

**Faculté de Médecine**

Année 2023

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 juin 2023

Par Maeva Dufour

**Traitement du rejet immunitaire aigu de la greffe de cornée :  
Facteurs pronostiques de survie du greffon. Étude rétrospective  
sur 40 patients.**

Née le 8 avril 1996 à Montpellier (34)

Thèse dirigée par Mr le Professeur Pierre-Yves ROBERT

Examineurs :

M. le Professeur Pierre-Yves ROBERT ..... Président

M. le Professeur Christophe CHIQUET ..... Juge

Mme le Docteur Virginie PASCAL ..... Juge

Mme le Docteur Diane BERNHEIM ..... Juge

M. le Docteur Maxime ROCHER ..... Membre invité







**Faculté de Médecine**

Année 2023

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 juin 2023

Par Maeva Dufour

**Traitement du rejet immunitaire aigu de la greffe de cornée :  
Facteurs pronostiques de survie du greffon. Étude rétrospective  
sur 40 patients.**

Thèse dirigée par M. le Professeur Pierre-Yves ROBERT

Examineurs :

M. le Professeur Pierre-Yves ROBERT..... Président  
M. le Professeur Christophe CHIQUET..... Juge  
Mme le Docteur Virginie PASCAL..... Juge  
Mme le Docteur Diane BERNHEIM..... Juge  
M. le Docteur Maxime ROCHER..... Membre Invité



**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE

<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE

<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE

<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------



**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>AVRAM</b> Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE
<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE

<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CAUDRON</b> Sébatien	RADIOLOGIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>CURUMTHAULEE</b> Faiz	OPHTALMOLOGIE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIODIAGNOSTIC
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE

<b>PIRAS</b> Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

<b>BOURGAIN</b> Clément
<b>HERAULT</b> Kévin
<b>RUDELLE</b> Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE



## Remerciements

---

**A notre Maitre et Président du jury**  
**Monsieur le Professeur Pierre-Yves ROBERT**  
**Professeur des Universités d'Ophtalmologie,**  
**Praticien des Hôpitaux de Limoges et Chef de service,**

Vous me faites l'honneur d'être à la fois mon directeur de thèse et le président de mon jury, et pour cela je vous en remercie.

Vous avez su instaurer au sein de votre service un environnement sain, qui permet à chacun de s'épanouir et de progresser dans la sérénité. Votre sens de l'écoute et votre bienveillance sont un exemple pour chacun d'entre nous et vous savez trouver les mots dans les moments de doutes.

J'espère par ce travail avoir été à la hauteur de vos exigences.

Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A nos Maitres et Juges**

**Monsieur le Professeur Christophe CHIQUET**  
**Professeur des Universités d'Ophtalmologie,**  
**Praticien des Hôpitaux de Grenoble et Chef de service,**

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et pour cela je vous en remercie.

Je tenais à vous exprimer ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de votre service pendant le temps d'un semestre. Ce fut une expérience extrêmement enrichissante et vous m'avez fait découvrir, à travers l'hôpital de jour, les joies de la prise en charge des uvéites.

Soyez assuré de mon profond respect.

**Madame le Docteur Virginie PASCAL**  
**Maitre de Conférence des Universités**  
**Praticien des Hôpitaux de Limoges**  
**Service d'Immunologie**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail dans un domaine aussi éloigné de ta pratique quotidienne. Ton accueil bienveillant m'a tout de suite mis à l'aise ce qui a permis d'échanger sereinement. J'espère avoir pu soulever un intérêt à travers ce travail et peut être ouvrir la porte à une future collaboration entre ton service et le service d'ophtalmologie dans le cadre de la prévention des rejets de greffe de cornée.

Sois assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

**Madame le Docteur Diane BERNHEIM**  
**Praticien des hôpitaux de Grenoble**  
**Service d'ophtalmologie**

Merci infiniment d'avoir accepté de juger ce travail. Je ne te remercierai jamais assez pour ton accueil au sein de ta consultation et au sein de ton bloc. Ton dynamisme et ton optimisme sont un exemple pour moi. J'ai tant appris à tes côtés, au-delà de ta capacité d'adaptation et ton sang-froid à toute épreuve, ce semestre fut sans aucun doute le plus bénéfique pour moi. J'espère pouvoir un jour assister de nouveau à une de tes chirurgies.

Sois assurée de mon profond respect et de ma plus grande gratitude.

**Monsieur le Docteur Maxime ROCHER**  
**Chef de Clinique des Hôpitaux de Limoges,**  
**Service d'ophtalmologie,**

Merci Maxime, d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail et de siéger dans ce jury. Merci pour ta patience, ta disponibilité et ton engagement sans faille. Tu es digne de confiance et chacun d'entre nous sait qu'il peut compter sur toi à tout moment. J'admire la façon dont tu gères mille choses à la fois sans te dépeindre de ton enthousiasme et ta bonne humeur. Le service d'ophtalmologie a une chance inouïe de te compter en son sein. J'espère pouvoir continuer à travailler et à apprendre à tes cotés. Je te souhaite le meilleur pour le futur avec Clémentine et Albert. Tu es sans aucun doute un modèle de réussite.

Sois assuré de ma profonde reconnaissance et de mon amitié.

## **A ma famille,**

A mes parents, merci d'avoir toujours cru en moi. Merci de m'avoir accompagnée tant de fois sur des entraînements et sur des matches. Je sais de qui je tiens mon esprit de compétition. Faisant face, ensemble, à tant d'étapes, vous êtes des exemples de force, de ténacité et de réussite. Vous m'avez toujours soutenue dans chaque étape de ma vie. J'espère que vous êtes fières de moi.

A Kevin, mon doudou. Presque 10 ans que tu partages ma vie. Depuis la P2 jusqu'à maintenant, tellement de partiels et d'épreuves passées ensemble. Ta persévérance et ton perfectionnisme sont un exemple pour tous. Tu es brillant, arrêtes d'en douter. Merci de me pousser sans cesse à sortir de ma zone de confort et à franchir le pas, car sans toi je n'aurais pas fait le quart de tout ça. Tu es ma moitié.

A mon frère, Mathieu, tant de différences nous séparent. Peu d'années entre nous mais l'adversité a toujours fait partie de notre relation. Je suis fière du chemin que tu as parcouru et j'espère que tu l'es aussi pour moi.

A ma petite sœur, Auriane, plus si petite que ça... Tu as su prendre ton indépendance et t'épanouir dans une voie qui nous était inconnue. J'espère que les années passant nous pourrions partager plus de choses ensemble.

Nous ne sommes pas très « famille », et la communication n'est pas notre fort. On ne se le dit quasiment jamais alors je profite de ces quelques lignes pour vous dire que je vous aime.

## **A mes amis,**

A toi, Léa. Mon binôme de l'internat. Un premier partage de chambre d'hôtel, une première soirée d'internat mémorable. Une découverte de phase socle ensemble, tronquée par le covid. Les deux seules chir à faire de la médecine ! A nos aller-retours en covoiturage pour Brive. A notre partage de chambre d'internat. A nos fous rires quotidiens. A toutes ces futures journées de blocs à Gueret, ces futures soirées d'été, ce mariage à venir et encore pleins d'autres aventures j'espère ! Tu vis à milles à l'heure et tu as trouvé en Ben ton exact reflet. Mon internat n'aurait pas été le même sans toi.

A toi, Dora. Merci d'avoir été là à Brive. A nos déhanchés endiablés, a nos musiques afro love. A nos parties de tennis, de futsal et de billard. A nos bières post gardes (et dieu merci les sushis). Ce semestre n'aurait clairement pas eu la même saveur sans toi. Je garde en mémoire énormément de photos et de vidéos qui me rappellent tant de bons moments. Et je ne doute pas de tous ceux qui sont à venir.

A toi Faiz. Merci d'être la personne que tu es, entière et volontaire, toujours prêt à aider, à partager tes connaissances, à former. Ton intelligence force l'admiration, tous les jours sans exception, tu ne cesseras jamais de m'étonner. Ton sens de l'humour déteint un peu trop sur nous ! El barristo de l'internat, tes cafés resteront pour toujours les meilleurs à mon gout (comme tes blagues).

A toi, Poupoul, le petit bordelais de Limoges city. Ton sens du style m'impressionnera toujours ! Toujours partant pour sortir, tu m'as forcée maintes fois à me sociabiliser ! Ton aide a été précieuse dans ce travail et pour cela je t'en remercie.

A toi, Théa. Merci de m'avoir prise sous ton aile dès mon arrivée dans le service. Il paraît qu'on se ressemble niveau caractère, ça explique sûrement pourquoi on se supporte si bien !

A toi, qui sauras te reconnaître ici. Si tu lis ces lignes c'est que tu as participé, de près ou de loin, à toute cette histoire. C'est que tu m'as permis, par ta présence, d'arriver à ce jour si important.

Alors Merci à toi, qui participes chaque jour à l'ambiance du service, qui n'hésites pas à aider son co interne quand l'occasion se présente, qui prends le relai au bloc sans broncher, qui fais les pres sans qu'on le demande, qui remplaces un collègue malade, qui parles de manga à l'internat (merci les propositions facebook).

Merci à toi, qui organises le service d'une main de maître. A toi, qui gères les IVT mieux que personne. A toi, avec qui j'ai partagé un peu de l'expérience Covid et qui n'as toujours pas réussi à me mettre au baquet.

Merci à toi, qui m'as permis de trouver quelques repères à Grenoble et qui as rendu ce semestre beaucoup plus simple. A toi, qui organises des sorties rando « pas trop dures » de 6h. A toi, qui tentes de me vendre un bivouac, sans succès.

Merci à toi, qui as égaillé mon semestre à Brive par ta présence et par ta bonne humeur sans faille. A nos parties de futsal, a notre bureau de l'internat, a notre dernière soirée champagne.

Merci à toi, qui m'as appris les premiers gestes de la chirurgie au cabinet, que ce soit en cataracte ou en paupières. A toi, qui m'a appris à me placer sous le microscope. A toi, qui m'as motivé à reprendre le tennis. A toi, qui m'as donné goût à la chirurgie du glaucome.

Merci à toi, qui participes aux entraînements de tennis et qui me challenges toujours plus. A toi, qui ne baisses pas les bras devant mon revers. A toi, qui gères le capitanat de l'équipe et qui organises les rencontres toujours dans la bonne humeur.

Merci à toi, pour tous ces bons moments au badminton, toutes ces rencontres d'interclubs, toutes ces discussions en minibus, tous ces matchs de doubles et de mixtes. La fine équipe, un exutoire, un bol d'air frais pendant ces années de révisions.

A tous ceux que j'ai pu croiser pendant 10 ans et que j'ai oublié ici, Merci.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ACAID	Anterior Chamber Associated Immune Deviation
ADN	Acide Desoxyribonucléique
$\alpha$ MSH	Alpha Hormone Melanotrope
BAV	Baisse d'acuité visuelle
CCTS	The Collaborative Corneal Transplantation Studies Group
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
DCE	Densité en cellules endothéliales
DCSL	Déficit en Cellules Souches Limbiques
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty
DSEAK	Descemet stripping endothelial automated keratoplasty
GAP jonctions	Jonctions communicantes
HLA	Human Leukocyte antigen
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
IL	Interleukine
KLAP	Kératoplastie lamellaire antérieure profonde
KT	Kératoplastie transfixiante
MEC	Matrice extra-cellulaire
MMF	Micophénolate Mofétil
MMP	Métalloprotéinases matrice
mTOR	Mammalian Target of rapamycin
OCT	Tomographie en cohérence optique
PEDF	Pigment Epithelium derived Factor
PRD	Précipités rétrodescémétiques
TGF $\beta$	Transforming Growth Factor beta
TNF $\alpha$	Tumor necrosis Factor alpha
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor

## Table des matières

---

Introduction.....	25
I. Généralités.....	26
I.1. Rappels anatomophysiologiques de la cornée.....	26
I.1.1. Anatomie.....	26
I.1.1.1. L'Épithélium et La Membrane basale.....	27
I.1.1.2. La couche de Bowman.....	28
I.1.1.3. Le Stroma.....	28
I.1.1.4. La Membrane de Descemet.....	29
I.1.1.5. L'Endothélium.....	30
I.1.1.6. Le Limbe.....	31
I.1.2. Innervation de la cornée.....	33
I.1.2.1. Anatomie de l'innervation cornéenne.....	33
I.1.2.2. Physiologie de l'innervation cornéenne.....	34
I.1.3. La cornée : un tissu privilégié.....	36
I.1.3.1. Privilège angiogénique.....	36
I.1.3.2. Privilège immunitaire.....	37
I.1.3.2.1. L'ACAID.....	37
I.1.3.2.2. L'humeur aqueuse.....	38
I.1.3.2.3. Le système Fas-FasLigand.....	39
I.2. Rappels sur la greffe de cornée.....	39
I.2.1. Historique de la greffe de cornée.....	40
I.2.1.1. Les débuts de la greffe de cornée.....	40
I.2.1.2. L'Ère moderne.....	41
I.2.2. Types de greffe de cornée.....	42
I.2.2.1. La Kératoplastie transfixiante.....	42
I.2.2.2. La Kératoplastie lamellaire antérieure profonde.....	44
I.2.2.3. Les Greffes endothéliales.....	45
I.2.3. Technique de prélèvement et de conservation des greffons.....	45
I.2.3.1. Aspect médico-légal.....	46
I.2.3.2. Technique de prélèvement.....	46
I.2.3.3. Technique de conservation.....	48
I.2.4. Activité de la greffe de cornée en France.....	49
I.3. Rappels sur le rejet de greffe.....	50
I.3.1. Types de rejet de greffe.....	51
I.3.1.1. Le rejet épithélial.....	51
I.3.1.2. Le rejet stromal.....	51
I.3.1.3. Le rejet endothélial.....	52
I.3.2. Prévention du rejet de greffe.....	53
I.3.2.1. Prise en charge des facteurs de risque.....	53
I.3.2.1.1. Les facteurs liés au receveur.....	53
I.3.2.1.2. Les facteurs liés au donneur.....	55
I.3.2.1.3. La compatibilité HLA et ABO.....	55
I.3.2.2. Traitements immunosuppresseurs.....	58
I.3.2.2.1. Corticoïdes.....	58
I.3.2.2.2. Ciclosporine.....	58

I.3.2.2.3. Autres immunosuppresseurs .....	59
I.3.3. Traitement du rejet de greffe.....	60
II. ETUDE : Facteurs pronostiques de survie du greffon en cas de rejet de greffe de cornée	
.....	62
II.1. Introduction .....	62
II.2. Méthodes .....	63
II.2.1. Étude et Éthique .....	63
II.2.2. Objectifs de l'étude .....	63
II.2.3. Modalités de sélection des greffons.....	63
II.2.4. Méthodes statistiques .....	64
II.3. Résultats.....	65
II.3.1. Population étudiée .....	65
II.3.2. Caractéristiques initiales des greffons .....	66
II.3.3. Objectif principal .....	71
II.3.4. Objectif secondaire .....	75
II.4. Discussion .....	80
II.4.1. Les facteurs pronostiques de survie du greffon .....	80
II.4.2. Survenue d'une décompensation endothéliale post rejet de greffe de cornée .....	85
II.4.3. Points forts et Limites de l'étude .....	86
Conclusion.....	88
Références bibliographiques.....	89
Annexes .....	95
Serment d'Hippocrate.....	102

## Table des illustrations

---

Figure 1. Représentation schématique de la cornée .....	26
Figure 2. Coupe histologique d'un épithélium cornéen stratifié montrant les cellules basales reposant sur la couche de Bowman (étoile). .....	27
Figure 3. Photographie en microscopie électronique du stroma cornéen en coloration Hématoxyline-Eosine-Safran (HES). .....	28
Figure 4. Photographie en microscopie électronique du stroma cornéen : Les faisceaux de collagène sont observés en coupe longitudinale (1) et coupe transversale (2). .....	29
Figure 5. Photographie en Heidelberg retina tomograph (HRT) d'un endothélium cornéen..	30
Figure 6. Coupe histologique de la jonction cornéolimbique.....	31
Figure 7. Schématisation du renouvellement cellulaire épithélial par migration et différenciation des cellules souches limbiques. ....	32
Figure 8. Cicatrisation cornéenne d'un ulcère épithélial par migration centripète.....	32
Figure 9. Déficit en cellules souches limbiques sur 360° dans le cas d'un syndrome de Stevens-Johnson.....	33
Figure 10. Schématisation de l'innervation sensitive de la cornée. 1. Noyau du trijumeau. 2. Noyau salivaire supérieur. 3. Noyau du nerf facial. 4. Artère carotide. 5. Ganglion ciliaire. 6. Nerf frontal. 7. Nerf Nasociliaire. 8. Nerf lacrymal. 9. Nerf supra orbitaire. 10. Nerf supra trochléaire. 11. Glandes lacrymales. 12. Nerfs ciliaires courts. 13. Nerfs ciliaires longs. 14. Nerf intraorbitaire. 15. Ganglion sphéno-palatin. 16. Ganglion du trijumeau. 17. Ganglion géniculé. ....	33
Figure 11. Photographies en microscopie confocale du plexus nerveux sous basal.....	34
Figure 12. Mécanisme d'action de la substance P.....	35
Figure 13. Photographie d'une néovascularisation cornéenne sur 360° .....	36
Figure 14. Schématisation de la déviation immunitaire.....	38
Figure 15. Expression du Fas ligand au niveau de l'œil, activant le récepteur Fas et entraînant la mort des lymphocytes T par apoptose. T = Lymphocytes T.....	39
Figure 16. Trépan circulaire. ....	40
Figure 17. Greffe de cornée effectuée par le Dr Zirm, 1905 .....	41
Figure 18. Différentes techniques de kératoplasties. PK = Penetrating Keratoplasty.....	42
Figure 19. Technique de kératoplastie transfixiante .....	43
Figure 20. Technique de la Big Bubble .....	44
Figure 21. Étapes d'un prélèvement de cornée. ....	47
Figure 22. Évolution du prélèvement de cornée en France selon l'Agence de la biomédecine. ....	49
Figure 23. Évolution de l'activité de prélèvement dans les banques de tissus. ....	49
Figure 24. Évolution de la liste d'attente pour la greffe de cornée. ....	50

Figure 25. Opacités sous épithéliales d'un rejet de greffe de cornée de type sous épithélial	51
Figure 26. Rejet stromal sur kératoplastie lamellaire antérieure profonde.....	52
Figure 27. Précipités rétrodescémétiques dans le cadre d'un rejet endothélial de greffe de cornée .....	52
Figure 28. Ligne de rejet endothélial appelé ligne de Khodadoust associée à des PRD diffus. ....	53
Figure 29. Génétique du CMH chez l'Homme.....	56
Figure 30. Courbes de survie montrant la corrélation entre la compatibilité HLA et la survie de la greffe de cornée en fonction du nombre d'antigène en commun. ....	57
Figure 31. Protocole de prise en charge des rejets de greffe en fonction du type de greffe de cornée. ....	61
Figure 32. Flow chart de l'étude .....	65
Figure 33. Étiologies initiales ayant conduit à la greffe de cornée .....	67
Figure 34. Nombre de greffes de cornée .....	68
Figure 35. Évènement déclencheur du rejet de greffe en l'absence de la diminution ou de l'arrêt du traitement immunosuppresseur. ....	70
Figure 36. Type de rejet de greffe constaté. ....	70

## Table des tableaux

---

Tableau 1. Caractéristiques initiales du terrain des rejets .....	66
Tableau 2. Caractéristiques primaires des greffons.....	68
Tableau 3. Caractéristiques des épisodes de rejet et de leur prise en charge .....	69
Tableau 4. Analyse en fonction de la clarté du greffon à 3 mois du rejet .....	71
Tableau 5. Analyse des caractéristiques primaires des greffons.....	72
Tableau 6. Analyse initiale de la prise en charge des rejets .....	73
Tableau 7. Analyse en régression multivariée .....	75
Tableau 8. Analyse du terrain des greffons en fonction de la « décompensation endothéliale ».....	76
Tableau 9. Analyse des caractéristiques initiales des greffons en fonction de la « décompensation endothéliale » .....	77
Tableau 10. Analyse des épisodes de rejets de greffe en fonction de la « décompensation endothéliale ».....	77
Tableau 11. Analyse multivariée en fonction de la décompensation endothéliale à 1 an.....	79

## Introduction

---

Les atteintes cornéennes représentent la 4<sup>ème</sup> cause mondiale de cécité dans le monde, après la cataracte, le glaucome et la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les déficiences visuelles cornéennes surviennent à la suite de pathologies infectieuses, inflammatoires, traumatiques ou même dystrophiques.

Parmi toutes les greffes de tissus et d'organes solides réalisées dans le monde, la greffe de cornée est la plus répandue avec plus de 100 000 actes chaque année, dont 4500 en France. C'est aussi la plus ancienne greffe de tissu réalisée chez l'être humain.

De nos jours, le sujet du don d'organe est de moins en moins tabou, néanmoins, peu de personnes osent l'aborder avec leur entourage. Depuis l'actualisation de 2017 de la loi bioéthique « toute personne décédée dont les organes et les tissus sont jugés sains par le corps médical peut devenir un donneur ». Après consultation du registre national des refus, le consentement auprès de la famille est systématiquement recherché. Bien qu'il soit difficile de prendre une décision dans un moment de deuil les proches du défunt sont bien souvent moins réticents à accepter les prélèvements d'organes internes comme le cœur ou le foie que les prélèvements de cornées, car les yeux peuvent être perçus comme le miroir de l'âme, accentuant la dimension émotionnelle autour de ce don. D'autres craintes sont également émises par les familles, notamment la peur de l'impact esthétique que pourrait avoir ce prélèvement sur le corps du donneur, pouvant aboutir à un refus au don de cornée.

Avec l'augmentation et le vieillissement de la population, le nombre de patients candidats à une greffe de cornée ne cesse d'augmenter avec comme résultante le souhait de pouvoir proposer la chirurgie à tous ces patients. A cela s'ajoute la crise du COVID-19 qui, en faisant chuter le nombre de prélèvements d'organes et de tissus, a mis un frein à l'activité des établissements de santé en France pendant plusieurs mois retardant la prise en charge de milliers de patients. En outre, les greffons sont altérés, parfois de manière irréversible conduisant les patients vers une nouvelle greffe de cornée, avec les risques que cela implique.

Dans ce contexte de flux tendu, il semble nécessaire d'optimiser au maximum la survie des cornées déjà greffées en évitant des épisodes de rejet ainsi que leurs conséquences sur les tissus oculaires.

La prévention des rejets de greffe de cornée ainsi que leur traitement ont été étudiés à maintes reprises. Mais il n'existe aucun consensus quant à l'adaptation de la prise en charge de ces rejets en fonction de type de greffe, du type de patient, ou du type de rejet.

L'enjeu est de définir des facteurs pronostiques qui influenceraient la survie des greffons en cas de rejet de greffe de cornée afin de pouvoir optimiser notre prise en charge et maximiser les chances de résoudre l'épisode de rejet sans séquelles pour la cornée du patient.

# I. Généralités

## I.1. Rappels anatomophysiologiques de la cornée

La cornée est la partie la plus antérieure et transparente du globe oculaire. Protégée par les paupières, sa face externe est séparée de l'environnement par le film lacrymal. Elle est en contact par sa face postérieure avec l'humeur aqueuse. Elle se comporte comme une lentille convexe qui permet la transmission intra oculaire des rayons lumineux et leur convergence sur la rétine. Cette capacité lui confère le rôle de premier dioptré de l'œil, comptant pour les deux tiers du pouvoir réfractif de l'œil, le tiers restant étant assuré par le cristallin.

### I.1.1. Anatomie

La cornée possède 6 couches (Figure 1) (1) : L'épithélium étant en contact avec l'extérieur et l'endothélium étant la couche la plus profonde de la cornée.

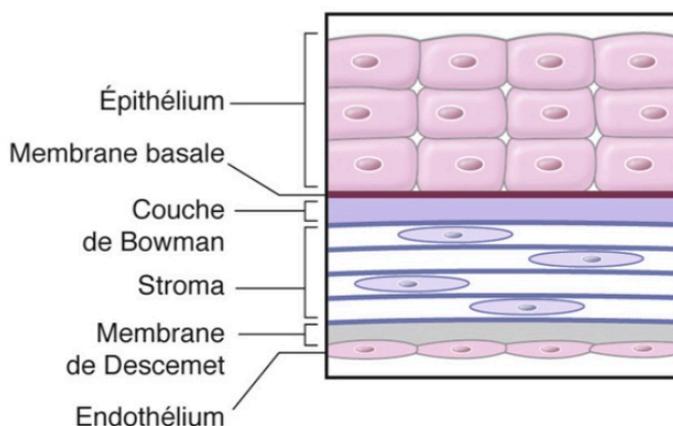


Figure 1. Représentation schématique de la cornée

Source : Chapitre XII – Pathologies spécifiques –Surface oculaire et kératocône - Rapport SFO surface oculaire 2015 M.Cassagne, P. Fournié, F. Malecaze

L'épaisseur de la cornée est de 550  $\mu\text{m}$  au centre et s'épaissit vers la périphérie. Elle mesure 12 mm de diamètre en moyenne à l'âge adulte ; le diamètre horizontal étant plus grand en moyenne que le diamètre vertical (2).

Le film lacrymal constitue une véritable barrière avec le milieu extérieur. Il est constitué de 3 composants : une partie lipidique produite par les glandes de Meibomius qui permet de limiter l'évaporation des larmes, une partie aqueuse produite par les glandes lacrymales qui assure la nutrition et la protection de la cornée et enfin une partie mucinique plus profonde produite par les cellules caliciformes de la conjonctive qui permet une stabilité et une bonne adhésion du film lacrymal. Outre son rôle lubrificateur pour la cornée, il assure un rôle nutritif

par l'apport de nutriments et de facteurs de croissance jugulant ainsi la prolifération épithéliale.

### I.1.1.1. L'Épithélium et La Membrane basale

L'épithélium cornéen est constitué d'une couche de cellules pavimenteuses, stratifiées, non kératinisées, et possédant des jonctions serrées. Cette couche mesure environ 50  $\mu\text{m}$  au centre et 70  $\mu\text{m}$  en périphérie. Elle est très richement innervée.

Les jonctions serrées associées à des desmosomes permettent la cohésion entre les cellules épithéliales ce qui forme la barrière épithéliale.

On retrouve plusieurs types de cellules au sein de cette couche épithéliale (Figure 2) :

- les cellules basales produisent les cellules épithéliales qui vont migrer vers la surface, mais également la membrane basale sur laquelle elles reposent.
- les cellules intermédiaires constituent les cellules de transitions entre la couche superficielle et la couche de cellules basales.
- les cellules superficielles, plus hétérogènes, sont les cellules les plus différenciées et irrégulières de l'épithélium et sont destinées à desquamer.
- les cellules résidentes, retrouvées plus en périphérie, composées de cellules de Langerhans et de lymphocytes.

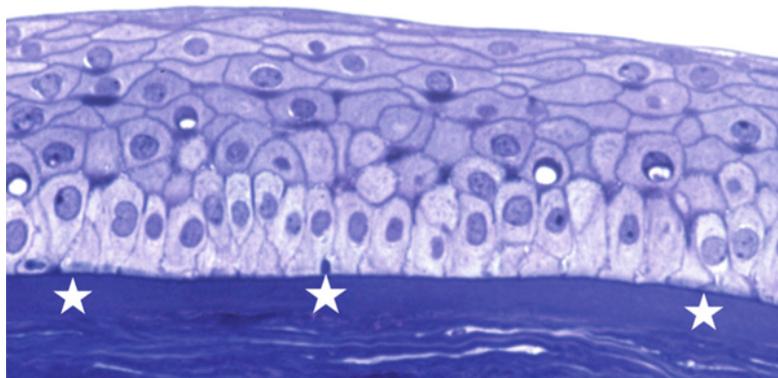


Figure 2. Coupe histologique d'un épithélium cornéen stratifié montrant les cellules basales reposant sur la couche de Bowman (étoile).

Source : Chapitre I - le concept de surface oculaire – Histologie et anatomie de la surface oculaire - Rapport SFO Surface Oculaire 2015 B.Kantelip, E.Frouin

La membrane basale est, quant à elle, constituée de cellules cuboïdes possédant des hémidesmosomes qui permettent l'ancrage de la couche épithéliale sur la couche de Bowman. Elle est impliquée notamment dans la dystrophie de Cogan par des mutations au niveau du gène de la kérato-épinéline : la membrane basale se trouve épaissie et forme des invaginations en doigts de gants au sein de l'épithélium, ce qui altère le bon ancrage de la couche épithéliale sur la couche de Bowman.

### I.1.1.2. La couche de Bowman

La première description anatomique de la cornée arriva en 1847 par Sir William Bowman, ce qui lui valut de donner son nom à la couche de Bowman qui se trouve entre l'épithélium et le stroma.

La couche de Bowman est constituée de collagène dense, fibrillaire et non orienté. Elle mesure 12  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Cette couche est un reliquat embryonnaire produit initialement par les cellules basales de la couche épithéliale. Il n'y a pas de production active et son renouvellement est impossible, une lésion cornéenne atteignant la couche de Bowman va entraîner une fibrose et donc une opacité cornéenne séquellaire (3).

### I.1.1.3. Le Stroma

Le stroma cornéen représente la majeure partie de l'épaisseur de la cornée et mesure environ 465  $\mu\text{m}$ . Il est composé d'une multitude de cellules et d'une matrice extracellulaire (MEC) (Figure 3).

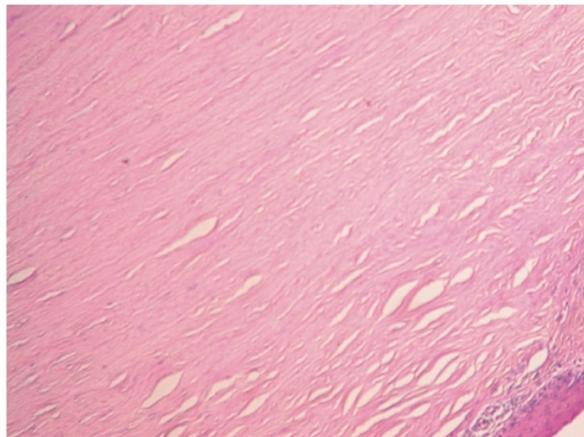


Figure 3. Photographie en microscopie électronique du stroma cornéen en coloration Hématoxyline-Eosine-Safran (HES).

Source : Anatomie de la cornée - EMC - Volume 38 septembre 2021 - V. Souédan, E. Bouayed

Les kératocytes représentent 5% du stroma. Ils synthétisent le procollagène (précurseur du collagène) et les métalloprotéases. Cette association de lamelles de collagène, majoritairement de type I, forme un réseau interdigité grâce aux GAP jonctions : c'est la matrice extracellulaire. Les lamelles sont parallèles les unes aux autres et parallèles à la surface de la cornée. Cette organisation confère une certaine rigidité à la cornée afin de résister à la pression intra oculaire et lui permet également de garder une certaine courbure nécessaire à son rôle optique.

Chaque lamelle de collagène est constituée de fibrilles de collagène. On note un gradient de densité entre le stroma antérieur et le stroma postérieur. Dans le stroma antérieur les lamelles de collagène sont denses, bifides et interconnectées alors qu'elles sont empilées, lâches et irrégulières dans le stroma profond. Les glycosaminoglycanes et notamment le kératane sulfate permettent de maintenir une distance régulière entre chaque fibrille de

collagène. La périodicité des fibrilles de collagène et cette régularité d'agencement (Figure 4) confèrent sa transparence à la cornée (4).

