

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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 de pharmacie  
Université de Montréal  
Grade octroyé le:

2009-08-06

**Impact clinique et économique de la transplantation  
cornéenne lamellaire postérieure**

par

Catherine Beauchemin

Médicaments et Santé des Populations

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise (M.Sc.)

en Sciences Pharmaceutiques

option Médicaments et Santé des Populations

Avril 2009

© Catherine Beauchemin, 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Impact clinique et économique de la transplantation  
cornéenne lamellaire postérieure**

présenté par :

Catherine Beauchemin

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Yola Morride, président rapporteur

Jean Lachaine, directeur de recherche

Marie-Josée Aubin, membre du jury

## Résumé

---

La transplantation cornéenne lamellaire postérieure (TC-LP) constitue, par rapport à la transplantation cornéenne transfixiante (TC-T), une alternative prometteuse dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales. À ce jour, l'efficacité comparative et les impacts économiques de ces deux procédures chirurgicales demeurent peu connus. Ce projet de recherche avait comme objectif d'évaluer, dans un premier temps, les impacts cliniques de la TC-LP et de la TC-T. Dans un deuxième temps, les données cliniques ont été intégrées dans un modèle servant à l'évaluation économique de ces procédures.

Une revue exhaustive de la littérature a permis de comparer la survie du greffon et l'incidence des principales complications postopératoires associées à la TC-LP et la TC-T. L'estimation de l'efficacité des deux interventions a permis de démontrer que la TC-LP est associée à de meilleurs taux de survie du greffon et à une incidence plus faible de complications postopératoires par rapport à la TC-T.

Ensuite, une analyse coût-utilité basée sur un modèle de Markov a été réalisée afin de déterminer l'impact économique de la TC-LP. Selon les résultats de cette analyse, la TC-LP s'est avérée moins coûteuse et plus efficace, générant un plus grand nombre de QALYs, comparativement à la TC-T.

La TC-LP constitue donc une alternative avantageuse pour le traitement des maladies cornéennes endothéliales tant au niveau clinique qu'économique.

**Mots clés :** transplantation cornéenne transfixiante, transplantation cornéenne lamellaire postérieure, évaluation économique, analyse coût-utilité

## Abstract

---

Posterior lamellar keratoplasty (PLK) represents a promising alternative to the standard penetrating keratoplasty (PK) in the treatment of endothelial corneal disease. Until now, little is known about its clinical and economic impact. The objective of this research project was to evaluate the clinical and economic impact of this new surgical procedure.

Firstly, an extensive literature review was performed to compare graft survival rates and incidence of postoperative complications associated with PLK and PK. The efficacy of each surgical technique, estimated from retrieved studies, indicated that PLK was associated with higher graft survival rates and lower incidence of postoperative complications compared to PK. These results were used for the economic evaluation.

Secondly, a cost-utility analysis based on a Markov model was performed to estimate the economic impact of PLK. According to the results of this analysis, PLK was proved to be more effective, providing more QALYs, and was less costly compared to PK.

Therefore, PLK represents a preferred strategy for the treatment of corneal endothelial diseases from both a clinical and economic standpoint.

**Key words:** Penetrating keratoplasty, posterior lamellar endothelial keratoplasty, economic evaluation, cost-utility analysis

## Table des matières

---

<b>Résumé</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iv</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>v</b>
<b>Liste des figures et tableaux</b> .....	<b>vii</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>viii</b>
<b>Chapitre 1: Introduction</b> .....	<b>1</b>
2.1 Données épidémiologiques.....	3
2.1.1 Prévalence de la transplantation cornéenne.....	3
2.1.2 Banques d'yeux et statistiques sur les dons de cornée .....	6
2.1.3 Temps d'attente avant la transplantation cornéenne .....	8
2.2 Transplantation cornéenne transfixiante : aspects cliniques .....	9
2.2.1 Procédures chirurgicales.....	9
2.2.2 Taux de succès.....	10
2.2.2.1 Survie du greffon associée à la TC-T.....	11
2.2.2.2 Acuité visuelle associée à la TC-T .....	13
2.2.2.3 Qualité de vie associée à la TC-T .....	16
2.2.3 Complications .....	17
2.2.4 Limites associées à la TC-T .....	24
2.3 Transplantation cornéenne lamellaire postérieure : aspects cliniques.....	26
2.3.1 Procédures chirurgicales.....	26
2.3.2 Taux de succès.....	28
2.3.2.1 Survie du greffon associée à la TC-LP.....	28
2.3.2.2 Acuité visuelle associée à la TC-LP .....	29
2.3.2.3 Qualité de vie associée à la TC-LP .....	32
2.3.3 Complications .....	32
2.3.4 Comparaison entre la TC-LP et la TC-T .....	41
2.3.5 Avantages de la TC-LP .....	45
2.4 TC-T et TC-LP : aspects économiques.....	47
2.4.1 Évaluations économiques : notions théoriques.....	47
2.4.2 Impact économique de la TC-T .....	54
2.4.3 Impact économique de la TC-LP .....	57
2.5 Conclusion sur l'état des connaissances .....	57

<b>Chapitre 3: Méthodes</b> .....	<b>58</b>
3.1 Article #1 .....	60
3.2 Article #2 .....	91
<b>Chapitre 4: Discussion</b> .....	<b>128</b>
4.1 Impact clinique de la TC-LP .....	129
4.2 Impact économique de la TC-LP .....	134
4.3 Conclusion générale .....	139
<b>Bibliographie</b> .....	<b>140</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>i</b>
Annexe - 1 : Questionnaire VF-14.....	ii
Annexe - 2 : Questionnaire de qualité de vie SF-36 .....	v
Annexe - 3 : Questionnaire EQ-5D.....	vii
Annexe - 4 : Accord des coauteurs .....	viii
Annexe - 5 : Autorisation de dépôt sous forme d'articles.....	xiii

## Liste des figures et tableaux

---

Figure 1 : Anatomie de l'œil et de la cornée.....	2
Figure 2 : Nombre de TC-T effectuées aux États-Unis en fonction du temps et de l'indication thérapeutique.....	4
Figure 3 : Transplantation cornéenne transfixiante : techniques chirurgicales	10
Figure 4 : Échelle de Snellen .....	14
Figure 5 : Perspectives des évaluations économiques.....	48
Tableau 1 : Description des indications pour la greffe cornéenne.....	6



## Liste des abréviations

---

ABK	<i>Aphakic bullous keratopathy</i>
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
CAD\$	<i>Canadian dollars</i>
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
D	Dioptrie
DLEK	<i>Deep lamellar endothelial keratoplasty</i>
DSAEK	<i>Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty</i>
DSEK	<i>Descemet-stripping endothelial keratoplasty</i>
EQ-5D	<i>EuroQol five-dimension</i>
HUI	<i>Health utility index</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PBK	<i>Pseudophakic bullous keratopathy</i>
PIO	Pression intraoculaire
PK	<i>Penetrating keratoplasty</i>
PLK	<i>Posterior lamellar keratoplasty</i>
QALY	Quality adjusted life years ; années de vie pondérées par la qualité
QC	Québec
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SF-36	<i>Short-Form 36</i> ; questionnaire de qualité de vie
SF-6D	<i>Short Form six-dimension</i>
TC-LP	Transplantation cornéenne lamellaire postérieure
TC-T	Transplantation cornéenne transfixiante
VF-14	<i>Visual Functioning 14</i> ; Index de fonction visuelle

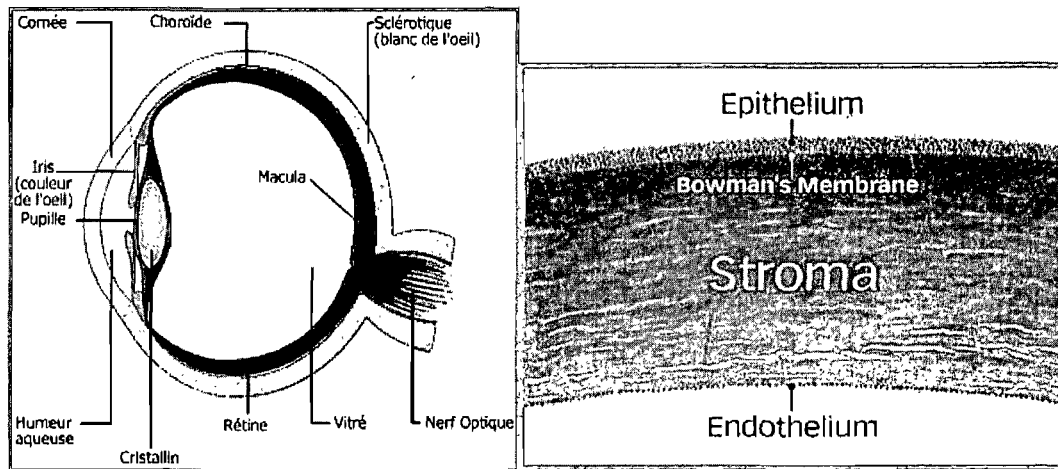
## Chapitre 1: Introduction

---

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les pathologies cornéennes d'origine inflammatoire, infectieuse ou traumatique sont responsables de 5,1% des cas de cécité dans le monde (1). Par conséquent, les maladies ayant pour effet d'endommager la cornée représentent la 4<sup>e</sup> cause mondiale de cécité; les trois principales causes de cécité étant la cataracte, le glaucome ainsi que la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

La cornée représente le premier élément réfractif de l'œil et est composée de trois couches cellulaires soit l'épithélium, le stroma et l'endothélium (figure 1). L'épithélium constitue la couche externe de l'œil et possède un rôle de barrière biologique. Cette couche est formée de cinq à six assises de cellules et se caractérise par son renouvellement rapide. Le stroma se retrouve sous l'épithélium et est principalement responsable de l'épaisseur de la cornée. Enfin, l'endothélium constitue une couche unicellulaire qui assure la transparence cornéenne via le maintien des liquides hors du stroma. En d'autres mots, l'endothélium agit comme une pompe qui vise à déshydrater le stroma afin de conserver la transparence de la cornée. Étant donné la nature non répliquative des cellules endothéliales, une perte graduelle de la densité de ces cellules est observée chaque année. Lorsque la densité de cellules est inférieure à 500 cellules/mm<sup>2</sup>, l'endothélium perd sa capacité de maintenir la cornée transparente; ce qui entraîne la formation d'un œdème. Ainsi, un phénomène d'opacification de la cornée survient et l'acuité visuelle diminue (2).

**Figure 1 : Anatomie de l'œil et de la cornée**



Sources : <http://www.aero-hesbaye.be/Images/oeil.jpg> et [www.drcoulet.com/refractive/traitement.php](http://www.drcoulet.com/refractive/traitement.php)  
Consulté le 23 octobre 2008

Une perte de la fonction cornéenne peut être observée suite à des dommages à l'une des trois couches cellulaires. Sommairement, les principales causes à l'origine de ces altérations sont les traumatismes dus aux différentes chirurgies de l'œil, les dystrophies telles que la dystrophie de Fuchs, les kératopathies ainsi que les infections virales ou microbiennes (3). Bien que des agents pharmacologiques puissent être utilisés pour traiter certaines conditions inflammatoires ou infectieuses, la transplantation cornéenne demeure souvent l'unique alternative lorsque les dommages sont irréversibles.

## Chapitre 2: revue de la littérature

---

---

### 2.1 Données épidémiologiques

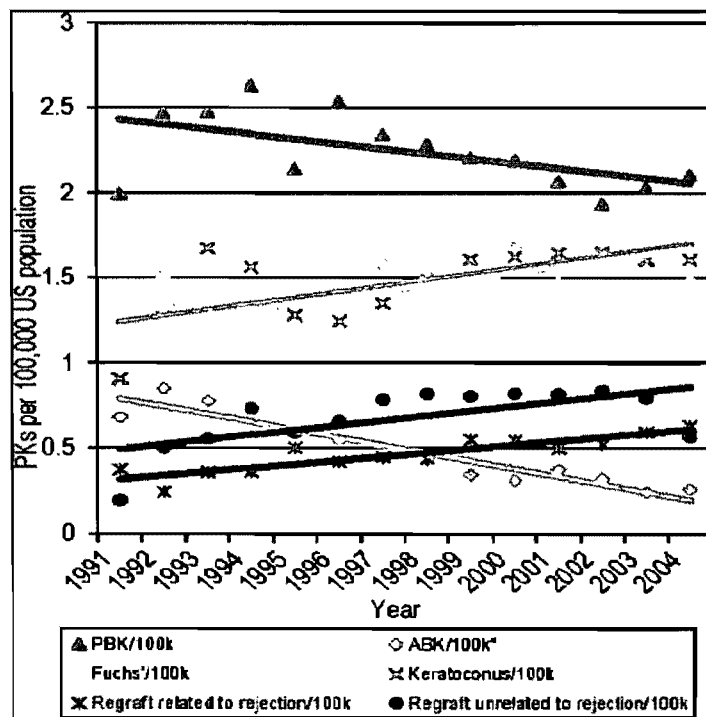
#### 2.1.1 Prévalence de la transplantation cornéenne

Plus de 120 000 greffes cornéennes sont effectuées chaque année au niveau mondial, ce qui représente le type de transplantation le plus fréquemment pratiqué (4-6). Aux États-Unis, ce type d'intervention s'élève à près de 50 000 greffes par année (7), alors qu'au Canada, près de 2500 transplantations cornéennes sont effectuées chaque année (8). Au cours des dernières décennies, l'avancement des connaissances dans le domaine de l'ophtalmologie, le développement de nouveaux agents pharmacologiques ainsi que le perfectionnement des techniques chirurgicales ont fait en sorte que la greffe de cornée est devenue l'une des transplantations présentant les meilleurs taux de succès (9).

De 1960 jusqu'au milieu des années 1990, une augmentation graduelle du nombre de transplantations cornéennes a été observée, suivie d'une légère décroissance depuis les dix dernières années (10;11). Selon l'Association des Banques d'Yeux d'Amérique, une diminution du nombre de greffes cornéennes de 5,8% est survenue entre 2004 et 2005 (12). Une baisse de 4% du nombre de transplantations de la cornée a également été notée entre 2006 et 2007 en Grande Bretagne (13). Ce changement de tendance peut s'expliquer par le fait que les indications pour la greffe de cornée ont évolué au cours des années (figure 2). En effet, l'augmentation des greffes de la cornée, observée au cours des années 80, est

essentiellement attribuable à l'accroissement des cas de kératopathie bulleuse du pseudophaque, une pathologie qui est devenue l'indication à la greffe cornéenne prépondérante à ce jour (10). Malgré le fait que la kératopathie bulleuse du pseudophaque demeure actuellement l'une des principales indications thérapeutiques, le nombre de transplantations cornéennes effectuées afin de traiter cette pathologie a grandement diminué durant la dernière décennie, passant de 634 (1989-1995) à 330 (2001-2005) à un hôpital spécialisé en ophtalmologie des États-Unis.

**Figure 2 : Nombre de TC-T effectuées aux États-Unis en fonction du temps et de l'indication thérapeutique**



Source: Darlington JK, Adrean SD, Schwab IR. *Trends of penetrating keratoplasty in the United States from 1980 to 2004*. Ophthalmology 2006;113(12):2171-5.

Une étude récente, réalisée par Ghoseh et al, a démontré que les principales indications menant à une greffe cornéenne sont les kératopathies bulleuses du pseudophaque (28,4%), les greffes (22,0%), le kératocône (16,0%) et la dystrophie de Fuchs (10,8%) (14). Cette même étude a révélé que les cicatrices cornéennes, les ulcères cornéens, les kératites infectieuses (herpès simplex ou herpès zoster), les kératopathies bulleuses de l'aphaque, les œdèmes cornéens et les traumatismes sont parmi les indications les moins fréquemment observées, affectant 4,5%, 4,0%, 2,7%, 2,2%, 2,0% et 1,3% des patients recevant une greffe cornéenne respectivement. Par ailleurs, au cours des années 1991-2004, une augmentation des transplantations causées par les greffes, les dysfonctions endothéliales et le kératocône ainsi qu'une diminution du nombre de kératopathie bulleuse du pseudophaque ou de l'aphaque nécessitant une greffe cornéenne ont été observées (figure 2) (15). Une brève description des principales indications menant à la greffe cornéenne est présentée dans le tableau I.

**Tableau I : Description des indications pour la greffe cornéenne**

Indication	Description
Regreffe	Action de greffer une nouvelle fois, souvent causée par une récurrence du diagnostic préopératoire ayant mené à la première greffe.
Kératopathie bulleuse du pseudophaque	Affection non inflammatoire de la cornée caractérisée par un œdème cornéen qui peut être causé par un traumatisme de l'endothélium cornéen.
Dystrophie endothéliale de Fuchs	Dystrophie dégénérative de l'endothélium cornéen qui se caractérise par la formation de vergetures (guttata) au niveau de la membrane Descemet et qui évolue vers l'œdème cornéen.
Kératocône	Altération de la courbure cornéenne aboutissant à une ectasie conique de la cornée
Kératite virale	Inflammation cornéenne d'origine virale
Kératite bactérienne	Inflammation cornéenne d'origine bactérienne

Sources: Escoffier N, Sartiaux M. *Dictionnaire de médecine Flammarion*. 1982. et Garnier M, Delamare V, Delamare J, Delamare T. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*, 28e édition. 2004.

### 2.1.2 Banques d'yeux et statistiques sur les dons de cornée

Les banques d'yeux, responsables de la gestion des dons d'yeux, ont pour mission de rétablir la vision et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'une maladie de l'œil (16). Leurs principaux rôles consistent à se procurer les dons humains d'yeux ainsi qu'à préparer et distribuer ces dons qui contribueront à rétablir ou à sauver la vue. Par ailleurs, les banques d'yeux participent à l'avancement des connaissances sur les caractéristiques et le traitement des maladies ophtalmologiques en fournissant des tissus aux groupes de recherche.

En 1955, la Société canadienne d'Ophtalmologie ainsi que l'Institut National canadien pour les Aveugles ont travaillé conjointement afin de fonder la première banque d'yeux canadienne (17). Aujourd'hui, dix banques d'yeux se retrouvent dans différentes provinces du Canada (Colombie-Britannique, Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario, Québec et provinces maritimes), dont deux ont été implantées sur le territoire du Québec (Banque d'Yeux du Québec et Banque d'Yeux Nationale). Au cours de l'année 2003, par exemple, la Banque d'Yeux du Québec a reçu près de 400 cornées dont 165 ont été utilisées pour une transplantation transfixiante (TC-T) (18). Durant cette même année, les dons de cornée qui ont servis à effectuer une TC-T et qui ont été gérés par les banques d'yeux de l'Ontario, la Colombie-Britannique, l'Alberta, le Nouveau-Brunswick et la Nouvelle-Écosse se sont élevés à 1099, 430, 171, 108 et 60 respectivement (18).

De façon générale, les statistiques sur les dons d'organes cadavériques ou vivants démontrent que le nombre de donneurs a graduellement augmenté depuis les années 90 au Canada, et ce, pour tous les types de transplantations confondus (19). Cependant, il est à noter que les tendances quant au nombre annuel de donneurs de cornée ne sont pas toujours corrélées avec le nombre de transplantations cornéennes effectuées au cours de cette même année. À titre d'exemple, un rapport sur les activités de transplantation effectuées entre 2006 et 2007 en Grande-Bretagne, un pays qui ressemble étroitement au Canada en termes de gestion du système de santé, a présenté plusieurs statistiques concernant les dons de cornées et les transplantations cornéennes (13). Les données retrouvées dans ce rapport soutiennent que le nombre de dons de cornée a augmenté de 6% entre 2006-2007 comparativement à l'année précédente, ce qui correspond à 4115 donneurs soit le nombre le plus élevé depuis les neuf dernières années. Parmi ces



cornées, prélevées et envoyées au Service de la transplantation cornéenne de la banque d'yeux de Bristol et du Manchester en 2006-2007, 62% étaient éligibles pour une TC-T. Toutefois, malgré l'augmentation du nombre de donneurs en 2006-2007, une diminution de la quantité de greffes cornéennes de 4% a été observée par rapport à la période précédente.

### **2.1.3 Temps d'attente avant la transplantation cornéenne**

Actuellement, les problèmes d'accessibilité constituent une limite majeure de la greffe cornéenne. En raison du faible nombre de donneurs et de l'organisation déficiente pour la collecte d'organes, la quantité de cornées disponibles n'est pas suffisante pour répondre à la demande grandissante associée au vieillissement de la population. Il a été relevé qu'indépendamment de la demande, certains facteurs tels que l'éducation, le statut législatif, la régulation des banques d'yeux ainsi que certains aspects organisationnels peuvent influencer le nombre de cornées disponibles pour la transplantation (20).

Au Canada, le nombre de personnes en attente d'une transplantation ne cesse de croître depuis les années 90 (21). Selon une étude canadienne effectuée en 2004, le temps moyen d'attente avant d'obtenir un premier rendez-vous avec un ophtalmologiste est de 10 semaines alors que la durée moyenne d'attente entre le rendez-vous médical et la transplantation est de 51 semaines (18). En 2004, le nombre de chirurgiens canadiens spécialisés en transplantation cornéenne a été estimé à 76 alors que la liste des patients en attente a été évaluée à 50 patients par chirurgien (18).

Cette situation, inquiétante au niveau de la santé publique, nécessite une réévaluation des techniques de transplantation cornéenne afin de rendre cette intervention plus accessible et de maintenir des taux de réussite équivalents ou meilleurs à ceux obtenus actuellement. Dans les sections qui suivent, la transplantation cornéenne transfixiante (TC-T), qui représente l'intervention chirurgicale actuellement utilisée en pratique médicale, sera décrite. Ensuite, la transplantation cornéenne lamellaire postérieure (TC-LP), une nouvelle approche dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales, sera discutée.

## **2.2 Transplantation cornéenne transfixiante : aspects cliniques**

Depuis maintenant plus d'un siècle, les transplantations cornéennes font partie intégrante de la pratique médicale. Depuis les 30 dernières années, le progrès et le raffinement des procédures chirurgicales ont permis à la greffe cornéenne de devenir le type de greffe le plus effectué et de présenter d'excellents taux de succès (9;22).

### **2.2.1 Procédures chirurgicales**

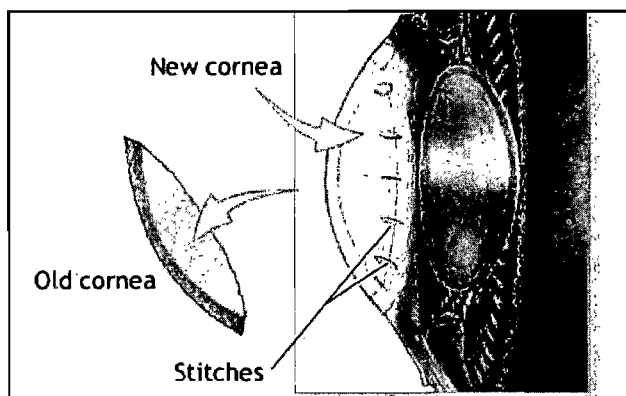
De façon générale, la TC-T consiste à remplacer la totalité de l'épaisseur d'une cornée opaque, qui empêche le patient d'avoir une acuité visuelle adéquate, par une cornée saine et transparente provenant d'un donneur cadavérique (figure 3).

Tout d'abord, une trépanation du greffon est effectuée. La trépanation se définit par l'ouverture circulaire d'une cornée par l'intermédiaire d'un trépan, un instrument chirurgical spécialisé pour effectuer une coupe ronde et régulière de la

cornée. Le diamètre de trépanation du greffon varie en fonction de la zone pathologique de la cornée du receveur et mesure, de façon générale, environ 8 mm. Cette même méthode de trépanation permet également de prélever un disque au centre de la cornée du receveur. Ensuite, le disque atteint est remplacé par la cornée trépanée du donneur. Enfin, le greffon est suturé soit par surjet ou par points séparés. Il est à noter qu'il est possible de combiner les procédures de la greffe cornéenne avec d'autres interventions chirurgicales telle que la chirurgie de la cataracte (23). Finalement, des corticostéroïdes topiques peuvent souvent être administrés plusieurs semaines ou même plusieurs mois après la TC-T afin d'éviter les rejets du greffon (24;25).

---

**Figure 3 : Transplantation cornéenne transfixiante : technique chirurgicale**



Source : [www.clarian.org/ADAM/doc/SurgeryandProcedures/13/100082.htm](http://www.clarian.org/ADAM/doc/SurgeryandProcedures/13/100082.htm)  
Consulté le 6 décembre 2007

---

### 2.2.2 Taux de succès

La TC-T est associée à des taux de succès élevés. L'absence de vascularisation et de vaisseaux lymphatiques au niveau de la cornée pourrait expliquer les résultats remarquables de ce type de transplantation, étant donné que

ces deux facteurs réduisent le risque de réponse immunologique. Le succès observé à la suite d'une greffe cornéenne peut, entre autres, être estimé en termes de survie du greffon, d'acuité visuelle ou de qualité de vie du patient.

### **2.2.2.1 Survie du greffon associée à la TC-T**

De façon générale, la TC-T est associée à d'excellents taux de survie. Dans la littérature, les taux de survie du greffon varient en fonction du temps et diffèrent considérablement d'une étude à l'autre. En effet, selon les essais cliniques retrouvés dans la littérature, la survie du greffon 1, 5 et 10 ans après une TC-T varie entre 79-97%, 59-91% et 50-79% respectivement (9;26-36). Bien que la variabilité entre les taux de survie du greffon soit importante, une décroissance de la survie postopératoire du greffon en fonction du temps est toutefois observée. Selon les travaux dirigés par Bourne et al., une perte de cellules endothéliale plus accentuée est observée chez les patients ayant reçu TC-T par rapport à la normale (perte de cellules endothéliales moyenne de 0,6% par année), pouvant expliquer la diminution du taux de survie du greffon en fonction du temps (37;38).

Les taux de survie présentés ci-dessus représentent des taux moyens qui ne prennent pas en considération les différences observées pour chacune des indications thérapeutiques ayant mené à la greffe cornéenne. Une étude approfondie des taux de survie du greffon en fonction des indications thérapeutiques permet de constater les différences d'efficacité entre les diagnostics préopératoires. À cet effet, une étude rétrospective a comparé les taux de survie à 5 ans chez des patients atteints de kératocône, de kératite, de dystrophie de Fuch, de kératopathie bulleuse pseudophakique et de greffe. Les efficacités associées à chacune de ces

indications thérapeutiques ont été estimées à 98, 86, 85, 84 et 55% respectivement (26).

Plusieurs auteurs ont suggéré que les patients ayant expérimenté un échec irréversible du greffon sont davantage susceptibles de présenter des taux de survie postopératoire faibles lors de leurs greffes cornéennes subséquentes (9;26;27;34;39). À cet effet, Thompson et al. ont rapporté que les taux de survie du greffon associés à une première greffe sont de 90% et 82% alors que ceux associés à une regreffe sont de 53% et 41%, à 5 et 10 ans postopératoires respectivement (9).

Contrairement à la regreffe, le kératocône représente une indication de la greffe qui est associée à d'excellents résultats d'efficacité. En effet, plusieurs études ont révélé que la probabilité de survie du greffon chez les patients atteints de kératocône était élevée, et ce, à différents temps postopératoires. Les taux de survie du greffon 1, 5, 10, 15, 20 et 25 ans après la greffe chez les patients atteints de kératocône se situent entre 95-100%, 92-100%, 92-100%, 90-95%, 94% et 85% respectivement (9;27-33;36;40-51). Dans une étude publiée en 2006, Fasolo et al. ont évalué les taux de survie du greffon chez des patients atteints de kératocône et ont ensuite comparé ces taux avec ceux observés chez des patients présentant tout autre diagnostic. Dans cette étude s'échelonnant sur une période de 3 ans, les patients avec un kératocône ont présenté des taux de survie du greffon d'approximativement 98% pour les trois premières années postopératoires alors que les patients avec toute autre indication ont présenté des taux de survie de 92, 74 et 52% pour la première, deuxième et troisième année qui ont suivi la greffe (28).

Peu d'études ont rapporté la survie du greffon à long terme associée à la TC-T. Une seule étude a présenté la survie du greffon à plus long terme, qui a été estimée à 72% 15 ans après la greffe cornéenne (52). Cependant, il est à noter que ce taux de survie a été obtenu à partir d'une étude longitudinale de cohorte qui excluait les cas de regreffes, menant ainsi à une surestimation possible du taux global de survie du greffon 15 ans après la transplantation.

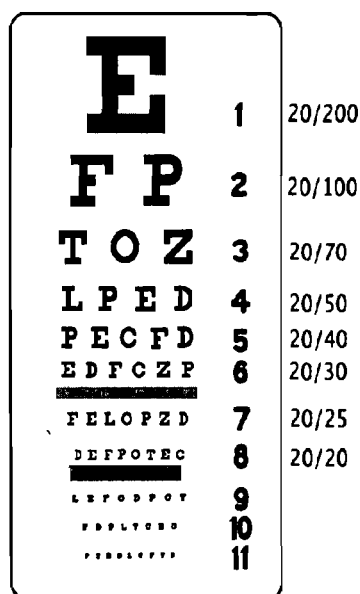
### **2.2.2.2 Acuité visuelle associée à la TC-T**

La transplantation cornéenne est principalement effectuée dans le but d'augmenter l'acuité visuelle des patients avec une vision réduite. Plusieurs études démontrent les bénéfices qu'apporte cette intervention chirurgicale sur la qualité de la vision. Afin d'assurer une compréhension adéquate des valeurs d'acuité visuelle présentées dans cette section, une brève description de l'acuité visuelle sera tout d'abord fournie.

L'acuité visuelle représente une mesure quantitative de la fonction visuelle. Plus spécifiquement, l'acuité visuelle évalue l'habileté à distinguer des symboles noirs de taille variée présentés sur un fond blanc à une distance prédéterminée. L'échelle de Snellen constitue le principal outil de mesure de l'acuité visuelle (figure 4). Cette échelle comporte onze lignes de lettres successives dont la taille diminue graduellement au passage de chacune de ces lignes. L'acuité visuelle du patient est représentée par la ligne comportant les lettres de plus petite taille qu'il est capable de lire. La qualité de vision selon l'échelle de Snellen est généralement présentée sous la forme d'une fraction qui indique la distance à laquelle le test est effectué chez le patient par rapport à la distance à laquelle le test est lu sous un

angle de 5 minutes d'arc, soit l'acuité visuelle standard. À titre d'exemple, une mesure de 20/40 signifie qu'une personne avec une vision réduite peut voir des détails à une distance de 20 pieds par rapport à une personne avec une vision normale qui peut voir ces mêmes détails à une distance de 40 pieds. Il est à noter que l'échelle de Snellen comporte différentes échelles de mesure de l'acuité visuelle: l'échelle de mesure anglaise en pieds, l'échelle métrique, les décimales ainsi que l'échelle LogMAR. Afin de faciliter la compréhension des analyses d'acuité visuelle qui suivent, une conversion des résultats retrouvés dans la littérature a été effectuée selon l'échelle de mesure anglaise en pieds.

