



HAL
open science

Analyse des facteurs de risque de rejet après kératoplastie transfixiante

Jimmy Boulhic

► **To cite this version:**

Jimmy Boulhic. Analyse des facteurs de risque de rejet après kératoplastie transfixiante. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03529828

HAL Id: dumas-03529828

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03529828>

Submitted on 31 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jimmy BOULHIC

le 09 décembre 2020

Analyse des facteurs de risque de rejet après kératoplastie transfixiante

Directeur de thèse : Docteur Fanny BABEAU

JURY

Monsieur le Professeur M. VILLAIN	Président
Monsieur le Professeur J. DE VOS	Assesseur
Monsieur le Professeur V. DAIEN	Assesseur
Madame la Doctoresse F. BABEAU	Assesseur

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jimmy BOULHIC

le 09 décembre 2020

Analyse des facteurs de risque de rejet après kératoplastie transfixiante

Directeur de thèse : Docteur Fanny BABEAU

JURY

Monsieur le Professeur M. VILLAIN	Président
Monsieur le Professeur J. DE VOS	Assesseur
Monsieur le Professeur V. DAIEN	Assesseur
Madame la Doctoresse F. BABEAU	Assesseur

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORiot Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude

MARES Pierre

BLANC François

MAUDELONDE Thierry

BOULENGER Jean-Philipp

MAURY Michèle

BOURREL Gérard

MILLAT Bertrand

BRINGER Jacques

MONNIER Louis

CLAUSTRES Mireille

MOURAD Georges

DAURES Jean-Pierre

PREFAUT Christian

DAUZAT Michel

PUJOL Rémy

DAVY Jean-Marc

RIBSTEIN Jean

DEDET Jean-Pierre

SCHVED Jean-François

ELEDJAM Jean-Jacques

SULTAN Charles

GROLLEAU RAOUX Robe

TOUCHON Jacques

GUERRIER Bernard

UZIEL Alain

GUILLOT Bernard

VOISIN Michel

LANDAIS Paul

ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BLAIN Hubert - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

BONAFAE Alain - Radiologie et imagerie médicale

CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CHAMMAS Michel - Chirurgie orthopédique et traumatologique

COLSON Pascal - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

COMBE Bernard - Rhumatologie

COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile

COUBES Philippe - Neurochirurgie

COURTET Philippe - Psychiatrie d'adultes ; addictologie

CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Médecine d'urgence

DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DEMOLY Pascal - Pneumologie ; addictologie

DOMERGUE Jacques - Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues - Neurochirurgie

ELIAOU Jean François - Immunologie

FABRE Jean Michel - Chirurgie viscérale et digestive

FRAPIER Jean-Marc - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

HAMAMAH Samir - Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian - Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

JEANDEL Claude - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier - Médecine intensive-réanimation

JORGENSEN Christian - Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

KOTZKI Pierre Olivier - Biophysique et médecine nucléaire

LABAUGE Pierre - Neurologie

LARREY Dominique - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

LEFRANT Jean-Yves - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

LUMBROSO Serge - Biochimie et Biologie moléculaire

MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

MERCIER Jacques - Physiologie

MESSNER Patrick - Cardiologie

MONDAIN Michel - Oto-rhino-laryngologie

MORIN Denis - Pédiatrie

PAGEAUX Georges-Philippe - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PUJOL Pascal - Biologie cellulaire

QUERE Isabelle - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

RENARD Eric - Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

REYNES Jacques - Maladies infectieuses, maladies tropicales

RIPART Jacques - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

ROUANET Philippe - Cancérologie ; radiothérapie

SOTTO Albert - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

TAOUREL Patrice - Radiologie et imagerie médicale

VANDE PERRE Philippe - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc - Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia - Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine - Nutrition

AZRIA David - Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria - Pédopsychiatrie ; addictologie

BEREGI Jean-Paul - Radiologie et imagerie médicale

BLANC Pierre - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric - Chirurgie viscérale et digestive

BOULOT Pierre - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles - Pédiatrie

CAMU William - Neurologie

CANOVAS François - Anatomie

CAPTIER Guillaume - Anatomie

CARTRON Guillaume - Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume - Cardiologie

CHANQUES Gérald - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre - Immunologie
COSTES Valérie - Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand - Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine - Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves - Physiologie
DE TAYRAC Renaud - Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John - Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland - Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier - Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane - Urologie
DUCROS Anne - Neurologie
DUPEYRON Arnaud - Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud - Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David - Génétique
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada - Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel - Génétique
LAFFONT Isabelle - Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry - Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence - Cardiologie
LEHMANN Sylvain - Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis - Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan - Physiologie
MEUNIER Laurent - Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
NAVARRO Francis - Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David - Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PERNEY Pascal - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PRUDHOMME Michel - Anatomie

PUJOL Jean Louis - Pneumologie ; addictologie

PURPER-OUAKIL Diane - Pédiopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle - Génétique

TRAN Tu-Anh - Pédiatrie

VERNHET Hélène - Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud - Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine - Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud - Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel - Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent - Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent - Ophtalmologie

DORANDEU Anne - Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey - Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile - Rhumatologie

GODREUIL Sylvain - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien - Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe - Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris - Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian - Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine - Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William - Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris - Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas - Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal - Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence - Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin - Oto-rhino-laryngologie

LE QUINTREC DONNETTE Moglie - Néphrologie

LETOUZEY Vincent - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LONJON Nicolas - Neurochirurgie

LOPEZ CASTROMAN Jorge - Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

LUKAS Cédric - Rhumatologie

MAURY Philippe - Chirurgie orthopédique et traumatologique

MILLET Ingrid - Radiologie et imagerie médicale

MORANNE Olivier - Néphrologie

MURA Thibault - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NAGOT Nicolas - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

PANARO Fabrizio - chirurgie viscérale et digestive

PARIS Françoise - Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc - Cardiologie

PELLESTOR Franck - Histologie, embryologie et cytogénétique

PEREZ MARTIN Antonia - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

POUDEROUX Philippe - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

RIGAU Valérie - Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François - Pédiatrie

ROGER Pascal - Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François - Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François - Cardiologie

SEBBANE Mustapha - Médecine d'urgence

SIRVENT Nicolas - Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme - Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre - Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane - Nutrition

THOUVENOT Éric - Neurologie

THURET Rodolphe - Urologie

VENAIL Frédéric - Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max - Ophtalmologie

VINCENT Denis - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry - Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne - Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEUR ASSOCIE – Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie - Biochimie et biologie moléculaire

BOULLE Nathalie - Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère - Génétique

CARRIERE Christian - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale - Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel - Hématologie ; transfusion

HILLAIRE-BUYS Dominique - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PUJOL Joseph - Anatomie

RICHARD Bruno - Médecine palliative

RISPAIL Philippe - Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin - Anatomie

BOUDOUSQ Vincent - Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline - Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline - Hématologie biologique

COSSEE Mireille - Génétique

GIRARDET-BESSIS Anne - Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine - Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier - Médecine et Santé au Travail

MATHIEU Olivier - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas - Radiologie et imagerie médicale

MOUZAT Kévin - Biochimie et biologie moléculaire

OLIE Emilie - Psychiatrie d'adultes ; addictologie

PANABIÈRES Catherine - Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal - Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris - Physiologie

STERKERS Yvon - Parasitologie et mycologie

THEVENIN-RENE Céline - Immunologie

TUAILLON Edouard - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca - Immunologie

DE JONG Audrey - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DU THANH Aurélie - Dermato-vénérologie

GOUZI Farès - Physiologie

HERRERO Astrid - Chirurgie viscérale et digestive

JEZIORSKI Éric - Pédiatrie

KUSTER Nils - Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain - Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie - Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SZABLEWSKY - Anatomie et cytologie pathologiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BARATEAU Lucie - Physiologie

BASTIDE Sophie - Epidémiologie, économie de la santé et prévention

DAIEN Claire - Rhumatologie

GATINOIS Vincent - Histologie, embryologie et cytogénétique

GOULABCHAND Radjiv - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

LATTUCA Benoit - Cardiologie

MIOT Stéphanie - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOUCHE François-Régis - Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Pr Max Villain, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie sincèrement pour ces années d'enseignement dans cette famille montpelliéraine de l'ophtalmologie. Vous avez la capacité de bien analyser la personnalité de chacun de vos internes, et vous avez su faire évoluer nos maquettes au fil des années, ce qui reflète votre volonté de formation à notre égard. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Pr Vincent Daïen, que je remercie d'avoir encadré ce travail. Je te remercie également de m'avoir accompagné comme tu l'as fait tout au long de mon internat. Tu m'as toujours fait confiance, et ça a été important pour moi. Tu sais élever le potentiel de chacun autour de toi, et tu as accomplis un travail qu'on ne peut que respecter. Reçois l'expression de toute ma gratitude.

A Monsieur le Pr John De Vos, Je vous remercie d'honorer ce jury. Je vous suis reconnaissant de l'attention que vous porterez à ce manuscrit. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Dr Fanny Babeau, merci d'avoir pensé à moi pour ce sujet de thèse, tu m'avais alors annoncé : « ça ne demandera pas beaucoup de travail » ... Merci de m'avoir aidé tout au long de ce travail de thèse, et merci pour l'ensemble de mon internat. J'ai adoré travailler à tes côtés et tu m'as appris énormément sur l'ophtalmologie de par ton sérieux, ta rigueur et ta bonne humeur. Je suis déçu de ne plus pouvoir travailler à tes côtés ...

A l'équipe de la banque des tissus de Montpellier, et particulièrement aux Dr Builles et Couderc, pour m'avoir permis d'accéder sur votre base de données, et pour m'avoir fourni un tableur si détaillé.

A toute l'équipe du service d'Ophtalmologie du CHU de Montpellier

J'y ai passé 4 excellents semestres. À Claudie, toujours agréable de travailler avec toi, Christelle pour ton apprentissage de la rigueur et de l'exhaustivité et pour ta grande expertise et tes connaissances en uvéite qui m'ont beaucoup apporté tout au long de mon internat. À l'équipe du bloc : Yasmine, Marie-Claude, Chanteline, Domi, Dorothée, Monique, Christine, Maryse, Guy, Françoise et les autres.

A Martine, Marie-Ange et Nathalie de l'hôpital de jour, toujours un plaisir de venir faire les IVT en musique. À l'équipe de la consultation, Thierry pour les kit-kat, Agnès, Véro, Mireille, Marie-Laure, Hasna, Hélène, Mme Thomas, Cécile et la grande équipe des orthoptistes, aux secrétaires de la consultation, Evelyne, Rhadija, Fatima, Irène et l'équipe de l'hospit pour leur travail et à tous ceux que j'ai oublié!

A l'équipe du centre de référence, et particulièrement au Pr Isabelle Meunier, merci pour ce semestre dans ce petit coin isolé du service, pour ta passion contagieuse et ta gentillesse.

Au service d'ophtalmologie de Nîmes :

Merci pour ces 3 semestres passés à vos côtés, je reviens vite vers vous

À **Didier**, le plus cool de tous les chefs de service du monde, un vrai modèle à suivre, à très vite pour une petite partie ?

À **Luc**, merci de me faire confiance et d'avoir monté ce projet fou, je ne te décevrai pas !

À **Jeremy**, qui m'a donné envie de faire de la paupière pour finalement arrêter. Merci pour cette trop courte formation. Bon retour parmi nous !

À **Benjamin**, l'homme le plus bosseur que je connaisse.

À Elodie, Najat, Karim, à toutes les secrétaires, Isa, Sophie, Eva, Aurore, Michèle, Aurélie, Nathalie à l'équipe de consultation, Faustine, Arnaud, Pascal, Delphine, Anne, Cindy, Philippe (mon préféré mais ne le répète pas) Patricia. Aux IDE, Virginie, Laura, Olivier.

A l'équipe de l'hospit, et particulièrement **Julien** pour tous ces moments partagés en garde !

Au Service d'ophtalmologie de Perpignan :

Merci de m'avoir accueilli quand je n'étais encore qu'un débutant

A **Guilhem Cartry**, pour m'avoir fait confiance du début à la fin de mon internat.

A **Juan**, pour avoir créé de toute pièce un wetlab local (l'abattoir se demande encore ce qu'on a bien pu faire avec tous ces yeux)

A **Nicolas**, tu as été mon premier modèle en ophtalmologie, et je me souviendrai toujours de ce que tu m'as dit pour mon dernier jour, je promets de ne pas te décevoir.

A toute l'équipe paramédicale, et particulièrement à **Agnès**, notre maman chat à tous

Au Service de CMF de Perpignan :

Merci de m'avoir accompagné lors de mon premier semestre, vous avez presque réussi à me faire changer de filière.

Au **Dr Maladière**, pour ses staff hebdomadaire grâce auxquels présenter en public est devenu une banalité

A **Christine**, pour sa bonne humeur

A **Jean-Luc**, Dera, quel plaisir d'apprendre à tes côtés, en particulier l'exercice du kyste sébacé ! Et merci pour l'initiation à la cuisine malgache

A **Rabé**, Naiv, Tonton, ces mots ne seront pas suffisants pour l'exprimer ma gratitude. Tu es le premier médecin que j'ai rencontré en tant qu'interne, personne n'a réussi à te détrôner. Tu as toujours été et restera à jamais un modèle pour moi, et j'espère pouvoir m'en rapprocher. Je suis tellement fier d'avoir pu débiter à tes côtés, et tu m'as enseigné des leçons bien plus précieuses que tout ce que j'ai pu apprendre en ophtalmologie par la suite.

A toute l'équipe de MCO :

Merci à tous pour mon meilleur semestre d'internat de très loin ! A toute l'équipe, les secrétaires (en particulier Gaëlle pour ses mots d'amour le matin), les orthoptistes bien trop nombreux pour tous les citer ici. Et à Mr Poulet.

A **Didier**, tu as été le premier à me lâcher un programme de bloc en entier. La preuve qu'il y a des choses positives qui viennent du Vietnam. Merci surtout pour toutes ces soirées, tu animes le milieu de la nuit en ophtalmologie avec succès et c'est ta plus grande réussite. Hâte de se retrouver à la raffinerie.

A **Boubou**, futur PDG de MCO.

A **Steph**, merci de m'avoir fait découvrir le monde magique de la pédiatrie, et tout particulièrement la technique des genoux ! Qui sait peut-être que ma prochaine lentille sera une 30D.

A **Fred**, à notre passion commune pour le CHU, à ces grands moments de partage d'anecdotes, nos commérages vont me manquer. Merci de m'avoir redonné l'envie quand j'ai voulu abandonner la chirurgie.

A **Arnaud**, je n'ai malheureusement pas pu profiter assez de ton expertise, mais tu as été le premier à me donner envie de faire de la paupière. Je suis très content de pouvoir travailler à tes côtés, ton énergie et ta bonne humeur à toutes épreuves sont inspirantes.

A **Adri**, je pensais être déçu des derniers recrutements d'orthoptistes, et je me suis bien trompé. A mon self contrôle au squash, et à ces soirées d'anniversaires magiques, que ce soit le tien ou celui de Robin.

A tous mes cointernes, par promotion :

A **Chloé**, à nos débuts laborieux en ophtalmologie, et à tous ces moments de commérages si délicieux.

A **Victor**, qui aurait cru que l'histoire finirait bien pour nous deux ? A tes anecdotes de voyages toujours plus surprenantes les unes que les autres

A **Hélène**, toujours présente pour enflammer le Fizz

A **Arnaud**, à notre passion commune pour la paupière, merci d'abreuver la soupape de toutes ces anecdotes dont toi seul as le secret.

A **Chloeyyyy**, ou devrais-je dire Pr Chamard, à qui personne n'a dit que l'internat ne durait que 5 ans. Merci de m'avoir hébergé quand j'étais sans domicile aux JRO.

A **Hicham**, sa seigneurie le prince du désert, à ce semestre à Nîmes, et à la gendarmerie nationale.

A **Pépineau**, à nos soirées burn-out, à ces mercredi soir chez toi à nous proposer des produits périmés, à ILT. J'espère que ce n'est que le début.

A **Alex**, a cette HK au palais de Tokyo.

A **François**, le plus beau de tous les bobos, merci d'avoir rendu la réalisation du planning si simple. Un enfer d'organisation, mais on se sera quand même bien marré.

A **Robin**, pour ce presque double date au cinéma, et m'avoir sauvé la vie au Zenith.

A **GG**, pour ton calme à toute épreuve, qui cache un démon que j'ai entre-aperçu par moment.

A **GP**, mon punk à chien préféré.

A **Nicolas**, on a failli devenir le plus grand groupe de tous les temps.

A **Eloi**, merci d'avoir brassé tant d'air pour moi. Tu as été un très bon copilote (souvent malgré toi), et qu'est-ce que tu es mignon quand tu es jaloux. Le jeune padawan est devenu maître Jedi désormais, ne laisse pas le côté obscur de la force altérer ton jugement.

A **Marion**, j'espère que vous avez appris à prendre les tensions à l'aplatissement désormais. Votre présence à nos côtés est toujours un plaisir

A **Michel**, merci pour mon pouce, de m'avoir remis au sport, merci pour l'élixir, et maintenant qu'on est voisin je vais clairement détrôner Loïc. (Eloi, je sais que tu es en train de lire ses remerciements pour comparer, tu me déçois)

A **Auréli**, pour ces incroyables sessions de grimpe.

A **Solène**, je suis un peu jaloux de ne pas avoir été le premier interne de MCO mais je te pardonne.

A **Thomas**, mon dernier co-interne, ne t'en fais pas tu deviendras grand et fort comme-moi si tu finis ta soupe

Et à tous les autres que j'ai moins connus, Marilou Arthur Tundé Yann Richard Matilda Eva Paul Manon Armelle et ceux que je connaîtrai peut-être en tant que chef.

A mes chefs et assistants, et parfois plus que ça :

A **Charlie**, qui aurait cru qu'un covoiturage avec cet homme au menton étrange entraînerait un partage de tente sur un terrain vague très bruyant ? Tes « chien d'interne » vont me manquer... RDV sous l'arbre !

A **Charlotte**, ma dernière chef. Ce fut un plaisir d'être votre chauffeur particulier pendant ces 5 mois. A bientôt à l'autre bout du monde ?

A **Julien**, pour ce délicieux poulet rôti, ces soirées chez toi et tes conseils précieux sur la gestion d'une crise durant mon internat. (PS : La paupière > La rétine)

A **Fanny**, je t'ai déjà remercié plus haut mais tu mérites bien d'être citée deux fois.

A **Gauthier**, l'homme le plus secret, toujours disponible, et membre éminent des mardis de l'ophtalmo.

A **Amandine**, obligée de me supporter sur presque tous tes blocs. Régale-toi bien sur Marseille, tu l'as bien mérité.

A **Valentine**, la personne la plus gentille que je connaisse, toujours disponible, incapable de dire non. J'espère devenir un grand pédiatre comme toi un jour

A **Marie**, à ces moments de réconfort en pleine détresse au CHU, on a tenu bon ! A bientôt sur Lattes ?

Et à tous ceux avec qui j'ai passé moins de temps, Loïc Magali, Khostia, Florent, Joanna, Sonia, Joris

A tous mes amis

Aux chauves, classés du plus au moins chauve :

A **Lallouche**, de loin le plus chauve de tous, merci d'être un taureau, et merci à la cadre de t'avoir libéré, même si elle m'a encore mis soir matin quoi ! Tu es de loin la personne la plus drôle sur cette planète, surtout quand tu ne le fais pas exprès. Qui c'est le plus beau ?

A **Clément**, je te connais depuis à peu près aussi longtemps que tu me connais. Qui aurait cru qu'on arriverait là qu'on tu es venu m'accueillir, en 6eme E. J'aurai pu finir ami avec Terry plutôt que toi... Merci d'avoir pris la décision de travailler dans le bar juste à côté de chez moi, j'ai failli rater mes études à cause de toi.

A **Marco**, dit le cintre, merci pour l'ours, les toilettes de l'avion et tant d'autres lieux magiques. Et surtout merci pour le Japon, meilleur voyage de ma vie. Merci d'avoir été à mes côtés tout au long de cet externat, et tout particulièrement pour soirée fracture du scaphoïde. Tomber dans le piège...

A **Victor**, même si tu es parti très loin et que tu es devenu très gros, je t'aime quand même. Heureusement que j'ai été ta "bonne influence" toute ton enfance, imagine ce que tu serais devenu sans moi ? À bientôt pour du canoë camping sous la neige j'espère (je te rachèterai une go pro)

A **Jules**, mon papa, merci d'être un orthopédiste suffisant et hautain, tu me fais sentir bien, surtout ne change pas. Merci pour ce powboy en amoureux, ce Caroni, et ce 3 étoiles pour fêter ton internat (oups)

A **Maximilien**, l'intermittent le moins chauve de tous, je suis ton plus grand fan ! Merci d'avoir repris Zaz pour moi. Qu'est ce qu'il y avait dans ma valise sur la route de Hofn ? Merci surtout à Nadine pour ses Beurek et son soudjouk.

Aux +1 :

A Éloïse, merci de nous laisser utiliser ton appartement.

A Elodie, merci de tant aimer l'aligot.

A Apolline, merci pour l'escape game.

A Alice, je te pardonne d'avoir renversé le canoë.

A Axelle, merci d'entretenir mes compétences cliniques à 3h du matin.

To Anita, thanks for your French skills

Et à toutes celles parties trop tôt : Hélène, Sophie Viard et Masy, Béryl, Souad, Yohan, Ségolène.

A notre équipe de sous colle de D4 :

A **FX**, qui a su maintenir le budget de l'ACM d'une main de fer. Au reflexe crémastérien, au riz à la cubaine, à l'HGE A et surtout à Méphistophélès.

A **Patrick**, a toutes nos soirées jeux, ces gâteaux à la broche, le GJJAB, ce CRIT à 2, au double 2, et aux seaux de ciments et à la Grafenwalder.

Aux gens rencontrés pendant mon internat :

A ma coloc de Perpignan :

A **Thomas**, mon premier co-interne, on en a fait des conneries ensemble, à se moquer de Ricky l'embrouille, à drainer des hématomes du scalp et retirer des morceaux de magret. A cette punch line lâchée en soirée à St Eloi, à cette discussion lors d'un rare footing à Canet, aux pintes de Guinness en 5mn . Je ne pensais pas me faire d'ami comme toi aussi tard, et je suis content de m'être trompé. J'espère que tonton sera fier de nous.

A **Romain**, et ses petits peccs d'oiseau. Merci pour les tournois de padel, pour ma vengeance des années plus tard à St Eloi, et les raclées à Splendor. Et dire que tu as failli être ophtalmo toi aussi...

A **Chloé** , Calimero par moment. Mes chemises tiennent à te remercier. Au rosé sur votre terrasse ! A bientôt sur Nîmes.

A **Fanny**, merci pour ces lasagnes aubergines chorizo devant « Jeux d'enfants », le véritable début d'une magnifique période de ma vie.

A **Vodka**, tu aurais quand même pu nettoyer derrière la télé...

A ma coloc de Montpellier :

A **Charlotte**, notre maman bienveillante, pour tes petits plats.

A **Zahir**, alias Pascal Poot, notre maitre potager.

A **Sabine**, pour ce moment de joie où tu t'en enfin énervé sur Clément

A **Julie**, qui a passé plus de temps en stage que nous tous réunis

A **Arthur**, merci d'avoir autant rentabilisé la piscine

A **Thomas**, qui a accepté de partager sa chambre avec les souris

Et à Mr Moss, qui nous aura vraiment bien aidé.

Et à tous les autres, de Perpignan et d'ailleurs :

A **Louna**, merci de l'avoir rendu si heureux, merci de m'accepter aussi souvent chez vous, et surtout merci pour ce dessert, le meilleur de ma vie.

A toute la coloc des filles : Alex, Camille, Priscille, Sophie, **Candice** (merci pour ce verre d'eau en plein visage)

Aux Stéphanois, **Thomas, Nico** et **Justine**, toujours les premiers à faire la fête, une joie de vous avoir rencontré

A **Mathieu** et **Thomas**, pour ces parties de Mario kart.

A **Louise** pour ses talents de pâtissière.

A **Sarah**, alias MC Laz, pour cette incroyable d'un diner presque parfait

A **Valentin**, toujours dans les bons plans.

A **Sarah**, ma tatie, qui a enfin écouté la voie de la raison.

A **Maxime**, pour ces délicieux repas partagés en garde

A **Hugues**, et à tes célèbres soirées post exam PACES

Au Hellfest :

Et particulièrement aux 3 personnes incroyables avec qui j'étais : Manu 48 ans, la serveuse du stand de riz thaï, et Limoncellou.

A ma famille :

A **Johan** et **Aliénor**, pour ces super week-ends au ski, pour avoir fait de moi un tonton gaga, et plus particulièrement pour Chevalier, le meilleur film du monde.

A **Corentin**, à quel point avons-nous rendu maman folle, à bientôt sur ton petit caillou ! Ps : coco p.. d.. f..... (je me suis fait censurer)

A **Agathe**, aujourd'hui tu as enfin le droit d'avouer que je suis ton frère préféré. Dans 10 ans c'est ton tour !

A **Isabella** . HELLO !

A **Charlotte**, pour avoir repris le titre de geek de la famille

A **Robert**, pour toutes ces bières partagées. Je vais bientôt de donner beaucoup de travail, mais je n'oublie pas les 10 % ne t'en fais pas.