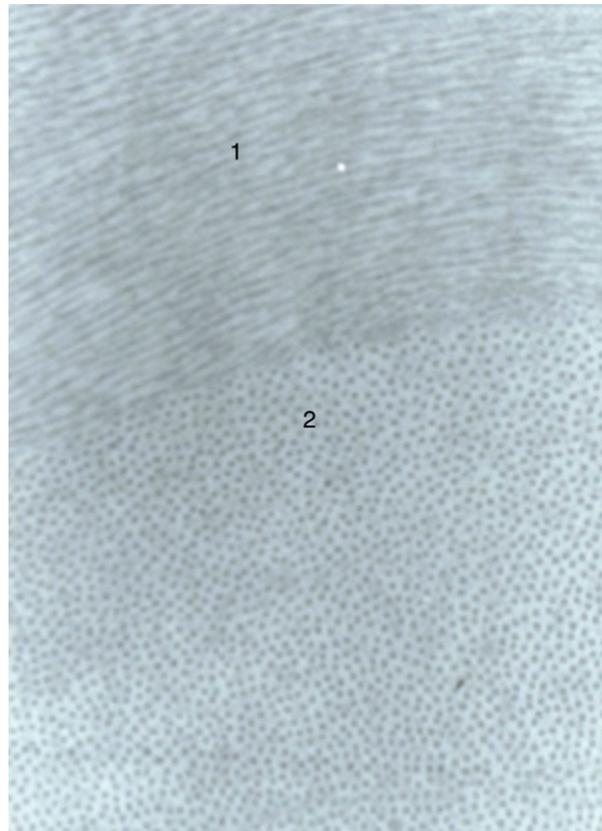


Figure 4. Photographie en microscopie électronique du stroma cornéen : Les faisceaux de collagène sont observés en coupe longitudinale (1) et coupe transversale (2).

Source : Chapitre I - le concept de surface oculaire – Histologie et anatomie de la surface oculaire - Rapport SFO Surface Oculaire 2015 B.Kantelip, E.Frouin

On retrouve également des cellules de Langerhans au sein de ce stroma, cellules dendritiques ayant pour fonction la présentation de l'antigène (5).

#### **I.1.1.4. La Membrane de Descemet**

La Membrane de Descemet constitue la membrane basale de l'endothélium. Contrairement à la couche de Bowman, elle va s'épaissir au cours de la vie car elle est produite par les cellules endothéliales. Initialement, elle est constituée de collagène VIII embryonnaire puis, avec la maturation, les cellules vont produire du collagène IV (6). Elle permet l'adhérence des cellules endothéliales contre le stroma et elle participe au maintien de la biomécanique et de la courbure de la cornée.

La membrane de Descemet joue également un rôle majeur dans le maintien de la transparence cornéenne en inhibant l'activité des myofibroblastes par sécrétion active de TGF $\beta$ . Une atteinte de cette membrane suite à un traumatisme par exemple va entraîner une activation des fibroblastes par différenciation des kératocytes présents dans la cornée et

donc une fibrose progressive du stroma postérieur par production de collagène de type III (7).

Lors de pathologies telles que la dystrophie de Fuchs, les cellules subissent une régression provoquant une augmentation de la production du collagène VIII. L'accumulation de ce collagène crée l'apparition d'excroissances de la membrane de Descemet, constituant cliniquement la goutte endothéliale (8).

#### **I.1.1.5. L'Endothélium**

L'endothélium est la couche la plus postérieure de la cornée, elle est en contact avec l'humeur aqueuse d'un côté et la membrane de Descemet de l'autre. Elle est constituée de cellules pavimenteuses, non stratifiées, non kératinisées et hexagonales (Figure 5). Son épaisseur est de 4 à 7  $\mu\text{m}$ . Ces cellules sont bloquées en phase G1 du cycle cellulaire, elles ne peuvent donc pas se renouveler par mitose. Cette absence de division cellulaire entraîne une diminution progressive de la densité endothéliale, sans impacter l'épaisseur de la membrane qui reste constante.

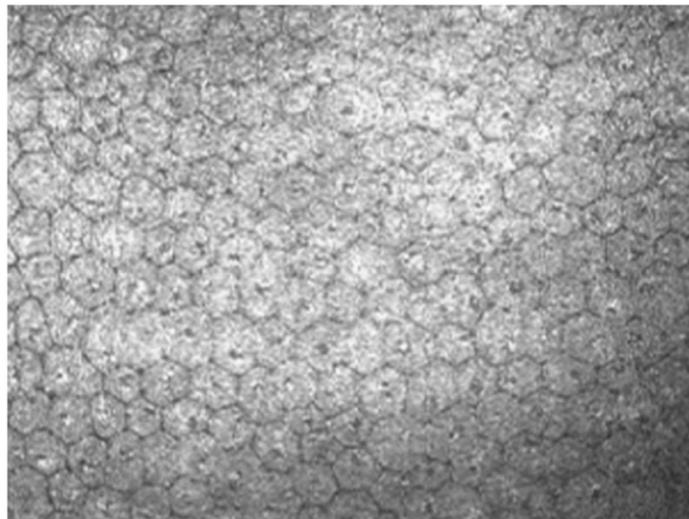


Figure 5. Photographie en Heidelberg retina tomograph (HRT) d'un endothélium cornéen.  
Source : Anatomie de la cornée - EMC - Volume 38 septembre 2021 - V. Souédan, E. Bouayed

Chez le jeune adulte on dénombre plus de 500 000 cellules endothéliales. La densité cellulaire est plus faible au centre qu'en périphérie et diminue avec le temps (de plus de 4000 cellules/mm<sup>2</sup> à la naissance, à 2000 cellules/mm<sup>2</sup> après 60 ans). Avec l'âge on voit donc apparaître un pléomorphisme et un polymégéthisme, exposant à l'apparition d'une dystrophie endothéliale (1).

Les cellules endothéliales sont essentielles au maintien de la transparence cornéenne. Leur rôle de pompe endothéliale permet l'équilibre entre hydratation de la matrice extracellulaire stromale et pression intra oculaire. Elles luttent sans cesse contre l'imbibition stromale : c'est l'état de déturgescence (9).

En cas d'atteinte, le stroma postérieur, plus perméable à l'eau, se gonfle et un œdème cornéen stromal apparaît. S'il perdure cet œdème cornéen va léser les fibrilles de collagène et va perturber leur organisation par rupture de leur périodicité, ce qui peut entraîner l'apparition d'une fibrose stromale irréversible.

### I.1.1.6. Le Limbe

Le limbe constitue la zone de jonction entre la cornée et la sclère. En coupe, il prend la forme d'un anneau triangulaire. Sa face antérieure est recouverte par le tissu conjonctival vascularisé et se prolonge par l'épithélium cornéen avasculaire. Sur sa partie sagittale il est limité en profondeur par la sclère et en superficie par l'anneau de Schwalbe, il contient donc les éléments de l'angle iridocornéen parmi lesquels le trabéculum et le canal de Schlemm.

En superficie les cellules basales de la conjonctive, du limbe et de la cornée sont en continuité du fait de leur similitude de fonction (Figure 6). Cependant, les cellules basales du limbe présentent plus de mitochondries ce qui atteste de leur rôle nutritif important.

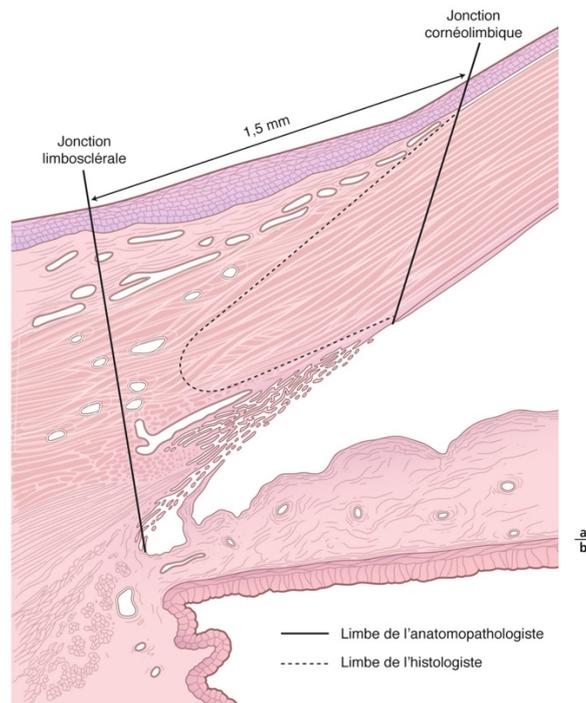


Figure 6. Coupe histologique de la jonction cornéolimbique

Source : Chapitre I - le concept de surface oculaire – Le limbe - Rapport SFO Surface Oculaire 2015 F.Majo, T. Hoang-Xuan

Plus en profondeur, l'orientation des fibrilles de collagène change et devient irrégulière et déstructurée. Cela explique la perte de transparence et le caractère blanc et opaque de la sclère pourtant constituée par le même collagène de type I que la cornée. On retrouve au niveau de ce stroma limbique de nombreuses cellules telles que des cellules de Langerhans, des macrophages, des lymphocytes, des plasmocytes. L'endothélium cornéen, quant à lui, se prolonge au niveau du trabéculum scléral.

Le limbe est le siège des cellules souches limbiques au sein des cryptes de Vogt qui s'invaginent en profondeur (10). Ces cellules souches permettent une régénération de l'épithélium cornéen par migration progressive centripète des cellules souches progénitrices actives qui se transforment tout d'abord en cellules souches filles puis en cellules amplificatrices transitoires (11). Après plusieurs mitoses elles migrent en surface en perdant leur capacité de prolifération et de différenciation (Figure 7).

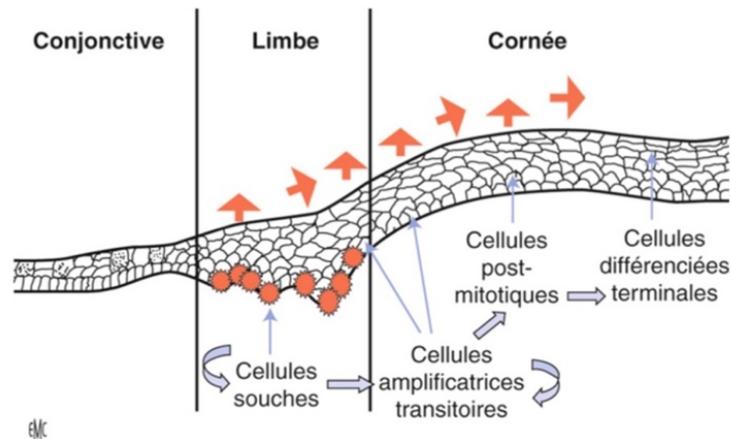


Figure 7. Schématisation du renouvellement cellulaire épithélial par migration et différenciation des cellules souches limbiques.

Source : Chapitre XII – Pathologies spécifiques – Sous chapitre Brulures cornéennes - Rapport SFO Surface oculaire 2015 JJ. Gicquel, H. Dua.

Le rôle de ces cellules souches limbiques est majeur dans le maintien de l'homéostasie cornéenne et notamment dans la cicatrisation de la surface oculaire (Figure 8). Leur altération va entraîner un défaut de cicatrisation épithéliale avec persistance d'un ulcère cornéen et donc une majoration du risque d'infection et d'inflammation chronique.



Figure 8. Cicatrisation cornéenne d'un ulcère épithélial par migration centripète.

Source : Chapitre XII – Pathologies spécifiques – Sous chapitre Brulures cornéennes - Rapport SFO Surface oculaire 2015 JJ. Gicquel, H. Dua

En cas d'insuffisance limbique à la suite d'un traumatisme direct (brûlure oculaire caustique ou thermique, traumatisme, infection), d'une inflammation chronique (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, Maladie de Gougerot-Sjögren, rosacée oculaire) ou par anomalie génétique (aniridie, dysplasies ectodermiques) la barrière anatomique entre la conjonctive et la cornée va se retrouver altérée : c'est le syndrome de déficit en cellules souches limbiques (DCSL). Cliniquement, cette atteinte se manifeste initialement par l'apparition d'une kératite ponctuée superficielle puis par une ulcération cornéenne. En réaction, la cornée va tenter de cicatriser en produisant des néovaisseaux, les cellules conjonctivales vont progressivement coloniser la cornée et un pannus conjonctivovasculaire apparaîtra. Il va permettre la cicatrisation de l'ulcère épithélial mais au prix d'une perte de la transparence cornéenne (Figure 9).



Figure 9. Déficit en cellules souches limbiques sur 360° dans le cas d'un syndrome de Stevens-Johnson.

Source : Pathologie Immunitaire Cornéenne – EMC Volume 15 – mars 2017 – V. Borderie

## I.1.2. Innervation de la cornée

### I.1.2.1. Anatomie de l'innervation cornéenne

La cornée est le tissu le plus innervé du corps humain (12). Son innervation est issue à 90% de la branche ophtalmique du nerf trijumeau, se divisant elle-même en 3 branches : frontale, lacrymale et nasociliaire (Figure 10). Cette dernière se ramifie pour donner naissance aux nerfs ciliaires courts et longs. Les 10% restants proviennent d'axones périphériques sympathiques et parasympathiques issus des ganglions cervical supérieur et ciliaires homolatéraux.

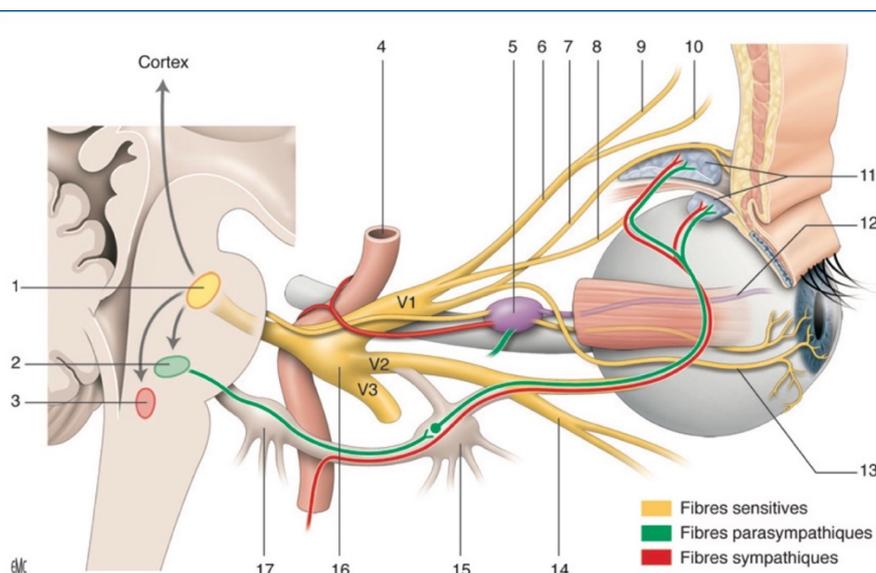


Figure 10. Schématisation de l'innervation sensitive de la cornée. 1. Noyau du trijumeau. 2. Noyau salivaire supérieur. 3. Noyau du nerf facial. 4. Artère carotide. 5. Ganglion ciliaire. 6. Nerf frontal. 7. Nerf Nasociliaire. 8. Nerf lacrymal. 9. Nerf supra orbitaire. 10. Nerf supra trochléaire. 11. Glandes lacrymales. 12. Nerfs ciliaires courts. 13. Nerfs ciliaires longs. 14. Nerf intraorbitaire. 15. Ganglion sphéno-palatin. 16. Ganglion du trijumeau. 17. Ganglion géniculé.

Source : Kératopathie neurotrophique – EMC Volume 16 – juin 2019 - C. Henrat et al.

Les fibres nerveuses provenant de ces nerfs pénètrent la cornée via 60 à 80 troncs nerveux (contenant chacun 900 à 1500 axones) de façon radiaire au niveau du limbe puis dans le stroma moyen. Elles progressent vers le centre de la cornée de façon centripète et antérieure. Au fur et à mesure de leur ascension vers la surface de la cornée les fibres

nerveuses vont se diviser en branches plus petites. Elles forment des plexus périphériques au niveau de la couche de Bowman, plus centraux et denses au niveau sous basal (Figure 11). Les fibres se terminent ensuite par des terminaisons nerveuses libres entre les cellules épithéliales (13).

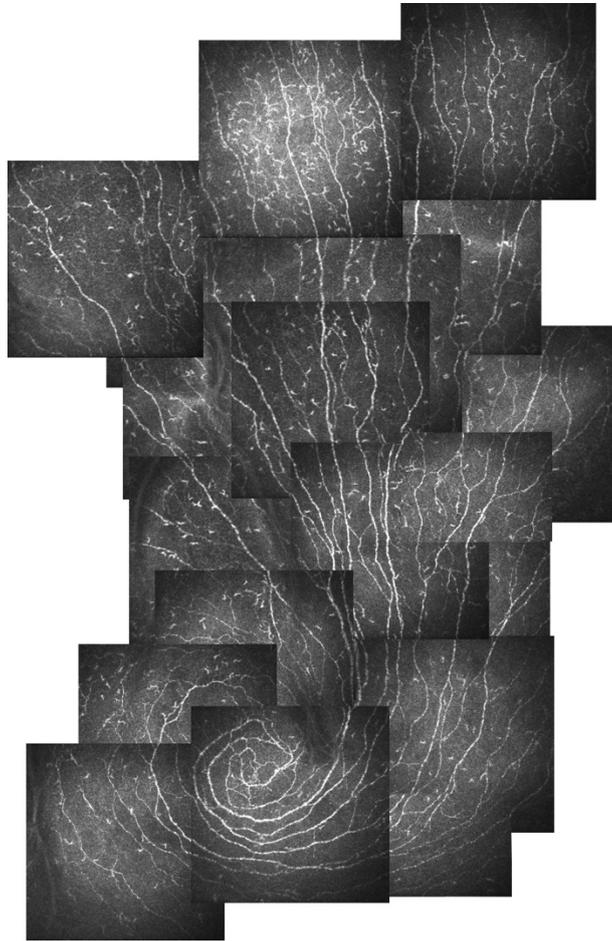


Figure 11. Photographies en microscopie confocale du plexus nerveux sous basal.  
Clichés de la collection personnelle du Dr K. ASSELINEAU, avec son aimable autorisation.

Cette densité en fibres nerveuses explique pourquoi elle est 400 fois plus innervée que la pulpe digitale et 40 fois plus que la pulpe dentaire.

### **I.1.2.2. Physiologie de l'innervation cornéenne**

Les terminaisons nerveuses libres présentes au niveau des cellules épithéliales cornéennes sont des nocicepteurs : ce sont donc de véritables récepteurs de la douleur d'un message nerveux lorsqu'ils sont stimulés ; les deux tiers de ces fibres sont des fibres polymodales, activées par des stimuli chimiques, mécaniques ou thermiques. Dans le tiers restant, plus de la moitié des fibres ne sont sensibles qu'à des stimuli mécaniques. Le reste est constitué de récepteurs thermiques sensibles notamment au froid (12).

Ainsi les mécanorécepteurs sont le plus souvent activés lors d'un contact avec la cornée. Plus le stimulus va persister plus les récepteurs polymodaux vont être recrutés et activés.

La stimulation de ces nocicepteurs entraîne une réaction enchaînée au niveau de la cornée avec le relargage de nombreux neuropeptides (substance P, endothéline, nerve growth factor etc.) qui vont favoriser la prolifération, la migration et la différenciation des cellules épithéliales. Ces mêmes neuropeptides modulent également l'inflammation locale et permettent le recrutement de cytokines comme l'histamine (14). L'histamine au niveau locale entraîne une vasodilatation des vaisseaux et donc une hyperhémie conjonctivale, ainsi qu'un effet Tyndall et un myosis. Cette vasodilatation locale permet un afflux de cellules immunitaires jusqu'au site stimulé.

Parmi les facteurs neurotrophiques sécrétés, la substance P joue un rôle majeur dans la modulation de la douleur, de l'inflammation et de l'immunité (15,16). Elle participe au recrutement et à la migration de cellules immunitaires comme les neutrophiles par le biais de l'interleukine-8 (IL-8) (puissant chimiotacteur des neutrophiles) sécrété par les fibroblastes cornéens, mais aussi les lymphocytes et les monocytes. La substance P participe également à la prolifération de ces cellules immunitaires en favorisant leur réplication par la régulation de l'Interleukine-2 (IL-2). Enfin la substance P est pro angiogénique via l'expression du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (Figure 12). Ce neuropeptide est donc essentiel au maintien de l'homéostasie cornéenne (17).

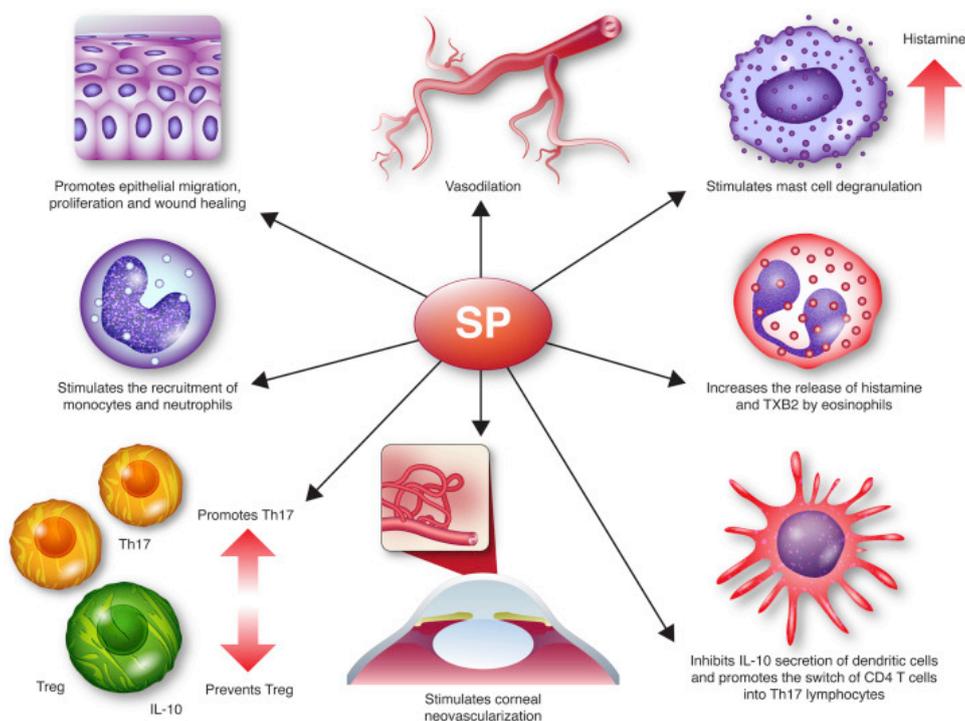


Figure 12. Mécanisme d'action de la substance P.

Source: The Intriguing role of neuropeptide at the ocular surface - Sabatino et al.

Ainsi, une inflammation locale entraîne, par le biais de la stimulation des nocicepteurs, une sécrétion de neuropeptides. Ces derniers vont activer les cellules immunitaires résidentes de la cornée et vont favoriser la migration d'autres cellules immunitaires systémiques. On comprend donc qu'une surface oculaire inflammatoire va jouer un rôle dans la tolérance immunitaire d'une potentielle greffe de cornée.

### I.1.3. La cornée : un tissu privilégié

#### I.1.3.1. Privilège angiogénique

La cornée est un tissu totalement avasculaire, condition essentielle au maintien de sa transparence. Zone de transition entre la cornée et la sclère, le limbe constitue une véritable frontière anatomique, garant d'une vascularisation terminale limbique et limitant l'accès du système immunitaire au segment antérieur de l'œil.

Ce privilège angiogénique repose sur une constante balance entre inhibition de facteurs pro angiogéniques comme le VEGF et production de facteurs anti angiogéniques comme les endostatines, angiostatines et Pigment epithelium derived factor (PEDF)(18). D'autres molécules interviennent pour inhiber l'angiogenèse cornéenne comme c'est le cas pour l'interleukine 4 (IL-4), le TGF $\beta$  ou encore les métalloprotéinases matricielles (MMP) (19). Ces enzymes, en dégradant les protéines de la matrice extracellulaire (MEC), jouent un rôle dans le remodelage et la cicatrisation des tissus. S'ensuit un envahissement des tissus par les cellules endothéliales et une libération de fragments anti-angiogéniques. Cependant, les MMP peuvent entraîner la production locale de néovaisseaux cornéens si elles rencontrent des facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF (20).

Lors d'une agression tissulaire secondaire à une infection, à une inflammation ou encore à un traumatisme, la cornée saine va réprimer les facteurs pro angiogéniques et favoriser la production de facteurs anti-angiogéniques. A contrario sur une cornée pathologique la balance penchera en faveur de la néoangiogénèse provoquant l'apparition de néovaisseaux cornéens (Figure 13) et de phénomènes inflammatoires locaux. Ces situations cliniques sont fréquemment à l'origine de rejets chez des patients avec une greffe de cornée.

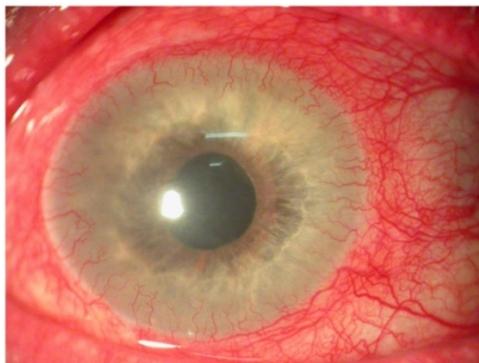


Figure 13. Photographie d'une néovascularisation cornéenne sur 360°  
Source : Imagerie et quantification de la néovascularisation cornéenne Y.Benayoun et al

### **I.1.3.2. Privilège immunitaire**

#### **I.1.3.2.1. L'ACAID**

Au caractère avasculaire de la cornée s'ajoute une absence de vaisseaux lymphatiques. On dénombre peu de cellules présentatrices du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) correspondant au système Human Leucocyte Antigen (HLA) de type II exprimé par les cellules de l'immunité et peu d'expression du système HLA de type I normalement présent à la surface de toutes les cellules nucléées (21). Cela participe au phénomène dénommé « anterior chamber associated immune deviation » (ACAID).

L'ACAID est un concept connu et accepté depuis des dizaines d'années. Il fut pour la première fois évoqué par Kaplan et Streilein (22), qui cherchaient à explorer les réponses immunitaires systémiques ou locales du greffon contre l'hôte. Après injection de lymphocytes allogéniques dans la chambre antérieure de souris transgéniques, ces deux chercheurs ont observé l'apparition d'une splénomégalie. Ils en ont donc déduit que les lymphocytes injectés en chambre antérieure migraient dans la circulation systémique afin d'atteindre la rate. Par la suite, chez ces mêmes souris, ils ont réalisé des greffes de peau dont le profil antigénique était identique à celui des lymphocytes injectés : ils ont constaté une absence de réaction de l'hôte contre ces greffes de peau. Plus étonnant encore, ils ont observé un rejet aigu de ces greffes de peau chez les souris ayant été privées de leur rate. Le résultat de ces expérimentations a conduit à évoquer le concept de « déviation immunitaire » : un matériel allogénique placé dans un site immunitaire privilégié tel que la chambre antérieure de l'œil conduit à une détection systémique de ces antigènes et donc à une réponse immunitaire déviée.

Ainsi un antigène inconnu injecté en chambre antérieure de l'œil est reconnu par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau du limbe cornéen. Les CPA migrent par la suite au niveau de la rate, activent une cascade immunitaire et induisent notamment la différenciation de cellules T CD8 et T CD4 régulatrices. Ces cellules régulatrices suppriment l'inflammation induite par les cellules Th 1 et Th2 (23,24). Le résultat physiologique de cette déviation immune est la suppression de l'hypersensibilité retardée et la suppression de la production d'anticorps (Figure 14). L'ACAID existe pour les antigènes quelle que soit leur origine endogène ou exogène.

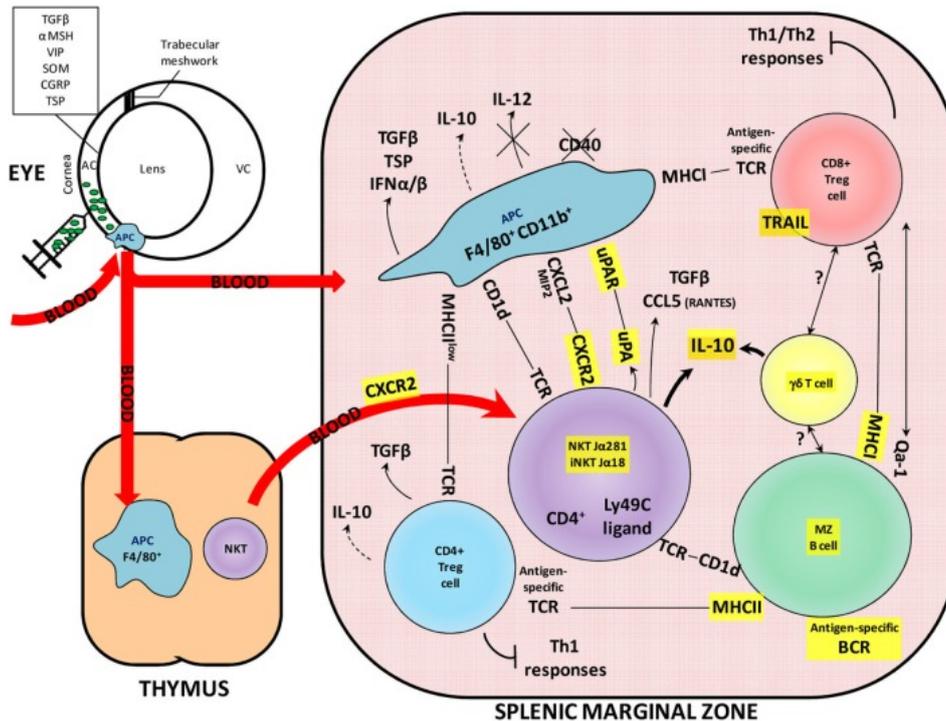


Figure 14. Schématisation de la déviation immunitaire.

Source: Cellular and Molecular Mechanisms of Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): What We Have Learned from Knockout Mice – J. Vandomèle et al.

### I.1.3.2.2. L'humeur aqueuse

Le privilège immunitaire de l'œil repose également sur la présence d'une multitude de facteurs immunosuppresseurs au sein même de l'humeur aqueuse (25,26). L'humeur aqueuse est sécrétée par les corps ciliaires et dans une moindre mesure par les cellules épithéliales pigmentaires rétinienne. Du fait de la barrière hémato-aqueuse, l'humeur aqueuse est pauvre en protéine. Cependant on retrouve des taux élevés de molécules immunomodulatrices et cytokines (27) parmi lesquelles :

- TGFβ qui est une cytokine inhibant la production d'interféron γ (cytokine de l'immunité innée impliquée dans les processus d'immuno-surveillance) ; les cellules T CD4 régulatrices produisent elles-mêmes du TGFβ.
- α-MSH qui induit une activation de cellules T régulatrices et inhibe la production de cellules Th1, la production d'interféron γ, l'activité des macrophages, des cellules dendritiques et des neutrophiles (28).
- Calcitonine gene-related peptide (CGRP) : inhibition de la production d'interféron γ par les cellules T activées et supprime l'activité des macrophages.
- PEDF qui induit la production d'Interleukine-10 (IL-10) : cytokine dont le rôle anti inflammatoire est majeur par suppression des cellules Th1.
- IL-10 qui inhibe la production d'Interleukine-12 (IL-12) par les macrophages et qui induit une différenciation des cellules T régulatrices.
- Somatostatine qui induit la production de TGFβ et d'α-MSH et qui inhibe la production d'interféron γ (29).