**Figure 4 : Échelle de Snellen**



Source : [http://en.wikipedia.org/wiki/Snellen\\_chart](http://en.wikipedia.org/wiki/Snellen_chart)  
 Consulté le 16 janvier 2008

Selon les résultats d'acuité visuelle retrouvés dans la littérature, la TC-T améliore considérablement la qualité de la vision. En effet, plusieurs auteurs ont montré que l'acuité visuelle d'un patient après une greffe cornéenne était largement

supérieure à son acuité visuelle préopératoire. À titre d'exemple, l'étude de Dandona et al. a démontré qu'uniquement 1,7% des patients possédaient une acuité visuelle préopératoire supérieure à 20/60 et que ce chiffre s'élevait à 28% lors de la dernière visite de suivi, c'est-à-dire en moyenne 22,4 mois après la chirurgie. Cette même étude a également présenté une diminution des cas de vision inférieure à 20/400, passant de 80,2% avant l'opération à 41,8% lors de la dernière visite de suivi (53). De la même façon, les résultats retrouvés dans l'étude de Vail et al. indiquent qu'une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/80 a été observée chez 20%, 59% et 70% des patients avant l'opération, 3 mois et 12 mois postopératoires respectivement (54). Par ailleurs, selon l'étude de Rahman et al. , 8% des patients ont présenté une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40 alors que 48% des patients ont présenté cette même acuité visuelle 5 ans après l'opération (33). Similairement, Beckinsale et al. ont estimé que 53% des patients atteignent une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/60 5 ans après la transplantation (26).

Il est à noter que l'efficacité de la greffe cornéenne transfixiante en termes d'amélioration de l'acuité visuelle dépend généralement de l'indication thérapeutique ayant mené à la chirurgie. Effectivement, le rétablissement de l'acuité visuelle est souvent plus rapide chez les patients atteints de kératocône (39;55). Les résultats de Claesson et al. ont démontré que 75% des patients atteints de kératocône avaient une vision préopératoire inférieure à 20/100 et que seulement 8% des patients conservaient cette acuité visuelle 2 ans après l'opération. Dans cette étude, l'amélioration de l'acuité visuelle suite à la TC-T chez les patients souffrant de dystrophie de Fuchs ou de kératopathie bulleuse pseudophakique s'est avérée significative, malgré que la différence entre les résultats préopératoires et postopératoires soit plus marquée chez les patients atteints de kératocône (39).



### 2.2.2.3 Qualité de vie associée à la TC-T

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, la santé se définit par un « *état de complet bien-être physique, mental et social qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* » (56). Dans le domaine de l'ophtalmologie, les patients avec une même acuité visuelle ne possèdent pas nécessairement un degré de satisfaction équivalent, d'où la nécessité d'inclure la notion de qualité de vie dans l'évaluation de l'efficacité associée à la TC-T.

Deux questionnaires sont couramment utilisés afin d'évaluer la qualité de vie des patients ayant subi une greffe cornéenne. Tout d'abord, l'index de fonction visuelle (VF-14) mesure l'invalidité ainsi que la perte d'autonomie liée à la difficulté d'accomplir des activités quotidiennes chez des patients avec une acuité visuelle faible (annexe 1). Cet instrument, spécifique au domaine de l'ophtalmologie, présente ses résultats sous forme de scores variant entre 0 (incapacité d'effectuer toute activité énumérée dans le questionnaire) et 100 (aucune difficulté). Le SF-36 constitue également un outil de mesure général de la qualité de vie des patients étant donné qu'il évalue l'état de santé de façon globale (annexe 2). Dans ce questionnaire, plusieurs sphères sont étudiées soit l'activité physique, les limitations dues à l'activité physique, les douleurs physiques, la perception de la santé, la vitalité, les relations interpersonnelles, la santé psychique, les limitations liées à l'état psychique ainsi que l'évolution de la santé perçue (57).

Au Québec, une étude ayant pour but d'évaluer la qualité de vie associée à la fonction visuelle après une greffe cornéenne transfixiante a démontré que les scores VF-14 moyens ont augmenté suite à l'opération, passant de 68 (avant la

chirurgie) à 80 (deux ans après la greffe) (58). Des résultats postopératoires similaires ont été présentés dans l'étude de Salamé et al. dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet à long terme de la TC-T sur la qualité de vie spécifique et générale des patients ayant reçu une greffe de cornée. La qualité de vie spécifique des patients inclus dans cette étude a été évaluée à partir du questionnaire VF-14 et estimée à 78,2 à un temps postopératoire moyen de 4 ans. Parallèlement, la qualité de vie générale des patients inclus dans cette étude a été estimée à partir du questionnaire SF-36. Ce questionnaire a permis d'établir que la vitalité (santé remarquable) des patients suite à la TC-T est faible (score SF-36 de 55,1) alors que les fonctions sociale et physique sont élevées (score SF-36 de 78,7 et de 77,2 respectivement) (59). Cependant, puisque les scores de qualité de vie préopératoires n'étaient pas rapportés dans cette étude, il est difficile d'estimer l'impact qu'aurait la transplantation cornéenne sur la qualité de vie. Finalement, selon une étude de cohorte effectuée par Mendes et al., 80% des patients suivis durant un minimum de 6 mois après la greffe se considèrent très ou modérément satisfaits de la qualité de leur vision alors que 97% de ces patients accepteraient de recevoir la chirurgie si elle était à refaire (60).

### **2.2.3 Complications**

Bien que la TC-T soit associée à d'excellents taux de succès, des complications postopératoires telles que l'échec irréversible de la greffe, la décompensation endothéliale non immunologique du greffon, le rejet immunologique du greffon, le glaucome, les kératites, l'endophtalmie et l'astigmatisme peuvent survenir à la suite de celle-ci. Ces complications postopératoires seront brièvement décrites dans la section qui suit.

### Échec irréversible de la greffe

L'échec de la greffe constitue la complication la plus préoccupante aux yeux des ophtalmologistes puisqu'elle entraîne une perte irréversible de la clarté du greffon, engendrant ainsi la nécessité d'une transplantation supplémentaire. L'échec irréversible de la greffe peut être classifié selon le temps avant la survenue de l'événement. L'échec primaire de la greffe, causé par une faible viabilité du tissu cornéen du donneur, survient au cours des deux premières semaines suivant la transplantation alors que l'échec secondaire de la greffe survient plus tardivement suite à une période minimale de 2 semaines durant laquelle la transparence du greffon a été conservée. Selon les résultats d'une analyse rétrospective récente, le temps moyen avant la survenue d'un échec irréversible de la greffe est de 8,5 mois (33).

Tel que démontré dans l'étude de Inoue et al., les principaux facteurs de risques de l'échec de la greffe sont représentés par la vascularisation cornéenne, les regreffes, la présence d'implants intraoculaires (aphakie ou pseudophakie), la présence de synéchie (antérieure ou postérieure), le long temps opératoire (> 85 minutes) de même que l'âge avancé du receveur (> 50 ans) (30).

Les causes de l'échec irréversible de la greffe cornéenne les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont le rejet immunologique du greffon, la décompensation endothéliale non immunologique du greffon, les complications de surfaces, le glaucome et l'astigmatisme postopératoire. Selon les résultats de différents essais cliniques, ces facteurs étiologiques sont respectivement

responsables de 27-46%, 14-29%, 12-25%, 4-12% et 3-5% des cas d'échec de la greffe (9;32-34;61).

#### Décompensation endothéliale non immunologique du greffon (perte de cellules endothéliales)

La décompensation endothéliale non immunologique du greffon constitue une défaillance de l'endothélium sans cause apparente caractérisée par la perte graduelle de cellules endothéliales de la cornée greffée. Cette complication, qui survient généralement au cours de la première année postopératoire, est associée à une importante diminution de la densité endothéliale par œdème chronique du greffon, ce qui a pour effet de réduire la capacité de l'endothélium à déshydrater le stroma et ainsi d'amoinrir la transparence cornéenne (31).

Il a été démontré qu'une perte annuelle de cellules endothéliales de 0,6% est observée chez les patients avec une cornée saine (37). Par rapport à ces patients, les patients ayant reçu une greffe cornéenne transfixiante sont associés à une perte de cellules endothéliales beaucoup plus prononcée, estimée à 4,2% durant les 10 premières années suivant la TC-T (29). Patel et al. ont suggéré que, par rapport à la densité de cellules endothéliales préopératoire, une perte cellulaire de 17, 34, 53, 59, 67 et 71% est observée 2 mois, 1, 3, 5, 10 et 15 ans après une TC-T respectivement (52). Selon les travaux de Langenbacher et al., la perte de cellules endothéliales associée à la TC-T serait plus marquée chez les patients atteints de kératopathie bulleuse du pseudophaque que chez ceux atteints de dystrophie de Fuchs ou de kératocône (62).

Nishimura et al. ont démontré que la probabilité de développer un échec de la greffe suite à une décompensation endothéliale non immunologique du greffon 5 et 10 ans après une TC-T est de 2,2% et 7,9% respectivement (63). Ces mêmes auteurs ont suggéré que la faible densité de cellules endothéliales initialement retrouvée sur la cornée du donneur mène davantage à l'échec de la greffe que la perte notable de cellules endothéliales après l'opération.

### Rejet immunologique du greffon

Le processus physiologique de rejet, observé à la suite d'une greffe cornéenne transfixiante, est caractérisé par les réactions immunes de l'hôte dirigées contre le greffon. Les facteurs de risque associés à cette complication postopératoire sérieuse sont la perte ou le type de points de suture, la néo-vascularisation préexistante de la cornée du receveur et la néo-vascularisation postopératoire de la greffe, la présence d'infection virale (herpès) ou de traumatisme mécanique de la cornée (réouverture de la plaie), le glaucome postopératoire ainsi que le diamètre du greffon supérieur à 8 mm (64-66). Les épisodes de rejet immunologique du greffon surviennent généralement au cours de la première année postopératoire, mais certains épisodes de rejet peuvent être observés au cours des années subséquentes (31).

Le risque postopératoire de rejet immunologique du greffon varie entre 10 et 41% et dépend de plusieurs facteurs, notamment le nombre d'épisodes de rejet antérieur et de greffes subies par le même patient (31;33;35;39;61;64;65;67-70). Effectivement, Sellami et al. ont démontré que le taux moyen de rejet suivant une TC-T est de 41%, mais que ce taux s'élève respectivement à 54,7 et 100% s'il s'agit

d'une 2<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> greffe (65). Dans ce même ordre d'idée, Sangwan et al. ont suggéré que l'incidence du rejet immunitaire du greffon est de 10% lorsque la population à l'étude est uniquement représentée par des patients opérés pour la première fois (64). Dans cette étude, plus de la moitié des cas de rejets du greffon de cette étude se sont avérés réversibles, c'est-à-dire que la transparence du greffon a été obtenue après un traitement par corticostéroïdes.

### Glaucome / Élévation transitoire de la pression intraoculaire

Le glaucome constitue une complication postopératoire fréquente caractérisée par l'atteinte du nerf optique et l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO). Cette complication se définit généralement par une augmentation de la PIO supérieure à 21 mm Hg durant un minimum de 2 mois, nécessitant une intervention chirurgicale ou médicamenteuse, chez des patients n'ayant pas reçu de traitement corticostéroïdien au cours de cette période (71). Selon les données retrouvées dans la littérature, le risque de développer un glaucome à la suite d'une TC-T varie entre 7% et 35% (33;71-78).

Le risque de survenue d'un glaucome postopératoire peut varier en fonction de l'indication thérapeutique ayant mené à la greffe cornéenne. À cet effet, Al-Mohaimeed et al. ont démontré que les patients atteints de kératocône ou de dystrophies stromales sont associés à une probabilité plus faible de développer un glaucome postopératoire par rapport aux patients présentant un autre diagnostic préopératoire (2,5% vs 22,3%) (72). Cette même étude a également suggéré que les patients ayant développé un glaucome postopératoire étaient associés à un taux de survie du greffon plus faible comparativement aux patients n'ayant présenté

aucun symptôme de glaucome suite à leur greffe cornéenne transfixiante (52,8% vs 82,9% ; suivi moyen de 32,5 mois). Par ailleurs, la proportion des patients inclus dans cette étude avec une acuité visuelle meilleure ou égale à 20/40 s'est avérée plus faible chez les patients ayant développé un glaucome postopératoire par rapport aux patients indemnes de cette complication (9,0% vs 42,1%).

Par ailleurs, les patients ayant reçu une greffe cornéenne transfixiante peuvent développer une élévation transitoire de la PIO, sans toutefois présenter un diagnostic définitif de glaucome. Dans la littérature, l'incidence de l'élévation de la PIO, souvent induite par l'utilisation de corticostéroïdes, varie entre 2% et 42% (61;73;74;76;79).

#### Kératites bactériennes, virales et fongiques

Les kératites constituent une atteinte de la cornée d'origine bactérienne, virale ou fongique. Les kératites, de nature ulcéreuse ou interstitielle, sont classifiées en fonction de la couche cellulaire cornéenne atteinte (80). En effet, les kératites ulcéreuses sont associées à une atteinte des couches cornéennes superficielles alors que les kératites interstitielles sont associées à une atteinte des couches cornéennes plus profondes.

La probabilité de développer une kératite d'origine bactérienne à la suite d'une TC-T se situe entre 4% et 12% (33;61;81-87). L'infection de type bactérienne survient généralement la première année postopératoire et est traitée par des antibiotiques ophtalmiques (81;88). Les principales causes d'une kératite bactérienne sont la contamination du tissu cornéen du donneur, l'excision

incomplète du tissu infecté du receveur et l'infection provenant des micro-organismes de l'environnement (88).

La kératite virale de type herpétique constitue une complication postopératoire moins fréquemment rapportée comparativement à la kératite bactérienne. Cette complication postopératoire est associée à un haut taux de récurrence de l'infection à herpès simplex (88;89). À cet effet, il a été démontré que le taux d'incidence de l'infection à herpès simplex est 14,2 fois plus élevé chez les patients ayant reçu une greffe cornéenne pour traiter une kératite de type herpétique comparativement aux patients avec une cornée saine (88). Finalement, la kératite d'origine fongique, souvent causée par l'espèce *Candida Albicans*, est une complication rarement observée à la suite d'une greffe cornéenne transfixiante. La probabilité de développer ce type de complication postopératoire a été estimée à 0,04% par Keyhani et al (90).

### Endophtalmie

L'endophtalmie représente une complication postopératoire sérieuse caractérisée par l'infection des couches intraoculaires de la cornée. L'incidence de l'endophtalmie à la suite d'une TC-T, évaluée dans différents essais cliniques, se situe entre 0,1% et 0,8% (61;76;86;90-98). La gravité de cette complication postopératoire nécessite une prise en charge immédiate qui se caractérise, dans un premier temps, par une ponction du vitré dans le but d'identifier l'agent infectieux, puis par une injection intravitréenne d'antibiotiques.

### Astigmatisme



L'astigmatisme constitue une altération dioptrique de la vision qui peut être observée suite à une transplantation cornéenne. Par définition, l'astigmatisme est considéré comme étant faible lorsqu'il se situe entre 0 et 1 dioptrie (D), moyen lorsqu'il se situe entre 1 et 2 D et fort lorsqu'il est supérieur à 2 D (99). Cette complication postopératoire, caractérisée par une vision brouillée pouvant mener à la confusion des lettres qui se ressemblent, a pour effet de diminuer la vitesse de réhabilitation de l'acuité visuelle en plus d'augmenter le risque d'échec de la greffe. Plusieurs facteurs peuvent influencer le niveau d'astigmatisme postopératoire tel que le diamètre du greffon, le mauvais positionnement du greffon, le mauvais appariement entre le disque cornéen du donneur et celui du receveur, le diagnostic préopératoire du receveur de même que la technique de suture utilisée (100).

L'astigmatisme postopératoire varie d'une étude à l'autre, se situant entre 2,94D et 5,00D (31;36;39;101). Selon les résultats d'une étude effectuée à partir d'un registre européen, seulement 27% des patients présentent un astigmatisme postopératoire inférieur ou égal à 3,0D (39).

#### **2.2.4 Limites associées à la TC-T**

Bien que la TC-T soit associée à d'excellents taux de succès, les probabilités de développer des complications à la suite de cette technique chirurgicale standard demeurent élevées.

Certaines caractéristiques de la TC-T, telles que la présence de points de points de suture et la dissection manuelle du bouton cornéen, contribuent à

augmenter le risque de complications postopératoires, limitant ainsi son pouvoir thérapeutique. En effet, les problèmes reliés aux points de suture (perte des points de suture, infections et ulcérations), souvent associés à une inflammation et une néovascularisation, ont pour effet d'augmenter la probabilité de développer un échec de la greffe ou un rejet immunologique du greffon (102). Ainsi, une réduction du nombre de points de suture nécessaires pour effectuer une transplantation cornéenne réussie pourrait diminuer de façon considérable l'incidence de ces complications postopératoires. De surcroît, les complications associées à la dissection manuelle des disques cornéens du donneur et du receveur, telles que la disparité de leur taille ou de leur angle de courbure, peuvent induire un astigmatisme ou un rejet immunologique du greffon. Ces complications postopératoires pourraient être évitées via l'élaboration d'une intervention chirurgicale automatisée. Bref, le perfectionnement de la technique de TC-T pourrait permettre de réduire l'incidence de plusieurs complications postopératoires.

Par ailleurs, les problèmes d'accessibilité constituent une limite majeure de la greffe cornéenne transfixiante. En effet, l'approvisionnement limité en cornées, le coût élevé de leur importation, le temps opératoire insuffisant ainsi que la demande croissante de greffons ont pour effet de restreindre l'accessibilité à ce type greffe cornéenne.

En somme, les limites associées aux procédures de la greffe cornéenne transfixiante empêchent une pratique médicale optimale. À cet effet, plusieurs projets de recherche ont pour objectif d'élaborer différentes approches innovatrices permettant éventuellement de remplacer la technique de transplantation cornéenne transfixiante.

## **2.3 Transplantation cornéenne lamellaire postérieure : aspects cliniques**

Au cours des dernières années, de nouvelles techniques chirurgicales ont été développées afin de répondre aux limites de la TC-T. Dans la section qui suit, la transplantation cornéenne lamellaire postérieure (TC-LP), une technique chirurgicale prometteuse dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales telles que la dystrophie de Fuchs et la kératopathie bulleuse du pseudophaque, sera décrite.

### **2.3.1 Procédures chirurgicales**

Comparativement à la TC-T, qui consiste à remplacer la portion entière d'une cornée malade, la TC-LP permet de disséquer uniquement la portion endothéliale malade de la cornée du patient et de la remplacer par un tissu endothélial cornéen sain. Cette technique a été décrite pour la première fois en 1998 par Melles et al., qui proposait la transplantation d'un disque mince de tissu cornéen postérieur via la formation d'une poche intrastromale profonde afin de traiter les maladies cornéennes endothéliales (103;104).

Au début des années 2000, Terry et al. ont raffiné la technique chirurgicale présentée par Melles et al. et ont effectué les premiers essais cliniques aux États-Unis portant sur la TC-LP (105). Cette nouvelle technique chirurgicale, connue sous le nom de «*Deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK)*», est caractérisée par la création d'une incision sclérale de 5 mm ou de 9 mm ainsi que par la formation d'une poche intrastromale profonde au niveau de la cornée du receveur. Sommairement, les étapes de cette technique chirurgicale consistent tout d'abord en une trépanation

de la partie interne de la poche intrastromale, permettant ainsi l'excision d'un disque de tissu du stroma postérieur accompagné de la portion atteinte de l'endothélium. Ensuite, un disque lamellaire de la partie postérieure du stroma du donneur est prélevé, en respect avec la taille et la profondeur du disque trépané de l'hôte. Le disque cornéen du donneur est par la suite introduit dans la poche intrastromale du receveur et est stabilisé de manière temporaire par l'injection d'une bulle d'air dans la chambre antérieure de celui-ci. Le mécanisme de pompe endothéliale permet le maintien du nouvel endothélium du donneur au stroma postérieur du receveur, éliminant ainsi la nécessité d'effectuer des points de suture à l'exception du point de suture permettant de refermer l'incision sclérale de départ (103;104).

Quelques années plus tard, Melles et al. ont proposé une nouvelle procédure chirurgicale, appelée *Descemet-stripping endothelial keratoplasty (DSEK)*», afin de simplifier la technique de greffe cornéenne lamellaire postérieure (106). Cette technique chirurgicale est caractérisée par l'excision de la membrane de Descemet accompagnée de la couche endothéliale de la cornée. Contrairement à la DLEK, la DSEK s'effectue en conservant le stroma du receveur intact étant donné que le stroma n'est généralement pas affecté dans les cas de maladies cornéennes endothéliales. De cette façon, la DSEK possède plusieurs avantages thérapeutiques, notamment la réduction du temps opératoire et du risque de problèmes d'interface stromaux (106).

Depuis peu, une technique de TC-LP simplifiée a été développée, permettant d'effectuer une coupe automatisée du tissu cornéen du donneur en utilisant un microkératôme (107;108). Cette technique chirurgicale, nommée «*Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)*», gagne graduellement en

popularité principalement parce que son utilisation est plus rapide et plus facile comparativement aux autres techniques de TC-LP.

### **2.3.2 Taux de succès**

Plusieurs essais cliniques ont démontré que la TC-LP est associée à d'excellents taux de succès en ce qui concerne la survie du greffon, l'acuité visuelle postopératoire et la qualité de vie. Une description de ces différents marqueurs de succès sera présentée dans la section qui suit.

#### **2.3.2.1 Survie du greffon associée à la TC-LP**

Selon les résultats de plusieurs essais cliniques récents, la TC-LP est associée à des taux de survie du greffon très élevés. Plus spécifiquement, cette nouvelle procédure chirurgicale, intégrée dans la pratique médicale courante depuis quelques années seulement, présente d'excellents taux de survie du greffon à court terme. Bien qu'aucune étude n'ait évalué l'impact à long terme de la TC-LP sur la survie du greffon, plusieurs études ont rapporté des taux de survie du greffon allant jusqu'à 2 ans postopératoires.

Dans la littérature, les taux de survie du greffon associés à la TC-LP, toutes techniques confondues (DLEK, DSEK et DSAEK), varient entre 91-100%, 94-100% et 95-99%, à 6 mois, 1 et 2 ans postopératoires respectivement (107-119). Force est de constater qu'il y a de légères variations entre les probabilités de survie du greffon en fonction du temps. Ces variations pourraient entre autres s'expliquer par les

différents pronostics associés aux divers groupes de recherche effectuant la greffe lamellaire postérieure (chirurgiens expérimentés vs chirurgiens inexpérimentés vs chirurgiens en apprentissage). Somme toute, malgré ces faibles variations, les taux de survie observés les 2 premières années postopératoires semblent demeurer constants.

Une analyse plus approfondie des taux de survie du greffon en fonction des techniques chirurgicales (DLEK, DSEK ou DSAEK) ne permet pas de distinguer des différences marquées entre les techniques. En effet, des probabilités de survie du greffon de 99-100%, 94-100% et 95-99% ont été observées 6 mois, 1 et 2 ans après une DLEK (109;110;112;114;116;118;119). Étant donné que la DSEK et la DSAEK ont été développées quelques années après la DLEK, le suivi postopératoire des patients ayant reçu l'une de ces techniques demeure de courte durée. En effet, des taux de survie du greffon de 91% et 96-100% ont été rapportés 6 mois et 1 an après une DSEK alors que des taux de survie du greffon de 91-100% et 94-98% ont été observés 6 mois et 1 an à la suite d'une DSAEK (107;108;110;111;113;115;117). Une période de suivi postopératoire plus longue sera toutefois nécessaire afin de mieux connaître l'impact de ces techniques sur la survie du greffon.

### **2.3.2.2 Acuité visuelle associée à la TC-LP**

Plusieurs études ont démontré que la TC-LP améliore considérablement l'acuité visuelle des patients atteints de maladies cornéennes endothéliales.

En 2000, Melles et al. ont présenté le premier essai clinique portant sur la TC-LP (104). L'acuité visuelle préopératoire des 7 patients inclus dans cette étude se situait entre 20/50 et > 20/400 (incapacité à compter des doigts à moins de 45 centimètres) sur l'échelle de Snellen. Au cours des 6 à 12 mois suivant l'opération, la qualité de la vision s'est améliorée chez tous les patients, leur permettant ainsi de retrouver une acuité visuelle se retrouvant entre 20/20 et 20/80. Il est à noter que le petit nombre de patients inclus dans cet essai clinique de même que la présence potentielle d'un biais de sélection ont pu limiter la validité des résultats obtenus.

Par la suite, plusieurs études ont évalué l'amélioration de l'acuité visuelle associée à la DLEK. En 2003, Terry et al. ont effectué le premier essai clinique portant sur cette procédure chirurgicale aux États-Unis (120). Dans cette étude, l'acuité visuelle de 8 patients atteints de dystrophie de Fuch ou de kératopathie bulleuse pseudophakique est passée de 20/40-2/200 (incapacité de compter des doigts à 2 pieds) à 20/30-20/70 6 mois après l'opération. Au cours de l'année suivante, ce même auteur a présenté les résultats d'un essai clinique prospectif de 30 patients ayant reçu une DLEK (121). L'acuité visuelle des patients inclus dans cette étude s'est grandement améliorée au cours des premiers mois postopératoires et s'est légèrement stabilisée par la suite. Plus précisément, l'acuité visuelle, mesurée avant la transplantation, 1 semaine, 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et 18 mois après l'opération, a été estimée à 20/162, 20/129, 20/82, 20/63, 20/56, 20/51 et 20/48 respectivement. Dans le même ordre d'idées, une étude plus récente effectuée par le même auteur, a permis d'illustrer que, sur une période de 2 ans, l'acuité visuelle préopératoire a tendance à s'améliorer au cours des 6 premiers mois après l'opération et à se stabiliser par la suite (116).

Des résultats similaires à ceux obtenus par Terry et al. ont également été rapportés dans la littérature. À titre d'exemple, Ousley et al. ont démontré que l'acuité visuelle préopératoire des patients ayant reçu une DLEK, estimée à 20/154, s'est améliorée à 20/50 la première et 20/48 la deuxième année postopératoire (114). Par ailleurs, Yepes et al. ont suggéré que l'acuité visuelle moyenne des patients inclus dans son étude a passé de 20/200 avant la transplantation à 20/80 et 20/70 trois et six mois après l'opération (118).

En 2005, Price et al. ont effectué le premier essai clinique portant sur la DSEK et a démontré que cette technique chirurgicale était également associée à une amélioration significative de l'acuité visuelle (122). Dans cette étude, l'acuité visuelle 6 mois après la transplantation s'est avérée supérieure ou égale à 20/40 chez 62% des patients, dont l'acuité visuelle préopératoire moyenne était estimée à 20/100.

Plus récemment, quelques auteurs ont suggéré que la DSAEK était associée, non seulement à une amélioration de l'acuité visuelle, mais également à une vitesse de réhabilitation de l'acuité visuelle élevée. L'étude effectuée par Gorovoy et al. a montré que plus de la moitié des patients ayant reçu une DSAEK pour traiter une maladie cornéenne endothéliale ont présenté une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40, 6 semaines après l'opération (107). Des résultats similaires ont été obtenus par Koenig et al., suggérant que plus de 60% des patients sont susceptibles de présenter une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40, 6 mois suite à une DSAEK (108). Dans cette étude, l'acuité visuelle moyenne à 6 mois postopératoires s'est avérée significativement supérieure à l'acuité visuelle préopératoire (20/42 vs 20/99;  $p < 0,0001$ ).



### **2.3.2.3 Qualité de vie associée à la TC-LP**

Jusqu'à présent, aucun essai clinique portant sur la TC-LP n'a rapporté des scores de la qualité de vie préopératoires et postopératoires. Des travaux futurs devront être réalisés afin de mieux connaître l'impact de cette procédure chirurgicale sur la qualité de vie des patients atteints de maladies cornéennes endothéliales.

### **2.3.3 Complications**

De façon générale, les patients qui reçoivent une TC-LP présentent un faible risque de développer des complications postopératoires. Les principales complications postopératoires associées à la TC-LP seront décrites dans la section qui suit.

#### Conversion à la TC-T

Tout d'abord, certaines complications peuvent survenir au moment de l'opération, nécessitant une conversion de la TC-LP en une TC-T. Les difficultés rencontrées lors de la dissection de la poche intrastromale du receveur sont souvent à l'origine de cette complication intraopératoire. Selon les différentes études retrouvées dans la littérature, jusqu'à 14% des patients ayant reçu une TC-LP (DLEK, DSEK ou DSAEK) ont dû subir une conversion à la technique standard de transplantation cornéenne durant la chirurgie (104;107;109;114;119-121;123;124). Plus particulièrement, deux études portant sur la DSAEK ont démontré que le taux de conversion à la TC-T associé à cette technique chirurgicale était de 0% (107;124). Les résultats de ces deux études suggèrent que cette nouvelle procédure

pourrait peut-être éventuellement éliminer la survenue de complications intraopératoires menant à une conversion à la greffe transfixiante.

#### Dislocation du disque cornéen

Pour qu'une TC-LP soit réussie, le disque cornéen du donneur doit totalement adhérer au stroma cornéen du receveur. Malheureusement, il est possible qu'une dislocation partielle ou totale du disque cornéen du donneur soit observée au cours des premiers jours suivant l'opération. Les principales causes pouvant expliquer la mauvaise adhésion du disque cornéen du donneur sont : 1) la présence d'un fluide viscoélastique au niveau de l'interface entre le tissu cornéen du donneur et celui du receveur; 2) le mauvais positionnement de la bordure périphérique du disque cornéen greffé; 3) la dysfonction de la pompe endothéliale; 4) l'échec irréversible de la greffe; 5) le mauvais positionnement du disque cornéen du donneur, placé à l'envers (119).

La dislocation du disque cornéen du donneur constitue la complication postopératoire associée à la TC-LP la plus fréquente. Dans la littérature, il a été démontré que cette complication affecte jusqu'à 26% des patients recevant une greffe lamellaire postérieure (107;108;110-112;115-119;121;123-126). Une seule étude a rapporté un taux de dislocation du disque cornéen très élevé, estimé à 73% (127). La probabilité étonnamment élevée de dislocation retrouvée dans cette étude pourrait s'expliquer par le remplissage incomplet de la chambre antérieure par bulle d'air de même que par l'utilisation peu fréquente de gaz ( $\text{SF}_6$  et  $\text{C}_3\text{F}_8$ ) pour prévenir la survenue d'une dislocation du disque cornéen.

Aucune différence marquée n'est observée entre l'incidence de la dislocation du disque cornéen associée aux différentes techniques chirurgicales (DLEK, DSEK et DSAEK). Une analyse plus approfondie de la survenue de dislocation du disque cornéen du donneur en fonction de la procédure chirurgicale employée indique que cette complication postopératoire peut survenir chez 0 à 14% (110;112;116;118;119;121;123;125), 5 à 13% (110;115;126) et 2 à 26% (107;108;110;111;117;124) des patients ayant reçu une DLEK, DSEK et DSAEK respectivement.