A la famille Pelletant : **Olivier, tata Valoche, Jeremy, Alexis et Celia**. Merci d'avoir été un tonton fou pour moi, j'essaierai de rendre la pareil à Gaspard. Merci pour les ballons mur, les affiches de rock progressif, et surtout ton humour si inspirant.

A la famille Pelletant : **Yorick, Alix, Loïs et Looper**. Merci pour l'initiation aux jeux de société, aux BD, et surtout l'équipe !

A la famille Grall : **Gaëlle, Eric, Julie, Anthony et Tanguy**. Merci pour ces noëls chez vous, ces vacances sur l'île de Batz. Et surtout merci Anthony pour ta mob orange, le début de la liberté.

A **Pépé**, être ton 2^{ème} petit enfant préféré est un honneur !

A **Mamie**, tu aurais tellement aimé être présente, tu as toujours été si fière de moi. Tu as été une grand-mère parfaite, et tu nous manque à tous. C'est grandement grâce à toi que je suis arrivé aussi loin.
Merci

Et enfin à toi. C'est littéralement grâce à toi que je suis là aujourd'hui. Toi qui m'as donné l'envie de continuer, qui m'as soutenu quand j'allais mal, qui m'as encouragé, réconforté, félicité, grondé, consolé, ramené à la raison. Comme je suis triste que tu n'aies pas pu assister à la soutenance, tu aurais été si fière. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis, merci pour ces moments rien qu'à nous au restaurant, qui ont débutés dès Grenoble. Merci d'être venu me chercher sur la place de la Comédie. Merci de m'avoir accompagné dans toutes les étapes de ma vie. Si j'ai perdu un père, j'y ai gagné en échange une relation bien plus précieuse.

SOMMAIRE

Abréviations	1
Introduction	2

PARTIE A

Généralités, connaissances actuelles et problématiques

1. Anatomie de la cornée	5
2. Technique opératoire	12
3. Indication	15
4. Complications	21
5. Résultats	27
6. Prélèvement et conservation du greffon	28
7. Problématique	32
8. Annexes	33

PARTIE B

Présentation de l'article, version française puis anglaise

Analyse des facteurs de risque de rejet après kératoplastie transfixiante	38
Risk factors for rejection after penetrating keratoplasty	60

PARTIE C

Discussion, perspectives et amélioration de notre pratique quotidienne

1 Discussion	80
2 Pistes d'amélioration	87
3 Forces et faiblesses	89
4 Conclusion	90
Bibliographie	91

ABREVIATIONS

AV = Acuité Visuelle

CHRU = Centre Hospitalier Régional Universitaire

DSAEK = Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty

DMAEK = Descemet's Membrane Automated Endothelial Keratoplasty

HLA = Human Leukocyte Antigen

HR = Hazard Ration

HSV = Herpes Simplex Virus

HTIO = Hypertonie Intra Oculaire

IC = Intervalle de Confiance

ICA = Implant de chambre antérieure

ICE = Irido-Cornéo-Endothélial

ICP = Implant de chambre postérieure

KLAP = Kératoplastie lamellaire antérieure profonde

KT = Kératoplastie Transfixiante

OCT = Tomographie par cohérence optique

PKE = Phakoémulsification

TO = Tonus Oculaire

VIH = Virus de l'immunodéficience humaine

VHB = Virus de l'hépatite B

VHC = Virus de l'hépatite C

Introduction :

La kératoplastie est l'une des greffes les plus fréquentes. En effet en France ce sont près de 4000 greffes de cornées qui sont réalisées chaque année. La greffe transfixiante reste la technique la plus répandue dans le monde (70% des greffes).⁽¹⁾

La greffe cornéenne est une chirurgie peu onéreuse par rapport aux transplantations d'organes. Le greffon cornéen a l'avantage de pouvoir être récupéré sur un donneur décédé. Si sa pratique respecte les mêmes règles générales que la transplantation, la survie du greffon est souvent très bonne grâce à une tolérance immunitaire particulière.

Le taux de survie d'un greffon, 5 ans après une kératoplastie transfixiante varie selon les études entre 62 et 86 %.⁽²⁾

La première cause d'échec après kératoplastie transfixiante reste malgré tout le rejet. C'est près d'une greffe sur trois qui sera concernée par un rejet dans son histoire évolutive, avec un échec secondaire de la greffe dans 5 à 7 % des cas⁽³⁾.

Le nombre de procédures étant en constante augmentation en France, les besoins ne font que croître ces dernières années⁽⁴⁾. La cornée est le tissu le plus prélevé du fait de ces besoins importants, d'une conservation sur une longue période et d'un prélèvement possible longtemps après l'arrêt cardiaque.

En France, ce sont les banques de tissus qui gèrent le processus de sélections (selon des critères médicaux bien établis) des donneurs, de conservation, de contrôles qualité, de distributions et également de traçabilité des greffons.

Il existe aujourd'hui dans le monde deux techniques principales de conservation avec des résultats relativement similaires. Mais ces 2 méthodes offrent de grandes perspectives d'amélioration, n'ayant que peu évolué depuis de nombreuses années. Elles s'accompagnent toutes deux d'une altération de la densité endothéliale et d'un œdème transitoire du greffon. Ainsi, un certain nombre de greffons est lésé de façon irrémédiable par la conservation.

L'objectif de notre étude était de déterminer les facteurs de risque de rejet liés au prélèvement, à la conservation du greffon et au receveur afin de pouvoir augmenter la durée de vie des greffons, étendre le nombre de greffons éligibles pour remédier aux pénuries, et d'améliorer les résultats à long terme de nos chirurgies.

Nous décrivons dans la partie A les principes fondamentaux et les données les plus récentes concernant la kératoplastie transfixiante ainsi que le prélèvement et la conservation des greffons.

Dans la partie B, nous présenterons l'étude qui nous permettra de répondre à la question posée sous forme d'article.

La partie C exposera notre discussion plus aboutie.

PARTIE A

Généralités, connaissances actuelles et problématiques

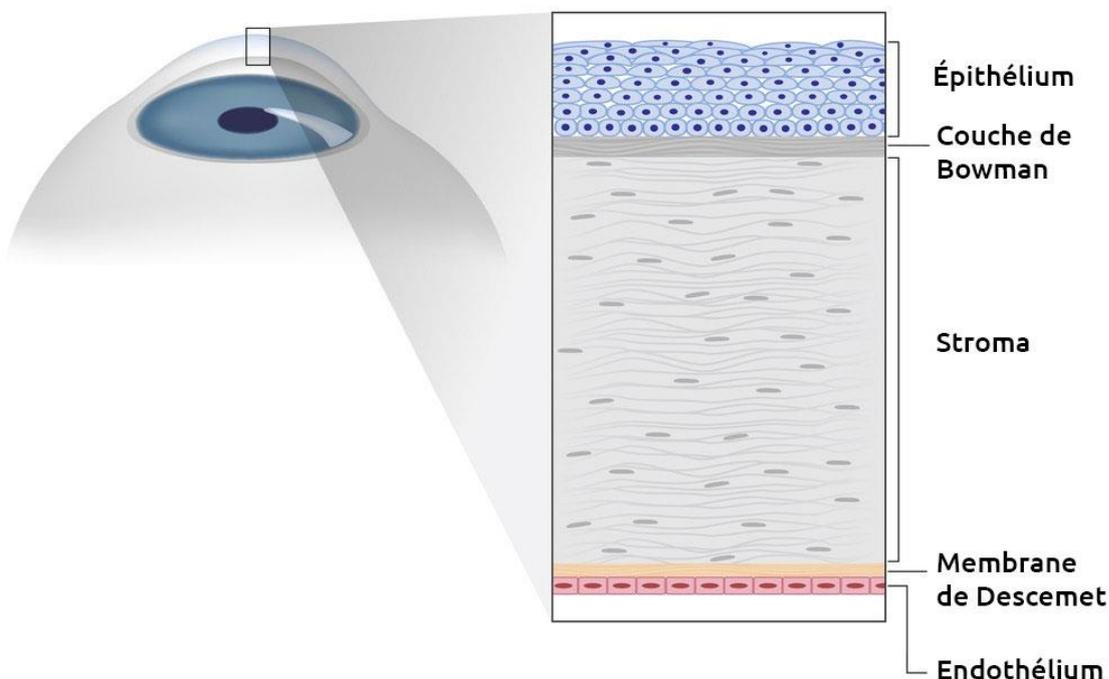
1. Anatomie et fonction de la cornée

1.1. Généralités

La cornée est un tissu transparent et avasculaire, située à la partie antérieure du globe oculaire. Elle a la forme d'un verre de montre, enchâssée dans la partie antérieure de la sclère. Elle présente une face antérieure convexe, recouverte par le film lacrymal et les paupières qui la protègent ; et une face postérieure concave au contact de l'humeur aqueuse. Elle est entourée en périphérie par le limbe cornéen, et se compose de 5 couches distinctes :

- L'épithélium
- La membrane de Bowman
- Le stroma
- La membrane de Descemet
- L'endothélium

Structure de la cornée



1.2. Forme :

La cornée est un tissu convexe, asphérique, ovoïde à grand axe horizontal. Elle mesure de 11 à 12 mm horizontalement, et 9 à 10 mm verticalement. Elle possède un rayon de courbure

variable entre sa portion verticale et horizontale, entre sa face antérieure et postérieure et entre le centre et la périphérie (on parle de forme prolata), et entre la portion nasale et temporale⁽⁵⁾. Au centre de la cornée, le rayon de courbure est en moyenne de 7,5 mm à 8 mm, soit une courbure presque sphérique.

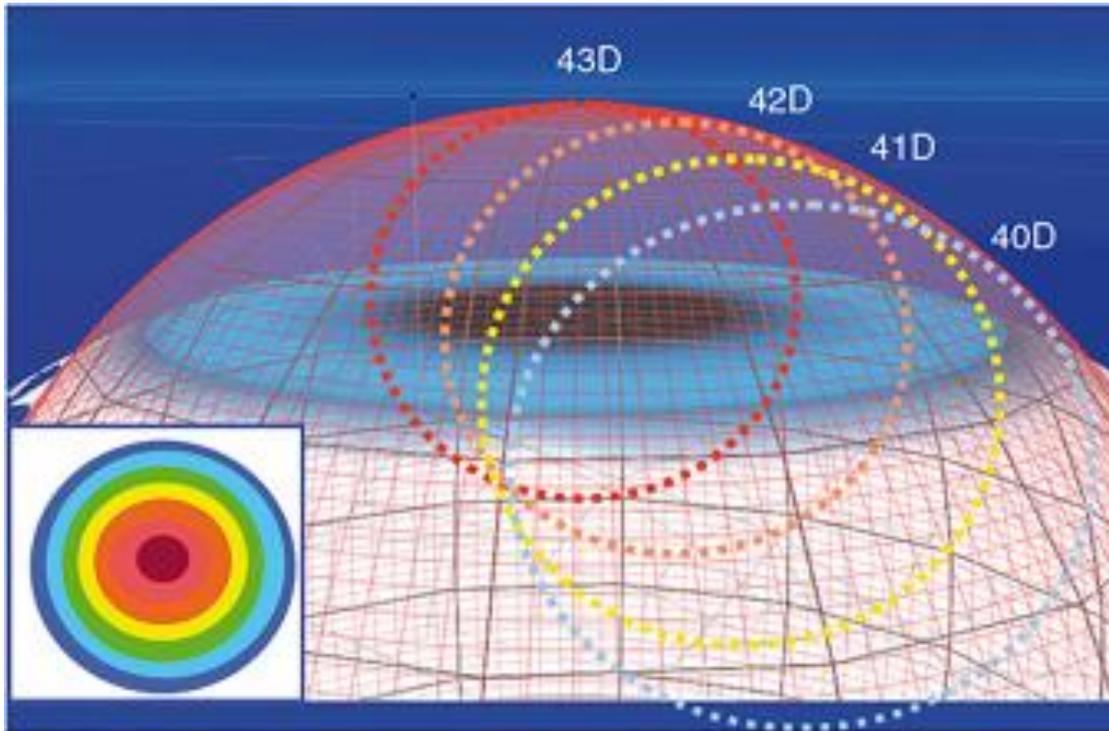


Figure 1 : Illustration du rayon de courbure cornéen qui augmente en périphérie

L'épaisseur de la cornée aussi appelée pachymétrie est également variable, elle commence en moyenne à 550 μm au centre pour augmenter progressivement en périphérie à 700 μm .

1.3.Couches

1.3.1. Film lacrymal

La cornée est recouverte par le film lacrymal, indispensable à son bon fonctionnement. Il la protège de la déshydratation et assure une bonne régularité de la surface oculaire. Il participe également au pouvoir réfractif et forme la première interface que rencontre la lumière.⁽⁶⁾

Il mesure environ 7 μm pour un volume de 6,5 μl et est composé lui-même de 3 couches :

- La couche lipidique, superficielle, sécrétée par les glandes de Meibomius et de Zeiss, elle a pour rôle principal d'empêcher l'évaporation des larmes et assure la stabilité du film.
- La couche aqueuse, intermédiaire, sécrétée par les glandes lacrymales. Elle a un rôle de protection et également de nutrition de la cornée. Elle est composée principalement d'eau à 98 %, mais également des électrolytes, des enzymes, des facteurs de croissance, des immunoglobulines et des protéines anti-inflammatoires.
- La couche mucinique, la plus profonde au contact de l'épithélium, sécrétée par les cellules caliciformes. Elle permet l'adhésion du film lacrymal à l'épithélium et rend la surface oculaire hydrophile.

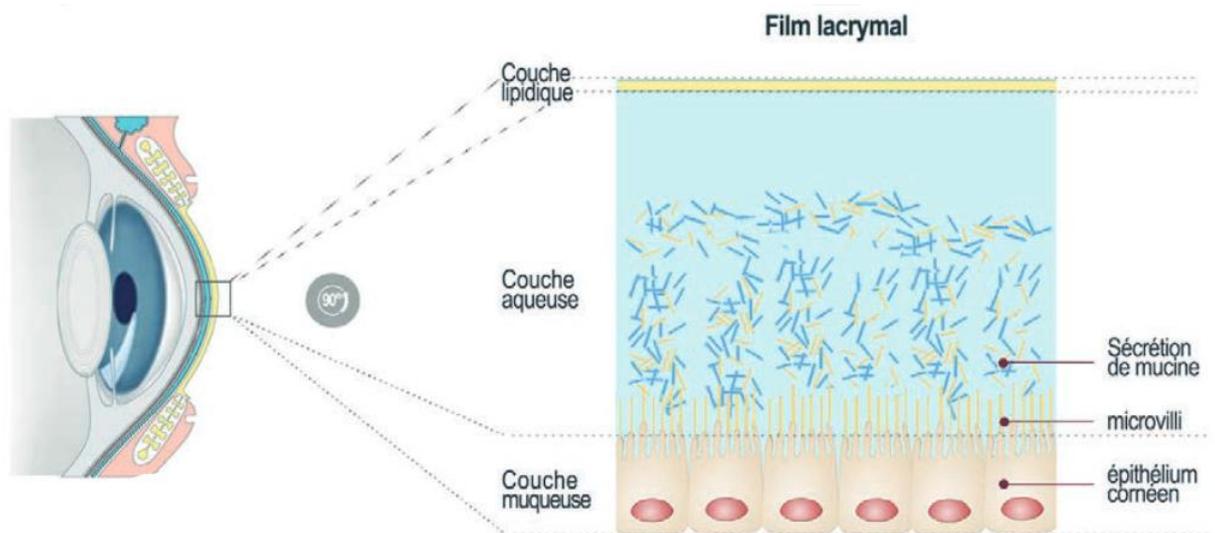


Figure 2 : Schéma du film lacrymal

1.3.2. Épithélium cornéen

C'est un tissu pavimenteux stratifié non kératinisé, de 5 à 10 cellules, en continuité avec l'épithélium conjonctival. Il mesure 30 μm à 50 μm . Il possède principalement un rôle de barrière mécanique. ⁽⁷⁻⁹⁾

1.3.3. Membrane de Bowman

C'est une couche composée de fibres de collagène réparties dans la substance fondamentale. Elle mesure de 8 μm à 10 μm d'épaisseur et est située entre la membrane basale de l'épithélium et le stroma. Elle est acellulaire, exceptées quelques expansions des cellules de Schwann entourant des terminaisons nerveuses qui rejoignent l'épithélium. Cette couche est

synthétisée par les cellules basales de l'épithélium au cours de la vie embryonnaire et n'est pas générée au cours de la vie. Toute blessure de celle-ci est définitive et entraîne des opacités. ⁽¹⁰⁾

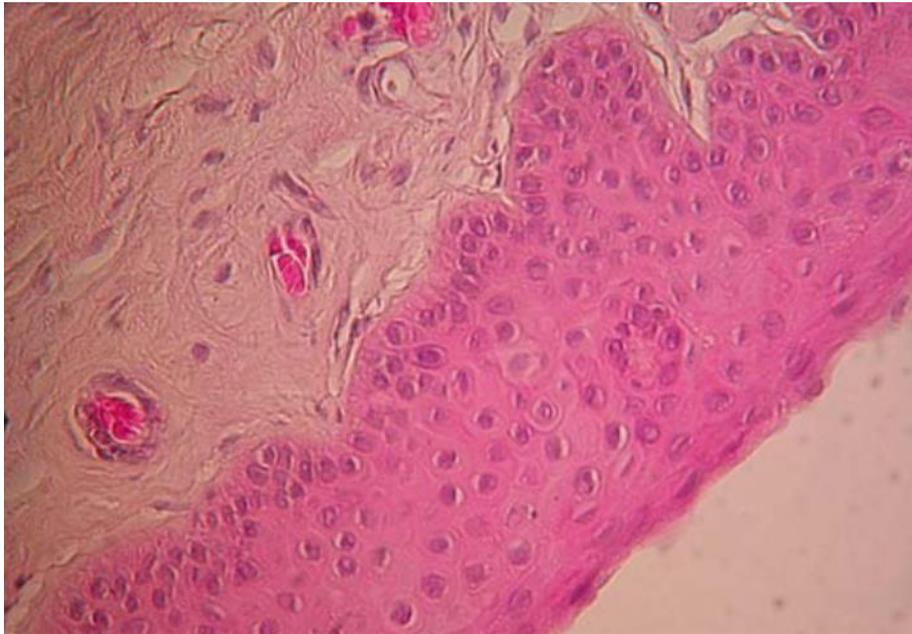


Figure 3 : Microscopie optique : épithélium cornéen

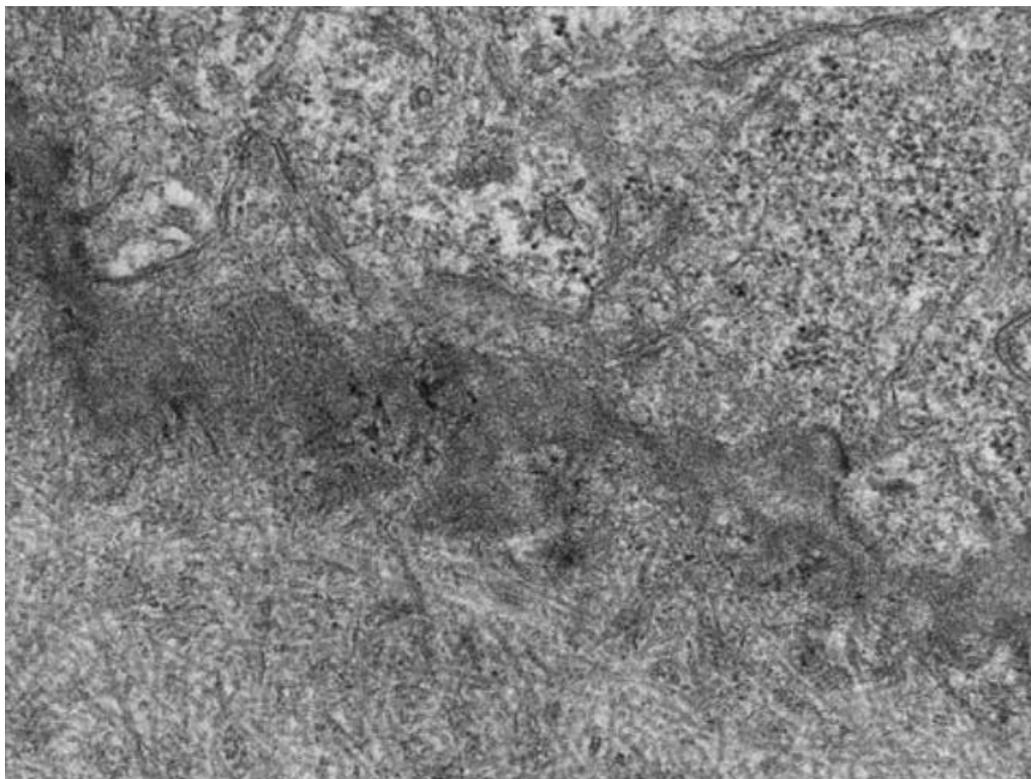


Figure 4 : Microscopie électronique : jonction épithélium / membrane de Bowman

1.3.4. Stroma

Avec une épaisseur d'environ 500 μm , il représente 90 % de la cornée. Il est composé de lamelles de collagène agencées de façon régulière entre lesquelles s'intercalent des kératocytes, et de la substance fondamentale. Il est avasculaire. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾

La majorité des caractéristiques de la cornée comme sa solidité, la stabilité de sa forme et sa transparence sont largement attribuables aux propriétés anatomiques, biochimiques et biomécaniques du stroma cornéen.

1.3.5. Membrane de Descemet

La membrane de Descemet est un tissu de collagène sécrété par l'endothélium, qui sépare le stroma de ce dernier. C'est une membrane élastique très résistante, d'environ 10 μm .

1.3.6. Endothélium.

L'endothélium est la couche la plus profonde de la cornée, en contact avec l'humeur aqueuse. Son rôle principal est la déturgescence cornéenne, c'est-à-dire la lutte contre l'imbibition hydrique par l'humeur aqueuse. Il utilise pour cela des pompes Na^+/K^+ ATPase, qui permettent d'expulser le sodium dans l'humeur aqueuse, déshydratant de ce fait le stroma, l'eau suivant les mouvements des ions. ⁽¹⁵⁾

Il est constitué d'une monocouche de cellules hexagonales en nid d'abeille, d'une densité normale chez le sujet jeune 3500 cellules/ mm^2 , déclinant progressivement avec le temps, et dont la diminution est irréversible. ^(16,17)

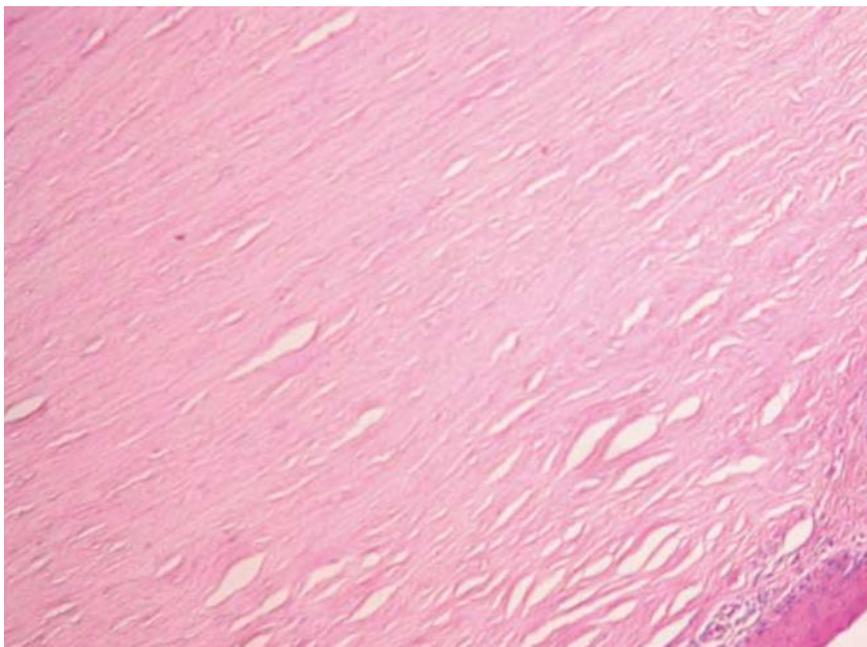


Figure 5 : Microscopie optique : coupe du stroma

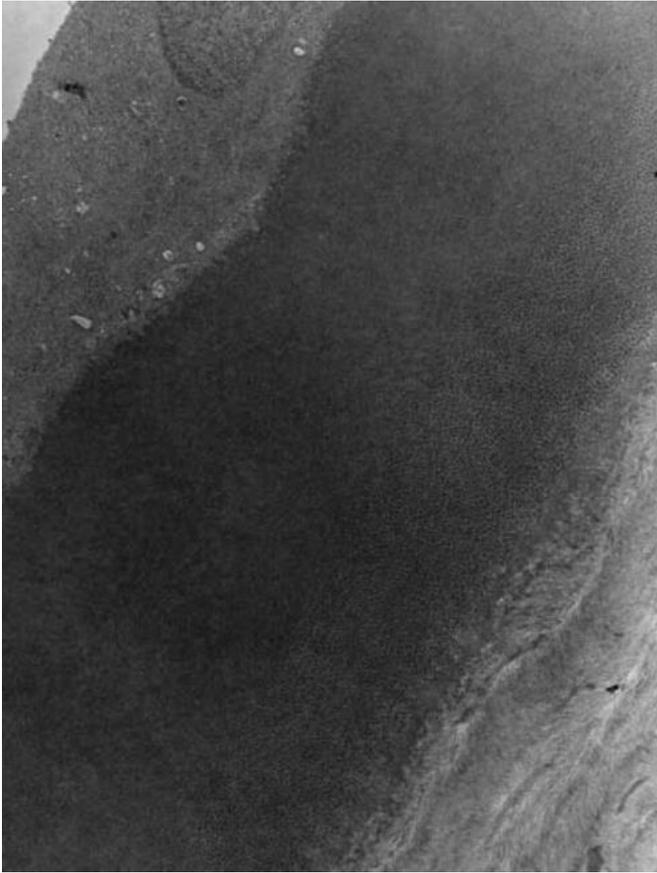


Figure 6 : Microscopie électronique : coupe passant par l'endothélium (en haut à gauche), puis par la Descemet, puis par le stroma (en bas à droite)

