmies sont survenus dans les 90 jours suivant la greffe. En fait, en se basant sur les codes diagnostiques ICD-9, trois cas d'endophtalmie ont été identifiés (voir tableau VII, p.76). Cela s'est traduit par une incidence de 0,49%. Lorsque la spécificité a été augmentée en exigeant qu'une intervention au niveau du corps vitré, par exemple une vitrectomie, soit jumelée à un code diagnostique d'endophtalmie, un seul cas a été identifié. L'incidence a alors diminué à 0,16%.

Tableau VII. Complications

Complications	Prévalence préopératoire (%)	Incidence postopératoire (%)	Prévalence postopératoire (%)
Glaucome			
Critère : codes diagnostiques	21,3	6,7	28,0
	29,0 [§]	7,0 [§]	36,0 [§]
Critère : médicaments	42,2 [§]	9,2 [§]	51,4 [§]
Endophtalmie			
Critère : codes diagnostiques	-----	0,49	-----
Critère : codes diagnostiques et intervention au niveau du vitré	-----	0,16	-----

[§] Calculé chez les patients couverts par le régime d'assurance médicament de la RAMQ dans l'année précédant la greffe de cornée (n=403).

6.5 Distribution des coûts

Finalement, le coût total par patient pour ceux couverts par le régime général d'assurance médicaments de la RAMQ a été de 1234\$ (+/- 1125). Les honoraires pour la greffe et l'anesthésie ont représenté 51,0% de ce coût total tandis que les médicaments et les visites médicales ont représenté respectivement 27,0% et 22,0% du coût (voir figure 6.3, p.77). Pour les patients non couverts par le régime d'assurance médicament de la RAMQ, soit ceux pour lesquels les services pharmaceutiques n'étaient pas disponibles, le coût total diminuait à 883\$ (+/- 224). Enfin, une grande partie des coûts assumés par la RAMQ sont engendrés au moment de l'intervention et représentent les honoraires pour la greffe et l'anesthésie. Les autres coûts surviennent graduellement au cours du suivi.

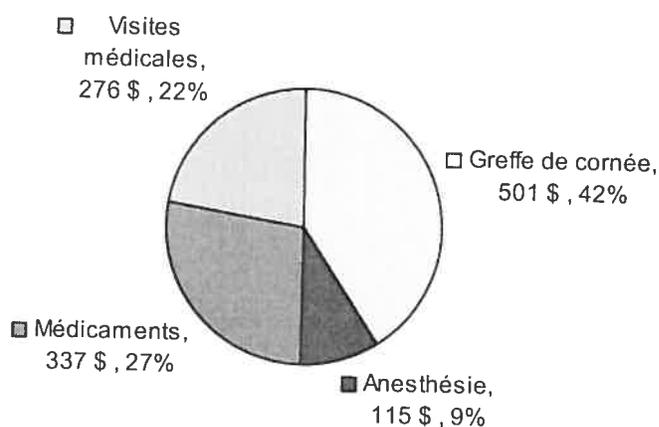


Figure 6.3. Distribution des coûts pour les sujets couverts par le régime général d'assurance médicaments du Québec

Chapitre 7. Discussion

7.1 Revue et critique des résultats obtenus

7.1.1 Caractéristiques de la cohorte

La distribution d'âge des sujets de l'étude est bimodale avec une légère augmentation de l'incidence dans la troisième décennie de vie et un pic d'incidence plus prononcé chez les septuagénaires (voir figure 6.2, p.69). Ces résultats concordent avec ceux présentés dans l'étude canadienne de Maeno et al. et dans l'étude néo-zélandaise d'Edwards et al. Ces deux études décrivent en effet une augmentation de l'incidence respectivement dans la quatrième et huitième décennie de vie et puis dans la troisième et huitième décennie de vie^(57,60).

Dans le groupe à l'étude ($n=610$), 45,6% des cas étaient des hommes, tandis que 54,4% des cas étaient des femmes. Cette différence peut être attribuable au fait que 52,2% des greffes ont été effectuées chez des sujets de plus de 60 ans et que dans ce groupe d'âge, les femmes prédominaient. Par contre, lorsque les différents groupes d'âge sont scrutés, l'écart entre les hommes et les femmes s'accroît. Les résultats de Maeno et al., Liu et al. et Edwards et al. révèlent que les patients recevant la greffe de cornée pour une indication de kératocône ou de traumatisme (chimique ou mécanique) sont généralement plus jeunes. Ces cohortes démontrent également pour ces indications une prédominance masculine significative. À l'inverse, les patients greffés pour une dystrophie de Fuchs sont principalement des femmes plus âgées^(57,58,60). Donc, l'écart de pourcentage entre les hommes et les femmes dans la cohorte pour les différents groupes d'âge est probablement lié aux indications pour lesquelles ces sujets étaient greffés. Malheureusement, cette hypothèse n'a pu être vérifiée puisque la validité de l'information sur l'indication de la greffe dans la banque de données de la RAMQ est faible.

Les résultats par régions administratives indiquent une incidence de cas de greffes de cornée per capita plus élevée dans les agglomérations de Montréal et de Québec. Cela peut s'expliquer par le fait que la population habitant ces centres urbains est en général plus âgée que celle des régions avoisinantes. Comme l'incidence de greffes de cornée est plus

importante chez les personnes âgées, plus de cas proviennent des villes de Québec ou de Montréal. Ce phénomène est particulièrement visible sur l'Île de Montréal. En effet, toutes les régions administratives entourant la métropole, soit Laval, Lanaudière, les Laurentides, et la Montérégie, qui contiennent des populations plus jeunes, ont la moitié des cas de greffes dont on pourrait s'attendre selon la distribution de la population (voir tableau II, p.70).

7.1.2 *Éléments de coûts*

La banque de données de la RAMQ constitue une bonne source d'informations pour réaliser une étude présentant une composante économique. Elle renferme les réclamations pour les services médicaux reçus par l'ensemble des Québécois et les réclamations pour les services pharmaceutiques de ceux inscrits au régime général d'assurance médicaments du Québec. Les ressources qui y sont recueillies, puisqu'elles proviennent de réclamations pour des services rendus, représentent bien la pratique courante. Par contre, étant construite à des fins administratives, la banque contient peu d'informations cliniques. Il peut alors être difficile de suivre l'évolution d'un patient sur le plan clinique⁽³⁵⁾. Ce manque d'information a contribué aux limites de l'étude. En fait, l'identification des ressources réellement attribuables à la greffe de cornée a nécessité l'établissement de plusieurs critères. D'abord, les visites médicales n'ont été considérées que si elles étaient menées par l'ophtalmologiste ayant pratiqué la greffe de cornée. Aussi, les médicaments ne furent considérés que s'ils étaient acquis au cours de périodes de temps définies entourant l'intervention et, dans certains cas, lorsque prescrits par un ophtalmologiste. Finalement, les complications, pour être identifiées, devaient pouvoir être associées à des codes d'actes ou des codes diagnostiques spécifiques. Ainsi, peu de complications postopératoires ont pu être décelées. Bref, la validité interne des résultats obtenus dans cette étude est tributaire des critères qui ont été établis pour les recueillir.

Les résultats sur la prévalence de glaucome en préopératoire ainsi que sur l'incidence de nouveaux cas en postopératoire reflètent bien l'impact que peut avoir la détermination de critères sur les résultats. En effet, chez les patients qui étaient couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ dans l'année précédant la greffe de cornée ($n=403$), la prévalence de glaucome en préopératoire et l'incidence de nouveaux cas en

postopératoire variaient considérablement selon le critère d'identification employé. En se basant sur les codes diagnostiques ICD-9, la prévalence était de 29,0% et l'incidence de 7,0%. En se basant sur l'acquisition de médicaments pour le glaucome, la prévalence augmentait à 42,2% et l'incidence à 9,2%. Il existe donc un écart entre les résultats estimés à l'aide des codes diagnostiques et ceux estimés avec les médicaments. Comme le médecin n'est pas tenu d'indiquer un code diagnostique dans la réclamation qu'il fait à la RAMQ, il est possible que certains patients aient soufferts de glaucome sans que cela n'apparaisse dans le fichier des services médicaux. Cependant, dans l'étude, la recherche des codes diagnostiques de glaucome dans les quatre années précédant la greffe peut contribuer à atténuer cet effet de sous-estimation. Concernant le critère « médicaments », un patient pouvait prendre un agent pharmacologique pour contrôler le glaucome dans l'année avant la greffe, suite à d'autres interventions ou troubles oculaires transitoires, sans nécessairement être atteint de la maladie. Dans ce cas, l'utilisation des médicaments comme critère d'identification pouvait mener à une surestimation des cas. À l'opposé, un patient pouvait être atteint du glaucome sans être soumis à une médication. L'utilisation du critère « médicaments » menait alors à une sous-estimation des cas. Bref, il a été difficile d'estimer précisément la prévalence ou l'incidence de glaucome dans cette étude. Le plus haut niveau de spécificité a été obtenu lorsque les codes diagnostiques ont été jumelés à la prise de médicaments pour le glaucome. Dans ce cas, la prévalence de glaucome en préopératoire chez le sous-groupe de 403 patients était de 22,3%. Il y avait donc au moins 22,3% des sujets de ce sous-groupe qui étaient atteints de la maladie selon les codes diagnostiques ICD-9 et qui utilisaient des médicaments pour la contrôler.