#### Échec irréversible de la greffe

Tel qu'abordé dans la section 2.3.2.1 décrivant la survie du greffon reliée à la TC-LP, la DLEK, la DSEK et la DSAEK sont associées à d'excellents taux de survie du greffon à court terme, et par conséquent à une faible probabilité de développer un échec irréversible du greffon au cours des premiers mois ou des premières années postopératoires. Les facteurs de risque et les causes de l'échec irréversible du greffon, identiques entre les deux techniques chirurgicales (TC-LP vs TC-T), ont été présentés précédemment.

#### Décompensation endothéliale non immunologique du greffon (perte de cellules endothéliales)

Tout comme la TC-T, la TC-LP a pour effet d'entraîner une perte notable des cellules endothéliales de la cornée. Bien que la préparation minutieuse du tissu cornéen en vue d'une greffe cornéenne lamellaire postérieure puisse occasionner une perte considérable de cellules endothéliales, il a été démontré que la perte

cellulaire associée à la TC-LP s'apparente étroitement à celle associée à la TC-T (120;128).

La perte de cellules endothéliales associée à la DLEK a été rapportée dans plusieurs études. En 2000, Melles et al. ont démontré que la densité de cellules endothéliales, observée chez 6 patients ayant reçu une DLEK, était de 2520 cellules/mm<sup>2</sup> près de 9 mois après la transplantation (104). Des résultats similaires ont été obtenus par Van Dooren et al., qui ont rapporté une densité de cellules endothéliales de 2366 cellules/mm<sup>2</sup> 6 mois après une DLEK (incision 9 mm), correspondant à une perte de cellules endothéliales de 17% par rapport au niveau préopératoire (129). Tel que démontré dans plusieurs essais cliniques, la perte cellulaire s'accroît en fonction du temps postopératoire. Selon les travaux de Yepes et al., la perte de cellules endothéliales observée 6 mois et 12 mois après une DLEK a été estimée à 34% et 45% respectivement (118). Deux études récentes réalisées par Terry et al. ont également rapporté des taux de perte cellulaire, calculés à différents temps postopératoire (116;130). Selon les résultats de ces deux études, la perte de cellules endothéliales associée à la DLEK se situe entre 25-26%, 26-29% et 37-46% 6, 12 et 24 mois après la transplantation respectivement.

Dans un autre ordre d'idées, quelques études portant sur la DLEK ont suggéré que la largeur de l'incision sclérale (5 mm ou 9 mm) aurait un effet sur la viabilité postopératoire des cellules endothéliales de la cornée. À titre d'exemple, Terry et al. ont démontré que la perte de cellules endothéliales était statistiquement plus élevée lorsque qu'une petite incision sclérale (5 mm) était effectuée (130). Dans cette étude, la perte de cellules endothéliales observée 6, 12 et 24 mois après une DLEK (incision 5 mm vs incision 9 mm) a été estimée à 25 vs 23% (p=0,392), 28 vs

22% ( $p=0,013$ ) et 43 vs 27% ( $p<0,001$ ) respectivement. Par ailleurs, une analyse de la perte de cellules endothéliales par un modèle de régression mono-exponentielle réalisée par Van Dooren et al. a également démontré que la perte de cellules endothéliales est plus appréciable lorsqu'une incision sclérale de 5 mm est effectuée (129).

Au cours des dernières années, seulement quelques études ont décrit la perte de cellules endothéliales associée à la DSEK et la DSAEK. Une étude récente, effectuée par Terry et al., a évalué la perte de cellules endothéliales chez 19 patients ayant reçu une DSEK et 61 patients ayant reçu une DSAEK (126). Dans cette étude, les patients ayant reçu une DSEK ont présenté une perte cellulaire de 34 et 39% à 6 et 12 mois postopératoires alors que les patients ayant reçu une DSAEK ont présenté une perte cellulaire de 34 et 34% à 6 et 12 mois postopératoire respectivement. Aucune différence significative entre la perte de cellules endothéliales associée à la DSEK et celle associée à la DSAEK n'a été observée. D'autre part, Koenig et al. ont rapporté une perte de cellules endothéliales associée à la DSAEK très élevée, estimée à 50% 6 mois après l'opération (108). Une analyse des résultats présentés dans cette étude indique que le délai d'apprentissage associé à cette nouvelle technique chirurgicale pourrait être à l'origine du taux élevé de perte cellulaire, étant donné que la première moitié des cas de DSAEK a présenté une perte cellulaire plus importante.

#### Rejet immunologique du greffon

Plusieurs facteurs indiquent que, par rapport à la TC-T, la TC-LP serait associée à une plus faible incidence de rejet immunologique du greffon. Tout

d'abord, l'absence de suture associée à la TC-LP pourrait contribuer à diminuer le risque de rejet immunologique du greffon étant donné que la perte ou le bris des points de suture peuvent mener à une inflammation ou à une néovascularisation, et par conséquent à un épisode de rejet (102). De plus, la préservation de l'épithélium cornéen de l'hôte reliée à la TC-LP permettrait de minimiser le risque de développer un épisode de rejet immunologique du greffon. Finalement, l'absence du stroma superficiel sur le tissu cornéen du donneur pourrait également mener à de faibles taux de rejet immunologique, puisque cette couche cellulaire comporte des cellules dendritiques du donneur, principalement responsables des réponses immunitaires de l'hôte.

Tel que présenté dans plusieurs essais cliniques, la probabilité de développer un épisode de rejet immunologique du greffon à la suite d'une DLEK demeure faible. Selon les essais cliniques retrouvés dans la littérature, la probabilité de développer un épisode de rejet immunologique post-DLEK se situe entre 2 et 5% (110;112;116;119;125). Quelques études seulement ont rapporté des taux post-DLEK de rejet immunologique du greffon légèrement supérieurs, allant jusqu'à 10% (102;121). Il est à noter que les études recensées ont évalué la probabilité de développer un épisode de rejet immunologique du greffon sur une courte période postopératoire ( $\leq 24$  mois).

D'autre part, les facteurs de risque de même que l'incidence du rejet immunologique du greffon associé à la DSEK ont fait l'objet d'une étude récente réalisée par Price et al (131). Dans cette étude, la probabilité de développer un rejet immunologique à la suite d'une DSEK a été estimée à 8% la 1<sup>ère</sup> année

postopératoire et 12% la 2<sup>e</sup> année postopératoire. La présence d'un glaucome préexistant, la survenue d'une élévation transitoire de la PIO causée par les agents stéroïdiens et l'origine ethnique (population afro-américaine) se sont révélées être les principaux facteurs prédisposant à cette complication postopératoire. Dans la littérature, on retrouve des taux de rejet immunologique associé à la DSAEK qui varient entre 0 et 8% (110;113;126).

Jusqu'à présent, peu d'études se sont penchées sur la probabilité de développer un rejet immunologique du greffon à la suite d'une DSAEK compte tenu de sa récente implantation dans la pratique médicale courante. Une étude réalisée en 2006 par Koenig et al. a suggéré que près de 18% des patients ayant reçu une DSAEK ont développé un épisode de rejet immunologique au cours des 6 premiers mois postopératoires (108). Parallèlement, une étude canadienne a démontré que la probabilité de développer un épisode de rejet immunologique au cours de la première année post-DSAEK était de 2% (110). À la lumière de ces résultats divergents, d'autres travaux devront être entrepris afin de connaître le véritable impact de la DSAEK sur l'incidence postopératoire du rejet immunologique du greffon.

#### Glaucome / Élévation transitoire de la pression intraoculaire

Bien que l'incidence du glaucome associé à la TC-LP soit peu documentée à ce jour, quelques études se sont penchées sur cette complication postopératoire. Tel que mentionné précédemment, la définition du glaucome retrouvée dans la littérature correspond généralement à augmentation de la PIO supérieure à 21 mm Hg durant un minimum de 2 mois, nécessitant une intervention chirurgicale ou

médicamenteuse, chez des patients n'ayant pas reçu de traitement corticostéroïdien au cours de cette période. De façon générale, la probabilité de développer un glaucome postopératoire à la suite d'une DLEK est faible. Une étude prospective, réalisée par Ousley et al. en 2005, a démontré que 5% des patients ayant reçu une DLEK ont présenté un glaucome postopératoire (114). Des taux de glaucome postopératoire plus bas (1-2%) ont été rapportés dans deux études effectuées par Terry et al (116;119). Similairement, une étude canadienne réalisée par Yepes et al. a révélé que l'incidence du glaucome postopératoire associé à la DLEK s'élève à 3% (118). Aucune étude portant sur la probabilité de présenter un glaucome suite à une DSEK ou une DSAEK n'a été publiée. Dans les années à venir, des travaux devront être menés pour mieux connaître les taux réels de glaucome postopératoire associés à ces procédures chirurgicales.

Par ailleurs, l'incidence de l'élévation transitoire de la PIO associée à la TC-LP varie considérablement d'une étude à l'autre, passant de 1% à 17% (104;114;115;121).

#### Kératites bactériennes, virales et fongiques / Endophtalmie

À l'inverse de la TC-T, le risque de contracter une infection bactérienne, virale ou fongique à la suite d'une TC-LP est minime. Quelques études seulement se sont intéressées à la probabilité de survenue de kératites, qui a été estimée à 0% dans tous les cas (112;116;119;121). Il est possible que le faible risque de développer une kératite à la suite d'une TC-LP puisse s'expliquer, entre autres, par le faible nombre de cas de kératites herpétique opérés par TC-LP.



De la même façon, aucun épisode d'endophtalmie post-TC-LP n'a été rapporté dans la littérature. L'absence de cas d'endophtalmies post-TC-LP pourrait s'expliquer par le nombre restreint de patients ayant reçu cette technique chirurgicale de même que par le faible risque de développer cette complication à la suite d'une transplantation cornéenne. En effet, étant donné que peu de patients développent une endophtalmie à la suite d'une greffe cornéenne et que les études sur la TC-LP ont été effectuées jusqu'à présent sur un petit nombre de patients, il est possible qu'aucun épisode d'endophtalmie n'ait été rapporté dans la littérature. Une évaluation de cette complication postopératoire sur un plus grand échantillon de patients pourrait permettre de mieux connaître le risque réel de développer une endophtalmie à la suite d'une TC-LP.

### Astigmatisme

Plusieurs adeptes de la TC-LP suggèrent que cette technique chirurgicale entraîne une faible augmentation des niveaux d'astigmatisme oculaire comparativement à la TC-T. De façon générale, la DLEK semble induire une légère augmentation des niveaux d'astigmatisme, qui s'avère généralement non statistiquement significative par rapport aux niveaux préopératoires. À titre d'exemple, les patients inclus dans l'étude de Ousley et al. ont présenté un degré d'astigmatisme préopératoire de  $1.41 \pm 0.93$  D, qui a augmenté de façon non statistiquement significative à  $2.04 \pm 1.05$  D et à  $1.76 \pm 0.66$  D après la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> année suivant la greffe (114). Une étude récente réalisée par Terry et al. a également démontré que l'astigmatisme postopératoire ne différait pas significativement de l'astigmatisme préopératoire (116). Dans cette étude, les niveaux d'astigmatisme observés avant l'opération ainsi que 6, 12 et 24 mois après

la transplantation ont été estimés à  $0.91 \pm 0.78$  D,  $1.11 \pm 0.76$  D,  $1.04 \pm 0.80$  D et  $1.10 \pm 0.70$  D respectivement. D'ailleurs, la largeur de l'incision sclérale de la cornée (5 mm ou 9 mm) semble avoir un effet sur les niveaux d'astigmatisme post-DLEK. En effet, l'atteinte dioptrique serait plus importante lorsqu'une incision sclérale de 9 mm est effectuée (132). D'autre part, les techniques chirurgicales DSEK et DSAEK seraient également associées à une augmentation non significative des niveaux d'astigmatisme (108;111;122).

### **2.3.4 Comparaison entre la TC-LP et la TC-T**

Afin de bien connaître l'impact clinique de la TC-LP, une comparaison entre cette nouvelle procédure chirurgicale et la TC-T doit être effectuée. Deux études, visant à comparer les paramètres cliniques des différentes techniques chirurgicales, ont été publiées récemment (110;112). Les résultats retrouvés dans ces deux études seront décrits dans la section qui suit.

*«Comparison of Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty in Patients with Fuchs Endothelial Dystrophy», Heidemann et al.*

Une étude récente, réalisée par Heidemann et al., a comparé les résultats cliniques associés à la DLEK avec ceux associés à la TC-T (112). Dans cette étude, l'acuité visuelle, l'astigmatisme, la densité de cellules endothéliales et la survenue de complications postopératoires de 20 patients atteints de la dystrophie de Fuchs ayant reçu une DLEK ont été mesurés prospectivement à 6 et 12 mois postopératoires. Parallèlement, une analyse rétrospective de ces mêmes paramètres cliniques a été effectuée sur un échantillon de 23 patients atteints de la

dystrophie de Fuchs ayant reçu une TC-T. Tous les patients inclus dans cette étude (groupe DLEK et groupe TC-T) étaient atteints d'une dystrophie de Fuchs, avaient reçu préalablement une chirurgie pour les cataractes et possédaient une lentille intraoculaire à la chambre postérieure. Les patients des deux groupes à l'étude étaient exclus s'ils avaient reçu plus d'une greffe cornéenne (cas de regreffes) ou s'ils avaient subi une intervention chirurgicale pour le contrôle du glaucome.

L'acuité visuelle des patients ayant reçu une DLEK était significativement plus élevée 6 mois après l'opération (20/55 vs 20/95;  $p=0,025$ ). Cependant, il est à noter que l'acuité visuelle préopératoire des patients ayant reçu une DLEK était également significativement supérieure à celle des patients ayant reçu une TC-T (20/155 vs 20/600;  $p=0,013$ ). Aucune différence significative entre l'acuité visuelle des patients ayant reçu une DLEK et l'acuité visuelle des patients ayant reçu une TC-T n'a été observée à 12 mois postopératoires (20/45 vs 20/58;  $p=0,135$  NS). Par ailleurs, malgré qu'aucune différence significative n'ait été observée entre l'astigmatisme préopératoire des deux groupes à l'étude, l'astigmatisme à 6 et 12 mois postopératoires s'est avéré plus élevé chez les patients ayant reçu une TC-T par rapport aux patients ayant reçu une DLEK (2,58D vs 0,97D ;  $p=0,008$  et 2,55D vs 0,89D ;  $p=0,001$  respectivement). Aussi, la perte de cellules endothéliales observée 12 mois après une DLEK (58%) était légèrement plus élevée que celle observée 12 mois après une TC-T (53%), mais la différence entre les deux groupes n'était pas significative ( $p=0,207$ ). Finalement, les patients des deux groupes à l'étude ont présenté des taux de complications postopératoires bas. En effet, au cours des 12 premiers mois postopératoires, les patients ayant reçu une DLEK ont présenté un rejet immunologique du greffon (5%), une cicatrice au niveau de la couche subépithéliale nécessitant une kératectomie (10%), une dislocation du

disque cornéen (5%), une opacité de l'interface (15%) de même qu'une élévation transitoire de la PIO (10%). Durant cette même période, les patients ayant reçu une TC-T ont présenté un défaut épithélial persistant (9%), un œdème maculaire kystique (4%) et une élévation transitoire de la PIO (9%).

La principale force de cette étude réside dans la comparaison de deux différentes techniques de transplantation cornéenne (DLEK et TC-T). Par contre, la comparaison de ces deux procédures chirurgicales a été effectuée via une analyse prospective des patients ayant reçu une DLEK et une analyse rétrospective des patients ayant reçu une greffe transfixiante, ce qui constitue une limite importante de l'étude. De surcroît, les patients atteints d'une kératopathie bulleuse du pseudophaque n'ont pas été inclus dans les deux groupes à l'étude, restreignant ainsi la représentativité des résultats. En dernier lieu, il aurait été intéressant de comparer la TC-T aux différentes techniques de TC-LP (DLEK, DSEK et DSAEK) afin de mieux connaître l'impact clinique de ces nouvelles procédures chirurgicales.

«Comparison of Posterior Lamellar Keratoplasty Techniques to Penetrating Keratoplasty», Bahar et al.

En 2007, Bahar et al. ont réalisé une étude visant à comparer les résultats cliniques postopératoires associés à la TC-T, la DLEK, la DSEK et la DSAEK (110). Dans cette étude comparative, prospective et non randomisée, 48 patients ayant reçu une greffe transfixiante, 68 patients ayant reçu une DLEK, 16 patients ayant reçu une DSEK et 45 patients ayant reçu une DSAEK ont été inclus. Les patients inclus dans cette étude, présentant une dystrophie de Fuchs, une kératopathie bulleuse du pseudophaque, une kératopathie bulleuse de l'aphaque, une regreffe ou

un syndrome endothélial iridocornéen, ont été suivis sur une période allant jusqu'à 24 mois suivant l'opération.

À 12 mois postopératoires, l'acuité visuelle mesurée chez les patients ayant reçu une DSAEK (20/44) s'est avérée meilleure que l'acuité visuelle mesurée chez les patients ayant reçu une greffe transfixiante (20/53), une DLEK (20/80) et une DSEK (20/56). De plus, les patients qui ont reçu une greffe transfixiante ont présenté un astigmatisme postopératoire, 12 mois après l'opération, significativement plus élevé par rapport aux patients qui ont reçu une DLEK, une DSEK et une DSAEK (3,78D vs 1,61D, 1,86D et 1,36D respectivement ;  $p < 0,0001$ ). De plus, aucune différence significative en ce qui a trait à la perte de cellules endothéliales entre les 4 groupes à l'étude n'a été observée, et ce tout au long du suivi postopératoire.

Quant au risque de développer une dislocation du disque cornéen, observé uniquement à la suite d'une TC-LP étant donné que la TC-T est caractérisée par la fixation du greffon par sutures empêchant ainsi la dislocation du greffon, celui-ci s'est montré significativement plus élevé chez les patients ayant reçu une DSAEK (16%). Par contre, la probabilité de développer une dislocation du disque cornéen à la suite d'une DLEK ou d'une DSEK s'est révélée non statistiquement significative (9% et 12%, respectivement).

Finalement, l'incidence de complications postopératoires telles que le glaucome postopératoire, le rejet immunologique du greffon et l'échec irréversible du greffon s'est avérée similaire entre les groupes à l'étude.

Bref, cette étude réalisée par Bahar et al. constitue la première étude comparant la TC-T aux différentes techniques de TC-LP (DLEK, DSEK et DSAEK). Cependant, l'analyse de petits échantillons de patients, la courte période de suivi, la nature non randomisée de l'étude de même que l'inclusion possible d'un biais de sélection représentent des limites importantes de cette étude.

### **2.3.5 Avantages de la TC-LP**

À la lumière des résultats obtenus dans les divers essais cliniques portant sur la TC-LP, cette nouvelle procédure chirurgicale offre de nombreux avantages par rapport à la TC-T.

Tout d'abord, la greffe cornéenne lamellaire postérieure est caractérisée par l'absence de points de suture, assurant ainsi une meilleure préservation de la surface cornéenne greffée. Étant donné que le bris ou la perte des points de suture sont généralement associés à une inflammation et une néovascularisation, deux facteurs responsables de la réponse immunitaire de l'hôte, la probabilité de développer un rejet immunologique du greffon ou un échec irréversible à la suite d'une transplantation lamellaire postérieure pourrait être réduite (102). De plus, l'absence de points de suture pourrait diminuer considérablement le risque d'infections postopératoires. Par ailleurs, la transplantation sélective de l'endothélium cornéen pourrait entraîner une diminution du risque de rejet immunologique du greffon. En effet, la TC-LP, caractérisée par la préservation de l'épithélium cornéen de l'hôte, pourrait être associée à une faible probabilité de développer un épisode de rejet puisqu'elle élimine les réactions immunitaires de l'hôte causées par les antigènes épithéliaux du donneur.

De façon générale, la TC-LP (DLEK, DSEK et DSAEK) est associée à une cicatrisation rapide, à de faibles niveaux d'astigmatisme postopératoires de même qu'à une courte période de réhabilitation de l'acuité visuelle (116;133). Plusieurs auteurs ont suggéré que la DSAEK constitue une alternative encore plus avantageuse puisqu'elle est associée à un temps opératoire réduit ainsi qu'à un niveau de difficulté plus bas, rendant la procédure moins exigeante et stressante pour le chirurgien (134). Par ailleurs, cette technique chirurgicale serait plus efficace pour traiter les greffes et moins invasive qu'une TC-T répétée (133).

Finalement, la TC-LP pourrait accroître l'accessibilité à la greffe cornéenne puisqu'elle est associée à un nombre réduit de critères d'exclusion pour les dons de cornées (109). Cependant, il est à noter que la TC-LP ne pourrait toutefois pas être accessible à tous les patients nécessitant une greffe cornéenne étant donné que certains diagnostics préopératoires (ex. kératocône, kératites herpétiques) rendent un patient non-éligible à cette procédure chirurgicale. La TC-LP améliorerait donc l'accessibilité à la greffe spécifiquement pour les patients atteints d'endothéliopathies.

L'impact à long terme de la TC-LP sur l'accessibilité à la greffe, la vitesse de réhabilitation de l'acuité visuelle et la survenue de complications postopératoires (astigmatisme postopératoire, échec irréversible, rejet immunologique du greffon et kératite) devra être évalué afin de confirmer la validité des avantages énumérés ci-dessus.

## **2.4 TC-T et TC-LP : aspects économiques**

### **2.4.1 Évaluations économiques : notions théoriques**

#### Définitions générales

Une évaluation économique des technologies de la santé constitue un outil d'aide à la décision ayant comme but principal de mesurer et de comparer les coûts et les conséquences sur la santé d'interventions ou technologies. L'objectif d'une évaluation économique vise à identifier l'alternative la plus efficiente, c'est-à-dire celle qui fournit les meilleurs résultats sur la santé par rapport aux ressources monétaires utilisées. Dans un contexte où les ressources en santé sont limitées, les évaluations économiques sont essentielles afin d'assurer une allocation optimale des ressources.

Une évaluation économique doit, d'une part, évaluer les coûts et les conséquences sur la santé d'une intervention, et d'autre part, comparer un minimum de 2 options pour qu'elle soit considérée comme étant complète. Au total, il existe 5 types d'évaluations économiques soient l'analyse coût-conséquence, l'analyse de minimisation des coûts, l'analyse coût-efficacité, l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-avantage. L'analyse coût-conséquence, qui consiste à énumérer l'éventail des coûts et des conséquences d'une intervention, est fréquemment utilisée lorsqu'une intervention est associée à plusieurs conséquences sur la santé. L'analyse de minimisation des coûts vise à identifier l'option la moins coûteuse lorsque les conséquences sur la santé comparées sont considérées identiques. Quant à l'analyse coût-efficacité, celle-ci permet d'évaluer le coût des interventions



comparées en fonction d'une même conséquence commune, mesurée en unités naturelles (ex. années de survie gagnées, cas détectés). L'analyse coût-utilité est pour sa part utilisée lorsque la qualité de vie constitue un élément majeur. Dans ce type d'analyse, les coûts d'une intervention sont évalués en fonction d'une conséquence principale, mesurée en termes d'années de vie pondérées par la qualité (QALY). Finalement, l'analyse coût-avantage permet d'évaluer les coûts et les conséquences sur la santé d'une intervention en termes monétaires.

Actuellement, les analyses coût-utilité comptent parmi les méthodes les plus utilisées en pharmacéconomie. L'utilisation de ce type d'analyse s'avère souvent avantageuse puisqu'elle permet d'évaluer les conséquences d'une intervention, tant au niveau de la quantité de vie (mortalité) qu'au niveau de la qualité de vie (morbidité). Les résultats d'une analyse coût-utilité sont exprimés en \$/QALY et indiquent la relation entre le coût et le gain de QALYs associés à une nouvelle intervention. Par définition, les QALYs représentent le produit de la durée de vie (en années) et de l'utilité associée à l'état de santé prévalent au cours de cette période. L'utilité constitue pour sa part une mesure de désirabilité ou de préférence individuelle à l'égard d'un état de santé. L'utilité peut être mesurée de façon directe par les méthodes de pari standard et d'arbitrage temporel, de même que par l'utilisation d'une échelle analogue visuelle. Par ailleurs, l'utilité peut également être mesurée de façon indirecte par l'entremise d'instruments tels que l'EuroQol (EQ-5D), le *health utility index* (HUI), le SF-6D et le 15D. Parmi ces instruments, l'EQ-5D est actuellement l'un des plus populaires et est considéré comme l'un des instruments à privilégier selon l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) (135). Ce questionnaire, composé de 5 dimensions (mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs et anxiété/dépression) avec 3 niveaux

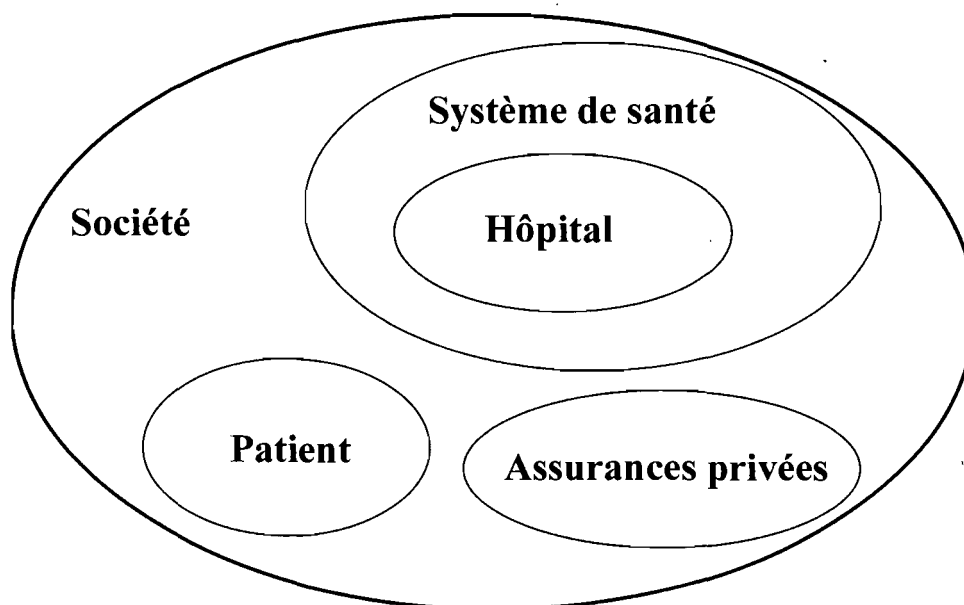
chacun, permet de définir 243 états de santé et leur valeur d'utilité associée. Comparativement au pari standard et à l'arbitrage temporel, l'EQ-5D est plus facile à utiliser du fait de sa grande simplicité. Une version du questionnaire se retrouve à l'annexe 3.

### Perspective

Dans toute évaluation économique, une perspective doit être adoptée. La perspective d'une évaluation économique représente le point de vue de l'analyse et guide le choix des coûts et des résultats considérés. Les perspectives les plus fréquemment adoptées sont celles de la société, du système de soins, de l'hôpital, des patients et des tiers payeurs (figure 5). Selon les lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada, proposées par l'ACMTS, la perspective du système de soins devrait être privilégiée (135).

---

**Figure 5 : Perspectives des évaluations économiques**



### Traitement comparateur

Le traitement comparateur représente l'alternative thérapeutique qui est comparée à l'intervention d'intérêt. De façon générale, le traitement comparateur constitue l'option qui pourrait être éventuellement être remplacée et peut parfois correspondre à l'absence de traitement.

### Horizon temporel

L'horizon temporel représente la période au cours de laquelle les coûts et les conséquences sur la santé sont évalués. Un horizon temporel suffisamment long doit être choisi afin de saisir tous les coûts et les conséquences sur la santé associés à l'intervention d'intérêt. La vie entière des patients peut parfois constituer un horizon temporel de choix lorsque l'intervention étudiée possède un impact à long terme.

### Modélisation

Des techniques de modélisation sont souvent utilisées lorsque peu de données probantes sur les coûts et les conséquences à long terme d'une nouvelle intervention sont disponibles. Le recours à la modélisation permet de reproduire et de schématiser, le plus réalistement possible, l'éventail des scénarios associés à une nouvelle intervention. Les arbres de décision, les modèles de Markov et les modèles de simulation par événements discrets comptent parmi les types de modèles les plus fréquemment utilisés en pharmacoeconomie.

Le modèle de Markov constitue un outil puissant en évaluation économique qui est fréquemment utilisé pour représenter des processus complexes et aléatoires impliquant des transitions entre différents états de santé à travers le temps (136). Ce type de modèle, qui a été utilisé dans le présent projet de recherche, est constitué de différents états de santé qui représentent les principaux événements cliniques du processus pathologique d'une maladie. Ces états de santé sont considérés comme étant exclusifs puisqu'un patient ne peut pas se retrouver dans plus d'un état de santé à la fois.

Afin de bien refléter les différents scénarios observés en pratique réelle, chaque individu inclus dans le modèle peut transiter d'un état de santé à un autre à la fin d'une période temporelle fixe appelée cycle de Markov. La durée de chaque cycle, constante tout au long de l'analyse, peut être définie en termes de jours, de semaines, de mois ou d'années. Il est possible qu'un patient présente une condition de santé stable après un intervalle de temps donné et qu'il reste dans le même état de santé du modèle. Parallèlement, un patient peut voir sa santé s'améliorer ou se détériorer, ce qui entraîne le passage d'un état de santé à un autre. Ainsi, chaque patient peut changer d'état de santé à la fin d'un cycle, et ce, jusqu'à ce qu'il atteigne l'état absorbant souvent représenté par la mort. L'analyse peut être effectuée en fonction de la durée totale de la vie des patients inclus dans le modèle ou selon un horizon temporel préétabli.

Chaque cycle du modèle est caractérisé par des probabilités de transition qui sont assignées pour le transfert d'un état de santé à un autre. Étant donné qu'un individu peut se retrouver uniquement dans un état de santé à la fois, la somme des différentes probabilités de transition associées à un état de santé donné doit évaluer

1. Par ailleurs, les probabilités de transition sont indépendantes des états de santé antérieurs. Cette absence de mémoire, qui porte sur le parcours des individus inclus dans le modèle durant les cycles précédents, constitue une limite de l'utilisation des modèles de Markov. Enfin, les probabilités de transitions peuvent rester constantes tout au long de l'analyse ou varier en fonction du temps. Cette caractéristique permet de distinguer deux types de modèles de Markov : les chaînes de Markov (probabilités de transition constantes) et les modèles temps-dépendants (probabilités de transition variables).

Une fois les états de santé et les probabilités de transition établis, il est nécessaire d'inclure dans le modèle les notions de coûts (\$) et d'unité d'effet sur la santé (ex. QALY). Ainsi, des valeurs d'unité d'effet et de coûts sont attribuées aux différents états de santé associés à chaque cycle du modèle.