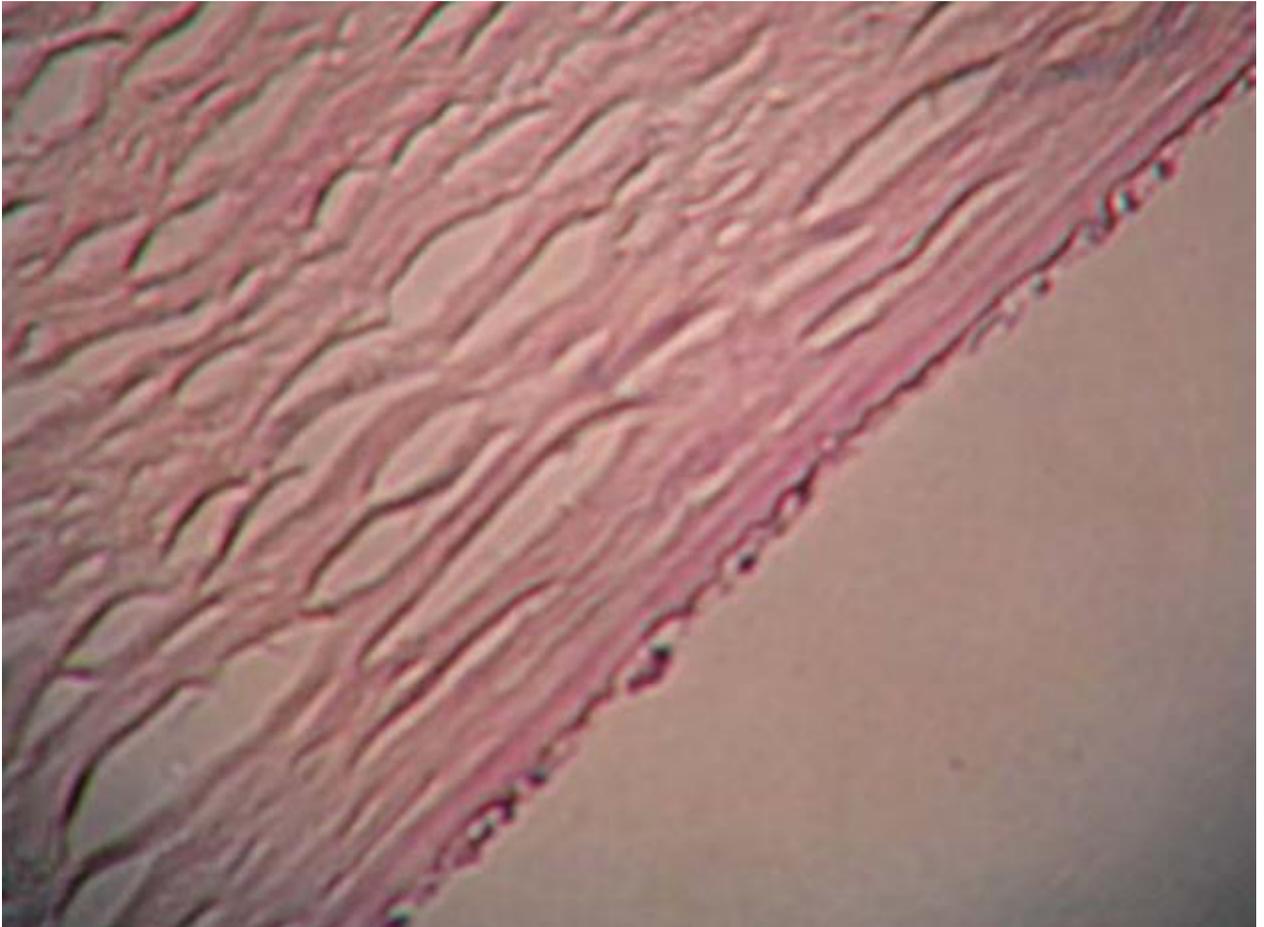


Figure 7 : Microscopie optique : coupe de l'endothélium

1.4.Fonction

Un rayon lumineux est une onde électromagnétique caractérisée par son intensité lumineuse (amplitude) et sa longueur d'onde. Il se propage en ligne droite dans un milieu transparent.

La cornée ne transmet que les rayons lumineux compris entre 400 nm et 650 nm de longueur d'onde⁽¹⁸⁾.

La cornée est le premier des 4 dioptries constituant l'œil rencontré par les rayons lumineux. Un dioptre sphérique correspond à 2 milieux transparents homogènes d'indice réfractif différent (n_1 et n_2), séparés par une surface sphérique (rayon r). La puissance du dioptre correspond alors à D (en dioptrie) $= (n_2 - n_1) / r$.

La cornée représente les 2 tiers du pouvoir réfractif de l'œil, soit 43 D, séparés en 1 dioptre cornéen antérieur (entre l'air et la cornée) de 49 D, et un dioptre corné postérieur (entre la cornée et l'humeur aqueuse) de -6 D.

Lors du passage par un dioptre, le rayon lumineux est dévié selon les lois d'optique de Descartes⁽¹⁹⁾ par 3 phénomènes : la diffusion la réfraction et la réflexion.

1.4.1. Diffusion

C'est l'interaction des rayons avec la matière. Elle est négligeable pour une cornée saine, mais peut augmenter en cas de pathologie cornéenne comme un œdème ou une taie cornéenne.

1.4.2. Réflexion

Le rayon lumineux incident est réfléchi de façon symétrique sur la cornée si celui-ci n'arrive pas de façon perpendiculaire. L'angle d'incidence est égal à l'angle de réflexion.

1.4.3. Réfraction

La réfraction est observée quand les rayons lumineux traversent un milieu vers un autre. Les ondes qui se propagent en traversant un système sont ralenties en fonction de la nature du milieu. L'indice de réfraction n caractérise ce ralentissement. La vitesse de la lumière varie également suivant la longueur d'onde, plus faible en lumière bleue et plus élevée en lumière rouge.

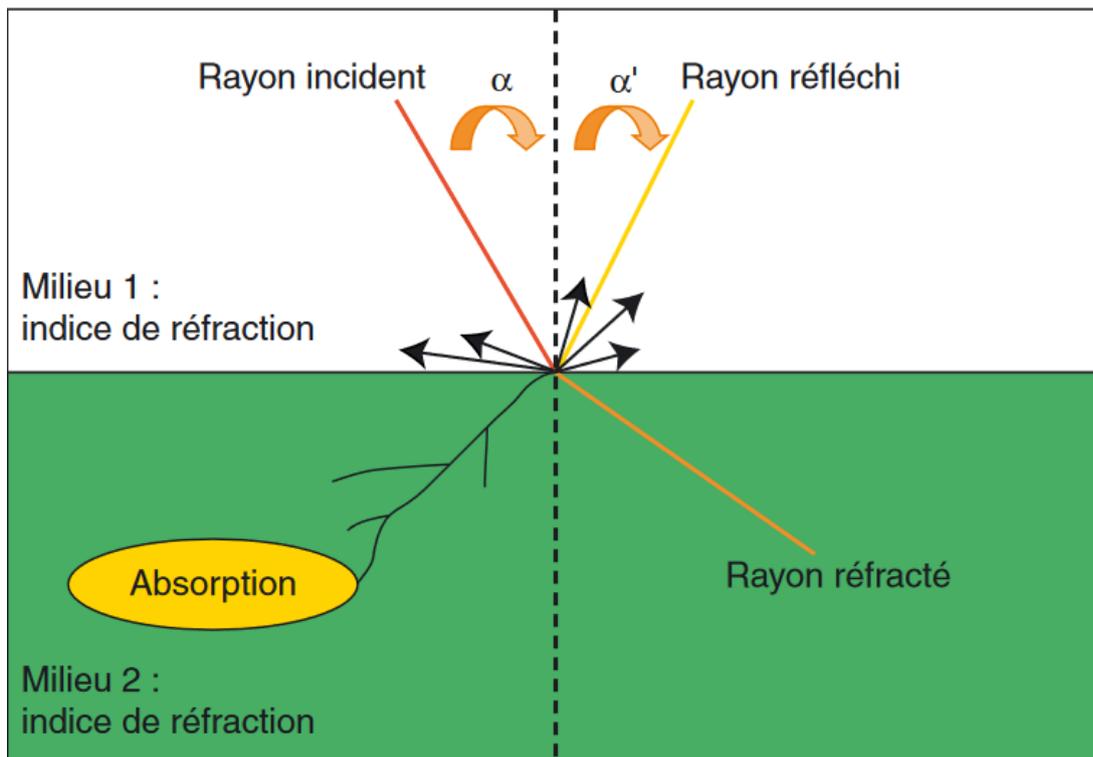


Illustration des lois de Descartes

2. Technique opératoire

2.1. Déroulé de l'intervention

La première étape de l'intervention consiste à trépaner le greffon cornéen à la taille souhaitée. On réalise la plupart du temps une trépanation par voie postérieure. On positionne le greffon sur un bloc de téflon concave, on s'assure de son caractère bien centré, puis ce dernier est maintenu en place par un système d'aspiration manuelle à la seringue ou automatique. Le greffon est ensuite trépané puis conditionné dans son liquide de conservation.

Il existe plusieurs sortes de trépan : des systèmes guillotines (trépan de Hanna ou de Hessburg-Baron) et système à main levée.

La 2^e étape est la trépanation de la cornée réceptrice. On peut utiliser pour cela un trépan mécanique, avec ou sans guide comme pour le greffon, un trépan motorisé, voire un système de trépanation laser (excimer ou femtoseconde)⁽²⁰⁾.

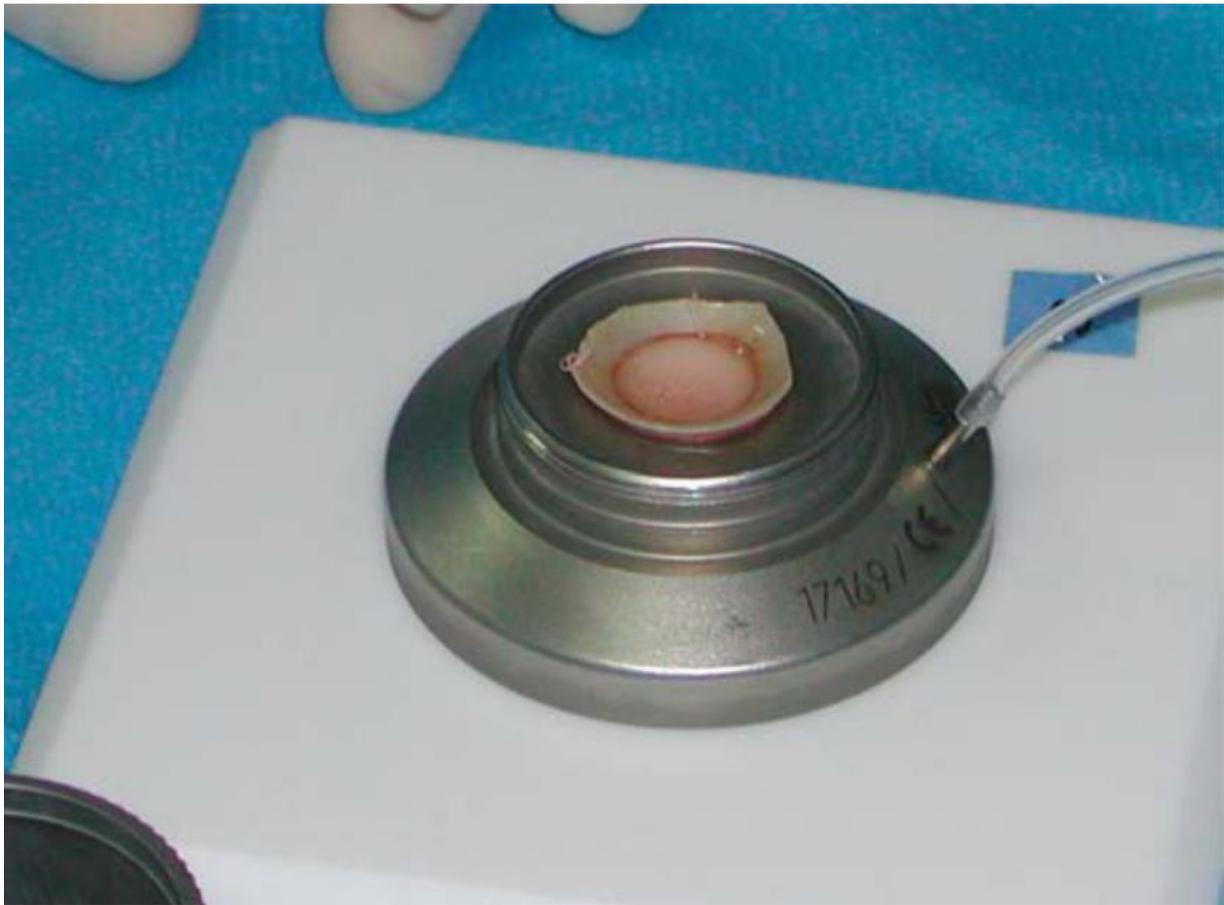


Figure 8 : Trépan de Hanna : greffon cornéen

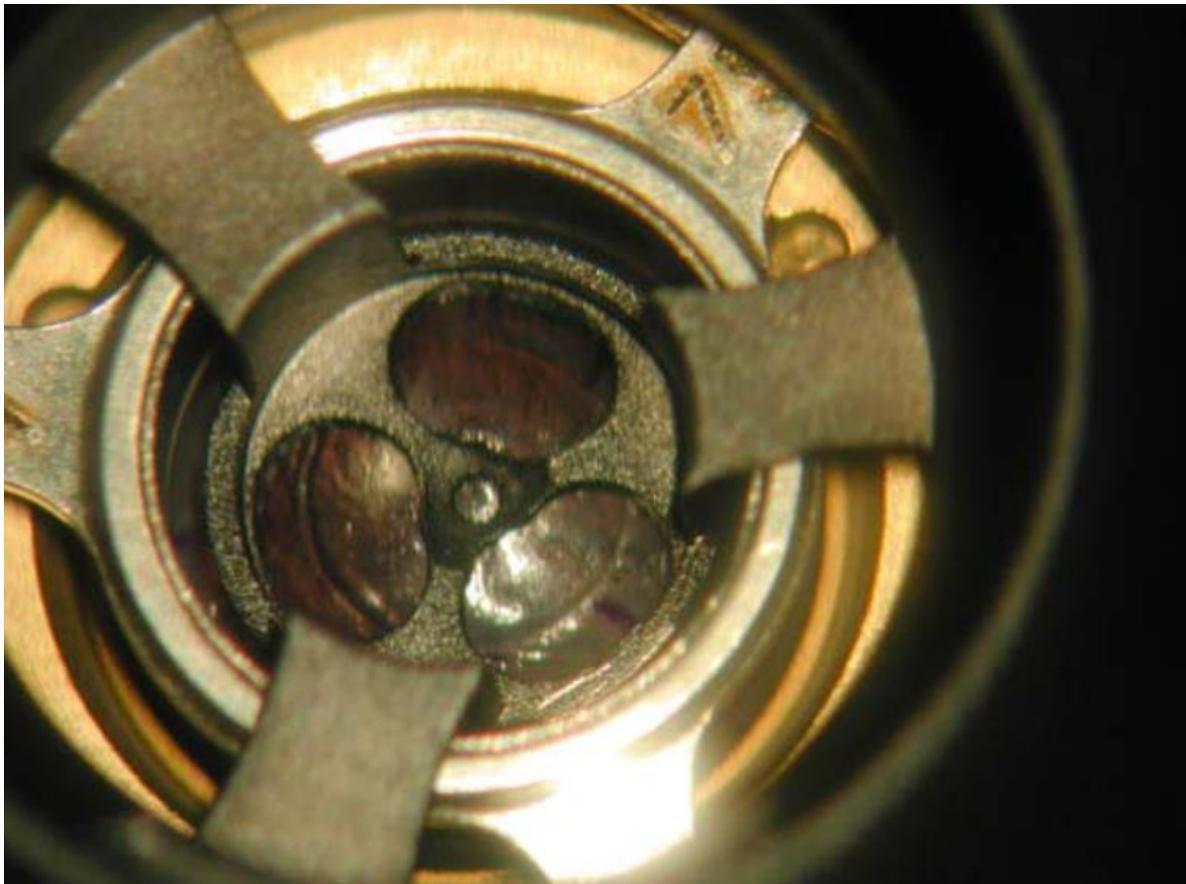


Figure 9 : Trépan de Hanna : cornée réceptrice

On surdimensionne généralement la trépanation du greffon de 0,25 mm de diamètre par rapport à celle de la cornée réceptrice afin d'obtenir une bonne coaptation. Le diamètre de la greffe dépend de l'indication, de la taille de la zone pathologique et du diamètre cornéen. Le diamètre choisi est un compromis entre une petite greffe qui diminue le risque de rejet, mais également le nombre de cellules endothéliales greffées et augmente le risque d'astigmatisme post opératoire. À l'inverse une grande greffe diminue le risque d'astigmatisme et augmente le nombre de cellules endothéliales greffées, mais augmente également le risque de rejet⁽²¹⁾. Ainsi, la majorité des greffes se situe entre 7 et 8,5 mm de diamètre.

Il est essentiel que la trépanation soit bien centrée, en réalisant un compromis entre la zone pathologique à traiter, le centre anatomique de la cornée et l'axe optique. On marque généralement le centre de la trépanation et on réalise cette dernière sous microscope afin de garder un meilleur contrôle. On complète secondairement cette trépanation manuellement, avec des ciseaux de Katzin le plus souvent afin de retirer tout excès tissulaire et d'obtenir des berges cornéennes les plus droites possibles avec une bonne coaptation.⁽²²⁾

La 3e étape est la suture du greffon à la cornée réceptrice. On reforme d'abord artificiellement la chambre antérieure à l'aide d'une substance viscoélastique, puis le greffon est positionné. On débute par les quatre points cardinaux : quatre points séparés de monofilament 10/0. Le bon positionnement de ces points est primordial à la prévention de l'astigmatisme post opératoire. On utilise souvent un marqueur à 8 ou 16 branches radiaires avant la trépanation afin de marquer de façon régulière l'emplacement des points cornéens. Ces derniers doivent être d'une profondeur de 80 % de l'épaisseur cornéenne sans être transfixiants, et parfaitement radiaires.

Pour le reste des sutures, on peut, soit utiliser uniquement des points séparés (16 ou 24 en général), soit un surjet cornéen, soit une combinaison des deux. On doit obtenir une parfaite coaptation des berges, et une légère surtension, les fils ayant tendance à se détendre après la résorption de l'œdème du greffon. Les nœuds sont ensuite enfouis dans le stroma cornéen. Pour le surjet, la répartition de la tension est primordiale.

On s'assure enfin de la bonne étanchéité des sutures avant d'appliquer un collyre ou une pommade antibiotique et corticoïde.

2.2. Post opératoire

Le traitement postopératoire a pour but de prévenir l'apparition d'un rejet et d'éviter les surinfections du site opératoire. On utilise pour cela un collyre corticoïde associé à un antibiotique. En France on utilise principalement la dexaméthasone. La fréquence d'instillation est variable selon le risque de rejet estimé et les habitudes. On débute généralement à 3 ou 4 gouttes par jour pour faible risque, et on réalise une décroissance très progressive sur 6 à 24 mois⁽²³⁾. En cas de risque élevé de rejet (antécédent de rejet, indication à risque, néovascularisation...), on peut augmenter la fréquence d'instillation et parfois garder une corticothérapie locale faiblement dosée au long cours.⁽²⁴⁾

Il est parfois nécessaire d'employer des collyres à la ciclosporine, soit en plus de la corticothérapie chez les patients à fort risque de rejet, soit en substitution en cas d'effets secondaires non contrôlés. Les 3 effets secondaires principaux sont l'augmentation de la pression intra-oculaire, le retard de cicatrisation et l'effet cataractogène.

Le suivi permet de surveiller la ré-épithélialisation du greffon⁽²⁵⁾, l'apparition d'un rejet ou d'un effet secondaire du traitement, et de gérer l'astigmatisme cornéen via l'ablation progressive des sutures, en général débutée après 6 mois.

3. INDICATIONS

Les indications sont dominées par les kératopathies bulleuses qui représentent entre 20 % et 50 % selon les études, suivies par les kératocônes pour 10 % à 30 %, puis les pathologies infectieuses cornéennes (kératites bactériennes virales fongiques et parasitaires, et les séquelles de kératite interstitielles) 10 % à 20 %, la dystrophie de Fuchs environ 10 % (parfois comptabilisée dans les kératoplasties bulleuses), puis les échecs de kératoplastie pour 5 % à 10 %.^(26,27)

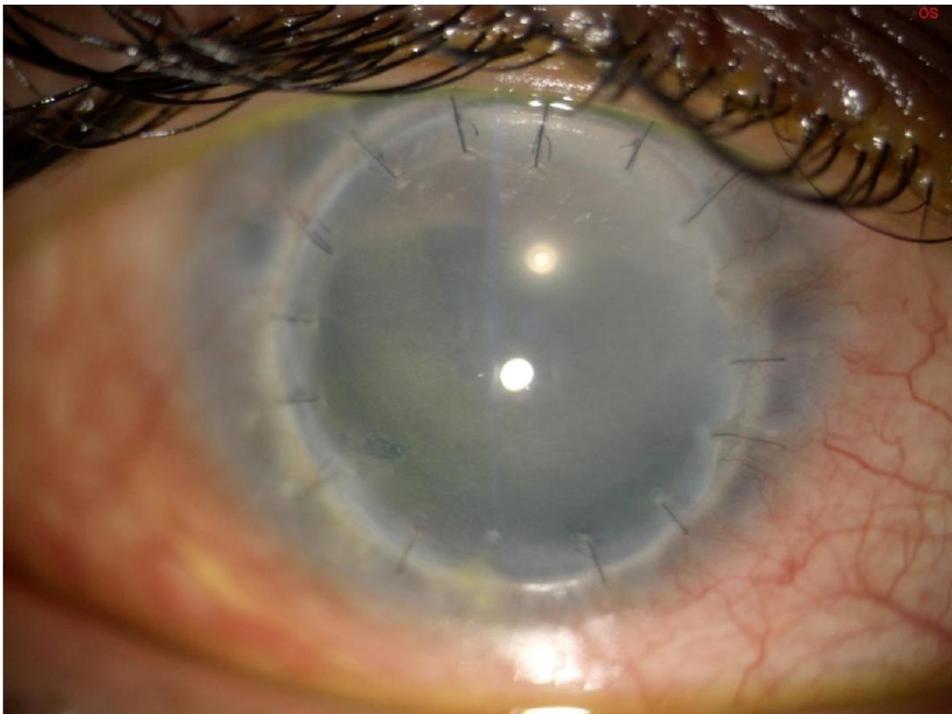
3.1. Kératopathies bulleuses

Les kératopathies bulleuses sont un ensemble de pathologies provoquant un œdème cornéen secondaire à une défaillance endothéliale, primitif ou secondaire. Après un certain temps, cet œdème va provoquer l'apparition de bulles sous épithéliales, puis d'une fibrose stromale.

Aujourd'hui les kératoplasties bulleuses s'opèrent préférentiellement par greffe lamellaire profonde (DSAEK ou DMAEK), mais l'indication de kératoplastie transfixiante reste possible en cas de fibrose stromale.

Les causes primitives sont les dystrophies endothéliales (Dystrophie endothélio-descemétique de Fuchs, Syndromes endothéliaux iridocornéens type ICE), plus rares que les causes secondaires de défaillance endothéliale, telles que les chirurgies, les traumatismes, le glaucome, l'uvéite... Une cause secondaire peut également aggraver un terrain de dystrophie primitive sous-jacente.

La cause la plus pourvoyeuse de kératopathie bulleuse est la chirurgie de cataracte, en grande partie à cause de la fréquence de cette chirurgie. Elle peut être multifactorielle : lésion endothéliale lors du geste opératoire, ultrasons utilisés pour la phakoémulsification, perte endothéliale provoquée par l'implant (surtout pour les implants de chambre antérieure).