Les coûts recueillis lors de l'étude s'accompagnaient également d'une certaine incertitude. Puisque les honoraires de l'ophtalmologiste pour la greffe de cornée sont fixes et réajustés au fil du temps, la variabilité entourant ce coût a été moindre. Le coût moyen de la greffe de cornée était de 501\$ avec un écart type de 75\$. Par contre, la variabilité des coûts reliés à l'anesthésie a été plus importante. Ce coût moyen était de 115\$ +/-124\$. La variabilité dans ce cas-ci était due au fait qu'uniquement 55,9% des sujets ont eu une anesthésie pratiquée par un anesthésiste et que les honoraires de ce professionnel sont variables. En fait, ces honoraires sont déterminés en fonction d'un nombre fixe d'unités

pour l'intervention pratiquée et d'une durée d'anesthésie qui est variable. Ainsi, dans l'étude, le coût par patient pour l'anesthésie variait entre 0\$ et 675\$.

Quant aux visites médicales, leur coût moyen par patient a été de 276\$ avec un écart type de 146\$. La variabilité autour de ce coût peut être reliée au fait que certains patients, comme ceux ayant des complications ou bien ceux considérés à haut risque d'échec, pouvaient nécessiter un suivi médical plus étroit. En effet, dans le groupe à l'étude, le nombre de visites médicales par patient variait entre 0 et 95 (moyenne : 14,9 +/- 9,1). Les réclamations pour ces visites révélaient l'endroit où s'étaient tenues les rencontres. Par contre, la raison d'une rencontre n'était pas indiquée. Il fut donc impossible de savoir si la visite concernait le suivi de la greffe de cornée ou bien le suivi de tout autre trouble oculaire, par exemple, le glaucome. Pour éviter de surestimer le coût des visites médicales en considérant des visites qui pouvaient être non reliées à la greffe, l'étude n'a retenu que celles menées par l'ophtalmologiste ayant fait la transplantation. En effet, les ophtalmologistes pratiquant la transplantation de cornée se concentrent généralement sur le suivi des problèmes de la cornée. En revanche, en ne considérant que les visites médicales effectuées par l'ophtalmologiste opérant, le coût des visites risquait d'être sous-estimé puisque pour certains patients, la responsabilité du suivi post-greffe pouvait être déléguée à un autre ophtalmologiste. Finalement, le coût moyen par patient pour les visites médicales menées uniquement par l'ophtalmologiste opérant était de 276\$. Le coût moyen par patient pour les visites médicales menées par tous les ophtalmologistes, c'est-à-dire ceux ayant fait la greffe et les autres, était de 458\$. Ainsi, l'effet possible de sous-estimation en restreignant l'analyse aux visites médicales chez l'ophtalmologiste opérant ne pouvait être supérieur à 182\$.

Comme pour les visites médicales, il a été difficile d'identifier avec exactitude tous les médicaments reliés à la greffe de cornée, car la banque de données ne fournissait pas l'indication pour laquelle un produit était prescrit. Par contre, divers critères de sélection ont permis d'identifier les agents ayant une forte probabilité d'être associés à la greffe. Une revue de la littérature a permis d'établir ces critères. Les agents les plus utilisés furent les corticostéroïdes ophtalmiques. Ils représentaient 52,8% du coût moyen par patient pour les médicaments. Ce coût était de 337\$ (+/- 1 075). La variabilité importante autour de ce coût

s'explique en grande partie par la prise d'immunosuppresseurs (cyclosporine, mofétilmycophénolate, azathioprine) par huit sujets de l'étude. Pour deux de ces huit sujets, le coût des immunosuppresseurs pour le suivi postopératoire de trois ans s'est élevé à plus de 10 000\$. Tous ces immunosuppresseurs ont été prescrits par l'ophtalmologiste ayant fait la greffe bien que le critère de sélection n'était pas si spécifique, c'est-à-dire que l'immunosuppresseur pouvait être prescrit par un ophtalmologiste autre que celui ayant pratiqué la greffe. La prise d'antiviraux (acyclovir, valacyclovir) par 17 sujets a également contribué à la variabilité des résultats. Le coût associé à la prise de ces agents chez les 17 sujets variait entre 215\$ et 1 569\$. Bref, la prise d'immunosuppresseurs et d'antiviraux ont eu un impact important sur le coût que peut représenter la greffe de cornée.

Toujours concernant les médicaments, il est important de noter que leurs coûts n'ont été mesurés que chez un sous-groupe de patients, soit ceux couverts par le régime général d'assurance médicament de la RAMQ. Or, puisque les sujets bénéficiaires de ce régime sont généralement plus âgés que ceux couverts par des assurances privées et que l'utilisation de médicaments peut être par conséquent plus importante, il est possible que les coûts médicaments amassés ne soient pas généralisables à l'ensemble des sujets de l'étude.

L'augmentation de la pression intra-oculaire est une complication sérieuse non seulement parce qu'elle peut faire échouer la greffe, mais également parce qu'en atteignant le nerf optique, elle cause une cécité qui est irréversible⁽⁹²⁾. Dans l'étude, 1,9% des sujets couverts par le régime général d'assurance médicament de la RAMQ ont utilisé des médicaments pour traiter une hypertension oculaire transitoire (dans les trois premiers mois postopératoire). Ce résultat sous-estime probablement l'incidence réelle d'hypertension oculaire transitoire. En effet, il est possible que des patients aient reçu des traitements médicaux non pharmaceutiques pour diminuer la pression intra-oculaire, ou bien qu'ils aient reçu des médicaments sous forme d'échantillons, donc non détectables dans la banque de données des services pharmaceutiques. Aussi, l'incidence de nouveaux cas de glaucome variait entre 6,7% et 9,2% selon le critère d'identification utilisé et les sujets examinés. L'incidence de glaucome après la greffe de cornée a fait l'objet de plusieurs études. L'une d'elles, réalisée au Brésil, présente une incidence de nouveaux cas de glaucome de 9,3%⁽⁹³⁾.

Cependant, la comparaison des résultats que dévoilent ces études doit être faite avec une certaine réserve, puisqu'elles utilisent souvent des critères différents pour identifier les cas de glaucome. Dans l'étude brésilienne, l'identification des cas se basait sur des éléments cliniques dont, notamment, une augmentation de la pression intra-oculaire au-dessus de 21 mm Hg durant plus de deux mois⁽⁹³⁾. Enfin, une revue de la littérature réalisée par Ayyala dénote une incidence de glaucome variant entre 9% et 31% dans la période immédiate suivant la greffe et une incidence variant entre 18% et 35% à plus long terme⁽⁹²⁾.

L'endophtalmie est une autre complication sérieuse ayant été examinée dans cette étude. Son incidence variait entre 0,16% et 0,49% dépendant du critère d'identification utilisé. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études. En effet, une revue de la littérature effectuée par Taban et al. présente une incidence d'endophtalmie de 0,453% pour la période des années 1990 et de 0,200% pour la période de 2000 à 2003⁽⁹⁶⁾.

Comme l'information dans la banque de données de la RAMQ ne mentionne pas dans quel œil une intervention est effectuée, il fut impossible d'estimer l'incidence de regreffe dans un même œil. Toutefois, les résultats révèlent que 0,5% des sujets inclus à l'étude ont reçu trois greffes au cours du suivi postopératoire. Cela signifie qu'au moins ce pourcentage de patients ont été regreffés. Par contre, aucune conclusion ne peut être tirée pour 12,8% des sujets qui ont reçu une seconde greffe pendant le suivi. Les résultats de l'AGCR révèlent un taux d'échec de la greffe à trois ans de 21%⁽⁶²⁾. On devrait donc s'attendre à un taux de regreffe dans l'étude qui est inférieur à 21%, puisque les patients ayant un échec d'une greffe initiale ne sont pas systématiquement tous regreffés.

7.1.3 Impact économique de la greffe de cornée pour la RAMQ

Le coût total assumé par la RAMQ, pour tous les patients inclus à l'étude, fut de 684 610\$. Ces patients représentaient 61,8% de tous les cas de greffes de cornée pratiqués au Québec entre le 1^{er} juin 1999 et le 31 mai 2002. Donc, le coût total assumé par la RAMQ, pour 100% des patients ayant reçus la greffe durant cette période, est estimé à 1 107 783\$. Ce coût est estimé pour une période de trois ans suivant la greffe, ce qui correspond au moment où la consommation des ressources est la plus importante. Le coût

annuel moyen est alors de 370 000\$. Ce coût représente approximativement 0,001% du 5,5 milliards de dollars que dépense annuellement la RAMQ pour les services médicaux et pharmaceutiques. L'impact économique de la greffe de cornée, selon la perspective de la RAMQ, semble donc relativement faible.

7.2 Validité et portée des résultats

Tel que discuté précédemment, la validité interne des résultats obtenus dans cette étude est tributaire des critères qui ont été établis pour sélectionner l'information dans la banque de données de la RAMQ et évidemment de la qualité des informations présentes dans cette banque. Notons que la validité des informations archivées dans le fichier des services pharmaceutiques ainsi que la capacité des codes d'actes et des codes diagnostiques, présents dans le fichier des services médicaux, à détecter des événements (interventions, pathologies) ont été évalués par Tamblyn et al.^(33,34).