### Actualisation

Afin de tenir compte de la préférence temporelle des individus pour le présent plutôt que le futur, une actualisation des coûts et des résultats estimés après la première année doit être effectuée. Selon les lignes directrices de l'ACMTS, un taux d'actualisation standard de 5% par année devrait être utilisé pour le scénario de référence alors que des taux d'actualisation de 0 et 3% devraient être employés pour les analyses de sensibilité (135).

### Analyses de sensibilité

Dans toute évaluation économique, des analyses de sensibilité doivent être conduites afin de tester la robustesse des résultats de l'analyse principale. En d'autres mots, les analyses de sensibilité permettent d'évaluer l'impact de la variabilité et de l'incertitude des paramètres inclus dans l'analyse principale. Deux types d'analyses de sensibilité peuvent être effectués : les analyses déterministes et les analyses probabilistes.

Les analyses de sensibilité déterministes consistent à faire varier individuellement chaque variable incertaine entre des bornes inférieures et supérieures. De façon générale, des valeurs extrêmes peuvent être utilisées pour délimiter les bornes inférieures et supérieures afin de mieux représenter l'impact de l'incertitude sur les résultats. Étant donné que les analyses de sensibilité déterministes évaluent de façon individuelle l'impact de l'incertitude des paramètres à l'étude, elles permettent de déterminer quels paramètres ont davantage d'influence sur les résultats de l'analyse principale. D'autre part, les analyses de sensibilité probabilistes consistent à faire varier les variables incertaines selon une distribution de probabilité prédéfinie. Les analyses de sensibilité probabilistes prennent généralement la forme d'une simulation de Monte Carlo. Les analyses de Monte Carlo permettent d'évaluer l'impact de l'incertitude relative à l'ensemble des paramètres par l'intermédiaire de simulations multiples, en utilisant des valeurs choisies aléatoirement à partir des distributions de probabilités préétablies pour chaque paramètre. Afin de représenter graphiquement les résultats d'une analyse de sensibilité probabiliste, une courbe d'acceptabilité coût-efficacité, qui illustre la probabilité qu'une intervention soit considérée coût-efficace en fonction de différents

ratios coût-efficacité seuils, peut être utilisée. Selon les lignes directrices de l'ACMTS, «*une analyse de sensibilité déterministe constitue une méthode pratique et acceptable pour analyser l'incertitude, même si une analyse de sensibilité probabiliste permet une évaluation plus complète de l'incertitude et est davantage susceptible de procurer une estimation non biaisée des coûts et des répercussions*» (135).

Ainsi, bien que les évaluations économiques ne constituent pas le seul élément pour la prise de décision en santé, elles apportent un éclairage déterminant à cette prise de décision.

#### **2.4.2 Impact économique de la TC-T**

Très peu d'évaluations économiques portant sur la greffe cornéenne transfixiante ont été conduites jusqu'à maintenant. Dans la section qui suit, les deux seules études qui ont été répertoriées ayant évalué la relation entre le coût et l'efficacité de la greffe cornéenne transfixiante seront décrites.

« Cost-Utility for Penetrating Keratoplasty in Patients with Poor Binocular Vision », Hirneiss et al.

En 2006, une étude allemande effectuée par *Hirneiss et al.* a évalué la relation entre les coûts et l'utilité associés à la TC-T chez des patients avec une vision binoculaire pauvre (137). Dans cette étude, dont l'horizon temporel s'échelonnait sur une période de 10 ans, 60 patients avec une vision binoculaire faible (acuité visuelle < 20/50) et un âge moyen de 45 ans ont été inclus. Pour

chacun des patients inclus dans l'étude, l'acuité visuelle préopératoire a été comparée à l'acuité visuelle postopératoire, c'est-à-dire un an après la transplantation. Les probabilités de développer un échec de la greffe ou un rejet immunologique du greffon ont été obtenues à partir des résultats d'une étude longitudinale antérieure (9). Les coûts associés à la transplantation (greffe cornéenne, procédures chirurgicales, hospitalisation et évaluation clinique postopératoire durant l'hospitalisation) ainsi que ceux associés aux lentilles de contact rigides, à l'ajustement des lentilles de contact, aux solutions de lavage et de désinfection, aux médicaments ophtalmologiques et aux visites de suivi avec un ophtalmologiste ont été inclus selon une perspective du système de santé. Les données de Brown et Sharma, basées sur des mesures d'arbitrage temporel et de pari standard, ont été utilisées afin de convertir les valeurs d'acuité visuelle en valeurs d'utilité, exprimées sous forme de QALYs (138-140). Les coûts et les QALYs ont été actualisés à un taux de 5%.

Selon les résultats de cette étude, la TC-T est associée à une utilité incrémentale de 0,755 QALYs et un coût incrémental de 7210€ (11 482 CD\$)<sup>1</sup>, ce qui mène à un ratio coût-utilité incrémental de 9551€ / QALY (15 210 CD\$ / QALY)<sup>1</sup>. Les analyses de sensibilité retrouvées dans cette analyse ont confirmé la robustesse des résultats. Bref, cette étude a démontré que la TC-T représente une alternative coût-efficace chez les patients avec une vision binoculaire pauvre due à une maladie cornéenne.

---

<sup>1</sup> Utilisation du taux de conversion en vigueur le 20 avril 2009 (1,5925) selon la Banque du Canada



«The Value-Based Medicine Comparative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Penetrating Keratoplasty for Keratoconus», Roe et al.

Plus récemment, une étude américaine a été réalisée afin d'évaluer la relation coût-utilité de la transplantation transfixiante chez les patients atteints de kératocône (141). Dans cette étude, une perspective du système de santé a été adoptée et un horizon temporel s'échelonnant sur la vie entière des patients a été choisi. Les coûts et l'utilité associés à la greffe cornéenne transfixiante ont été évalués chez 123 patients atteints de kératocône. Les valeurs d'acuité visuelle préopératoires et postopératoires de chacun de ces patients ont été utilisées afin d'estimer, à l'aide de la table de conversion proposée par Brown et Sharma, l'utilité incrémentale associée à la greffe cornéenne transfixiante (138-140). Les probabilités associées à la survenue de différentes complications postopératoires telles que l'échec de la greffe, le rejet immunologique de la greffe, l'élévation transitoire de la pression intraoculaire, l'astigmatisme, l'abcès sur le point de suture et la formation de cataractes ont été obtenues à partir de plusieurs études retrouvées dans la littérature. Les coûts associés aux visites médicales initiales et de suivi, aux honoraires des ophtalmologistes et des anesthésistes, aux tarifs des banques d'yeux, aux infrastructures et aux médicaments utilisés après l'opération ont été inclus dans cette étude. Les coûts et les valeurs d'utilités, exprimées en QALYs, ont été actualisés à un taux de 3%.

Par rapport à l'absence de traitement, la TC-T, utilisée dans le traitement du kératocône, s'est avérée efficace en fonction du coût. Plus précisément, cette technique chirurgicale a été associée à un gain de 5,36 QALYs et un coût de 5 934

US\$ (7 324 CD\$)<sup>2</sup>, menant ainsi à un ratio coût-utilité incrémental de 1 106 US\$/QALY (1 365 CD\$/QALY)<sup>2</sup>. La validité des résultats obtenus a été confirmée par les analyses de sensibilité univariées et multivariées.

### **2.4.3 Impact économique de la TC-LP**

Jusqu'à présent, aucune étude ne s'est penchée sur l'impact économique de la TC-LP.

## **2.5 Conclusion sur l'état des connaissances**

En conclusion, cette revue de la littérature a permis de constater que les données existantes présentent plusieurs limites. Tout d'abord, peu d'études comparatives entre la TC-T et la TC-LP ont été rapportées dans la littérature jusqu'à présent. Par ailleurs, la qualité des études qui présentaient des résultats cliniques était très variable; la plupart étant des séries de cas. De plus, étant donné que la TC-LP constitue une alternative relativement récente, très peu de données cliniques à long terme ont été publiées.

Cette revue de la littérature a également permis de remarquer le nombre limité d'études économiques sur la TC-T de même que l'absence de données économiques sur la TC-LP.

---

<sup>2</sup> Utilisation du taux de conversion en vigueur le 20 avril 2009 (1,2343) selon la Banque du Canada

## Chapitre 3: Méthodes

---

Au Canada, près de 2500 greffes cornéennes sont effectuées chaque année pour traiter les différentes pathologies cornéennes, ce qui constitue le type de transplantation le plus fréquemment pratiqué. Malgré que ce nombre annuel soit considérable, les problèmes d'accessibilité à la greffe et la survenue de complications postopératoires associés à la TC-T ont pour effet de limiter la pratique médicale optimale. Afin de répondre aux limites de la TC-T, des procédures chirurgicales innovatrices ont été développées au cours de la dernière décennie, notamment la TC-LP.

Bien que les différentes techniques de TC-LP (DLEK, DSEK et DSAEK) s'annoncent prometteuses au niveau clinique, il est possible que les coûts des soins de santé associés à celles-ci soient considérables. Jusqu'à présent, aucune étude n'a mesuré l'impact économique de la TC-LP.

Ce projet de recherche vise à évaluer l'impact clinique et économique de la TC-LP. Dans un premier temps, l'efficacité clinique de cette nouvelle procédure chirurgicale a été évaluée en termes de survie du greffon et d'incidence de complications postopératoires. Dans un deuxième temps, une analyse coût-utilité réalisée à partir d'un modèle de Markov a été effectuée afin de mesurer l'impact économique de la TC-LP.

À cet effet, la réalisation de ce projet de recherche a mené à la préparation de deux manuscrits dans lesquels les aspects méthodologiques sont clairement présentés :

**Beauchemin C**, Brunette I, Lachaine J. *Graft survival and postoperative complications associated with penetrating keratoplasty and posterior lamellar keratoplasty. Ophthalmology*, À soumettre en mai 2009

**Beauchemin C**, Brunette I, Boisjoly H, Freeman E, Popescu M, Lachaine J. *Economic impact of posterior lamellar keratoplasty in Canada. Canadian Journal of Ophthalmology*, À soumettre en mai 2009

### **3.1 Article #1**

#### **Graft survival and postoperative complications associated with penetrating keratoplasty and posterior lamellar keratoplasty**

À soumettre dans le journal *Ophthalmology* en mai 2009

**Graft survival and postoperative complications associated with penetrating keratoplasty and posterior lamellar keratoplasty**

Beauchemin C,<sup>1</sup> Brunette I,<sup>2</sup> Lachaine J.<sup>1</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal,

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, QC.

**Running title:** Graft survival and postoperative complications of PLK vs. PK

**Keywords:** Penetrating keratoplasty, posterior lamellar endothelial keratoplasty, graft survival, postoperative complications.

**Correspondence:** Catherine Beauchemin

Faculty of Pharmacy, University of Montreal

P.O. Box 6128, Station Centre-Ville, Montreal, Quebec,

H3C 3J7

Phone: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée / information withdrawn]

Email: [information retirée / information withdrawn]

## ABSTRACT

**Objectives:** Lamellar keratoplasty (LK) techniques represent new alternatives to the standard penetrating keratoplasty (PK) in the treatment of corneal disease. The purpose of this study was to estimate rates of graft survival over time and complications associated with PK, lamellar endothelial keratoplasty (DLEK), Descemet stripping endothelial keratoplasty (DSEK) and Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK).

**Methods:** An extensive literature search was performed to identify published studies on graft survival and complications associated with PK and LK techniques (DLEK, DSEK and DSAEK). Rates of post-PK and post-LK survival over time were estimated by defining the best-fit equation according to results of clinical trials. Since most keratoconus patients usually present better outcomes, rates of post-PK graft survival for this subgroup of patients was calculated. Average complication rates in terms of graft rejection, glaucoma, transient elevation of intraocular pressure, endophthalmitis, microbial keratitis, and disc dislocation were also estimated.

**Results:** The equation that best described the post-PK survival over time strongly correlated with clinical results ( $R^2=0.92$ ). Survival rates estimated at 1, 2, 5, 10, and 15 years post-surgery were 90.7%, 83.5%, 74.9%, 68.9% and 65.7% respectively. Deduced from the equation established for patients with keratoconus ( $R^2=0.84$ ), survival rates of 98.7%, 98.1%, 96.7%, 94.3% and 92.0% were calculated for 1, 2, 5, 10, and 15 years post-surgery respectively. Published survival rates associated with LK were only available for up to 2 years after surgery and were constant over time, with an average rate of 98.5% at 6, 12 and 24 months. By using failure rates

associated with PK for the subsequent years, estimates of graft survival at 5, 10 and 15 years post-LK were 87.1%, 79.3% and 75.0% respectively. Incidence of most complications was higher with PK compared to LK; graft rejection (15.7% vs 7.15%), glaucoma (15.4% vs 1.9%), transient elevation of intraocular pressure (17.1% vs 5.2%), endophthalmitis (4.7% vs 0%), microbial keratitis (6.7% vs 0%). Disc dislocation and conversion to PK were only observed with LK, which occurred in 7.9% and 2.8% of patients respectively.

**Conclusion:** Lamellar keratoplasty is associated with better survival rates and lower risk of complications compared to PK. Although long term data on lamellar keratoplasty are limited, it remains a promising alternative in the treatment of endothelial corneal diseases.



## INTRODUCTION

Penetrating keratoplasty (PK) is currently the most common graft procedure. This highly successful surgical technique has long been the gold standard in the treatment of corneal diseases, even though it may be associated with postoperative complications such as graft failure, immunological graft rejection, glaucoma, transient elevated intraocular pressure, bacterial keratitis, and endophthalmitis.

In recent years, new surgical approaches have been developed to increase graft survival and reduce postoperative complications related to corneal transplantation. Posterior lamellar keratoplasty (PLK) offers a promising alternative for the treatment of endothelial corneal diseases such as Fuchs' dystrophy, pseudophakic bullous keratopathy (PBK) and aphakic bullous keratopathy (ABK). This new surgical technique, first described in 1998 by Melles and al., involves transplantation of a posterior lamellar disc from a donor eye while retaining the recipient's healthy anterior corneal tissue (1;2). In the last 10 years, efforts have been made to optimize this technique. In the early 2000s, Terry and colleagues performed the first U.S. clinical series of a refined PLK technique called deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK) (3;4). Thereafter, Melles and al. developed Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK), a modified technique characterized by the selective excision of the recipient's Descemet's membrane and diseased endothelial cell layer (5). More recently, manual preparation of the donor endothelial tissue has been simplified by the use of an automated microkeratome (6;7). This new procedure, called Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK), has gained in popularity because it is easier and more rapid to perform than other lamellar keratoplasty techniques.

Many authors propose that PLK offers several advantages over standard PK. First, no incisions or sutures are used, such that lower postoperative astigmatism levels and rapid visual recovery can be observed (8;9). Because suture-related problems are associated with inflammation and neovascularization, both being risk factors for corneal immunological graft rejection and graft failure, PLK may lead to much better clinical outcomes compared with PK (10). Moreover, no epithelial antigens are introduced while performing PLK, which may reduce immunological graft rejection rates and increase graft survival. However, manipulations of the donor cornea may result in significant endothelial cell loss, and consequently post-PLK graft endothelial failure. PLK may also be limited by additional complications, including intraoperative corneal perforation and postoperative disc dislocation (11).

Although survival rates and postoperative complications following PK are well documented, only a few large-sample studies have reported long-term data related to PLK. As a result, little is known about the probability of developing late endothelial failure or other complications following PLK. The aims of this study were to compare postoperative outcomes associated with PK and PLK techniques (DLEK, DSEK, and DSAEK) through a literature search and to estimate rates of graft survival over time and postoperative complications related to these surgical techniques.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Literature Search**

An extensive literature search was performed using PubMed to identify published studies related to post-PK and post-PLK graft survival and complications. Originally, all relevant clinical trials published up to 2008 were selected. The following keywords were used for the literature search: “graft survival,” “endothelial failure,” “immunological graft rejection,” “transient elevated intraocular pressure,” “bacterial keratitis,” “endophthalmitis,” “disc dislocation,” and “conversion to PK” associated with “PK,” “DLEK,” “DSEK,” or “DSEAK.” The search was limited to English and French publications.

### **Estimation of graft survival following PK and PLK**

In light of the literature search, a model was developed to predict graft survival rates over time following PK and PLK. As described below, post-PK and post-PLK graft survival rates over time were estimated by defining the best-fit equation that correlates the results of all selected clinical trials.

Predicted graft survival related to PK was determined by calculating the cumulative means of compiled postoperative survival rates at 1, 2, 3, 5, 7, and 10 years after surgery. The equation that best fit the corresponding cumulative means was then determined according to the highest coefficient of determination ( $R^2$ ). Patients included in the post-PK graft survival – *all diagnoses* analysis presented one of several diagnoses that lead to corneal transplantation, including keratoconus,

regraft, Fuchs' dystrophy, PBK, and viral / microbial keratitis. Studies that reported survival rates specific to only one preoperative diagnosis were excluded to better represent the graft survival of all patients undergoing PK. Nevertheless, particular attention was paid to patients who underwent PK to treat keratoconus, a progressive ectasia characterized by central thinning of the cornea. Rates of post-PK graft survival were calculated for this subgroup of patients, as they are ineligible for PLK and usually present better postoperative outcomes than patients with other diagnoses.

Short-term graft survival related to PLK was determined by calculating the cumulative means of published survival data on patients with endothelial diseases, including Fuchs' dystrophy and PBK. Because PLK is a recent surgical procedure, cumulative means were calculated for only a short postoperative period (6 months, 1 and 2 years), consistent with post-PLK graft survival rates in the literature. Considering that decline in endothelial cell density related to PLK is similar to that associated with standard PK, PLK-related long-term survival probabilities were estimated using post-PK endothelial cell loss ratio (3;12). Specifically, decrease in graft survival associated with PK over time, characterized by graft failure, was used to determine long-term graft survival rates related to PLK. Because patients with keratoconus do not receive PLK, endothelial graft failure rates associated with PK were calculated after excluding this patient subgroup. Clinical data related to DLEK, DSEK, and DSEAK were combined to estimate graft survival associated with PLK. By combining all PLK techniques, the cumulative probability of graft survival was calculated using larger patient samples, thereby reinforcing the estimated PLK-related graft survival rates.

## **Estimation of postoperative complications following PK and PLK**

Incidence of postoperative complications after PK and PLK was estimated by calculating cumulative averages of published complication rates related to both surgical techniques. The complications analyzed included immunological graft rejection, glaucoma, transient elevation of intraocular pressure (IOP), microbial keratitis, and endophthalmitis. A distinction was made between incidence of glaucoma and transient elevation of IOP. Consistent with most definitions in the literature, postoperative glaucoma was defined as a chronic elevation of IOP (> 21 mm Hg or > 25 mm Hg) requiring surgical or medical antiglaucoma therapy, whereas raised IOP was defined as a transient elevation of IOP mainly due to postoperative use of steroid therapy. Incidence of postoperative complications associated with PK were first calculated for a heterogeneous cohort of patients (post-PK complications – *all diagnoses*) and then for a cohort of patients with keratoconus only (post-PK complications – *keratoconus*). Complication rates specific to PLK, including postoperative donor disc dislocation and intraoperative conversion to standard PK, were also estimated. Pearson's chi-square tests were performed to compare the occurrence of post-PLK complications to the occurrence of post-PK – *all diagnoses* and post-PK – *keratoconus* complications.

## **RESULTS**

### **Literature Search**

A total of 87 articles were identified in the literature search. Of these, 22, 21, and 23 reported postoperative outcomes related to PK – *all diagnoses*, PK –

*keratoconus*, and PLK, respectively. Post-PK outcomes associated with both *all diagnoses* and *keratoconus* cohorts were also presented in 21 articles. Of the 87 selected articles, 37 were performed in the United States, 22 in Europe, 11 in Asia, 8 in the Middle East, 5 in Canada, 3 in Australia, and 1 in South America. Selected studies on PK – *all diagnoses* and PK – *keratoconus* were published from 1981 to 2008, especially from the last five years, whereas studies on PLK were published from 2000 to 2008.

### **Estimation of graft survival following PK and PLK**

Graft survival related to PK – *all diagnoses* was estimated using survival data from 13 published studies, resulting in a total of 21,040 grafted eyes (table 1) (13-25). According to these studies, the equation that best described post-PK – *all diagnoses* survival over time was expressed as  $y = 0.9210x^{-0.1034}$ , which strongly correlated with clinical results (Pearson  $R^2=0.85$ ). Using this best-fit equation, estimated survival rates at 1, 2, 5, 10, and 15 years post-surgery were 92.1%, 85.7%, 78.0%, 72.6%, and 69.6%, respectively (figure 1).

As presented in figure 1, graft survival rates related to PK for patients with *keratoconus* were higher than those related to PK – *all diagnoses*. In all, 26 published clinical trials, resulting in 6,348 grafted eyes, were used to estimate post-PK graft survival – *keratoconus* over time (table 2) (13;14;17-21;23;25-41). The best-fit equation, determined by calculating the cumulative means of published post-PK graft survival – *keratoconus*, was expressed by  $y=-0.004618x+0.9913$  ( $R^2=85$ ). Using this equation, survival rates of 98.7%, 98.2%,

96.8%, 94.5%, and 92.2% were determined for 1, 2, 5, 10, and 15 years post-surgery, respectively.

A total of 14 studies reported up to 2 years post-PLK graft survival rates (table 3) (6-11;42-49). Indications for PLK were endotheliopathies, including Fuchs' dystrophy, PBK and ABK. A few cases of regraft were also included in some of these studies. According to the clinical data in these studies (N=6260 grafted eyes), short-term graft survival related to PLK was constant over time, with an average postoperative rate of 98.5% at 6, 12, and 24 months. In order to estimate post-PLK graft survival in subsequent years, failure rates associated with PK were used, excluding failure rates related to PK in patients with keratoconus. The equation that best described post-PLK graft survival,  $y = 1.027x^{-0.09192}$ , robustly correlated with clinical data (Pearson  $R^2=0.90$ ). This best-fit equation was used to predict graft survival rates at 5, 10, and 15 years after PLK, which were estimated at 88.6%, 83.1%, and 80.1%, respectively.

In order to better illustrate graft survival according to preoperative diagnoses, an analysis of graft survival rates related to PK for patients with endotheliopathies, such as Fuchs dystrophy, PBK and ABK, was conducted (figure 1). Rates of graft survival over time for this subgroup of patients were not frequently reported in the literature. Moreover, a significant inter-study variability of graft survival rates was observed, which could mainly be explained by the different prognoses associated to Fuchs dystrophy and bullous keratopathies (9;13;18-20;22;23;31;38;50-52). Consequently, estimation of graft survival for patients with endotheliopathies turned out to be less representative ( $y=0.9845x^{-0.09544}$  ; Pearson  $R^2= 0.60$ ). Therefore, estimated survival rates for these patients were not used for subsequent analyses.

### **Estimation of postoperative complications following PK and PLK**

According to published clinical data, incidence of most postoperative complications was higher with PK than PLK. Specifically, post-PK complications related to both *all diagnoses* and *keratoconus* cohorts were more likely to occur than post-PLK complications. A total of 36, 30, and 24 studies were used to estimate the occurrence of postoperative complications related to PK – *all diagnoses* (15;16;18;19;21;24;53-83), PK – *keratoconus* (18;26-35;37;39;40;54;56;58;63;64;67;70;77;79;80;82;84-88), and PLK (2;3;6-11;42-49;89-96), respectively (tables 4 and 5). As illustrated in Figure 2, incidences of postoperative complications (PK – *all diagnoses* vs. PK – *keratoconus* vs. PLK) were estimated as follows: graft rejection (15.7% vs. 17.5 vs. 7.2%), glaucoma (14.7% vs. 3.9% vs. 1.9%), transient elevation of intraocular pressure (17.6% vs. 11.9% vs. 5.2%), microbial keratitis (6.7% vs. 2.4% vs. 0%), and endophthalmitis (0.6% vs. 0.2% vs. 0%). Incidences of graft rejection, glaucoma, and transient elevation of intraocular pressure related to PK – *keratoconus* and PK – *all diagnoses* were statistically different from the corresponding incidences of PLK complications, except for the incidence of glaucoma following PK for patients with keratoconus. Moreover, disc dislocation and conversion to PK were observed only with PLK, and occurred in 7.9% and 3.1% of patients, respectively.

### **DISCUSSION**

This is the first study to provide a predictive model for graft survival rates following PK and PLK and to estimate post-PK and post-PLK complications using



published clinical data. According to the analysis results, PLK is associated with higher survival rates and lower risk of complications than PK, making it a preferred strategy for the treatment of corneal endothelial diseases.

This study has several strengths. First, estimates of graft survival and postoperative complications related to PK and PLK were based on large patient samples, which enhance external validity. Moreover, postoperative graft survival and complications were estimated using the results of several clinical trials by different research groups, providing a better description of real-life outcomes following both surgical techniques (PK and PLK). In addition, predicted postoperative graft survival strongly correlated with published clinical results, as the coefficients of determination showed only slight discrepancies between observed and predicted survival data.

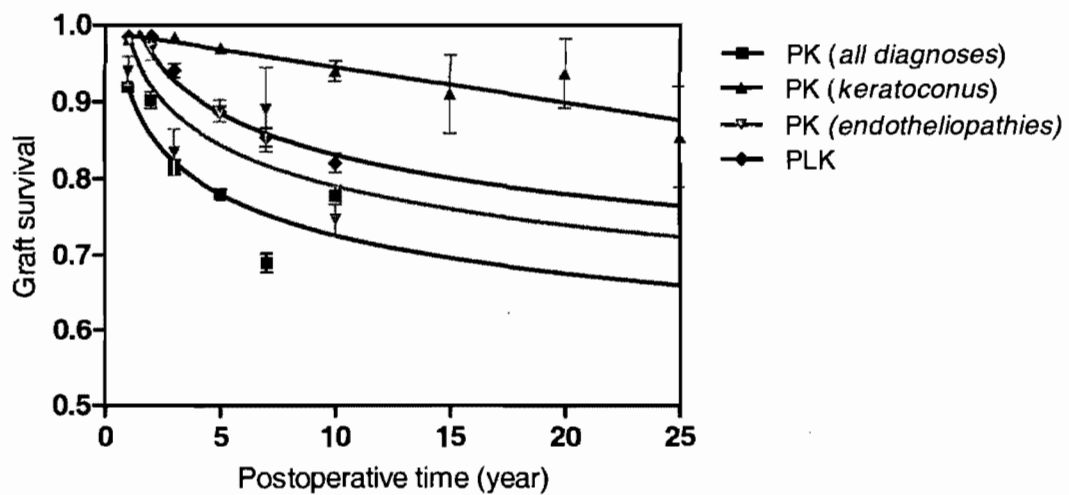
However, this study has limitations. First, some disparities were observed between the retrieved study results, particularly in terms of country where the study was performed and patient selection. Healthcare settings vary significantly between countries, limiting results comparability. In addition, patient selection varies across studies, as proportions of indications for corneal graft differ from one study to another. The proportion of preoperative diagnoses in a patient cohort significantly affects overall postoperative graft survival and complication rates, as each indication for corneal graft is related to a different prognosis. According to an American study on long-term graft survival following PK, patients with keratoconus are associated with the highest 5- and 10-year survival rates (97% and 92%, respectively), followed by patients with Fuchs' dystrophy (97% and 90%, respectively). In addition, 5- and 10-year survival rates related to first time grafts were significantly higher (90% and 82%, respectively) than those related to regrafts (53% and 41%, respectively) (23).

According to a recent study, the leading clinical indications for corneal graft in the period from 2001 to 2005 were PBK (28%), regrafts (22%), keratoconus (16%), and Fuchs' dystrophy (11%) (97). In comparison with studies on PK-*all diagnoses*, only few selected studies on PLK reported postoperative outcomes for patients with regrafts. With respect to regrafts, a difference between study populations of PK-*all diagnoses* and PLK groups may have been introduced.

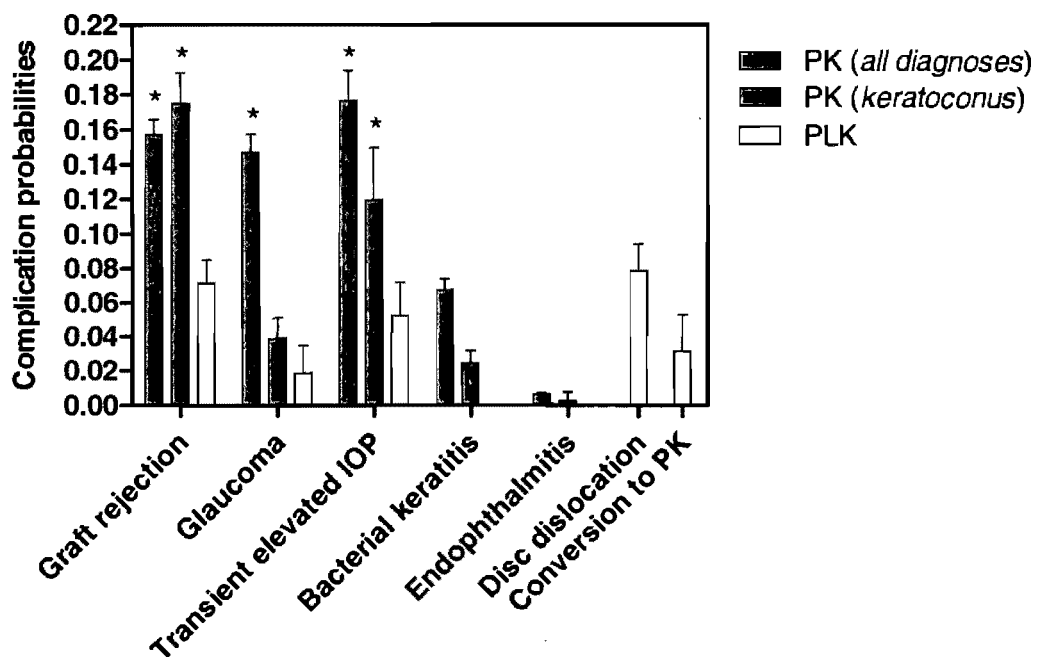
In the present analysis, most of the selected studies on PLK reported post-PLK graft survival and complications for patients with Fuchs' dystrophy, PBK and ABK. Because PLK was designed for the treatment of endotheliopathies, PLK-related postoperative outcomes should have been preferably compared with PK-related postoperative outcomes for patients with endotheliopathies. However, data on postoperative graft survival and complications for these patients were not extensively reported and were variable between studies, thus limiting the comparison of the two surgical techniques (PLK and PK) for this subgroup of patients. Despite this limitation, results associated with post-PK (all diagnoses) and post-PLK were compared by paying a particular attention to patients with keratoconus as they are not good candidates for PLK. These patients are generally associated with high graft survival rates and low incidence of postoperative complications. Therefore, the comparison between the postoperative results associated with PK-(all diagnoses) group, which included patients with keratoconus, and the postoperative results associated with PLK, which did not include patients with keratoconus, may have introduced a bias in favor of PK-(all diagnoses). However, this comparison was considered conservative as the exclusion of keratoconus patients from the PK-(all diagnoses) group would only have increased the gap between the post-PK-(all diagnoses) and post-PLK results.