### I.1.3.2.3. Le système Fas-FasLigand

Enfin, l'expression du FAS-ligand au niveau de la cornée a été proposée comme élément essentiel du privilège immunitaire de l'œil. Le récepteur FAS est présent au niveau des cellules épithéliales de la cornée, au sein des kératocytes et au sein des cellules endothéliales. Il fait partie de la famille des récepteurs de TNF (Facteurs de Nécrose Tumoral) pouvant induire la mort cellulaire par apoptose et notamment la mort cellulaire des lymphocytes T activés (Figure 15). Ce signal de mort peut être induit par des anticorps anti FAS ou par le FAS-ligand qui vont venir se lier au récepteur Fas. L'expression de FAS-ligand fait sens dans les sites de privilège immun tel que l'œil en induisant l'apoptose des cellules neutrophiles et des lymphocytes T à la jonction donneur-receveur (30).

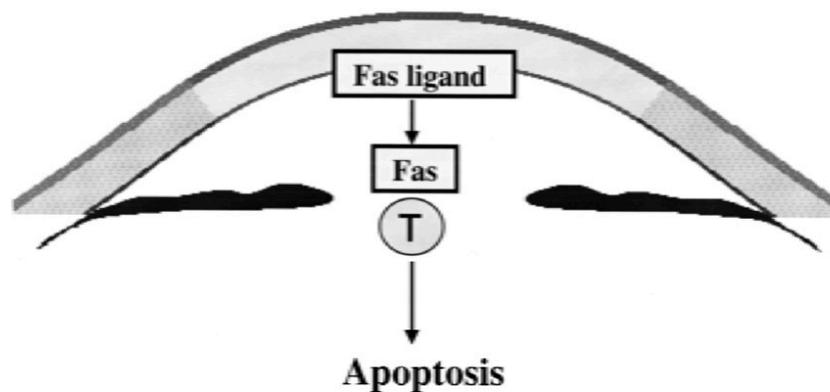


Figure 15. Expression du Fas ligand au niveau de l'œil, activant le récepteur Fas et entraînant la mort des lymphocytes T par apoptose. T = Lymphocytes T.  
Source : Role of Fas ligand in ocular Tissue - Yoichiro Sano.

Le rôle majeur de ce système dans le succès des greffes de cornée a été exploré dans plusieurs études et notamment dans une étude de 1997 réalisée au Japon (31), dans laquelle des greffes de cornée ont été réalisées dans 2 groupes de souris. Un groupe recevait des greffons de cornée avec le FAS-Ligand réprimé (FasL-) et l'autre groupe recevait des greffons de cornée exprimant le FAS-Ligand (FasL +). Le groupe FasL- présentait statistiquement plus de rejet de greffe que le groupe FasL+.

## I.2. Rappels sur la greffe de cornée

Comme évoqué précédemment, la cornée est le seul tissu transparent de l'organisme. Sa transparence est due à une organisation particulière des fibrilles de collagènes, permettant la transmission de la lumière. La cornée peut être la cible d'un très grand nombre d'affections à l'origine d'opacités stromales majeures, d'astigmatisme irrégulier, d'une perte de cellules endothéliales avec œdème cornéen ou encore d'une néovascularisation cornéenne secondaire à une insuffisance limbique. Il peut en résulter une perte de la transparence cornéenne responsable d'une baisse de vision significative, source d'un handicap bien souvent majeur. Il fut donc nécessaire de réfléchir très tôt à des moyens de remplacer cette partie de l'œil pour restaurer l'intégrité cornéenne et ainsi une bonne vision chez les patients.

## I.2.1. Historique de la greffe de cornée

### I.2.1.1. Les débuts de la greffe de cornée

La greffe de cornée consiste à remplacer la cornée malade d'un patient par une cornée saine issue d'un donneur. L'objectif est de restaurer la fonction visuelle en rétablissant les caractéristiques cornéennes du point de vue de sa forme et de sa transparence.

Au XVIII<sup>e</sup> siècle un ophtalmologiste visionnaire de Montpellier, Guillaume Pellier De Quengsy (1751-1835), évoquait la possibilité de remplacer la cornée par un verre placé dans un anneau d'argent, suturé à la sclère. Cette idée, pionnière dans le domaine, n'a jamais quitté les chercheurs qui se consacrent, encore aujourd'hui à la création d'une cornée artificielle et biocompatible parfaite.

Les connaissances sur la cornée se faisant de plus en plus précises, le concept de greffe de cornée commença progressivement à apparaître au sein de la communauté scientifique et médicale. Les praticiens de l'époque devaient encore résoudre des problèmes liés au prélèvement de ces tissus cornéens. Ainsi, la trépanation de la cornée qui consiste à découper la cornée de manière circulaire et sur toute sa profondeur (Figure 16), fut inventée par Erasmus Darwin (1731-1802, Aïeul de Charles Darwin), toujours au XVIII<sup>e</sup> siècle.



Figure 16. Trépan circulaire.

Source : La greffe de cornée (Kératoplastie transfixiante) - SNOF.org

Les premières expérimentations de greffe de cornée ne commencèrent qu'au XIX<sup>e</sup> siècle avec Franz Reisinger (1768-1855), lequel proposa, en 1824, le remplacement d'une cornée malade par une cornée animale et nomma ce processus « kératoplastie », terme toujours utilisé de nos jours. Il réalisa ses expériences sur des centaines d'animaux sans succès notables.

La première réussite d'allogreffe animale fut attribuée à Samuel Bigger en Égypte en 1837, alors qu'il était retenu en captivité par des Bédouins. Samuel Bigger réalisa une allogreffe sur une gazelle qui présentait une cicatrice cornéenne en prélevant une cornée sur une autre gazelle. Ce fut la première transplantation cornéenne entre animaux de la même espèce. La cicatrisation fut obtenue en 10 jours et la cornée retrouva en partie une transparence.

Par la suite, en 1841, Philippe Franz Von Walther (1782-1846) imagina la greffe lamellaire. Cette technique consistait à retirer la partie superficielle de la cornée pour ne garder que le stroma postérieur et l'endothélium. Ultérieurement, les résultats chirurgicaux se sont considérablement améliorés dus à l'essor de l'anesthésie et de l'antisepsie.

Les premières kératoplasties furent réalisées avec des cornées animales. Henri Power (1829-1911), un ophtalmologiste anglais démontra que les cornées animales étaient trop

différentes des cornées humaines. Il conseilla donc de n'utiliser que des cornées humaines provenant d'yeux énucléés, mais les échecs étaient encore trop fréquents.

### **I.2.1.2. L'Ère moderne**

Officiellement, la première kératoplastie transfixiante (KT) ou kératoplastie perforante (PK) chez l'homme couronnée de succès fut celle réalisée en 1905 par Eduard Konrad Zirm (1887-1944) sur un homme de 45 ans devenu aveugle à la suite de sévères brûlures cornéennes bilatérales ayant provoqué de multiples opacifications cicatricielles. Il préleva la cornée d'un garçon de 11 ans dont l'œil était perdu par traumatisme pénétrant et greffa les deux yeux receveurs en fractionnant la cornée donneuse. La transplantation du côté droit fut un échec mais le greffon du côté gauche retrouva une transparence en quelques semaines et le patient recouvra la vue.

Zirm a ensuite émis certaines recommandations conditionnant la réussite d'une greffe de cornée selon lui, avec l'utilisation d'une cornée humaine exclusivement provenant de préférence de donneurs jeunes et en bonne santé, l'utilisation du trépan de von Hippel, une anesthésie profonde, une asepsie stricte, l'utilisation de sutures superposées ou encore la minimisation des contacts tissulaires.



Figure 17. Greffe de cornée effectuée par le Dr Zirm, 1905  
Source : [www.qualidoc.fr](http://www.qualidoc.fr)

Le russe Vladimir Petrovitch Filatov (1875-1956) fut le premier à suggérer l'utilisation de cornée provenant de donneurs décédés, afin de pallier le manque de greffons disponibles. Depuis, la création d'une banque américaine des yeux en 1944 ainsi que l'amélioration des techniques et des outils chirurgicaux ont permis une augmentation très significative du nombre de procédures et de leur taux de succès.

Par la suite de nombreux ophtalmologistes ont contribué aux développements et aux avancées de la transplantation cornéenne, avec notamment l'essor des greffes lamellaires.

La première greffe lamellaire postérieure consistant à ne remplacer que la partie postérieure malade de la cornée fut réalisée en 1955 par C. Tillett, chez un patient de 68 ans présentant une dystrophie endothéliale de Fuchs avancée.

La DSEK (descemet stripping endothelial keratoplasty) vit le jour au début des années 2000 grâce à l'équipe de Gerrit Melles et al via le développement de la technique du

descemetorhexis (32). La procédure fut ensuite améliorée par l'utilisation d'un microkératome au lieu d'une dissection manuelle du greffon permettant des résultats plus reproductibles et prit le nom de DSAEK (Descemet stripping automated endothelial keratoplasty)

La dernière technique ayant vu le jour, après plus de 100 ans de progrès, est la DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty). Elle a de nos jours supplanté les autres techniques dans de nombreuses indications (Figure 18).

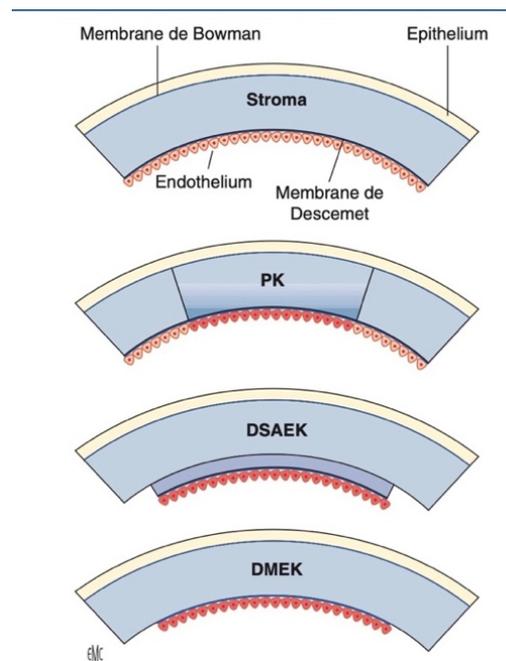


Figure 18. Différentes techniques de kératoplasties. PK = Penetrating Keratoplasty  
Source : les greffes endothéliales – EMC Volume 39 – Mars 2022 - V. Kocaba, M. Muraine, J.S. Mehta, G. Melles

## I.2.2. Types de greffe de cornée

### I.2.2.1. La Kératoplastie transfixiante

La greffe transfixiante ou kératoplastie transfixiante (KT) fut le premier type de greffe réalisé.

Elle consiste à remplacer la cornée malade sur toute sa profondeur en utilisant un trépan circulaire. La première étape est de définir un diamètre de découpe du greffon. Puis le chirurgien prépare le lit receveur en trépanant la cornée défectueuse, généralement d'un diamètre légèrement inférieur à celui du greffon de 0,25 ou 0,50 mm. La découpe peut être complétée aux ciseaux de Katzin. Une substance viscoélastique est mise en place en chambre antérieure afin de protéger l'endothélium du greffon de cornée qui est déposé sur le lit receveur et suturé par plusieurs points cornéens (points séparés ou surjet au Nylon 10/0) (Figure 19). La bonne congruence entre la cornée receveuse et le greffon est recherché dans le but d'obtenir une étanchéité parfaite du globe oculaire (33).

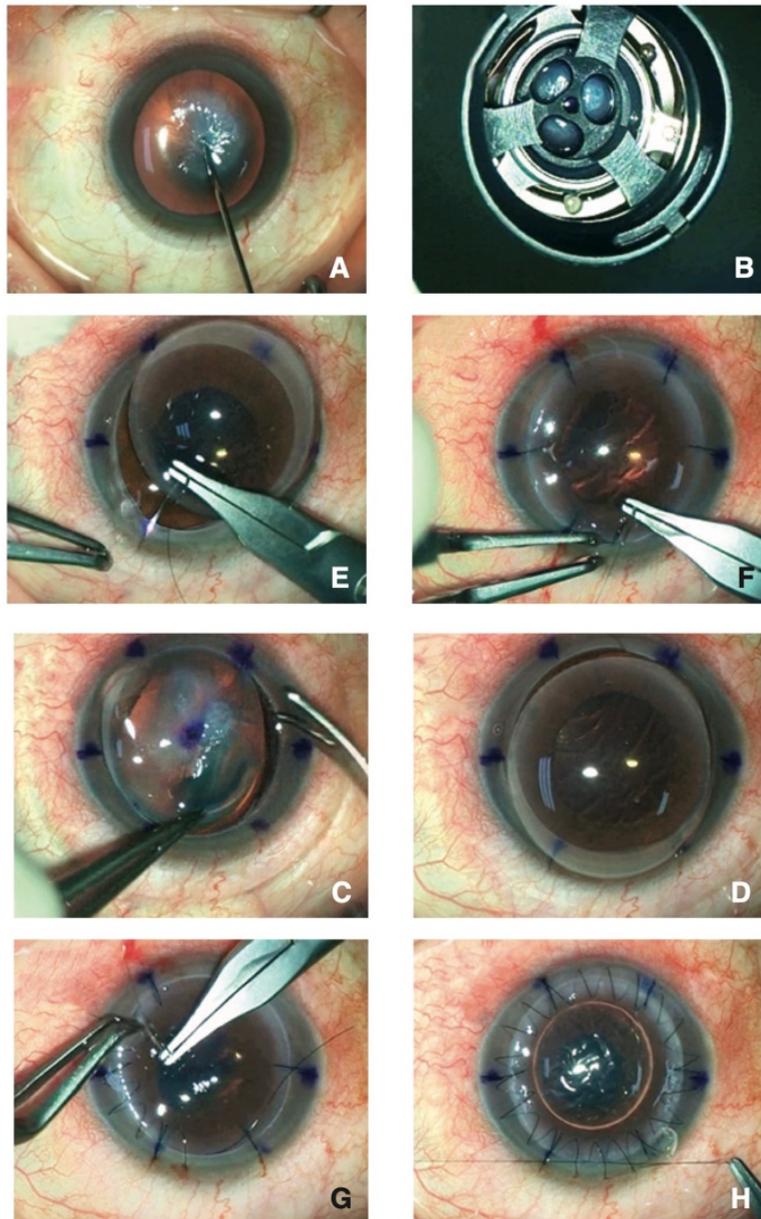


Figure 19. Technique de kératoplastie transfixiante

Source : kératoplastie transfixiante – EMC Volume 38 – décembre 2021 - W. Boucenna, J.-L. Bourges

Au début des années 2000, la KT était la technique de choix (34) mais l'Agence de la biomédecine constate une tendance à la baisse de cette technique au profit d'autres techniques moins à risque de rejet. Elle reste cependant indispensable en cas d'atteinte conjointe du stroma et du complexe endothélio-descémétique, notamment après infection sévère cornéenne ou après plaie cornéenne transfixiante. L'indication la plus courante aujourd'hui reste le kératocône très évolué. Cette technique est pourvoyeuse d'astigmatisme qu'il faudra savoir réduire au maximum lors de la réalisation du surjet ou des points séparés.

### 1.2.2.2. La Kératoplastie lamellaire antérieure profonde

La greffe lamellaire antérieure ou kératoplastie lamellaire antérieure profonde (KLAP) est la technique de référence dans les cas où la couche endothéliale du receveur est intacte. Elle correspond au changement des couches situées en avant de la membrane de Descemet, c'est-à-dire l'ensemble du stroma antérieur et de l'épithélium (35) .

Le premier temps opératoire est le même que celui de la KT avec une trépanation du greffon selon un diamètre pré défini. La trépanation de la cornée receveuse n'est réalisée que sur 75% de sa profondeur (Figure 20). Ensuite, la technique de la Big Bubble est utilisée (36) : le principe est d'induire un décollement de la membrane de Descemet par injection d'air au niveau du stroma postérieur. Une fois la membrane de Descemet décollée et protégée par injection de substance viscoélastique, la dissection peut se poursuivre aux ciseaux de Katzin. Une microperforation de la membrane de Descemet est possible au cours de la dissection, généralement sans incidence ; si cette perforation est trop importante une conversion en kératoplastie transfixiante est préférable. Enfin dans un troisième temps opératoire, le greffon est suturé sur la cornée receveuse après avoir retiré la membrane de Descemet, selon les mêmes techniques que la KT.

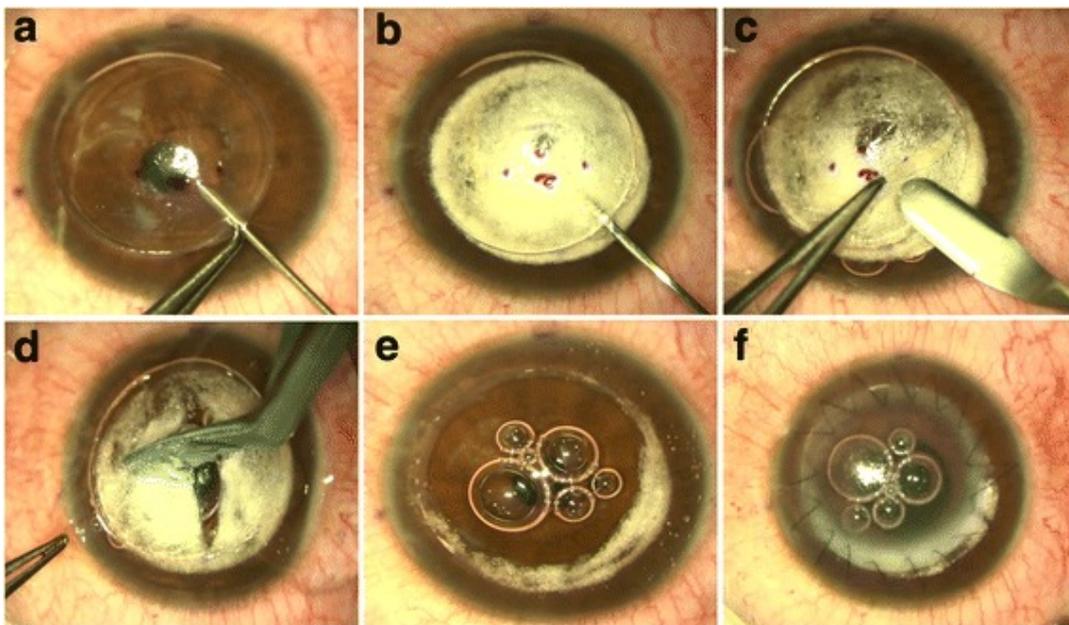


Figure 20. Technique de la Big Bubble

Source: Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcome? – F. Arnalich-Montiel

La KLAP trouve ses indications dans les atteintes cornéennes stromales ou le kératocône évolué. Cette chirurgie peut être de réalisation difficile en cas de cicatrice fibreuse du stroma postérieur ou en cas d'atteinte de la membrane de Descemet comme cela est le cas après un hydrops. Un autre intérêt de la conservation de l'endothélio-descemet du receveur est la diminution drastique du risque de rejet de greffe.

### **I.2.2.3. Les Greffes endothéliales**

L'arrivée des greffes endothéliales a permis une amélioration majeure de la prise en charge des patients nécessitant des greffes de cornée.

Parmi les techniques développées, la Descemet stripping and Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) se distingue de la Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (37).

La DSAEK fut développée en première au début des années 2000. Cette technique consistait initialement à prélever le couple endothelio-descemet du greffon associé à une fine couche de stroma postérieur. D'abord manuelle, la dissection du greffon s'est automatisée grâce à l'utilisation d'un microkératome et d'une chambre antérieure artificielle. La découpe du greffon donneur est devenue reproductible et standardisée d'un patient à l'autre avec une épaisseur de stroma postérieure résiduelle allant de 200 à 250  $\mu\text{m}$ . La préparation du lit receveur est indispensable par réalisation d'un descemetorhexis de diamètre pré défini.

Le greffon est ensuite injecté en chambre antérieure via une incision limbique. L'avantage de la DSAEK est sa rigidité grâce à la conservation d'une partie du stroma postérieure, rendant plus facile la manipulation du greffon en chambre antérieure. Une fois déployé en chambre antérieure le greffon est appliqué contre le stroma postérieur de la cornée receveuse grâce à un tamponnement par une bulle de gaz SF<sub>6</sub>.

À partir de 2006, Gerrit Melles et ses collaborateurs développèrent la technique de la DMEK s'ancrant dans un principe de recherche d'un greffon endothélio-descémétique toujours plus fin et sans stroma résiduel, permettant une récupération visuelle toujours plus rapide. La préparation de ce greffon peut être faite manuellement, au bloc opératoire directement par le chirurgien ou alors en banque de tissus. Les étapes de la chirurgie sont similaires à celles de la DSAEK. La principale difficulté réside dans le positionnement du greffon après injection en chambre antérieure. La membrane de Descemet se doit d'être au contact de la face stromale postérieure afin d'assurer une bonne adhésion du greffon. En post opératoire, la constatation d'un décollement du greffon témoigne d'un mauvais positionnement (cellules endothéliales contre le stroma), d'une altération du greffon ou encore d'une sidération de la pompe endothéliale avec, dans tous les cas, un dysfonctionnement de cette pompe.

Les indications de la DSAEK et de la DMEK regroupent l'ensemble des pathologies touchant l'endothélium sans atteinte stromale associée comme la dystrophie de Fuchs et toutes les causes de décompensation endothéliale (post traumatisme, post chirurgicale, post inflammatoire, post rejet de greffe). Grâce à ces techniques, en comparaison avec la kératoplastie transfixiante, l'acuité visuelle post opératoire est plus élevée du fait de l'absence d'astigmatisme induit par les sutures cornéennes et d'une meilleure gestion de l'emmétropie (38).

### **I.2.3. Technique de prélèvement et de conservation des greffons**

La cornée est le tissu le plus prélevé sur donneur décédé (en arrêt hémodynamique (86,7%) ou en mort cérébrale). Le prélèvement peut se réaliser jusqu'à 24h suivant le décès si le corps a été placé en chambre froide dans les 4 heures suivant le décès ; 13% des cornées prélevées le sont sur des donneurs d'organes. Le type de donneur influe sur le devenir de la cornée puisque les taux de validation des cornées prélevées sur des donneurs d'organes

sont supérieurs aux cornées provenant de donneurs de tissus seuls, du fait d'une prise en charge plus complète et plus rapide.

### **I.2.3.1. Aspect médico-légal**

En France, le prélèvement d'organe est régi par la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 : consentement préalable et présumé, gratuité du don, anonymat du donneur et du receveur, respect du corps humain et sécurité sanitaire.

La vérification de l'absence de contre-indication médicale au don de cornée, afin d'éviter la transmission de pathologies infectieuses, néoplasiques ou dégénératives, constitue la première étape du prélèvement. Le don de cornée ne comporte théoriquement pas de limite d'âge, mais la qualité du greffon dépend en grande partie de la densité endothéliale (DCE) diminuant avec l'âge (39).

Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2017 le prélèvement d'organe « peut être pratiqué sur une personne majeure dès lors qu'elle n'a pas fait connaître de son vivant son refus d'un tel prélèvement ». L'opposition au don d'organe exprimé par le potentiel donneur de son vivant est donc recherchée, par consultation du registre national des refus et par concertation de la famille du défunt.

### **I.2.3.2. Technique de prélèvement**

Après vérification des aspects réglementaires, le prélèvement de cornée est réalisé dans un cadre d'asepsie chirurgicale, soit directement au bloc opératoire lors de prélèvements multi organes (15%) soit dans une salle dédiée au dépôt mortuaire.

Les étapes du prélèvement sont (Figure 21) :

- Asepsie chirurgicale rigoureuse de la peau et de la surface oculaire avec de la bétadine dermique 10%
- Mise en place d'un champ stérile et ouverture des yeux par un blépharostat
- Réalisation d'une péritomie conjonctivale sur 360°
- Découpe sclérale à 3-4mm du limbe soit par l'utilisation d'un trépan soit par amorce au bistouri puis utilisation de ciseaux de castroviejo.
- Isolement de la cornée avec sa collerette sclérale en détachant minutieusement le bloc iridocristallinien sans toucher l'endothélium.
- Dépose immédiate de la cornée dans un liquide de conservation pour acheminement à la banque de tissu (CorneaPrep II® – Eurobio).
- Restauration de l'intégrité du globe oculaire par mise en place d'un conformateur et fermeture des paupières par une suture discrète ou par utilisation de la colle cyanoacrylate.

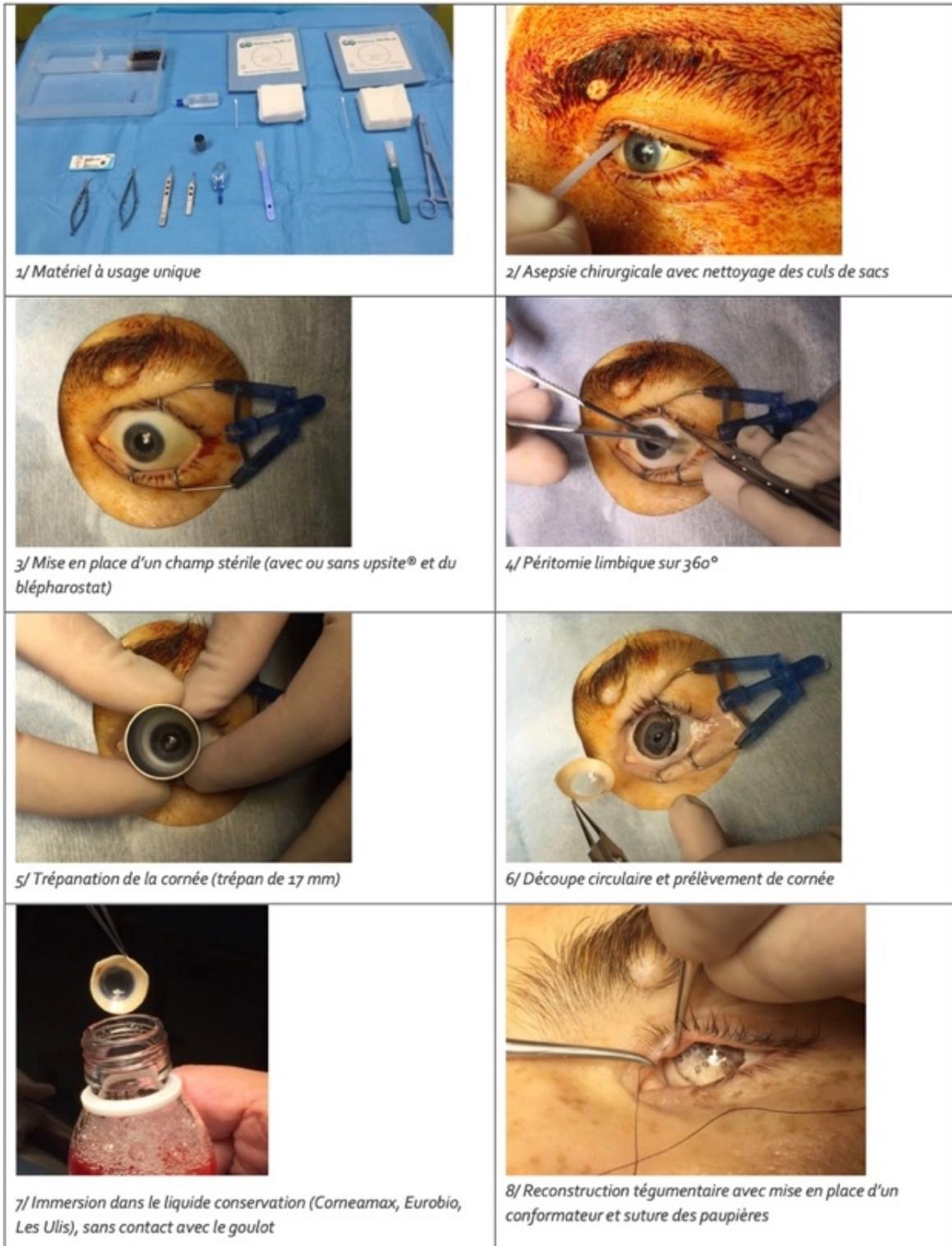


Figure 21. Étapes d'un prélèvement de cornée.

Source : Prélèvement de cornée à but thérapeutique – Chapitre 9 COUF - T.Garcin, G. Thuret, Ph. Gain

### I.2.3.3. Technique de conservation

En France, la cornée se conserve en organoculture dans un milieu liquide placé à 31°C, pour une durée moyenne d'une trentaine de jours. Il existe de rares cas de cornées conservées à -80°C et utilisées dans les cas d'extrême urgence notamment les cas de perforation cornéenne avérée ou imminente.

Une fois le greffon en banque de tissus, de multiples tests et contrôles de sécurité vont être effectués afin de réduire au maximum les risques de transmissions de maladies infectieuses (40). Des sérologies sont réalisées sur le donneur afin d'éliminer les donneurs positifs au virus du VIH-1, VIH-2, de l'hépatite B et C, de l'HTLV-1 et HTLV-2. Une infection ancienne guérie pour la syphilis peut être retrouvée sans incidence sur le futur du greffon. Par la suite les greffons sont transférés dans un milieu de conservation contenant des antibiotiques et antifongiques tels que la pénicilline, la streptomycine et l'amphotéricine B (CorneaMax®-Eurobio). Des tests microbiologiques sont réalisés à l'arrivée du greffon en banque, vers la fin du temps de conservation du greffon et à la dernière minute sur la table opératoire par ponction du liquide de transport du greffon.

En plus des contrôles de sécurité, des contrôles de qualité sont effectués afin de maximiser les chances de réussite de la greffe. La qualité endothéliale est déterminante pour la pérennité du greffon dans le temps. La DCE reste le paramètre le plus important. Les banques de tissus délivrent actuellement des greffons ayant une DCE > 2000 cellules/mm<sup>2</sup>. Le comptage endothélial est maintenant automatisé afin de donner des résultats fiables et reproductibles.

La transparence du greffon est également un élément majeur de la qualité du greffon. L'évaluation de ce paramètre est réalisée de manière subjective dans une grande majorité de banques de tissus en France. À Saint-Étienne, certains dispositifs d'analyseur d'image ont été développés et équipent la banque de tissu. Le système permet de mesurer la capacité du greffon à transmettre les contrastes donnant une représentation de sa transparence.

Enfin la mesure de l'épaisseur cornéenne est devenue indispensable avec le développement des greffes endothéliales. Cette mesure est réalisée actuellement grâce à la tomographie par cohérence optique (OCT). Ce type de contrôle est nécessaire pour les banques réalisant des prédécoupes de greffons lamellaires endothéliaux.

À titre d'exemple, à l'issue des contrôles par les banques de tissus en 2021, plus de 5500 cornées ont été éliminées ce qui représente un taux de 50,2 % (1,7% pour contre-indications médicales, 7,9% pour infections virologiques et syphilitiques, 5,3% pour contamination bactériologique et fongique, 32,8% pour mauvaise qualité tissulaire (nombre de cellules endothéliales insuffisant, défaut de transparence, nombre de cellules mortes par apoptose trop important, mauvaise découpe) 0,5% pour greffons périmés et 2% sont éliminées pour d'autres causes)).