Au niveau de la sélection des sujets, il n'y a pas raison de croire qu'un biais se soit introduit. Le biais de sélection est une distorsion dans l'estimation d'un effet qui est due à la sélection d'un groupe de sujets présentant un lien particulier avec l'exposition ou l'effet mesuré. Dans le contexte de cette étude, un biais de sélection aurait pu se traduire par la sélection préférentielle de sujets ayant reçu la greffe de cornée pour une certaine indication qui serait liée à une utilisation plus ou moins importante des ressources. Or, dans cette étude, tous les patients ayant reçu une greffe initiale de la cornée, peu importe l'âge, le genre, l'indication pour la greffe ou l'inscription au régime d'assurance médicaments de la RAMQ, et pour lesquels un suivi postopératoire de trois ans était disponible, ont été inclus de façon non préférentielle. Les résultats obtenus chez cet échantillon est donc généralisable à la population cible, c'est-à-dire tous les patients recevant une greffe initiale de la cornée au Québec. Notons cependant que l'exclusion des sujets décédés avant la fin du suivi postopératoire a éliminé de la cohorte un groupe de patients possiblement plus âgés auquel pourrait être rattachée une consommation des ressources plus importante.

Ayant été réalisée avec la banque de données administratives de la RAMQ, l'étude a permis d'établir rapidement certains coûts associés à la transplantation de cornée. Par contre, la portée des résultats obtenus est limitée principalement en raison de la perspective choisie, soit celle de la RAMQ. En effet, cette perspective ne tient pas en compte tous les coûts importants reliés à la greffe de cornée. Entre autres, les coûts assumés par le ministère de la santé (autres que ceux de la RAMQ), les coûts assumés par les autres ministères et enfin ceux assumés par les patients sont ignorés. Les coûts pertinents pour le ministère de la santé sont principalement les frais de service reliés aux chirurgies ambulatoires (frais d'admission, temps opératoire, personnel infirmier, entretien des infrastructures, etc.), les frais d'hospitalisation lors de complications, les coûts de préparation des cornées par les banques d'yeux. Les coûts assumés par les patients incluent les frais de transport liés aux rendez-vous, les frais de gardiennage, les co-paiements pour les médicaments ou le paiement complet des médicaments non couverts par les assureurs, les frais reliés à l'absentéisme au travail. En effet, les coûts en perte de productivité sont certainement considérables. La perte de productivité peut résulter du temps consacré pour recevoir la greffe de cornée, des journées de travail perdues par le patient ou l'aidant naturel suite à l'intervention (convalescence), de la diminution de la productivité au travail, de la réduction des heures de travail, du temps consacré pour aller aux visites de suivi ou tout simplement de la difficulté dans la poursuite des activités régulières ou de loisirs. Il est donc évident que les coûts assumés par la RAMQ, soit ceux pour les services médicaux et pharmaceutiques, ne représentent qu'une partie du coût total engendré par la transplantation de cornée. Comme le recommande l'ACMTS, d'éventuelles études devraient suivre une perspective sociétale et ainsi considérer l'ensemble des coûts énumérés précédemment.

La portée de cette étude est également limitée par le fait que ces résultats, comme ceux d'autres évaluations économiques, sont difficilement transposables dans d'autres contextes de pratique. En effet, l'utilisation des ressources, les coûts, l'organisation des systèmes de santé, etc., ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre. Dans ce cas-ci, les résultats économiques sont pertinents pour le système de soins québécois et canadien. Par contre, les conséquences cliniques, telles l'incidence postopératoire de glaucome ou d'endophtalmie, sont davantage généralisables.

Chapitre 8. Manuscrit

*Cost of Corneal Transplantation for the Quebec
Health Care System*

Jean-Pascal F.Roussy¹, B.Pharm, Jean Lachaine, PhD¹

Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Canada¹

-Article en phase finale de préparation-

Contribution des auteurs :

Le projet de recherche sur le coût de la transplantation de cornée pour la Régie de l'assurance maladie du Québec et la rédaction de l'article qui en découle ont été menés entièrement par Jean-Pascal F.Roussy, candidat à la maîtrise en sciences pharmaceutiques option « Médicament et santé des populations ». Les travaux de recherches se sont déroulés sous la direction de Dr. Jean Lachaine qui a également révisé l'article qui suit.

Abstract

Background

Although corneal graft is a common, long-standing procedure, little is known about its economic impact. The purpose of this study was to estimate resource use and costs associated with corneal transplantation according to a public third-party perspective.

Methods

The *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) provided medical and pharmaceutical data for a random sample of 75% of patients who underwent a corneal graft procedure between June 1, 1999 and May 31, 2002. Resource usage data, defined as medical interventions, physician visits and medication, were collected for a three year post-operative follow-up period.

Results

A total of 610 subjects were included in the study. Mean age was 54.8 years old (+/- 20.4). The average costs per patient for graft and anaesthesia were \$501 (+/-75) and \$115 (+/-124) respectively. The cost per patient for physician visits was \$276 (+/-146). The mean number of physician visits per patient during the follow-up was 14.9 (+/-9.1). The cost per patient for medication was \$337 (+/-1,075). The average total cost per patient was \$1,234 (+/-1,125). Graft and anaesthesia represent 51.0% of this total cost while medication and medical visits represent 27.0% and 22.0% of this cost respectively.

Conclusion

In Quebec, the number of patients grafted each year is estimated at 330; therefore, the annual cost assumed by RAMQ for corneal grafts would be approximately \$370,000. Considering that the RAMQ spends over five billion dollars yearly to cover provincial medical and pharmaceutical services, the economic burden imposed by corneal transplantation would seem relatively low.

INTRODUCTION

Corneal graft is by far the most frequent type of transplantation performed in North America. Each year, over 30,000 procedures are carried out in the United States.¹ In Canada, the number is 4,000. In comparison, about 1,000 kidney transplantations are performed annually in Canada.² The cornea is a transparent tissue covering the anterior eye portion. It is composed of three cellular layers: the epithelium, the stroma, and the endothelium. Alteration of one or more of these layers can cause corneal opacity, which in turns leads to loss of visual acuity. When the cornea is irreversibly damaged, the sole remedy is replacement with healthy tissue.^{3,4} The two leading indications for corneal graft in the United States and Canada are pseudophakic bullous keratopathy (PBK) and deterioration of an initial graft necessitating a regraft.^{5,6,7} These two indications account respectively for 28.5% and 22.3% of cases in Canada. PBK may be secondary to cataract surgery, and is characterized by corneal edema.⁸ Keratoconus, Fuchs' dystrophy, viral infection, and trauma are also common indications for corneal transplantation.^{5,6,7}

Once the corneas are harvested from the deceased donor, they are managed by an eye bank. The excised corneas are preserved in various tissue culture media for an appropriate storage time. Corneal storage allows time to schedule elective transplantation procedures. It also allows time for tissue quality control and safety testing.⁹ Eleven eye banks, including two in Quebec, service the entire country of Canada. At present, Canadian eye banks cannot fulfill the demand for corneas. This lack of tissues, combined with factors such as insufficient operating hours and curtailed health care budgets, contribute to create long waiting lists.¹⁰ The fourteenth edition of the Fraser Institute Report on hospital waiting lists in Canada states that, of the elected ophthalmological surgeries, corneal graft ranks first for long waiting times across all provinces studied. The report also reveals that the median waiting time to receive the graft in Quebec is 53 weeks. Quebec has the third longest wait, just behind Prince Edward Island (100 weeks) and Manitoba (65 weeks).¹¹ According to a study carried out in a Toronto teaching hospital, waiting times for corneal grafts have significantly increased in recent years. Indeed, waiting times at the Toronto hospital increased from 5.5 months in 1999 to 11 months in 2001.¹²

Corneal transplantation success rates are generally high. According to the results on different cohorts, the one-year survival rate of a corneal graft is about 90%.^{13,14} At 10 years, survival rate ranges from 59% to 82%.^{14,15,16,17} Graft failure usually translates into the formation of corneal edema, irreversible loss of transparency, and corneal thinning. Immunological rejection, infectious complications, glaucoma, and endothelial failure are all common causes of graft failure. Therefore, close attention involving medications should be paid to the graft to prevent such complications.¹⁵

Although corneal graft is a common, long-standing procedure, little is known about its economic impact. The purpose of this study is therefore to identify and quantify the resources used by patients undergoing corneal graft operations.

PATIENTS AND METHODS

Perspective

A public third-party perspective was adopted. Medical and pharmacy claims administered under the *régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) provided a reference source. This body keeps records on medical claims for the entire Quebec population as well as claims for pharmaceutical services for those covered by the RAMQ drug plan.

Study population

Inclusion criteria

For purposes of this project, the RAMQ supplied data on a random sample of 75% of beneficiaries who received a corneal graft (Procedural Codes 7364 or 7008) between June 1, 1999 and May 31, 2002. These data include information on the patients as well as the medical and pharmaceutical services they received. Patient's data include age, gender, admissibility to the RAMQ drug plan, administrative region of origin, and date of death. The data on medical and pharmaceutical services includes the identification of medical procedures and medications (procedural codes, medication codes), date the services were received, identification of professionals involved (ophthalmologist, anesthesiologist, etc.), and service fees. For every patient identified, the RAMQ supplied data on all medical and pharmaceutical services consumed between June 1, 1995 and May 31, 2005. Four-year preoperative and three-year postoperative data were therefore available on all subjects.

Exclusion criteria

Among the beneficiaries identified by the RAMQ, those who died before the end of the three-year postoperative follow-up were excluded from the study population. Subjects who had previously received a corneal graft, more precisely in the four preoperative years, were also excluded, because resource consumption may have differed. All other subjects were included in the study.

Cohort Description

Subjects retained in this study were described according to age, gender, administrative area, health status, and presence of glaucoma. Health status score is sometimes calculated using pharmaceutical claims. In this study, Von Korff score was calculated using medications taken in the year preceding transplantation. Patient health status at the time of intervention was therefore known. Prevalence of glaucoma in the preoperative period was estimated using ICD-9 diagnostic and medication codes recorded in the RAMQ database. Thus, a patient was identified as having glaucoma if an ICD-9 Code for glaucoma was recorded at least twice in the four preoperative years or if at least one medication code for glaucoma was recorded in the year prior to the graft.