The unavailability of long-term graft survival data related to PLK is a further limitation of this study. As suggested by the analysis results, PLK is associated with a lower incidence of postoperative immunological graft rejection than PK – *all diagnoses*. Immunological graft rejection is the leading cause of graft failure, and generally occurs in the first two postoperative years (10;67;98). Therefore, short-term graft survival following PLK should be higher than graft survival following PK, as was demonstrated by the present analysis. However, PLK-related manipulation of donor tissue may result in endothelial cell loss, and consequently late graft failure (95;99). In order to adequately estimate long-term graft survival related to PLK, post-PK graft failure ratios were used, excluding patients with keratoconus as they are not eligible for PLK. This pragmatic approach was considered appropriate because it could realistically describe long-term endothelial failure following PLK. Nevertheless, to obtain the most realistic scenario of post-PLK endothelial failure, patients with other preoperative diagnoses such as corneal scars, infective keratitis or chemical burns should have been analyzed similarly to patients with keratoconus, as they are also ineligible for PLK. However, because these preoperative diagnoses are seldom observed in an overall cohort, the impact of their non-inclusion was considered minimal.

In conclusion, although long-term data on PLK are limited, results of this study indicate that PLK is associated with higher survival rates and lower risk of complications compared with standard PK. Thus, this analysis suggests that PLK represents an advantageous strategy over PK for the treatment of endothelial corneal diseases.



**Figure 1** shows postoperative graft survival associated to PK (*all diagnoses*), PK (*keratoconus*), PK (*endotheliopathies*), and PLK



**Figure 2** shows incidence of postoperative complications associated to PK (all diagnoses), PK (keratoconus) and PLK groups. Statistical difference from the PLK group is represented by asterisks: \* $p < 0.01$  (test chi-2 for two proportions).

**Table 1.** Published data on graft survival (PK – *all diagnoses*) over postoperative time

Study	Number of eyes	1 year	2 years	3 years	5 years	7 years	10 years	15 years	20 years	25 years
Beckinsale et al (13)	784	-	-	-	66%	-	-	-	-	-
Bishop et al (14)	448	-	81%	-	65%	-	-	-	-	-
Chan et al (15)	327	-	82%	-	-	-	-	-	-	-
Claesson et al (16)	520	-	90%	-	-	-	-	-	-	-
Fasolo et al (17)	4,415	95%	-	-	-	-	-	-	-	-
Inoue et al (18)	271	-	-	-	-	-	79%	-	-	-
Muraine et al (19)	97	79%	73%	-	59%	-	50%	-	-	-
Price et al (20)	1,806	97%	95%	94%	91%	-	-	-	-	-
Rahman et al (21)	203	-	-	-	82%	-	-	-	-	-
Tan et al (22)	901	84%	-	69%	61%	-	-	-	-	-
Thompson et al (23)	3,992	-	-	-	87%	-	78%	-	-	-
Vail et al (24)	2,777	88%	-	-	-	-	-	-	-	-
Williams et al (25)	4,499	91%	-	79%	72%	69%	-	-	-	-

**Table 2.** Published data on graft survival (PK – *keratoconus*) over postoperative time

Study	Number of eyes	1 year	2 years	3 years	5 years	7 years	10 years	15 years	20 years	25 years
Bahar et al (26)	17	100%	-	-	-	-	-	-	-	-
Beckinsale et al (13)	118	-	-	-	98%	-	-	-	-	-
Bishop et al (14)	83	-	97%	-	92%	-	-	-	-	-
Brierly et al (27)	123	-	99%	-	-	-	-	-	-	-
Ehlers et al (28)	54	-	-	-	98%	-	-	-	-	-
Epstein et al (29)	325	97%	96%	-	-	-	-	-	-	-
Fasolo et al (17)	2,072	98%	98%	98%	-	-	-	-	-	-
Funnel et al (30)	20	95%	-	-	-	-	-	-	-	-
Ing et al (31)	83	-	-	-	-	-	96%	-	-	-
Inoue et al (18)	64	-	-	-	-	-	100%	-	-	-
Javadi et al (32)	164	-	99%	-	-	-	-	-	-	-
Kirkness et al (33)	198	-	-	-	97%	-	97%	-	-	-
Lim et al (34)	93	100%	100%	99%	-	-	-	-	-	-
Muraine et al (19)	19	-	-	-	-	-	95%	-	-	-
Olson et al (35)	93	-	98%	-	-	-	-	-	-	-
Paglen et al (36)	326	-	-	-	-	-	93%	-	-	-
Pramanik et al (37)	112	-	-	-	-	-	-	-	94%	85%
Price et al (20)	183	100%	100%	100%	98%	-	-	-	-	-
Price et al (38)	124	100%	100%	100%	100%	-	-	-	-	-
Rahman et al (21)	48	-	-	-	93%	-	-	-	-	-
Sharif et al (39)	100	96%	-	-	93%	-	-	90%	-	-
Tan et al (22)										
Thompson et al (23)	449	-	-	-	97%	-	92%	-	-	-
Watson et al (40)	22	-	-	-	96%	-	-	-	-	-
Williams et al (25)	1350	-	-	-	97%	-	-	-	-	-
Zadok et al (41)	22	-	-	-	-	-	-	95%	-	-

**Table 3.** Published data on graft survival (PLK) over postoperative time

Study	Number of eyes	Surgical technique	6 months	1 year	2 years
Allan et al (10)	199	DSEK (n=48) DLEK (n=151)	-	-	100%
Armour et al (42)	39	DLEK	100%	-	-
Bahar et al (8)	68	DLEK	-	97%	-
Bahar et al (8)	16	DSEK	-	100%	-
Bahar et al (8)	45	DSAEK	-	98%	-
Chen et al (43)	100	DSAEK	100%	-	-
Gorovoy et al (6)	16	DSAEK	-	94%	-
Heidemann et al (9)	20	DLEK	-	100%	-
Koenig et al (7)	34	DSAEK	91%	-	-
Nieuwendaal et al (44)	22	DSEK	91%	-	-
Ousley et al (45)	20	DLEK	100%	100%	95%
Price et al (46)	200	DSEK	-	96%	-
Terry et al (47)	116	DLEK	99%	-	-
Terry et al (11)	98	DLEK	100%	100%	99%
Terry et al (48)	200	DSAEK	100%	-	-
Yepes et al (49)	35	DLEK	-	94%	-



**Table 4.** Incidence of postoperative complications following PK (all diagnoses), PK (keratoconus), and PLK

	PK (all diagnoses)			PK (keratoconus)			PLK			
	Study	Number of eyes	Incidence	Study	Number of eyes	Incidence	Study	Number of eyes	Surgical technique	Incidence
Graft rejection	Allredge et al (57)	156	29%	Bahar et al (26)	17	29%	Allan et al (10)	199	48 DSEK 151 DLEK	8%
	Chan et al (15)	327	20%	Brierly et al (27)	123	18%	Bahar et al (8)	68	DLEK	4%
	Claesson et al (16)	520	15%	Buzard et al (84)	104	20%	Bahar et al (8)	16	DSEK	0%
	Hoffmann et al (65)	357	20%	Ehlers et al (28)	54	9%	Bahar et al (8)	45	DSAEK	2%
	Inoue et al (18)	271	22%	Epstein et al (29)	325	18%	Heidemann et al (9)	20	DLEK	5%
	Jonas et al (67)	338	14%	Funnel et al (30)	20	15%	Hyams et al (90)	44	DLEK	2%
	Muraine et al (19)	97	19%	Girard et al (85)	91	10%	Koenig et al (7)	34	DSAEK	18%
	Rahman et al (21)	203	21%	Ing et al (31)	83	15%	Nieuwendaal et al (44)	22	DSEK	4%
	Sangwan et al (76)	1,927	12%	Inoue et al (18)	64	12%	Price et al (92)	598	DSEK	8%
	Sellami et al (78)	285	41%	Javadi et al (32)	164	28%	Terry et al (94)	30	DLEK	10%
	Vail et al (24)	2,777	14%	Jonas et al (67)	83	8%	Terry et al (47)	116	DLEK	3%
	-	-	-	Kirkness et al (33)	198	20%	Terry et al (11)	98	DLEK	4%
	-	-	-	Koralewska-Makar et al (86)	77	8%	Terry et al (96)	80	DSEK	8%
	-	-	-	Lim et al (34)	93	4%	-	-	-	-
	-	-	-	Olson et al (35)	93	31%	-	-	-	-
	-	-	-	Sharif et al (39)	100	21%	-	-	-	-
	-	-	-	Troutman et al (87)	86	12%	-	-	-	-
-	-	-	Watson et al (40)	22	28%	-	-	-	-	

**Table 4.** Incidence of postoperative complications following PK (all diagnoses), PK (keratoconus), and PLK (continued)

	PK (all diagnoses)			PK (keratoconus)			PLK			
	Study	Number of eyes	Incidence	Study	Number of eyes	Incidence	Study	Number of eyes	Surgical technique	Incidence
Glaucoma	Al-Mohaimed et al (56)	715	12%	Al-Mohaimed et al (56)	311	3%	Ousley et al (45)	20	DLEK	5%
	Foulks et al (62)	502	18%	França et al (63)	48	17%	Terry et al (47)	116	DLEK	2%
	França et al (63)	228	22%	Funnel et al (30)	20	10%	Terry et al (11)	98	DLEK	1%
	Goldberg et al (64)	137	35%	Goldberg et al (64)	20	15%	Yepes et al (49)	35	DLEK	3%
	Kirkness et al (70)	1,120	14%	Ing et al (31)	82	1%	-	-	-	-
	Rahman et al (21)	203	18%	Kirkness et al (70)	202	2%	-	-	-	-
	Roussy et al (75)	416	7%	Lim et al (34)	93	2%	-	-	-	-
	Sekhar et al (77)	190	27%	Pramanik et al (37)	112	5%	-	-	-	-
	Sihota et al (79)	747	11%	Sekhar et al (77)	15	7%	-	-	-	-
-	-	-	Sihota et al (79)	26	4%	-	-	-	-	
Transient ↑ IOP	Allouch et al (58)	410	42%	Allouch et al (58)	105	27%	Melles et al (2)	6	DLEK	17%
	Chan et al (15)	327	18%	Brierly et al (27)	123	4%	Ousley et al (45)	20	DLEK	10%
	Foulks et al (62)	502	9%	Goldberg et al (64)	20	0%	Price et al (46)	200	DSEK	1%
	Goldberg et al (64)	137	23%	Lim et al (34)	93	2%	Terry et al (94)	30	DLEK	3%
	Roussy et al (75)	416	2%	Olson et al (35)	93	17%	-	-	-	-
	-	-	-	Vabres et al (88)	10	20%	-	-	-	-

**Table 4.** Incidence of postoperative complications following PK (all diagnoses), PK (keratoconus), and PLK (continued)

	PK (all diagnoses)			PK (keratoconus)			PLK			
	Study	Number of eyes	Incidence	Study	Number of eyes	Incidence	Study	Number of eyes	Surgical technique	Incidence
<b>Bacterial keratitis</b>	Akova et al (54)	285	7%	Akova et al (54)	21	14%	Heidemann et al (9)	20	DLEK	0%
	Al-Hazaa et al (55)	947	12%	Bahar et al (26)	17	6%	Terry et al (94)	30	DLEK	0%
	Chan et al (15)	327	3%	Brierly et al (27)	123	7%	Terry et al (11)	98	DLEK	0%
	Christo et al (61)	361	3%	Javadi et al (32)	164	1%	Terry et al (47)	116	DLEK	0%
	Huang et al (66)	323	12%	Kirkness et al (33)	198	2%	-	-	-	-
	Rahman et al (21)	203	8%	Koralewska-Makar et al (86)	77	4%	-	-	-	-
	Tavakkoli et al (80)	885	4%	Sharif et al (39)	100	2%	-	-	-	-
	Tseng et al (81)	354	12%	Tavakkoli et al (80)	30	10%	-	-	-	-
	Wagoner et al (82)	2,103	5%	Wagoner et al (82)	846	1%	-	-	-	-
<b>Endophthalmitis</b>	Aiello et al (53)	40,351	0,8%	Brierly et al (27)	123	0,8%	-	-	-	-
	Antonios et al (59)	2,210	0,4%	Buzard et al (84)	104	0%	-	-	-	-
	Cameron et al (60)	3,000	0,3%	Javadi et al (32)	164	0%	-	-	-	-
	Chan et al (15)	327	0,6%	-	-	-	-	-	-	-
	Kattan et al (68)	1,783	0,1%	-	-	-	-	-	-	-
	Keyhani et al (69)	2,466	0,1%	-	-	-	-	-	-	-
	Kloess et al (71)	1,010	0,4%	-	-	-	-	-	-	-
	Leveille et al (72)	1,876	0,2%	-	-	-	-	-	-	-
	Pardos et al (73)	1,880	0,1%	-	-	-	-	-	-	-
	Roussy et al (75)	416	0,5%	-	-	-	-	-	-	-
	Tseng et al (81)	354	0,3%	-	-	-	-	-	-	-
	Wiffen et al (83)	1,078	0,3%	-	-	-	-	-	-	-

**Table 5.** Incidence of disc dislocation and conversion to PK following PLK

Disc dislocation				Conversion to PK			
Study	Number of eyes	Surgical technique	Incidence	Study	Number of eyes	Surgical technique	Incidence
Bahar et al (8)	68	DLEK	9%	Armour et al (42)	39	DLEK	0%
Bahar et al (8)	16	DSEK	12%	Fogla et al (89)	15	DLEK	0%
Bahar et al (8)	45	DSAEK	16%	Gorovoy et al (6)	16	DSAEK	0%
Chen et al (43)	100	DSAEK	3%	Melles et al (2)	7	DLEK	14%
Fogla et al (89)	15	DLEK	0%	Ousley et al (45)	20	DLEK	10%
Gorovoy et al (6)	16	DSAEK	25%	Sarnicola et al (93)	16	DSAEK	0%
Heidemann et al (9)	20	DLEK	5%	Terry et al (3)	9	DLEK	11%
Hyams et al (90)	44	DLEK	14%	Terry et al (94)	32	DLEK	6%
Koenig et al (7)	34	DSAEK	26%	Terry et al (11)	100	DLEK	2%
Mearza et al (91)	11	DSEK	73%	-	-	-	-
Price et al (46)	200	DSEK	13%	-	-	-	-
Sarnicola et al (93)	16	DSAEK	6%	-	-	-	-
Terry et al (94)	30	DLEK	3%	-	-	-	-
Terry et al (47)	116	DLEK	3%	-	-	-	-
Terry et al (11)	98	DLEK	4%	-	-	-	-
Terry et al (48)	200	DSAEK	2%	-	-	-	-
Terry et al (96)	80	DSEK	5%	-	-	-	-
Yepes et al (49)	35	DLEK	9%	-	-	-	-

## REFERENCES

- (1) Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998 Nov;17(6):618-26.
- (2) Melles GR, Lander F, van Dooren BT, Pels E, Beekhuis WH. Preliminary clinical results of posterior lamellar keratoplasty through a sclerocorneal pocket incision. *Ophthalmology* 2000 Oct;107(10):1850-6.
- (3) Terry MA, Ousley PJ. Replacing the endothelium without corneal surface incisions or sutures: the first United States clinical series using the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Ophthalmology* 2003 Apr;110(4):755-64.
- (4) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea* 2001 Apr;20(3):239-43.
- (5) Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004 Apr;23(3):286-8.
- (6) Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006 Sep;25(8):886-9.
- (7) Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ, Jr., Meisler DM. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Cornea* 2007 Jul;26(6):670-4.
- (8) Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of Posterior Lamellar Keratoplasty Techniques to Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* 2008 Apr 26.
- (9) Heidemann DG, Dunn SP, Chow CY. Comparison of deep lamellar endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea* 2008 Feb;27(2):161-7.
- (10) Allan BD, Terry MA, Price FW, Jr., Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26(9):1039-42.
- (11) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty: early complications and their management. *Cornea* 2006 Jan;25(1):37-43.
- (12) van Dooren BT, Mulder PG, Nieuwendaal CP, Beekhuis WH, Melles GR. Endothelial cell density after deep anterior lamellar keratoplasty (Melles technique). *Am J Ophthalmol* 2004 Mar;137(3):397-400.
- (13) Beckingsale P, Mavrikakis I, Al-Yousuf N, Mavrikakis E, Daya SM. Penetrating keratoplasty: outcomes from a corneal unit compared to national data. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):728-31.
- (14) Bishop VL, Robinson LP, Wechsler AW, Billson FA. Corneal graft survival: a retrospective Australian study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1986 May;14(2):133-8.

- (15) Chan CM, Wong TY, Yeong SM, Lim TH, Tan DT. Penetrating keratoplasty in the Singapore National Eye Centre and donor cornea acquisition in the Singapore Eye Bank. *Ann Acad Med Singapore* 1997 Jul;26(4):395-400.
- (16) Claesson M, Armitage WJ, Fagerholm P, Stenevi U. Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):174-80.
- (17) Fasolo A, Frigo AC, Bohm E, Genisi C, Rama P, Spadea L, et al. The CORTES study: corneal transplant indications and graft survival in an Italian cohort of patients. *Cornea* 2006;25(5):507-15.
- (18) Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2001 Jun;79(3):251-5.
- (19) Muraine M, Sanchez C, Watt L, Retout A, Brasseur G. Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003 Jul;241(7):571-6.
- (20) Price FW, Jr., Whitson WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort. *Arch Ophthalmol* 1993 Jun;111(6):799-805.
- (21) Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye* 2008 Oct 24.
- (22) Tan DT, Janardhanan P, Zhou H, Chan YH, Htoon HM, Ang LP, et al. Penetrating Keratoplasty in Asian Eyes The Singapore Corneal Transplant Study. *Ophthalmology* 2007.
- (23) Thompson RW, Jr., Price MO, Bowers PJ, Price FW, Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110(7):1396-402.
- (24) Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA, Armitage WJ. Conclusions of the corneal transplant follow up study. *Collaborating Surgeons. Br J Ophthalmol* 1997;81(8):631-6.
- (25) Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. How successful is corneal transplantation? A report from the Australian Corneal Graft Register. *Eye* 1995;9 ( Pt 2):219-27.
- (26) Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S, Ya-Ping J, Slomovic AR, Rootman DS. Comparison of Three Different Techniques of Corneal Transplantation for Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008 Aug 22.
- (27) Brierly SC, Izquierdo L, Jr., Mannis MJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2000 May;19(3):329-32.
- (28) Ehlers N, Olsen T. Long term results of corneal grafting in keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983 Oct;61(5):918-26.

- (29) Epstein RJ, Seedor JA, Dreizen NG, Stulting RD, Waring GO, III, Wilson LA, et al. Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis and keratoconus. Allograft rejection and survival. *Ophthalmology* 1987 Aug;94(8):935-44.
- (30) Funnell CL, Ball J, Noble BA. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye* 2006 May;20(5):527-32.
- (31) Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998 Oct;105(10):1855-65.
- (32) Javadi MA, Motlagh BF, Jafarinasab MR, Rabbanikhah Z, Anissian A, Souri H, et al. Outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea* 2005 Nov;24(8):941-6.
- (33) Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye* 1990;4 ( Pt 5):673-88.
- (34) Lim L, Pesudovs K, Coster DJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success. *Ophthalmology* 2000 Jun;107(6):1125-31.
- (35) Olson RJ, Pingree M, Ridges R, Lundergan ML, Alldredge C, Jr., Clinch TE. Penetrating keratoplasty for keratoconus: a long-term review of results and complications. *J Cataract Refract Surg* 2000 Jul;26(7):987-91.
- (36) Paglen PG, Fine M, Abbott RL, Webster RG, Jr. The prognosis for keratoplasty in keratoconus. *Ophthalmology* 1982 Jun;89(6):651-4.
- (37) Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology* 2006;113(9):1633-8.
- (38) Price FW, Jr., Whitson WE, Marks RG. Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1991 Mar;98(3):322-8.
- (39) Sharif KW, Casey TA. Penetrating keratoplasty for keratoconus: complications and long-term success. *Br J Ophthalmol* 1991 Mar;75(3):142-6.
- (40) Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2004 Sep;111(9):1676-82.
- (41) Zadok D, Schwartz S, Marcovich A, Barkana Y, Morad Y, Eting E, et al. Penetrating keratoplasty for keratoconus: long-term results. *Cornea* 2005 Nov;24(8):959-61.
- (42) Armour RL, Ousley PJ, Wall J, Hoar K, Stoeger C, Terry MA. Endothelial keratoplasty using donor tissue not suitable for full-thickness penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007 Jun;26(5):515-9.
- (43) Chen ES, Terry MA, Shamie N, Hoar KL, Friend DJ. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty: six-month results in a prospective study of 100 eyes. *Cornea* 2008 Jun;27(5):514-20.

- (44) Nieuwendaal CP, Lapid-Gortzak R, van dM, I, Melles GJ. Posterior lamellar keratoplasty using descemetorhexis and organ-cultured donor corneal tissue (Melles technique). *Cornea* 2006 Sep;25(8):933-6.
- (45) Ousley PJ, Terry MA. Stability of vision, topography, and endothelial cell density from 1 year to 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty surgery. *Ophthalmology* 2005 Jan;112(1):50-7.
- (46) Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg* 2006 Mar;32(3):411-8.
- (47) Terry MA. Endothelial keratoplasty: clinical outcomes in the two years following deep lamellar endothelial keratoplasty (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:530-63.
- (48) Terry MA, Shamie N, Chen ES, Hoar KL, Friend DJ. Endothelial keratoplasty a simplified technique to minimize graft dislocation, iatrogenic graft failure, and pupillary block. *Ophthalmology* 2008 Jul;115(7):1179-86.
- (49) Yepes N, Segev F, Hyams M, McAllum P, Slomovic AR, Rootman DS. Five-millimeter-incision deep lamellar endothelial keratoplasty: one-year results. *Cornea* 2007 Jun;26(5):530-3.
- (50) Agrawal V, Vagh MM, Sangwan V, Rao GN. Penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy. *Indian J Ophthalmol* 1994 Jun;42(2):75-80.
- (51) Fukuoka S, Honda N, Usui T, Inoue K, Yamagami S, Araie M, et al. Penetrating keratoplasty for bullous keratopathy after trabeculectomy. *Eye* 2008 Mar 28.
- (52) Pineros O, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Long-term results after penetrating keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1996 Jan;114(1):15-8.
- (53) Aiello LP, Javitt JC, Canner JK. National outcomes of penetrating keratoplasty. Risks of endophthalmitis and retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1993 Apr;111(4):509-13.
- (54) Akova YA, Onat M, Koc F, Nurozler A, Duman S. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999 Jun;30(6):449-55.
- (55) Al-Hazzaa SA, Tabbara KF. Bacterial keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1988 Nov;95(11):1504-8.
- (56) Al-Mohaimed M, Al-Shahwan S, Al-Torbak A, Wagoner MD. Escalation of glaucoma therapy after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2007;114(12):2281-6.
- (57) Alldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol* 1981 Apr;99(4):599-604.
- (58) Allouch C, Borderie V, Touzeau O, Scheer S, Nordmann JP, Laroche L. [Incidence and factors influencing glaucoma after penetrating keratoplasty]. *J Fr Ophthalmol* 2003 Jun;26(6):553-61.



- (59) Antonios SR, Cameron JA, Badr IA, Habash NR, Cotter JB. Contamination of donor cornea: postpenetrating keratoplasty endophthalmitis. *Cornea* 1991 May;10(3):217-20.
- (60) Cameron JA, Antonios SR, Cotter JB, Habash NR. Endophthalmitis from contaminated donor corneas following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1991 Jan;109(1):54-9.
- (61) Christo CG, van RJ, Geerards AJ, Remeijer L, Beekhuis WH. Suture-related complications following keratoplasty: a 5-year retrospective study. *Cornea* 2001 Nov;20(8):816-9.
- (62) Foulks GN. Glaucoma associated with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1987 Jul;94(7):871-4.
- (63) Franca ET, Arcieri ES, Arcieri RS, Rocha FJ. A study of glaucoma after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2002;21(3):284-8.
- (64) Goldberg DB, Schanzlin DJ, Brown SI. Incidence of increased intraocular pressure after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1981 Sep;92(3):372-7.
- (65) Hoffmann F, Pahlitzsch T. Predisposing factors in corneal graft rejection. *Cornea* 1989 Sep;8(3):215-9.
- (66) Huang SC, Wu SC, Wu WC, Hong HL. Microbial keratitis--a late complication of penetrating keratoplasty. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 May;94(3):315-7.
- (67) Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002;133(4):437-43.
- (68) Kattan HM, Flynn HW, Jr., Pflugfelder SC, Robertson C, Forster RK. Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991 Feb;98(2):227-38.
- (69) Keyhani K, Seedor JA, Shah MK, Terraciano AJ, Ritterband DC. The incidence of fungal keratitis and endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Cornea* 2005 Apr;24(3):288-91.
- (70) Kirkness CM, Ficker LA. Risk factors for the development of postkeratoplasty glaucoma. *Cornea* 1992 Sep;11(5):427-32.
- (71) Kloess PM, Stulting RD, Waring GO, III, Wilson LA. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1993 Mar 15;115(3):309-16.
- (72) Leveille AS, McMullan FD, Cavanagh HD. Endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1983 Jan;90(1):38-9.
- (73) Pardos GJ, Gallagher MA. Microbial contamination of donor eyes. A retrospective study. *Arch Ophthalmol* 1982 Oct;100(10):1611-3.
- (74) Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):311-9.

- (75) Roussy JP, Aubin MJ, Brunette I, Lachaine J. Cost of corneal transplantation for the Quebec health care system. *Can J Ophthalmol* 2009 Feb;44(1):36-41.
- (76) Sangwan VS, Ramamurthy B, Shah U, Garg P, Sridhar MS, Rao GN. Outcome of corneal transplant rejection: a 10-year study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33(6):623-7.
- (77) Sekhar GC, Vyas P, Nagarajan R, Mandal AK, Gupta S. Post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 1993 Dec;41(4):181-4.
- (78) Sellami D, Abid S, Bouaouaja G, Ben Amor S, Kammoun B, Masmoudi M, et al. Epidemiology and risk factors for corneal graft rejection. *Transplant Proc* 2007;39(8):2609-11.
- (79) Sihota R, Sharma N, Panda A, Aggarwal HC, Singh R. Post-penetrating keratoplasty glaucoma: risk factors, management and visual outcome. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998 Nov;26(4):305-9.
- (80) Tavakkoli H, Sugar J. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg* 1994 Jun;25(6):356-60.
- (81) Tseng SH, Ling KC. Late microbial keratitis after corneal transplantation. *Cornea* 1995 Nov;14(6):591-4.
- (82) Wagoner MD, Al-Swailem SA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Bacterial keratitis after penetrating keratoplasty: incidence, microbiological profile, graft survival, and visual outcome. *Ophthalmology* 2007 Jun;114(6):1073-9.
- (83) Wiffen SJ, Weston BC, Maguire LJ, Bourne WM. The value of routine donor corneal rim cultures in penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1997 Jun;115(6):719-24.
- (84) Buzard KA, Fundingsland BR. Corneal transplant for keratoconus: results in early and late disease. *J Cataract Refract Surg* 1997 Apr;23(3):398-406.
- (85) Girard LJ, Esnaola N, Rao R, Barnett L, el MA, Canizales R. Allograft rejection after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmic Surg* 1993 Jan;24(1):40-3.
- (86) Koralewska-Makar A, Floren I, Stenevi U. The results of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Acta Ophthalmol Scand* 1996 Apr;74(2):187-90.
- (87) Troutman RC, Lawless MA. Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 1987;6(4):298-305.
- (88) Vabres B, Bosnjakowski M, Bekri L, Weber M, Pechereau A. [Deep lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for keratoconus]. *J Fr Ophtalmol* 2006 Apr;29(4):361-71.
- (89) Fogla R, Padmanabhan P. Initial results of small incision deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Am J Ophthalmol* 2006 Feb;141(2):346-51.
- (90) Hyams M, Segev F, Yepes N, Slomovic AR, Rootman DS. Early postoperative complications of deep lamellar endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007 Jul;26(6):650-3.

- (91) Mearza AA, Qureshi MA, Rostron CK. Experience and 12-month results of descemet-stripping endothelial keratoplasty (DSEK) with a small-incision technique. *Cornea* 2007 Apr;26(3):279-83.
- (92) Price MP, Jordan CM, Moore GB, Price FW, Jr. Graft Rejection Episodes after Descemet's Stripping with Endothelial Keratoplasty: Part Two: the Statistical Analysis of Probability and Risk Factors. *Br J Ophthalmol* 2008 Nov 19.
- (93) Sarnicola V, Toro P. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty by using suture for donor insertion. *Cornea* 2008 Aug;27(7):825-9.
- (94) Terry MA, Ousley PJ. Rapid visual rehabilitation after endothelial transplants with deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Cornea* 2004 Mar;23(2):143-53.
- (95) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology* 2005 Sep;112(9):1541-8.
- (96) Terry MA, Chen ES, Shamie N, Hoar KL, Friend DJ. Endothelial cell loss after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in a large prospective series. *Ophthalmology* 2008 Mar;115(3):488-96.
- (97) Ghosheh FR, Cremona F, Ayres BD, Hammersmith KM, Cohen EJ, Raber IM, et al. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 2001-2005. *Eye Contact Lens* 2008 Jul;34(4):211-4.
- (98) Naacke HG, Borderie VM, Bourcier T, Touzeau O, Moldovan M, Laroche L. Outcome of Corneal transplantation rejection. *Cornea* 2001 May;20(4):350-3.
- (99) Chen ES, Terry MA, Shamie N, Phillips PM, Friend DJ, McLeod SD. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty: insertion using a novel 40/60 underfold technique for preservation of donor endothelium. *Cornea* 2008 Sep;27(8):941-3.

### **3.2 Article #2**

#### **Economic impact of posterior lamellar keratoplasty in Canada**

À soumettre dans le *Canadian Journal of Ophthalmology* en avril 2009

## **Economic impact of posterior lamellar keratoplasty in Canada**

Beauchemin C,<sup>1</sup> Brunette I,<sup>2</sup> Boisjoly H,<sup>2</sup> Freeman E,<sup>2</sup>

Popescu M,<sup>2</sup> Lachaine J.<sup>1</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal,

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Maisonneuve-Rosemont Hospital,  
Montreal, QC.

**Running title:** Economic impact of PLK

**Keywords:** Penetrating keratoplasty, posterior lamellar endothelial keratoplasty,  
economic evaluation, cost-utility analysis.

**Correspondence:** Catherine Beauchemin

Faculty of Pharmacy, University of Montreal

P.O. Box 6128, Station Centre-Ville, Montreal, Quebec,

H3C 3J7

Phone: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée /  
information withdrawn]

Email: [information retirée / information withdrawn]

## **ABSTRACT**

**Objectives:** The purpose of this study was to assess the cost-utility of posterior lamellar keratoplasty techniques, including deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK), Descemet stripping endothelial keratoplasty (DSEK) and Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK), in the treatment of corneal endothelial diseases.