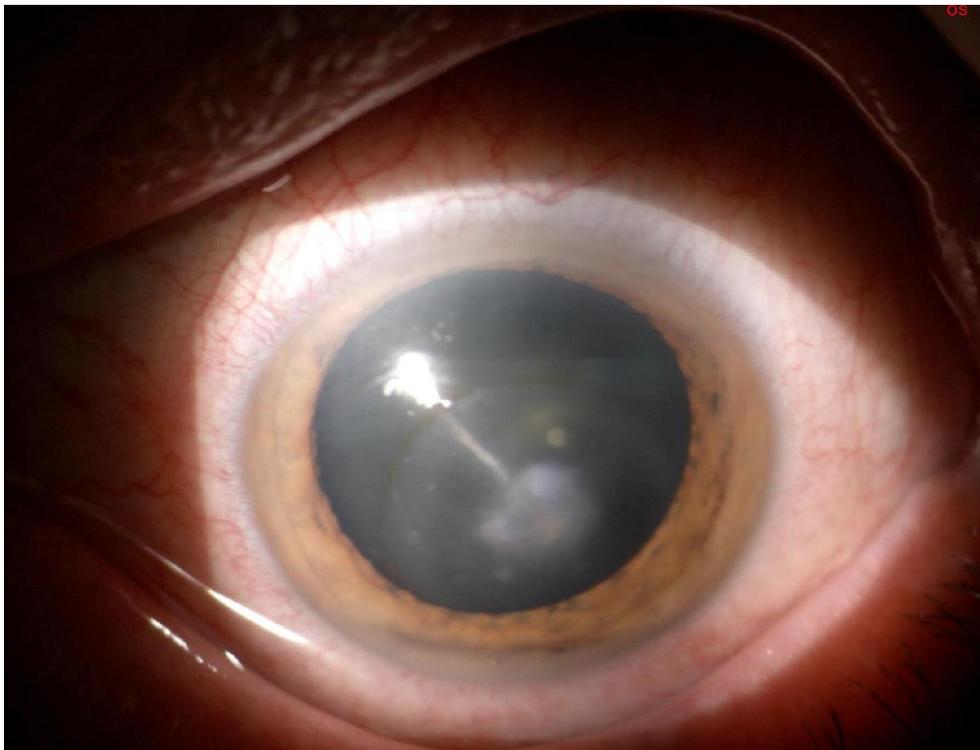


Décompensation bulleuse après kératoplastie transfixiante (Bulle sous épithéliale en nasal inférieure)

3.2. Kératocône

La deuxième indication de kératoplastie transfixiante est le kératocône. Il correspond à une déformation progressive de la cornée entraînant un astigmatisme difficilement corrigible voire des opacifications cornéennes. Au cours de l'évolution de la pathologie, on pose l'indication d'une kératoplastie en cas d'impossibilité de correction optique classique (lunettes, puis lentilles souples ou rigides), ou en cas d'apparition d'un hydrops cornéen (rupture de la membrane de Desmet).

De nos jours, on réalise préférentiellement une kératoplastie lamellaire antérieure profonde, le kératocône n'étant pas une pathologie de l'endothélium⁽²⁸⁾. Mais la kératoplastie transfixiante reste indiquée en cas d'hydrops ou de rupture descémétiques lors de la KLAP.



Kératocône avec bombement inférieur et opacification apicale

3.3. Dystrophies cornéennes

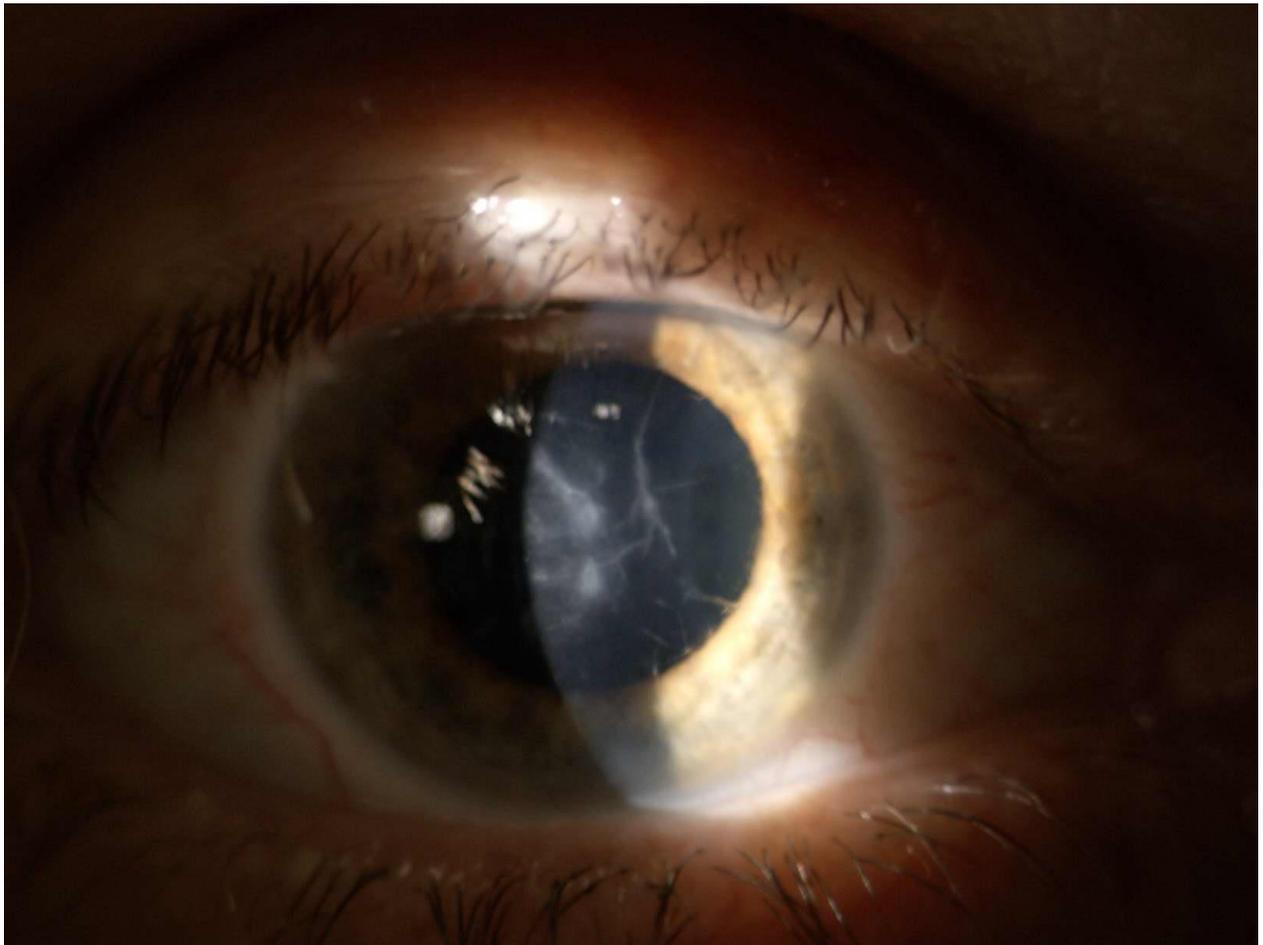
Au sein de la grande famille des dystrophies cornéennes, les dystrophies endothélio-descémétiques sont les plus pourvoyeuses de kératoplastie. La dystrophie de Fuchs est la plus fréquente. Elle donne le plus souvent lieu à une cornea guttata sans œdème, mais elle reste l'indication principale. Comme pour les autres kératopathies de type bulleux, la greffe lamellaire postérieure reste, si possible, le premier geste à envisager de nos jours.

Les autres causes de dystrophie endothéliales sont beaucoup plus rares. On peut également

parler des ICE syndromes (Chandler, atrophie essentielle de l'iris et Cogan-Reese) qui ne sont pas des dystrophies endothélio-descémétique, mais qui peuvent donner un tableau similaire.

Les autres dystrophies cornéennes, épithéliales et stromales, sont beaucoup plus rares. Ce sont des pathologies bilatérales et avasculaires avec une histoire familiale.

L'indication de kératoplastie se pose en général sur la baisse de l'acuité visuelle corrigée. On réalise, comme pour le kératocône, une KLAP en première intention⁵ si celle-ci est réalisable. À noter qu'il existe un risque important de récurrence de la pathologie initiale après la kératoplastie.



Dystrophie grillagée

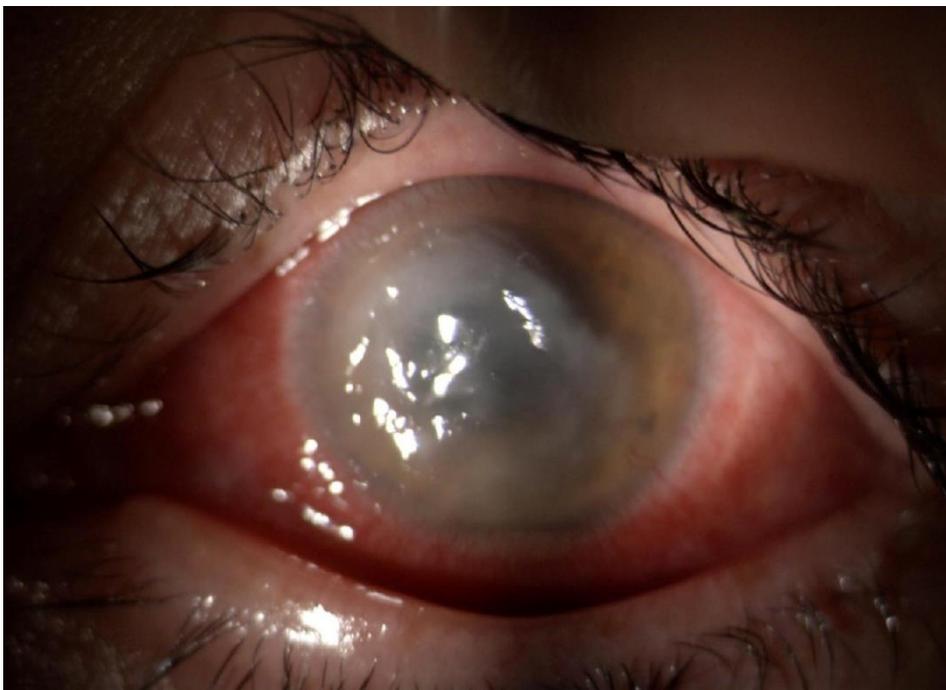
3.4. Kératites infectieuses

La kératite herpétique est une grande pourvoyeuse de kératoplastie transfixiante à travers le monde. Les kératites stromales et endothéliales peuvent entraîner des opacifications secondaires définitives provoquant des baisses d'acuité visuelle profonde, ce qui n'est pas le cas des kératites épithéliales pures. La greffe ne peut s'envisager qu'à distance de toute

poussée (généralement 12 mois), et sous couvert d'un traitement antiviral pré et post opératoire prolongé, le risque de récurrence étant très important.

Les abcès cornéens, principalement secondaires au port de lentilles de contact, qu'ils soient bactériens, fongiques ou amibiens peuvent également amener à la greffe dans deux situations : Soit en aiguë (on parle de greffe à chaud) en cas de perforation cornéenne ou d'absence de contrôle du processus infectieux ; soit à distance (au moins 1 an) de l'épisode infectieux en cas de taie cornéenne séquellaire.

Citons enfin les séquelles de trachome (Conjonctivite chronique à Chlamydia Trachomatis), principalement en France chez les patients originaires d'Afrique.



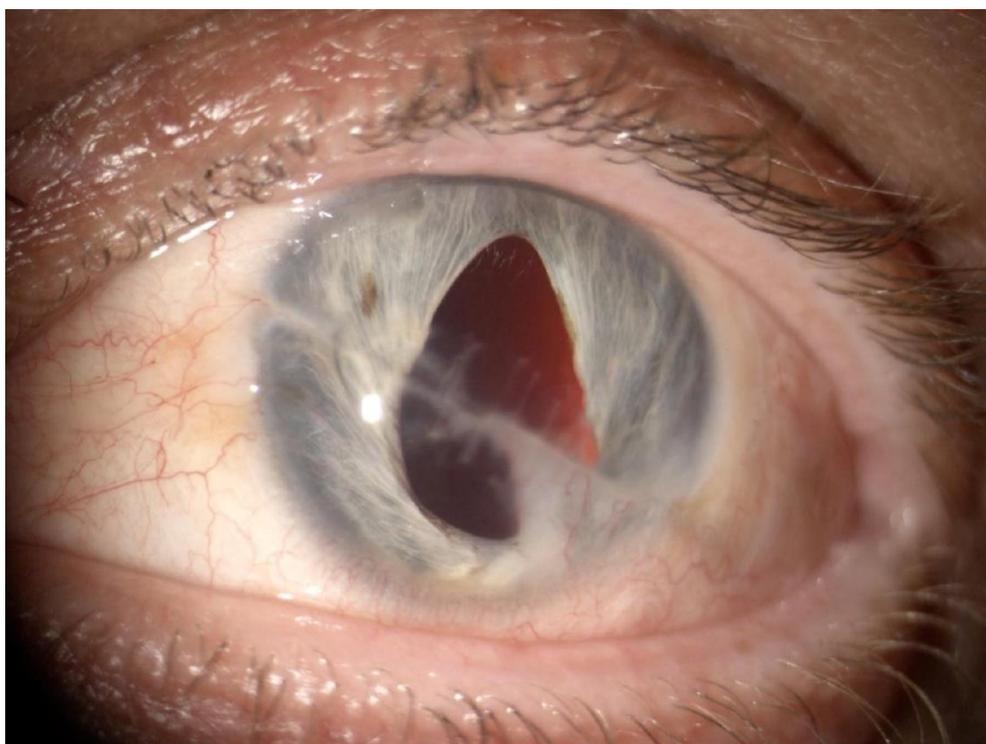
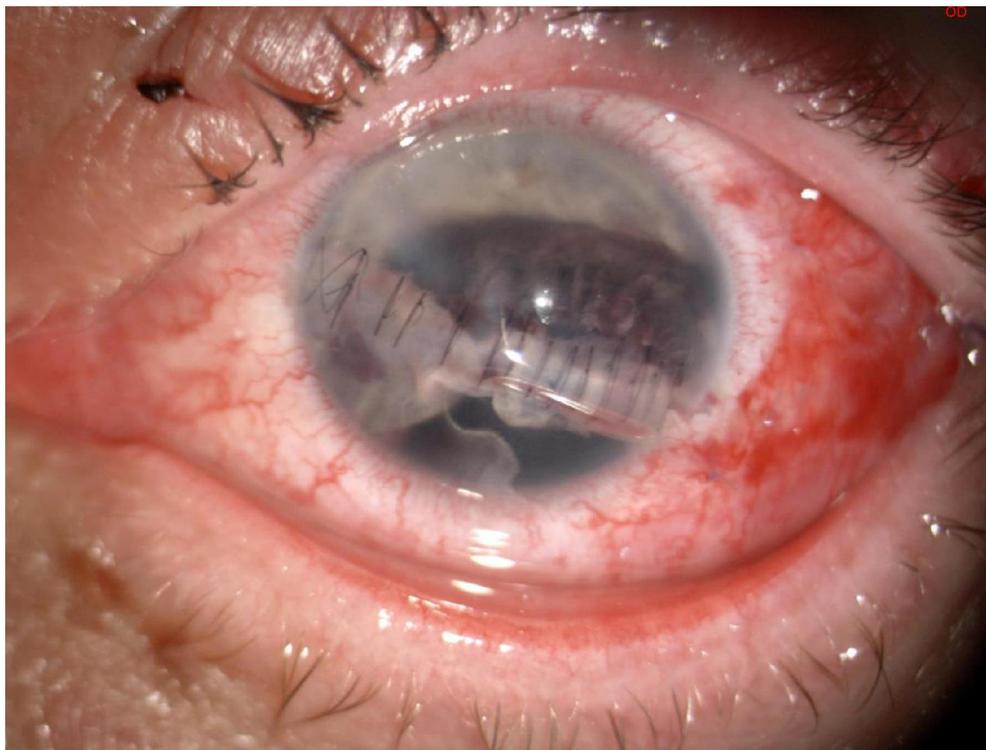
Abcès à Pseudomonas Aeruginosa

3.5. Autres indications

Les pathologies de la surface oculaire type séquelles de brûlures, la pemphigoïde oculaire cicatricielle ou le syndrome de Stevens-Johnson peuvent entraîner une opacification cornéenne. Les indications sont à poser de façon prudente, car il existe souvent une insuffisance limbique associée, ce sont des gestes à haut taux d'échec.

L'échec d'une précédente kératoplastie représente également une grande part des indications. Il faut essayer, dans la mesure du possible, d'identifier l'origine de cet échec afin de pouvoir, si

possible, le corriger (Chirurgie hypotonisante en cas d'hypertonie, immunosuppresseur en cas de rejet, changement d'un implant de chambre antérieure, greffe de limbe...).



Plaie de cornée transfixiante : Aspect après suture immédiate, puis taie séquellaire à 6 mois

4. COMPLICATIONS

4.1. Per opératoire

La complication la plus redoutée en per opératoire est l'hémorragie expulsive à ciel ouvert. Elle correspond à un saignement choroïdien qui va former un décollement au niveau de l'espace supra choroïdien, et peut entraîner l'expulsion du contenu du globe oculaire. Le pronostic de cette complication est désastreux, avec en règle générale une perte fonctionnelle, voire anatomique, de l'œil. Sa fréquence varie de 0,5 % à 2 % selon les études ⁽²⁹⁾. Sa prévention passe par une fermeture rapide du globe oculaire via les 4 premiers points cardinaux.

Les autres complications sont moins sévères : lésions de l'iris ou du cristallin lors de la trépanation, issu du vitré chez un patient pseudophake.

4.2. Post opératoire

4.2.1. Rejet cornéen

Le rejet d'allogreffe cornéenne est la première cause d'échec des kératoplasties transfixiantes ^(30,31). C'est près d'une greffe sur trois qui subira au cours de son évolution au moins un épisode de rejet, avec dans 5 % à 7 % des cas un échec de greffe. La Cornea Donor Study retrouve elle 26 % de rejet à 5 ans, donc presque la moitié entraînant un échec de greffe ⁽³²⁾.

Le rejet survient en moyenne dans les 8 mois, 50 % avant 6 mois et 80 % dans la première année.

Il existe quatre formes de rejet de cornée, classées en fonction de la zone concernée par le processus immunologique : rejet épithélial, sous-épithélial, stromal et endothéliale. Ils correspondent à des entités cliniques distinctes, mais peuvent être associés les uns aux autres. Le rejet endothélial reste le plus fréquent et le plus grave (de 10 % à 40 %), suivi par le rejet épithélial (10 % à 15 %) puis sous épithéliale et stromale (2 % à 15 %) ^(33,34).

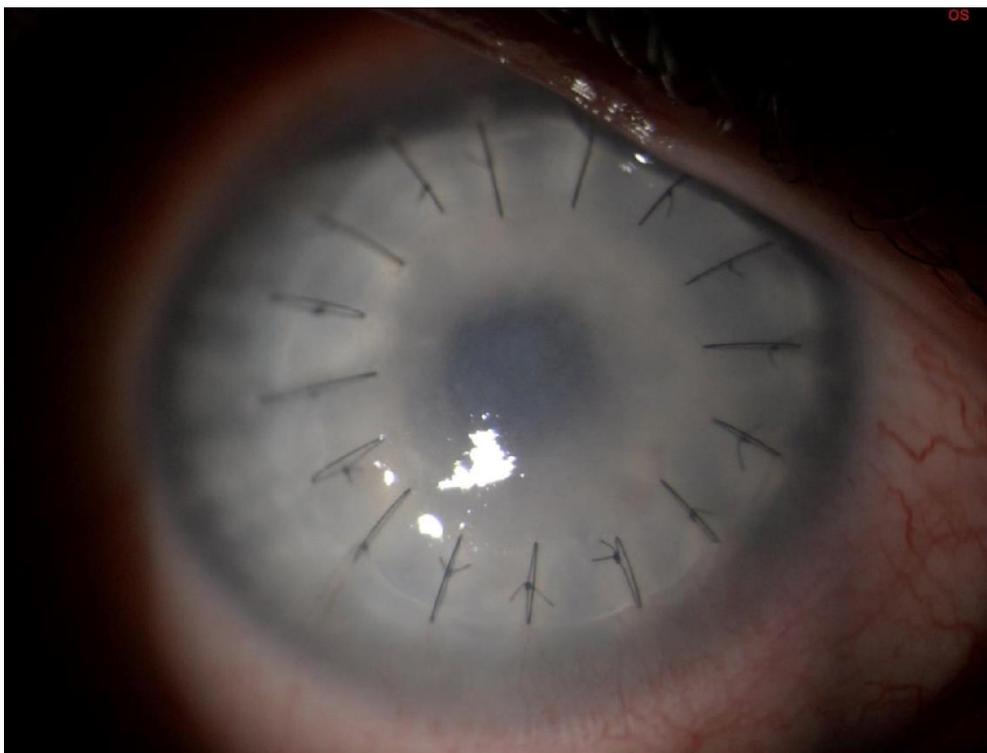
Le rejet épithélial est caractérisé par une ligne blanche de cellules épithéliales nécrosées et qui prend la fluorescéine, surélevée, centripète, avec un greffon clair et peu inflammatoire. Il est difficile à différencier d'une ligne de ré-épithélialisation physiologique.

Le rejet sous épithélial correspond à des infiltrats sous épithéliaux blancs de petite taille ne touchant que le greffon et pas la collerette de cornée réceptrice.

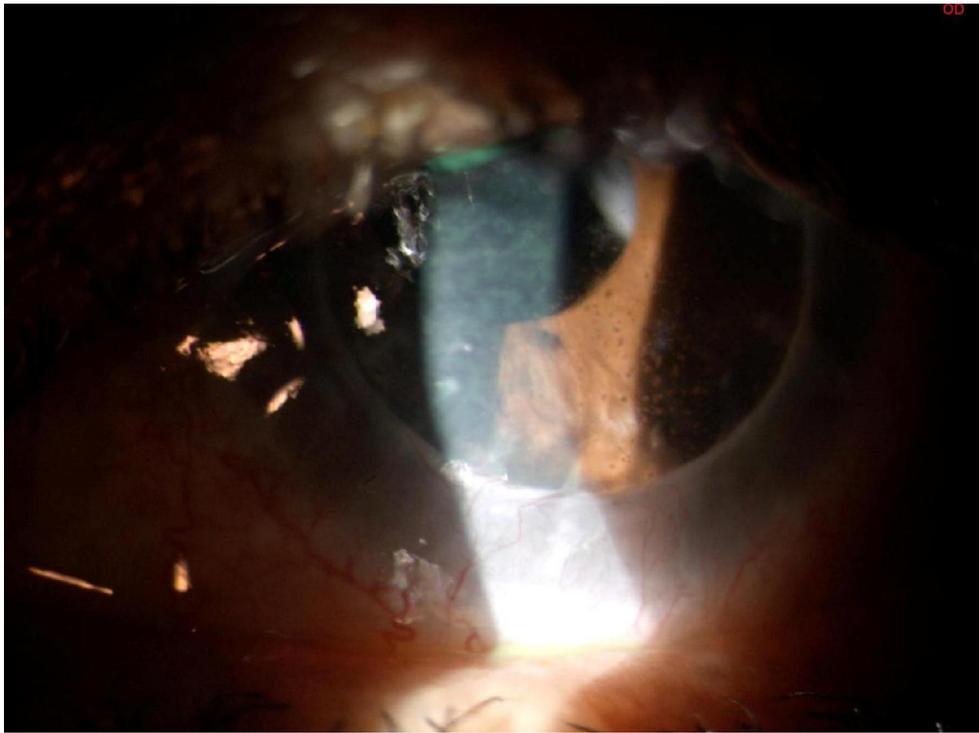
Ces deux formes ne compromettent pas en elles-mêmes la greffe, mais sont souvent associées ou suivies par un rejet stromal ou endothélial.

Le rejet stromal donne une opacification brutale et localisée du greffon, avec un infiltrat stromal en regard, un cercle périkératique, et par la suite des néovaisseaux périphériques envahissant le greffon.

Le rejet endothélial survient plus à distance, au moins 10 jours après la greffe. On retrouve à l'examen une ligne de Khodadoust : endothéliale et centripète ; ou des précipités rétro descemétiques diffus avec un œdème stromal en regard, des plis de la Descemet, et des signes d'inflammation du segment antérieur (Tyndall, hypertonie). Les symptômes sont multiples : douleur, rougeur, larmoiement, photophobie, baisse d'acuité visuelle. Le rejet endothélial mène à un échec définitif de la greffe quand la densité endothéliale passe en deçà d'un certain seuil (300-600 cellules/mm²), entraînant une décompensation endothéliale.



Rejet endothélial : œdème stromal diffus, hyperhémie conjonctivale



Rejet aigu : précipité rétro descemétiques



Ligne de Khodadoust

Le risque de rejet est fortement influencé par la néovascularisation cornéenne : de 3,5 % en cas de cornée avasculaire, jusqu'à 65 % de risque de rejet en cas de vascularisation importante ⁽³⁵⁾.

Dans une autre étude, le taux de survie du greffon à 1 an en fonction de la néovascularisation varie de 100 % en cas d'absence à 69 % si sévère⁽³⁶⁾.

Le rejet est également influencé par la taille du greffon : on retrouve un taux de survie à 1 an de 82 % pour un greffon entre 7 mm et 8,4 mm et de 57 % au-delà de 8,5 mm.