Resource Use

The resources related to corneal graft and identified in the RAMQ database were: medical interventions, medical visits, and medications. The costs associated with these resources were the service fees paid to professionals and medication costs. All these costs were taken directly from the RAMQ database.

Medical interventions

Medical interventions were screened based on the procedural codes present in the RAMQ's medical file. Procedures included grafts performed by ophthalmologists and anesthetizations performed by anesthesiologists. Although other medical procedures performed at the time of the graft but not directly related, such as cataract extraction, were identified, their costs were not considered.

Medical visits

Procedural codes for medical visits allow identifying visit locations. Physician visits can be therefore be classified as: inpatient visit, outpatient visit, private practice visit, and other. Claims for medical visits were considered if they were recorded either in the year preceding the graft or in the three-year postoperative follow-up. Furthermore, to avoid overestimation of medical visits by including follow-ups on other ocular diseases, only visits to the ophthalmologist who performed the graft were considered.

Pharmaceutical services

The pharmaceutical management of corneal grafts mainly involves prevention and treatment of infection and corneal rejection. Some studies report variations in pharmaceutical management practices among surgeons. However, from a review of the literature, few criteria have been established to identify graft related medications in the database.^{18,19,20} To identify the medications used, an initial screening was performed using the medication codes (DIN and RAMQ Codes). Next, selection criteria based on defined time periods surrounding the graft and prescribers, were used to determine whether the pharmaceuticals identified were related to a graft. Finally, medication costs recorded in the database represent medication costs plus pharmacy service fees.

Because graft related infections most often appear in the first postoperative months, prophylactic or curative antibiotics administered topically were considered if they were used in the first 90 days following the graft.^{15, 21} Prophylaxis for herpetic keratopathy involves the use of topical and systemic antivirals. Topical antivirals were therefore recorded if they were used in the first 90 days after the graft.¹⁸ Since the efficacy of systemic antivirals to prevent herpetic disease recurrences has been proven in many clinical studies for periods from six to twelve months, these agents were recorded if they were used in the year following the graft.^{22,23,24,25} Systemic antivirals were also recorded if they were used in the 30 days preceding the graft.¹⁸ Finally, systemic antivirals had to be prescribed by an ophthalmologist, considering that these agents may be used for other indications (e.g., genital herpes simplex).

Steroid and non-steroid agents are used to prevent or treat graft rejection. As for the medications discussed above, prophylaxes or treatments prescribed may differ among surgeons. According to some studies, patients at high risk of rejection tend to be managed more aggressively. Thus, some patients take topical steroids for only a few weeks, while others remain on systemic steroids or immunosuppressants for months.^{18,19,20,26} Because some patients follow long-term treatment regimens, topical corticosteroids and AINS were recorded if they were used during the three-year postoperative follow-up. The same criteria were used for systemic steroids and immunosuppressants, although since these agents may be used for other indications, they had to be prescribed by an ophthalmologist.

Finally, sodium chloride solution 5% is used to treat corneal edema. Because this problem can occur and persist over the long term, the medication was considered only if it was used by the patient throughout the entire postoperative follow-up.

Complications

Transient ocular hypertension can follow corneal transplantation. In this study, transient ocular hypertension was identified if patients were taking intraocular pressure lowering agents for the three first months following the graft, but not during the rest of the postoperative period. As for other medications, intraocular pressure lowering agents have been identified with specific medication codes in the RAMQ database. Costs related to this complication were included in the total medications cost. Other complications such as glaucoma and endophthalmitis were identified. New cases of glaucoma were screened using ICD-9 diagnostic codes or medications as criteria. If no diagnostic code for glaucoma was recorded in the database in the four preoperative years for a given subject, and at least two diagnostic codes were recorded in the three postoperative years (excluding the first three months), the subject was considered as a new case of glaucoma. With respect to the medications criteria, if no agent was used in the year preceding the graft, and at least one agent was used in the postoperative period (excluding the first three months), the subject was identified as a new case of glaucoma. Finally, endophthalmitis was identified with ICD-9 diagnostic and procedural codes. This complication was considered graft related if it occurred in the first 90 days following the graft.

RESULTS

Out of 740 subjects identified by the RAMQ, 60 were excluded because they had undergone previous grafts (within the four preceding years), and 70 subjects were excluded because they had died during the postoperative follow-up (figure 1).

Between June 1, 1999 and May 31, 2002, 740 subjects received a total of 843 corneal grafts. These subjects represent 75% of all those receiving grafts in the province of Quebec during this period. We can therefore estimate the number of patients receiving grafts annually at approximately 330. Characteristics of the study groups are summarized in Table I. A Von Korff score was calculated for patients covered by the RAMQ drug plan in the year preceding the graft. Health status score increases gradually over age groups to reach a maximum of 5.06 for patients over 80 years old. Mean score is 3.94.

Table II shows all Quebec administrative regions of origin. Although Montreal and Quebec City represent 33.8% of the province's population, 58.8% of graft cases lived in these cities. Only 41.6% of subjects lived in all other administrative regions combined, which contain 66.3% of Quebec's population.

Ophthalmologists are paid a professional fee of \$501 per graft (Table III). Another important intervention cost is the anesthesia fee paid to the anesthesiologist, with a mean cost of \$115. This is a global fee that includes the preanesthesia visit, the anesthesia itself, the care provided to the patient during the anesthesia, and finally, the control visit in the 24 hours following surgery, if applicable. The fee is based on a fixed number of units established for anesthesia related to corneal graft and a variable anesthesia time. During the graft procedure, concurrent procedures are sometimes performed by the ophthalmologist. The most common in this study were, in descending order, cataract extraction with intraocular lens implantation, partial anterior vitrectomy, secondary intraocular lens implantation or replacement of intraocular lens, and withdrawal of intraocular lens for intolerance. During the three-year postoperative follow-up, some subjects underwent additional corneal grafts. In fact, 12.8% of them received a second graft, and about 0.5% received a third graft.

The vast majority of the medical visits (91%) were outpatient visits (Table III). Other medical visits took place in private practice clinics or, less frequently, in hospitals (inpatient visits). The ophthalmologist who performed the graft filled out about 15 claims for medical visits during the follow-up. Of these visits, two or three occurred in the preoperative year, seven occurred in the first postoperative year, and five or six occurred in the last two years of postoperative follow-up. Approximate cost per patient for medical visits was \$276.

Medication costs were collected on 416 subjects covered by the RAMQ drug plan for the entire postoperative follow-up. The mean cost per patient for medication was \$337 (Table IV). Primary medications used were ophthalmic antibiotics and steroids. In the first 90 postoperative days, 71.4% of patients received topical antibiotics. Agents most often used were erythromycin ointment (56.7%), ofloxacin drops (31.7%), and ciprofloxacin drops (5.4%). In the first year of postoperative follow-up, 90.4% of subjects used topical steroids. The most frequently used agent by far was prednisolone acetate 1% (71.7%). Use of topical steroids appears to persist over time. In fact, in the second and third postoperative years, 72.4% of patients used them. Use of other types of medication was less frequent. For example, 4.1% of subjects took systemic antivirals, and 1.9% took immunosuppressant agents. Although more limited, use of these medications is important to consider owing to the significant additional cost.

Results on the use of intraocular pressure lowering agents following the corneal graft indicate that 1.9% of subjects for whom pharmaceutical services were available ($n=416$) suffered from transient ocular hypertension requiring medication management (Table IV). Moreover, some subjects developed glaucoma in the postoperative period (>90 days post-op). Based on ICD-9 diagnostic codes, the incidence of glaucoma is 6.7% or 7.0%, depending on the patients considered. Based on glaucoma medication used, patients covered by the RAMQ drug plan in the year preceding the graft showed a 9.2% incidence of glaucoma (Table V).

Few cases of endophthalmitis occurred in the postoperative period. Based on ICD-9 diagnostic codes, three cases were identified (Table V). This translates into a 0.49% incidence. When specificity was increased by coupling an intervention (vitrous tap, vitrectomy) with ICD-9 diagnostic codes, one case was identified. Incidence then falls to 0.16%.

The total cost per patient for those covered by the RAMQ drug plan is \$1,234 (+/- 1,125). Graft and anesthesia represent 51.0% of the total cost, while medications and medical visits represent respectively 27.0% and 22.0% of the total cost (figure 2). The total per patient cost falls to 883 (+/- 224) for patients not covered by the RAMQ drug plan, i.e. those for whom medication costs were not available. A large portion of total cost per patient was generated at the time of intervention, namely corneal graft and anesthesia fees. Other costs were gradually incurred during the follow-up.

DISCUSSION

The age distribution of graft cases is bimodal, with a slight peak incidence in the third decade of life and a pronounced peak incidence in the seventh decade. These results are consistent with Maeno et al. (Canada) and Edwards et al. (New Zealand). Their cohorts represented age distributions with peak incidences in the fourth and eighth decades of life and the third and eighth decades of life, respectively.^{6,27}

In the study group ($n=610$), 45.6% were male and 54.4% were female. This small difference may be attributed to the fact that 52.2% of all grafts are performed on subjects over 60 years old, and females predominate in this age group. On the other hand, the difference between males and females becomes more significant when we observe the various age groups. Results from Maeno et al., Liu et al., and Edwards et al. reveal that patients receiving corneal graft for keratoconus or trauma (chemical/mechanical) are generally younger. Their cohorts also demonstrate that males present more of these indications. In contrast, subjects grafted for Fuchs' dystrophy are generally older females.^{5,6,27} Therefore, the percentage difference in male and female cases across age groups in this study is probably related to the indications for the graft. Unfortunately, this hypothesis could not be verified, because the indications for graft could not be validated in the RAMQ database.