#### I.2.4. Activité de la greffe de cornée en France

Selon le rapport annuel d'activité de l'agence de la biomédecine (39), 11310 cornées issues de 5674 donneurs ont été prélevées en 2021 par les 194 établissements préleveurs en France. L'activité de prélèvement a progressé de 23% comparée à 2020 mais reste toutefois inférieure à 10% par rapport à l'activité de 2019 d'avant COVID (Figure 22).

Activité greffe cornée	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Nombre de donneurs de cornées</b>	5600	5738	5598	6333	4615	5674
<b>Nombre de cornées prélevées</b>	11137	11425	11143	12606	9196	11310
<b>Nombre de cornées distribuées</b>	4979	5461	5448	6155	4466	5372

Figure 22. Évolution du prélèvement de cornée en France selon l'Agence de la biomédecine.  
Source : Rapport annuel médical et scientifique 2021 – Bilan d'activité - Agence de la biomédecine Cristal

À la suite des contrôles de sécurité et de qualité, l'Agence de la biomédecine a donc enregistré 4754 actes de greffes de cornée en 2021 sur les 5372 cornées distribuées dans les centres de santé. Les indications principales de greffe étaient la dystrophie de Fuchs, le kératocône et les échecs de précédentes greffes. La Figure 23 témoigne du ralentissement de l'activité en 2020 à la suite de la pandémie du COVID-19.

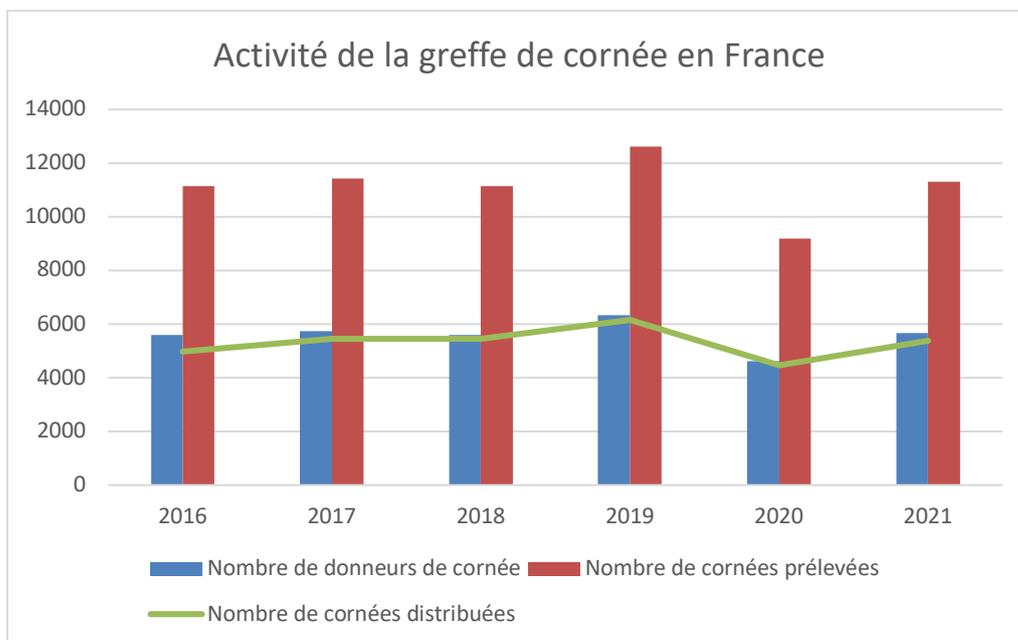


Figure 23. Évolution de l'activité de prélèvement dans les banques de tissus.  
Source : Rapport annuel médical et scientifique 2021 – Bilan d'activité - Agence de la biomédecine Cristal

Comme pour de nombreuses greffes d'organes, l'inscription sur liste d'attente est obligatoire pour la greffe de cornée. Malgré la reprise de l'activité en 2021, le nombre de patients en attente au 1<sup>er</sup> janvier et le nombre de nouveaux inscrits au cours de l'année ne cessent de croître, alors que le nombre de cornées distribuées pour chirurgie reste relativement stable, ce qui témoigne d'une pénurie de greffons (Figure 24).

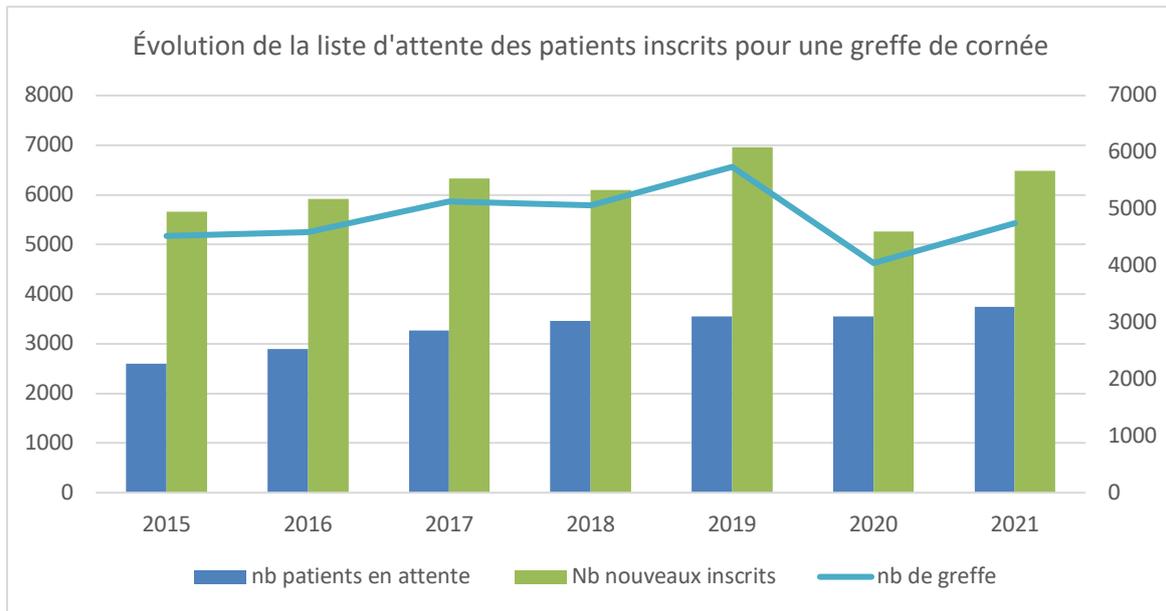


Figure 24. Évolution de la liste d'attente pour la greffe de cornée.

Source : Rapport annuel médical et scientifique 2021 – Bilan d'activité - Agence de la biomédecine GLAC

Des disparités régionales existent en matière de besoin et d'accès à la greffe. La crise sanitaire due au COVID-19 a aggravé une situation déjà fragile et il devient nécessaire de réaliser une meilleure distribution des greffons au niveau national afin de s'adapter au mieux aux besoins des différentes régions.

### I.3. Rappels sur le rejet de greffe

Un greffon de cornée provient d'un donneur humain et comme tout greffon allogénique le risque principal est le rejet de greffe. Le taux de rejet des greffons de cornée est très bas comparé aux autres greffes d'organe, ce qui en fait une réussite en matière de transplantation. Cependant, lorsqu'il arrive, le rejet est la première cause d'échec de la greffe. Sa fréquence varie de 1 à 5% pour les DMEK, 10 à 15% pour les DSAEK et les KLAP, jusqu'à 25% pour les KT et même 60% dans le cas d'un receveur à haut risque (41). Les principaux symptômes devant évoquer le rejet de greffe sont l'apparition d'une rougeur oculaire, d'une douleur oculaire, d'une photophobie, d'un larmoiement ou d'une baisse d'acuité visuelle.

### I.3.1. Types de rejet de greffe

#### I.3.1.1. Le rejet épithélial

Le rejet de greffe épithélial est plutôt rare pour deux raisons. L'épithélium du donneur survie rarement en organoculture, il est donc peu présent au moment de la greffe de cornée. De plus, complet après seulement quelques jours, le renouvellement de l'épithélium du greffon se fait majoritairement avec des cellules du receveur.

Lorsqu'il apparaît, le plus souvent dans l'année suivant l'acte de greffe et en moyenne trois mois après, il se présente sous la forme d'une kératite avec prise de fluorescéine superficielle. On peut noter une ligne épithéliale blanchâtre de cellules nécrosées à la surface de la cornée. Il est souvent peu inflammatoire. On peut parfois le confondre avec la ligne de réépithélialisation du greffon, c'est pourquoi il peut passer initialement inaperçu. Cette ligne de rejet a une évolution centripète et débute souvent au niveau d'un vaisseau limbique situé proche ou sur la jonction anneau receveur-greffon. Le greffon reste par ailleurs clair.

Ce type de rejet ne compromet pas la survie du greffon en lui-même et peut persister plusieurs jours à plusieurs mois. Il est cependant associé à d'autres types de rejet de greffe de cornée dans trois quarts des cas ce qui nécessite de savoir le reconnaître (42).

Le rejet sous épithélial est un sous-type de rejet épithélial où l'on peut distinguer des infiltrats sous épithéliaux (Figure 25) n'intéressant que le greffon et non la cornée réceptrice. Il peut lui aussi être associé aux autres types de rejet.

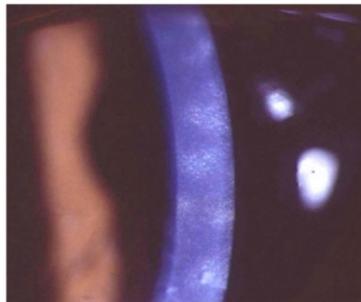


Figure 25. Opacités sous épithéliales d'un rejet de greffe de cornée de type sous épithélial  
Source : le rejet d'allogreffe de cornée – Journal Français d'ophtalmologie volume 34 mai 2011 – E. Gilbert, L.Laroche, V.Borderie

#### I.3.1.2. Le rejet stromal

Le rejet stromal peut survenir quelques mois après la greffe de cornée. Il se présente sous la forme d'un œdème stromal périphérique donnant un aspect nuageux à la cornée, responsable d'une opacification progressive. Un infiltrat stromal peut être retrouvé (Figure 26), le plus souvent en regard d'un néovaisseau provenant de la cornée réceptrice et envahissant le greffon.

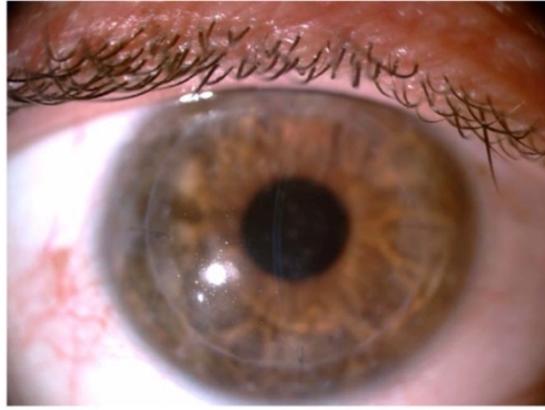


Figure 26. Rejet stromal sur kératoplastie lamellaire antérieure profonde.

Source : le rejet d'allogreffe de cornée – Journal Français d'ophtalmologie volume 34 mai 2011 – E. Guilbert, L.Laroche, V.Borderie

On retrouve dans cet infiltrat stromal des cellules inflammatoires telles que des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes et des plasmocytes qui vont détruire les kératocytes du donneur. Dans les formes sévères, un amincissement stromal important survient et peut entraîner l'apparition d'un descémétocèle avec fort risque de perforation s'il n'est pas jugulé à temps.

### I.3.1.3. Le rejet endothélial

Le rejet endothélial est le plus fréquent et le plus grave en raison des dommages irréversibles qu'il entraîne sur les cellules endothéliales. Il se produit le plus souvent dans la première année suivant la greffe de cornée mais peut survenir plusieurs dizaines d'années après.

Cliniquement il se présente sous la forme de précipités rétrodescémétiques (PRDs) qui peuvent être diffus (Figure 27) ou s'organiser en ligne d'évolution centripète que l'on appelle ligne de Khodadoust (43) (Figure 28).



Figure 27. Précipités rétrodescémétiques dans le cadre d'un rejet endothélial de greffe de cornée

Source : le rejet d'allogreffe de cornée – Journal Français d'ophtalmologie volume 34 mai 2011 – E. Guilbert, L.Laroche, V.Borderie

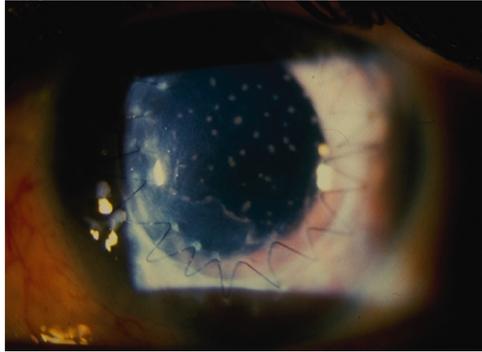


Figure 28. Ligne de rejet endothélial appelé ligne de Khodadoust associée à des PRD diffus.  
Source : Chapitre XX Traitement Chirurgical – Greffes de cornée - Rapport SFO surface oculaire 2015 – P. Fournié, F. Malecaze

Il en résulte un aspect d'œdème stromal localisé avec présence de plis descémétiques. Un tyndall en chambre antérieure (suspension de cellules) est le témoin d'une réaction inflammatoire locale.

Une association de ces types de rejets est fréquente, avec atteinte diffuse de toutes les couches de la cornée lors des rejets de greffon sévères ou dépassés. Les principaux signes objectifs du rejet de greffe sont donc la perte de la transparence du greffon avec apparition d'opacités, la présence d'une réaction inflammatoire locale (rougeur oculaire, PRDs, effet tyndall) et l'augmentation de la pachymétrie (épaisseur de la cornée) par incompetence des cellules endothéliales.

### **I.3.2. Prévention du rejet de greffe**

#### **I.3.2.1. Prise en charge des facteurs de risque**

Les facteurs de risque de rejet de greffe sont maintenant bien identifiés et sont le plus souvent liés au receveur lui-même.

##### **I.3.2.1.1. Les facteurs liés au receveur**

Le principal facteur de risque à prendre en compte est la vascularisation de la cornée réceptrice. La présence d'une néovascularisation profonde sur le lit receveur et notamment sur plus de deux quadrants favorise l'arrivée des cellules immunitaires sur le greffon. Ces néovaisseaux apparaissent à la suite de la sécrétion de facteurs pro angiogéniques, favorisée par l'installation d'un environnement pro inflammatoire (état atopique, infection locale, sécheresse oculaire sévère). Il est important de réduire au maximum ces néovaisseaux limbiques afin d'augmenter les chances de réussite de la greffe de cornée. Après prise en charge de facteurs favorisants, il est possible d'agir directement sur les néovaisseaux cornéens. Des injections sous conjonctivales et intrastromales d'anti-VEGF peuvent être utilisées afin de réduire le lit néovasculaire (46,47). La coagulation intrastromale des néovaisseaux à la sonde de diathermie, la coagulation par laser Argon et la

photothérapie dynamique sont également envisageable (48,49). D'autres thérapeutiques en cours de développement, comme un collyre à base d'oligonucléotide antisens (50), pourraient être utilisées dans les prochaines années pour inhiber cette néovascularisation cornéenne mais dont le cadre d'utilisation reste à définir.

Cet environnement pro inflammatoire conduit à un état de déficit en cellules souches limbiques (DCSL) par altération progressive du renouvellement épithélial. Comme précisé précédemment, ce déficit est propice à la poussée de néovaisseaux cornéens, à la conjonctivalisation de la cornée et à l'apport de cellules immunitaires, constituant ainsi un cercle vicieux. Le traitement du DCSL est également capital pour permettre une bonne intégration et une bonne cicatrisation de la greffe de cornée. En l'absence d'un limbe fonctionnel, la colonisation du greffon par les cellules épithéliales du receveur ne pourra pas se produire, mettant à nu le greffon et favorisant les infections. La chirurgie reste le principal moyen de reconstruction du limbe cornéen, par autogreffe limbique ou allogreffe limbique en cas de DCSL bilatérale. Cette greffe limbique va apporter un contingent de cellules souches limbiques nouvelles permettant par la suite une production et une migration de cellules épithéliales cornéennes afin de restaurer une surface cornéenne saine (51).

Afin de contrer l'environnement pro inflammatoire induit par certaines pathologies, il est utile de réaliser une prise en charge conjointe avec d'autres spécialistes. Les dermatologues introduisent des traitements spécifiques notamment dans le cadre de la rosacée ou de l'eczéma. L'insuffisance lacrymale pourvoyeuse de sécheresse oculaire est fréquente chez les patientes présentant des maladies auto immunes tels que le lupus érythémateux disséminé ou le syndrome de Gougerot-Sjogren. Les médecins internistes peuvent donc intervenir via des molécules immunosuppressives ou via de la cortisone par voie systémique. Le contrôle de ces pathologies pro inflammatoires est un préambule essentiel à la réussite d'une greffe de cornée.

L'antécédent d'atteinte de la cornée par un virus, notamment celui de l'herpès simplex virus, mais aussi l'antécédent de toute infection bactérienne ou fongique va constituer un facteur de risque majeur lors de toute réactivation des pathogènes. L'utilisation d'un traitement antiviral prophylactique, dans les semaines qui précèdent la chirurgie oculaire, a prouvé son intérêt chez les patients aux antécédents de kératite ou d'uvéite herpétique.

La taille du greffon et donc la nécessité d'une grande trépanation de la cornée receveuse va induire un accès plus ou moins facile des cellules immunitaires et pro inflammatoires au greffon à mesure que l'on se rapproche du limbe. De même, un greffon décentré est à risque de rejet par rapprochement au limbe. Lors de la réalisation d'une première greffe de cornée, il est capital de réaliser une trépanation centrée de la cornée receveuse et du plus petit diamètre possible, en général 7,5mm, afin de ne pas induire d'astigmatisme et surtout de ne pas se rapprocher trop du limbe receveur. La conservation d'un anneau receveur important pourra être utile par le futur pour recevoir de nouvelles greffes de cornée qui auront la nécessité d'avoir un plus grand diamètre à chaque reprise chirurgicale.

L'antécédent de greffe sur le même œil ou l'œil adelphe constitue le « Second Set Syndrome » avec un risque de rejet multiplié par trois du fait de la neurosécrétion de peptide P. En effet, une première greffe de cornée va léser les fibres nerveuses cornéennes lors de la trépanation favorisant la neurosécrétion et donc l'augmentation du taux de peptide P. Ce dernier a pour effet l'inhibition de certains lymphocytes T régulateurs et donc la perte du privilège immun (27,44).

L'existence d'anciens rejets augmente également le risque d'un nouveau rejet par phénomène de sensibilisation et d'immunisation du receveur, mais aussi par altération du lit receveur avec poussée de néovaisseaux limniques.

L'âge du patient receveur constitue un énième facteur de risque à prendre en compte. Le système immunitaire du patient receveur sera d'autant plus efficace qu'il sera jeune, en témoigne la susceptibilité des jeunes enfants et des adolescents pour une pathologie inflammatoire impliquant l'immunité : la kératoconjonctivite vernale.

D'autres facteurs de risque sont évoqués comme l'existence d'un glaucome pré opératoire ou les antécédents de chirurgie du segment antérieur avec un patient vitrectomisé ou aphaque. La présence de synéchies antérieures iridocornéennes pourrait favoriser l'inflammation locale et le recrutement de cellules lymphocytes T (45).

Enfin, le patient doit être conscient de la nécessité d'une observance exemplaire du traitement post-opératoire et d'un suivi rapproché. Celui-ci doit pouvoir être à même de reconnaître les signes cliniques devant l'amener à consulter en urgence : baisse d'acuité visuelle, douleurs, rougeur, photophobie, larmolement.

#### **I.3.2.1.2. Les facteurs liés au donneur**

La méthode de conservation du greffon pourrait, selon certains auteurs, jouer un rôle dans la survenue d'un rejet de greffe de cornée. Une étude de 2004 (52) retrouve un taux de rejet plus élevé chez les patients à haut risque ayant bénéficié d'un greffon conservé moins de 7 jours en banque de tissus. Ce résultat est concordant avec une étude datant des années 2000 qui retrouve une réduction de l'expression du CMH de type I chez les souris ayant bénéficié d'une greffe de cornée conservée 7 ou 14 jours comparativement à des souris ayant bénéficié d'une greffe de cornée non conservée ou conservée seulement 3 jours (53).

A priori, le sexe du donneur, son âge ou la cause du décès ne sont pas considérés comme des facteurs de risque de rejet de greffe de cornée. De même, l'intervalle de temps entre le décès et la réalisation du prélèvement ainsi que la méthode de prélèvement du greffon n'auraient aucune incidence sur la survenue d'un rejet de greffe (54).

Ainsi en fonction du nombre de facteurs de risque de rejet, le patient sera classé en faible risque de rejet ou haut risque de rejet.

#### **I.3.2.1.3. La compatibilité HLA et ABO**

Le complexe majeur d'histocompatibilité, aussi appelé système Human Leucocyte Antigen (HLA), est un élément clé du système immunitaire chez l'homme. Son but premier est de lutter contre les infections. Pour cela il doit faire la différence entre les antigènes « du soi » et les antigènes du « non soi ». Une greffe d'organe ou de tissu, si elle est allogénique, sera reconnue comme un élément du « non soi » et va provoquer l'apparition d'une réaction de rejet.

Le système HLA est codé par les gènes se trouvant sur le Chromosome 6. Le CMH de type I et de type 2 contiennent chacun 3 loci, respectivement HLA-A1, HLA-B, HLA-C et HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR (Figure 29). Chaque locus code pour une chaîne alpha (polypeptide) qui est polymorphe. Dans le cas du CMH de type I, elle s'associe à la Béta2 microglobuline permettant l'expression du complexe à la surface des cellules. Dans le cas du CMH de type II, la chaîne alpha s'associe à une chaîne bêta.

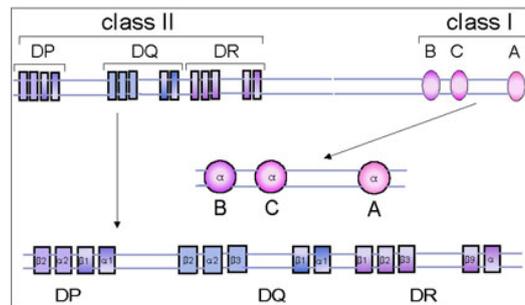


Figure 29. Génétique du CMH chez l'Homme.

Source: Immunology Chapter Fifteen – MHC: Genetics and role in transplantation – Dr Abdul Ghaffar - microbiologybook.org

On retrouve donc une très grande variété de génotypes HLA, indispensable dans la reconnaissance du plus grand nombre d'antigène du « non soi » possible mais constituant un obstacle majeur à une compatibilité parfaite pour une transplantation. Le bénéfice de cet appariement a largement été démontré dans les greffes d'organes solides telles que les transplantations rénales (55).

Concernant les antigènes du groupe sanguin, ils ne sont pas seulement exprimés sur les globules rouges ; les antigènes du système ABO sont portés par des protéines, des glycoprotéines et des glycolipides, permettant de les retrouver dans de nombreux tissus de l'organisme (56). Ainsi on retrouve l'expression de ces antigènes au niveau de l'épithélium cornéen notamment mais aussi au niveau de la conjonctive.

Une étude parue dans le Lancet en 1976 (57) a étudié une série de 200 cas de kératoplasties transfixiantes pour lesquels le phénotypage HLA avait été réalisé chez les donneurs et chez les receveurs, ainsi qu'un typage ABO ; 4 antigènes différents du système HLA ont été identifiés. Des courbes de survie ont ensuite été réalisées. La présence d'une vascularisation de la cornée réceptrice a également été prise en compte afin de ne pas fausser les résultats. En effet, cette néovascularisation participe à un plus haut taux de rejet et a donc été classée en 3 groupes : « aucune néovascularisation », « néovascularisation modérée » et « néovascularisation sévère ». Il en ressort que pour les patients à faible risque de rejet (sans néovascularisation) ayant bénéficié d'une KT, la compatibilité HLA/ABO a un effet totalement négligeable sur la survie du greffon. Dans le groupe de patient à haut risque de rejet (avec néovascularisation sévère ou modérée), et contrairement à la compatibilité ABO, il a été démontré que le taux de survie des greffons est directement corrélé au nombre d'antigènes du système HLA compatibles entre donneur et receveur. La Figure 30 illustre cette observation. Les greffons possédant 0 ou 1 antigène du complexe

HLA en commun avec la cornée réceptrice présente un taux de survie de 30% à 2 ans, ce taux grimpe à 50% pour les 20 greffons possédant 2 antigènes en commun.

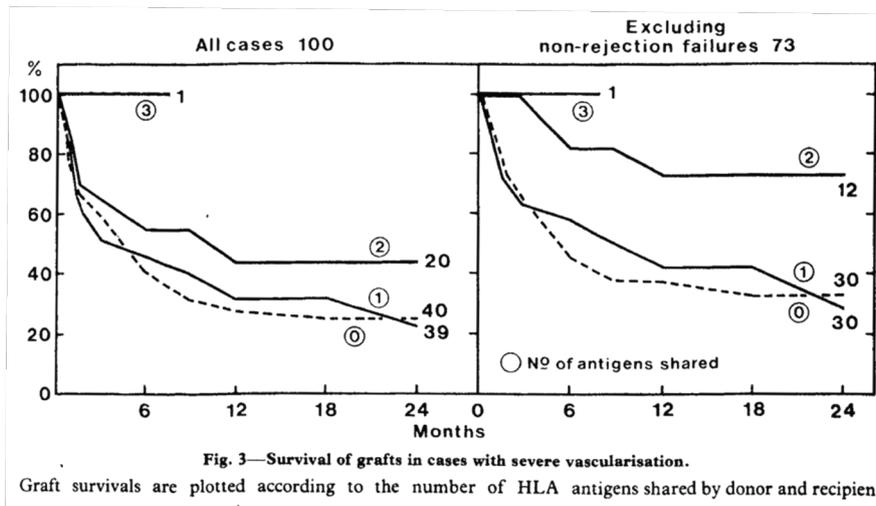


Figure 30. Courbes de survie montrant la corrélation entre la compatibilité HLA et la survie de la greffe de cornée en fonction du nombre d'antigène en commun.  
Source: HLA matching et corneal grafting - J.R. Batchelor

Cela suggère que la comptabilité du système HLA pourrait avoir un effet sur la prévention des rejets de greffe chez les patients à haut risque et notamment ceux dont la cornée réceptrice possède une néovascularisation. Il est à noter que cette étude était rétrospective et un grand nombre de greffes de cornées ne possédaient qu'un antigène en commun avec le receveur, voir aucun antigène en commun.

En 1992, une grande étude menée par « The Collaborative Corneal Transplantation Studies Group » (CCTS) n'a pas montré de différence significative pour la survenue de rejet de greffe entre le groupe de patients ayant reçu une greffe de cornée HLA compatible et le groupe de patients ayant reçu une greffe de cornée HLA-incompatible (58).

A l'opposé, les études de Bartels et al et de Khairreddin et al toutes deux publiées en 2003 ont confirmé l'intérêt de rechercher la meilleure compatibilité HLA entre le receveur et le donneur afin de maximiser les chances de survie du greffon dans le temps (59,60). Il semblerait que les trois allèles HLA-A, HLA-B et HLA-DR, soient les plus immunogènes et que l'obtention de leur comptabilité soit un gage de meilleur succès.

Plus récemment, un article publié en 2015 par T.H. Van Essen et ses collaborateurs (63) fait l'état des connaissances et des études publiées concernant la compatibilité du système HLA dans les greffes de cornées. Cette correspondance entre donneurs et receveurs a longtemps été discutée et il semblerait que les études plus récentes encouragent la recherche de compatibilité des greffons.

Ces différences entre les études peuvent avoir plusieurs explications. Les différentes techniques entre les chirurgiens ainsi que les différences d'expérience entre les équipes

peuvent avoir un impact sur le pronostic d'une greffe et la survenue d'un rejet de greffe. De plus ces études incluait des patients considérés comme à haut risque de rejet ce qui implique la présence de plusieurs facteurs de risque de rejet pouvant représenter autant de biais dans la survie des greffons. Enfin les techniques de typage HLA diffèrent en fonction des études.

De nombreuses études ont également étudié la compatibilité pour le groupe sanguin ABO entre le donneur et le receveur ainsi que l'incidence sur le rejet de greffe et n'ont pas établi un lien de causalité. En 2009, une étude parue dans l'American Journal of Ophthalmology (61) n'a pas retrouvé de différence significative dans le taux de rejet de greffe à cinq ans entre les receveurs ABO compatibles avec les donneurs et le groupe ABO non compatibles. Cependant cette étude ne fut réalisée que sur des patients considérés à faible risque de rejet. Chez les patients considérés à haut risque de rejet, il a été démontré un intérêt à réaliser un appariement selon le groupe sanguin ABO comme décrit précédemment dans l'étude CCTS (58) (RR 1,98 ; IC 95% 1,25-3,13) mais également dans une étude menée par Borderie et al en 1997 (62) qui retrouve que la compatibilité ABO diminue la fréquence des rejets chez les patients à haut risque.

Ainsi, bien que plusieurs études indiquent une possible conséquence chez les patients à haut risque de rejet, en pratique clinique, cette recherche de compatibilité du système HLA et de système ABO n'est pas réalisée. Le coût de cet appariement ainsi que les difficultés à trouver un greffon compatible pourraient également limiter sa réalisation à des cas très particuliers.

### **I.3.2.2. Traitements immunosuppresseurs**

#### **I.3.2.2.1. Corticoïdes**

L'utilisation de corticoïdes est le traitement prophylactique de référence des rejets de greffe.

Le plus souvent ils sont utilisés par voie topique avec une fréquence d'instillation en décroissance en fonction des habitudes du chirurgien et des signes inflammatoires locaux.

Ils ont un puissant effet sur la réaction immunitaire en inhibant la synthèse d'IL1 et d'IL6 par les cellules présentatrices d'antigène, mais aussi la synthèse d'IL2 et d'interféron gamma par les lymphocytes T. La production de prostaglandines est freinée par atteinte de la voie de la phospholipase A2 et de la voie de la lipo-oxygénase. La vascularisation du greffon est ainsi stoppée. Enfin, les corticoïdes inhibent le chimiotactisme des leucocytes (42) limitant le déplacement de ces cellules de la surface oculaire. Même si la voie topique a l'avantage de ne pas entraîner d'effet systémique, elle a cependant quelques effets secondaires avec une augmentation du tonus oculaire (pouvant entraîner une altération des cellules endothéliales à long terme), une induction plus précoce d'une cataracte ou encore un ralentissement de la cicatrisation épithéliale en cas de désépithélialisation initiale du greffon.

#### **I.3.2.2.2. Ciclosporine**

La ciclosporine est une molécule très utilisée en prévention du rejet de greffe dans les transplantations d'organe solide même si de nombreux effets systémiques sont à noter : néphrotoxicité, hypertension artérielle et hépatotoxicité (64).

Sur le plan ophtalmologique, la ciclosporine par voie topique est de plus en plus prescrite ces dernières années dans le traitement de la sécheresse oculaire et de la kératoconjonctivite vernale. Dans le cas de greffe de cornée, elle s'additionne fréquemment à la corticothérapie topique chez les patients à haut risque de rejet. Son caractère immunosuppresseur entraîne un fort pouvoir de modulation au niveau des lymphocytes T par inhibition de la calcineurine. Elle inhibe donc la sécrétion d'IL2 et par cette voie empêche la sécrétion d'Interféron  $\gamma$  et de TNF- $\alpha$ .