D'autres facteurs ont été identifiés par la Collaborative Corneal Transplantation Study (CCTS)⁽³⁷⁾ : Antécédent de greffe (de 80 % de succès pour une première greffe à 12 % en cas de 3^e ou plus), antécédent de kératite herpétique, greffe chez l'enfant, sutures lâches.^(38,39)

Certains facteurs n'ont, eux pas montré d'influence sur le risque de rejet : âge du donneur, méthodes de conservation du greffon. D'autres sont plus discutés, tels que le sexe du donneur et du receveur, et certaines études récentes ont avancé l'idée d'un intérêt à l'appariement des sexes entre donneurs et receveurs.⁽⁴⁰⁾

Un traitement le plus précoce possible du rejet est primordial afin de limiter la perte endothéliale et de récupérer une bonne transparence cornéenne, le rejet étant réversible sous traitement dans environ 50 % des cas⁽⁴¹⁾. Le traitement comprend de la corticothérapie par voie locale et/ou générale. En local, il est important de reprendre et d'intensifier la corticothérapie collyre à un rythme d'instillation horaire, avec un complément par injection sous conjonctivale ou latérobulbaire. En cas de signe de gravité, un traitement par voie systémique (prednisone per os à 1 mg/kg par jour) ou intra veineuse (méthylprednisolone en bolus sur 3 à 5 jours) est possible en plus du traitement local ; principalement pour les rejets précoces, très inflammatoires, ou d'atteinte endothéliale sévère⁽⁴²⁾. L'injection sous conjonctivale de triamcinolone (corticoïdes retard) est également une bonne alternative à la corticothérapie systémique, surtout en cas de contre-indication ou d'effet secondaire^(43,44).

4.2.2. Hypertonie oculaire

La seconde cause d'échec de kératoplastie transfixiante est l'hypertonie intra oculaire. Elle est multifactorielle : inflammation secondaire à la chirurgie, effet secondaire de la corticothérapie, antécédent d'hypertonie, goniosynéchies, implant de chambre antérieure... Elle est responsable d'une perte cellulaire endothéliale, mais également d'une neuropathie optique de type glaucomateuse. Il est donc primordial dans le suivi d'un patient greffé de contrôler régulièrement sa pression par un tonomètre à aplanation, en tenant compte du fait que

l'œdème cornéen, de par les modifications biomécaniques de la cornée qu'il engendre, sous-estime la pression.

La prise en charge d'une hypertonie fait appel à des traitements hypotonisants locaux (bêtabloquant, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, etc.) ou per os (acétazolamide), voire à une chirurgie filtrante ou à un cyclo affaiblissement laser ⁽⁴⁵⁾. Il convient également, si cela est possible, de diminuer le traitement par collyre corticoïde (ou en remplaçant la dexaméthasone par de la fluorométholone).

4.2.3. Complications infectieuses

Comme toute chirurgie intra oculaire, la kératoplastie transfixiante est à risque d'endophtalmie, qui est, avec l'hémorragie expulsive, la complication la plus grave. Elle concerne environ 0,5 % des kératoplasties transfixiantes. Les techniques de conservation actuelles en France permettent d'assurer la stérilité des greffons avec une fiabilité de l'ordre de 99 % ⁽⁴⁶⁾, contrairement à celles utilisées aux États-Unis. Le germe est principalement transmis par la flore conjonctivale et palpébrale du patient. La présentation, le diagnostic et le traitement d'une endophtalmie sont identiques à ceux qui suivent une chirurgie de cataracte.

Les kératites bactériennes et fongiques sont également fréquentes, et elles concernent, soit le greffon, soit la cornée réceptrice. Elles sont favorisées par les retards de cicatrisation, la corticothérapie, et les points de suture desserrés. Le traitement est celui d'un abcès cornéen avec recours le plus souvent à des collyres antibiotiques ou antifongiques renforcés. Elles peuvent aussi correspondre à la récurrence de la pathologie infectieuse initiale en cas de greffe « à chaud ».

Les kératites herpétiques quant à elles sont la plupart du temps des récurrences de la pathologie initiale. Elles déclenchent très fréquemment un rejet.

4.2.4. Defects épithéliaux

Les defects épithéliaux ou ulcères cornéens sont systématiques après une kératoplastie transfixiante, les méthodes de conservations actuelles lésant l'épithélium. Une ré-épithélialisation progressive se produit après la greffe en l'absence d'insuffisance limbique. En cas de retard de cicatrisation, ils peuvent amener à des baisses d'acuité visuelle, des infections,

des rejets voir des perforations, et sont donc source d'échec de greffe. Ils sont favorisés par le diabète, l'âge, les kératites neurotrophiques et autres troubles de la surface oculaire⁽²⁵⁾.

4.2.5. Astigmatisme

L'astigmatisme postopératoire est la première cause de mauvaise récupération après une kératoplastie transfixiante dont le greffon est clair. Son caractère important et souvent irrégulier limite la possibilité de correction optique. L'astigmatisme géant concerne ainsi environ 10 % des gestes. Il est influencé par de nombreux facteurs : la trépanation, l'astigmatisme de la cornée réceptrice, le cristallin, la mauvaise coaptation entre le greffon et la cornée, l'astigmatisme du greffon lui-même, la régularité des sutures, la cicatrisation. L'astigmatisme moyen après kératoplastie varie de 2.2D à 5,1 D selon les études.

Il semblerait que la trépanation via laser excimer serait moins astigmatogène que celle au trépan mécanique.^(47,48)

4.2.6. Autres

Les autres complications regroupent : l'échec primaire de la greffe, la récurrence de la pathologie initiale, l'absence d'étanchéité de la suture (point perforant ou trop lâche) pouvant elle-même entraîner une invasion épithéliale du segment antérieur, et la formation d'une membrane rétro cornéenne due au mauvais affrontement des deux membranes de Descemet.



Récurrence d'une dystrophie gélatineuse après kératoplastie transfixiante

5. Résultats

5.1. Survie du greffon

La survie du greffon à 5 ans après kératoplastie transfixiante a été rapportée par plusieurs études avec un effectif important : 69 % dans la Singapore Corneal Transplant Study (901 yeux), 86 % dans la CDS (1090 yeux), 90 % pour les primo greffés pour Thompson et coll. (3992 yeux) et 62 % dans l'étude australienne (10 952 yeux⁽⁴⁹⁻⁵³⁾). À 10 ans, les études sont moins nombreuses, mais on retrouve 72 % dans l'étude japonaise d'Inoue et coll. (396 yeux)⁽⁵⁴⁾, 82 % pour les primo greffés chez Thompson et 41 % pour les changements de greffon : et 63 % dans une série de 1144 greffes⁽⁵⁵⁾. La plus grosse étude est celle de l'Australian Corneal Graft Registry portant sur un échantillon de 14 622 yeux, et qui met en évidence un taux de survie à 87 % à 1 an, 73 % à 5 ans, 60 % à 10 ans et 46 % à 15 ans⁽²⁾. Ces taux sont très variables selon les indications opératoires, de 89 % à 10 ans pour le kératocône à 37 % pour les échecs de greffe. Dans 34 % des cas, l'échec de greffe est dû à un rejet irréversible.

5.2. Échecs de la kératoplastie transfixiante

L'échec de kératoplastie est défini par une opacification irréversible du greffon, quelle qu'en soit la cause. On distingue l'échec primaire (le greffon qui ne s'est jamais éclairci) et secondaire (le greffon était clair après l'intervention). L'échec primaire est dû, soit à la décompensation endothéliale primitive du greffon (greffon de mauvaise qualité ou kératite herpétique du greffon), soit à une endophtalmie ou à une hémorragie expulsive. Les causes d'échecs secondaires sont toutes les autres causes évoquées plus haut : le rejet, l'hypertonie, la décompensation endothéliale secondaire, les défauts épithéliaux, les infections, la récurrence de la pathologie initiale, les membranes rétro cornéennes et l'invasion épithéliale du segment antérieur. En pratique, l'échec est principalement dû à une défaillance endothéliale.

5.3. Résultats fonctionnels de la kératoplastie transfixiante

En dehors de toute atteinte rétinienne, la récupération visuelle après kératoplastie transfixiante est variable et peu prédictible. Elle est influencée par de nombreux facteurs : acuité visuelle pré opératoire, pathologie initiale, état du cristallin, existence de comorbidité, l'astigmatisme post

opératoire, les complications per et post opératoire. C'est une récupération lente et progressive, et elle peut s'améliorer sur les 3 premières années. Une bonne acuité visuelle, soit plus de 5/10^e est obtenue chez 50 % à 70 % des patients ayant un greffon clair, et une acuité décevante, soit moins de 1/10^e est retrouvée chez 10 à 20 %.⁽⁵⁶⁾

6. Prélèvement et conservation du greffon

6.1. Prélèvement

6.1.1. Cadre légal

Les cornées sont prélevées sur des donneurs décédés, cadavres à cœur arrêté ou mort cérébrale puis conservés par une banque de tissu. En France, ces activités sont encadrées par les principes des lois de bioéthique : gratuité du don, anonymat receveur-donneur avec traçabilité, respect du corps humain, consentement préalable (en son absence, le consentement est présumé) du donneur, sécurité sanitaire.

Le prélèvement doit se faire dans les 24 h suivant le décès, et sur un corps ayant été réfrigéré dans les 4 heures suivant l'arrêt cardiaque. La première étape de sécurité est la vérification de l'absence de contre-indication médicale au prélèvement, afin de prévenir la transmission de pathologie du donneur au receveur : pathologie infectieuse, dégénérative et néoplasique. Ce sont les sociétés savantes européennes et américaines qui régissent ces critères de sélections : European Eye Bank Association, European Association of Tissue Banks et Eye Bank Association of America (cf Tableau 1).

Il n'existe en théorie pas de limite d'âge au don de cornée, car il n'est pas rapporté de corrélation entre l'âge du donneur et la survie des greffons^(26,57,58). Cependant, il existe une diminution physiologique de cette densité cellulaire avec les années, qui diminue les chances que la cornée soit éligible à la greffe, d'autant plus que le sujet est âgé. Ainsi, il existe des limites d'âge qui varient localement, dans un but plutôt économique, afin d'éviter de prélever et d'analyser trop de cornées non éligibles. Mais il n'existe pas de justification scientifique à cette limite à qualité endothéliale équivalente.⁽⁵⁰⁾

6.1.2. Technique de prélèvement

Le prélèvement cornéen est réalisé dans des conditions chirurgicales, le plus souvent à la morgue dans une salle dédiée lors d'un prélèvement à cœur arrêté, ou dans un bloc opératoire en cas de prélèvement multi organes (environ 15 % en France).⁽⁴⁾

Nous réalisons en France des prélèvements par excision in situ, c'est-à-dire en ne prélevant que la cornée entourée d'une collerette de sclère, contrairement à certains pays où le prélèvement du globe entier est encore réalisé. Cette collerette sclérale est nécessaire à la manipulation lors de la conservation, de la préparation et de la découpe afin de ne pas endommager le greffon.

6.2. Conservation

La conservation des greffons se fait par les banques de tissus. Il en existe 21 en France, dont 5 dédiées exclusivement à la cornée. Le but de la conservation est de maintenir la meilleure viabilité tissulaire tout en réalisant des contrôles de qualité endothéliale, des contrôles microbiologiques, et des contrôles de transparence. Tous ces contrôles ont fortement évolué avec l'apparition des greffes lamellaires.

Il existe 2 techniques de conservation prédominantes dans le monde que nous allons présenter, en plus de la technique historique.

6.2.1 Globe entier en chambre humide à +4 °C

C'était la méthode de référence en France depuis sa création dans les années 1930 jusqu'au milieu des années 1980. Inventée par Filatov, c'est elle qui a permis le véritable développement de la kératoplastie transfixiante, en prouvant que la cornée, de par son caractère avasculaire, pouvait survivre au décès⁽⁵⁹⁾. Elle ne se réalisait avant cela que chez donneur vivant sur des yeux perdus avec cornée claire.

Elle ne permettait que des greffes dans la journée suivant le prélèvement.

Elle présentait l'avantage d'offrir une cornée transparente non œdématisée, sans perte endothéliale engendrée par la conservation, et donc une bonne acuité visuelle immédiate^(60,61).

6.2.2 Colerette cornéosclérale en hypothermie en milieu liquide à +4 °c

C'est la technique prédominante dans le monde, et la seule réalisée aux États-Unis. Le greffon est plongé dans une chambre (chambre de Krolman) contenant une solution de conservation : l'optisol-GS®. Ce milieu contient 2 antibiotiques, la gentamicine et la streptomycine, ainsi que du dextran et de la chondroïtine sulfate qui limitent la formation d'un œdème du greffon et de plis stromaux.

Bien qu'elles permettent une conservation de 2 semaines, les greffes sont le plus souvent réalisées dans les 5 premiers jours du fait d'une forte diminution de la densité endothéliale passé ce délai.

Il n'est pas réalisé de contrôle microbiologique dans cette technique, et même si le milieu contient des antibiotiques, la stérilité du greffon ne peut être garantie.

6.2.3. Colerette cornéosclérale en Organoculture

C'est la technique prédominante en Europe (68 % contre 17 % dans le monde) et la seule réalisée en France. Le milieu dans lequel est conservé le greffon est le MEM (Minimum Essential Medium).

L'organoculture se déroule en 2 phases :

Une première phase de conservation durant laquelle le greffon, plongé dans son milieu, se gonfle et devient œdémateux. Il est alors impossible de le suturer dans ces conditions, la cornée doublant d'épaisseur. Cela entraîne un effet secondaire de cette technique : la formation de plis endothéliaux responsable d'une mortalité endothéliale par apoptose^(62,63).

La deuxième phase correspond à la déturgescence du greffon. On ajoute une macromolécule (Dextran T500 ou du poloxamer) dans le milieu de conservation afin de réduire l'œdème par mécanisme d'hyperosmolarité. La déturgescence est également source de perte cellulaire endothéliale, prédominante avec le dextran⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾. En pratique, la durée de cette phase est de 2 à 5 jours.

Cette méthode présente l'avantage d'une longue conservation des greffons (5 semaines) et de ce fait, la possibilité de réaliser plus de contrôles sur la qualité, la transparence et surtout sur la stérilité des greffons grâce à l'utilisation de flacons d'hémocultures, contrairement à l'hypothermie en milieu liquide⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. De plus, les antibiotiques et antifongiques présents dans le milieu de conservation sont actifs à 31 °C, température de conservation utilisée en France,

alors qu'ils sont inactivés à 4 °C. La longue conservation offre également plus de flexibilité sur la programmation de la greffe.^(71,72)

L'inconvénient principal reste le coût de cette méthode, et la nécessité d'infrastructures spécifiques.

6.3. Contrôle

Nous ne décrivons ici que la procédure réalisée en France lors de l'organoculture.

6.3.1. Contrôle microbiologique

La transmission de pathologies infectieuses via le greffon cornéen reste très rare grâce à de nombreuses étapes garantissant un risque minimal.

Comme nous l'avons déjà vu plus haut, la première étape consiste à respecter les contre-indications au don cornéen (Hémopathie, VIH...). À cela se rajoute une sérologie systématique chez le donneur réalisée après le décès : VIH 1 et 2, VHC VHB, HTLV 1 et 2.

La 3e étape est celle garantissant un greffon stérile. La réalisation d'un prélèvement dans des conditions d'asepsie chirurgicale n'étant pas suffisante, le milieu de conservation du greffon contient des antibiotiques et antifongiques.

Le premier test microbiologique réalisé est l'ajout de rouge phénol dans le milieu de conservation, qui va réagir aux modifications du pH engendrées par la multiplication bactérienne et virer au jaune. Ensuite, après plusieurs jours à 31 °C, des analyses microbiologiques sur flacon d'hémoculture sont réalisées⁽⁴⁵⁾. On réalise en général deux tests, un premier prématurément afin d'exclure les greffons contaminés, et un deuxième en fin de conservation avant la greffe. Ils garantissent un niveau de stérilité suffisant pour la greffe, validé par plusieurs études⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

6.3.2. Contrôle qualité

Il est également essentiel de garantir des greffons de la meilleure qualité possible, et adaptés à la demande du chirurgien (greffe lamellaire, kératoplastie transfixiante, greffe bouchon). Cela passe par trois caractéristiques principales du greffon : une densité endothéliale la plus importante possible, une transparence stromale, et une épaisseur suffisamment basse pour la suture cornéenne. Comme pour les contrôles microbiologies, ceux-ci sont réalisés deux fois, une première lors de l'arrivée du greffon à la banque, et une deuxième juste avant le geste chirurgical.

6.3.2.1. Qualité endothéliale

La qualité endothéliale est la caractéristique du greffon la plus importante pour garantir une survie du greffon la plus longue possible. Une densité cellulaire endothéliale élevée va permettre de retarder l'apparition d'une décompensation endothéliale et donc d'un échec de greffe par perte de transparence ⁽⁷⁵⁾.

Le seuil à partir duquel la greffe est possible en France est de 2000 cellules/mm², seuil déterminé grâce aux études de Pels ⁽⁷⁷⁾. Les techniciens de banque s'assurent également d'une perte à inférieure à 20 % entre les 2 contrôles, ainsi qu'un polymorphisme (disparité de forme des cellules) et un polymégéthisme (disparité de taille des cellules) modéré, source de perte endothéliale précoce en post greffe ⁽²⁶⁾.

6.3.2.2. Transparence cornéenne

L'évaluation de la transparence cornéenne reste aujourd'hui difficile. Elle est actuellement très subjective en France, et réalisée par le préleveur d'un point de vue macroscopique sur une cornée souvent desséchée, puis par le technicien de banque à travers le flacon de conservation dans une solution colorée.

Des méthodes d'analyse automatique ont été développées et commencent à être utilisées en France, mais restent imparfaites ^(77,78).

6.4. Attribution

La dernière étape du processus de préparation du greffon est l'attribution à un receveur. Cette dernière est nominative, après inscription par le chirurgien sur la liste GLAC (Gestion de la Liste d'Attente Cornée) gérée par l'Agence de biomédecine. En France en 2018 ils étaient 6097 inscrits.

7. Problématique

Nous avons réalisé une revue de la littérature des principales études sur les facteurs prédictifs d'échec et de rejet de greffe après kératoplastie.

Premièrement, nous remarquons que bien que certains facteurs maintenant bien déterminés fassent la quasi-unanimité (indication, antécédent de greffe, taille, néovascularisation, statut cristallinien), d'autres sont plus discutés (hypertonie, âge du receveur, sexe).

Les critères de gestion des prélèvements et de la conservation des greffons actuellement utilisés en France ont été bien établis par l'Agence de biomédecine. Mais ces derniers ont été moins étudiés au sein des grandes cohortes de kératoplasties.

Deuxièmement, les banques de tissus font actuellement face à 2 problématiques :

Avec l'augmentation des indications de greffes et principalement le vieillissement constant de la population, il est essentiel de pouvoir assurer aux greffons la longévité la plus longue possible. Ainsi, nous souhaitons optimiser nos critères de sélection et d'évaluation des greffons afin de retarder au maximum la survenue d'un rejet et donc d'un échec de la greffe.

À l'opposé, avec le progrès chirurgical concernant la kératoplastie et la venue de nouvelles techniques (greffes lamellaires), le nombre de patients en attente d'une greffe de cornée ne fait qu'augmenter en France (augmentation de +24 % entre 2014 et 2018). Et si le nombre de cornées prélevées était de 11 145, le nombre de greffes était de 5202. Cela représente, avec les patients encore inscrits de l'année 2017, 1994 patients restants inscrits en attente de greffe pour l'année 2019.

Il est donc primordial de pouvoir bien évaluer les critères d'inclusion et d'exclusion de nos donneurs afin d'éliminer le moins de cornées possible dans le processus de sélection et arriver ainsi à un nombre de greffons disponibles égal au nombre de patients inscrits.

Tableau 1.

Normes minimales consensuelles de la Eye Bank Association of America sur les contre-indications au don de cornée thérapeutique (*Journal officiel de la République française*, arrêté du 4 novembre 2014).

Infections ^a	Sida Hépatites virales actives A, B, C Séropositivité : VIH, Ag HBs, VHC, syphilis (syphilis active ; infection ancienne avec séropositivité, pas de contre-indication absolue) Comportements à haut risque pour les virus VIH et hépatites (homosexualité, prostitution, hémophilie, etc.) ; ainsi que examen général évoquant toxicomanie ou risque de maladies transmissibles Encéphalites virales ou d'origine inconnue Rage ou postexposition au vaccin contre la rage pendant les 12 premiers mois Rubéole congénitale Syndrome de Reye Tuberculose active ou pendant les 6 premiers mois de traitement Leucoencéphalopathie multifocale progressive Ictères d'origine inconnue Infection HTVL-1 et 2 Paludisme actif Patient ayant un organe transplanté ^b Antécédent de vaccination récente (< 12 mois) au moyen d'un vaccin vivant atténué Hémodialyse
Pathologie du système nerveux central d'origine inconnue	Maladie de Creutzfeldt-Jacob (CJ) et groupes à risques : antécédents familiaux de CJ, receveur de greffe de dure-mère avant 1992 ou d'hormones pituitaires d'origine humaine Maladie du système nerveux central de cause inconnue (sclérose en plaques, Alzheimer, etc.) Panencéphalite sclérosante subaiguë Syndrome d'asthénie chronique Décès de cause inconnue
Cancers ^c	Toute hémopathie maligne Tumeur primitive cérébrale métastasiante
Maladie oculaire et antécédent de chirurgie oculaire	Inflammation oculaire Anomalies congénitales ou acquises de l'œil ou antécédents de chirurgie oculaire susceptibles de retentir sur l'évolution de la greffe Rétinoblastome, Tumeurs malignes du segment antérieur Receveur d'une greffe de cornée, de sclère, de limbe
Traitements pouvant modifier les résultats de qualification biologique des donneurs	Hémodilution (si le volume administré de plasma et colloïde dans les 48 h pré-mortem est supérieur à 50 % du volume plasmatique du donneur) Traitement à base d'agent immunosuppresseur par voie générale (sans précision) ^d

^a La septicémie n'est pas une contre-indication : les donneurs atteints de septicémie bactérienne peuvent faire l'objet d'une évaluation et être pris en considération pour un don de cornées dans le cadre d'organoculture (un contrôle microbiologique est réalisé systématiquement sur le milieu de prélèvement et sur le milieu de culture).

^b Un patient greffé de la cornée peut en revanche donner ses organes.

^c Aucun autre cancer, qu'il soit métastatique ou pas, n'est une contre-indication au don de cornée.

^d Bien évidemment, une corticothérapie au long cours n'est pas une contre-indication au don de cornée. Quant aux immunosuppresseurs, ils sont à discuter au cas par cas.

Auteur	Type étude	Indication	N.	suivi	Echec	sexe	Age donneur	Age receveur	Indication	2 ^{me} greffe	néovascularisation	HTIO	Cristalin	Taille greffon	délais mort / prélèvement	cause Décès	conservation	PMO / PPM
Vail A 1996	Cohorte	toutes	2242	3-12 mois	10%		X	x	x	x	x	1.2	x	X	x	x	x	x
SugarA 2015	prospective	Kératopathie bulleuses	1090	10 ans	21% 10 ans	non	non	oui mais non significatif	oui	x	x	oui si chir	non significatif	non	non	non	non	x
Williams K. 2008	cohorte	toutes	14622	1-22 ans	13% 1 ans 27% 5 ans 40% 10 ans	non	non	non	autres que KC	2,32	1,39	oui	aphaque 1,61 pseudophaque 1,41	1,96 > 8	non	non	non	non
Claesson M. 2009	cohorte	toutes	140	10 ans	29% 10 ans	x	x	non	autre que KC	x	x	x	non significatif	X	x	x	x	x
Nizio L 2013	Rétrospective	KC	219	20 ans	53% 20 ans	male 1,8	non	non	x	non	x	x	x	4,29	x	x	x	x
Pramanik S 2006	rétrospective	KC	112	13,8	6,30%	x	x	non	x	x	x	non	x	non	x	x	x	x
Guilbert E 2013	rétrospective	toutes	1438 (84% de KT)	15	6% 1an 24% 5 ans 35% 10 ans	x	x	oui si <10 ans	autre que KC	x	x	1,76	aphaque 3,07 pseudophaque 4,86	non	x	x	x	x

Auteur	Type étude	Indication	N.	suivi	Echec	sexe	Age donneur	Age receveur	Indication	2 ^{de} greffe	néovascularisation	HTIO	Cristalin	Taille greffon	délais mort / prélèvement	cause Décès	conservation	PMO / PPM
Stulting R. D. 2012	prospective	Kératopathie bulleuses	1090	5 ans	rejet : 23% 5 ans	Femme 1,42	non	non	oui	x	x	oui	x	non	non	non	non	x
Joshi S. 2012	rétrospective	toutes	170	2 ans	31,76 % 2 ans	non	x	non	x	Oui	oui	x	x	oui	x	x	x	x
Sangwan V 2006	Rétrospective	toutes	1927		rejet	x	x	non	non significatif	x	x	x	non significatif	non significatif	x	x	x	x

Tableau 2 : Revue de la littérature :

X = non étudié

Non : absence d'influence

Oui : influence significative

Chiffre : Hazard ratio si présent

PARTIE B

Présentation de l'article, version française puis anglaise

Analyse des facteurs de risque de rejet après
kératoplastie transfixiante

Résumé

Introduction : La kératoplastie transfixiante est une technique opératoire efficace dans la prise en charge des pathologies cornéennes, mais dont les résultats sont principalement altérés par l'existence de rejets. Si certaines causes sont aujourd'hui bien connues, d'autres restent plus discutées. Notre objectif était d'identifier les facteurs de risques associés à un surrisque de rejet après kératoplastie transfixiante.