Results on administrative regions revealed that a disproportionately large number of corneal graft patients came from Montreal and Quebec, many more than what would be expected based on the population distribution. This can be explained by the fact that these urban areas contain relatively older populations presenting more eye problems. This is particularly true for Montreal. All the administrative regions surrounding Montreal (Laval, Lanaudière, Laurentides, Montérégie), with their younger populations, present half the number of cases that would be expected.

Prevalence of glaucoma in the entire study group in the preoperative period, based on ICD-9 diagnostic codes, was 21.3%. This prevalence rose to 29.0% for the subgroup of patients covered by the RAMQ drug plan in the year preceding the graft ($n=403$). However, based on glaucoma medications used, the prevalence for this subgroup was 42.2%. Thus, a difference was

found between prevalence estimated with ICD-9 diagnostic codes and prevalence estimated with medications. Since specialists are not required to indicate a diagnostic code when filling out RAMQ claims, the relevant diagnostic codes for some patients with glaucoma might not have been entered into the RAMQ database. ICD-9 diagnostic code screening in the four full years prior to the graft procedure could help mitigate this underestimation effect. On the other hand, a patient without glaucoma might have taken intraocular pressure lowering agents in the year preceding the graft or following other interventions or ocular diseases. This could lead to an overestimation of cases. Finally, it was difficult to estimate the prevalence of glaucoma in this study setting (administrative database). A more confident estimation was obtained when ICD-9 diagnostic codes were coupled with medications used. In this case, the prevalence of glaucoma for the subgroup of patients ($n=403$) was 22.3%.

Claims for medical visits filled by ophthalmologists indicated where the visit took place. However, further information such as the reason for the visit was unknown. Thus, it was impossible to know whether the visits were related to graft follow-up or follow-ups on other ocular diseases (for instance, glaucoma). To prevent an overestimation of medical visit costs with the inclusion of ophthalmologist follow-ups not related to the graft, only medical visits to the ophthalmologists performing the actual corneal transplantations were considered. These specialists, considered as ultra-specialists, usually focus their attention on corneal disease follow-up, leaving other ocular diseases to the care of other ophthalmologists (glaucoma specialists, etc.). On the other hand, by considering only medical visits to the ophthalmologists who performed the graft, we risked underestimating total cost of medical visits. In practice, follow-ups are sometimes delegated to other ophthalmologists. Therefore, some medical visits by these patients could have been missed. Finally, cost per patient for medical visits to ophthalmologists who performed the graft was \$276. The cost per patient for medical visits to all ophthalmologists (ophthalmologists who performed the graft plus other ophthalmologists) was \$458. Therefore, the underestimation effect, considering only visits to ophthalmologists performing the corneal graft, cannot be more than \$182.

As for the medical visits, it was difficult to identify precisely which medications were related to the graft since the RAMQ database does not provide prescription's indication. However, the selection criteria (see Patients and methods) allow an identification of high-probability graft-related pharmacological agents. These criteria are consistent with the literature. The most frequently used agents were topical steroids, at 52.8% of total per patient cost for medications. The high variability of medication costs is largely explained by the fact that eight subjects took immunosuppressants (cyclosporine, mofetilmycophenolate, azathioprine) during the follow-up. Immunosuppressant costs for two patients were \$10,101 and \$18,468. All immunosuppressants were prescribed by the ophthalmologist who had performed the graft, although this was not a selection criteria. Cost results also varied for the use of systemic antivirals (acyclovir, valacyclovir) by 17 subjects. Costs associated with antivirals ranged from \$215 to \$1,569. In short, the use of systemic immunosuppressants and antivirals can be a significant cost for patients undergoing corneal transplantation.

Glaucoma is a serious complication, not only because it increases the risk of graft failure, but because it can also lead to irreversible blindness if it progresses to optic nerve damage.²⁸ In this study, the postoperative incidence of glaucoma ranged from 6.7% to 9.2%, depending on the identification criteria and patient screening group. The post-graft incidence of glaucoma has been the subject of a large body of literature. One Brazilian study found a 9.3% glaucoma incidence following corneal graft.²⁹ Nevertheless, it can be hazardous to compare such results, because they usually use different criteria to identify cases of glaucoma. A review on glaucoma following corneal graft indicates that incidence ranges from 9% to 31% in the early postoperative period, and from 18% to 35% in the late postoperative period.²⁸

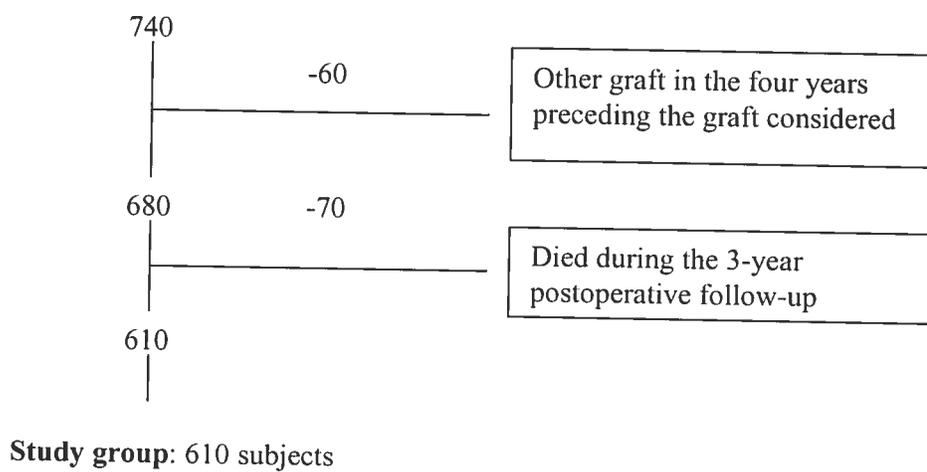
In this study, incidences of endophthalmitis range from 0.16% to 0.49%, depending on the criteria used. These results are consistent with previous research. A recent review by Taban et al. found 0.453% endophthalmitis incidence in 1990-2000 and 0.200% incidence in 2000-2003.³⁰

The RAMQ database is a useful tool for undertaking studies that involve economic components. It contains the medical claims for the entire Quebec population as well as claims for pharmaceutical services for those covered by the RAMQ drug plan. Because they represent claims, cost and clinical data retrieved from this database provide information on actual practice. However, since the database was designed for administrative purposes, it presents a certain lack of important clinical data.^{31,32,33} A primary weakness of this study is related to that lack. Indeed, in an attempt to identify resources related to graft, several assumptions had to be made. For example, it was assumed that medical visits to the ophthalmologist who performed the graft were related to the graft. Many arbitrary criteria were also established to select the medications. Furthermore, since the database does not mention which eye received the graft, it was impossible to estimate regrant incidence. In fact, results revealed that 0.5% of cases received three grafts during the follow-up. This means that at least the same percentage of patients received a regrant. Nevertheless, no conclusions can be drawn with respect to the 12.8% of patients who underwent a second graft procedure. Finally, any complications that could not be associated with specific procedural codes, ICD-9 diagnostic codes, or medications were missed.

The total cost assumed by the RAMQ for all patients included in this study was \$684,610. Patients included in the study represented 61.8% of all cases of corneal grafts performed in the province of Quebec between June 1, 1999 and May 31, 2002. Therefore, total cost assumed by the RAMQ for 100% of patients who received a graft during this period was estimated at \$1,107,783. This cost occurred over a three-year period, with a mean annual cost of \$370,000. This represents 0.001% of the \$5.5 billion dollars paid out for medical and pharmaceutical services by the RAMQ each year. Consequently, the economic burden of corneal transplantation, from the rather narrow perspective of the RAMQ, appears to be somewhat low. In fact, it is likely that the real economic impact of corneal transplantation is felt more in terms of patient costs such as loss of productivity and expensive rehabilitation services. The major weakness of this study is that these costs were not explored, nor were health care costs not covered by the RAMQ such as ambulatory surgical centre fees and eye bank services. Further research initiatives could investigate these costs.

CONCLUSION

In summary, the estimated cost per patient assumed by the RAMQ for a corneal graft is \$1,234. A large portion of this cost represents the intervention itself, i.e. incurred at the time of the graft procedure. Subsequent costs (medical visits, medications) were incurred more gradually during the follow-up. To accurately assess the real economic burden of corneal transplantation, additional costs (patient costs, health care costs, etc.) should be assessed in future research initiatives.