Des concentrations en ciclosporine allant de 0,05% à 2% existent. Leur efficacité varie selon les études. L'instillation de ce collyre à une concentration de 0,05% n'a pas démontré son efficacité dans la prévention du rejet de greffe de cornée (65). L'utilisation de cette molécule à 0,5% pourrait avoir une efficacité, en prévention chez des patients à faible risque de rejet en l'absence d'une néovascularisation du lit receveur (66). L'adjonction de ciclosporine 2% en collyre au traitement corticoïde topique permet de renforcer l'immunosuppression chez les patients dont le système immunitaire a déjà surréagi dans le passé (67). Il est donc fréquemment prescrit en présence de facteurs de risques de rejet et de complications liées à l'utilisation de corticoïdes locaux.

L'utilisation de ciclosporine par voie systémique n'est pas recommandée en pratique dans la prévention du rejet de greffe de cornée du fait d'effets systémiques importants décrit précédemment (68).

### **I.3.2.2.3. Autres immunosuppresseurs**

D'autres agents cytotoxiques existent comme l'azathioprine qui empêche la réplication cellulaire ou le tacrolimus dont le mécanisme d'action se rapproche de celui de la ciclosporine (69). Ce dernier entraîne un blocage de la prolifération des lymphocytes T et de la transcription de l'IL-2. Du fait de ses effets indésirables systémiques un intérêt a été surtout démontré chez des patients à haut risque de rejet de greffe de cornée (70).

Enfin d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'intérêt du mycophénolate mofétil (MMF) et de la rapamycine (Sirolimus) en prévention des rejets de greffe de cornée (71). Cette dernière est un immunosuppresseur intervenant sur la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin). Elle interfère avec le signal de l'IL-2 et induit une inhibition de la prolifération des lymphocytes B et T. Quant au MMF, il s'agit d'un immunosuppresseur analogue des purines, largement utilisé dans les transplantations rénales. Le MMF inhibe la production de lymphocytes B et T en intervenant sur la synthèse de l'ADN. Il présente cependant quelques effets indésirables systémiques hématologiques et digestifs. Des études retrouvent un grand intérêt à son utilisation en combinaison avec un autre immunosuppresseur sur des modèles murins (72).

Au total, l'utilisation en post opératoire de traitements corticoïdes locaux en décroissance sur plusieurs mois est suffisant chez les patients à faible risque de rejet. Ce traitement peut être le plus souvent arrêté après 1 an post opératoire, différence notable avec les autres greffes d'organes nécessitant bien souvent un traitement préventif du rejet à vie.

La plupart des praticiens ont recours à la ciclosporine 1% ou 2% en adjonction à la corticothérapie locale surtout chez les patients à haut risque de rejet. La plupart des autres molécules citées ne sont pas utilisées en pratique courante. Chez ces mêmes patients, il est conseillé de poursuivre la corticothérapie topique à faible dose sur plusieurs années.

### **I.3.3. Traitement du rejet de greffe**

Un consensus existe également quant au traitement du rejet en lui-même avec l'utilisation encore une fois de corticoïdes locaux que ce soit en collyre ou en injection sous conjonctivale, mais la dose utilisée ainsi que la durée est variable d'un centre à l'autre.

L'hospitalisation pour réalisation de bolus de solumédrol par voie intra-veineuse est plus discutée du fait des effets indésirables systémiques induits. La voie systémique réduit le nombre de lymphocytes T circulants, inhibe leur prolifération et entraîne une démarginalisation des polynucléaires neutrophiles. La réalisation de ces bolus nécessite de prendre en compte des contre-indications comme un équilibre glycémique précaire ou une coronaropathie sévère. La dose est généralement de 500 mg à 1g de méthylprednisolone en bolus en intraveineux, à répéter 3 jours de suite. Une étude de Hudde en 1999 ne retrouve pas d'intérêt à l'utilisation de cette voie systémique pour traiter le rejet de greffe endothélial (73) contrairement à une étude de 1991 ayant retrouvé une efficacité de l'utilisation d'un bolus de méthylprednisolone en plus des corticoïdes topiques pour traiter des rejets de greffe sévères (74).

L'adjonction d'injections sous conjonctivales de céléstène aux corticoïdes topiques pourrait s'avérer plus efficace que l'utilisation d'un traitement topique par corticoïdes associé à des bolus de méthylprednisolone comme le suggère une étude publiée en 2009 qui retrouve une meilleure efficacité du traitement sur le rejet de greffe dans le premier groupe (75).

Malgré ce consensus sur l'utilisation de corticoïdes, il n'existe pas à ce jour de protocole établi quant à la prise en charge individualisée de ces rejets, notamment en fonction de la sévérité du rejet ou du terrain sur lequel il survient.

Une revue de la littérature anglaise publiée en 2020 (76) a tenté d'établir un protocole de prise en charge du rejet de greffe en fonction du type de greffe et du risque de rejet en se basant sur les facteurs de risque décrit précédemment. Les auteurs privilégient une prise en charge prophylactique par corticoïdes topiques puis une prise en charge curative du rejet de greffe par combinaison de corticoïdes topiques en collyre et de corticoïdes systémiques avec de la prednisone 1mg/kg par voie orale (Figure 31). Si le rejet n'est pas contrôlé par cette association, ils préconisent la réalisation d'injection sous conjonctivale de dexaméthasone ou de triamcinolone. L'utilisation de bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse n'est pas retenue du fait de leur faible intérêt retrouvé dans de précédentes études.

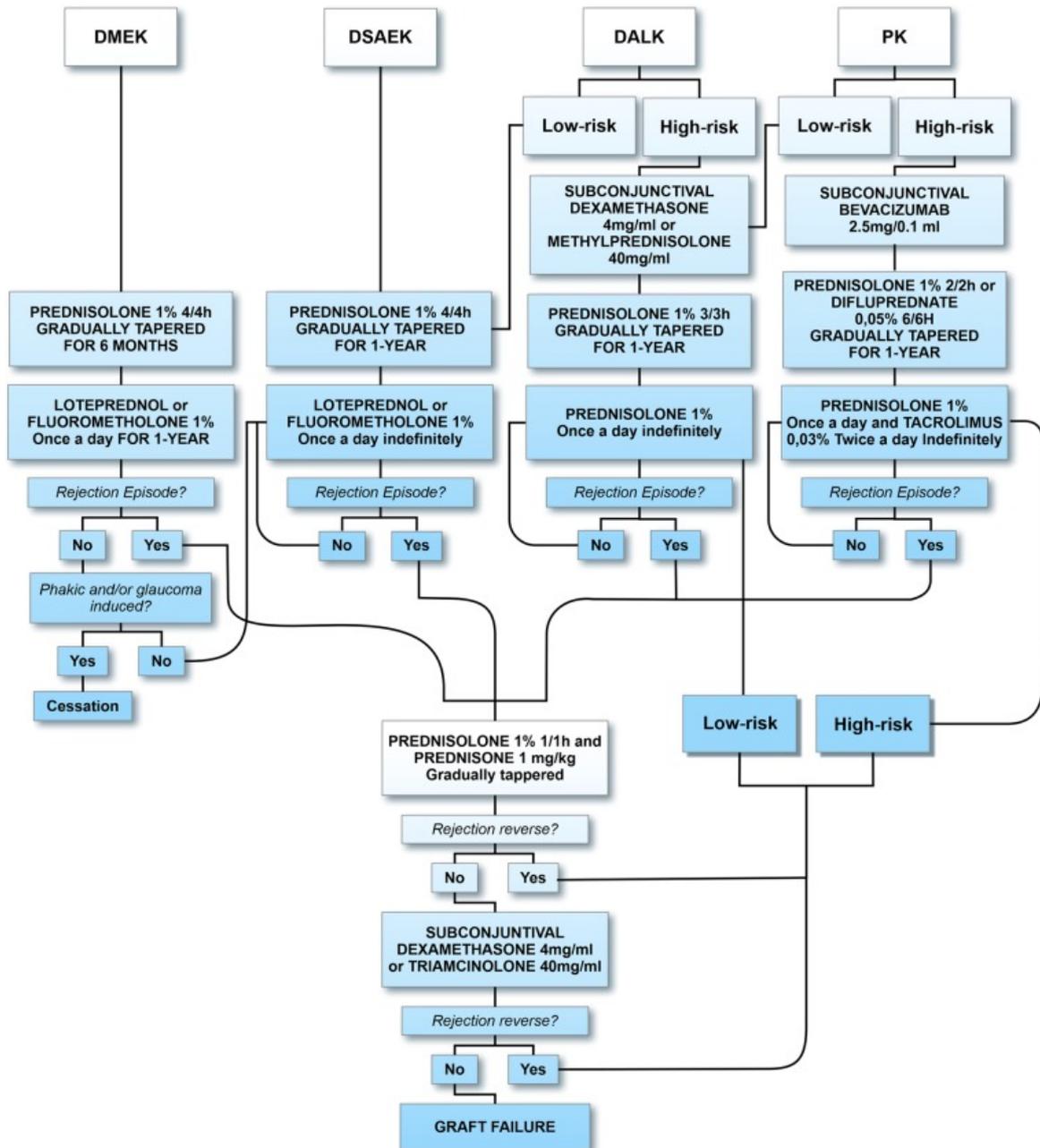


Figure 31. Protocole de prise en charge des rejets de greffe en fonction du type de greffe de cornée.  
 Source: Literature review and suggested protocol for prevention and treatment of corneal graft rejection –  
 Azevedo Magalhaes et al.

## II. ETUDE : Facteurs pronostiques de survie du greffon en cas de rejet de greffe de cornée

---

### II.1. Introduction

La prévention des rejets de greffe de cornée repose actuellement sur la prise en charge pré opératoire des facteurs de risques que présente le patient receveur. Après la chirurgie, l'attitude générale consiste en un traitement post opératoire par corticoïdes topiques en décroissance lente auquel est parfois ajoutée la ciclosporine chez les patients à haut risque de rejet. L'induction de cette immunosuppression locale est capitale pour permettre une bonne intégration du greffon sur son lit receveur, en réduisant au maximum la réaction de rejet.

Malgré ce traitement préventif, la fragilisation du privilège immunitaire de l'œil entraînée par la greffe de cornée peut être à l'origine de son rejet. Une fois ce dernier installé, il n'existe pas de recommandations sur l'attitude à adopter, la prise en charge du patient repose essentiellement sur l'expérience personnelle de l'ophtalmologiste et du centre de soin dans lequel il est pris en charge.

Il est légitime de se demander si notre prise en charge du rejet en lui-même se doit d'être plus agressive chez un patient considéré comme à haut risque de rejet et s'il existe des événements intercurrents modifiant le statut du patient receveur (de faible à haut risque de rejet).

Dans le contexte actuel de pénurie de greffons humains et devant des échecs successifs de greffes laissant des patients dans l'impasse thérapeutique, certaines équipes ont réalisé des kératoplasties avec des cornées artificielles (77). Ces cornées, en polymères de synthèse biocompatibles, limiteraient les risques de rejets allo-immunitaires. Cependant, même si ces biomatériaux sont prometteurs, à l'heure actuelle, ils ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique disponible en pratique clinique. Il est donc primordial de chercher à prolonger au maximum la vie d'un greffon et de prendre en charge les facteurs influençant la survie de ce greffon lorsqu'un événement intercurrent se produit.

Le but de notre travail est d'établir les facteurs pronostiques de survie du greffon en cas de rejet de greffe en analysant les caractéristiques de la population, la gravité des rejets et la thérapeutique dispensée chez des patients pris en charge pour un rejet de greffe de cornée.

## **II.2. Méthodes**

### **II.2.1. Étude et Éthique**

Notre étude a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Le recueil des données a été effectué de manière rétrospective et monocentrique. Nous avons utilisé les logiciels Softalmo<sup>®</sup> et SoftalmoQuery<sup>®</sup> (Corilus, Belgique) permettant une recherche ciblée par mots clés (« rejet », « injections sous-conjonctivales », « KT », « kératoplastie »). Nous avons également pu réaliser un croisement des sources grâce à la recherche des patients hospitalisés par le codage « rejet de greffe ». Enfin, les logiciels M-EVA<sup>®</sup> et M-BLOC<sup>®</sup> (Maincare, France) ont été utilisés pour obtenir les numéros « Cristal » des greffons ; ces derniers nous ayant permis de récupérer les caractéristiques des greffons à l'Établissement Français du Sang de Bordeaux.

L'étude étant rétrospective et observationnelle, aucun accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) n'a été nécessaire. Lors du recueil, les données ont été anonymisées par attribution aléatoire d'un numéro correspondant à un unique épisode de rejet de greffe de cornée.

### **II.2.2. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal est de rechercher des facteurs pronostiques de survie du greffon en cas de rejet de greffe. Pour cela, le critère de jugement principal est l'évaluation de la clarté du greffon à trois mois du début de la prise en charge du rejet.

L'objectif secondaire est d'analyser la survenue d'une décompensation endothéliale secondaire du greffon dans l'année suivant l'épisode de rejet de greffe de cornée en constatant un œdème réfractaire du greffon à 1 an dudit rejet.

### **II.2.3. Modalités de sélection des greffons**

Dans notre étude ont été inclus tous les patients ayant été pris en charge par le service d'ophtalmologie du CHU de Limoges entre janvier 2016 et avril 2022 pour au moins un épisode de rejet de greffe de cornée. Le diagnostic de rejet de greffe de cornée était établi subjectivement par l'examineur, quel que soit le type de rejet. Aucun critère d'âge n'a été retenu. Le seul critère d'exclusion repose sur l'absence de consultation de suivi dans les trois mois suivants le diagnostic de rejet de greffe de cornée pour le critère de jugement principal. Pour l'analyse secondaire, une consultation à plus de douze mois de l'épisode de rejet de greffe initial était nécessaire.

Chaque épisode de rejet de greffe de cornée a été considéré comme un évènement à part entière. Une même greffe de cornée chez un même patient pouvait présenter plusieurs rejets de greffe et donc être incluse plusieurs fois, à condition d'un délai minimum de trois mois entre deux rejets afin de pouvoir conclure sur le critère de jugement principal.

Nous avons analysé chaque épisode de rejet de greffe en recueillant plusieurs paramètres inhérents au patient, au greffon et au rejet lui-même. Parmi les antécédents du patient, la

notion d'un précédent rejet de greffe de cornée était prise en compte de manière qualitative (« oui » ou « non ») et quantitative, à partir du premier épisode de rejet traité dans le service du CHU de Limoges, sauf si une notion de rejet antérieur était précisée par le patient.

Deux groupes ont ainsi été formés en fonction de la transparence du greffon à trois mois du rejet de greffe, à savoir groupe « Survie » et groupe « Échec ». Cette clarté était évaluée de manière subjective par l'examineur. Afin d'analyser le critère de jugement secondaire, les greffons du groupe « Survie » ont de nouveau été séparés en fonction de la survenue d'une décompensation endothéliale (« oui » ou « non »). Il était possible d'appuyer l'observation de cette incompetence endothéliale en relevant la pachymétrie lorsqu'elle était mesurée. La présence d'un œdème de cornée, avec parfois la présence de bulles sous épithéliales, était également en faveur d'une décompensation endothéliale par défaillance du système de pompe endothéliale. Le comptage endothélial par spéculaire n'était pas réalisé de façon systématique.

#### **II.2.4. Méthodes statistiques**

Les statistiques ont été réalisées par l'Institut d'Epidémiologie et de Neurologie tropicale, dans l'équipe de recherche EpiMaCT de l'Université de Limoges.

Les résultats des variables qualitatives telles que le sexe, le type de greffe de cornée ou encore l'étiologie initiale de la greffe ont été présentés sous la forme d'effectifs et de pourcentages. Les résultats des variables quantitatives telles que l'âge du donneur, la cellularité du greffon ou l'acuité visuelle ont été présentés sous la forme de moyenne ( $\pm$  écart type) et de médiane [intervalle interquartile] pour les variables dont la distribution ne suivait pas une loi Normale. Pour certaines variables le minimum et le maximum auront aussi été présentés.

Une analyse d'abord univariée a été réalisée selon le test du Khi2 ou test de Fisher pour les variables qualitatives et selon le Test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives qui ne suivent pas une distribution normale et selon le test de Student pour les autres. La significativité des variables en univariée était fixée à un seuil de p-value  $\leq 0,05$ .

Des tests d'interaction ont permis de tester l'influence de certaines variables sur les autres sur la base des connaissances établies. Après cela nous avons recherché les associations univariées entre la survie du greffon (identifiée par la variable clarté) et chacune des variables indépendantes.

Nous avons par la suite construit un modèle de régression logistique en pas à pas descendant pour l'analyse multivariée en tenant compte des interactions (si existantes) et en intégrant dans le premier modèle les variables qui ressortaient significatives avec un seuil de significativité de la P value  $< 0,20$  lors de l'analyse univariée. Nous avons choisi le modèle le plus cohérent en considérant, en deuxième, le critère d'information d'Akaike (AIC ou Akaike information criterion) de celui-ci. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Studio (version 2023.03.0+386).

## II.3. Résultats

### II.3.1. Population étudiée

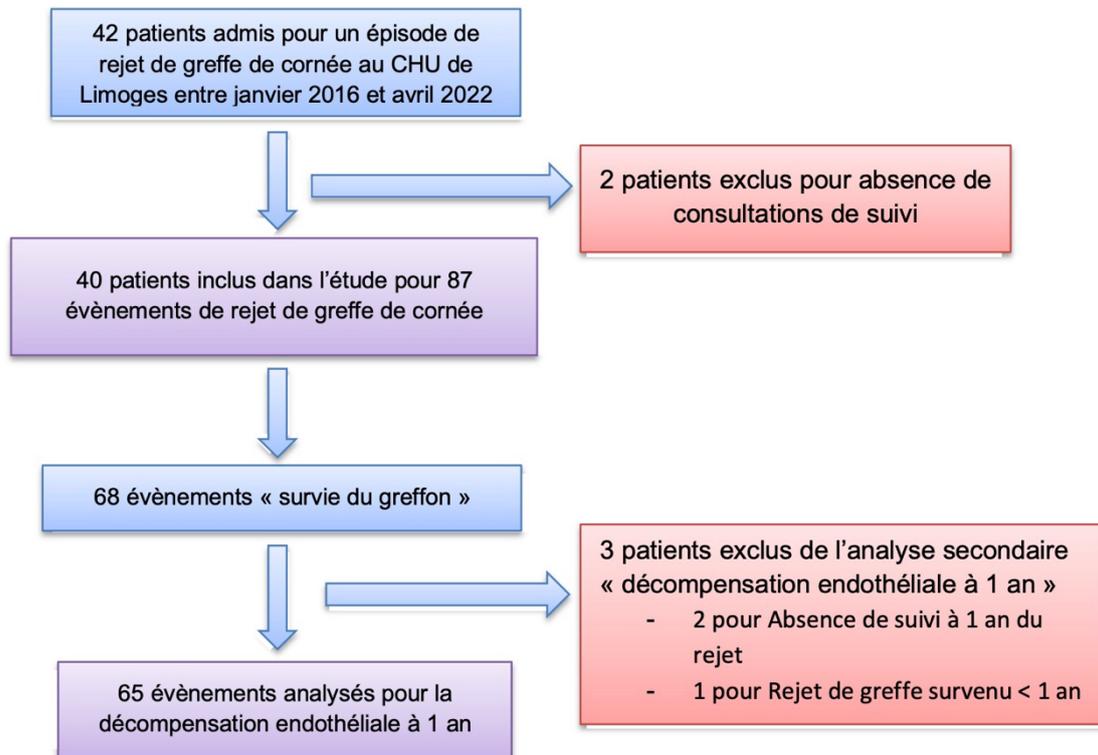


Figure 32. Flow chart de l'étude

De janvier 2016 à décembre 2022, 42 patients ont été pris en charge dans le service d'ophtalmologie du CHU de Limoges pour un épisode de rejet de greffe de cornée. Parmi ce groupe, 2 patients ont été exclus pour absence de suivi, ils ne se sont pas présentés en consultation de contrôle suite au diagnostic de rejet de greffe.

Au total, 40 patients ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 10 possédaient une greffe de cornée bilatérale. Seulement 2 de ces patients ont consulté pour un rejet de greffe, non simultané, sur les deux yeux, portant donc le nombre d'yeux inclus à 42. Un certain nombre d'yeux ont été greffés plusieurs fois, avec la survenue de plusieurs épisodes de rejet de greffe.

Ainsi 52 greffons de cornée ont été recensés, pour 87 évènements de rejets de greffe. Les greffons ayant subi plusieurs évènements de rejet au cours de la période d'analyse ont donc été inclus plusieurs fois, à savoir que 4 greffons ont présenté 4 épisodes de rejets et 5 greffons en ont présenté 3 et 13 greffons en ont présenté 2.

## II.3.2. Caractéristiques initiales des greffons

Tableau 1. Caractéristiques initiales du terrain des rejets

Caractéristiques (Données manquantes / 87)	Effectif (%) ou Médiane [IQ] ou Moyenne $\pm$ ET
<b>Sexe</b>	
Masculin	58 (66,7)
Féminin	29 (33,3)
<b>Type de greffe</b>	
Kératoplastie Transfixiante	82 (94,3)
Kératoplastie lamellaire antérieure profonde	4 (4,6)
Greffe bouchon	1 (1,1)
<b>Taille du greffon (3)</b>	
	7,8 $\pm$ 0,4
< 8	41 (48,8)
$\geq$ 8	43 (51,2)
<b>Étiologie initiale Chronique (42)</b>	
Kératocône	11 (24,4)
Dystrophie stromale	1 (2,3)
Décompensation endothéliale	33 (73,3)
<b>Étiologie initiale Aigüe (54)</b>	
Abcès	8 (24,2)
Kératite Herpétique	15 (45,5)
Inflammation de surface	10 (30,3)
<b>Présence de néovaisseaux limbiques</b>	
Oui	59 (67,8)
Non	28 (32,2)
<b>Néovaisseaux sur <math>\geq</math> 2 quadrants (2)</b>	
Oui	44 (51,8)
Non	41 (48,2)
<b>Antécédent infection herpétique</b>	
Oui	18 (20,7)
Non	69 (79,3)
<b>Antécédent uvéite</b>	
Oui	17 (19,5)
Non	70 (80,5)
<b>Antécédent rejet greffe</b>	
Oui	54 (62,1)
Non	33 (37,9)
<b>Nombre de rejets antérieurs</b>	
	1 [0-2] ; 1,09 $\pm$ 1,1
<b>Hypertonie intra oculaire</b>	
Oui	26 (29,9)
Non	61 (70,1)
<b>Statut du cristallin</b>	
Phaque	25 (28,7)
Pseudophaque	62 (71,3)
<b>Diabétique</b>	
Oui	13 (14,9)
Non	74 (85,1)
<b>Traitement immunosuppresseur</b>	
Oui	4 (4,6)
Non	83 (95,4)
<b>Type de suture (2)</b>	
Surjet	67 (78,8)
Points séparés	18 (21,2)
<b>Nombre de greffes</b>	
	1,5 $\pm$ 0,6
1	51 (58,6)
2	29 (33,3)
3	7 (8,1)
<b>Age du patient (en années) (1)</b>	
	61 [44-74] ; 57,5 $\pm$ 20,7
<b>Distance du lieu de vie (en km)</b>	
	66 [5-93,5] ; 54,7 $\pm$ 51,4

Le tableau 1 regroupe les caractéristiques initiales des greffons étudiés. Le sex-ratio est d'environ 2 hommes pour 1 femme. La majorité des rejets est survenue sur des kératoplasties transfixiantes, aucune DMEK ou DSAEK n'a été incluse dans l'étude.

On retrouve ainsi les facteurs de risques connus de rejet de greffe de cornée et leur présence ou non lors des épisodes de rejet de greffe.

Parmi les étiologies ayant conduit initialement à la greffe de cornée (Figure 33), nous avons distingué les étiologies aiguës c'est-à-dire les causes pouvant se réactiver brutalement sur le greffon (infection herpétique, infection bactérienne, inflammation de surface), des étiologies chroniques (kératocône, dystrophies stromales, décompensations endothéliales). Les pourcentages rapportés sont donc en rapport avec cette distinction en deux catégories. La décompensation endothéliale représente la première cause de greffe de cornée dans notre population.

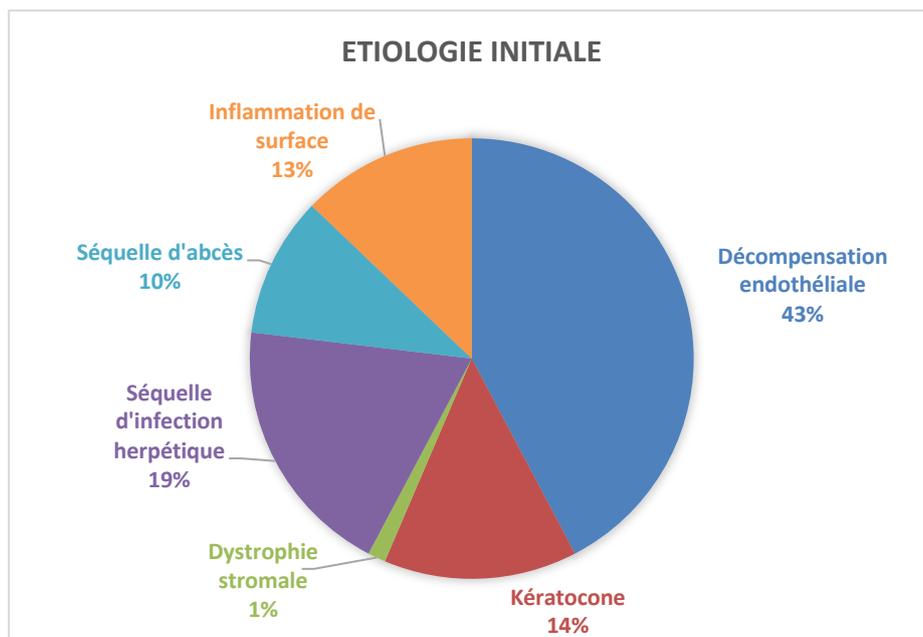


Figure 33. Étiologies initiales ayant conduit à la greffe de cornée

La majorité des épisodes de rejet de greffe est survenue sur une première greffe de cornée (Figure 34), 33,3% sur une deuxième greffe de cornée et seulement 8,1% sur une troisième greffe de cornée.

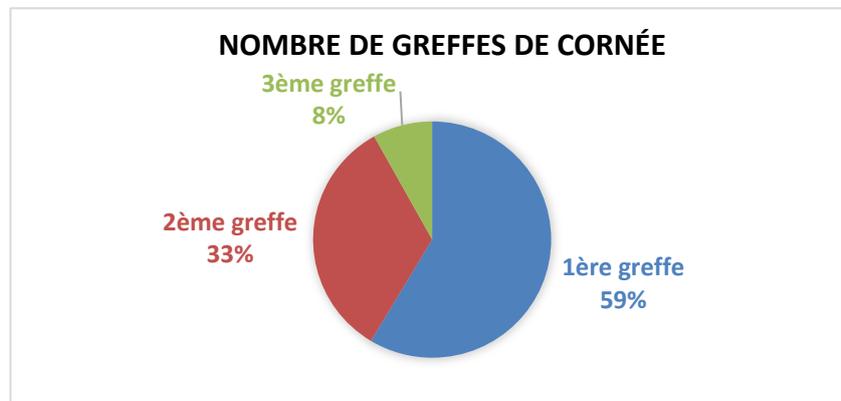


Figure 34. Nombre de greffes de cornée

Tableau 2. Caractéristiques primaires des greffons

Caractéristiques (Données manquantes)	Moyenne $\pm$ ET	Médiane IQ	Minimum	Maximum
Age du donneur (en années) (16)	66,93 $\pm$ 15,3	67 [61-78]	19	88
Durée de conservation du greffon (en jours) (15)	28,24 $\pm$ 5,4	28	16	39
Cellularité du greffon (en cellules/mm <sup>2</sup> ) (15)	2467 $\pm$ 247,7	2460 [2327-2567]	1829	3160

Le tableau 2 regroupe les caractéristiques primaires des greffons analysés. Nous avons pu récupérer ces informations grâce à la coopération de la banque de tissus de Bordeaux, via les numéros « Cristal » des greffons. Les données de 15 greffons sont manquantes par absence de numéro « Cristal » ou greffe de cornée réalisée en dehors du CHU de Limoges. L'âge du donneur n'a pas été retrouvé pour un greffon supplémentaire.

Les donneurs étaient âgés en moyenne de 66,9 ans  $\pm$  15,3 ans avec des âges extrêmes pouvant aller de 19 ans à 88 ans. Les greffons étaient tous conservés en organoculture en banque de tissu avant leurs attributions. La durée de conservation moyenne est comparable aux 30 jours recommandés par l'Agence de la biomédecine.

La cellularité des greffons étant un élément majeur pour la pérennité de la greffe, nous objectivons dans notre population une moyenne de 2467 cellules/mm<sup>2</sup>, avec un minimum à 1829 cellules/mm<sup>2</sup> et un maximum à 3160 cellules/mm<sup>2</sup>. Le greffon avec la plus basse densité endothéliale a été utilisé dans le cadre d'une greffe dite « bouchon » pour prendre en charge une perforation cornéenne.

Tableau 3. Caractéristiques des épisodes de rejet et de leur prise en charge

Caractéristiques (Données manquantes / 87)	Effectif (%) ou Médiane [IQ] ou Moyenne $\pm$ ET
<b>Age de la greffe (en jours) (1)</b>	590,5 [390,25-1120,5] ; 1017,5 $\pm$ 1276,4
<b>Arrêt ou diminution du traitement</b>	
Oui	48 (55,2)
Non	39 (44,8)
<b>Évènement déclencheur (44)</b>	
Spontané	24 (55,8)
Récidive herpétique	6 (14,0)
Infection bactérienne	3 (7,0)
Inflammation de surface	3 (7,0)
Ablation d'un fil	7 (16,2)
<b>Délai de consultation (en jours) (20)</b>	3 [2-12] ; 7,7 $\pm$ 8,6
<b>Type du rejet (1)</b>	
Rejet épithélial	9 (10,5)
Rejet stromal	5 (5,8)
Rejet endothélial	23 (26,7)
Rejet diffus	49 (57,0)
<b>Symptômes du rejet : Baisse d'acuité visuelle ou flou visuel</b>	
Oui	46 (52,9)
Non	41 (47,1)
<b>Symptômes du rejet : Rougeur oculaire</b>	
Oui	37 (42,5)
Non	50 (57,5)
<b>Symptômes du rejet : Douleur ou gêne oculaire</b>	
Oui	42 (48,3)
Non	45 (51,7)
<b>Symptômes du rejet : Présence d'une photophobie</b>	
Oui	4 (4,6)
Non	83 (95,4)
<b>Prise en charge du rejet</b>	
En Hospitalisation	32 (36,8)
En Ambulatoire	55 (63,2)
<b>Retard de prise en charge (en jours) (1)</b>	0 [0-0,75] ; 1,2 $\pm$ 3,1
<b>Réalisation de bolus de solumédrol</b>	
Oui	26 (29,9)
Non	61 (70,1)
<b>Acuité visuelle</b>	
Acuité visuelle initiale (en LogMAR) (2)	0,5 [0,3-1] ; 0,7 $\pm$ 0,6
Acuité visuelle au moment du rejet (en LogMAR) (1)	1,7 [0,85-2] ; 1,4 $\pm$ 0,7
Variation de l'acuité visuelle (3)	-5,5[-1,5 - -10,5]
Acuité visuelle finale (en LogMAR) (2)	0,7 [0,4-1,3] ; 0,9 $\pm$ 0,7
<b>Clarté du greffon à 3 mois</b>	
Oui	68 (78,2)
Non	19 (21,8)
<b>Décompensation endothéliale à 1 an (22)</b>	
Oui	11 (16,4)
Non	54 (83,6)

Le tableau 3 regroupe les caractéristiques des épisodes de rejet de greffe ainsi que leur prise en charge.