Matériel & méthodes : Nous avons recueilli l'ensemble des données cliniques ainsi que celles de la banque des tissus locale concernant les kératoplasties transfixiantes à visée optique réalisées dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Montpellier entre 2005 et 2018 ; puis analysé le risque de survenue d'un rejet en fonction de ces données.

Résultats : 360 kératoplasties transfixiantes ont été analysées avec un suivi médian de 47 mois. Le taux de survie sans rejet à 1 an est de 83 %, 72% à 3 ans, puis 69% à 5 ans. La médiane de survenue d'un rejet était de 10 mois. Le taux de survie global du greffon à 1 an est de 90%, 75% à 3 ans, et 70% à 5 ans. Les facteurs influençant de façon significative en analyses multivariées la survenue d'un rejet étaient l'indication versus kératocône (Hazard ratio (HR) de 7.8 en cas de greffe pour rejet, de 3.6 pour les traumatismes et de 2.7 en cas de kératite infectieuse) ; l'antécédent de néovascularisation cornéenne (HR =2.1); l'antécédent d'hypertonie intraoculaire (HR = 2.8) ; et l'appariement des sexes entre donneur et receveur (HR = 2.0) pour des greffes mixtes vs entre femmes.

Conclusion :

Notre étude confirme les bons résultats de la kératoplastie transfixiante à court et moyen terme. Il serait intéressant de prendre en compte les facteurs de risques identifiés de rejet, en particulier l'appariement des sexes, afin d'améliorer nos résultats.

Introduction

La kératoplastie fait partie des transplantations les plus fréquentes. En effet, en France c'est 5436 actes chirurgicaux qui ont été réalisés en 2019 ⁽¹⁾. La greffe transfixiante reste la technique la plus répandue dans le monde, devant les greffes lamellaires types DSAEK ou KLAP, et les estimations rapportent une proportion d'environ 70 %⁽²⁾.

La kératoplastie permet l'amélioration de la qualité visuelle en cas d'opacité cornéenne définitive⁽³⁾, et présente de très bons résultats à court terme, bien que ceux-ci se dégradent avec le temps car un greffon a une durée de vie souvent limitée⁽⁴⁾.

Le rejet reste la première cause d'échec de cette chirurgie, et ce sont près d'un tiers des patients qui seront concernés par ce phénomène au cours de leur histoire évolutive ⁽⁵⁾.

De nombreux facteurs de risque de rejet ont été identifiés, que ce soit concernant le donneur, le receveur ou la procédure chirurgicale en elle-même ⁽⁶⁻¹¹⁾. Les facteurs en rapport avec la période avant la greffe, du prélèvement à la préparation du greffon, sont eux moins bien identifiés ⁽¹²⁻¹⁴⁾. D'autres, comme l'âge du donneur ou encore le sexe, sont plus discutés et les conclusions varient selon les publications ^(15,16).

Par ailleurs, de multiples études ne réalisent que des analyses univariées, et il existe un intérêt majeur à réaliser des analyses multivariées, les facteurs examinés étant nombreux et fortement impliqués ⁽¹⁷⁾.

Enfin, pour les autres transplantations d'organes, la notion d'effet centre est très bien décrite⁽¹⁸⁾, avec une grande influence de la population étudiée et des habitudes régionales sur le résultat final ; il serait intéressant de pouvoir examiner nos résultats en fonction de nos pratiques.

L'objectif de notre étude est donc d'analyser les taux de rejet et la survie des kératoplasties transfixiantes, ainsi que les facteurs les influençant, dans une cohorte de patients du CHRU de Montpellier.

Matériel et méthode

Inclusions

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle avec analyse de l'ensemble des kératoplasties réalisées dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Montpellier entre le 15/06/2005 et le 18/09/2018 soit une période d'un peu plus de 13 ans.

Les critères d'exclusions étaient :

- Une greffe à visée autre qu'optique (greffe architectonique et à visée antalgique)
- Une greffe lamellaire (KLAP et DSAEK)
- Les greffons silico-desséchés
- Les doublons (nous n'avons inclus chaque patient qu'une seule fois par œil)
- Une absence de dossier médical retrouvé aux archives

Nous avons donc analysé les 360 kératoplasties transfixiantes réalisées au CHRU de Montpellier sur cette période (voir flow chart).

Données analysées

Nous avons récupéré l'ensemble des données fournies par la banque des tissus de Montpellier concernant les donneurs et la conservation : âge, sexe, lieu du prélèvement, cause du décès, délai entre la mort et le prélèvement, type de prélèvement, durée de conservation, délai de greffe après déturgescence, comptage endothélial.

Les critères de sélection des donneurs, ainsi que les conditions de prélèvement, de conservation et de préparation des greffons étaient basés sur les recommandations émanant de l'Association européenne des banques d'yeux ⁽¹⁹⁾.

Nous avons ensuite récupéré toutes les données cliniques concernant le receveur : âge, sexe, indication de la greffe, antécédent d'herpès oculaire, d'hypertonie traitée (que ce soit via traitement médical par collyres hypotonisants, traitement laser ou chirurgical), de kératoplastie antérieure homolatérale, de néovaisseaux cornéens (superficiels ou profonds),

statut cristallinien, taille de la greffe, durée du suivi, et les comptes-rendus de l'ensemble des consultations post-opératoires.

Définition du rejet et de l'échec de greffe

Notre critère principal étudié était la survenue d'un rejet. Celui-ci était défini par l'apparition d'une ligne de rejet, qu'elle soit épithéliale ou endothéliale (ligne de Khodadoust), d'infiltrats sous épithéliaux, ou d'une réaction inflammatoire de chambre antérieure (Effet Tyndall, précipités rétro cornéens et plis de Descemet) avec œdème cornéen chez un greffon précédemment clair. En cas de greffe opaque sans période claire de 2 semaines après la greffe, nous ne considérons pas cela comme un rejet, mais comme un échec primitif de greffe.

Les autres critères étudiés étaient le rejet de greffe définitif, défini par la persistance durant 3 mois d'un œdème cornéen central malgré le traitement de ce dernier ; et l'échec de greffe, défini par une regreffe, ou bien la persistance d'un œdème cornéen central persistant plus de 3 mois, quelle qu'en soit la cause (rejet, décompensation endothéliale, autre).

Procédure chirurgicale

Les kératoplasties étaient réalisées sous anesthésie générale, avec une trépanation du greffon au trépan mécanique de Hanna, 0,25 mm plus grand que le diamètre du bouton cornéen, puis une trépanation mécanique de la cornée, avec suture par 16 points séparés de monofilament 10.0.

Le traitement postopératoire était composé d'un collyre combiné dexaméthasone + néomycine avec décroissance lente et progressive, sur une période minimale de 6 mois et en fonction de l'évolution clinique et du risque estimé de rejet. Un traitement immunosuppresseur par cyclosporine 2 % était utilisé en association en cas de haut risque de rejet estimé par le chirurgien (indication à risque, antécédent de rejet...) ou d'hypertonie cortico induite non contrôlable.

Les rythmes de suivi des patients étaient décidés par le chirurgien, avec au minimum un contrôle à J1, J8, M1, M3 et M6.

Les points de cornées étaient retirés de façon progressive à partir du 6^e mois postopératoire, selon l'astigmatisme induit retrouvé lors des consultations de suivi, avec une remontée transitoire du traitement anti-inflammatoire.

En cas de rejet, le traitement comprenait de la corticothérapie par voie locale et/ou générale en fonction de la sévérité de ce dernier : augmentation du rythme d'instillation des collyres, injection sous conjonctivale de dexaméthasone pour le traitement local, corticothérapie per os à 1 mg/kg/j ou en intra veineuse par bolus de méthylprednisolone sur 3 à 5 jours.

Analyses statistiques

Un modèle de Cox multivarié incluant les variables ayant un $p < 0.2$ en analyse univariée (Hazard ratio brut) a été réalisé puis ajusté en éliminant les variables non prédictives de rejet en analyse multivariée (taille du greffon, antécédent d'herpès, antécédent de greffe, statut cristallinien) grâce à un procédé d'élimination automatique d'Akaike corrigé (AIC). Était considérée comme significative une valeur de $p < 0.05$.

Les courbes de survie ont été réalisées en utilisant une fonction de Kaplan-Meier. Pour les greffons indemnes, la durée totale correspondait au temps entre la greffe et la dernière consultation de suivi. Pour les rejets et les échecs de greffe, la durée totale correspondait au temps entre la greffe et la survenue de l'évènement en question. Nous n'avons appliqué aucun critère d'exclusion et chaque greffe était considérée comme une entité indépendante.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel R version 1.3.1093.

Résultats

Description de la population

Nous avons inclus 360 kératoplasties transfixiantes (360 yeux de 316 patients), dont la répartition des caractéristiques est donnée dans le tableau 1 : 59 % d'hommes, un âge

médian de 57 ans (IQ 37-71), et greffés principalement pour décompensation endothéliale du pseudophake (99 soit 27,5 %) séquelle de kératite infectieuse (74 soit 20,6 %) et kératocône (55 soit 15,3 %).

Le suivi médian était de 47 mois (IQ 22-73).

Les caractéristiques complètes de notre population sont rapportées dans le tableau n°1.

Survie

Les courbes de survie concernant le rejet, l'échec de greffe, et le rejet définitif sont données ci-après (figure 1-2-3).

Le taux de greffon non rejeté à 1 an est de 83 %, il passe à 72 % à 3 ans, puis 69 % à 5 ans. La médiane était de 10 mois.

Le taux de survie global du greffon à 1 an est de 90 %, puis de 75 % à 3 ans, et 70 % à 5 ans. La médiane était de 14 mois.

Le taux de rejet définitif lui est de 10 % à 1 an, de 24 % à 3 ans, et de 29 % à 5 ans. La médiane était de 13 mois.

Analyses multivariées

Les résultats de l'analyse multivariée de nos données sont rapportés sur la figure 4. Plusieurs de ces variables ont une influence significative sur la survenue d'un rejet :

- L'indication : en prenant le kératocône comme référence, on retrouve un Hazard ratio de 7,8 (IC 95 % [2,61-23,1] $p < 0.01$) en cas de greffe pour rejet, de 3,6 (IC 95 % [1,12-11,7] $p = 0.032$) pour les traumatismes et de 2,7 (IC 95 % [1,26-11,1] $p = 0.018$) en cas de kératite d'origine infectieuse.
- L'antécédent de néovascularisation cornéenne précédant la greffe, avec un surrisque à 2,1 (IC 95 % [1.19-3.8] $p = 0.01$).
- L'antécédent d'hypertonie intra oculaire traitée, avec un surrisque à 2,8 (IC 95 % [1.81-4.3] $p < 0.001$).

- L'appariement des sexes entre le donneur et le receveur, avec un Hazard ratio à 2,0 (IC 95 % [1.01-4] p=0.048) en cas de greffe mixte (homme/femme ou femme/homme), comparé à une greffe femme/femme. La comparaison des autres groupes entre eux (femme/femme vs homme/homme et homme/homme vs mixte) n'était pas significative (p=0.132).

L'ensemble des Hazard ratio de notre analyse univariée est rapporté dans le tableau n° 2.

Discussion

Notre étude portant sur une cohorte de kératoplasties transfixiantes réalisées au CHRU de Montpellier a retrouvé des taux de survie et de rejet satisfaisants, principalement influencés par l'indication de la greffe, l'antécédent de néovaisseaux cornéens et d'hypertonie intra oculaire, et l'appariement des sexes entre le receveur et le donneur.

Survie et rejet

Nos taux de survenue de rejet et notre survie sont concordants avec la littérature : la survie du greffon à 5 ans après kératoplastie transfixiante a été rapportée par plusieurs études avec un effectif important; 69 % dans la Singapore Corneal Transplant Study (901 yeux), 86 % dans la Corneal Donor Study (CDS) (1090 yeux), 90 % pour les primo greffés pour Thompson et coll. (3992 yeux) ^(6,15,20-22). La plus grosse étude est celle de l'Australian Corneal Graft Registry portant sur un échantillon de 14 622 yeux, et qui met en évidence un taux de survie à 87 % à 1 an, 73 % à 5 ans, 60 % à 10 ans et 46 % à 15 ans ⁽¹⁶⁾.

Concernant le rejet, la CDS a montré des taux de rejet de 12 % à 1 an, de 20 % à 3 ans, de 26 % à 5 ans et de 34 % à 10 ans ^(23,24). Au-delà de 5 ans, nous avons trop peu de sujets encore suivis pour pouvoir en tirer des conclusions significatives.

Facteurs de risque de rejet

Le premier facteur influençant le rejet dans notre étude était la présence de néovaisseaux cornéens. Cela a déjà été bien décrit, et une méta analyse de 2010 ⁽²⁵⁾ retrouvait un risque de

rejet multiplié par 2, et d'échec de greffe par 1,32, ce qui est concordant avec notre étude. L'explication physiopathologique est donnée par Boisjoly et Al, qui suggèrent que la néovascularisation pré opératoire stimule la réponse immunologique d'allogreffe^(26,27).

Malheureusement, en raison du caractère rétrospectif de notre étude, la profondeur, ainsi que le nombre de quadrants touchés n'ont pas pu être étudiés, car ils n'étaient pas systématiquement rapportés dans les dossiers.

Le deuxième facteur influençant la survenue d'un rejet est l'antécédent d'hypertonie intraoculaire traité. Ces résultats sont également retrouvés par Williams et coll., avec un surrisque d'échec de greffe de 1,45⁽¹⁶⁾, et par Stulting, avec un surrisque de rejet entre 1,55 et 2,16⁽²³⁾. Ce risque est expliqué par de probables pics d'hypertonie plus fréquents dans la suite opératoire chez ces patients, à l'origine de dommages endothéliaux répétés, et donc d'un surrisque de rejet endothélial et de décompensation endothéliale secondaire⁽²⁷⁾.

Le troisième facteur influençant le rejet est l'indication de greffe, avec des taux significativement plus élevés en cas de greffe cornéenne pour séquelle de kératite infectieuse, de rejet d'une greffe précédente, ou bien de traumatisme cornéen, comparé au kératocône, suivi des décompensations endothéliales du pseudophake. Ceci a bien été décrit par de nombreuses études, le kératocône étant une pathologie moins à risque de rejet, même si la kératoplastie n'est plus aujourd'hui la technique de référence. Williams et coll.⁽²⁰⁾ rapportent par exemple un Hazard ratio allant de 2 à 3,7 pour les autres indications que le kératocône, taux concordant avec ceux de notre étude.

Enfin, le dernier facteur significatif est l'appariement des sexes, avec un taux significativement plus élevé en cas de greffe « mixte » comparé à une greffe de femme à femme. Ces résultats viennent confirmer ceux de Hopkinson et coll.⁽²⁸⁾, notion jusqu'alors peu étudiée et peu appliquée en pratique courante. Ils s'expliquent par l'implication d'antigènes mineurs d'histocompatibilité H-Y lors des greffes homme/femme à l'origine d'une réaction allogénique importante⁽³⁰⁾.

Autres facteurs

Les caractéristiques du donneur, que ce soit son âge, son sexe, ou bien la cause du décès ne sont pas revenues comme des facteurs influençant significativement le rejet.

Pour le receveur, l'âge n'est retrouvé habituellement comme significatif que pour les populations pédiatriques, chez qui les greffes ont le plus souvent de moins bons résultats, du fait d'un terrain immunologique particulier⁽³¹⁻³³⁾. Cela n'a pas eu d'influence sur notre étude, du fait d'une très faible population pédiatrique (22 patients de moins de 16 ans).

Notre étude n'a pas montré d'influence de l'âge du receveur ni du donneur, et ce, qu'elle que soit l'intervalle analysé (1-5-10 et 20 ans).

Le statut cristallinien n'a pas non plus été un facteur significatif en analyse multivariée, même si l'on notait lors des analyses univariées un surrisque significatif en cas d'implant de chambre antérieure et d'aphakie, résultats déjà décrits⁽³⁴⁾. Cela peut s'expliquer par une probable réaction inflammatoire à minima engendrée par l'implant⁽¹⁰⁾, et par l'hypertonie et l'éventuelle issue de vitrée en chambre antérieure souvent associée à l'aphakie⁽³⁵⁾. De plus, l'hypertonie et les traumatismes répétés de l'ICA sur l'endothélium du greffon entraînent à terme des décompensations endothéliales.

La taille de la greffe n'a également donné des valeurs significatives que lors de nos analyses univariées, où chaque augmentation de 0.5 du diamètre au-delà de 7.5 mm entraîne un surrisque de 1.58. Ceci est probablement dû à un manque de puissance, les deux tiers de nos greffes étant ≤ 7.5 mm. Ce risque est connu et décrit par d'autres études et s'explique par une concentration plus importante de matériel antigénique en périphérie cornéenne du fait de la proximité avec la vascularisation limbique^(36,37).

L'antécédent de greffe homolatérale n'a pas été retrouvé comme significatif en analyse multivariée, bien que l'indication « rejet de greffe » le soit, avec une tendance quand même en univariée. Cela est dû à un faible échantillon et un nombre insuffisant de reprises dans notre population, certaines études ayant montré un taux de survie à 5 ans jusqu'à 20 % plus élevé en cas de première greffe versus reprise⁽³⁸⁾.

À propos du sexe, les résultats de la littérature sont très variés et discordants : Ainsi, Stulting⁽²³⁾ et Anshu⁽³⁹⁾ montrent un surrisque chez la femme, Jonas⁽⁴⁰⁾ et Bachmann⁽²⁵⁾ quant à eux, un surrisque chez l'homme, et beaucoup ne retrouvent aucun effet ^(41,42).

Nous n'avons trouvé aucun résultat significatif pour le sexe du donneur ou du receveur en tant que facteur individuel, en dehors de l'appariement dont nous avons déjà discuté plus haut.

Concernant tous les facteurs associés à la banque des tissus, qu'ils concernent le prélèvement, l'analyse ou la conservation du greffon, ceux-ci n'ont pas d'influence significative sur la survenue d'un rejet. Ceci avait déjà été montré, que ce soit sur les méthodes de conservations européennes, ou américaines ^(12,42). Cela s'explique par des pratiques aujourd'hui bien codifiées en Europe⁽¹⁹⁾ et en particulier en France, permettant de sélectionner uniquement des greffons de qualité suffisante pour la réalisation d'une kératoplastie dans les meilleures conditions possibles.

Pistes d'amélioration

Au vu des résultats de notre étude, plusieurs conclusions peuvent être tirées concernant la modification de nos pratiques.

Premièrement, concernant les pratiques de la banque des tissus, celles-ci sont faites en adéquation avec les recommandations de l'EEBA⁽¹⁹⁾, et nos résultats confirment l'efficacité de ces dernières, aucun facteur en rapport avec le prélèvement et la conservation n'affectant le risque de rejet.

Deuxièmement, nous avons confirmé les résultats de Hopkinson⁽²⁹⁾ sur l'effet de l'appariement des sexes lors du choix du donneur. Actuellement, en cas de procédures multiples lors de la même journée opératoire, la répartition des greffons se fait essentiellement sur la densité endothéliale, les meilleurs greffons étant réservés aux sujets jeunes et aux greffes lamellaires endothéliales. Il serait donc intéressant de pouvoir désormais apparier les greffons également en fonction du sexe chez les femmes pour lesquelles cela semble avoir un impact, si les greffons disponibles le permettent, nos donneurs étant essentiellement masculins (65 % des donneurs).

Troisièmement, l'analyse du rhésus et du typage HLA afin de diminuer la probabilité d'un rejet, bien que non recommandée en pratique courante, a démontré un intérêt dans certains cas de kératoplasties transfixiantes⁽⁴³⁾. Nous ne la réalisons actuellement qu'en cas de risque estimé de rejet élevé, en particulier en cas de multiples antécédents de rejet cornéen. Cela reste une pratique coûteuse, et dans un contexte fréquent de pénurie de greffons, cela allonge considérablement le temps d'attente avant l'obtention d'un donneur compatible.

Forces et faiblesses de notre étude

La force de notre étude est sa longue durée du suivi, 52 mois en moyenne, avec le recrutement de l'ensemble des kératoplasties transfixiantes optiques avec peu de critères d'exclusions réalisées sur une période de 13 ans, et donc des résultats applicables à notre pratique courante, car représentatifs de notre activité locale. De plus, nous avons eu accès à l'ensemble de la base de données de la banque des tissus, jusqu'alors peu analysée dans la littérature.

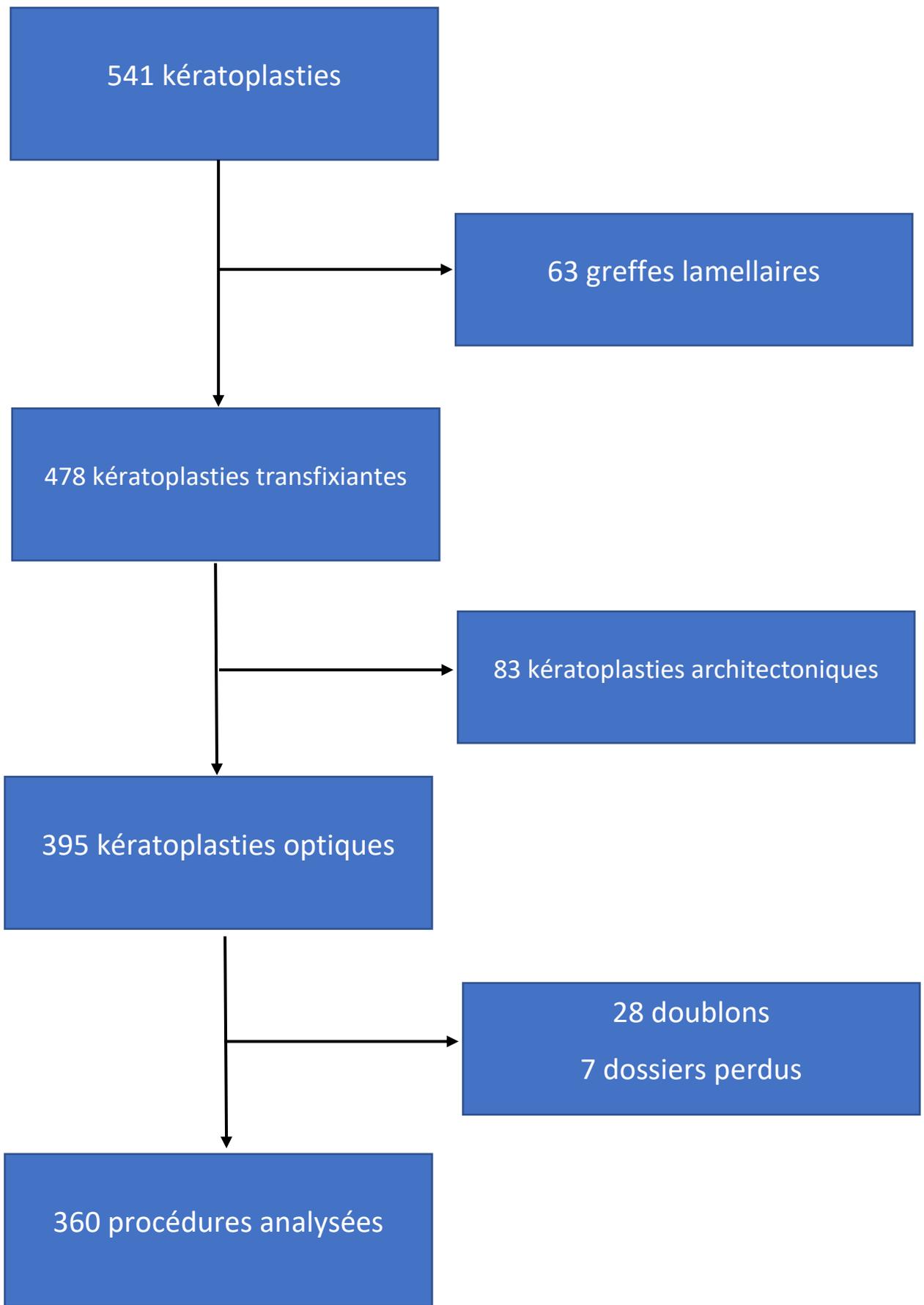
La principale faiblesse est le caractère rétrospectif et monocentrique de notre étude, qui réduit le nombre total de patients et donc la puissance, d'où certains résultats non significatifs lors de notre analyse multivariée. Il conviendrait de confirmer nos résultats en réalisant une nouvelle étude de cohorte prospective.

Conclusion

La kératoplastie transfixiante reste aujourd'hui une technique chirurgicale fiable, qui garde sa place dans la prise en charge des pathologies cornéennes malgré le développement des greffes lamellaires. Elle présente de très bons résultats à court terme pour une large proportion de patients, avec une tendance inéluctable à la dégradation après plusieurs années.

Il convient d'identifier au préalable les facteurs de risques connus de rejet afin de pouvoir les corriger si possible, ou d'adapter au mieux le traitement et le suivi de ce patient dans le cas contraire.

Au vu des résultats de notre étude, nous pouvons en conclure que les pratiques de notre service d'ophtalmologie sont en adéquation avec les différentes cohortes internationales, notre taux de rejet et d'échec n'étant pas supérieur.