**Subjects identified by the
RAMQ****Figure 1.** Study group selection

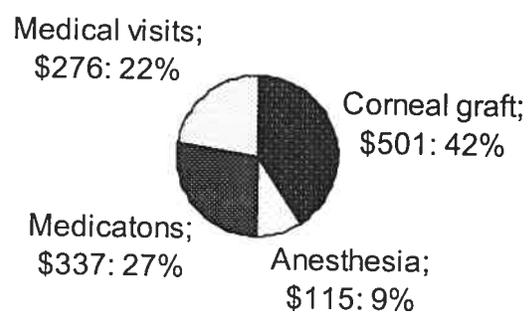


Figure 2. Distribution of costs for patients covered by RAMQ drug plan

Table I. Cohort description

Age group (yo)	Percentage of patients (%)	Gender		VK score [§]		Age	
		Male (%)	female (%)	median	mean (sd)	median	mean (sd)
Overall	100.0	45.6	54.4	3.0	3.9 (3.4)	62.0	54.8 (20.4)
< 20	7.0	60.5	39.5	0.0	0.6 (1.0)		
≥ 20-40	18.5	58.4	41.6	0.0	1.6 (2.7)		
≥ 40-59	22.3	62.5	37.5	2.0	3.1 (3.2)		
≥ 60-79	46.6	34.5	65.5	4.0	4.4 (3.5)		
≥ 80	5.6	8.8	91.2	5.0	5.1 (2.3)		

[§] Von Korff score for patients covered by the RAMQ drug plan in the year preceding the graft (*n*=403)

Table II. Administrative regions, province of Quebec

Administrative region	Percentage of total Quebec population (%)	Study group (%)
Unknown (00)	----	0.5
Bas-Saint-Laurent (01)	2.7	2.6
Saguenay-Lac-Saint-Jean (02)	3.8	2.0
Québec (03)	8.8	18.9
Mauricie-et-Centre-du-Québec (04)	3.5	5.7
Estrie (05)	4.0	5.6
Montréal Centre (06)	25.0	39.7
Outaouais (07)	4.4	0.2
Abitibi-Témiscamingue (08)	2.0	0.8
Côte-Nord (09)	1.3	1.8
Nord-du-Québec (10)	0.5	0.0
Gaspésie-Îles-de-la-Madelaine (11)	1.3	1.5
Chaudière-Appalaches (12)	5.3	4.1
Laval (13)	4.8	2.5
Lanaudière (14)	5.4	2.6
Laurentides (15)	6.5	2.5
Montréal (16)	17.8	9.2
Nunavik (17)	3.0	0.0
Terres-Cries-de-la Baie-James (18)	----	0.0
Québec and Montréal	33.8	58.8
Other regions	66.3	41.6

Table III. Interventions and medical visits

Intervention	
Ophthalmologist	
Transplantation: cost per patient – median	\$469.00
mean (sd)	\$501.24 (74.89)
Total RAMQ cost:	\$305,757.33
Anesthesiologist	
Anesthesia: cost per patient – median	\$81.77
mean (sd)	\$114.75 (124.19)
Total RAMQ cost:	\$69,996.96
Medical visits	
Outpatient visit	91.0 %
Private practice visit	7.7 %
Inpatient visit	1.4 %
Other	0.0 %
Number of visits per patient – median	13.0
mean (sd)	14.9 (9.1)
Total number of visits	9068
Cost per patient – median	\$261.44
mean (sd)	\$276.27 (145.68)
Total RAMQ cost	\$168,524.00

Table V. Complications

Complication	Preoperative prevalence (%)	Postoperative incidence (%)	Postoperative prevalence (%)
Glaucoma			
Criteria: ICD-9 diagnostic codes	21.3	6.7	28.0
	29.0 [§]	7.0 [§]	36.0 [§]
Criteria: medication	42.2 [§]	9.2 [§]	51.4 [§]
Endophthalmitis			
Criteria: ICD-9 diagnostic codes	-----	0.49	-----
Criteria: ICD-9 diagnostic codes	-----	0.16	-----
+ Medical procedure (vitreous)			

[§]Calculated with patients covered by the RAMQ drug plan in the year preceding the graft (*n*=403)

REFERENCES

-
- ¹ Eye Bank Association of America. 2003 Eye Banking Statistical Report, Eye Bank Association of America, Washington, 2003.
- ² Canadian Institute for Health Information. The Canadian Organ Replacement Register, 2005.
- ³ George AJT, Larkin DFP. Corneal Transplantation: The Forgotten Graft. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 678-685.
- ⁴ Shimmura S. Component Surgery of the Cornea. *Cornea* 2004; 23 (Suppl.1): S31-S35.
- ⁵ Liu E, Slomovic AR. Indications for Penetrating Keratoplasty in Canada, 1986-1995. *Cornea* 1997; 16(4): 414-419.
- ⁶ Maeno A, Naor J, et al. Three Decades of Corneal Transplantation: Indications and Patients Characteristics. *Cornea* 2000; 19(1): 7-11.
- ⁷ Banu Cosar C, Sridhar MS, et al. Indications for Penetrating Keratoplasty and Associated Procedures, 1996-2000. *Cornea* 2002; 21(2): 148-151.
- ⁸ Emedecine, Keratopathy, Pseudophakic Bullous. (consult on www.emedicine.com on November 24th 2005).
- ⁹ Chu W. The Past Twenty-five Years in Eye Banking. *Cornea* 2000; 19(5): 754-765.
- ¹⁰ Courtright P, Poon C, et al. Creation of Priority Criteria for Corneal Transplantation and Analysis of Factors Associated with Surgery Following Implementation. *Canadian Journal of Public Health* 1997; 88(5): 320-324.
- ¹¹ Esmail N, Walker M. *Waiting Your Turn: Hospital Waiting Lists in Canada*. The Fraser Institute, 14th ed., Vancouver, 2004.

-
- ¹² Hatch WV, Trope GE. Waiting times for eye surgery at a Toronto teaching hospital. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 31-7.
- ¹³ Vail A, Gore SM, et al. Conclusions of the corneal transplant follow up study. *Br j Ophthalmol* 1997; 81: 631-636.
- ¹⁴ Williams KA, Muehlberg SM, et al. How Successful is Corneal Transplantation? A Report from the Australian Corneal Graft Register. *Eye* 1995; 9: 219-227.
- ¹⁵ Thompson RW, Price MO, et al. Long-term Graft Survival after Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* 2003; 110: 1396-1402.
- ¹⁶ Ing JJ, Ing HH, et al. Ten-year Postoperative Results of Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* 1998; 105: 1855-65.
- ¹⁷ Inoue K, Amano S, et al. A 10-Year Review of Penetrating Keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 139-145.
- ¹⁸ Koay PY, Lee WH, et al. Opinions on Risk Factors and Management of Corneal Graft Rejection in the United Kingdom. *Cornea* 2005; 24: 292-296.
- ¹⁹ Barker NH, Henderson TRM, et al. Current Australian practice in the prevention and management of corneal allograft rejection. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2000; 28: 357-360.
- ²⁰ Rinne JR, Stulting RD, Current Practices in the Prevention and Treatment of Corneal Graft Rejection. *Cornea* 1992; 11(4): 326-328.
- ²¹ Akova YA, Onat M, et al. Microbial Keratitis Following Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30: 449-455.

-
- ²² Akova YA, Onat M, et al. Efficacy of low-dose and long-term oral acyclovir therapy after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 1999; 7(1): 51-60.
- ²³ Tambasco FP, Cohen EJ, et al. Oral Acyclovir After Penetrating Keratoplasty for Herpes Simplex Keratitis. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:445-449.
- ²⁴ van Rooij J, Rijneveld WJ, et al. Effect of Oral Acyclovir after Penetrating Keratoplasty for Herpetic Keratitis, A Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Ophthalmology* 2003; 110: 1916-1919.
- ²⁵ The Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the Prevention of Recurrent Herpes Simplex Virus Eye Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 300-6.
- ²⁶ Coster DJ, Williams KA. Management of high-risk corneal grafts. *Eye* 2003; 17: 996-1002.
- ²⁷ Edwards M, Clover GM, et al. Indications for Corneal Transplantation in New Zealand: 1991-1999. *Cornea* 2002; 21(2): 152-155.
- ²⁸ Ayyala RS, Penetrating Keratoplasty and Glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2000; 45(2): 91-105.
- ²⁹ França ET, Arcieri ES, et al. A Study of Glaucoma After Penetrating Keratoplasty. *Cornea* 2002; 21(3): 284-288.
- ³⁰ Taban M, Behrens A, et al. Incidence of Acute Endophthalmitis Following Penetrating Keratoplasty, A Systematic Review. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 605-609.
- ³¹ LeLorier J, Pagé V. Management of new symptoms of dyspepsia in the elderly in Quebec. *Can J Gastroenterol* 1997; 11(8): 669-672.
- ³² Paul J, Tilson H. Use and Opportunities for Administrative Data Bases in Pharmacoeconomic Research. In *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. Second Edition*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 1165-1171.

³³ Birnbaum HG, Cremieux PY et al. Using Healthcare Claims Data for Outcomes Research and Pharmacoeconomic Analyses. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(1): 1-8.

Conclusion

Cette étude a permis d'identifier les principaux coûts pris en charge par la Régie de l'assurance maladie du Québec lorsqu'un patient reçoit une greffe de cornée. Ces coûts sont : 1) les honoraires professionnels versés à l'ophtalmologiste pour la transplantation, 2) les honoraires versés à l'anesthésiste pour l'anesthésie, 3) les honoraires versés à l'ophtalmologiste pour les visites médicales, 4) le coût des médicaments. Le coût total par patient est de 1234\$ pour ceux couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ et de 883\$ pour ceux non couverts par cette assurance. Le coût annuel à la RAMQ a été estimé à 370 000\$ ce qui représente un faible pourcentage des dépenses qu'elle assume pour l'ensemble des services médicaux et pharmaceutiques.