**Methods:** This cost-utility analysis was performed from a Canadian health system perspective over a lifetime period. A Markov model was constructed to compare the cost per quality adjusted life year (QALY) associated to penetrating keratoplasty (PK) and lamellar keratoplasty techniques (DLEK, DSEK and DSAEK). The Markov model included all major health states relevant to patients scheduled for corneal transplantation: waiting for transplantation, surviving graft with or without complications, irreversible failure, non-eligibility and death. Transition probabilities between health states were obtained from results of published clinical trials. Costs included in the model comprised those associated with surgery, patients' follow up and post-surgical complications. Specifically, costs related to visits to physician, medications as well as those incurred at the hospital were included in the model. Number of QALYs was estimated pre and post-surgery using the EQ-5D questionnaire from patients undergoing PK or lamellar surgery at Maisonneuve Rosemont Hospital (Montreal, Qc).

**Results:** The lamellar keratoplasty techniques were proved to be more effective, providing more QALYs (+43 QALYs / 100 patients), and were less costly (-50 437 CD\$ / 100 patients) compared to PK. The gain of QALYs associated with lamellar

keratoplasty resulted from a reduction of the waiting time for transplantation and from lower postoperative complication rates, both related to poor utility values. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses confirmed the robustness of the base-case results.

**Conclusion:** From a clinical and an economic standpoint, lamellar keratoplasty represents a preferred strategy for the treatment of corneal endothelial diseases.

## INTRODUCTION

The cornea is the most commonly transplanted tissue, with more than 120,000 corneal transplantations performed each year all over the world (1-3). Estimated at about 50,000 in the United States and 2,500 in Canada, the annual number of corneal grafts shows the high corneal transplant activity in North America (4;5). In recent decades, improvements in surgical procedures, the development of pharmacological and immunological strategies and changes in corneal storage and eye banking regulations have made penetrating keratoplasty (PK) one of the most successful transplantations (6).

Although PK is associated with high success rates, this type of transplantation is limited by the shortage of corneal tissue and consequently lengthy waiting times from diagnosis to surgery. The lack of fresh donated corneas and the unavailability of operating room time for cornea specialists are considered determining factors that contribute to extend the waiting period. In Canada, wait time for corneal graft is a major challenge, as the average waiting for corneal transplantation was estimated at  $51 \pm 32$  weeks in 2004 (7;8). Wait status may be associated with anxiety, poor visual acuity, dissatisfaction with vision, ocular pain and discomfort, and it yields a substantial impact on the patient's quality of life (9). As shown in several studies, reduced visual acuity correlates highly with low quality of life (10-13).

First presented in 1998 by Melles and al., posterior lamellar keratoplasty (PLK), which uses only the posterior portion of the donor cornea, offers an



alternative to standard PK. In this technique, characterized by the absence of corneal incisions or sutures, a healthy posterior lamellar disc is inserted into the recipient through a limbal incision of 9 mm or 5 mm (14-17). After refining the surgical technique and instruments as suggested by Melles and al., Terry and Ousley established the technique in the United States and presented the first U.S. clinical series in patients with endothelial diseases (18;19). Through several clinical studies, these authors demonstrated that their new surgical technique, called deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK), was associated with rapid visual recovery, high endothelial survival rates, minimal astigmatism and few postoperative complications (18-25). Thereafter, Melles and al. proposed a simplified technique called Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK), in which the Descemet's membrane is stripped without incising the cornea's posterior stroma (26). In 2006, Price and Price conducted a retrospective analysis of 200 patients undergoing DSEK and showed the beneficial effects of this technique (27). As PLK techniques are constantly evolving, DSEK has been replaced by Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK), which involves an automated microkeratome to dissect the donor stroma. This allows ophthalmic surgeons to avoid manual dissection, and consequently reduce the risk of donor cornea perforation (17).

According to the published results on DLEK, DSEK and DSAEK, PLK offers significant advantages over standard PK for patients with endothelial disorders. First, the absence of corneal sutures leads to less astigmatism and fewer suture-related complications such as neovascularisation, inflammation and infectious keratitis (17). Second, PLK provides more rapid visual recovery than PK (20;28;29). Moreover, as only the posterior portion of the donor cornea is used for the transplantation, it has

been suggested that PLK is associated with fewer rejection episodes and fewer failures (30). Lastly, PLK may provide better accessibility to corneal graft for patients suffering from endotheliopathies because it permits the use of donor tissues unsuitable for PK, such as corneas with epithelial defect or anterior stromal scarring (31).

Although clinical results on PLK have been extensively reported in recent years, little is known about the economic impact. To date, no economic evaluation of this surgical technique has been reported in the literature. The purpose of this study was to assess the cost-utility of deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK), Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK) and Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) in the treatment of corneal endothelial diseases.

## **METHODS**

### **Model design**

A Markov model was constructed to assess the cost per quality adjusted life year (QALY) associated with PLK compared to standard PK. Because PLK is a relatively new and evolving procedure, all PLK techniques (DLEK, DSEK and DSAEK) were combined with the intention of collecting as much clinical and economical data as possible. The cost-utility analysis was performed over a lifetime horizon from a Canadian healthcare system perspective using Microsoft Office Excel 2007 software.

A hypothetical cohort of 100 patients waiting for a corneal graft was created, according to clinical characteristics observed in medical practice. Based on a previous analysis of patients undergoing PK in Quebec, the proportion of women included in the cohort was slightly higher than the proportion of men (54.4% vs. 45.6%), and the mean age of all patients entered in the model was 62 years old (32). Patients' preoperative diagnoses included but not limited to pseudophakic bullous keratopathy, regrant, keratoconus and Fuchs' endothelial dystrophy, which are leading indications for corneal transplantation (33).

The Markov model comprised all major health states relevant to patients scheduled for corneal transplantation: waiting for transplantation, surviving graft with or without complications, irreversible graft failure, non-eligibility and death (Figure 1). The length of each Markov cycle was 1 year and the model continued to run until all patients reached the absorbing state, defined as death. All patients started in the *waiting for transplantation* state and could move to the other health states thereafter. Specifically, patients could stay in the *waiting for transplantation* state if they did not receive a corneal graft at the end of a cycle. They could also become non-eligible for the graft and stay in the *non-eligibility* state until they reached the *absorbing* state. Moreover, patients that had received the expected corneal graft could end up either in the *surviving graft with or without complications* or the *irreversible graft failure* health state. Postoperative complications such as graft rejection, glaucoma (excluding transient elevation of intraocular pressure), microbial keratitis, endophthalmitis and disc dislocation were considered in the first year in which patients entered the *surviving graft with or without complications* state. Finally,

patients could have experienced irreversible graft failure in the first postoperative year (transition from *waiting for transplantation* to *irreversible graft failure*) or in subsequent years (transition from *surviving graft with or without complications* to *irreversible graft failure*).

### **Transition probabilities**

Transition probabilities were estimated using various data sources. First, all transition probabilities related to corneal graft accessibility were determined by an analysis of the Quebec Eye Bank data. Specifically, the probability that a patient remained in the *waiting for transplantation* state, or conversely received a corneal graft, was determined by an analysis of 486 patients placed on the corneal transplantation wait list at Maisonneuve-Rosemont Hospital (QC) from 2000 to 2007. In order to establish transition probabilities, an equation that best described the probability of receiving a corneal transplantation over time was estimated by calculating the average wait period of all patients at different postoperative times. According to the information on graft accessibility given by this analysis, it was assumed that all patients would have a chance to undergo surgery after a maximum of 6 years on the waiting list. Similarly, the probability of becoming non-eligible for the corneal graft was determined by the same analysis. Patient's refusal, progress of the disease and incidence of another general or ocular health condition were considered as reasons for non-eligibility for the graft. The probability of becoming non-eligible for the graft increased over time, which means that patients associated with long wait periods were more likely to enter the *non-eligibility* state. It was also

assumed that patients who neither received a transplantation nor died after 6 years of waiting were automatically considered non-eligible for the graft.

In addition, transition probabilities related to postoperative graft survival and complications were obtained from the results of published clinical trials. The probabilities of experiencing irreversible graft failure or other postoperative complications over time have been presented elsewhere (34). Graft survival and postoperative complication rates were calculated for patients with keratoconus, who generally presents better outcomes. As keratoconus patients are not good candidates for PLK, a hypothesis of the model assumed that these patients would have received PK even if PLK was implemented. More precisely, a proportion of patients with this diagnosis were assumed to undergo PK when the cost-utility of PLK was being evaluated, according to the proportion of patients with keratoconus that were included in the corneal graft wait list at Maisonneuve-Rosemont Hospital from 2000 to 2007.

Transition from a health state of the model to the absorbing state (death) was extracted from Canadian complete life tables for 2000–2002, according to age and sex of the model population (35). All transition probabilities are presented in Table 1 and rates of postoperative complications are presented in Table 2.

## Costs

Costs included in the model, relevant to a Canadian healthcare system perspective, comprised those associated with surgery, patient follow up and post-surgical complications. A detailed description of health expenditures associated with all health states of the model is presented in Table 3.

Specifically, costs associated with corneal transplantation included those related to ophthalmologist and anaesthesiologist fees, medications, and those incurred in hospital, using reimbursement data from the *Regie de l'assurance maladie du Quebec* (RAMQ) database. Healthcare expenditures associated with corneal transplantation did not differ between keratoplasty techniques (PK and PLK), except for surgical instruments specific to PLK (Moria surgical instruments). Medication use was determined by expert opinion, according to directions for use of pharmacological agents commonly used in Canadian medical practice.

Health expenditures associated with patient follow-up were obtained from the 2008 RAMQ manual for specialist physicians, assuming that physician visits took place twice a year preoperatively, six times a year the first postoperative year, twice a year the second postoperative year, once a year during the third to fifth year and once every two years thereafter. The proportions of follow-ups performed in public clinics, private cabinets and hospitals were extracted from a previous Canadian analysis based on RAMQ data (32) . Physician visits were distinguished by type: regular or control. Regular visits were spaced least four months apart, whereas

control visits took place between two regular visits. Patient follow-up associated with PK was identical to patient follow-up associated with PLK.

Costs related to postoperative complications included those associated with supplemental physician visits, medications and medical interventions. Management of post-surgical complications except for glaucoma (immunological graft rejection, microbial keratitis, endophthalmitis, and disc dislocation) was described by expert opinion and total health expenditures were estimated using RAMQ reimbursement data. Annual costs related to treatment of glaucoma, excluding transient elevation of intraocular pressure, were estimated using data from the RAMQ drug program database for the period from July 2006 to June 2007. As mentioned previously, costs related to postoperative complications were integrated into the model when patients first entered the *surviving graft with or without complications* health state. According to expert opinion, approximately 25% of patients experiencing immunological graft rejection will receive cyclosporine for the rest of their lives. For these patients, lifelong costs associated with cyclosporine were taken into account. Costs related to postoperative glaucoma were also estimated over time, as this post-surgical complication implies long-term management in terms of pharmacotherapy and patient follow-up.

### **Utility**

Because most ophthalmic disorders are known to affect the patient's health-related quality of life and utility, QALYs were used to assess the global impact of both techniques (PK and PLK). Utility, varying from 1.0 (perfect health) to 0.0

(death), was estimated using the EuroQol (EQ-5D) questionnaire. This validated questionnaire was administered to a sample of 15 patients who received PK or PLK at Maisonneuve-Rosemont Hospital (QC). Average utility was calculated preoperatively and up to 2 years after surgery. Mean preoperative utility was used to estimate the utility associated with the *waiting for transplantation* health state. Patient utility during the first and second postoperative years was used to determine utility related to the *surviving graft* state. Given that utility data on irreversible graft failure and non-eligibility for the graft were not available, utility associated with these health states was assumed to be similar to that associated with the *waiting for transplantation* state. In parallel, the impact of immunological graft rejection on patient utility was also considered, because this postoperative complication is associated with long-term medication use and anxiety related to the high risk of developing irreversible graft failure. Utilities for each Markov state are presented in Table 4.

### **Cost-utility**

Once total costs and QALYs were estimated for PK and PLK, incremental cost per QALY gained (ICUR) was calculated using the following equation:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C(PLK) - C(PK)}{E(PLK) - E(PK)}$$

where  $\Delta C$  is the difference between costs associated with PLK ( $C_{PLK}$ ) and costs associated with PK ( $C_{PK}$ ), and  $\Delta E$  is the difference between the number of QALYs associated with PLK ( $E_{PLK}$ ) and the number of QALYs associated with PK ( $E_{PK}$ ).



Costs and QALYs estimated beyond the first year were actualized using a 5% discount rate, as recommended by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) {Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS), 2006 184 /id}.

### **Sensitivity analyses**

Sensitivity analyses were performed to confirm the robustness of the base-case results using Crystal Ball software (v. 11.1). Variations in key parameters and assumptions were carried out in a deterministic sensitivity analysis and a probabilistic sensitivity analysis.

In the deterministic analysis, the impact of input uncertainty was assessed by varying each key parameter individually between upper and lower bounds. Variables such as corneal transplantation-related costs, utility, discount rates and post-PK survival were submitted to univariate analyses. Variations in assumptions concerning the impact of PLK on graft accessibility, the proportion of patients with keratoconus in a heterogeneous cohort of patients waiting for a corneal transplantation and the number of corneal cuts performed by one Moria surgical instrument were also assessed in a deterministic sensitivity analysis.

Parameter and assumption uncertainty were also evaluated using a probabilistic sensitivity analysis. Simultaneous variations in all model inputs were performed using Monte Carlo simulations. A total of 10,000 simulations were run,

according to the probability distributions assigned. Results of Monte Carlo simulations were presented as an acceptability curve.

## **RESULTS**

### **Base-case results**

Over a lifetime horizon, PLK was shown to be less costly (CAD\$397,664 / 100 patients) compared to PK (CAD\$444,707/ 100 patients). Difference in total costs resulted mainly from the better clinical outcomes associated with PLK, because irreversible graft failures and postoperative complications, both less frequent with this surgical technique, are related to higher healthcare expenditures. Furthermore, PLK had a significant impact on patient utility over a lifetime period, providing more QALYs (1,150 QALYs / 100 patients) than PK (1,108 QALYs / 100 patients). The gain in QALYs associated with PLK resulted from reduced waiting time for transplantation and a lower incidence of irreversible graft failure and postoperative complications, all related to low utility.

As presented in Table 5, PLK proved to be less costly and more effective, making it a dominant strategy for patients with corneal endothelial dysfunction. From a Canadian healthcare system perspective, this surgical procedure is a cost-saving alternative associated with better graft accessibility, postoperative clinical outcomes and patient utility.

## **Sensitivity analyses**

Deterministic and probabilistic sensitivity analyses confirmed the robustness of the base-case results. Compared to PK, PLK remained a dominant alternative when key parameters and assumptions were submitted to univariate analyses (Table 6). As demonstrated by the cost-utility acceptability curve (Figure 1), the probability of a dominant relationship of PLK over PK was greater than 95%.

## **DISCUSSION**

According to the results of this economic analysis, PLK represents a preferred strategy for the treatment of corneal endothelial diseases. Compared to standard PK, PLK proved to be a dominant alternative, because it provided more QALYs (+42 QALYs / 100 patients) and entailed fewer costs (CAD\$ -47,042 / 100 patients). From a Canadian healthcare system perspective, implementation of this surgical technique would be advantageous, because it is a cost saving strategy associated with better postoperative clinical outcomes and patient utility. Moreover, because many authors report higher complication rates in the beginning of their learning curve, the dominant relationship of PLK should be accentuated as surgeons gain experience (27;37). In addition to its beneficial impact on costs and patient utility, PLK could also improve accessibility to corneal graft for patients with endotheliopathies, because it is associated with fewer exclusion criteria for eye donation, which improves its advantages over PK.

The present study was the first economic analysis to assess the cost-utility of PLK in the treatment of corneal endothelial diseases. To date, no economic evaluation of PLK has been reported in the literature. However, a few economic analyses of standard PK have been conducted. A German study by Hirneiss et al. first reported in 2006 the costs and utility associated with PK in patients with poor binocular visual acuity (38). In that study, costs and patient utility related to PK in one eye were evaluated over a 10-year timeframe. Clinical data on patient visual acuity were obtained from a retrospective analysis of 60 patients with a mean age of 46 years. Compared to the present study, which used the results of multiple clinical trials to estimate global rates of postoperative graft survival and complications, rates of graft failure or rejection were extracted from only one large longitudinal study (N=3992), and other postoperative complications were not taken into account (6). All patients were assumed to survive during the entire study period, as their mean age was < 50 years, which is a younger patient cohort than in the present study. Costs included in the German analysis comprised those associated with surgery, ophthalmic medications, ophthalmic medical evaluations, contact lenses and disinfection solutions. Utility was obtained by converting patient's best-corrected binocular visual acuity into patient utility using Brown and Sharma's conversion chart (10;12;39). Compared to the preoperative period, incremental costs and QALYs associated with the post-PK period were estimated at €7,210 (CAD\$11,385) and 0,755 QALYs, respectively. ICUR related to PK was approximated at €9551 / QALY (CAD\$15,081 / QALY), which represents a cost-effective strategy, according to the authors.

More recently, an economic analysis by Roe and al. assessed, over a lifetime period, the cost-utility of PK for patients with severe keratoconus (40). Visual acuity data were extracted from a retrospective multicentre study that included a total of 123 patients with keratoconus who underwent PK. Their study population was more homogeneous than that in the present cost-utility analysis on PLK, which included patients with multiple preoperative diagnoses. Postoperative complication rates, including graft failure, graft rejection, increased intraocular pressure, astigmatism, suture abscess and cataract formation, were obtained from published clinical studies. Mean preoperative and postoperative best corrected visual acuities were used to estimate patient utility using Brown and Sharma's conversion chart. Costs included in their analysis were very similar to those included in the present study. ICUR related to PK for patients with keratoconus, compared to no treatment, was estimated at US\$1,106 / QALY (CAD\$1,367 / QALY). More specifically, the incremental costs and QALYs associated with this surgical procedure, when performed in one eye only, were estimated at US\$5,934 (CAD\$7,337) and 5.36 QALYs, respectively.

The two above-mentioned studies differ in certain respects from the present cost-utility analysis of PLK. First, Brown and Sharma's conversion chart was not used to estimate patient utility associated with the different health states of the model. There are several ways to measure patient utility. In ophthalmology, patient visual acuity in the better-seeing eye can be strongly correlated with utility, as demonstrated by Brown (11). Converting patient visual acuity in the better-seeing eye into utility using the time trade-off method has been previously validated. However, the EQ-5D questionnaire was used in the present study to estimate patient

utility. This commonly used 3-level, 5-dimension questionnaire is a highly standardized instrument featuring rapidity and simplicity of use, and is therefore the instrument of choice for measuring patient utility according to CADTH guidelines {Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS), 2006 184 /id}.

Second, the present analysis did not consider postoperative astigmatism, contrary to the study by Roe and al. Many authors have suggested that PLK is associated with lower rates of postoperative astigmatism compared to PK (28;29). Because astigmatism is known to affect visual acuity and consequently patient utility, its inclusion in the present analysis would have accentuated the established dominant relationship. Considering astigmatism, which is less frequent with PLK, would have reduced post-PK-related utility and increased the total costs of clinical management of this complication.

Thirdly, the costs and utilities found in the present study diverge slightly from those found in previous studies. These small differences may be explained by differences in patient populations and in healthcare settings between countries, which greatly affect total health care expenses. In the present study, PLK was compared to another corneal transplantation technique (PK), whereas in the studies by Hirneiss and al. and Roe and al., PK was compared to no surgery. Because the incremental gain in QALYs is necessarily higher when a treatment is compared to no treatment, the different comparators explain the higher gain in QALYs between the two studies. When comparing gain in QALYs associated with PLK (+ 0.42 QALY) to those associated with other eye surgeries such as cataract extraction (+ 0.920-1.250 QALYs), the results of the present study are consistent with other published results,

considering that PLK was not compared to no surgery, but instead to another effective corneal transplantation technique (PK) (41-43).

The present study contains several strengths. First, the extensive sensitivity analyses confirmed the robustness of the base-case results. Moreover, the dynamic around accessibility to corneal graft was considered, which allowed a better understanding of the real impact of PLK in Canadian medical practice. In addition, the assumption that patients with keratoconus would receive a PK, even though PLK was available, better reflected clinical practices. Since patients with keratoconus are associated with better postoperative outcomes and are not eligible for PLK, their inclusion in the PLK group would have greatly limited the comparability of the two study groups. Furthermore, the effectiveness assessment of surgical techniques using patient utility instead of a clinical parameter is particularly relevant, given the substantial impact of poor visual acuity on patient quality of life and utility. Nevertheless, this study has some limitations. Utility was estimated on a small sample of patients (N=15), although only slight inter-individual variability was observed. Moreover, costs associated with patient loss of productivity were not included in the analysis, and consequently, the impact of PLK from a Canadian societal perspective was not assessed. In addition, this analysis did not include other preoperative diagnoses, ineligible for PLK, such as corneal scars, infective keratitis or chemical burns. However, because these preoperative diagnoses are seldom observed in an overall cohort, the impact of their non-inclusion was considered minimal. Finally, long-term data on PLK were not available at the time of the analysis, which limited the estimation over time of postoperative-related outcomes.

In conclusion, PLK is a preferred alternative for the treatment of corneal endothelial diseases from both a clinical and an economic standpoint. Emerging technologies surrounding PLK, such as laser-assisted DSEAK and PLK using a tissue-engineered cornea, are promising strategies that may be associated with even better cost-utility ratios. Economic evaluations of these forthcoming alternatives are needed to establish the real impact of their implementation in Canadian medical practice.



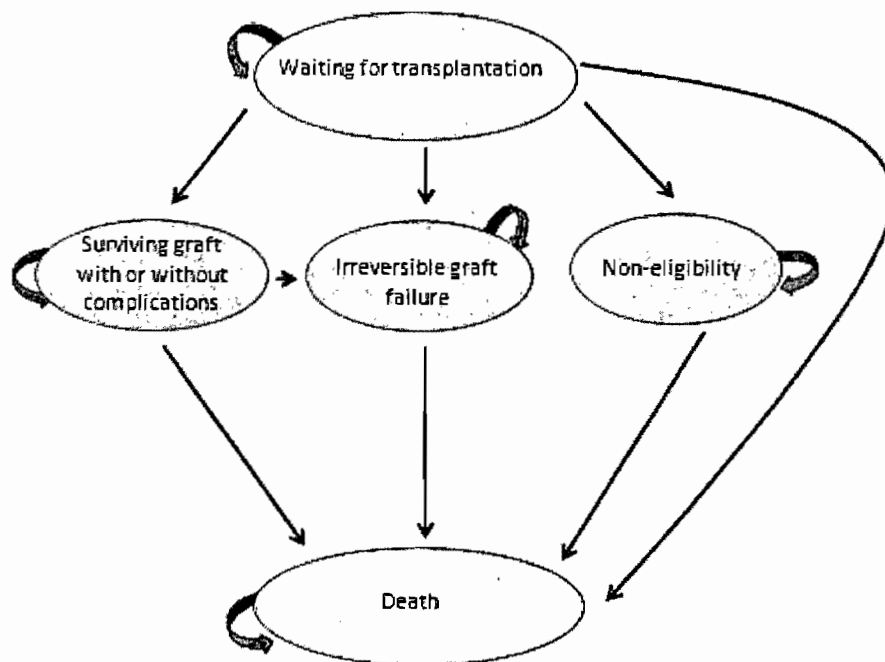
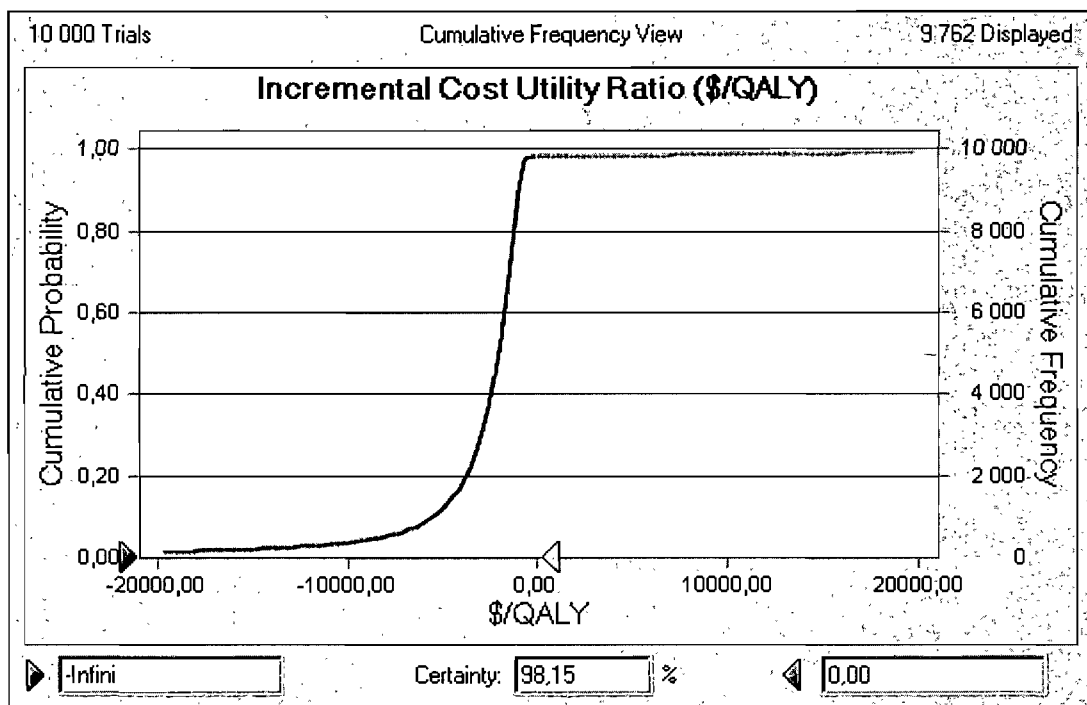
**Figure 1.** Markov model structure

Figure 2. Results of the probabilistic sensitivity analyses (acceptability curve)



**Table 1a.** Base case transition probabilities relative to postoperative time (PK)

	1	5	10	15	20	25
Waiting for corneal transplantation → Waiting for corneal transplantation	0.532	0.574	-	-	-	-
Waiting for corneal transplantation → Surviving graft with or without complication	0.410	0.115	-	-	-	-
Waiting for corneal transplantation → Irreversible graft failure	0.035	0.010	-	-	-	-
Waiting for corneal transplantation → Non-eligibility	0.014	0.288	-	-	-	-
Waiting for corneal transplantation → Death	0.009	0.014	-	-	-	-
Surviving graft with or without complication → Surviving graft with or without complication	-	0.964	0.968	0.957	0.935	0.893
Surviving graft with or without complication → Irreversible graft failure	-	0.022	0.011	0.007	0.005	0.004
Surviving graft with or without complication → Death	-	0.014	0.022	0.036	0.060	0.103
Irreversible graft failure → Irreversible graft failure	-	0.986	0.978	0.964	0.940	0.897
Irreversible graft failure → Death	-	0.014	0.022	0.036	0.060	0.103
Non-eligibility → Non-eligibility	-	0.986	0.978	0.964	0.940	0.897
Non-eligibility → Death	-	0.014	0.022	0.036	0.060	0.103
Death → Death	-	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

**Table 1b.** Base case transition probabilities relative to postoperative time (PLK)

	1	5	10	15	20	25
Waiting for corneal transplantation → Waiting for corneal transplantation	0.398	0.536	-	-	-	-
Waiting for corneal transplantation → Surviving graft with or without complication	0.570	0.158	-	-	-	-
Waiting for corneal transplantation → Irreversible graft failure	0.009	0.004	-	-	-	-
Waiting for corneal transplantation → Non-eligibility	0.014	0.288	-	-	-	-
Waiting for corneal transplantation → Death	0.009	0.014	-	-	-	-
Surviving graft with or without complication → Surviving graft with or without complication	-	0.964	0.967	0.957	0.935	0.893
Surviving graft with or without complication → Irreversible graft failure	-	0.023	0.011	0.007	0.005	0.004
Surviving graft with or without complication → Death	-	0.014	0.022	0.036	0.060	0.103
Irreversible graft failure → Irreversible graft failure	-	0.986	0.978	0.964	0.940	0.897
Irreversible graft failure → Death	-	0.014	0.022	0.036	0.060	0.103
Non-eligibility → Non-eligibility	-	0.986	0.978	0.964	0.940	0.897
Non-eligibility → Death	-	0.014	0.022	0.036	0.060	0.103
Death → Death	-	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Table 2. Base case probabilities associated to postoperative complications

	<b>PK</b>	<b>PLK</b>
Graft rejection	0.157	0.081
Glaucoma	0.147	0.020
Bacterial keratitis	0.067	0.002
Endophthalmitis	0.006	0.0002
Disc dislocation	0.000	0.071

**Table 3.** Base-case costs for Markov model (costs / patient)

Parameter	Base-case costs (CAD\$ 2007)	References
<b>Costs associated with corneal transplantation</b>		
Hospital costs	1,942	(44)
Ophthalmologist fees	550	(45)
Anaesthesiologist fees	115	(45)
Maintenance medication		
Ophthalmic antibiotics (pms-erythromycine, Oph. Ointment, 3.5g)	24	(46)
Corticosteroids (ratio-prednisolone 1%, Oph. suspension)	248	(46)
Moria surgical instruments	48,750	(47)
<b>Costs associated with patient follow up</b>		
Preoperative years	68	(45)
1st postoperative year	161	(45)
2nd postoperative year	68	(45)
3rd-5th postoperative years	34	(45)
> 5th postoperative year	17	(45)
<b>Costs associated with postoperative complications</b>		
Immunological graft rejection		
Corticosteroids (ratio-prednisolone 1%, Oph. suspension)	125	(46)
Corticosteroids (Maxidex, Oph. ointment, 3.5g)	33	(46)
Cyclosporine, masgstral, drops	420	(48)
Additional physician visits	78	(45)
Glaucoma		
Annual medication costs	281	(49)
Additional physician visits (3rd–5th postoperative years)	103	(45)
Additional physician visits (>5th postoperative year)	51	(45)
Microbial keratitis		
Ophthalmic antibiotics (ofloxacin 0.3%, Oph. solution)	19	(46)
Additional physician visits	58	(45)

**Table 3.** (continued)

Parameter	Base-case costs (CAD\$ 2007)	References
<b>Costs associated with postoperative complications (continued)</b>		
Endophthalmitis		
Vitrectomy	280	(45)
Tobramicine + Cephazoline	8	(46)
Ophthalmic antibiotics (Ciprofloxacin chlorhydrate, Co, 500 mg )	25	(46)
Additional physician visits	118	(45)
Corneal disc dislocation		
Secondary closing of the operative wound	260	(45)