Flow chart

Variable	Nombre	Médiane IC 25-75	Ecart Type
DONNEUR			
Age donneur		57 (45-66)	17
Sexe donneur			
	Homme	235 (65%)	
	Femme	125 (35%)	
Cause du décès			
	Traumatique	76 (21%)	
	Cardio-vasculaire	211 (59%)	
	Cancer	32 (9%)	
	Infection	12 (3%)	
	Défaillance d'organe	24 (7%)	
Appariement des sexes			
	♂/♂	139 (37%)	
	♂/♀ et ♀/♂	170 (49%)	
	♀/♀	51 (14%)	
RECEVEUR			
Age receveur		57 (37-71)	23
Suivi (mois)		44 (22-73)	38
Sexe receveur			
	Homme	213 (59%)	
	Femme	147 (41%)	
Indication			
	Kératocône	56 (16%)	
	Décompensation endothéliale	99 (27%)	
	Kératite infectieuse	74 (21%)	
	Dystrophie	26 (7%)	
	Rejet	48 (13%)	
	Traumatisme	36 (10%)	
	Autres	21 (6%)	
Antécédent d'herpès		62 (17%)	
Antécédent de greffe		94 (26%)	
Antécédent de néovaisseaux		30 (8%)	
Antécédent d'hypertonie		89 (25%)	
Statut cristallinien			
	Phake	178 (50%)	
	Implant de chambre postérieure	109 (30%)	
	Implant de chambre antérieure	39 (11%)	
Aphake		34 (9%)	
Taille du greffon (mm)		7,5 (7,2-7,75)	0,5
	≤7	91 (25%)	
	7,25-7,5	147 (41%)	
	7,75-8	81 (22%)	
	>8	42 (12%)	
GREFFON			
Lieu du prélèvement			
	Bloc opératoire	142 (39%)	
	Morgue	218 (61%)	
Délais mort-prélèvement (h)		3,7 (2,7-6)	4,3
Durée conservation (jours)		13 (9-17)	5,3
Délais déturgescence-greffe (jours)		2 (2-3)	0,8
Densité endothéliale (c/mm ²)		2300 (2200-2400)	188

Tableau 1 : Caractéristiques de notre population

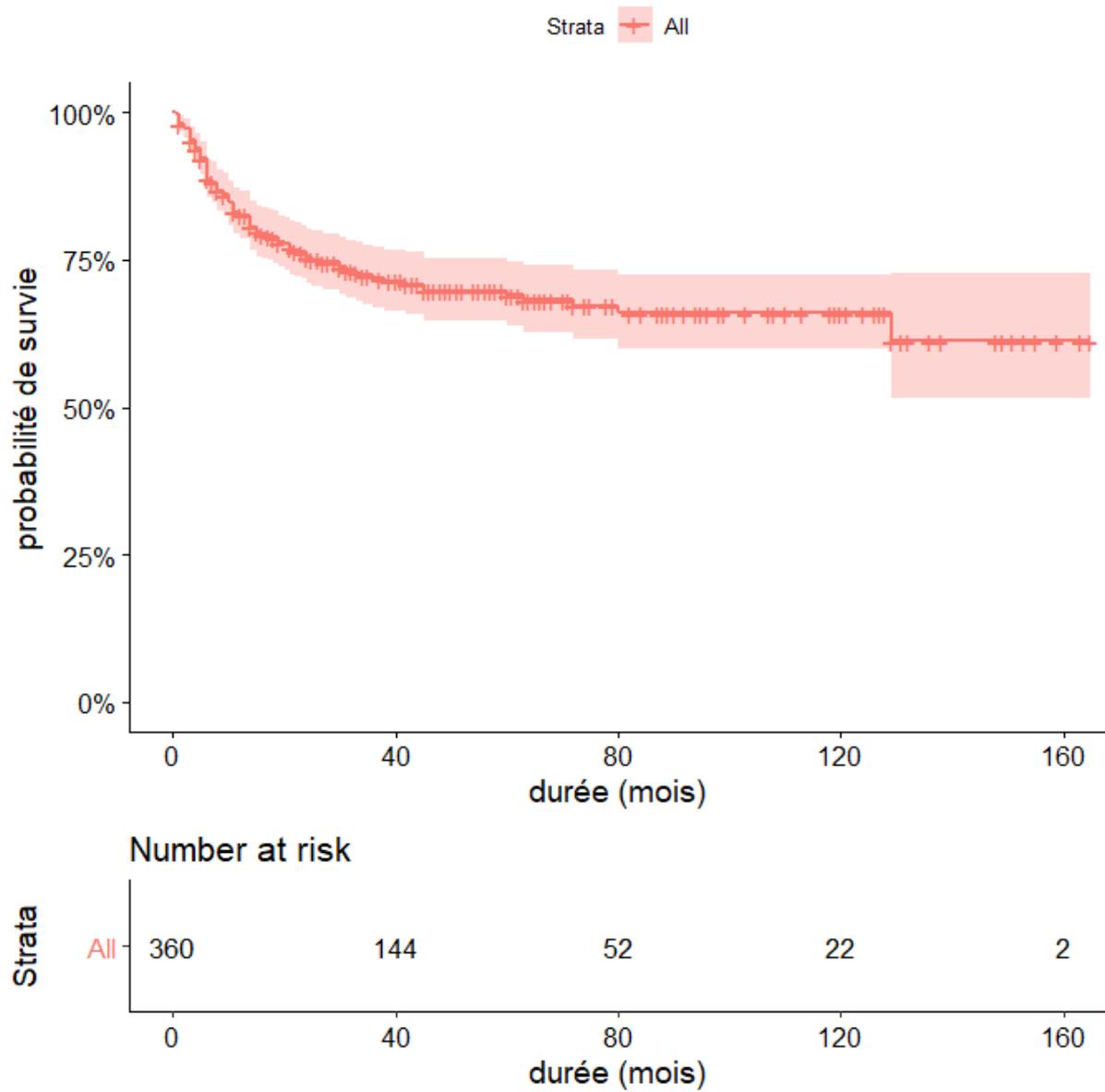


Figure 1 : Courbe de survie (Rejet de greffe)

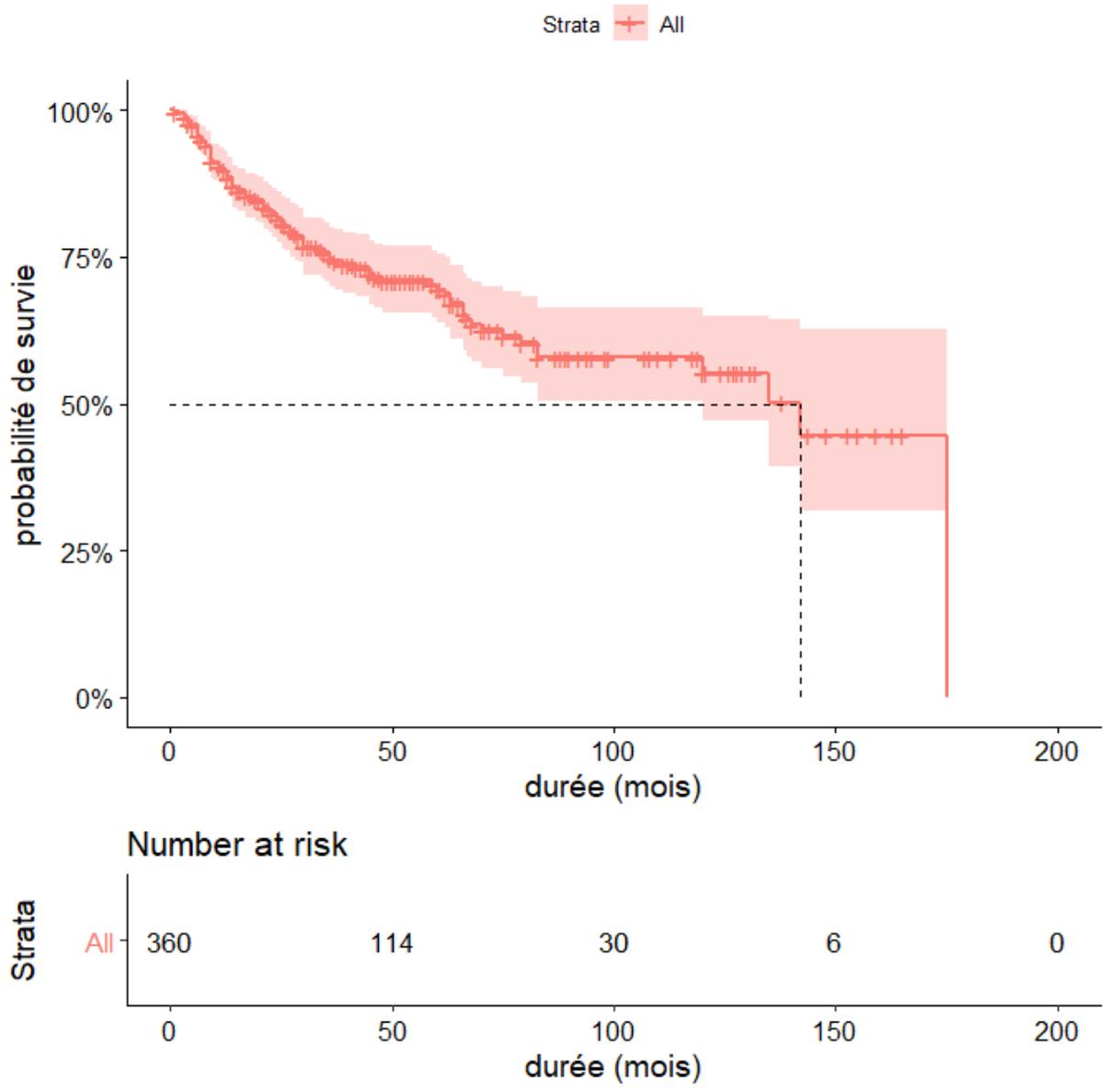


Figure 2 : Courbe de survie Échec de greffe

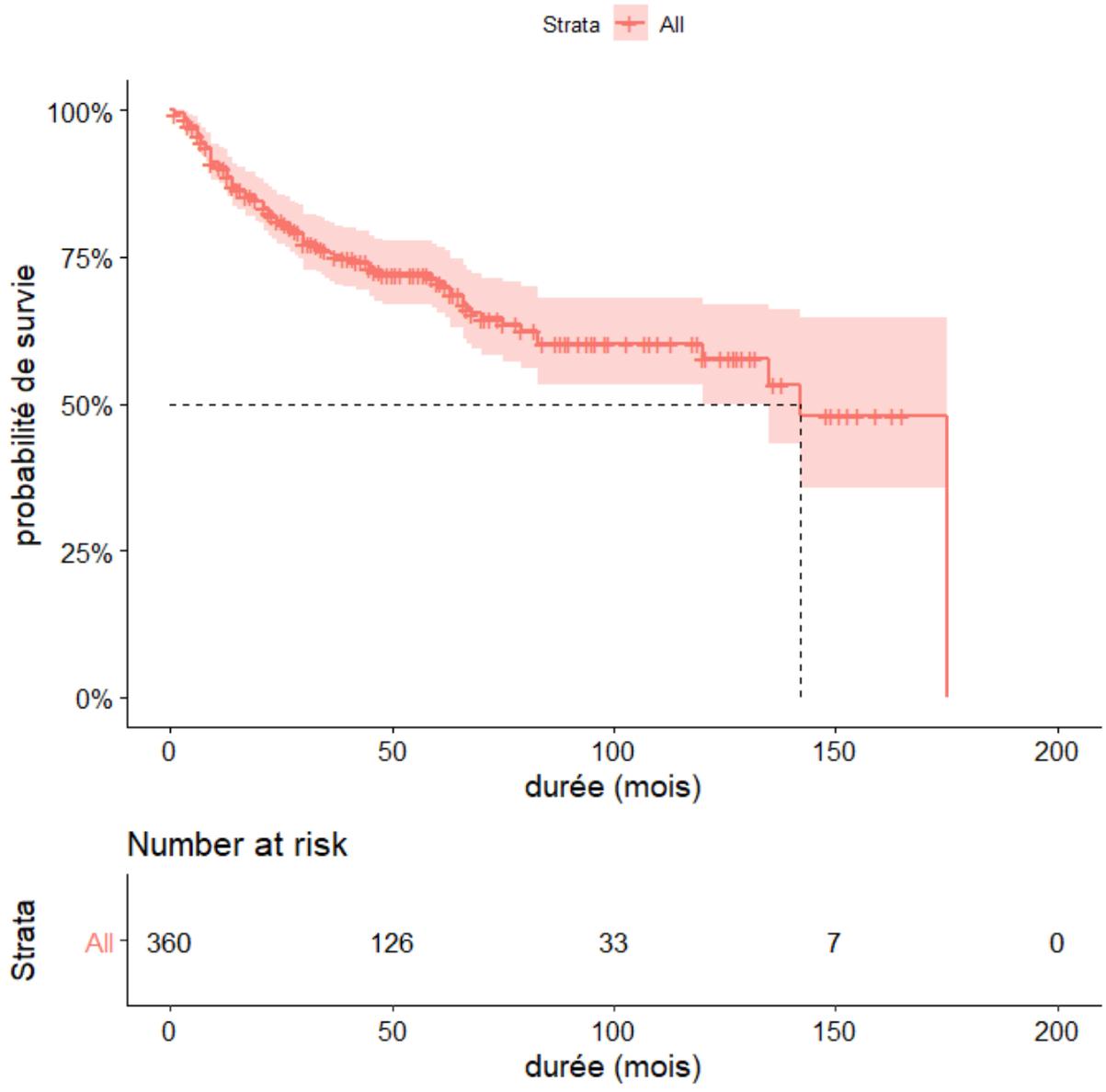


Figure 310 : Courbe de survie Rejet définitif

Variable	Hazard ratio	Ecart type	P value	95% IC
Délais mort-prélèvement (heure)	0.97	0.03	0.40	0.93 -1.03
Age donneur (année)	1.01	0.01	0.24	0.99 -1.02
Sexe donneur				
Homme	1.00			
Femme	1.15	0.21	0.50	0.76- 1.72
Lieu du prélèvement				
Prélèvement multi-organe	1.00			
Morgue	0.76	0.20	0.17	0.51-1.13
Cause du décès				
Traumatique	1.00			
Cardio-vasculaire	1.00	0.25	0.99	0.61-1.63
Cancer	1.24	0.36	0.55	0.60-2.57
Infection	0.00	2543	0.99	0 - >1000
Défaillance d'organe	0.99	0.43	0.98	0.42-2.32
Age receveur (année)	1.00	0.00	0.71	0.99 -1.01
Sexe receveur				
Homme	1.00			
Femme	0.78	0.21	0.24	0.52-1.18
Appariement des sexes				
Femme/Femme	1.00			
Homme/Homme	1.42	0.36	0.32	0.70-2.88
Mixte	1.82	0.34	0.08	0.93-3.57
Indication				
Kératocône	1.00			
décompensation bulleuse	2.94	0.55	0.05	1.00-8.66
kératite infectieuse	4.90	0.54	0.004	1.68-14.28
Dystrophie cornéenne	3.37	0.64	0.06	0.95-11.96
Rejet de greffe	14.87	0.53	<0.001	5.25-42.14
Traumatisme	4.77	0.59	0.008	1.50-15.23
Autres	5.8	0.62	0.005	1.70- 19.82
Antécédent herpès oculaire				
Oui	1.46	0.25	0.12	0.89-2.39
Antécédent de néovaisseaux				
Oui	2.90	0.28	<0.001	1.67-5.04
Antécédent de greffe homolatérale				
Oui	3.00	0.20	<0.001	2.02-4.47
Antécédent d'hypertonie oculaire				
Oui	3.58	0.20	<0.001	2.4-5.32
Statut cristallinien				
Phake	1.00			
Implant de chambre antérieure	1.80	0.23	0.012	1.14-2.84
Implant de chambre postérieure	1.76	0.32	0.081	0.93-3.32
Aphake	2.08	0.33	0.028	1.08-4.00
Taille du greffon (mm)	1.58	0.18	0.012	1.11-2.28
Densité endothéliale (cell/mm ²)	1.00	0.00	0.71	0.99-1.00
Pourcentage de perte endothéliale	1.02	0.03	0.32	0.97-1.09
Durée de conservation (jours)	1.02	0.02	0.28	0.98-1.06
Délais de déturgescence (jours)	0.84	0.13	0.23	0.65-1.11

Tableau 2 : Hazard ratio de l'analyse univariée

Hazard ratio

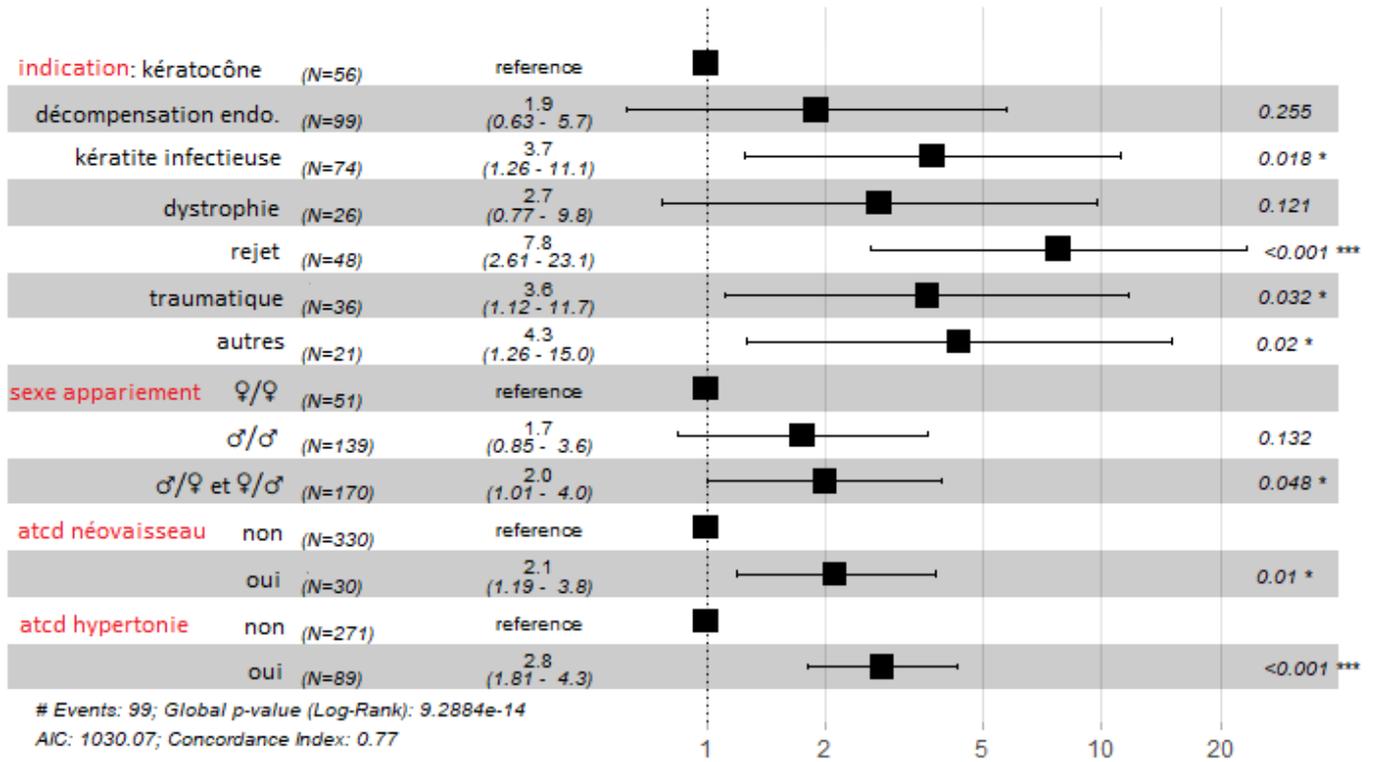


Figure 4 : Hazard ration des analyses multivariées

Bibliographie

1. Agence de la biomédecine . Prélèvement, conservation et greffe de tissu. 2019.
2. Borderie V. Les greffes en ophtalmologie. Elsevier. 2004.
3. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ. 2001;79(3):214-21.
4. Ahmad S, Klawe J, Utine CA, Srikumaran D, Jimenez J, Akpek E. Survival of penetrating keratoplasty: a claims-based longitudinal analysis. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol. 4 sept 2020;
5. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimeed M, Al-Swailem S, Zimmerman MB, King Khaled Eye Specialist Hospital Corneal Transplant Study Group. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. Cornea. mai 2009;28(4):385-94.
6. Cornea Donor Study Investigator Group, Lass JH, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Kollman C, et al. Donor age and corneal endothelial cell loss 5 years after successful corneal transplantation. Specular microscopy ancillary study results. Ophthalmology. avr 2008;115(4):627-632.e8.
7. Verdier DD, Sugar A, Baratz K, Beck R, Dontchev M, Dunn S, et al. Corneal thickness as a predictor of corneal transplant outcome. Cornea. juin 2013;32(6):729-36.
8. 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.
9. Dunn SP, Stark WJ, Stulting RD, 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.
10. Sugar A, Tanner JP, Dontchev M, Tennant B, Schultze RL, Dunn SP, et al. Recipient risk factors for graft failure in the cornea donor study. Ophthalmology. juin 2009;116(6):1023-8.
11. Lass JH, Sugar A, Benetz BA, Beck RW, Dontchev M, Gal RL, et al. Endothelial cell density to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. janv 2010;128(1):63-9.
12. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. JAMA Ophthalmol. févr 2016;134(2):167-73.
13. Terry MA, Aldave AJ, Szczotka-Flynn LB, Liang W, Ayala AR, Maguire MG, et al. Donor, Recipient, and Operative Factors Associated with Graft Success in the Cornea Preservation Time Study. Ophthalmology. 2018;125(11):1700-9.
14. Chaurasia S, Das S, Roy A. A review of long-term corneal preservation techniques: Relevance and renewed interests in the COVID-19 era. Indian J Ophthalmol. juill 2020;68(7):1357-63.
15. Cornea Donor Study Investigator Group, gal RL, Dontchev M, Beck RW, Mannis MJ, Holland EJ, et al. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. Ophthalmology. avr 2008;115(4):620-626.e6.

16. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly T-L, Coster DJ. Risk Factors for Human Corneal Graft Failure Within the Australian Corneal Graft Registry: Transplantation. *déc 2008;86(12):1720-4.*
17. Sit M, Weisbrod DJ, Naor J, Slomovic AR. Corneal graft outcome study. *Cornea. mars 2001;20(2):129-33.*
18. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. HLA matching and cadaver kidney transplant survival in North America: influence of center variation and presensitization. *Transplantation. juin 1977;23(6):490-7.*
19. EEBA Minimum Medical Standards Revision 5 Final.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.eeba.eu/files/pdf/EEBA%20Minimum%20Medical%20Standards%20Revision%205%20Final.pdf>
20. Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How Effective Is Penetrating Corneal Transplantation? Factors Influencing Long-Term Outcome in Multivariate Analysis: Transplantation. *mars 2006;81(6):896-901.*
21. Tan DTH, Janardhanan P, Zhou H, Chan Y-H, Htoon HM, Ang LPK, et al. Penetrating keratoplasty in Asian eyes: the Singapore Corneal Transplant Study. *Ophthalmology. juin 2008;115(6):975-982.e1.*
22. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology. juill 2003;110(7):1396-402.*
23. Stulting RD, Sugar A, Beck R, Belin M, Dontchev M, Feder RS, et al. Effect of Donor and Recipient Factors on Corneal Graft Rejection. *Cornea. oct 2012;31(10):1141-7.*
24. Dunn SP, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, Dontchev M, Blanton CL, et al. Corneal graft rejection 10 years after penetrating keratoplasty in the cornea donor study. *Cornea. oct 2014;33(10):1003-9.*
25. Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal Neovascularization as a Risk Factor for Graft Failure and Rejection after Keratoplasty: An Evidence-Based Meta-analysis. *Ophthalmology. 1 juill 2010;117(7):1300-1305.e7.*
26. Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, Laughrea PA, Dubé I, Chamberland G, et al. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology. nov 1993;100(11):1728-35.*
27. Niederkorn JY. Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv Immunol. 1990;48:191-226.*
28. Svedbergh B. Effects of artificial intraocular pressure elevation on the corneal endothelium in the vervet monkey (*Cercopithecus ethiops*). *Acta Ophthalmol (Copenh). déc 1975;53(6):839-55.*
29. Hopkinson CL, Romano V, Kaye RA, Steger B, Stewart RMK, Tsagkatakaki M, et al. The Influence of Donor and Recipient Gender Incompatibility on Corneal Transplant Rejection and Failure. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2017;17(1):210-7.*
30. Böhringer D, Spierings E, Enczmann J, Böhringer S, Sundmacher R, Goulmy E, et al. Matching of the Minor Histocompatibility Antigen HLA-A1/H-Y May Improve Prognosis in Corneal Transplantation. *Transplantation. oct 2006;82(8):1037-1041.*
31. Al-Ghamdi A, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Primary pediatric keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus. févr 2007;11(1):41-7.*
32. Chan AS, Colby K. Update on pediatric keratoplasty. *Int Ophthalmol Clin. 2008;48(2):25-33.*

33. Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, Rosheim KM, Schaumberg DA, Laibson PR, et al. The indications for and outcome in pediatric keratoplasty. A multicenter study. *Ophthalmology*. août 1995;102(8):1129-38.
34. 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.
35. Völker-Dieben HJ, Kok-van Alphen CC, de Lange P. Corneal grafts for endothelial decompensation: the influence of intraocular lenses on corneal graft survival. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. juin 1984;62(3):432-44.
36. Cowden JW, Copeland RA, Schneider MS. Large diameter therapeutic penetrating keratoplasties. *Refract Corneal Surg*. août 1989;5(4):244-8.
37. Cherry PM, Pashby RC, Tadros ML, Wolf A, Chipman ML, Basu PK, et al. An analysis of corneal transplantation: I-graft clarity. *Ann Ophthalmol*. mars 1979;11(3):461-9.
38. Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, Slomovic AR. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. *Cornea*. juill 2003;22(5):429-34.
39. Anshu A, Lim LS, Htoon HM, Tan DTH. Postoperative risk factors influencing corneal graft survival in the Singapore Corneal Transplant Study. *Am J Ophthalmol*. mars 2011;151(3):442-448.e1.
40. Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. avr 2002;133(4):437-43.
41. Kuchle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Wenkel H, et al. Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. juill 2002;240(7):580-4.
42. Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors Predictive of Corneal Graft Survival. *Ophthalmology*. mars 1992;99(3):403-14.
43. 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.