L'examen des coûts à la RAMQ ne reflète qu'une partie du coût global engendré par la transplantation de cornée. L'étude de ces coûts était tout de même une première étape nécessaire. La seconde étape devrait consister en une étude comportant plusieurs volets. Dans un premier temps, l'information des sujets fournis par la RAMQ pour cette étude pourrait être croisée avec celle de Med-Echo. Cela permettrait d'obtenir des données sur les patients ayant été hospitalisés (diagnostics, procédures médicales, durée du séjour, etc.). Un second volet pourrait être une étude de terrain, en milieu hospitalier, au cours de laquelle le chercheur aurait accès aux patients et à leurs dossiers médicaux. Une telle initiative permettrait d'identifier précisément les différents coûts hospitaliers (temps infirmier, temps opératoire, frais d'admission, médicaments administrés lors de l'intervention, etc.). De plus, les patients pourraient être interrogés individuellement concernant les coûts qu'ils doivent assumer en lien avec la greffe de cornée. La perte de productivité serait également évaluée via un questionnaire administré directement aux sujets. De plus, ayant accès aux dossiers médicaux des patients, l'information clinique serait plus abondante et du coup, une description plus détaillée de l'utilisation des ressources serait possible. Il serait, en effet, possible d'identifier clairement les complications associées à la greffe telles les infections oculaire, le développement de glaucome, l'astigmatisme, le rejet immunologiques, l'endophtalmie et la regreffe. De plus, il serait possible de savoir si les visites médicales effectuées avec l'ophtalmologiste concernaient le suivi de la greffe ou bien le suivi d'autres

troubles oculaires. L'utilisation des médicaments par les patients couverts par des assurances privées serait évaluée à l'aide des dossiers médicaux. Enfin, les coûts de préparation des tissus cornéens (prélèvement, tests de qualité, conservation, etc.) devraient également être évalués directement sur le terrain. Bref, les résultats de ces études, jumelés à ceux de l'étude des coûts assumés par la RAMQ, dresseraient un portrait complet du coût de la transplantation de cornée.

Bibliographie

- ¹ de Pouvoirville G, Contandriopoulos AP. *Les économistes et la santé : questions de recherche et enjeux pour demain*. Médecine/sciences 2000; 16(11): 1172-85.
- ² Drummond MF, Sculpher MJ, et al. *Basic types of economic evaluation*, in *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Third ed., Oxford University Press: Oxford, 2005. p.7-26.
- ³ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. *Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals : Canada*, 2nd ed. Ottawa : Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1997.
- ⁴ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2005. *About CCOHTA*, www.ccohta.ca/entry_e.html, (consulté le 2 février 2006).
- ⁵ Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Québec 2006, *L'Agence*, www.aetmis.gouv.qc.ca, (consulté le 2 février 2006).
- ⁶ Conseil du médicament, Québec 2006, *Le Conseil*, www.cdm.gouv.qc.ca, (consulté le 4 mars 2006).
- ⁷ Tarricone R. *Cost-of-illness analysis, What room in health economics?* Health policy 2005, (In press) (consult on www.sciencedirect.com on September 9th, 2005).
- ⁸ Koopmanschap MA, *Cost-of-illness Studies, Useful for Health Policy?* Pharmacoeconomics 1998; 14(2): 143-148.
- ⁹ Hopley C, Carter R, et al. *Measurement of the economic impact of visual impairment from age-related macular degeneration in Australia*. Clinical and Experimental Ophthalmology 2003; 31: 522-529.

-
- ¹⁰ Drummond MF, Sculpher MJ, et al. *Cost analysis*, in *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third Edition, Oxford University Press: Oxford, 2005. p.55-101.
- ¹¹ Reddy P, Grad O, et al. *The Economic Burden of Dry Eye, A Conceptual Framework and Preliminary Assessment*. *Cornea* 2004; 23(8): 751-761.
- ¹² Birnbaum HG, Cremieux PY et al. *Using Healthcare Claims Data for Outcomes Research and Pharmacoeconomic Analyses*. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(1): 1-8.
- ¹³ Medicare, The Official U.S. Government Site for People with Medicare, february 22 2006. *Mediacre Spotlights*, www.medicare.gov, (consulté le 24 février 2006).
- ¹⁴ U.S. Departement of Health & Human Services, Centers for Medicare & Medicaid Services. *Medicare*, www.cms.hhs.gov, (consulté le 24 février 2006).
- ¹⁵ Chen CL, Weiss NS, et al. *Hormone Replacement Therapy in Relation to Breast Cancer*. *Jama* 2002; 287(6): 734-741.
- ¹⁶ Rossing MA, Scholes D et al. *Cimetidine Use and Risk of Prostate and Breast Cancer*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000; 9: 319-323.
- ¹⁷ Au DH, Lemaitre RN, et al. *The Risk of Myocardial Infarction Associated with Inhaled β -Adrenoceptor Agonists*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 827-830.
- ¹⁸ Klungel OH, Kaplan RC, et al. *Control of Blood Pressure and Risk of Stroke Among Pharmacologically Treated Hypertensive Patients*. *Stroke* 2000; 31: 420-424.

-
- ¹⁹ Izurieta HS, Thompson WW, et al. *Influenza and the Rates of Hospitalization for Respiratory Disease Among Infants and Young Children*. N Engl J Med 2000; 342: 232-239.
- ²⁰ West SL, Richter A, et al. Assessing the Saskatchewan database for outcomes research studies of depression and its treatment. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000; 53 : 823-831.
- ²¹ Rawson NSB, D'Arcy C. Assessing the Validity of Diagnostic Information in Administrative Health Utilization Data : Experience in Saskatchewan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1998; 7 : 389-398.
- ²² Eurich DT, Majumdar SR, et al. *Improved Clinical Outcomes Associated With Metformin in Patients With Diabetes and Heart Failure*. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2345-2351.
- ²³ Caro J, Migliaccio-Walle K, et al. *The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease : Long-term follow-up of a large database*. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005; 5(14): 1-8.
- ²⁴ Simpson SH, Corabian P, et al. *The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus*. *CMAJ* 2003; 168(13): 1661-1667.
- ²⁵ Régie de l'assurance maladie du Québec, Québec 2003. *Rapport d'études et statistiques*, www.ramq.gouv.qc.ca, (consulté le 24 février 2006).
- ²⁶ Levy AR, O'Brien B, et al. *Coding accuracy of administrative drug claims in the Ontario Drug Benefit database*. *Can J Pharmacol* 2003; 10(2): 67-71.
- ²⁷ Santé et Services sociaux, Québec. *Info-Med-Eho, bulletin d'information sur l'hospitalisation pour soins de courte durée au Québec*, Bulletin no.7, Bibliothèque nationale du Canada-Bibliothèque nationale du Québec, 2005.

-
- ²⁸ GPRD, Excellence in Public Health Research, 2006, www.gprd.com, (consulté le 24 février 2006).
- ²⁹ Jick SS, Kremers HM, et al. *Isotretinoin Use and Risk of Depression, Psychotic Symptoms, Suicide, and Attempted Suicide*. Arch Dermatol 2000; 136: 1231-1236.
- ³⁰ Garcia Rodriguez LA, Pérez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. Br J Clin Pharmacol 1998; 45 : 419-425.
- ³¹ Sorensen HT, Olsen JH, et al. *Cancer Risk and Mortality in Users of Calcium Channel Blockers*. Cancer 2000; 89 : 165-70.
- ³² Régie de l'assurance maladie du Québec, Fiche de description des renseignements, 25 octobre 2005.
- ³³ Tamblyn R, Lavoie G, et al. *The Use of Prescription claims databases in Pharmacoepidemiological Research : the Accuracy and Comprehensiveness of the Prescription claims database in Québec*. J Clin Epidemiol 1995; 48(8): 999-1009.
- ³⁴ Tamblyn R, Reid T, et al. *Using medical services claims to assess injuries in the elderly : sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment*. J Clin Epidemiol 2000; 53: 183-194.
- ³⁵ LeLorier J, Pagé V, et al. *Management of new symptoms of dyspepsia in the elderly in Quebec*. Can J Gastroenterol 1997; 11(8): 669-672.
- ³⁶ Demers M. *Frequent Users of Ambulatory Health Care in Quebec : the Case of Doctor-shoppers*. Can Med Assoc J 1995; 153(1): 37-42.

-
- ³⁷ Blais L, Lemièrè C, et al. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006; 15 : 245-252.
- ³⁸ Moride Y, Ducruet T. *Utilization of Non-steroidal anti-inflammatory Drugs in Quebec : Adherence to the Canadian Consensus on Prescription Guidelines*. *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12(2): 201-211.
- ³⁹ Busbee BG, Brown M. *Incremental Cost-effectiveness of Initial Cataract Surgery*. *Ophthalmology* 2002; 109: 606-613.
- ⁴⁰ Busbee BG, Brown M, et al. *Cost-Utility Analysis of Cataract Surgery in the Second Eye*. *Ophthalmology* 2003; 110: 2310-2317.
- ⁴¹ Brown GC, Brown MM, et al. *Health Care Economic Analyses*. *Retina* 2004; 24(1): 139-146.
- ⁴² Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken M, et al. *Resource Use and Costs of Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension : A One-year Study Based on Retrospective Chart Review in the Netherlands*. *J Glaucoma* 2001; 10: 184-191.
- ⁴³ Iskedjian M, Walker J, et al. *Cost of Glaucoma in Canada: Analyses Based on Visual Field and Physician's Assessment*. *J Glaucoma* 2003; 12(6): 456-462.
- ⁴⁴ Whitcher JP, Srinivasan M, et al. *Corneal blindness: a global perspective*. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 214-221.
- ⁴⁵ Smith GTH, Taylor HR. *Epidemiology of corneal blindness in the developing countries*. *Refract Corneal Surg* 1991; 7: 436-9.
- ⁴⁶ Shimmura S. *Component Surgery of the Cornea*. *Cornea* 2004; 23(Suppl. 1): S31-S35.