Nous nous sommes intéressés à l'acuité visuelle à trois moments distincts : l'acuité visuelle initiale en dehors de tout épisode de rejet, l'acuité visuelle constatée au moment du rejet de greffe et l'acuité visuelle finale constatée à 3 mois de l'épisode. La médiane de l'acuité visuelle initiale (en logMar) constatée pour chaque évènement inclus était de 0,5 ( $3,2/10^{\text{ème}}$ ), celle au moment du rejet de greffe était de 1,7 (CLD – Compte les doigts à 1m) et celle de l'acuité visuelle finale à 3 mois de chaque évènement de rejet était de 0,7 ( $2/10^{\text{ème}}$ ). Nous

avons également calculé la variation de l'acuité visuelle en termes de perte de ligne d'acuité, avec une médiane de 5,5 lignes perdues.

Dans 48 cas sur 87 évènements (55,2%), la survenue du rejet de greffe a été précédée par un arrêt ou une modification du traitement immunosuppresseurs. Du fait d'une trop grande approximation dans les estimations de ces délais, nous avons décidé de ne pas les relever dans notre étude.

La Figure 35 regroupe les évènements potentiellement déclencheur du rejet de greffe lorsque qu'aucune modification du traitement immunosuppresseur n'était en cause. On remarque que dans la majorité des cas le rejet de greffe était survenu de manière spontanée, mais qu'une cause extérieure a été notée dans 44% des cas.

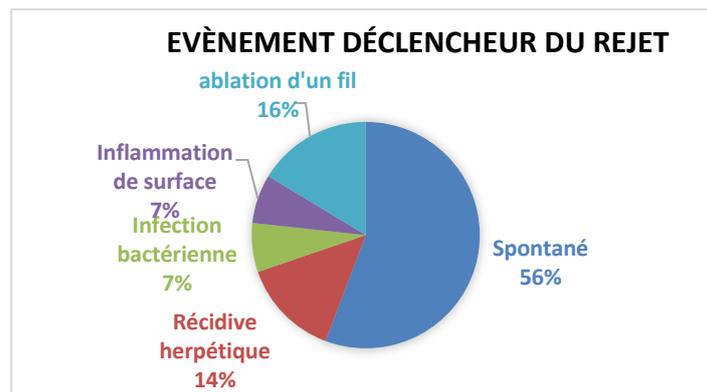


Figure 35. Évènement déclencheur du rejet de greffe en l'absence de la diminution ou de l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

Parmi les types de rejet constatés, la majorité présentait un rejet de greffe de cornée diffus (Figure 36), et le rejet était limité à une tunique cornéenne dans 43% des cas.

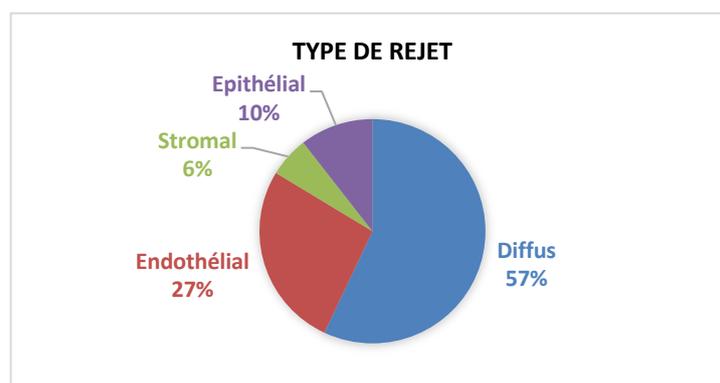


Figure 36. Type de rejet de greffe constaté.

*In fine*, la clarté du greffon à 3 mois de l'épisode de rejet de greffe a été constatée dans 78,2% des cas : nous avons donc constaté un échec de la prise en charge avec opacification du greffon pour 19 des épisodes de rejet analysés.

Pour ce qui est de la décompensation endothéliale évaluée à 1 an de l'épisode de rejet, nous avons constaté une décompensation secondaire du greffon dans 11 cas ce qui représente 16,4% des greffons ayant initialement survécu à l'épisode de rejet de greffe.

### II.3.3. Objectif principal

Après analyse descriptive, nous avons constitué nos deux groupes (« survie » et « échec ») en fonction de la clarté du greffon à trois mois de l'épisode de rejet de greffe, évaluée de manière subjective. Le groupe « survie » était composé de 68 évènements de rejet contre 19 évènements pour le groupe « échec ».

Tableau 4. Analyse en fonction de la clarté du greffon à 3 mois du rejet

Caractéristiques	CLARTE du GREFFON à 3 mois		DM <sup>1</sup>	DM <sup>1</sup>	p-value
	SURVIE = 68	ECHEC = 19			
	Effectif (%) ou moyenne ± ET ou médiane [IQ]	Effectif (%) ou moyenne ± ET ou médiane [IQ]			
<b>Sexe</b>			0	0	<b>0,010</b>
	Masculin	50 (73,5)		8 (42,1)	
	Féminin	18 (26,5)		11 (57,9)	
<b>Type de greffe</b>			0	0	0,24
	Kératoplastie Transfixiante	65 (95,6)		17 (89,6)	
	KLAP <sup>2</sup>	3 (4,4)		1 (5,2)	
	Greffe bouchon	0 (0)		1 (5,2)	
<b>Taille du greffon</b>		7,8 ± 0,4	2	7,7 ± 0,5	1
	< 8	32 (47)		9 (47,4)	
	≥ 8	34 (53)		9 (47,4)	
<b>Étiologie initiale Chronique</b>			35	7	0,78
	Kératocône	9 (13,2)		2 (10,5)	
	Dystrophie stromale	1 (1,5)		0	
	Décompensation endothéliale	23 (33,8)		10 (52,6)	
<b>Étiologie initiale Aigüe</b>			37	17	1
	Abcès	8 (11,8)		0	
	Kératite Herpétique	14 (20,5)		1 (5,2)	
	Inflammation de surface	9 (13,2)		1 (5,2)	
<b>Présence de néovaisseaux limbiques</b>			0	0	<b>0,007</b>
	Oui	51 (75)		8 (42,1)	
	Non	17 (25)		11 (57,9)	
<b>Néovaisseaux sur ≥ 2 quadrants</b>			2	0	0,34
	Oui	36 (54,5)		8 (42,1)	
	Non	30 (45,5)		11 (57,9)	
<b>Antécédent infection herpétique</b>			0	0	0,11
	Oui	17 (25)		1 (5,3)	
	Non	51 (75)		18 (94,7)	
<b>Antécédent uvéite</b>			0	0	0,10
	Oui	16 (23,5)		1 (5,2)	
	Non	52 (76,5)		18 (94,8)	
<b>Antécédent rejet greffe</b>			0	0	0,91
	Oui	42 (61,8)		12 (63,2)	
	Non	26 (38,2)		7 (36,8)	
<b>Nombre de rejets antérieurs</b>		1 [0-2] ; 1,07 ± 1,07	0	1 [0-2] ; 1,15 ± 1,18	0
<b>Type de suture</b>			2	0	0,75
	Surjet	51 (75)		16 (84,2)	
	Points séparés	15 (22,1)		3 (15,8)	
<b>Nombre de greffes de cornée</b>		1,4 ± 0,6		1,8 ± 0,8	<b>0,046</b>
	1	43 (63,2)		8 (42,1)	
	2	22 (32,3)		7 (36,8)	
	3	3 (4,5)		4 (21,1)	
<b>Age du patient (en années)</b>		60 [43-73,5] ; 56,0 ± 21,5	1	70 [54,5-74,5] ; 62,3 + 16,8	0
<b>Distance du lieu de vie (en km)</b>		12 [0-92] ; 41,7 ± 45,3	0	95 [76,5-124] ; 101,2 ± 45,0	<b>&lt; 0,001</b>

DM<sup>1</sup> = Données manquantes, KLAP<sup>2</sup> = Kératoplastie Lamellaire Antérieure Profonde

Le Tableau 4 nous permet de mettre en évidence une **différence significative au seuil de 5%** entre les 2 groupes sur quelques variables caractérisant le terrain initial du rejet de greffe, à savoir **le sexe, la présence de néovaisseaux limbiques, le nombre de greffes de cornée** ainsi que **la distance entre le lieu de vie et le CHU de Limoges**.

Il n'est pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant les facteurs de risque de rejet de greffe de cornée que sont les antécédents d'infection herpétique, d'uvéïte ou de rejet.

Également, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le type de greffe réalisé, la taille du greffon, la technique de suture, l'étiologie initiale de la greffe, la présence d'un diabète ou la présence d'un traitement immunosuppresseur.

L'ensemble des variables testées fait l'objet de l'annexe 1.

Tableau 5. Analyse des caractéristiques primaires des greffons

CLARTE du GREFFON à 3 mois						
Caractéristiques du greffon	SURVIE n = 68			ECHEC n = 19		p-value
	Moyenne ± ET ou Médiane [IQ]	DM	Moyenne ± ET ou Médiane [IQ]	DM		
Age du donneur (en années)	68 [61-78] ; 63,7 ± 0,3	12	65 [61-76,5] ; 66,1 ± 15,7	4	0,70	
Durée de conservation (en jours)	29,9 ± 5,2	11	25,6 ± 5,6	4	<b>0,052</b>	
Cellularité (en cellules/mm <sup>2</sup> )	2453 [2327-2567] ; 2468, 5 ± 236,6	11	2480 [2355,5-2597] ; 2461,5 ± 295,5	4	0,64	

DM<sup>1</sup> = Données manquantes

Le tableau 5 regroupe l'analyse des caractéristiques initiales des greffons distribués par la banque de tissus de Bordeaux. On constate une absence de significativité au test U de Mann-Whitney pour les trois variables analysées. Cependant il est à noter que la p-value pour la variable « durée de conservation » se trouve à la limite du seuil de significativité ( $p = 0,052$ ).

Tableau 6. Analyse initiale de la prise en charge des rejets

CLARTE du GREFFON à 3 mois					
Caractéristiques	SURVIE = 68		ECHEC = 19		p-value
	Effectif (%) ou moyenne ± ET ou médiane [IQ]	DM <sup>1</sup>	Effectif (%) ou moyenne ± ET ou médiane [IQ]	DM <sup>1</sup>	
Age de la greffe (en jours)	660 [407,5-1245,5] ; 999,6 ± 1159,9	1	459 [231,5-937,5] ; 1080,6 ± 1659,9	0	0,19
Type du rejet		0		1	<b>0,037</b>
Rejet épithélial	7 (10,3)		2 (11,1)		
Rejet stromal	5 (7,4)		0 (0)		
Rejet endothélial	22 (32,4)		1 (5,6)		
Rejet diffus	34 (50)		15 (83,3)		
Symptômes : Baisse d'acuité visuelle ou flou visuel		0		0	0,31
Oui	34 (50)		12 (63,2)		
Non	34 (50)		7 (36,8)		
Symptômes : rougeur oculaire		0		0	0,11
Oui	32 (47,1)		5 (26,3)		
Non	36 (52,9)		14 (73,7)		
Symptômes : Douleur ou gêne oculaire		0		0	<b>0,030</b>
Oui	37 (54,4)		5 (26,3)		
Non	31 (45,6)		14 (73,7)		
Délai de consultation (en jours)	3 [1,8-8,5] ; 7,3 ± 8,4	12	5 [2-14,5] ; 9,9 ± 9,6	8	0,41
Prise en charge du rejet		0		0	<b>0,007</b>
Hospitalisation	20 (29,4)		12 (63,2)		
Traitement Ambulatoire	48 (70,6)		7 (36,8)		
Retard de prise en charge (en jours)	0 [0-0] ; 2,4 ± 7,2	0	0 [0-3] ; 0,6 ± 1,7	0	<b>0,012</b>
Réalisation de bolus de solumédrol		0		0	0,060
Oui	17 (25)		9 (47,4)		
Non	51 (75)		10 (52,6)		
Acuité visuelle					
Acuité visuelle initiale (en LogMAR)	0,5 [0,3-1] ; 0,7 ± 0,6	1	0,7 [0,4-1,7] ; 1,0 ± 0,8	1	0,18
Acuité visuelle rejet (en LogMAR)	1,3 [0,8-1,8] ; 1,3 ± 0,7	0	2 [1,7-2,3] ; 1,9 ± 0,5	1	<b>0,001</b>
Variation de l'acuité visuelle	-6 [-2--10] ; -6,3 ± 5,5		-11 [-1,5--15] ; -8,8 ± 6,7		0,19
Acuité visuelle finale 3 mois après rejet (en LogMAR)	0,5 [0,3-1] ; 0,7 ± 0,6	1	2 [1,3-2] ; 1,7 ± 0,5	1	<
					<b>0,001</b>

DM<sup>1</sup>= Données manquantes

Le Tableau 6 nous permet d'objectiver une différence significative entre les 2 groupes pour les variables suivantes : le type de rejet constaté ( $p = 0,037$ ), la prise en charge en ambulatoire ou en hospitalisation ( $p = 0,007$ ), le retard de prise en charge ( $p = 0,012$ ), la douleur oculaire ( $p = 0,030$ ), l'acuité visuelle au moment du rejet ( $p = 0,001$ ) et l'acuité visuelle finale 3 mois après rejet ( $p < 0,001$ ).

L'arrêt ou la diminution du traitement pré rejet de greffe ainsi que le facteur déclenchant le rejet ne présentent pas de différence significative entre les 2 groupes. De même il n'y pas de différence significative entre nos 2 groupes pour ce qui est du délai de consultation (délai entre le début des symptômes et le premier contact médical). Enfin on note une absence de significativité ( $p \text{ value} = 0,06$ ) concernant la réalisation de bolus de solumédrol.

Certaines variables ne présentant pas de significativité entre les deux groupes ont été supprimées pour rendre le tableau plus lisible (Tableau 6 complet en Annexe 2).

Une fois la recherche d'une différence significative effectuée pour chaque variable étudiée, nous avons réalisé une régression logistique univariée puis multivariée afin de mettre en évidence un lien de causalité possible entre chaque variable significative et la survenue de notre évènement « échec de survie du greffon ».

Après régression univariée (Annexe 3), plusieurs facteurs semblent être **en lien avec un mauvais pronostic du rejet de greffe (absence de clarté du greffon à 3 mois du rejet)** :

- Le sexe féminin (OR 3.82 ; IC 95% 1.32-11.00)
- La présence de néovaisseaux cornéens (OR 4.12 ; IC 95% 1.44-12.4)
- L'antécédent d'infection herpétique (OR 6 ; IC 95% 1.10-112)
- L'antécédent d'uvéïte (OR 5.54 ; IC 95% 1.01-103)
- La présence d'une symptomatologie douloureuse (OR 3.34 ; IC 95% 1.14-11.3)
- Dans une moindre mesure une plus courte durée de conservation initiale du greffon (OR 1.13 ; IC 95% 1.01-1.28).

Quelques facteurs **semblent a contrario être plutôt en lien avec un bon pronostic du rejet de greffe (clarté du greffon à 3 mois du rejet)** :

- Une plus faible distance du lieu de vie par rapport au CHU (OR 0.97 ; IC 95% 0.96-0.99)
- Un faible nombre de greffe de cornée (OR 0.43 ; IC 95% 0.19-0.91)
- Une prise en charge en hospitalisation (OR 0.24 ; IC 95% 0.08-0.69)
- Une meilleure acuité visuelle au moment du rejet (OR 0,2 ; IC 95% 0.06-0.53).

Selon la régression univariée, le type de rejet de greffe, la réalisation de bolus de solumédrol, l'antécédent d'hypertonie intraoculaire, le statut du cristallin ainsi que le retard de prise en charge ne présentent pas de lien statistique avec l'absence de clarté retrouvée du greffon à 3 mois.

Il est à noter que la présence de néovaisseaux cornéens est statistiquement significative entre nos 2 groupes avec un  $p = 0.008$  mais l'importance de cette néovascularisation sur au moins deux quadrants horaires ne possède pas de lien statistique avec la survie du greffon ( $p = 0.34$ ).

Tableau 7. Analyse en régression multivariée

Régression multivariée				
Caractéristiques		OR <sup>1</sup> ajusté	IC <sup>2</sup> 95%	p-value
<b>Sexe</b>				0.457
	Masculin	-	-	
	Féminin	0.55	0.11-2.72	
<b>Distance du lieu de vie (en km)</b>		0.96	0.93-0.98	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Présence de néovaisseaux cornéens</b>				<b>0.030</b>
	Non	-	-	
	Oui	6.87	1.20-58.6	
<b>Antécédent d'uvéite</b>				0.058
	Non	-	-	
	Oui	7.88	0.94-181	
<b>Nombre de greffes</b>		0.49	0.13-1.67	0.259
<b>Acuité visuelle (en logMar)</b>				
	Acuité visuelle rejet	0.07	0.01-0.30	<b>&lt;0.001</b>

OR<sup>1</sup> = Odds ratio, IC<sup>2</sup> = Intervalle de confiance

Lors de la régression multivariée (Tableau 7), nous avons réalisé plusieurs modèles en intégrant les variables significatives en univarié.

Dans ce modèle, seule **l'augmentation de la distance entre le lieu de vie et le CHU** (OR ajusté 0.96 ; IC 95% 0.93-0.98), **la présence de néovaisseaux cornéens** (OR ajusté 6.87 ; IC 95% 1.20-58.6) et **une faible acuité visuelle au moment du rejet de greffe** (OR ajusté 0.07 ; IC 95% 0.01-0.30) semblent tendre vers une association de manière indépendante entre leur présence et l'absence de survie du greffon après le rejet de greffe.

### II.3.4. Objectif secondaire

L'objectif secondaire est d'analyser le taux de décompensation endothéliale chez les greffons de cornée ayant survécu à l'épisode de rejet de greffe initial en constatant un œdème réfractaire du greffon à 1 an dudit rejet.

Ainsi nous avons analysé la survenue d'une décompensation endothéliale chez 65 évènements « rejet de greffe de cornée » avec constitution de deux groupes : le groupe « décompensation endothéliale » avec 11 évènements et le groupe « sans décompensation endothéliale » avec 54 évènements.

Tableau 8. Analyse du terrain des greffons en fonction de la « décompensation endothéliale »

Décompensation endothéliale (n=65)						
Caractéristiques	OUI = 11		DM <sup>1</sup>	NON = 54		p-value
	Moyenne ± ET, Médiane [IQ] ou Effectif (%)			Moyenne ± ET, Médiane [IQ] ou Effectif (%)		
<b>Sexe</b>						1
	Masculin	8 (72,7)		41 (75,9)		
	Féminin	3 (27,3)		13 (24,1)		
<b>Age du patient (en années)</b>		63 [58-79,8] ; 64,8 ± 16,2	1	57,5 [40,8-69,5] ; 53,9 ± 21,6	0	0.16
<b>Distance du lieu de vie (en km)</b>		66,0 [14,5-104] ; 61,4 ± 45,6		11,5 [0-79,8] ; 38,3 ± 43,9	0	<b>0.079</b>
<b>Taille du greffon</b>			1		1	0.96
	< 8	5 (50,0)		26 (48,1)		
	≥ 8	5 (50,0)		27 (51,8)		
<b>Étiologie Initiale Chronique</b>					4	0.72
	Kératocône	1 (14,3)		7 (29,2)		
	Dystrophie stromale	0 (0,0)		1 (4,2)		
	Décompensation endothéliale	6 (85,7)		16 (66,7)		
<b>Étiologie Initiale Aigüe</b>					4	0.66
	Abcès	0 (0,0)		7 (26,9)		
	Kératite Herpétique	3 (75,0)		11 (42,3)		
	Inflammation de surface	1 (25,0)		8 (30,8)		
<b>Présence de néovaisseaux cornéens</b>						1
	Oui	8 (72,7)		41 (75,9)		
	Non	3 (27,3)		13 (24,1)		
<b>Néovaisseaux sur ≥ 2 quadrants horaires</b>					2	0,74
	Oui	7 (63,6)		28 (53,8)		
	Non	4 (36,4)		24 (46,2)		
<b>Antécédent infection herpétique</b>						0,46
	Oui	4 (36,4)		13 (24,1)		
	Non	7 (63,6)		41 (75,9)		
<b>Antécédent d'uvéïte</b>						1
	Oui	3 (27,3)		13 (24,1)		
	Non	8 (72,7)		41 (75,9)		
<b>Antécédent de rejet de greffe</b>						0.19
	Oui	9 (81,8)		32 (59,3)		
	Non	2 (18,2)		22 (40,7)		
<b>Type de suture</b>			1		1	0.68
	Surjet	7 (70,0)		43 (79,2)		
	Points séparés	3 (30,0)		11 (20,8)		
<b>Nombre de greffes</b>		1 [1-2] ; 1,5 ± 0,6		1 [1-2] ; 1,4 ± 0,6		<b>0.044</b>

DM<sup>1</sup> = Données manquantes

Le Tableau 8 regroupe l'analyse par les tests du Khi2, de U de Mann-Whitney et de Fisher (selon les conditions d'applications) des différentes variables dans chacun des deux groupes constitués. **Au seuil de p < 0,05 on retrouve une différence significative concernant le nombre de greffes réalisées chez le patient.** Contrairement au critère de jugement principal, la distance du lieu de vie par rapport au CHU de Limoges ne présente pas de différence significative entre les deux groupes, bien que la différence se rapproche du seuil de significativité (p = 0,079).

Il n'y a pas de différence significative pour les autres variables (Annexe 4).

Tableau 9. Analyse des caractéristiques initiales des greffons en fonction de la « décompensation endothéliale »

Décompensation endothéliale (n=65)					
Caractéristiques	OUI = 11		NON = 54		p-value
	Moyenne ± ET, Médiane [IQ] ou effectif (%)	DM <sup>1</sup>	Moyenne ± ET, Médiane [IQ] ou effectif (%)	DM <sup>1</sup>	
Age du donneur (en années)	68 [63-81] ; 70,8 ± 11,3	1	68 [61-76,5] ; 65,8 ± 15,9	11	0.48
Durée de conservation (en jours)	28,6 ± 5,8	1	28,9 ± 4,9	10	0.95
Cellularité (en cellules/mm <sup>2</sup> )	2375 [2269,3-2538,5] ; 2460 ± 266,4	1	2493 [2376,8-2575,2] ; 2482 ± 225,5	10	0.55

DM<sup>1</sup> = Données manquantes

Le tableau 9 regroupe les caractéristiques des greffons pour chaque groupe du critère de jugement secondaire. On constate qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe décompensation endothéliale et celui de l'absence de décompensation pour chacune des variables.

Tableau 10. Analyse des épisodes de rejets de greffe en fonction de la « décompensation endothéliale »

Décompensation endothéliale (n=65)					
Caractéristiques	OUI = 11		NON = 54		p-value
	Moyenne ± ET ou Médiane [IQ] ou Effectif (%)	DM <sup>1</sup>	Moyenne ± ET ou Médiane [IQ] ou Effectif (%)	DM <sup>1</sup>	
Age de la greffe (en jours)	759,5 [558,5-1360,8] ; 986 ± 631,8	1	632,5 [400-1223,8] ; 1046,4 ± 1237,5	0	0.49
Délai symptômes-consultation (en jours)	8,5 [1,8-30] ; 13,9 ± 13,1	3	3 [2-7] ; 6,11 ± 6,6	9	0.33
Rejet avec baisse d'acuité visuelle ou flou visuel					0.35
	Oui	7 (63,6)	26 (48,2)		
	Non	4 (36,4)	28 (51,8)		
Rejet avec rougeur oculaire					0.007
	Oui	1 (9,1)	29 (53,6)		
	Non	10 (90,9)	25 (46,4)		
Rejet avec douleur oculaire ou gêne					0.052
	Oui	3 (27,3)	32 (58,9)		
	Non	8 (72,7)	21 (41,1)		
Prise en charge du rejet					1
	Hospitalisation	3 (27,3)	16 (28,6)		
	Ambulatoire	8 (72,7)	40 (71,4)		
Retard prise en charge (en jours)	0 [0-0] ; 2,4 ± 6,9		0 [0-0] ; 0,6 ± 1,7		0.95
Réalisation de bolus de solumédrol					1
	Oui	3 (27,3)	14 (25,0)		
	Non	8 (72,7)	42 (75,0)		
Acuité visuelle					
	Acuité visuelle initiale (en logMar)	0,8 [0,4-1] ; 0,9 ± 0,7	0,5 [0,2-1] ; 0,6 ± 0,5		0.32
	Acuité visuelle rejet (en logMar)	1,4 (0,9-2) ; 1,4 ± 0,6	1 [0,8-1,9] ; 1,3 ± 0,7	1	0.35
	Acuité visuelle 3 mois après le rejet (en logMar)	1 [0,4-1,6] ; 1 ± 0,7	0,5 [0,3-1] ; 0,6 ± 0,6	1	0.09
	Différence acuité visuelle	-5,5 ± 3,7	-6,6 ± 5,8	1	0.81

DM<sup>1</sup> = Données manquantes

On retrouve au sein du Tableau 10 l'analyse des caractéristiques de chaque évènement de rejet de greffe en fonction de la constatation d'une décompensation endothéliale à 1 an.

La seule variable présentant une différence significative entre les deux groupes est la **présence initiale d'une rougeur** ( $p < 0,05$ ). La p-value de la variable « rejet avec douleur oculaire » n'atteint pas le seuil de significativité mais est  $< 0,10$  ( $p = 0,052$ ). Ce sont deux symptômes qui vont pousser le patient à consulter.

La baisse d'acuité visuelle n'est quant à elle pas significative. On constate d'ailleurs une absence de significativité entre l'acuité visuelle initiale et l'acuité visuelle au moment du rejet. Cependant on peut noter que l'acuité visuelle 3 mois après le rejet possède un  $p < 0,10$ .

Il n'y a pas de différence significative concernant la prise en charge du rejet de greffe, que ce soit en termes d'hospitalisation ou de prise en charge ambulatoire, ou que ce soit en termes de réalisation de bolus de solumédrol. L'ensemble des variables se trouve en Annexe 5.

Nous avons tenté ensuite une régression univariée (Annexe 6), en prenant en compte les variables avec un  $p < 0,05$  (nombre de greffe, symptôme rougeur) et les variables limites se rapprochant du seuil de significativité et possédant un  $p < 0,10$  (lieu de vie, symptôme douleur, et acuité visuelle 3 mois après le rejet). Le délai entre le début des symptômes et le moment de la première consultation ainsi que l'acuité visuelle au moment du rejet semblaient être des données importantes, nous les avons donc intégrées dans notre modèle univariée même s'il n'y avait pas de différence significative entre nos 2 groupes au test U de Mann-Whitney.

On constate que plusieurs facteurs semblent être en lien avec la survenue d'une décompensation endothéliale du greffon à 1 an du rejet :

- Présence d'une rougeur oculaire (OR 11.6 ; IC 95% 2.01-220)
- Présence d'une douleur oculaire (OR 3.88 ; IC 95% 10.00-19.2)
- Augmentation du délai entre le début des symptômes et le moment de la consultation (OR 0.92 ; IC 95% 0.85-0.99)
- Faible acuité visuelle 3 mois après le rejet (OR 0.39 ; IC 95% 0.15-1.02).

Puis nous avons procédé à une régression multivariée en gardant les variables avec une  $p < 0,20$  en analyse univariée. Nous avons privilégié l'antécédent de rejet de greffe à l'âge du patient au sein de cette analyse car cette variable pouvait avoir plus d'incidence sur un futur déficit en cellules endothéliales par altération progressive de la DCE.

Tableau 11. Analyse multivariée en fonction de la décompensation endothéliale à 1 an

Caractéristiques	Régression multivariée		
	OR <sup>1</sup> ajusté	IC <sup>2</sup> 95%	p-value
Distance du lieu de vie (en km)	0.99	0.96-1.02	0.40
Antécédent de rejet			0.089
Non	-	-	
Oui	0.10	0.00-1.37	
Délai symptômes-consultation (en jours)	0.86	0.73-0.97	<b>0.009</b>
Rejet avec rougeur oculaire			0.060
Non	-	-	
Oui	12.7	0.91-626	
Rejet avec douleur oculaire ou gêne			0.66
Non	-	-	
Oui	1.78	0.14-31.2	
Acuité visuelle (en logMar)			
Acuité visuelle 3 mois après le rejet	<b>0.11</b>	<b>0.01-0.53</b>	<b>0.004</b>

OR<sup>1</sup> = Odds ratio, IC<sup>2</sup> = Intervalle de confiance

Après analyse multivariée (Tableau 11) **seulement 2 facteurs semblent être liés de manière indépendante** avec la survenue d'une décompensation endothéliale secondaire à un an du rejet de greffe :

- **L'augmentation du délai entre la survenue des symptômes et la première consultation ophtalmologique (OR ajusté 0.86 ; IC 95% 0.73-0.97)**
- **La faible acuité visuelle 3 mois après le rejet de greffe (OR ajusté 0.11 ; IC 95% 0.01-0.53)**

La précocité de la consultation après apparition des symptômes semble être un élément prédictif d'une meilleure survie et pérennité du greffon dans la durée. Enfin une faible acuité visuelle après un épisode de rejet de greffe semble être associée à la survenue à court terme d'une décompensation du greffon, entraînant un moins bon fonctionnement sur le long terme.

## II.4. Discussion

### II.4.1. Les facteurs pronostiques de survie du greffon

Au cours de notre étude, 87 épisodes de rejet de greffe ont été analysés et une transparence du greffon à 3 mois a été restaurée dans 68 cas soit un taux de survie précoce de 78%. Dans la littérature générale, on retrouve des taux plus faibles : Guilbert et ses collaborateurs en 2013 (78) observe un taux de survie de 51,5%, l'étude de Yamazoe (79) indique un taux de survie de 63%. Dans cette dernière étude, la survie du greffon était constatée subjectivement par disparition des signes cliniques de rejet, sans critère de délai alors que dans notre étude le critère de jugement principal était fixé à 3 mois. De plus tous les patients enrôlés dans l'étude de Yamazoe présentaient des rejets de greffe qualifiés de sévère et donc plus à risque d'échec. L'étude de Guilbert était rétrospective et retrouvait une réversibilité du rejet pour 154 greffons sur 299. Seulement, le critère de jugement d'échec caractérisé par un greffon opaque ou un œdème stromal persistant était fixé à 6 mois du rejet. Il ne peut pas être exclu que des greffons aient pu retrouver une transparence avant ce délai et que cette opacité constatée à 6 mois puisse finalement être une décompensation secondaire.

Notre étude a pu mettre en évidence un certain nombre de facteurs présentant une différence significative au risque de 5% entre les deux groupes « clarté du greffon à 3 mois du rejet » et « absence de clarté du greffon » : la distance du lieu de vie, l'acuité visuelle au moment du rejet, le sexe, la présence de néovaisseaux limbiques, l'antécédent d'infection cornéenne herpétique et l'antécédent d'uvéïte, le nombre de greffe de cornée, la présence d'une douleur oculaire, la prise en charge en hospitalisation et la durée de conservation du greffon.