**Table 4.** Base-case utility according to health state of the Markov model

Markov state	Utility
Waiting for transplantation	0.720
Surviving graft with or without complications (1st postoperative year)	0.907
Surviving graft with or without complications (subsequent years)	0.920
Immunological graft rejection	0.720
Irreversible graft failure	0.720
Non-eligibility	0.720
Death	0

**Table 5.** Incremental cost-utility ratio of PLK compared to PK (per 100 patients)

Surgical corneal graft technique	Costs (CAD\$)	$\Delta$ Costs	QALYs	$\Delta$ QALYs	ICUR
PK	444,707		1108	-	-
PLK	397,664	-47,043	1150	42	-1,121 Dominant



**Table 6.** Results of deterministic sensitivity analyses on key parameters of the Markov model

	<b>Key parameter or assumption [interval tested]</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>
<b>Costs associated with corneal transplantation</b>			
Hospital costs	1942 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Ophthalmologist fees	550 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Anaesthesiologist fees	115 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Maintenance medication (total costs)	272 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Moria surgical instruments	48,750 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
<b>Costs associated with patient follow up</b>			
Preoperative years	68 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
1st postoperative year	161 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
2nd postoperative year	68 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
3rd–5th postoperative year	34 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
> 5th postoperative year	17 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant

Table 6. (continued)

	Key parameter or assumption [interval tested]	Lower	Upper
<b>Costs associated with postoperative complications</b>			
<b>Immunological graft rejection</b>			
Corticosteroids (ratio-prednisolone 1%, Oph. suspension)	125 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Corticosteroids (Maxidex, Oph. ointment, 3.5g)	33 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Cyclosporine, marginal, drops	420 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Additional physician visits	78 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
<b>Glaucoma</b>			
Annual medication costs	281[-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Additional physician visits (3rd–5th postoperative year)	103 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Additional visits to physicians (>5th postoperative year)	51 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
<b>Microbial keratitis</b>			
Ophthalmic antibiotics (ofloxacin 0.3%, Oph. solution)	19 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Additional physician visits	58 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant

Table 6. (continued)

	Key parameter or assumption [interval tested]	Lower	Upper
<b>Costs associated with postoperative complications</b>			
<b>Endophthalmitis</b>			
Vitrectomy	280 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Tobramicine + Cephazoline	8 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Ophthalmic antibiotics (Ciprofloxacin chlorhydrate, Co, 500 mg )	25 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Additional physician visits	118 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
<b>Corneal disc dislocation</b>			
Secondary closing of the operative wound	260 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
<b>Utility values</b>			
Waiting for transplantation	0,72 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Surviving graft with or without complications (1st postoperative year)	0,907 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Surviving graft with or without complications (subsequent years)	0,920 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Immunological graft rejection	0,720 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Irreversible graft failure	0,720 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant
Non-eligibility	0,720 [-25%;+25%]	Dominant	Dominant

**Table 6.** (continued)

	<b>Key parameter or assumption [interval tested]</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>
Discount rate	0,05 [0;0,03]	Dominant	Dominant
% of patients with keratoconus	0,0934 [0;32]	Dominant	Dominant
Impact of PLK on graft accessibility	1,3 [1;1,5]	Dominant	Dominant
Number of corneal cuts performed by one Moria surgical instrument	500 [250;750]	Dominant	Dominant

## REFERENCES

- (1) Eye Bank Association of America. About Us: Frequently Asked questions. Available from: URL: <http://www.restoresight.org/aboutus/faqs.htm#3>  
Consulted: November 8 2007
- (2) Fishman JA, Greenwald MA, Kuehnert MJ. Enhancing transplant safety: a new era in the microbiologic evaluation of organ donors? *Am J Transplant* 2007 Dec;7(12):2652-4.
- (3) Organisation Mondiale de la Santé. Human organ and tissue transplantation. Available from: URL: [http://www.who.int/ethics/topics/human\\_transplant/en/](http://www.who.int/ethics/topics/human_transplant/en/)  
Consulted: November 8 2007
- (4) McCready W. The occasional eye removal for corneal transplantation. *Can J Rural Med* 2008;13(4):189-93.
- (5) Eye Bank Association of America. 2007 Eye Banking Statistical report. Available from: URL: <https://www.eyebankassociation.org/eweb/docs/members/2007StatisticalReport.pdf>  
Consulted: November 8 2007
- (6) Thompson RW, Jr., Price MO, Bowers PJ, Price FW, Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110(7):1396-402.
- (7) Cao KY, Dorrepaal SJ, Seamone C, Slomovic AR. Demographics of corneal transplantation in Canada in 2004. *Can J Ophthalmol* 2006;41(6):688-92.
- (8) Rasouli M, Caraiscos VB, Slomovic AR. Efficacy of Routine Notification and Request on reducing corneal transplantation wait times in Canada. *Can J Ophthalmol* 2009 Feb;44(1):31-5.
- (9) Boisjoly H, Gresset J, Charest M, Fontaine N, Brunette I, LeFrancois M, et al. The VF-14 index of visual function in recipients of a corneal graft: a 2-year follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2002;134(2):166-71.
- (10) Brown GC. Vision and quality-of-life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999;97:473-511.
- (11) Brown GC. Vision and quality-of-life. *Trans Am ophthalmol soc* 1999;97:473-511. *Am J Ophthalmol* 2000;129(6):833.
- (12) Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B, Brown H. Quality of life associated with unilateral and bilateral good vision. *Ophthalmology* 2001;108(4):643-7.
- (13) Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B. Quality of life associated with visual loss: a time tradeoff utility analysis comparison with medical health states. *Ophthalmology* 2003 Jun;110(6):1076-81.

- (14) Goins KM. Surgical alternatives to penetrating keratoplasty II: endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol* 2008 Jun;28(3):233-46.
- (15) Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS. Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1999 Mar;127(3):340-1.
- (16) Melles GR, Lander F, van Dooren BT, Pels E, Beekhuis WH. Preliminary clinical results of posterior lamellar keratoplasty through a sclerocorneal pocket incision. *Ophthalmology* 2000 Oct;107(10):1850-6.
- (17) Tan DT, Mehta JS. Future directions in lamellar corneal transplantation. *Cornea* 2007 Oct;26(9 Suppl 1):S21-S28.
- (18) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea* 2001 Apr;20(3):239-43.
- (19) Terry MA, Ousley PJ. Replacing the endothelium without corneal surface incisions or sutures: the first United States clinical series using the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Ophthalmology* 2003 Apr;110(4):755-64.
- (20) Terry MA, Ousley PJ. Rapid visual rehabilitation after endothelial transplants with deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Cornea* 2004 Mar;23(2):143-53.
- (21) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology* 2005 Sep;112(9):1541-8.
- (22) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty: early complications and their management. *Cornea* 2006 Jan;25(1):37-43.
- (23) Terry MA. Endothelial keratoplasty: clinical outcomes in the two years following deep lamellar endothelial keratoplasty (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:530-63.
- (24) Terry MA, Wall JM, Hoar KL, Ousley PJ. A prospective study of endothelial cell loss during the 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2007 Apr;114(4):631-9.
- (25) Ousley PJ, Terry MA. Stability of vision, topography, and endothelial cell density from 1 year to 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty surgery. *Ophthalmology* 2005 Jan;112(1):50-7.
- (26) Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004 Apr;23(3):286-8.

- (27) Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg* 2006 Mar;32(3):411-8.
- (28) Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of Posterior Lamellar Keratoplasty Techniques to Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* 2008 Apr 26.
- (29) Heidemann DG, Dunn SP, Chow CY. Comparison of deep lamellar endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea* 2008 Feb;27(2):161-7.
- (30) Allan BD, Terry MA, Price FW, Jr., Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26(9):1039-42.
- (31) Armour RL, Ousley PJ, Wall J, Hoar K, Stoeger C, Terry MA. Endothelial keratoplasty using donor tissue not suitable for full-thickness penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007 Jun;26(5):515-9.
- (32) Roussy JP, Aubin MJ, Brunette I, Lachaine J. Cost of corneal transplantation for the Quebec health care system. *Can J Ophthalmol* 2009 Feb;44(1):36-41.
- (33) Ghosheh FR, Cremona F, Ayres BD, Hammersmith KM, Cohen EJ, Raber IM, et al. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 2001-2005. *Eye Contact Lens* 2008 Jul;34(4):211-4.
- (34) Beauchemin C, Brunette I, Lachaine J. Graft survival associated with penetrating keratoplasty and posterior lamellar keratoplasty. To be determined 2009.
- (35) Statistics Canada. Complete life table, Canada, 2000 to 2002. Available from: URL: <http://www.statcan.gc.ca/pub/84-537-x/4064441-eng.htm> Consulted: february 7 2008
- (36) Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS). Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada. 2006.
- (37) O'Brien PD, Lake DB, Saw VP, Rostron CK, Dart JK, Allan BD. Endothelial keratoplasty: case selection in the learning curve. *Cornea* 2008 Dec;27(10):1114-8.
- (38) Hirneiss C, Neubauer AS, Niedermeier A, Messmer EM, Ulbig M, Kampik A. Cost utility for penetrating keratoplasty in patients with poor binocular vision. *Ophthalmology* 2006;113(12):2176-80.
- (39) Brown MM, Brown GC, Sharma S, Garrett S. Evidence-based medicine, utilities, and quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10(3):221-6.

- (40) Roe RH, Lass JH, Brown GC, Brown MM. The value-based medicine comparative effectiveness and cost-effectiveness of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2008 Oct;27(9):1001-7.
- (41) Brown MM, Brown GC, Brown HC, Irwin B, Brown KS. The comparative effectiveness and cost-effectiveness of vitreoretinal interventions. *Curr Opin Ophthalmol* 2008 May;19(3):202-7.
- (42) Busbee BG, Brown MM, Brown GC, Sharma S. Incremental cost-effectiveness of initial cataract surgery. *Ophthalmology* 2002 Mar;109(3):606-12.
- (43) Busbee BG, Brown MM, Brown GC, Sharma S. Cost-utility analysis of cataract surgery in the second eye. *Ophthalmology* 2003 Dec;110(12):2310-7.
- (44) Système comptable MAGIC du CHUM. Coûts hospitaliers de la greffe cornéenne. 2008.  
Ref Type: Personal Communication
- (45) Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. 2008.
- (46) Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. 2008.
- (47) i med Pharma Inc. 2006.  
Ref Type: Personal Communication
- (48) Pharmacie Jean-Guy Morin. Cyclosporine (magistrale). 2008.  
Ref Type: Personal Communication
- (49) Régie de l'assurance maladie du Québec. Drug program database (July 2006-June 2007). 2009.



## Chapitre 4: Discussion

---

Près de 2500 greffes cornéennes sont effectuées chaque année au Canada, ce qui représente le type de transplantation le plus fréquemment réalisé (4;8). Depuis les dernières décennies, l'avancement des connaissances en ophtalmologie, le développement de nouveaux produits pharmaceutiques ainsi que le perfectionnement des techniques chirurgicales ont fait en sorte que la greffe cornéenne est devenue l'une des transplantations présentant les meilleurs taux de succès. La TC-T demeure toutefois associée à des problèmes d'accessibilité à la greffe et à la survenue de complications postopératoires, limitant ainsi une pratique médicale optimale. Plus récemment, la TC-LP, une procédure chirurgicale prometteuse dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales, a été développée afin de répondre aux limites de la TC-T. En raison des résultats cliniques récemment publiés, cette technique chirurgicale émergente pourrait éventuellement remplacer la TC-T dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales telles que la dystrophie de Fuchs et la kératopathie bulleuse du pseudophaque.

Ce projet de recherche a permis, dans un premier temps, de faire une revue des connaissances actuelles sur les techniques de TC-T et TC-LP. Par ailleurs, ce projet a permis de confirmer l'apport bénéfique de la TC-LP au niveau clinique et d'évaluer pour la première fois son impact économique.

#### 4.1 Impact clinique de la TC-LP

Les résultats de l'étude présentée dans la section 3.1 suggèrent que la TC-LP constitue une alternative avantageuse par rapport à la TC-T dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales puisqu'elle est associée à de meilleurs taux de survie du greffon de même qu'à des taux de complications postopératoires plus faibles.

Dans cette étude, une revue exhaustive de la littérature a permis d'identifier un nombre considérable d'études reliées à la TC-T et aux techniques de TC-LP (DLEK, DSEK, DSAEK). Pour la première fois, les taux de survie du greffon associés à la TC-T et la TC-LP à différents temps postopératoires ont été estimés à partir d'un modèle prédictif établi en fonction de l'équation décrivant le mieux les résultats des différents essais cliniques recensés. L'incidence des principales complications postopératoires a également été estimée à partir des nombreuses études recensées.

Cette étude présente plusieurs avantages. Tout d'abord, la validité externe de cette étude a été optimisée en basant l'estimation des taux de survie du greffon et de l'incidence des complications postopératoires sur un large échantillon de patients, obtenu à partir des résultats de plusieurs essais cliniques provenant de différents groupes de recherche. De cette façon, les résultats postopératoires réellement observés en pratique médicale ont pu être illustrés de façon plus réaliste, considérant que les résultats associés à la TC-T et la TC-LP peuvent varier en fonction de l'expertise d'un groupe de recherche ou même des procédures chirurgicales complémentaires utilisées. D'autre part, l'estimation des taux de survie

du greffon associés à la TC-T (tous diagnostics), TC-T (kératocône) et TC-LP s'est avérée fortement corrélée avec les résultats des études cliniques, tel que démontré par les valeurs élevées des coefficients de détermination. De plus, le calcul des moyennes cumulatives, effectué tant pour estimer la survie du greffon que l'incidence des complications postopératoires, a permis de considérer le poids relatif à chaque étude recensée.

Cependant, cette étude présente certaines limites. Premièrement, bien que l'estimation des les résultats post-TC-T et post-TC-LP par la compilation de plusieurs études publiées constitue un avantage en soit, la comparabilité des résultats retrouvés dans chacune de ces études demeure limitée. En effet, les caractéristiques des études recensées, telles que le lieu de réalisation de l'étude et la sélection de patients, pouvaient différer d'une étude à l'autre. Étant donné que les systèmes de soins varient considérablement en fonction des pays, des différences en ce qui a trait aux suivis pré/postopératoires, aux procédures intraopératoires et à l'accès aux services médicaux et pharmaceutiques ont pu affecter la comparabilité des résultats obtenus dans les différentes études recensées. De plus, la sélection des patients, particulièrement en termes de diagnostics préopératoires, pouvait légèrement varier d'une étude à l'autre. Puisque chaque indication à la greffe est associée à un pronostic différent, la proportion des indications thérapeutiques dans une cohorte globale a pour effet d'influencer de façon significative les taux de survie du greffon et de complications postopératoires. Tel que démontré dans une étude réalisée par Thompson et al., les greffes effectuées pour traiter le kératocône sont associées aux taux de survie du greffon les plus élevés (97% et 92%; 5 et 10 ans postopératoires respectivement), suivis de celles pour la dystrophie de Fuchs (97% et 90%; 5 et 10 ans postopératoires respectivement) (9). Cette même étude a

démontré que les taux de survie du greffon associés à une première greffe étaient significativement plus élevés (90% et 82%; 5 et 10 ans postopératoires respectivement) que ceux associés aux greffes (53% et 41%; 5 et 10 ans postopératoires respectivement). Bref, les différentes proportions de diagnostics préopératoires retrouvées dans les études recensées ont pour effet de limiter leur comparabilité. Cependant, cette limite a principalement affecté l'estimation des taux de survie et de complications post-TC-T (tous diagnostics), considérant que l'analyse des autres groupes à l'étude, TC-T (kératocône) et TC-LP, portait sur des sous-groupes de patients spécifiques.

Dans cette étude, une méta-analyse n'a pas pu être effectuée afin d'estimer les taux de survie du greffon et l'incidence des complications postopératoires, ce qui constitue une limite de l'analyse. Peu d'études se qualifiaient pour une méta-analyse vu la grande disparité entre les études recensées. D'une part, la sélection des patients en termes de diagnostics préopératoires variait grandement d'une étude à l'autre, et d'autre part, les résultats des études recensées n'étaient pas rapportés de façon uniforme. Par ailleurs, la qualité des études recensées était très variable; plusieurs étant des séries de cas. Ainsi, il a été jugé préférable d'effectuer une revue exhaustive de la littérature, sans toutefois effectuer une méta-analyse.

Par ailleurs, selon une étude récemment publiée, les principales indications thérapeutiques ayant mené à une greffe cornéenne entre 2001 et 2005 sont les kératopathies bulleuse du pseudophaque (28%), les greffes (22%), le kératocône (16%) et la dystrophie de Fuchs (11%) (14). Seulement quelques études ont rapporté des résultats post-TC-LP pour les patients nécessitant une greffe, et conséquemment, une différence dans les populations composant les groupes TC-T

(tous diagnostics) et TC-LP a pu être introduite à l'égard de ce diagnostic préopératoire.

Dans l'étude présentée à la section 3.1, la plupart des études recensées, associées à la TC-LP, ont rapporté des taux de survie du greffon et de complications postopératoires pour des patients atteints de dystrophie de Fuchs, de kératopathies bulleuse du pseudophaque et de kératopathies bulleuse du l'aphaque. Étant donné que la TC-LP a été développée pour traiter les maladies cornéennes endothéliales, il aurait été préférable de comparer les taux de survie du greffon et de complications postopératoires associés à la TC-LP avec ceux associés à la TC-T pour les patients atteints de maladies cornéennes endothéliales. Par contre, une analyse complémentaire a démontré que les résultats post-TC-T spécifiques à ce sous-groupe de patients n'étaient pas fréquemment rapportés dans la littérature et qu'ils variaient significativement d'une étude à l'autre. Malgré cette limite, une comparaison des résultats post-TC-LP et post-TC-T (tous diagnostics) a été effectuée. En tenant compte des principales indications menant à la greffe cornéenne, énumérées ci-dessus, une attention particulière a été prêtée pour les patients atteints de kératocône puisqu'ils ne sont pas éligibles à la TC-LP. De façon générale, les patients atteints de kératocône sont associés à d'excellents taux de survie du greffon de même qu'à de faibles taux d'incidence de complications postopératoires. Ainsi, la comparaison des résultats post-TC-LP et post-TC-T (tous diagnostics), dont la population était comprenait des patients atteints de kératocône, a été considérée comme une approche conservatrice. En effet, l'exclusion des patients atteints de kératocône du groupe TC-T aurait uniquement contribué à augmenter l'écart entre les résultats postopératoires associés aux deux procédures chirurgicales.

Par ailleurs, le manque de données sur la survie du greffon post-TC-LP à long terme constitue une autre limite de l'étude. Tel que suggéré par la présente étude, la TC-LP est associée à de meilleurs taux de survie du greffon à court terme comparativement à la TC-T (tous diagnostics). Les taux élevés de survie du greffon post-TC-LP pourraient s'expliquer, entre autres, par la faible incidence de rejet immunologique du greffon, tel qu'observé dans la présente analyse. Cette complication, qui survient généralement au cours des deux premières années postopératoires, représente la principale cause d'échec de la greffe (70;102;142). Par contre, la manipulation du tissu cornéen effectuée lors d'une TC-LP pourrait entraîner une perte de cellules endothéliales, et par conséquent affecter la survie du greffon à long terme. Afin d'estimer adéquatement la survie du greffon post-TC-LP à long terme, les taux d'échec de la greffe associés à la TC-T ont été utilisés, et ce en excluant les patients ayant reçu une TC-T pour traiter un kératocône puisqu'ils ne sont pas éligibles à la TC-LP. Cependant, afin de fournir une meilleure estimation de la survie post-TC-LP à long terme, les patients atteints de diagnostics préopératoires tels que les kératites, les brûlures chimiques et les cicatrices cornéennes auraient dû être exclus de la même façon que ceux atteints de kératocône, étant donné qu'ils ne sont pas éligibles à la TC-LP. Toutefois, l'impact de la non-inclusion de ces diagnostics préopératoires dans l'analyse comparative a été considéré minimal puisqu'ils sont peu fréquemment observés dans une cohorte totale.

Bref, malgré les limites énumérées ci-dessus, les résultats de cette analyse montrent que la TC-LP constitue une alternative avantageuse par rapport à la TC-T puisqu'elle est associée à de meilleurs taux de survie du greffon et à une incidence plus faible de complications postopératoires.

## 4.2 Impact économique de la TC-LP

L'analyse coût-utilité présentée à la section 3.2 a démontré que la TC-LP représente une alternative de choix dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales. Selon les résultats de cette analyse, cette procédure chirurgicale s'est avérée moins coûteuse (-47 043\$CAN / 100 patients) et plus efficace comparativement à la TC-T, générant un plus grand nombre de QALYs (+42 QALYs / 100 patients). Par conséquent, la TC-LP constitue une stratégie dominante dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales. Par ailleurs, cette étude a non seulement permis de démontrer le rapport coût-utilité avantageux de la TC-LP, mais également d'illustrer son impact bénéfique sur l'accessibilité à la greffe puisqu'elle est caractérisée par un nombre réduit de critères d'exclusion pour les dons de cornées.

L'étude présentée à la section 3.2 représente la première analyse évaluant le rapport coût-utilité de la TC-LP dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales. Bien que deux évaluations économiques portant sur la TC-T aient été répertoriées (137;141), aucune évaluation économique portant sur la TC-LP n'a été rapportée dans la littérature jusqu'à présent. Certains aspects des deux évaluations économiques visant à évaluer la relation coût-utilité de la TC-T, réalisées par Hirneiss et al. et Roe et al., diffèrent de la présente analyse.

Tout d'abord, contrairement aux deux évaluations économiques sur la TC-T, l'utilité associée à chaque état de santé du modèle à l'étude n'a pas été estimée à partir de la table de conversion proposée par Brown CG. Il existe différentes

méthodes pour mesurer l'utilité des patients. En ophtalmologie, il a été démontré que l'acuité visuelle est fortement corrélée aux valeurs d'utilité. En effet, les travaux effectués par Brown CG et Sharma S ont permis d'observer la relation entre une diminution de l'utilité, estimée par la méthode d'arbitrage temporel, et une diminution de l'acuité visuelle du meilleur œil après correction (138;140;143;144). À partir de cette relation, Brown CG a établi une table de conversion permettant d'associer une valeur d'utilité pour chaque valeur d'acuité visuelle (138). Bien que cette méthode ait été validée antérieurement, il est possible que la conversion des valeurs d'acuité visuelles en valeurs d'utilité ajoute un degré supérieur d'incertitude. Dans la présente étude, le questionnaire EQ-5D a été utilisé afin de mesurer l'utilité associée aux différents états de santé du modèle. Contrairement à la table de conversion proposée par Brown et Sharma, ce questionnaire permet de mesurer l'utilité des patients de façon plus directe, c'est-à-dire sans la nécessité de convertir l'acuité visuelle en utilité. L'utilisation du questionnaire EQ-5D a été jugée tout à fait appropriée puisque cet instrument de mesure, hautement standardisé, est caractérisé par sa rapidité et sa simplicité d'utilisation. Par ailleurs, ce questionnaire est considéré comme l'un des instruments de mesure de l'utilité à privilégier selon l'ACMTS (135), renforçant ainsi le choix de cette méthode pour estimer l'utilité des patients inclus dans le modèle à l'étude.

D'autre part, l'astigmatisme postopératoire n'a pas été considéré dans la présente analyse, contrairement à l'étude réalisée par Roe et al. Tel que démontré dans plusieurs essais cliniques, la TC-LP induit peu d'astigmatisme postopératoire, ce qui constitue l'un de ses avantages par rapport à la TC-T. Étant donné que l'astigmatisme a pour effet de diminuer l'acuité visuelle et par conséquent l'utilité, les patients ayant reçu une TC-LP devraient être associés à des valeurs d'utilité plus



élevées que ceux ayant reçu une TC-T. Par ailleurs, les patients ayant reçu une TC-LP devraient être associés à de plus faibles coûts postopératoires par rapport aux patients ayant reçu une TC-T puisque l'astigmatisme engendre des coûts liés au suivi médical et à la correction par lentilles. Dans le modèle à l'étude, la différence favorable entre la TC-LP et la TC-T en ce qui a trait aux niveaux d'astigmatisme n'a pas été prise en compte, ce qui représente une limite de l'étude. Par contre, l'inclusion de ce paramètre clinique dans l'analyse économique aurait uniquement contribué à accentuer la relation de dominance entre la TC-LP et la TC-T, sans toutefois changer le résultat final de l'étude. Par conséquent, la non-inclusion de l'astigmatisme dans l'analyse a été considérée comme une approche conservatrice.

Par ailleurs, les coûts et les QALYs incrémentaux retrouvés dans les études réalisées par Hirneiss et al. et Roe et al., diffèrent légèrement de ceux obtenus dans la présente analyse. En effet, Hirneiss et al. a démontré que, comparativement à l'absence de traitement, les coûts et les QALYs incrémentaux associés à la TC-T pour une période de 10 ans postopératoires étaient de 7 210€ (11 482 \$CAN)<sup>3</sup> et de 0,755 QALY (137). En parallèle, Roe et al., qui a évalué la relation coût-utilité de la TC-T dans le traitement du kératocône pour une période s'échelonnant sur la vie entière des patients, a déterminé que les coûts et les QALYs incrémentaux associés à la TC-T, en comparaison avec l'absence de traitement, étaient de 5 934 US\$ (7 324 \$CAN)<sup>4</sup> et de 5,36 QALYs (141). Dans la présente étude, la TC-LP s'est avérée moins coûteuse (-470 \$CAN) et plus efficace (+0,42 QALYs) par rapport à la TC-T. Il est donc aisé de constater que les résultats de ces trois évaluations économiques sur les différentes techniques de greffe cornéenne varient entre eux.

---

<sup>3</sup> Utilisation du taux de conversion en vigueur le 20 avril 2009 (1,5925) selon la Banque du Canada

<sup>4</sup> Utilisation du taux de conversion en vigueur le 20 avril 2009 (1,2343) selon la Banque du Canada

Ces différences pourraient entre autres s'expliquer par les choix méthodologiques spécifiques à chaque étude (ex. horizon temporel, traitement comparateur) et par les différents pays de réalisation de l'étude. En effet, puisque les systèmes de soins varient en fonction des pays, les coûts totaux de soins de santé engendrés par la transplantation cornéenne peuvent différer considérablement d'une étude à l'autre. De plus, dans la présente étude, la TC-LP a été comparée à une autre technique de transplantation cornéenne efficace (TC-T), alors que dans les études réalisées par Hirneiss et al. et Roe et al., la TC-T a été comparée à l'absence de traitement. Étant donné que le gain de QALY incrémental est nécessairement plus élevé lorsqu'un traitement est comparé à l'absence de traitement, le choix du traitement comparateur peut expliquer les gains de QALYs élevés retrouvés dans ces deux dernières études. En comparant le gain de QALYs associé à la TC-LP (+0,42) avec celui associé aux autres chirurgies de l'œil telles que la chirurgie des cataractes (+0,920-1,250 QALYs), les présents résultats s'harmonisent avec les résultats des autres études publiées, d'autant plus que la TC-LP n'a pas été comparée à l'absence de traitement, mais plutôt à une autre technique chirurgicale efficace (145-147).

La présente étude comporte plusieurs avantages. Premièrement, la robustesse du résultat final de l'analyse principale a été confirmée à partir des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. L'impact de la variabilité des paramètres à l'étude sur le résultat final s'est avéré minime puisque la TC-LP constituait une alternative dominante dans tous les scénarios des analyses déterministes de même que dans 98,15% des simulations de Monte Carlo. De plus, l'horizon temporel de l'étude, couvrant la vie entière des patients, a permis de capter tous les coûts et les gains de QALYs associés à la TC-LP et à la TC-T, menant ainsi

à une évaluation plus réaliste de ces deux techniques de transplantation cornéenne. Par ailleurs, la dynamique entourant l'accessibilité à la greffe cornéenne a été considérée, ce qui a permis de mieux illustrer l'impact réel de la TC-LP dans la pratique médicale canadienne. De surcroît, l'analyse distincte des patients atteints de kératocône, considérant qu'ils recevraient une TC-T même si la TC-LP était implantée, a permis de mieux refléter la pratique courante. En effet, puisque ces patients sont associés à d'excellents résultats postopératoires et qu'ils ne sont pas éligibles à la TC-LP, leur inclusion dans le groupe TC-LP aurait grandement limité la comparabilité des deux groupes à l'étude. Finalement, l'utilisation de l'utilité plutôt qu'un paramètre clinique pour évaluer l'efficacité des deux interventions constitue un avantage important, considérant que l'impact d'une faible acuité visuelle sur la qualité de vie et l'utilité des patients est significatif.

Cette étude possède toutefois certaines limites. Tout d'abord, l'utilité a été estimée sur un petit échantillon de patients (N=15). Bien que peu de variabilité interindividuelle ait été observée, l'estimation de l'utilité sur un plus grand nombre de patients aurait été préférable. Par ailleurs, les coûts associés à la perte de productivité n'ont pas été inclus dans l'analyse. Par conséquent, l'impact économique de la TC-LP selon la perspective sociétale n'a pu être évalué. Finalement, les limites de l'analyse sur l'impact clinique de la TC-LP, telles que présentées ci-dessus, sont également des limites de la présente évaluation économique puisque certaines probabilités de transition du modèle économique ont été tirées de l'analyse clinique.

Bref, les résultats de cette évaluation économique ont démontré que la TC-LP constitue une alternative dominante dans le traitement des maladies cornéennes

endothéliales puisqu'elle est associée à de plus faibles coûts de même qu'à un gain de QALYs plus élevé comparativement à la TC-T. L'utilisation de cette nouvelle technique chirurgicale en pratique médicale s'avère donc fortement avantageuse d'un point de vue économique.

#### **4.3 Conclusion générale**

En conclusion, ce projet de recherche a permis de démontrer que la TC-LP constitue une alternative de choix dans le traitement des maladies cornéennes endothéliales, et ce, tant au niveau clinique qu'économique. Le raffinement et l'évolution des techniques de TC-LP (DLEK, DSEK et DSAEK) au cours de la dernière décennie ont permis d'améliorer les résultats postopératoires. Depuis les dernières années, les efforts se sont concentrés sur le développement de nouvelles techniques de transplantation cornéenne lamellaire postérieure telles que la TC-LP assistée par laser femto-seconde et la TC-LP utilisant des greffons issus de la régénération endothéliale. Ces techniques émergentes, toujours au stade de la recherche, permettraient de faciliter l'accès à la greffe cornéenne pour les patients souffrant de dysfonctions endothéliales tout en fournissant de meilleurs résultats postopératoires. L'évaluation de l'impact clinique et économique des nouvelles techniques de transplantation cornéenne demeurera toutefois essentielle à la prise de décision portant sur leur implantation dans le système de santé canadien.