-
- ⁴⁷ George AJT, Larkin DFP. *Corneal Transplantation: The Forgotten Graft*. American Journal of Transplantation 2004; 4: 678-685.
- ⁴⁸ Courtright P, Poon C, et al. *Creation of Priority Criteria for Corneal Transplantation and Analysis of Factors Associated with Surgery Following Implementation*. Canadian Journal of Public Health 1997; 88(5): 320-324.
- ⁴⁹ Chu W. *The Past Twenty-five Years in Eye Banking*, Cornea 2000; 19(5): 754-765.
- ⁵⁰ Eye Bank Association of America. *2003 Eye Banking Statistical Report*. Eye Bank Association of America, Washington, 2003, 22p.
- ⁵¹ Banque d'yeux du Québec, Montréal (Québec), 23 février 2006
- ⁵² Banque d'yeux nationale inc, Ste-Foy (Québec), 23 février 2006
- ⁵³ Carlsson D, Li F, et al. *Bioengineered cornea : how close are we?* Curr Opin Ophthalmol 2003; 14: 192-197.
- ⁵⁴ Hicks CR, Crawford GJ, et al. *AlphaCor™ Cases, Comparative Outcomes*. Cornea 2003; 22: 583-590.
- ⁵⁵ Esmail N, Walker M. *Waiting Your Turn: Hospital Waiting Lists in Canada*. The Fraser Institute, 14th ed., Vancouver, 2004, 84p.
- ⁵⁶ Saunders PPR, Sibley LM, et al. *Outcome of corneal transplantation: can a prioritisation system predict outcome?* Br J Ophthalmol 2002; 86: 57-61.
- ⁵⁷ Maeno A, Naor J, et al. *Three Decades of Corneal Transplantation : Indications and Patient Characteristics*. Cornea 2000; 19(1): 7-11.

-
- ⁵⁸ Liu E, Slomovic AR. *Indications for Penetrating Keratoplasty in Canada, 1986-1995*. *Cornea* 1997; 16(4): 414-419.
- ⁵⁹ Banu Cosar C, Sridhar MS, et al. *Indications for Penetrating Keratoplasty and Associated Procedures, 1996-2000*. *Cornea* 2002; 21(2): 148-151.
- ⁶⁰ Edwards M, Clover GM, et al. *Indications for Corneal Transplantation in New Zealand: 1991-1999*. *Cornea* 2002; 21(2): 152-155.
- ⁶¹ Vail A, Gore SM, et al. *Conclusions of the corneal transplant follow up study*. *Br j Ophthalmol* 1997; 81: 631-636.
- ⁶² Williams KA, Muehlberg SM, et al. *How Successful is Corneal Transplantation? A Report from the Australian Corneal Graft Register*. *Eye* 1995; 9: 219-227.
- ⁶³ Thompson RW, Price MO, et al. *Long-term Graft Survival after Penetrating Keratoplasty*. *Ophthalmology* 2003; 110: 1396-1402.
- ⁶⁴ Ing JJ, Ing HH, et al. *Ten-year Postoperative Results of Penetrating Keratoplasty*. *Ophthalmology* 1998;105: 1855-65.
- ⁶⁵ Inoue K, Amano S, et al. *A 10-Year Review of Penetrating Keratoplasty*. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 139-145.
- ⁶⁶ Patel SV, Hodge DO, et al. *Corneal Endothelium and Postoperative Outcomes 15 Years After Penetrating Keratoplasty*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 57-66.
- ⁶⁷ Price MO, Thompson RW, et al. *Risk Factors for Various Causes of Failure in Initial Corneal Grafts*. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1087-1092.

-
- ⁶⁸ Coster DJ, Williams KA. *Management of high-risk corneal grafts*. *Eye* 2003; 17: 996-1002.
- ⁶⁹ Tsubota K. *Ocular Surface Management in Corneal Transplantation, a Review*. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43: 502-508.
- ⁷⁰ Akova YA, Onat M, et al. *Microbial Keratitis Following Penetrating Keratoplasty*. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30: 449-455.
- ⁷¹ Healy DP, Holland EJ, et al. *Concentrations of Levofloxacin, Ofloxacin, and Ciprofloxacin in Human Corneal Stromal Tissue and Aqueous Humor After Topical Administration*. *Cornea* 2004; 23: 255-263.
- ⁷² Awwad ST, Haddad W, et al. *Corneal Intrastromal Gatifloxacin Crystal Deposits After Penetrating Keratoplasty*. *Eye & Contact Lens* 2004; 30(3): 169-172.
- ⁷³ Liesegang TJ. *Herpes Simplex Virus Epidemiology and Ocular Importance*. *Cornea* 2001; 20(1): 1-13.
- ⁷⁴ The Herpetic Eye Disease Study Group. *Acyclovir for the Prevention of Recurrent Herpes Simplex Virus Eye Disease*. *N Engl J Med* 1998; 339: 300-6.
- ⁷⁵ Akova YA, Onat M, et al. *Efficacy of low-dose and long-term oral acyclovir therapy after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis*. *Ocular Immunology and Inflammation* 1999; 7(1): 51-60.
- ⁷⁶ Rezende RA, Uchoa UBC, et al. *New Onset of Herpes Simplex Virus Epithelial Keratitis After Penetrating Keratoplasty*. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 415-419.

-
- ⁷⁷ Remeijer L, Doornenbal P, et al. *Newly acquired herpes virus keratitis after penetrating keratoplasty*. *Ophthalmology* 1997; 104: 648-652.
- ⁷⁸ Moyes AL, Sugar A, et al. *Antiviral Therapy After Penetrating Keratoplasty for Herpes Simplex Keratitis*. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 601-607.
- ⁷⁹ Barney NP, Foster CS. *A Prospective Randomized Trial of Oral Acyclovir After Penetrating Keratoplasty for Herpes Simplex Keratitis*. *Cornea* 1994; 13(3): 232-236.
- ⁸⁰ Simon AL, Pavan-Langston D. *Long-term Oral Acyclovir Therapy, Effect on Recurrent Infectious Herpes Simplex Keratitis in Patients with and without Grafts*. *Ophthalmology* 1996; 103: 1399-1405.
- ⁸¹ Tambasco FP, Cohen EJ, et al. *Oral Acyclovir After Penetrating Keratoplasty for Herpes Simplex Keratitis*. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 445-449.
- ⁸² van Rooij J, Rijneveld WJ, et al. *Effect of Oral Acyclovir after Penetrating Keratoplasty for Herpetic Keratitis, A Placebo-Controlled Multicenter Trial*. *Ophthalmology* 2003; 110: 1916-1919.
- ⁸³ Hill JC. *The Use of Cyclosporine in High-Risk Keratoplasty*. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 506-510.
- ⁸⁴ Hill JC. *Systemic Cyclosporine in High-Risk Keratoplasty: Short-versus long-term therapy*. *Ophthalmology* 1994; 101: 128-133.
- ⁸⁵ Birnbaum F, Böhringer D, et al. *Immunosuppression with Cyclosporine A and Mycophenolate Mofetil After Penetrating High-Risk Keratoplasty : A Retrospective Study*. *Transplantation* 2005; 79: 964-968.

-
- ⁸⁶ Reis A, Reinhard T, et al. *Mycophenolate mofetil versus cyclosporine A in high risk keratoplasty patients : a prospectively randomised clinical trial*. Br J Ophthalmol 1999; 83: 1268-1271.
- ⁸⁷ Reinhard T, Reis A, et al. *Systemic mycophenolate mofetil in comparaision with systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasty patients: 3 years` results of a randomized prospective clinical trial*. Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239: 367-372.
- ⁸⁸ Mayer K, Reinhard T, et al. *Synergistic antiherpetic effect of acyclovir and mycophenolate mofetil following keratoplasty in patients with herpetic eye disease : first results of a randomised pilot study*. Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241: 1051-1054.
- ⁸⁹ Taravella M, Walker M. *Corneal Edema, Postoperative*, Last Updated September 19, 2001, www.emedecine.com, (consulté le 9 mars 2006).
- ⁹⁰ Koay PY, Lee WH, et al. *Opinions on Risk Factors and Management of Corneal Graft Rejection in the United Kingdom*. Cornea 2005; 24: 292-296.
- ⁹¹ Barker NH, Henderson TRM, et al. *Current Australian practice in the prevention and management of corneal allograft rejection*. Clinical and Experimental Ophthalmology 2000; 28: 357-360.
- ⁹² Ayyala RS. *Penetrating Keratoplasty and Glaucoma*. Surv Ophthalmol 2000; 45(2): 91-105.
- ⁹³ França ET, Arcieri ES, et al. *A Study of Glaucoma After Penetrating Keratoplasty*. Cornea 2002; 21(3): 284-288.
- ⁹⁴ Quigley HA, Vitae S. *Models of open-angle prevalence and incidence in the United States*. Invest Ophtalmol Vis Sci 1997; 38: 83-91.

⁹⁵ Hanscon TA. *Postoperative Endophthalmitis*. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 542-546.

⁹⁶ Taban M, Behrens A, et al. *Incidence of Acute Endophthalmitis Following Penetrating Keratoplasty, A Systematic Review*. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 605-609.

⁹⁷ Régie de l'assurance maladie, ed. *Manuel des médecins spécialistes*. Mise à jour 62, mars 2005, Régie de l'assurance maladie: Québec.

⁹⁸ Von Korff M, Wagner EH, et al. *A Chronic Disease Score from Automated Pharmacy Data*. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(2): 197-203.

⁹⁹ Régie de l'assurance maladie, ed. *Liste des médicaments*. ed. 8-15, 1998-2005. Régie de l'assurance maladie: Québec.