- L'accès au soin :

La distance entre le lieu de vie du patient et le CHU est un élément important dans la prise en charge d'un patient ayant une greffe de cornée, un éloignement plus important rendant la consultation plus difficile et par conséquent moins fréquente, et engendrant de fait un retard de prise en charge.

Ainsi un accès au soin facilité avec une **distance réduite entre le domicile et le CHU est un facteur favorisant la prise en charge et la survie des greffes de cornée (OR ajusté 0.96 ; IC 95% 0.93-0.98)**. Cependant ce résultat n'est peut-être pas extrapolable à tous les CHU car le CHU de Limoges se trouve dans une région plutôt désertée en praticiens de ville et les patients n'ont généralement pas d'ophtalmologiste traitant à proximité. Cette problématique de l'accès au soin ne se pose certainement pas dans toutes les régions de France. Concernant le Limousin, et d'autres régions considérées comme des déserts médicaux, il peut être intéressant pour ces patients habitant loin de réfléchir à une prise en charge en hospitalisation afin de faciliter la surveillance au moins initiale du rejet.

Pour appuyer ce résultat, l'analyse en régression univariée a permis de retrouver une association statistique entre la survie du greffon au rejet de greffe et une prise en charge en hospitalisation du patient versus une prise en charge en ambulatoire (OR 0.24 ; IC 95% 0.08-0.69), par un traitement probablement plus agressif et plus assidu qu'un traitement administré par le patient lui-même à la maison. Ce lien n'est cependant pas retrouvé en

régression multivariée. De plus il n'y a pas de différence significative pour notre critère de jugement principal quant à la réalisation de bolus de solumédrol. Cela est tout à fait concordant avec ce que l'on peut trouver dans la littérature. Dans plusieurs études la réalisation de bolus de solumédrol en intraveineux n'est pas supérieure à la réalisation d'injection sous conjonctivales de celestène associée à des corticoïdes topiques (73,76).

Ainsi une prise en charge ambulatoire d'un rejet de greffe n'induit pas une plus forte probabilité d'échec de survie du greffon mais une prise en charge en hospitalisation semble intéressante pour favoriser l'observance du traitement et la surveillance du patient, notamment pour les patients habitant loin du CHU mais sans nécessité de réalisation de bolus de solumédrol.

Ce constat pose la question de la nécessité de l'amélioration de la prise en charge des pathologies ophtalmologiques par les professionnels de santé, qu'ils soient médecins traitants, infirmiers ou aidant à domicile. L'instillation des collyres n'est pas un acte remboursable par l'assurance maladie, hormis en post opératoire de la chirurgie de la cataracte et cela pour une durée maximale de quinze jours. Il est compliqué pour des patients âgés de s'instiller les collyres corticoïdes eux-mêmes, plusieurs fois par jour, d'autant qu'ils peuvent être atteints d'arthrose handicapante aux mains et que bien souvent leur fonction visuelle est très altérée par le rejet de greffe. Et même s'ils bénéficient d'un passage infirmier, la dose curative recommandée n'est jamais atteinte.

L'examen ophtalmologique réalisé par un médecin généraliste ou un urgentiste reste très sommaire par manque de matériels mais aussi par manque de formation. Il est compliqué pour ces professionnels de poser le diagnostic de rejet de greffe de cornée mais toute douleur, rougeur ou baisse d'acuité visuelle chez un patient présentant une greffe de cornée doit alerter et faire consulter le plus rapidement possible. Et s'il parait tentant de laisser des collyres corticoïdes aux patients afin de contrer au plus tôt le rejet, l'automédication n'est jamais une bonne solution puisque le risque de surinfection, notamment herpétique, pourrait être dramatique.

- L'acuité visuelle du patient :

**Une meilleure acuité visuelle au moment du rejet de greffe semble être un facteur pronostic majeur de survie du greffon (OR ajusté 0.07 ; IC 95% 0.01-0.30).** Ce résultat est tout à fait logique puisqu'une acuité visuelle très faible au moment du rejet de greffe induit très probablement une sévérité plus grande du rejet avec un épisode qui dure probablement depuis plusieurs jours. On comprend donc aisément qu'il sera plus difficile de retrouver une transparence du greffon si l'opacité est majeure et installée depuis longtemps. Cela est concordant avec les résultats de l'étude de l'équipe de Guilbert de 2013 (78), retrouvant un lien en analyse univariée et multivariée d'une faible acuité visuelle avec l'absence de survie du greffon. A contrario l'acuité visuelle initiale du patient, de même que la variation d'acuité visuelle caractérisée par la perte d'un nombre de ligne à la lecture, ne semblent pas constituer des éléments prédictifs de la récupération du greffon post rejet puisqu'aucun lien statistique n'a été retrouvé en analyse univariée dans notre étude. L'acuité visuelle est donc un paramètre à étudier en prenant en compte les nombreux facteurs confondants possiblement présents chez les patients et pouvant expliquer une acuité visuelle initiale basse, notamment la présence d'une pathologie rétinienne type dégénérescence maculaire liée à l'âge ou d'une pathologie glaucomateuse.

- Le sexe :

Selon nos résultats en régression univariée **le sexe féminin semble être un facteur pronostic péjoratif dans la survie du greffon en cas de rejet de greffe (OR 3.82 ; IC 95%1.32-11.00)**. Ce résultat est concordant avec le fait que les hormones sexuelles jouent un rôle sur la médiation de l'inflammation et notamment les androgènes qui ont un pouvoir immunosuppresseur. A contrario les œstrogènes stimulent la dégranulation mastocytaire et la synthèse des anticorps. En témoigne la plus grande susceptibilité des jeunes garçons non pubères à la kératoconjonctivite vernale avec un rapport de 4/1 par rapport à l'atteinte des jeunes filles (80). Avant la puberté la production de testostérone par les testicules chez le jeune garçon n'est pas efficiente. Les glandes surrénaliennes produisent de la testostérone et des œstrogènes en faible quantité, le taux d'œstrogène étant supérieur à celui de la testostérone. Une fois la puberté effectuée le sex-ratio s'équilibre à 1 pour 1 car la production de testostérone chez l'homme devient active. Certaines études suggèrent même une meilleure réponse du système immunitaire féminin avec un système de présentation de l'antigène par les APC plus efficient que celui des hommes (81). Cela explique la plus grande prévalence des maladies auto-immunes d'une manière générale dans la population féminine.

Une autre observation va dans le même sens : la plus grande prévalence de la sécheresse oculaire chez les femmes ménopausées. A la ménopause, les ovaires cessent de produire des œstrogènes et de la progestérone. Ainsi la seule source d'œstrogène provient des surrénales par transformation de la testostérone en œstradiol, diminuant encore le ratio testostérone/œstrogène. Sachant que les androgènes régulent le fonctionnement des glandes de Meibomius et leur sécrétion, on comprend que chez la femme ménopausée, une diminution du taux d'œstrogène et de progestérone auquel s'ajoute une diminution du taux de testostérone utilisé en priorité pour la production d'œstrogène, va favoriser l'apparition d'une sécheresse oculaire, entraînant une majoration de l'inflammation de la surface oculaire. Concernant les hommes âgés, l'andropause n'est en rien comparable à la ménopause puisque le taux de testostérone diminue progressivement au cours de la vie et que son déficit ne serait symptomatique que chez 5% des hommes âgés de plus de 40 ans et chez 18% des hommes âgés de plus de 70 ans (82) .

L'implication du sexe féminin dans le pronostic de la greffe de cornée reste tout de même à nuancer **puisque aucun lien statistique indépendant n'a été retrouvé en analyse multivariée (p value = 0.457)**, sûrement du fait de la faible proportion de femmes incluses dans l'étude, seulement 29 femmes et 58 hommes. De plus, les femmes de l'étude habitaient en moyenne à une plus grande distance du CHU et étaient en moyenne plus âgées que les hommes, constituant de possibles biais de confusion.

- La vascularisation de l'anneau receveur et l'infection par l'Herpès Simplex Virus

L'attitude consistant à classer les patients candidats à la greffe de cornée en patients à haut risque de rejet ou en patients à faible risque de rejet est largement utilisée afin d'optimiser les chances de réussite de l'intervention. La présence d'une néovascularisation limbique sur plus de 2 quadrants ou la présence de facteurs pouvant induire une inflammation de la surface oculaire comme un antécédent de kératite herpétique ou un antécédent de brûlure oculaire classent le patient en haut risque de rejet ou high risk (HR). *A contrario*, un patient receveur qualifié à bas risque ou low risk (LR) est un patient présentant une cornée peu

inflammatoire et avasculaire, c'est-à-dire sans néovaisseaux limbiques. Dans une étude réalisée par Khodadoust (83), les patients ont été classés en 4 groupes en fonction du degré de néovascularisation limbique et les patients présentant le plus de néovaisseaux limbiques (> 10 vaisseaux) ont été rejetés dans plus de 65% des cas avec un taux de survie des greffons très bas malgré un traitement immunosuppresseur important.

Notre étude **confirme le rôle de la néovascularisation de l'anneau receveur (OR ajusté 6.87 ; IC 95% 1.20-58.6) dans la survenue d'un rejet de greffe et dans l'échec de la prise en charge du rejet**, de même que **l'antécédent d'infection herpétique (OR 6 ; IC 95% 1.10-112) et l'antécédent d'uvéïte (OR 5.54 ; IC 95% 1.01-103)**. Même si la significativité de ces deux derniers facteurs de risque n'est présente qu'en analyse univariée, elle est concordante avec la littérature actuelle (84,85).

**L'importance de la néovascularisation ne semble pas influencer sur la survie du greffon** ( $p = 0,34$  au test du Khi<sup>2</sup>). Ainsi il semblerait qu'un greffon présentant une néovascularisation même minime a un potentiel de récupération de sa transparence plus faible qu'un greffon naïf de néovaisseaux.

Il serait donc intéressant de traiter tout néovaisseau cornéen lors de la constatation du rejet de greffe, car a priori en plus de favoriser la survenue du rejet il participerait activement à l'échec de sa prise en charge. Peu de données ont été retrouvées dans la littérature concernant le traitement actif de la néovascularisation cornéenne au moment du rejet en lui-même. Qu'en est-il de l'intérêt d'injection sous conjonctivale d'anti-VEGF (bévacizumab) en regard du néovaisseau ? La pharmacocinétique de la molécule pourrait jouer un rôle majeur dans la décision thérapeutique. En cas d'injection sous conjonctivale, sa biodisponibilité est rapide mais son action n'est pas immédiate : l'action antiangiogénique semble débuter dans les jours suivant l'injection et apparaît optimale au bout de 3 semaines (86). Il est à noter que les injections sous conjonctivales seraient plus efficaces en cas de néovascularisation récente par un taux d'expression tissulaire de VEGF-A plus importante. Les néovaisseaux anciens requièrent un taux plus faible de VEGF-A pour leur survie, le bevacizumab serait donc beaucoup moins efficace. La réalisation d'électrocoagulation à la sonde diathermie en plus des injections sous conjonctivales d'anti-VEGF pourrait permettre l'occlusion des néovaisseaux de façon immédiate, permettant leur régression dès les premières 24h. Une étude datant des années 2000 retrouvait l'efficacité de la diathermie dans le traitement de la néovascularisation cornéenne que ce soit en préopératoire d'une kératoplastie, en cas de kératopathie lipidique, chez des patients présentant un rejet de greffe de cornée actif ou présentant une inflammation chronique de la surface oculaire (87). Plus récemment, une étude publiée en 2018 par l'équipe de Viet Nhat Hung Le (88) a confirmé l'effet de la diathermie sur la régression des néovaisseaux cornéens mais également sur la régression des vaisseaux lymphatiques cornéens, permettant une augmentation significative de la survie des greffes de cornée chez les patients considérés à haut risque de rejet par rapport à un traitement local antiinflammatoire seul.

- Antécédent de greffe de cornée :

Concernant le nombre de greffes, il est admis de manière générale qu'un patient ayant subi plusieurs greffes de cornée dans sa vie va présenter une immunisation progressive contre certains antigènes du complexe HLA. Ce phénomène d'allo-immunisation consiste en l'apparition d'anticorps dirigés contre les antigènes du donneur, avec pour conséquence la

survenue de rejet de greffe. Le système immunitaire adaptatif garde en mémoire les cellules capables de produire ces anticorps. Dans le cas d'une nouvelle greffe de cornée, certains antigènes pourront être reconnus plus rapidement ce qui déclenchera un rejet. Dans certaines greffes d'organe et notamment la greffe rénale, de nombreuses études ont démontré l'influence des anticorps anti-HLA dans la survenue des rejets de greffe et dans la survie du greffon rénale dans le temps (89,90), ce qui justifie la recherche d'une compatibilité HLA entre donneur et receveur en pré greffe.

Cette recherche n'est presque jamais réalisée en cas de greffe de cornée, alors que ce facteur de risque est connu. Plus le nombre de greffe de cornée sera important, plus le risque pour le patient de faire un rejet sera élevé.

En plus de ce risque de rejet accru, **notre étude suggère qu'il existe un lien entre ce nombre de greffes et la potentielle survie du greffon après ce rejet de greffe**, avec une chance de survie plus important pour un patient présentant un rejet sur une première greffe de cornée (OR 0.43 ; IC 95% 0.19-0.91).

- Caractéristiques de conservation du greffon :

Il semblerait dans notre étude qu'une plus courte durée de conservation du greffon en banque présente davantage de risque d'un échec de survie en cas de rejet de greffe. Cette observation va à l'encontre d'une étude précédente de Borderie et al (91) publiée en 1998, laquelle s'est intéressée aux caractéristiques des greffons de cornée utilisés pour des kératoplasties transfixiantes et leur survie dans le temps, et qui constatait qu'une plus faible durée de conservation, inférieure à 3 semaines, favorisait la survie du greffon au fil des ans. Cependant dans cette étude la pérennité des greffons n'était pas analysée après épisode de rejet de greffe. A contrario une étude de 1997 (92) retrouve une absence de lien entre la durée de conservation du greffon en banque et la perte endothéliale. Dans cette dernière, la perte endothéliale était inversement proportionnelle à l'augmentation de l'âge du donneur, indiquant que le critère le plus important serait le comptage endothélial pré transplantation. Enfin une étude beaucoup plus récente publiée dans le Journal Français d'ophtalmologie en avril 2023 (93) évaluant les facteurs prédictifs d'échec des ultra thin DSAEK dans le temps a retrouvé qu'une faible durée entre le prélèvement du greffon et la réalisation de la greffe était associée à un plus fort taux d'échec. Ces différentes études dont les conclusions divergent, ne traitaient pas des rejets de greffe. Et malgré le lien retrouvé en analyse univariée dans notre étude ( $p$  value < 0,039), nous n'avons pas pu intégrer cette variable dans notre analyse multivariée du fait d'un trop grand nombre d'interactions.

Il est à noter dans notre étude **l'absence de significativité entre nos deux groupes dans l'analyse univariée pour certaines variables considérées comme des facteurs de risque de rejet**, à savoir la taille du greffon, l'antécédent de rejet de greffe et le nombre de rejets antérieurs, le type de suture, l'évènement déclencheur par une récurrence de kératite herpétique ou par une inflammation de surface. De plus certains résultats sont étonnants, comme l'absence de significativité concernant le délai de consultation du patient, le retard de prise en charge, la cellularité du greffon, l'âge du donneur ou l'âge du patient au moment de la greffe. Une étude publiée en 2007 par Wagoner et al (94) retrouve une augmentation du

risque d'échec de la greffe avec un âge du donneur et du patient plus élevé, après un épisode de rejet endothélial sévère. Le manque de puissance de notre étude avec un nombre de rejets de greffe inclus trop faible et la disparité dans la gravité des rejets expliquent probablement cette absence de résultat.

#### **II.4.2. Survenue d'une décompensation endothéliale post rejet de greffe de cornée**

Concernant le taux de décompensation endothéliale, nous avons retrouvé un taux de 16% à un an avec 11 évènements de décompensation endothéliale sur 65 évènements étudiés ayant survécu à un premier épisode de rejet de greffe. Ce taux est inférieur à ceux constatés dans plusieurs études et notamment celle de Yamazoe et al publiée en 2013 (79) qui constate qu'une décompensation endothéliale du greffon survient dans un tiers des cas à 6 mois après un épisode de rejet de greffe. Comme pour le critère de jugement principal, les taux d'échec et de décompensation endothéliale plus importants que ceux retrouvés par notre étude s'expliquent par la sévérité des rejets inclus dans l'étude de Yamazoe, tous les patients présentaient des rejets de greffe majeurs et ont été hospitalisés pour prise en charge.

Nous avons pu mettre en évidence une différence significative entre nos deux groupes concernant la présence d'une rougeur oculaire importante, la présence d'une douleur oculaire importante et le délai de consultation après le début des symptômes

La présence d'une forte douleur et d'une rougeur oculaire importante semble être en lien avec la survenue d'une décompensation endothéliale à 1 an de l'épisode du rejet (OR respectifs 3,88 et 11,6 ; IC 95% respectifs 1.00-19.2 et 2.01-220). Il est important de noter que le premier intervalle de confiance comprend la valeur « 1 » et que le second intervalle de confiance est assez large. L'analyse multivariée ne retrouve pas de significativité pour ces deux variables. On peut supposer qu'un patient ressentant ces symptômes présente un rejet de greffe de cornée plus agressif et plus sévère. La rougeur oculaire est un signe d'inflammation par vasodilatation des vaisseaux, médiée entre autres par l'histamine, dégranulée elle-même par les cellules de l'immunité. La douleur fait également partie de la réaction inflammatoire classiquement connue par la formule « rougeur, douleur, œdème et chaleur », et peut être provoquée par l'apparition d'un chemosis de la conjonctive, une iridocyclite ou encore une trabéculite avec hypertonie intra oculaire.

Le délai entre l'apparition des symptômes oculaires et le premier contact médical est un paramètre important à prendre en compte. **Plus ce délai est court plus le greffon semble avoir de meilleure chance de survie sur le long terme** (OR ajusté 0.88 ; IC 95% 0.75-0.99). Il semble logique qu'une prise en charge précoce puisse enrayer rapidement le phénomène immunitaire du rejet et empêcher l'apparition de dégâts irréversible sur l'endothélium notamment.

Enfin **une meilleure acuité visuelle 3 mois après le rejet de greffe semble prédictive d'une meilleure longévité du greffon** (OR ajusté 0.12 ; IC 95% 0.01-0.55). Une bonne acuité visuelle pourrait suggérer une meilleure transparence du greffon et donc une meilleure qualité de la pompe endothéliale. Pour vérifier cela il aurait fallu réaliser une microscopie spéculaire chez tous nos patients avec une pachymétrie. De plus, comme précisé

précédemment, l'acuité visuelle est un mauvais indice car susceptible de varier selon la présence de pathologies rétinienne, cristalliniennes ou glaucomeuses.

Ces deux variables sont logiquement liées, puisque plus le rejet s'installe dans le temps avec un délai de réaction et de consultation du patient qui s'allonge plus les cellules endothéliales du greffon vont souffrir de l'inflammation. Ainsi, plus le rejet dure, moins la récupération visuelle sera bonne par une altération de la pompe endothéliale et donc à long terme une moins bonne transparence du greffon.

#### **II.4.3. Points forts et Limites de l'étude**

Notre étude ambitionnait d'identifier des facteurs pronostiques de survie du greffon en cas de rejet de greffe, et non les facteurs de risque de rejet, en analysant les caractéristiques de patients ayant fait un rejet de greffe, ainsi que la gravité du rejet et leur prise en charge.

Pour ce faire, nous avons inclus presque tous les patients concernés par un rejet de greffe et pris en charge au CHU de Limoges. Seuls 2 patients n'ont pas été inclus pour l'analyse du critère de jugement principal. De nombreuses variables ont pu être étudiées à posteriori et nos résultats sont concordants avec les données de la littérature. Il s'agit d'une des seules études concernant les facteurs pronostiques de survie des greffons en cas de rejet de greffe et non les facteurs de risque de rejet de greffe qui ont été déjà largement explorés.

Plusieurs limites sont relevées. Tout d'abord le faible nombre de rejets de greffe inclus dans l'étude constitue une limitation importante, par manque de puissance statistique. Le centre hospitalier de Limoges réalise environ 25 actes de kérateplasties par an, notre base de données est donc limitée. Si l'on extrapole, environ 150 greffes de cornées ont été réalisées au CHU de Limoges entre 2016 et 2022. Nous avons constaté 87 rejets de greffe concernant 40 patients, correspondant à un taux de rejet inférieur à 30%, taux retrouvé en moyenne dans la littérature. Néanmoins, tous les patients inclus dans l'étude n'ont pas été greffés au CHU de Limoges et certains l'ont été avant 2016. Certains patients ont pu présenter des rejets de greffe pris en charge en dehors du CHU de Limoges, à cela s'ajoute un défaut de mémoire des patients, nous avons donc pu penser à tort qu'un greffon présentait son premier rejet. De plus le caractère rétrospectif de l'étude n'a pas permis un recueil exhaustif des variables analysées, avec, pour certaines d'entre elles, un nombre élevé de données manquantes. De fait, certaines classes de variables présentent des effectifs trop réduits pour permettre une interprétation univoque des résultats.

Une méta-analyse des rejets de greffe observés sur un ensemble plus important de CHU serait sans doute pertinente pour confirmer ou infirmer les éléments convergents apportés dans notre étude et la littérature.

L'analyse des critères de jugement a été réalisée de manière subjective, en fonction de l'observation des examinateurs effectuant la consultation au moment des rejets de greffe, et aucun examen complémentaire standardisé n'a été réalisé pour chaque rejet.

Malgré ces limitations, nous pouvons considérer qu'une plus grande distance entre le lieu de vie du patient et un centre de santé, la présence de néovaisseaux cornéens limbiques ainsi qu'une faible acuité visuelle au moment du rejet de greffe sont prédictifs d'un échec de la

prise en charge de l'épisode de rejet de greffe avec de plus fortes chances d'opacification finale du greffon entraînant par la suite une nécessité de nouvelle greffe. A cela peuvent s'ajouter plusieurs facteurs qu'il faudra reconnaître et prendre en compte afin d'adapter la prise en charge des patients, à savoir le sexe féminin, un antécédent d'uvéite ou d'infection cornéenne par le virus de l'herpès et un œil ayant subi plus d'une greffe de cornée. L'addition de plusieurs de ces facteurs pourrait pousser le praticien à envisager une prise en charge en hospitalisation pour favoriser l'observance et la surveillance, sans nécessité de réaliser des injections intraveineuses de solumédrol, ou une prise en charge en ambulatoire avec surveillance quotidienne et réalisation d'injections sous conjonctivales de célestène.

## Conclusion

---

Hantise de tout chirurgien du segment antérieur, le rejet de greffe de cornée fait partie des complications graves pouvant compromettre la survie des greffons. Évènement décisif quant à la conservation de l'acuité visuelle des patients, la bonne prise en charge des rejets est un enjeu majeur pour chaque ophtalmologiste.

Nous avons montré que la néovascularisation cornéenne tient un rôle prépondérant dans la survie d'une greffe de cornée sur le long terme. Sa prise en charge doit être totale en préopératoire d'une greffe de cornée et sa présence doit être traquée au moment d'un rejet afin de procéder à un traitement plus agressif et maximiser les chances de conserver le greffon.

L'acuité visuelle au moment du rejet constitue également un élément important à prendre en compte mais son interprétation se doit d'être prudente en fonction des antécédents du patient et des pathologies ophtalmologiques intercurrentes.

Enfin le patient en lui-même constitue un facteur pronostique de survie du greffon. La propension à accéder à un service d'ophtalmologie ainsi que la possibilité d'une inobservance sont des éléments devant guider notre prise en charge en privilégiant si nécessaire une hospitalisation du patient.

Cette étude observationnelle rétrospective menée au CHU de Limoges a permis de mettre l'accent sur les facteurs possiblement impliqués dans la survie du greffon de cornée en cas de rejet de greffe aigu, mais il serait intéressant d'envisager une étude à plus grande échelle, multicentrique, en réalisant des examens complémentaires objectifs standardisés afin de confirmer leur rôle. L'implication des hormones sexuelles pourrait également être une piste d'étude à considérer.

## Références bibliographiques

---

1. Souédan, V., MD; Bouayed, E., MD. Anatomie de la cornée - Rapport EMC. 2021.
2. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 1 mars 2011;37(3):588-98.
3. Wilson SE, Hong JW. Bowman's Layer Structure and Function: Critical or Dispensable to Corneal Function? A Hypothesis. *Cornea.* juill 2000;19(4):417.
4. Meek KM. Corneal collagen—its role in maintaining corneal shape and transparency. *Biophys Rev.* 6 juin 2009;1(2):83-93.
5. Vantrappen L, Geboes K, Missotten L, Maudgal PC, Desmet V. Lymphocytes and Langerhans cells in the normal human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 févr 1985;26(2):220-5.
6. de Oliveira RC, Wilson SE. Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. *Exp Eye Res.* août 2020;197:108090.
7. Steven E. Wilson, MD. Coordinated Modulation of Corneal Scarring by the Epithelial Basement Membrane and Descemet's Basement Membrane. *Journal of Refractive Surgery.*
8. Tone SO, Kocaba V, Böhm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas UV. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: The Vicious Cycle of Fuchs Pathogenesis. *Prog Retin Eye Res.* janv 2021;80:100863.
9. Laroche, L B V; Touzeau, O; Laroche, . Œdème cornéen - EMC. 2009.
10. Dua HS, Shanmuganathan VA, Powell-Richards AO, Tighe PJ, Joseph A. Limbal epithelial crypts: a novel anatomical structure and a putative limbal stem cell niche. *Br J Ophthalmol.* mai 2005;89(5):529-32.
11. Dua HS, Forrester JV. The Corneoscleral Limbus in Human Corneal Epithelial Wound Healing. *Am J Ophthalmol.* 1 déc 1990;110(6):646-56.
12. Henrat, C.; Bouheraoua, N.; Gueudry, J.; Rousseau, A.; Baudouin, C.; Borderie, V.; Chiambaretta, F.; Cochener, B.; Delbosc, B.; Fournié, P.; Gabison, E.; Hoffart, L.; Labetoulle, M.; Muraine, M.; Bourcier, T.; Kératopathie neurotrophique - EMC. 2019.
13. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res.* avr 2010;90(4):478-92.
14. Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, Gallar J. What Causes Eye Pain? *Curr Ophthalmol Rep.* 2015;3(2):111-21.
15. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, Grace PM, Pothoulakis C, Dana R. Neuropeptide Substance P and the Immune Response. *Cell Mol Life Sci CMLS.* nov 2016;73(22):4249-64.
16. Bignami F, Rama P, Ferrari G. Substance P and its Inhibition in Ocular Inflammation. *Curr Drug Targets.* 2016;17(11):1265-74.
17. Suvas S. Role of Substance P neuropeptide in inflammation, wound healing and tissue homeostasis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 sept 2017;199(5):1543-52.

18. Letsch J, Bourcier T. Néovascularisation cornéenne : approches thérapeutiques. 2011;
19. Borderie V, Touzeau O, Bourcier T, Laroche L. Physiologie de la cornée. EMC - Ophthalmol. 1 mai 2005;2(2):103-17.
20. Chang JH, Huang YH, Cunningham CM, Han KY, Chang M, Seiki M, et al. Matrix metalloproteinase 14 modulates signal transduction and angiogenesis in the cornea. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(4):478-97.
21. Williams KA, Coster DJ. The Immunobiology of Corneal Transplantation. *Transplantation*. 15 oct 2007;84(7):806.
22. Stein-Streilein J, Streilein JW. Anterior Chamber Associated Immune Deviation (ACAID) : regulation, biological relevance, and implications for therapy. *Int Rev Immunol*. janv 2002;21(2-3):123-52.
23. Vendomèle J, Khebizi Q, Fisson S. Cellular and Molecular Mechanisms of Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): What We Have Learned from Knockout Mice. *Front Immunol*. 30 nov 2017;8:1686.
24. Niederkorn JY. The induction of anterior chamber-associated immune deviation. *Chem Immunol Allergy*. 2007;92:27-35.
25. Sakowska J, Glasner P, Zieliński M, Trzonkowski P, Glasner L. Corneal Allografts: Factors for and against Acceptance. *J Immunol Res*. 3 oct 2021;2021:5372090.
26. Taylor AW. A review of the influence of aqueous humor on immunity. *Ocul Immunol Inflamm*. 1 janv 2003;11(4):231-41.
27. Hori J, Yamaguchi T, Keino H, Hamrah P, Maruyama K. Immune privilege in corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*. 1 sept 2019;72:100758.
28. Taylor AW. Ocular immunosuppressive microenvironment. *Chem Immunol Allergy*. 2007;92:71-85.
29. Taylor AW, Yee DG. Somatostatin Is an Immunosuppressive Factor in Aqueous Humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 juin 2003;44(6):2644-9.
30. Sano Y, Sotozono C. Role of Fas Ligand in Ocular Tissue: Cornea. mars 2002;21:S30-2.
31. Yamagami S, Kawashima H, Tsuru T, Yamagami H, Kayagaki N, Yagita H, et al. Role of FAS-FAS Ligand interactions in the immunorejection of allogeneic mouse corneal transplants. *Transplantation*. 27 oct 1997;64(8):1107.
32. Melles GRJ, Wijdh RHJ, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea*. avr 2004;23(3):286-8.
33. Boucenna, W.; Bourges, J.-L. Kératoplastie transfixiante - EMC. 2021.
34. Bigan G, Puyraveau M, Saleh M, Gain P, Martinache I, Delbosc B, et al. Corneal transplantation trends in France from 2004 to 2015: A 12-year review. *Eur J Ophthalmol*. sept 2018;28(5):535-40.
35. Borderie V. V. Kératoplasties lamellaires à but optique - EMC. 2016.
36. Fogla R, Padmanabhan P. Results of Deep Lamellar Keratoplasty Using the Big-bubble Technique in Patients With Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1 févr 2006;141(2):254-259.e1.

37. Kocaba V, Damour O, Auxenfans C, Burillon C. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. Indication, surgical technic, postoperative management and review of literature. *J Fr Ophtalmol.* avr 2018;41(4):368-81.
38. Hjortdal J, Ehlers N. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mai 2009;87(3):310-4.
39. Krohn J, Høvdning G. The influence of donor age and cause of death on corneal endothelial cell density. *Acta Ophthalmol Scand.* déc 2005;83(6):746-50.
40. Garcin, T.; Gauthier, A.S.; Trone, M.C.; Acquart, S.; Pugniet, J.L.; Peyragrosse, T.; Rogues, F.; Delbosc, B.; Thuret, G.; Gain, P. Prélèvement et conservation des greffons cornéens - EMC. 2018.
41. Yin J. Advances in corneal graft rejection. *Curr Opin Ophthalmol.* 1 juill 2021;32(4):331-7.
42. E. Guilbert, L. Laroche, V. Borderie. Rejection of corneal allografts. 2011.
43. Khodadoust AA, Silverstein AM. Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. *Invest Ophthalmol.* mai 1969;8(2).
44. Assoun M. Rejets de la greffe de cornée : les comprendre pour mieux les prévenir. 2020;
45. Yamagami S, Tsuru T. Increase in orthotopic murine corneal transplantation rejection rate with anterior synechiae. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* sept 1999;40(10):2422-6.
46. Yeung SN, Lichtinger A, Kim P, Amiran MD, Slomovic AR. Combined Use of Subconjunctival and Intracorneal Bevacizumab Injection for Corneal Neovascularization. *Cornea.* oct 2011;30(10):1110.
47. Papathanassiou M, Theodoropoulou S, Analitis A, Tzonou A, Theodossiadis PG. Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: a meta-analysis. *Cornea.* avr 2013;32(4):435-44.
48. Spiteri N, Romano V, Zheng Y, Yadav S, Dwivedi R, Chen J, et al. Corneal angiography for guiding and evaluating fine-needle diathermy treatment of corneal neovascularization. *Ophthalmology.* juin 2015;122(6):1079-84.
49. Ravichandran S, Natarajan R. Fine-needle diathermy for corneal vascularisation. *Indian J Ophthalmol.* mai 2022;70(5):1868.
50. Cursiefen C, Viaud E, Bock F, Geudelin B, Ferry A, Kadlecová P, et al. Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study. *Ophthalmology.* sept 2014;121(9):1683-92.
51. Kwitko S, Marinho D, Barcaro S, Bocaccio F, Rymer S, Fernandes S, et al. Allograft conjunctival transplantation for bilateral ocular surface disorders. *Ophthalmology.* juill 1995;102(7):1020-5.
52. Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology.* août 2004;111(8):1534-8.
53. Kamiya K, Hori J, Kagaya F, Usui T, Amano S, Oshika T, et al. Preservation of donor cornea prevents corneal allograft rejection by inhibiting induction of alloimmunity. *Exp Eye Res.* juin 2000;70(6):737-43.