## Bibliographie

---

- (1) Organisation Mondiale de la Santé. Prévention de la cécité et des déficiences visuelles. Available from: URL: <http://www.who.int/blindness/fr/> Consulté le: 1er novembre 2007
- (2) George AJ, Larkin DF. Corneal transplantation: the forgotten graft. *Am J Transplant* 2004;4(5):678-85.
- (3) Dorrepaal SJ, Cao KY, Slomovic AR. Indications for penetrating keratoplasty in a tertiary referral centre in Canada, 1996-2004. *Can J Ophthalmol* 2007;42(2):244-50.
- (4) Eye Bank Association of America. About Us: Frequently Asked questions. Available from: URL: <http://www.restoresight.org/aboutus/faqs.htm#3> Consulté le: 8 novembre 2007
- (5) Fishman JA, Greenwald MA, Kuehnert MJ. Enhancing transplant safety: a new era in the microbiologic evaluation of organ donors? *Am J Transplant* 2007 Dec;7(12):2652-4.
- (6) Organisation Mondiale de la Santé. Human organ and tissue transplantation. Available from: URL: [http://www.who.int/ethics/topics/human\\_transplant/en/](http://www.who.int/ethics/topics/human_transplant/en/) Consulté le: 8 novembre 2007
- (7) Eye Bank Association. General information: frequently asked question. Available from: URL: <http://www.restoresight.org/general/faqs.htm#5> Consulté le: 12 novembre 2007
- (8) McCready W. The occasional eye removal for corneal transplantation. *Can J Rural Med* 2008;13(4):189-93.
- (9) Thompson RW, Jr., Price MO, Bowers PJ, Price FW, Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110(7):1396-402.
- (10) Ghosheh FR, Cremona FA, Rapuano CJ, Cohen EJ, Ayres BD, Hammersmith KM, et al. Trends in penetrating keratoplasty in the United States 1980-2005. *Int Ophthalmol* 2007.
- (11) Maeno A, Naor J, Lee HM, Hunter WS, Rootman DS. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea* 2000;19(1):7-11.
- (12) Eye Bank Association. Press Release: EBAA Releases 2005 Statistical Report on Eye Banking. Available from: URL: [http://www.restoresight.org/newsroom/press\\_releases.htm](http://www.restoresight.org/newsroom/press_releases.htm) Consulté le: 6 décembre 2007
- (13) National Health Service (. Blood and Transplant : Transplant activity in the UK. Available from: URL: <http://www.uktransplant.org.uk>

- (14) Ghosheh FR, Cremona F, Ayres BD, Hammersmith KM, Cohen EJ, Raber IM, et al. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 2001-2005. *Eye Contact Lens* 2008 Jul;34(4):211-4.
- (15) Darlington JK, Adrean SD, Schwab IR. Trends of penetrating keratoplasty in the United States from 1980 to 2004. *Ophthalmology* 2006;113(12):2171-5.
- (16) Eye Bank of Canada Ontario Division. About us: objectives. Available from: URL: <http://www.eyebank.utoronto.ca/sections/content/about/index.html>  
Consulté le: 15 janvier 2008
- (17) Eye Bank of Canada Ontario Division. About us: History. Available from: URL: <http://www.eyebank.utoronto.ca/sections/content/about/index.html>  
Consulté le: 15 janvier 2008
- (18) Cao KY, Dorrepaal SJ, Seamone C, Slomovic AR. Demographics of corneal transplantation in Canada in 2004. *Can J Ophthalmol* 2006;41(6):688-92.
- (19) Institut Canadien d'Information sur la Santé. Nombre de donneurs d'organes, Canada, 1994-2003. Available from: URL: [http://www.cihi.ca/cihiweb/fr/media\\_14apr2004\\_fig1\\_f.html](http://www.cihi.ca/cihiweb/fr/media_14apr2004_fig1_f.html) Consulté le: 15 janvier 2008
- (20) Cahane M. Artificial cornea and the future of eye banking. *Cell Tissue Bank* 2000;1(4):319-20.
- (21) Institut Canadien d'Information sur la Santé. Nombre de patients en attente de transplantation à la fin de l'année, Canada, 1994-2003. Available from: URL: [http://www.cihi.ca/cihiweb/fr/media\\_14apr2004\\_fig3\\_f.html](http://www.cihi.ca/cihiweb/fr/media_14apr2004_fig3_f.html) Consulté le: 15 janvier 2008
- (22) Sugar A, Sugar J. Techniques in penetrating keratoplasty: a quarter century of development. *Cornea* 2000;19(5):603-10.
- (23) Borderie V. Les greffes en ophtalmologie. Elsevier ed. 2004.91 111
- (24) Bertelmann E, Reinhard T, Pleyer U. [Current practice of immune prophylaxis and therapy in perforating keratoplasty. A survey of members of the Cornea Section of the German Ophthalmological Society]. *Ophthalmologie* 2003;100(12):1031-5.
- (25) Price MO, Price FW, Jr. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% for prevention of cornea transplant rejection episodes. *Ophthalmology* 2006;113(10):1785-90.
- (26) Beckingsale P, Mavrikakis I, Al-Yousuf N, Mavrikakis E, Daya SM. Penetrating keratoplasty: outcomes from a corneal unit compared to national data. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):728-31.
- (27) Bishop VL, Robinson LP, Wechsler AW, Billson FA. Corneal graft survival: a retrospective Australian study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1986 May;14(2):133-8.

- (28) Fasolo A, Frigo AC, Bohm E, Genisi C, Rama P, Spadea L, et al. The CORTES study: corneal transplant indications and graft survival in an Italian cohort of patients. *Cornea* 2006;25(5):507-15.
- (29) Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998 Oct;105(10):1855-65.
- (30) Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2001 Jun;79(3):251-5.
- (31) Muraine M, Sanchez C, Watt L, Retout A, Brasseur G. Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003 Jul;241(7):571-6.
- (32) Price FW, Jr., Whitson WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort. *Arch Ophthalmol* 1993 Jun;111(6):799-805.
- (33) Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye* 2008 Oct 24.
- (34) Tan DT, Janardhanan P, Zhou H, Chan YH, Htoon HM, Ang LP, et al. Penetrating Keratoplasty in Asian Eyes The Singapore Corneal Transplant Study. *Ophthalmology* 2007.
- (35) Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA, Armitage WJ. Conclusions of the corneal transplant follow up study. *Collaborating Surgeons. Br J Ophthalmol* 1997;81(8):631-6.
- (36) Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. How successful is corneal transplantation? A report from the Australian Corneal Graft Register. *Eye* 1995;9 ( Pt 2):219-27.
- (37) Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(3):779-82.
- (38) Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea* 2001;20(6):560-9.
- (39) Claesson M, Armitage WJ, Fagerholm P, Stenevi U. Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):174-80.
- (40) Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S, Ya-Ping J, Slomovic AR, Rootman DS. Comparison of Three Different Techniques of Corneal Transplantation for Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008 Aug 22.
- (41) Ehlers N, Olsen T. Long term results of corneal grafting in keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983 Oct;61(5):918-26.

- (42) Epstein RJ, Seedor JA, Dreizen NG, Stulting RD, Waring GO, III, Wilson LA, et al. Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis and keratoconus. Allograft rejection and survival. *Ophthalmology* 1987 Aug;94(8):935-44.
- (43) Funnell CL, Ball J, Noble BA. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye* 2006 May;20(5):527-32.
- (44) Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye* 1990;4 ( Pt 5):673-88.
- (45) Lim L, Pesudovs K, Coster DJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success. *Ophthalmology* 2000 Jun;107(6):1125-31.
- (46) Paglen PG, Fine M, Abbott RL, Webster RG, Jr. The prognosis for keratoplasty in keratoconus. *Ophthalmology* 1982 Jun;89(6):651-4.
- (47) Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology* 2006;113(9):1633-8.
- (48) Price FW, Jr., Whitson WE, Marks RG. Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1991 Mar;98(3):322-8.
- (49) Sharif KW, Casey TA. Penetrating keratoplasty for keratoconus: complications and long-term success. *Br J Ophthalmol* 1991 Mar;75(3):142-6.
- (50) Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2004 Sep;111(9):1676-82.
- (51) Zadok D, Schwarts S, Marcovich A, Barkana Y, Morad Y, Eting E, et al. Penetrating keratoplasty for keratoconus: long-term results. *Cornea* 2005 Nov;24(8):959-61.
- (52) Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):311-9.
- (53) Dandona L, Naduvilath TJ, Janarthanan M, Ragu K, Rao GN. Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India. *Br J Ophthalmol* 1997;81(9):726-31.
- (54) Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA. Corneal graft survival and visual outcome. A multicenter Study. *Corneal Transplant Follow-up Study Collaborators*. *Ophthalmology* 1994 Jan;101(1):120-7.
- (55) Price FW, Jr., Whitson WE, Marks RG. Progression of visual acuity after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1991;98(8):1177-85.



- (56) Organisation Mondiale de la Santé. Gouvernance de l'OMS. Available from: URL: <http://www.who.int/about/governance/fr/> Consulté le: 27 février 2008
- (57) Leplège AE. Le questionnaire MOS SF-36. Estem ed. France: 2001.14
- (58) Boisjoly H, Gresset J, Charest M, Fontaine N, Brunette I, LeFrancois M, et al. The VF-14 index of visual function in recipients of a corneal graft: a 2-year follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2002;134(2):166-71.
- (59) Salame N, Pitard A, Queguiner F, Boissier F, Delbosc B. [Quality of life after corneal transplantation: a retrospective study]. *J Fr Ophtalmol* 2003;26(10):1016-22.
- (60) Mendes F, Schaumberg DA, Navon S, Steinert R, Sugar J, Holland EJ, et al. Assessment of visual function after corneal transplantation: the quality of life and psychometric assessment after corneal transplantation (Q-PACT) study. *Am J Ophthalmol* 2003;135(6):785-93.
- (61) Chan CM, Wong TY, Yeong SM, Lim TH, Tan DT. Penetrating keratoplasty in the Singapore National Eye Centre and donor cornea acquisition in the Singapore Eye Bank. *Ann Acad Med Singapore* 1997 Jul;26(4):395-400.
- (62) Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GO. Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(5):387-92.
- (63) Nishimura JK, Hodge DO, Bourne WM. Initial endothelial cell density and chronic endothelial cell loss rate in corneal transplants with late endothelial failure. *Ophthalmology* 1999;106(10):1962-5.
- (64) Sangwan VS, Ramamurthy B, Shah U, Garg P, Sridhar MS, Rao GN. Outcome of corneal transplant rejection: a 10-year study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33(6):623-7.
- (65) Sellami D, Abid S, Bouaouaja G, Ben Amor S, Kammoun B, Masmoudi M, et al. Epidemiology and risk factors for corneal graft rejection. *Transplant Proc* 2007;39(8):2609-11.
- (66) Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2005 Dec;140(6):1112-22.
- (67) Alldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol* 1981 Apr;99(4):599-604.
- (68) Hoffmann F, Pahlitzsch T. Predisposing factors in corneal graft rejection. *Cornea* 1989 Sep;8(3):215-9.
- (69) Inoue K, Amano S, Oshika T, Sawa M, Tsuru T. A 10-year review of penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44(2):139-45.

- (70) Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002;133(4):437-43.
- (71) Franca ET, Arcieri ES, Arcieri RS, Rocha FJ. A study of glaucoma after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2002;21(3):284-8.
- (72) Al-Mohaimed M, Al-Shahwan S, Al-Torbak A, Wagoner MD. Escalation of glaucoma therapy after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2007;114(12):2281-6.
- (73) Foulks GN. Glaucoma associated with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1987 Jul;94(7):871-4.
- (74) Goldberg DB, Schanzlin DJ, Brown SI. Incidence of increased intraocular pressure after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1981 Sep;92(3):372-7.
- (75) Kirkness CM, Ficker LA. Risk factors for the development of postkeratoplasty glaucoma. *Cornea* 1992 Sep;11(5):427-32.
- (76) Roussy JP, Aubin MJ, Brunette I, Lachaine J. Cost of corneal transplantation for the Quebec health care system. *Can J Ophthalmol* 2009 Feb;44(1):36-41.
- (77) Sekhar GC, Vyas P, Nagarajan R, Mandal AK, Gupta S. Post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 1993 Dec;41(4):181-4.
- (78) Sihota R, Sharma N, Panda A, Aggarwal HC, Singh R. Post-penetrating keratoplasty glaucoma: risk factors, management and visual outcome. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998 Nov;26(4):305-9.
- (79) Allouch C, Borderie V, Touzeau O, Scheer S, Nordmann JP, Laroche L. [Incidence and factors influencing glaucoma after penetrating keratoplasty]. *J Fr Ophtalmol* 2003 Jun;26(6):553-61.
- (80) Larousse médical. Kératite. Available from: URL: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/k%C3%A9ratite./14025> Consulté le: 9 février 2009
- (81) Akova YA, Onat M, Koc F, Nurozler A, Duman S. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999 Jun;30(6):449-55.
- (82) Al-Hazzaa SA, Tabbara KF. Bacterial keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1988 Nov;95(11):1504-8.
- (83) Christo CG, van RJ, Geerards AJ, Remeijer L, Beekhuis WH. Suture-related complications following keratoplasty: a 5-year retrospective study. *Cornea* 2001 Nov;20(8):816-9.
- (84) Huang SC, Wu SC, Wu WC, Hong HL. Microbial keratitis--a late complication of penetrating keratoplasty. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 May;94(3):315-7.

- (85) Tavakkoli H, Sugar J. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg* 1994 Jun;25(6):356-60.
- (86) Tseng SH, Ling KC. Late microbial keratitis after corneal transplantation. *Cornea* 1995 Nov;14(6):591-4.
- (87) Wagoner MD, Al-Swailem SA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Bacterial keratitis after penetrating keratoplasty: incidence, microbiological profile, graft survival, and visual outcome. *Ophthalmology* 2007 Jun;114(6):1073-9.
- (88) Vajpayee RB, Sharma N, Sinha R, Agarwal T, Singhvi A. Infectious keratitis following keratoplasty. *Surv Ophthalmol* 2007 Jan;52(1):1-12.
- (89) Ghosh S, Jhanji V, Lamoureux E, Taylor HR, Vajpayee RB. Acyclovir therapy in prevention of recurrent herpetic keratitis following penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008 Feb;145(2):198-202.
- (90) Keyhani K, Seedor JA, Shah MK, Terraciano AJ, Ritterband DC. The incidence of fungal keratitis and endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Cornea* 2005 Apr;24(3):288-91.
- (91) Aiello LP, Javitt JC, Canner JK. National outcomes of penetrating keratoplasty. Risks of endophthalmitis and retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1993 Apr;111(4):509-13.
- (92) Antonios SR, Cameron JA, Badr IA, Habash NR, Cotter JB. Contamination of donor cornea: postpenetrating keratoplasty endophthalmitis. *Cornea* 1991 May;10(3):217-20.
- (93) Cameron JA, Antonios SR, Cotter JB, Habash NR. Endophthalmitis from contaminated donor corneas following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1991 Jan;109(1):54-9.
- (94) Kattan HM, Flynn HW, Jr., Pflugfelder SC, Robertson C, Forster RK. Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991 Feb;98(2):227-38.
- (95) Kloess PM, Stulting RD, Waring GO, III, Wilson LA. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1993 Mar 15;115(3):309-16.
- (96) Leveille AS, McMullan FD, Cavanagh HD. Endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1983 Jan;90(1):38-9.
- (97) Pardos GJ, Gallagher MA. Microbial contamination of donor eyes. A retrospective study. *Arch Ophthalmol* 1982 Oct;100(10):1611-3.
- (98) Wiffen SJ, Weston BC, Maguire LJ, Bourne WM. The value of routine donor corneal rim cultures in penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1997 Jun;115(6):719-24.
- (99) Krachmer JH MMeHE. *Cornea*. Philadelphia: 2005.pp.1527- 1539

- (100) Kim SJ, Wee WR, Lee JH, Kim MK. The effect of different suturing techniques on astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Korean Med Sci* 2008 Dec;23(6):1015-9.
- (101) Gross RH, Poulsen EJ, Davitt S, Schwab IR, Mannis MJ. Comparison of astigmatism after penetrating keratoplasty by experienced cornea surgeons and cornea fellows. *Am J Ophthalmol* 1997 May;123(5):636-43.
- (102) Allan BD, Terry MA, Price FW, Jr., Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26(9):1039-42.
- (103) Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998 Nov;17(6):618-26.
- (104) Melles GR, Lander F, van Dooren BT, Pels E, Beekhuis WH. Preliminary clinical results of posterior lamellar keratoplasty through a sclerocorneal pocket incision. *Ophthalmology* 2000 Oct;107(10):1850-6.
- (105) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea* 2001 Apr;20(3):239-43.
- (106) Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004 Apr;23(3):286-8.
- (107) Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006 Sep;25(8):886-9.
- (108) Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ, Jr., Meisler DM. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Cornea* 2007 Jul;26(6):670-4.
- (109) Armour RL, Ousley PJ, Wall J, Hoar K, Stoeger C, Terry MA. Endothelial keratoplasty using donor tissue not suitable for full-thickness penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007 Jun;26(5):515-9.
- (110) Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of Posterior Lamellar Keratoplasty Techniques to Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* 2008 Apr 26.
- (111) Chen ES, Terry MA, Shamie N, Hoar KL, Friend DJ. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty: six-month results in a prospective study of 100 eyes. *Cornea* 2008 Jun;27(5):514-20.
- (112) Heidemann DG, Dunn SP, Chow CY. Comparison of deep lamellar endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea* 2008 Feb;27(2):161-7.

- (113) Nieuwendaal CP, Lapid-Gortzak R, van dM, I, Melles GJ. Posterior lamellar keratoplasty using descemetorhexis and organ-cultured donor corneal tissue (Melles technique). *Cornea* 2006 Sep;25(8):933-6.
- (114) Ousley PJ, Terry MA. Stability of vision, topography, and endothelial cell density from 1 year to 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty surgery. *Ophthalmology* 2005 Jan;112(1):50-7.
- (115) Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg* 2006 Mar;32(3):411-8.
- (116) Terry MA. Endothelial keratoplasty: clinical outcomes in the two years following deep lamellar endothelial keratoplasty (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:530-63.
- (117) Terry MA, Shamie N, Chen ES, Hoar KL, Friend DJ. Endothelial keratoplasty a simplified technique to minimize graft dislocation, iatrogenic graft failure, and pupillary block. *Ophthalmology* 2008 Jul;115(7):1179-86.
- (118) Yepes N, Segev F, Hyams M, McAllum P, Slomovic AR, Rootman DS. Five-millimeter-incision deep lamellar endothelial keratoplasty: one-year results. *Cornea* 2007 Jun;26(5):530-3.
- (119) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty: early complications and their management. *Cornea* 2006 Jan;25(1):37-43.
- (120) Terry MA, Ousley PJ. Replacing the endothelium without corneal surface incisions or sutures: the first United States clinical series using the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Ophthalmology* 2003 Apr;110(4):755-64.
- (121) Terry MA, Ousley PJ. Rapid visual rehabilitation after endothelial transplants with deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Cornea* 2004 Mar;23(2):143-53.
- (122) Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg* 2005 Jul;21(4):339-45.
- (123) Fogla R, Padmanabhan P. Initial results of small incision deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Am J Ophthalmol* 2006 Feb;141(2):346-51.
- (124) Sarnicola V, Toro P. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty by using suture for donor insertion. *Cornea* 2008 Aug;27(7):825-9.
- (125) Hyams M, Segev F, Yepes N, Slomovic AR, Rootman DS. Early postoperative complications of deep lamellar endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007 Jul;26(6):650-3.

- (126) Terry MA, Chen ES, Shamie N, Hoar KL, Friend DJ. Endothelial cell loss after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in a large prospective series. *Ophthalmology* 2008 Mar;115(3):488-96.
- (127) Mearza AA, Qureshi MA, Rostron CK. Experience and 12-month results of descemet-stripping endothelial keratoplasty (DSEK) with a small-incision technique. *Cornea* 2007 Apr;26(3):279-83.
- (128) Van DB, Mulder PG, Nieuwendaal CP, Beekhuis WH, Melles GR. Endothelial cell density after posterior lamellar keratoplasty (Melles techniques): 3 years follow-up. *Am J Ophthalmol* 2004 Aug;138(2):211-7.
- (129) van Dooren BT, Mulder PG, Nieuwendaal CP, Beekhuis WH, Melles GR. Endothelial cell density after posterior lamellar keratoplasty: five- to seven-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007 Sep;144(3):471-3.
- (130) Terry MA, Wall JM, Hoar KL, Ousley PJ. A prospective study of endothelial cell loss during the 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2007 Apr;114(4):631-9.
- (131) Price MP, Jordan CM, Moore GB, Price FW, Jr. Graft Rejection Episodes after Descemet's Stripping with Endothelial Keratoplasty: Part Two: the Statistical Analysis of Probability and Risk Factors. *Br J Ophthalmol* 2008 Nov 19.
- (132) Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology* 2005 Sep;112(9):1541-8.
- (133) Tan DT, Mehta JS. Future directions in lamellar corneal transplantation. *Cornea* 2007 Oct;26(9 Suppl 1):S21-S28.
- (134) Goins KM. Surgical alternatives to penetrating keratoplasty II: endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol* 2008 Jun;28(3):233-46.
- (135) Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS). Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada. 2006.
- (136) Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13(4):322-38.
- (137) Hirneiss C, Neubauer AS, Niedermeier A, Messmer EM, Ulbig M, Kampik A. Cost utility for penetrating keratoplasty in patients with poor binocular vision. *Ophthalmology* 2006;113(12):2176-80.
- (138) Brown GC. Vision and quality-of-life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999;97:473-511.
- (139) Brown MM, Brown GC, Sharma S, Garrett S. Evidence-based medicine, utilities, and quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10(3):221-6.

- (140) Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B, Brown H. Quality of life associated with unilateral and bilateral good vision. *Ophthalmology* 2001;108(4):643-7.
- (141) Roe RH, Lass JH, Brown GC, Brown MM. The value-based medicine comparative effectiveness and cost-effectiveness of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2008 Oct;27(9):1001-7.
- (142) Naacke HG, Borderie VM, Bourcier T, Touzeau O, Moldovan M, Laroche L. Outcome of Corneal Transplantation Rejection. *Cornea* 2001 May;20(4):350-3.
- (143) Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B. Quality of life associated with visual loss: a time tradeoff utility analysis comparison with medical health states. *Ophthalmology* 2003 Jun;110(6):1076-81.
- (144) Brown MM, Brown GC, Sharma S, Smith AF, Landy J. A utility analysis correlation with visual acuity: methodologies and vision in the better and poorer eyes. *Int Ophthalmol* 2001;24(3):123-7.
- (145) Brown MM, Brown GC, Brown HC, Irwin B, Brown KS. The comparative effectiveness and cost-effectiveness of vitreoretinal interventions. *Curr Opin Ophthalmol* 2008 May;19(3):202-7.
- (146) Busbee BG, Brown MM, Brown GC, Sharma S. Incremental cost-effectiveness of initial cataract surgery. *Ophthalmology* 2002 Mar;109(3):606-12.
- (147) Busbee BG, Brown MM, Brown GC, Sharma S. Cost-utility analysis of cataract surgery in the second eye. *Ophthalmology* 2003 Dec;110(12):2310-7.

## Annexes

---



## Annexe - 1 : Questionnaire VF-14

Nom: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_ Heure: \_\_\_\_\_

Interviewer: \_\_\_\_\_

## Échelle de vision fonctionnelle (VF-14)

1. avez-vous de la difficulté, même avec des lunettes, à lire les petits caractères que l'on trouve, par exemple, sur les étiquettes de sacs à médicaments, dans l'annuaire du téléphone ou sur les emballages de produits alimentaires ?

\_\_\_ oui si oui, précisez le degré de difficulté

\_\_\_ non (0) \_\_\_ un peu (3)

\_\_\_ moyen (2)

\_\_\_ beaucoup (1)

\_\_\_ ne s'applique pas\* \_\_\_ je suis incapable de faire (0) cette activité parce que ma vision est insuffisante

2. avez-vous de la difficulté, même avec des lunettes, à lire le journal ou un livre ?

\_\_\_ oui si oui, précisez le degré de difficulté

\_\_\_ non (0) \_\_\_ un peu (3)

\_\_\_ moyen (2)

\_\_\_ beaucoup (1)

\_\_\_ ne s'applique pas\* \_\_\_ je suis incapable de faire (0) cette activité parce que ma vision est insuffisante

3. avez-vous de la difficulté, même avec des lunettes, à lire un livre imprimé en gros caractères, un journal imprimé en gros caractères ou les numéros sur un téléphone ?

\_\_\_ oui si oui, précisez le degré de difficulté

\_\_\_ non (0) \_\_\_ un peu (3)

\_\_\_ moyen (2)

\_\_\_ beaucoup (1)

\_\_\_ ne s'applique pas\* \_\_\_ je suis incapable de faire (0) cette activité parce que ma vision est insuffisante

4. avez-vous de la difficulté, même avec des lunettes, à reconnaître les gens quand ils sont près de vous ?

\_\_\_ oui si oui, précisez le degré de difficulté

\_\_\_ non (0) \_\_\_ un peu (3)

\_\_\_ moyen (2)

\_\_\_ beaucoup (1)

\_\_\_ ne s'applique pas\* \_\_\_ je suis incapable de faire (0) cette activité parce que ma vision est insuffisante

5. avez-vous de la difficulté, même avec des lunettes, à voir les seuils de porte, les escaliers ou les bordures de trottoir ?

\_\_\_ oui si oui, précisez le degré de difficulté

\_\_\_ non (0) \_\_\_ un peu (3)

\_\_\_ moyen (2)

\_\_\_ beaucoup (1)

\_\_\_ ne s'applique pas\* \_\_\_ je suis incapable de faire (0) cette activité parce que ma vision est insuffisante

\* une question "ne s'applique pas" lorsque le patient ne peut pas exécuter l'activité pour des raisons autres que sa vision. Par exemple, il ne peut qu'un patient ne fasse pas la cuisine parce qu'une autre personne s'en occupe.



11. Avez-vous de la difficulté, même avec des lunettes, à faire la cuisine ?
- |  |     |   |     |
|--|-----|---|-----|
| <input type="checkbox"/> oui               |     | si oui, précisez le degré de difficulté   |     |
| <input type="checkbox"/> non               | (4) | <input type="checkbox"/> un peu   | (3) |
|  |     | <input type="checkbox"/> moyen  | (2) |
|  |     | <input type="checkbox"/> beaucoup   | (1) |
| <input type="checkbox"/> ne s'applique pas |     | <input type="checkbox"/> je suis incapable de faire cette activité parce que ma vision est insuffisante | (0) |
12. Avez-vous de la difficulté, même avec des lunettes, à regarder la télévision ?
- |  |     |   |     |
|--|-----|---|-----|
| <input type="checkbox"/> oui               |     | si oui, précisez le degré de difficulté   |     |
| <input type="checkbox"/> non               | (4) | <input type="checkbox"/> un peu   | (3) |
|  |     | <input type="checkbox"/> moyen  | (2) |
|  |     | <input type="checkbox"/> beaucoup   | (1) |
| <input type="checkbox"/> ne s'applique pas |     | <input type="checkbox"/> je suis incapable de faire cette activité parce que ma vision est insuffisante | (0) |
13. conduisez-vous une voiture ?
- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> oui (passez à 14) | <input type="checkbox"/> non (passez à 13a) |
|--|---|
- 13a. Avez-vous déjà conduit une voiture ?
- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> oui (passez à 13b) | <input type="checkbox"/> non (arrêtez; les questions 14 et 15 ne s'appliquent pas) |
|---|--|
- 13b. Pourquoi avez-vous cessé de conduire ?
- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> vision        | (arrêtez; inscrivez à aux questions 14 et 15)         |
| <input type="checkbox"/> autre maladie | (arrêtez; les questions 14 et 15 ne s'appliquent pas) |
| <input type="checkbox"/> autre raison  | (arrêtez; les questions 14 et 15 ne s'appliquent pas) |
14. Avez-vous de la difficulté à conduire de jour à cause de votre vision ?
- |  |     |
|--|-----|
| <input type="checkbox"/> aucune difficulté                     | (4) |
| <input type="checkbox"/> légère                                | (3) |
| <input type="checkbox"/> moyenne                               | (2) |
| <input type="checkbox"/> grande                                | (1) |
| <input type="checkbox"/> ne peux pas ou ne conduit pas le jour | (0) |
| <input type="checkbox"/> ne s'applique pas                     |     |
15. Avez-vous du mal à conduire le soir ou la nuit à cause de votre vision ?
- |  |     |
|--|-----|
| <input type="checkbox"/> aucune difficulté                     | (4) |
| <input type="checkbox"/> légère                                | (3) |
| <input type="checkbox"/> moyenne                               | (2) |
| <input type="checkbox"/> grande                                | (1) |
| <input type="checkbox"/> ne peux pas ou ne conduit pas la nuit | (0) |
| <input type="checkbox"/> ne s'applique pas                     |     |

\* une question "ne s'applique pas" lorsque le patient ne peut pas exécuter l'activité pour des raisons autres que sa vision. Par exemple, il se peut qu'un patient ne fasse pas la cuisine parce qu'une autre personne s'en occupe.

## Annexe - 2 : Questionnaire de qualité de vie SF-36

### SF-36v2™ Health Survey Scoring Demonstration

This survey asks for your views about your health. This information will help you keep track of how you feel and how well you are able to do your usual activities.

Answer every question by selecting the answer as indicated. If you are unsure about how to answer a question, please give the best answer you can.

1. In general, would you say your health is:

Excellent	Very good	Good	Fair	Poor
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?

Much better now than one year ago	Somewhat better now than one year ago	About the same as one year ago	Somewhat worse now than one year ago	Much worse now than one year ago
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. The following questions are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

	Yes, limited a lot	Yes, limited a little	No, not limited at all
a Vigorous activities, such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b Moderate activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c Lifting or carrying groceries	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d Climbing several flights of stairs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e Climbing one flight of stairs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f Bending, kneeling, or stooping	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g Walking more than a mile	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h Walking several hundred yards	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i Walking one hundred yards	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j Bathing or dressing yourself	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
a Cut down on the amount of time you spent on work or other activities	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b Accomplished less than you would like					

- |   |  |                       |                       |                       |                       |                       |
|---|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| f | Have you felt downhearted and depressed? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| g | Did you feel worn out?                   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| h | Have you been happy?                     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| i | Did you feel tired?                      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

10. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting friends, relatives, etc.)?

- |                       |                       |                       |                         |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| All<br>of the time    | Most<br>of the time   | Some<br>of the time   | A little<br>of the time | None<br>of the time   |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/> |

11. How TRUE or FALSE is each of the following statements for you?

- |  | Definitely<br>true    | Mostly<br>true        | Don't<br>know         | Mostly<br>false       | Definitely<br>false   |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| A I seem to get sick a little easier than other people | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| B I am as healthy as anybody I know                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| C I expect my health to get worse                      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| D My health is excellent                               | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

*Thank you for completing these questions!*

**Annexe - 3 : Questionnaire EQ-5D**

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

**Mobilité**

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- Je suis obligé(e) de rester alité(e)

**Autonomie de la personne**

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

**Activités courantes** (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

**Douleurs/gêne**

- Je n'ai ni douleurs ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

**Anxiété/Dépression**

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)