54. Sugar J, Montoya M, Dontchev M, Tanner JP, Beck R, Gal R, et al. Donor Risk Factors for Graft Failure in the Cornea Donor Study. *Cornea*. oct 2009;28(9):981-5.
55. Kleinclauss F, Frontczak A, Terrier N, Thuret R, Timsit MO. Aspects immunologiques et immunosuppression en transplantation rénale, transplantations rénales ABO et HLA-incompatibles. *Prog En Urol*. 1 nov 2016;26(15):977-92.
56. Rouger P. Impact of blood group antigens in transplantation. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang*. nov 2005;12(5):403-8.
57. Batchelor JR, Casey TA, Gibbs DC, Lloyd DF, Werb A, Prasad SS, et al. HLA matching and corneal grafting. *The Lancet*. 13 mars 1976;307(7959):551-4.
58. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. oct 1992;110(10):1392-403.
59. Bartels MC, Doxiadis IIN, Colen TP, Beekhuis WH. Long-term outcome in high-risk corneal transplantation and the influence of HLA-A and HLA-B matching. *Cornea*. août 2003;22(6):552-6.
60. Khaireddin R, Wachtlin J, Hopfenmüller W, Hoffmann F. HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching reduces the rate of corneal allograft rejection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. déc 2003;241(12):1020-8.
61. Dunn SP, Stark WJ, Doyle Stulting R, Lass JH, Sugar A, Pavilack MA, et al. The Effect of ABO Blood Incompatibility on Corneal Transplant Failure in Conditions with Low Risk of Graft Rejection. *Am J Ophthalmol*. mars 2009;147(3):432-438.e3.
62. Borderie VM, Lopez M, Védie F, Laroche L. ABO Antigen Blood-Group Compatibility in Corneal Transplantation. *Cornea*. janv 1997;16(1):1.
63. van Essen TH, Roelen DL, Williams KA, Jager MJ. Matching for Human Leukocyte Antigens (HLA) in corneal transplantation - to do or not to do. *Prog Retin Eye Res*. mai 2015;46:84-110.
64. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant*. 2008;22(1):1-15.
65. Price MO, Price FW. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% for prevention of cornea transplant rejection episodes. *Ophthalmology*. oct 2006;113(10):1785-90.
66. Zhao JC, Jin XY. Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine. *Am J Ophthalmol*. févr 1995;119(2):189-94.
67. Marques RE, Leal I, Guerra PS, Barão RC, Quintas AM, Rodrigues W. Topical corticosteroids with topical cyclosporine A versus topical corticosteroids alone for immunological corneal graft rejection. *Eur J Ophthalmol*. mai 2022;32(3):1469-81.
68. Shimazaki J, Den S, Omoto M, Satake Y, Shimmura S, Tsubota K. Prospective, Randomized Study of the Efficacy of Systemic Cyclosporine in High-Risk Corneal Transplantation. *Am J Ophthalmol*. 1 juill 2011;152(1):33-39.e1.

69. Guilbert E, Laroche L, Borderie V. Le rejet d'allogreffe de cornée. *J Fr Ophtalmol*. 1 mai 2011;34(5):331-48.
70. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology*. oct 2001;108(10):1838-44.
71. Birnbaum F, Reis A, Böhringer D, Sokolowska Y, Mayer K, Voiculescu A, et al. An open prospective pilot study on the use of rapamycin after penetrating high-risk keratoplasty. *Transplantation*. 15 mars 2006;81(5):767-72.
72. Reis A, Reinhard T, Sundmacher R, Braunstein C, Godehardt E. Effect of mycophenolate mofetil, cyclosporin A, and both in combination in a murine corneal graft rejection model. *Br J Ophthalmol*. juin 1998;82(6):700-3.
73. Hudde T, Minassian DC, Larkin DFP. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol*. 1 déc 1999;83(12):1348-52.
74. Hill JC, Maske R, Watson PG. The use of a single pulse of intravenous methylprednisolone in the treatment of corneal graft rejection. A preliminary report. *Eye*. juill 1991;5(4):420-4.
75. Costa DC, de Castro RS, Kara-Jose N. Case-control study of subconjunctival triamcinolone acetonide injection vs intravenous methylprednisolone pulse in the treatment of endothelial corneal allograft rejection. *Eye*. mars 2009;23(3):708-14.
76. Azevedo Magalhaes O, Shalaby Bardan A, Zarei-Ghanavati M, Liu C. Literature review and suggested protocol for prevention and treatment of corneal graft rejection. *Eye*. mars 2020;34(3):442-50.
77. Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild. Réussite de la 1ère implantation en France d'une cornée artificielle. 2021.
78. Guilbert E, Bullet J, Sandali O, Basli E, Laroche L, Borderie VM. Long-term rejection incidence and reversibility after penetrating and lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. mars 2013;155(3):560-569.e2.
79. Yamazoe K, Yamazoe K, Shimazaki-Den S, Shimazaki J. Prognostic factors for corneal graft recovery after severe corneal graft rejection following penetrating keratoplasty. *BMC Ophthalmol*. déc 2013;13(1):5.
80. Sacchetti M, Lambiase A, Moretti C, Mantelli F, Bonini S. Sex Hormones in Allergic Conjunctivitis: Altered Levels of Circulating Androgens and Estrogens in Children and Adolescents with Vernal Keratoconjunctivitis. *J Immunol Res*. 2015;2015:945317.
81. Weinstein Y, Ran S, Segal S. Sex-associated differences in the regulation of immune responses controlled by the MHC of the mouse. *J Immunol Baltim Md 1950*. févr 1984;132(2):656-61.
82. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2007;92(11):4241-7.
83. Khodadoust AA, Silverstein AM. Studies on the nature of the privilege enjoyed by corneal allografts. *Invest Ophthalmol*. mars 1972;11(3):137-48.

84. Garcia DD, Shtein RM, Musch DC, Elnor VM. HSV keratitis: histopathologic neovascularization and corneal allograft failure. *Cornea*. oct 2009;28(9):963-5.
85. Lee HS, Kim MS. Influential factors on the survival of endothelial cells after penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(6):930-5.
86. Y. Benayoun, F. Petellat, O. Leclerc, L. Dost, B. Dallaudière, C. Reddy, P.-Y. Robert, J.-L. Salomon. Traitements actuels de la néovascularisation cornéenne. 2015.
87. Pillai CT, Dua HS, Hossain P. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(8):2148-53.
88. Le VNH, Schneider AC, Scholz R, Bock F, Cursiefen C. Fine Needle-Diathermy Regresses Pathological Corneal (Lymph)Angiogenesis and Promotes High-Risk Corneal Transplant Survival. *Sci Rep*. 9 avr 2018;8:5707.
89. Pollinger HS, Stegall MD, Gloor JM, Moore SB, Degoey SR, Ploeger NA, et al. Kidney transplantation in patients with antibodies against donor HLA class II. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2007;7(4):857-63.
90. Everly MJ, Everly JJ, Arend LJ, Brailey P, Susskind B, Govil A, et al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2009;9(5):1063-71.
91. Borderie V, Scheer S, Touzeau O, Védie F, Carvajal-Gonzalez S, Laroche L. Donor organ cultured corneal tissue selection before penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. avr 1998;82(4):382-8.
92. Armitage WJ, Easty DL. Factors influencing the suitability of organ-cultured corneas for transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. janv 1997;38(1):16-24.
93. Bodénès F, Eude Y, Baud'huin M, Vabres B, Weber M, Le Meur G, et al. Évaluation des greffes UT-DSA EK prédécoupées en banque multi-tissus. *J Fr Ophtalmol*. 1 avr 2023;46(4):311-21.
94. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Sutphin JE, Zimmerman MB. Corneal Transplant Survival after Onset of Severe Endothelial Rejection. *Ophthalmology*. 1 sept 2007;114(9):1630-1636.e1.

## Annexes

---

Annexe 1. Tableau 4 détaillé .....	96
Annexe 2. Tableau 6 détaillé .....	97
Annexe 3. Régression univariée en fonction de la clarté du greffon .....	98
Annexe 4. Tableau 8 détaillé .....	99
Annexe 5. Tableau 10 détaillé .....	100
Annexe 6. Régression univariée en fonction de la décompensation endothéliale .....	101

## Annexe 1. Tableau 4 détaillé

CLARTE du GREFFON à 3 mois					
Caractéristiques	SURVIE = 68		ECHEC = 19		p-value
	Effectif (%) ou moyenne ± ET ou médiane [IQ]	DM <sup>1</sup>	Effectif (%) ou moyenne ± ET ou médiane [IQ]	DM <sup>1</sup>	
<b>Sexe</b>		0		0	<b>0,010</b>
	Masculin	50 (73,5)		8 (42,1)	
	Féminin	18 (26,5)		11 (57,9)	
<b>Type de greffe</b>		0		0	0,24
	Kératoplastie Transfixiante	65 (95,6)		17 (89,6)	
	KLAP <sup>2</sup>	3 (4,4)		1 (5,2)	
	Greffe bouchon	0 (0)		1 (5,2)	
<b>Taille du greffon</b>		7,8 ± 0,4	2	7,7 ± 0,5	1
	< 8	32 (47)		9 (47,4)	
	≥ 8	34 (53)		9 (47,4)	
<b>Étiologie Initiale Chronique</b>			35		7
	Kératocône	9 (13,2)		2 (10,5)	
	Dystrophie stromale	1 (1,5)		0	
	Décompensation endothéliale	23 (33,8)		10 (52,6)	
<b>Étiologie Initiale Aigüe</b>			37		17
	Abcès	8 (11,8)		0	
	Kératite herpétique	14 (20,5)		1 (5,2)	
	Inflammation de surface	9 (13,2)		1 (5,2)	
<b>Présence de néovaisseaux limbiques</b>			0		0
	Oui	51 (75)		8 (42,1)	
	Non	17 (25)		11 (57,9)	
<b>Néovaisseaux sur ≥ 2 quadrants</b>			2		0
	Oui	36 (54,5)		8 (42,1)	
	Non	30 (45,5)		11 (57,9)	
<b>Antécédent infection herpétique</b>			0		0
	Oui	17 (25)		1 (5,3)	
	Non	51 (75)		18 (94,7)	
<b>Antécédent uvéite</b>			0		0
	Oui	16 (23,5)		1 (5,2)	
	Non	52 (76,5)		18 (94,8)	
<b>Antécédent rejet greffe</b>			0		0
	Oui	42 (61,8)		12 (63,2)	
	Non	26 (38,2)		7 (36,8)	
<b>Hypertonie Intra oculaire</b>			0		0
	Oui	18 (26,5)		8 (42,1)	
	Non	50 (73,5)		11 (57,9)	
<b>Statut du Cristallin</b>			0		0
	Phaque	22 (32,4)		3 (15,8)	
	Pseudophaque	46 (67,6)		16 (84,2)	
<b>Diabétique</b>			0		0
	Oui	10 (14,7)		3 (15,8)	
	Non	58 (85,3)		16 (84,2)	
<b>Traitement immunosuppresseur</b>			0		0
	Oui	4 (5,9)		0 (0)	
	Non	64 (94,1)		19 (100)	
<b>Type de suture</b>			2		0
	Surjet	51 (75)		16 (84,2)	
	Points séparés	15 (22,1)		3 (15,8)	
<b>Nombre de greffes de cornée</b>		1,4 ± 0,6		1,8 ± 0,8	<b>0,046</b>
	1	43 (63,2)		8 (42,1)	
	2	22 (32,3)		7 (36,8)	
	3	3 (4,5)		4 (21,1)	
<b>Age du patient (en années)</b>		60 [43-73,5] ; 56,0 ± 21,5	1	70 [54,5-74,5] ; 62,3 ± 16,8	0
<b>Distance du lieu de vie (en km)</b>		12 [0-92] ; 41,7 ± 45,3	0	95 [76,5-124] ; 101,2 ± 45,0	<b>&lt; 0,001</b>

DM<sup>1</sup> = Données manquantes, KLAP<sup>2</sup> = kératoplastie lamellaire antérieure profonde

## Annexe 2. Tableau 6 détaillé

CLARTE du GREFFON à 3 mois					
Caractéristiques	SURVIE = 68		ECHEC = 19		p-value
	Effectif (%) ou moyenne ± ET ou médiane [IQ]	DM <sup>1</sup>	Effectif (%) ou moyenne ± ET ou médiane [IQ]	DM <sup>1</sup>	
Age du greffon (en jours)	660 [407,5-1245,5] ; 999,6 ± 1159,9	1	459 [231,5-937,5] ; 1080,6 ± 1659,9	0	0,19
Arrêt ou diminution du traitement		0		0	0,99
	Oui	37 (54,4)	11 (57,9)		
	Non	31 (45,6)	8 (42,1)		
Évènement déclencheur		34		10	0,13
	Spontané	19 (55,9)	5 (26,3)		
	Récidive herpétique	4 (11,8)	2 (10,5)		
	Infection bactérienne	1 (2,9)	2 (10,5)		
	Inflammation de surface	3 (8,8)	0 (0)		
	Ablation d'un fil	7 (20,6)	0 (0)		
Type du rejet		0		1	<b>0,037</b>
	Rejet épithélial	7 (10,3)	2 (11,1)		
	Rejet stromal	5 (7,4)	0 (0)		
	Rejet endothélial	22 (32,4)	1 (5,6)		
	Rejet diffus	34 (50)	15 (83,3)		
Symptômes : Baisse d'acuité visuelle ou flou visuel		0		0	0,31
	Oui	34 (50)	12 (63,2)		
	Non	34 (50)	7 (36,8)		
Symptômes : rougeur oculaire		0		0	0,11
	Oui	32 (47,1)	5 (26,3)		
	Non	36 (52,9)	14 (73,7)		
Symptômes : Douleur ou gêne oculaire		0		0	<b>0,030</b>
	Oui	37 (54,4)	5 (26,3)		
	Non	31 (45,6)	14 (73,7)		
Symptômes : Présence d'une photophobie		0		0	1
	Oui	3 (4,4)	1 (5,2)		
	Non	65 (95,6)	18 (94,7)		
Délai de consultation (en jours)	3 [1,8-8,5] ; 7,3 ± 8,4	12	5 [2-14,5] ; 9,9 ± 9,6	8	0,41
Prise en charge du rejet		0		0	<b>0,007</b>
	Hospitalisation	20 (29,4)	12 (63,2)		
	Traitement Ambulatoire	48 (70,6)	7 (36,8)		
Retard de prise en charge (en jours)	0 [0-0] ; 2,4 ± 7,2	0	0 [0-3] ; 0,6 ± 1,7	0	<b>0,012</b>
Réalisation de bolus de solumédrol		0		0	0,060
	Oui	17 (25)	9 (47,4)		
	Non	51 (75)	10 (52,6)		
Acuité visuelle					
Acuité visuelle initiale (en LogMar)	0,5 [0,3-1] ; 0,7 ± 0,6	1	0,7 [0,4-1,7] ; 1,0 ± 0,8	1	0,18
Acuité visuelle rejet (en LogMar)	1,3 [0,8-1,8] ; 1,3 ± 0,7	0	2 [1,7-2,3] ; 1,9 ± 0,5	1	<b>0,001</b>
Variation de l'acuité visuelle	-6 [-2--10] ; -6,3 ± 5,5		-11 [-1,5--15] ; -8,8 ± 6,7		0,19
Acuité visuelle finale 3 mois après rejet (en LogMar)	0,5 [0,3-1] ; 0,7 ± 0,6	1	2 [1,3-2] ; 1,7 ± 0,5	1	<b>&lt; 0,001</b>

DM<sup>1</sup>= Données manquantes

### Annexe 3. Régression univariée en fonction de la clarté du greffon

		Régression univariée		
Caractéristiques		OR <sup>1</sup>	IC <sup>2</sup> 95%	p-value
<b>Sexe</b>				<b>0.013</b>
	Masculin	-		
	Féminin	3.82	1.32-11.00	
<b>Durée de conservation (en jours)</b>		1.13	1.01-1.28	<b>0.039</b>
<b>Distance du lieu de vie (en km)</b>		0.97	0.96-0.99	<b>&lt;0.001</b>
<b>Présence de néovaisseaux cornéens</b>				<b>0.008</b>
	Non	-		
	Oui	4.12	1.44-12.4	
<b>Néovaisseaux cornéens ≥ 2 quadrants</b>				0.34
	Non	-		
	Oui	1.65	0.59-4.77	
<b>Antécédent d'infection cornéenne herpétique</b>				<b>0.036</b>
	Non	-		
	Oui	6	1.10-112	
<b>Antécédent d'uvéïte</b>				<b>0.048</b>
	Non	-		
	Oui	5.54	1.01-103	
<b>Hypertonie intra oculaire</b>				0.20
	Non	-		
	Oui	0.49	0.17-1.46	
<b>Cristallin</b>				0.14
	phaque	-		
	pseudophaque	0.39	0.08-1.33	
<b>Nombre de greffes</b>		0.43	0.19-0.91	<b>0.029</b>
<b>Age de la greffe (en jours)</b>		1	1.0-1.0	0.8
<b>Type du rejet</b>				<b>0.018</b>
	Épithélial	-		
	Stromal	NA		
	Endothélial	6.29	0.53-148	
	Diffus	0.65	0.09-3.07	
<b>Rejet avec douleur oculaire ou gêne</b>				<b>0.027</b>
	Non	-		
	Oui	3.34	1.14-11.3	
<b>Rejet avec rougeur oculaire</b>				0.10
	Non	-		
	Oui	2.49	0.85-8.40	
<b>Prise en charge du rejet</b>				<b>0.008</b>
	Ambulatoire	-		
	Hospitalisation	0.24	0.08-0.69	
<b>Réalisation de bolus de solumédrol</b>				0.067
	Oui	-		
	Non	2.7	0.93-7.84	
<b>Retard prise en charge (en jours)</b>		0.92	0.77-1.07	0.3
<b>Acuité visuelle en logMar</b>				
	Acuité visuelle rejet	0.2	0.06-0.53	<b>0.003</b>

OR<sup>1</sup> = Odds ratio, IC<sup>2</sup> = Intervalle de Confiance

#### Annexe 4. Tableau 8 détaillé

Décompensation endothéliale (n=65)						
Caractéristiques	Oui = 11		DM <sup>1</sup>	Non = 54		p-value
	Moyenne ± ET, Médiane [IQ] ou Effectif (%)			Moyenne ± ET, Médiane [IQ] ou Effectif (%)	DM <sup>1</sup>	
<b>Sexe</b>						1
	Masculin	8 (72,7)		41 (75,9)		
	Féminin	3 (27,3)		13 (24,1)		
<b>Age du patient (en années)</b>		63 [58-79,8] ; 64,8 ± 16,2	1	57,5 [40,8-69,5] ; 53,9 ± 21,6	0	0.16
<b>Distance du lieu de vie (en km)</b>		66,0 [14,5-104] ; 61,4 ± 45,6		11,5 [0-79,8] ; 38,3 ± 43,9	0	<b>0.079</b>
<b>Type de greffe</b>						1
	Kératoplastie transfixiante	11 (100)		51 (94,4)		
	KLAP <sup>2</sup>	0 (0,0)		3 (5,6)		
	Greffe bouchon	0 (0,0)		0 (0,0)		
<b>Taille du greffon</b>			1		1	0.96
	< 8	5 (45,5)		26 (48,1)		
	≥ 8	5 (45,5)		27 (51,8)		
<b>Étiologie Initiale Chronique</b>					4	0.72
	Kératocone	1 (14,3)		7 (29,2)		
	Dystrophie stromale	0 (0,0)		1 (4,2)		
	Décompensation endothéliale	6 (85,7)		16 (66,7)		
<b>Étiologie Initiale Aigüe</b>					4	0.66
	Abcès	0 (0,0)		7 (26,9)		
	Kératite Herpétique	3 (75,0)		11 (42,3)		
	Inflammation de surface	1 (25,0)		8 (30,8)		
<b>Présence de néovaisseaux cornéens</b>						1
	Oui	8 (72,7)		41 (75,9)		
	Non	3 (27,3)		13 (24,1)		
<b>Néovaisseaux sur ≥ 2 quadrants horaires</b>					2	0,74
	Oui	7 (63,6)		28 (53,8)		
	Non	4 (36,4)		24 (46,2)		
<b>Antécédent d'infection cornéenne herpétique</b>						0,46
	Oui	4 (36,4)		13 (24,1)		
	Non	7 (63,6)		41 (75,9)		
<b>Antécédent d'uvéïte</b>						1
	Oui	3 (27,3)		13 (24,1)		
	Non	8 (72,7)		41 (75,9)		
<b>Antécédent de rejet de greffe</b>						0.19
	Oui	9 (81,8)		32 (59,3)		
	Non	2 (18,2)		22 (40,7)		
<b>Hypertonie intra oculaire</b>						0.48
	Oui	4 (36,4)		14 (25,9)		
	Non	7 (63,6)		40 (74,1)		
<b>Cristallin</b>						0.48
	Phaque	2 (18,2)		18 (33,3)		
	Pseudophaque	9 (81,8)		36 (66,7)		
<b>Diabétique</b>						1
	Oui	1 (9,1)		9 (16,7)		
	Non	10 (90,9)		45 (83,3)		
<b>Traitement immunodépresseur</b>						0.53
	Oui	1 (9,1)		3 (5,6)		
	Non	10 (90,9)		51 (94,4)		
<b>Type de suture</b>			1		1	0.68
	Surjet	7 (70,0)		43 (79,2)		
	Points séparés	3 (30,0)		11 (20,8)		
<b>Nombre de greffes</b>		1 [1-2] ; 1,5 ± 0,6		1 [1-2] ; 1,4 ± 0,6		<b>0.044</b>

DM<sup>1</sup> = Données manquantes, KLAP<sup>2</sup> = Kératoplastie Lamellaire Antérieure Profonde

## Annexe 5. Tableau 10 détaillé

Décompensation endothéliale (n=65)					
	Oui = 11		Non = 54		
Caractéristiques	Moyenne ± ET ou Médiane [IQ] ou Effectif (%)	DM <sup>1</sup>	Moyenne ± ET ou Médiane [IQ] ou Effectif (%)	DM <sup>1</sup>	p-value
Age de la greffe (en jours)	759,5 [558,5-1360,8] ; 986 ± 631,8	1	632,5 [400-1223,8] ; 1046,4 ± 1237,5	0	0.49
<b>Arrêt ou diminution du traitement</b>					0.74
Oui	7 (63,6)		29 (53,6)		
Non	4 (36,4)		25 (46,4)		
<b>Évènement déclencheur du rejet</b>					0.53
Spontané	4 (100,0)		14 (48,3)		
Récidive herpétique	0 (0,0)		4 (13,8)		
Infection bactérienne	0 (0,0)		1 (3,4)		
Inflammation de surface	0 (0,0)		3 (10,3)		
Ablation d'un fil	0 (0,0)		7 (24,1)		
<b>Type du rejet</b>					0.91
Épithélial	1 (9,1)		6 (10,7)		
Stromal	0 (0,0)		5 (8,9)		
Endothélial	4 (36,4)		18 (32,1)		
Diffus	6 (54,5)		27 (48,2)		
<b>Délai symptômes-consultation (en jours)</b>	8,5 [1,8-30] ; 13,9 ± 13,1	3	3 [2-7] ; 6,11 ± 6,6	9	0.33
<b>Rejet avec baisse d'acuité visuelle ou flou visuel</b>					0.35
Oui	7 (63,6)		26 (48,2)		
Non	4 (36,4)		28 (51,8)		
<b>Rejet avec rougeur oculaire</b>					0.007
Oui	1 (9,1)		29 (53,6)		
Non	10 (90,9)		25 (46,4)		
<b>Rejet avec douleur oculaire ou gêne</b>					0.052
Oui	3 (27,3)		32 (58,9)		
Non	8 (72,7)		21 (41,1)		
<b>Rejet avec photophobie</b>					1
Oui	0 (0,0)		3 (5,4)		
Non	11 (100,0)		53 (94,6)		
<b>Prise en charge du rejet</b>					1
Hospitalisation	3 (27,3)		16 (28,6)		
Ambulatoire	8 (72,7)		40 (71,4)		
<b>Retard prise en charge (en jours)</b>	0 [0-0] ; 2,4 ± 6,9		0 [0-0] ; 0,6 ± 1,7		0.95
<b>Réalisation de bolus de solumédrol</b>					1
Oui	3 (27,3)		14 (25,0)		
Non	8 (72,7)		42 (75,0)		
<b>Acuité visuelle</b>					
Acuité visuelle initiale (en logMar)	0,8 [0,4-1] ; 0,9 ± 0,7		0,5 [0,2-1] ; 0,6 ± 0,5		0.32
Acuité visuelle rejet (en logMar)	1,4 [0,9-2] ; 1,4 ± 0,6	1	1 [0,8-1,9] ; 1,3 ± 0,7		0.35
Acuité visuelle 3 mois après le rejet (en logMar)	1 [0,4-1,6] ; 1 ± 0,7		0,5 [0,3-1] ; 0,6 ± 0,6	1	0.09
Différence Acuité visuelle	-5,5 ± 3,7		-6,6 ± 5,8	1	0.81

DM<sup>1</sup> = Données manquantes

## Annexe 6. Régression univariée en fonction de la décompensation endothéliale

Régression univariée			
Caractéristiques	OR <sup>1</sup>	IC <sup>2</sup> 95%	p-value
Distance du lieu de vie (en km)	0.99	0.97-1.00	0.13
Nombre de greffes	0.65	0.23-1.97	0.4
Antécédent de rejet			0.14
Non	-	-	
Oui	0.32	0.05-1.41	
Délai symptômes-consultation (en jours)	0.92	0.85-0.99	<b>0.028</b>
Rejet avec rougeur oculaire			<b>0.004</b>
Non	-	-	
Oui	11.6	2.01-220	
Rejet avec douleur oculaire ou gêne			<b>0.05</b>
Non	-	-	
Oui	3.88	1.00-19.2	
Acuité visuelle (en logMar)			
Acuité visuelle rejet	0.69	0.24-1.89	0.5
Acuité visuelle 3 mois après le rejet	0.39	0.15-1.02	0.051

OR<sup>1</sup> = Odds Ratio, IC<sup>2</sup> = Intervalle de confiance

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Traitement du rejet immunitaire aigu de la greffe de cornée : facteurs pronostiques de survie du greffon. Étude rétrospective sur 40 patients.

---

**Introduction.** Première greffe de tissu réalisée dans l'histoire, la greffe de cornée est une réussite en matière de transplantation. Malgré le privilège immunologique de l'œil, les épisodes de rejets de greffe ne peuvent pas toujours être évités. Dans le contexte actuel de pénurie de greffon associée à une augmentation des besoins en greffe, il est nécessaire de chercher à prolonger au maximum la durée de vie des greffes réalisées et à optimiser au mieux la prise en charge de leur rejet. L'objectif de l'étude est de mettre en évidence des facteurs pronostiques ayant une incidence sur la survie du greffon en cas de rejet de greffe aigu. **Méthodes.** 87 évènements de rejet de greffe survenus chez 40 patients au CHU de Limoges entre janvier 2016 et avril 2022 ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients, des greffons de cornée utilisés ainsi que des épisodes de rejet ont été analysés. Deux groupes ont été constitués en fonction de la constatation d'une clarté retrouvée du greffon à 3 mois du début de l'épisode de rejet de greffe. **Résultats.** Nous avons constaté un taux de survie de 78%. L'analyse multivariée a mis en évidence plusieurs facteurs présentant un lien entre leur présence et l'échec de survie du greffon : une grande distance entre le lieu de vie et le CHU (OR ajusté 0.96 ; IC 95% 0.93-0.98) la présence d'une néovascularisation limbique (OR ajusté 7.63 ; IC 95% 1.31-66.3) et une faible acuité visuelle au moment du rejet (OR ajusté 0.07 ; IC 95% 0.01-0.31). **Discussion.** Cette étude confirme le rôle de la néovascularisation limbique, même présente en infime quantité, dans l'échec de la prise en charge des rejets de greffe de cornée. Le fait d'habiter dans un désert médical est indéniablement une perte de chance dans la prise en charge du rejet. D'autres facteurs méritent notre attention, notamment le sexe féminin ou l'antécédent de multiples greffes, l'infection par le virus de l'herpès et l'incompatibilité HLA et ABO. Une étude à plus grande échelle est nécessaire pour explorer l'implication de ces facteurs dans la survie des greffons de cornée.

---

Mots-clés : Rejet de greffe de cornée, facteurs pronostiques, échec de greffe, néovascularisation, immunologie

## Treatment of acute immune rejection of corneal transplantation: prognostic factors for graft survival. Retrospective study of 40 patients.

---

**Introduction.** As the first tissue transplant in history, the corneal transplant is a transplant success story. Despite immunological privilege of the eye, episodes of graft rejection cannot always be avoided. In the current context of graft shortage associated with an increase in the need of transplantation, it is necessary to try to prolong the life of the grafts performed as much as possible and to optimize the management of their rejection. The aim of this study was to identify prognostic factors affecting graft survival in the event of acute graft rejection. **Methods.** 87 graft rejection events occurring in 40 patients at the University Hospital of Limoges between January 2016 and April 2022 were included in the study. The characteristics of the patients, the corneal grafts used, and the rejection events were analyzed. Two groups were constituted according to the finding of a recovered clarity of the graft at 3 months from the beginning of the graft rejection episode. **Results.** We found a survival rate of 78%. Multivariate analysis revealed several factors presenting a link between their presence and graft survival failure: long distance from home to hospital (adjusted OR 0.96; IC 95% 0.93-0.98), presence of limbal neovascularization (adjusted OR 7.63; IC 95% 1.31-66.3), and poor visual acuity at the time of rejection (adjusted OR 0.07; IC 95% 0.01-0.31). **Discussion.** This study confirms the role of limbal neovascularization, even if present in minute amounts, in the failure of corneal transplant rejection management. Living in a medical desert is undeniably a loss of chance in the management of rejection. Other factors deserve our attention, notably female gender, history of multiple transplants, history of herpes virus infection and the HLA and ABO incompatibility. A larger scale study is necessary to explore the implication of these factors in corneal graft surviving.

---

Keywords : Corneal graft rejection, prognostic factors, graft failure, neovascularization, immunology