ARTICLE

Introduction

Keratoplasty is one of the most common grafts. In France, as many as 5,436 surgical procedures were performed in 2019 ⁽¹⁾. Penetrating keratoplasty is still the technique most used in the world, ahead of lamellar grafts, and is estimated to represent 70% of the total⁽²⁾.

Keratoplasty improves vision quality in the event of irreversible corneal opacity⁽³⁾, and offers very good results in the short term, although these do diminish over time due to the fact that grafts often have a limited lifespan⁽⁴⁾.

Graft rejection is still the main cause of failure of this type of surgery, to the extent that nearly a third of all patients will in some way be affected by rejection in due course ⁽⁵⁾.

Numerous risk factors for rejection have been identified, whether related to the donor, the recipient, or the surgical procedure itself ⁽⁶⁻¹¹⁾. Factors concerning the pre-graft period, from corneal removal to graft preparation, are less well understood ⁽¹²⁻¹⁴⁾ Factors such as the age and gender of the donor are the subject of much debate and published conclusions on the matter vary ^(15,16).

In addition, many of the studies performed have used univariate analysis only, and yet there is a strong case for multivariate analysis, given the wide range of factors that need to be examined⁽¹⁷⁾.

Finally, for other organ transplants, the notion of a center effect is very well described ⁽¹⁸⁾, as the results obtained depend heavily both on the composition of the population and regional practices; it would therefore be interesting to be able to evaluate our results in the light of our own specific practices.

This study seeks to analyze the rejection rates and the survival of penetrating keratoplasty for a group of patients from Montpellier Hospital.

Materials and method

Inclusions

We conducted a retrospective observational study with analysis of all keratoplasty performed in the ophthalmology department of the CHRU (Centre Hospitalier Régional Universitaire) of Montpellier between 15/06/2005 and 18/09/2018, a period of just over 13 years.

The exclusion criteria were:

- * A non-optical graft (tectonic and analgesic graft)
- * Lamellar graft: DALK (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty) and DSAEK (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*)
- * Silica gel re-dried cornea
- * Duplicates (we included each patient only once per eye)
- * Medical record missing from the archives

The result is an analysis of 360 penetrating keratoplasties carried out at the CHRU of Montpellier over the period in question (see flow chart).

Analyzed data

We retrieved all data provided by our tissue bank in Montpellier with respect to donors and conservation: age, sex, place of removal, cause of death, time between death and removal, type of removal, shelf life, time lapse between deturgescence and graft, endothelial count.

The criteria for donor selection, as well as the conditions for retrieval, storage and preparation of the grafts were based on those recommended by the European Eye Bank Association ⁽¹⁹⁾.

We then retrieved all the clinical data concerning the recipient: age, sex, type of graft, history of homolateral herpes, history of treated hypertonia (whether through medical treatment with glaucoma eye-drop treatment, laser treatment or surgery), a prior homolateral keratoplasty, corneal neovascularization (superficial or deep), lens status, graft size, patient follow-up period, and notes from all postoperative consultations.

Definition of rejection and graft failure

The main criterion studied was the fact that rejection had occurred. This was defined by the appearance of a rejection line, whether epithelial or endothelial (Khodadoust line), subepithelial infiltrates, or an anterior chamber inflammatory reaction (Tyndall effect, retro corneal precipitates and Descemet folds) with corneal edema in a previously clear graft. Opaque grafts with no clear period in the 2 weeks after grafting were not considered as rejections, but rather as straightforward graft failures.

The other criteria studied were irreversible graft rejection, defined as the persistence of a central corneal edema for 3 months despite treatment, and graft failure, defined as a second keratoplasty, or the persistence of a central corneal edema persisting for more than 3 months, whatever the cause (rejection, corneal endothelial cell failure, other).

Surgical procedure

The keratoplasties were performed under general anesthetic, with a mechanical trepanning of the graft with Hanna's mechanical drill, 0.25 mm larger than the diameter of the corneal knob, followed by a mechanical trepanning of the cornea, then suture by 16 separate stitches of monofilament 10.0.

The postoperative treatment consisted of eye drops combining dexamethasone and neomycin, gradually reduced over a minimum 6-month period, depending on the clinical evolution and estimated risk of rejection. An immunosuppressive treatment of cyclosporine 2% eye drops was administered in parallel, if the surgeon felt that there was a high risk of rejection (indication for graft, history of rejections, etc.) or non-controllable corticosteroid-induced ocular hypertension.

The frequency of patient follow-up visits was decided by the surgeon, with, as a minimum, visits on days 1 and 8, and after 1, 3 and 6 months.

The corneal stitches were progressively removed from the sixth month following the operation, taking into account any induced astigmatism detected during consultations, and a higher level of anti-inflammatory treatment administered for a transitional period.

In the event of rejection, treatment included corticosteroid therapy, administered either topically or systemically, depending on the severity of the rejection: increase in frequency of use of eye drops, subconjunctival injection of dexamethasone for local treatment, corticosteroid therapy administered either orally (1 mg per kg per day), or by intravenous drip using a methylprednisolone bolus over 3 to 5 days.

Statistical analysis

A multivariate Cox model including variables with $p < 0.2$ in univariate analysis (Hazard ratio) was developed, and then adjusted by eliminating those variables not predictive of rejection in multivariate analysis (graft size, previous history of herpes or grafts, lens status) through automatic elimination using corrected Akaike information criterion methodology. All values of $p < 0.05$ were considered significant.

Graft survival curves were produced using a Kaplan-Meier function. For surviving grafts, the duration was calculated as being the number of days between the date of the graft and the date on which the patient was last seen. For rejected or failed grafts, total time was calculated as the days elapsed between the date of the graft and the date on which the said event occurred. No exclusion criteria were applied and each graft was considered as an independent entity. All the statistical analyses were carried out using R version 1.3.1093.

Results

Description of the population

360 penetrating keratoplasties were covered (360 eyes from 316 patients), summarized in Table 1: 59% male, 52.74 mean age at time of grafting (0 to 92 age range), the most frequently performed operations being for pseudophakic and aphakic corneal edema (PACE) (99 cases, 27.5% of the population), infectious keratitis (74 or 20.6%) and keratoconus (55 or 15.3%).

The median post-operation follow-up was 44 months (range 1 to 175 months).

Full details of the composition of the population are given in Table 1.

Survival

Survival curves for rejection, graft failure, and irreversible rejection are given below (graphs 1,2,3).

The percentage of grafts with no rejection is 83% at year 1, falling to 72% at year 3 and 69% at year, with a median at 10 month.

The overall graft survival rate at the end of year 1 is 90%, year 3 75%, and year 5 70%, with a median at 14 month

The irreversible rejection rate is 10% at year 1, 24% at year 3, and 29% at year 5 with a median at 13 month.

Multivariate analysis

The results of the multivariate analysis of our data are reported in Figure 4. Several variables have a significant influence on the likelihood of rejection:

- The indication: taking keratoconus as the reference, we obtain a Hazard ratio of 7.8 (95% CI [2.61-23.1] $p < 0.01$) for graft rejection, 3.6 (95% CI [1.12-11.7] $p = 0.032$) for trauma and 2.7 (95% CI [1.26-11.1] $p = 0.018$) for infectious keratitis.
- Previous history of corneal neovascularization prior to grafting, with an excess risk of 2.1 (95% CI [1.19-3.8] $p = 0.01$).
- History of increased intraocular pressure, with an excess risk of 2.8 (95% CI [1.81-4.3] $p < 0.001$).
- Gender matching between donor and recipient, with a Hazard ratio of 2.0 (95% CI [1.01-4] $p = 0.048$) for mixed grafts (male/female or female/male) compared to female/female grafts. The comparison between the other groups (female/female vs. male/male, male/male vs. mixed) was not significant ($p = 0.132$)

The results of our univariate analysis are given in Table 2.

Discussion

Our study about penetrating keratoplasties performed in Montpellier found results in line with international cohort. Indication for graft, history of neovascularization, history of high intraocular hypertension and gender matching were significant risks factors related to a rejection event.

Survival and rejection

Our study gave rejection and survival results consistent with published findings: graft survival 5 years after penetrating keratoplasty has been reported in several studies with large numbers of patients; 69% in the Singapore Corneal Transplant Study (901 eyes), 86% in the Corneal Donor Study (CDS) (1090 eyes), 90% for first-time graft for Thompson et al. (3992 eyes) ^(6,15,20–22). The largest study carried out is that of the Australian Corneal Graft Registry, totaling 14,622 eyes, giving a survival rate of 87% at year 1, 73% at year 5, 60% at year 10, and 46% at year 15⁽¹⁶⁾.

As for rejection, the CDS showed rejection rates of 12% at year 1, 20% at year 3, 26% at year 5, and 34% at year 10. Beyond 5 years, we have too few patients still being monitored to be able to draw any meaningful conclusions^(23,24).

Risk Factors for Rejection

The first factor influencing rejection in our study was the presence of corneal neo-vessels. This has already been well described: a 2010 meta-analysis ⁽²⁵⁾ found the risk of rejection was multiplied by 2, and graft failure by 1.32, which is consistent with the findings of our study. The pathophysiological explanation is given by Boisjoly et al., who suggest that preoperative neovascularization stimulates the allograft immunological response ^(26,27).

Unfortunately, due to the retrospective nature of our study, the depth of the vessels and the number of quadrants affected could not be analyzed, since they had not been systematically recorded.

The second factor influencing the occurrence of rejection is the history of intraocular hypertension being treated. This was also found by Williams et al., with an excess risk of graft

failure of 1.45, and by Stulting, with an excess risk of rejection ranging from 1.55 to 2.16. This risk is explained by probable peaks of hypertonicity occurring more often in the postoperative period for the patients in question, causing repeated endothelial damage, and therefore an increased risk of endothelial rejection and secondary corneal endothelial cell failure⁽²⁸⁾.

The third factor influencing rejection is the indication of a graft, with significantly higher rates for corneal grafting following infectious keratitis, rejection of a previous graft, or corneal trauma compared to keratoconus, followed by endothelial pseudophakic decompensation. This has been well described in numerous studies, keratoconus being a pathology less subject to rejection, even if keratoplasty is no longer the gold standard today. For example, Williams et al. report a Hazard ratio ranging from 2 to 3.7, for cases other than keratoconus, a level consistent with those of our study.

Finally, the last significant factor is gender matching, with a significantly higher rate in a “mixed” graft compared to a female-to-female graft. These results confirm those of Hopkinson and al⁽²⁹⁾. This is something that has received only limited attention and application in practice. The results can be explained by the involvement of minor H-Y histocompatibility antigens during male/female grafts, which are at the origin of an important allogeneic reaction ⁽³⁰⁾.

Other factors

Donor characteristics such as age, gender, and cause of death did not emerge as factors significantly influencing rejection.

For the recipient, age is usually found to be significant only in pediatric populations, for whom grafts are frequently less successful due to the particular immunological environment involved^(31–33). This had no influence on our study, due to a very small pediatric population (22 patients under 16 years old).

The results of our study did not show any impact caused by the age of the recipient or donor, regardless of the interval analyzed (1, 5, 10 and 20 years). Nor was lens status a significant factor in the multivariate analysis, although in the univariate analysis the risk increased significantly in the event of anterior chamber implant and aphakia – see results already described ⁽³⁴⁾. This can be explained by a probable minimal inflammatory reaction caused by the implant, and by hypertonia and possible anterior chamber vitreous outlet often associated with

aphakia. In addition, ocular hypertension and repeated trauma against the graft endothelium eventually lead to corneal endothelial cell failure⁽³⁵⁾.

Similarly, graft size only gave significant values in our univariate analysis, where each 0.5 mm increase in diameter above 7.5 mm resulted in excess risk of 1.58. This is probably due to a lack of statistical power, two thirds of our grafts being ≤ 7.5 mm. This risk is known and described by other studies^(36,37) and may be explained by a higher concentration of antigenic material in the corneal periphery due to its proximity to limbic vascularization.

The existence of a previous graft was not significant in multivariate analysis, though the indication "graft rejection" was. This is due to a small sample size and an insufficient number of repeat grafts in our population, with some studies showing a 5-year survival rate up to 20% higher in the case of first versus repeat grafts ⁽³⁸⁾.

On the subject of gender, the results of published findings vary greatly: whereas Stulting⁽²³⁾ and Anshu⁽³⁹⁾ show an increased risk in women, Jonas⁽⁴⁰⁾ and Bachmann⁽²⁵⁾ show an increased risk in men, and many others observe no impact whatsoever ^(41,42).

We didn't find any significant results for either the gender of the donor or recipient as such, other than the matching discussed above.

Regarding the different factors involving the tissue bank, whether they concern the retrieval, analysis or conservation of the graft, these do not have a significant influence on the likelihood of rejection. This has already been shown to be the case for both European and American eye banking methods ^(12,42). This can be explained by practices that are now well codified in Europe⁽¹⁹⁾ and in particular in France, allowing only grafts of sufficient quality to be selected for keratoplasty under the best possible conditions.

Avenues for improvement

Several conclusions may be drawn from the results of our study that could help improve our existing practices.

Firstly, regarding tissue bank practices, these are in accordance with the EEBA recommendations, and our results confirm the effectiveness of these recommendations, with no factors related to the retrieval and preservation affecting the risk of rejection.

Secondly, we confirmed the results of Hopkinson⁽²⁹⁾ on the effect of gender matching in donor selection. Currently, in the event of multiple procedures occurring on one operating day, the distribution of grafts is essentially based on endothelial density, the best grafts being reserved for young subjects and endothelial lamellar grafts. It would therefore be interesting, in future, to seek to match grafts according to sex, at least for women (for whom this seems to have an impact), provided that the grafts available permit this, given that most of our donors (65%) are male.

Thirdly, analysis of rhesus and HLA typing with a view to reducing the risk of rejection, although not generally recommended in practice, has proved to be of interest in some cases of penetrating keratoplasty⁽⁴³⁾. We currently only perform this procedure when there is an estimated high risk of rejection, particularly in cases where there is a history of corneal rejection. This remains an expensive practice, and in a context of frequent graft shortages, considerably increases the lapse in time before a compatible donor can be found.

Strengths and Weaknesses of Our Study

The strong point of our study is its relatively long patient follow-up period, averaging 52 months, and the fact that we were able to exploit a set of optical penetrating keratoplasties with few exclusion criteria, performed over a 13-year period, hence providing results that can be applied to our everyday practices, given that they are representative of our local activity. In addition, we had access to the entire database of the tissue bank, which up to this point had received little analysis in publications.

The main weakness of our study is its retrospective nature and monocentric character, which reduces the total number of patients and therefore the statistical power, hence certain results in our multivariate analysis that were not significant.

Conclusion

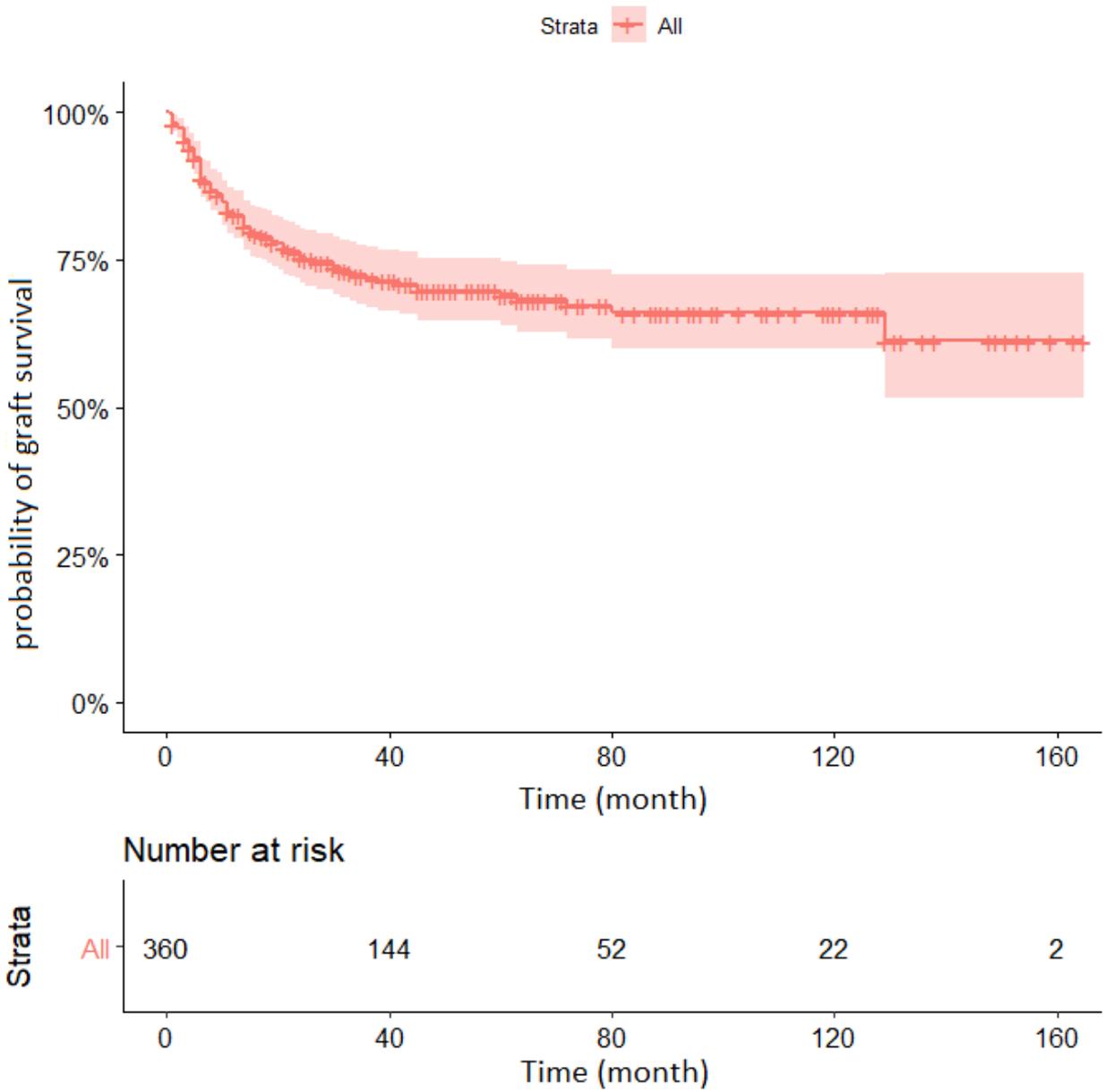
Penetrating keratoplasty continues to be a reliable surgical technique, which retains its place in the management of corneal pathologies, this despite the development of lamellar grafts. It presents very good short-term results for a large proportion of patients, with an inevitable tendency to deteriorate after several years.

Known risk factors for rejection should be identified in advance so that they can be corrected where possible, and if not, so that the treatment and patient follow-up be adapted accordingly.

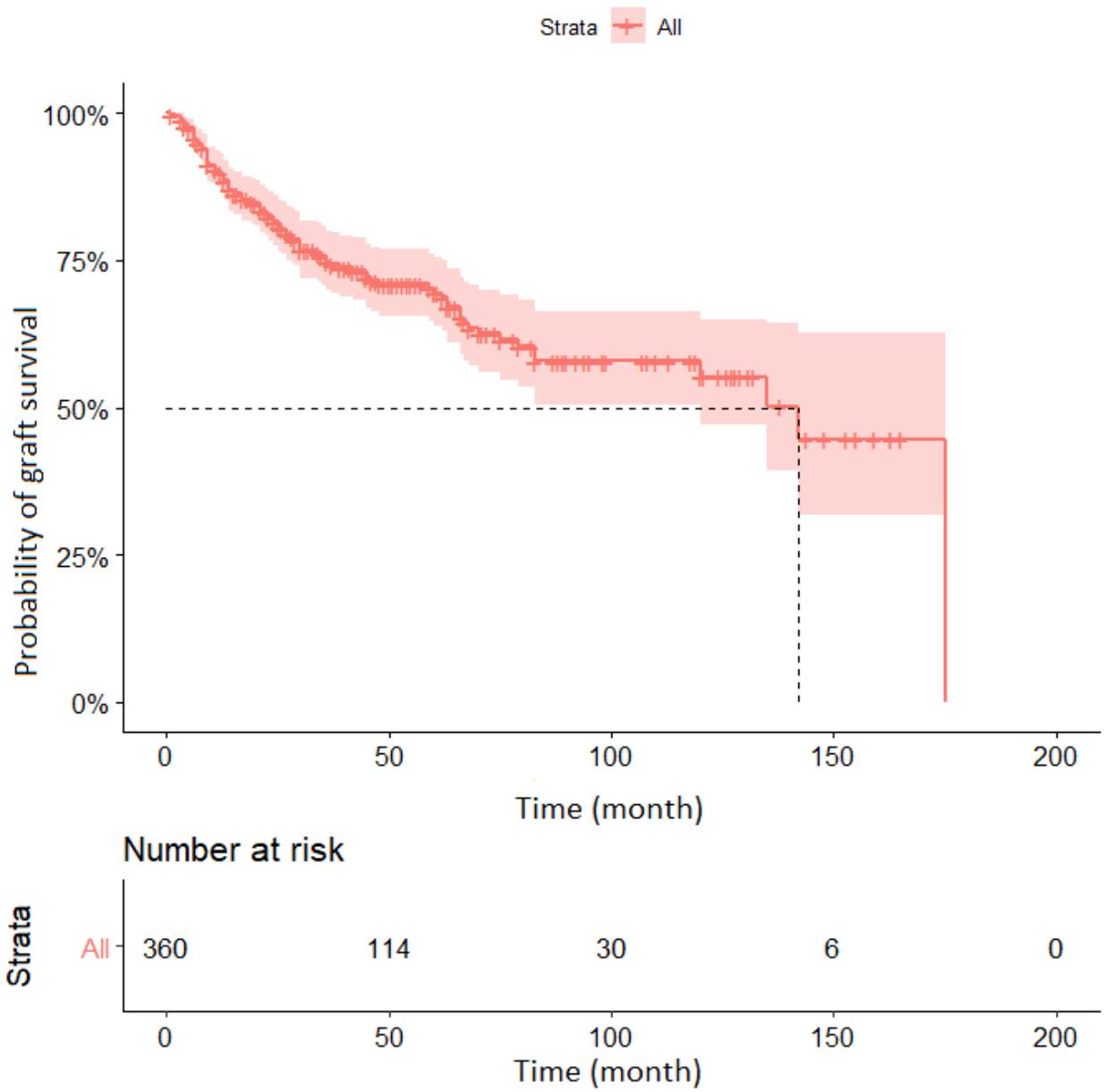
The results of our study lead us to the conclusion that the current practices in our ophthalmology department give results in line with the various international cohorts, with rejection and failure rates no higher than the norm.

Variable	Total	Median	CI 25-75	SD
DONNOR				
Age		57	(45-66)	17
Sex				
	Male	235	(65%)	
	Female	125	(35%)	
Cause of death				
	Traumatic	76	(21%)	
	Cardiac / Circulatory	211	(59%)	
	Malignancy	32	(9%)	
	Infection	12	(3%)	
	Organ Failure	24	(7%)	
Gender matching				
	♂/♂	139	(37%)	
	♂/♀ et ♀/♂	170	(49%)	
	♀/♀	51	(14%)	
Recipient				
Recipient age		57	(37-71)	23
Follow-up (month)		44	(22-73)	38
Sex				
	Male	213	(59%)	
	Female	147	(41%)	
Indication for grafting				
	Keratoconus	56	(16%)	
	Bullous keratopathy	99	(27%)	
	Infectious keratitis	74	(21%)	
	Corneal dystrophy	26	(7%)	
	Previous graft rejection	48	(13%)	
	Traumatic	36	(10%)	
	Other	21	(6%)	
Previous herpetic eye disease		62	(17%)	
History of previous ipsilateral graft		94	(26%)	
Corneal vascularization		30	(8%)	
History of raised IOP		89	(25%)	
Lens status				
	Phakic	178	(50%)	
	Posterior chamber IOL	109	(30%)	
	Anterior chamber IOL	39	(11%)	
	Aphakia	34	(9%)	
Graft diameter			7,5 (7,2-7,75)	0,5
	≤7	91	(25%)	
	7,25-7,5	147	(41%)	
	7,75-8	81	(22%)	
	>8	42	(12%)	
GRAFT				
Place of retrieval				
	Operating room	142	(39%)	
	Death chamber	218	(61%)	
Death to retrieval time (hour)		3,7	(2,7-6)	4,3
Death to graft time (day)		13	(9-17)	5,3
Deturgescence time (day)		2	(2-3)	0,8
Endothelial density (c/mm ²)		2300	(2200-2400)	188

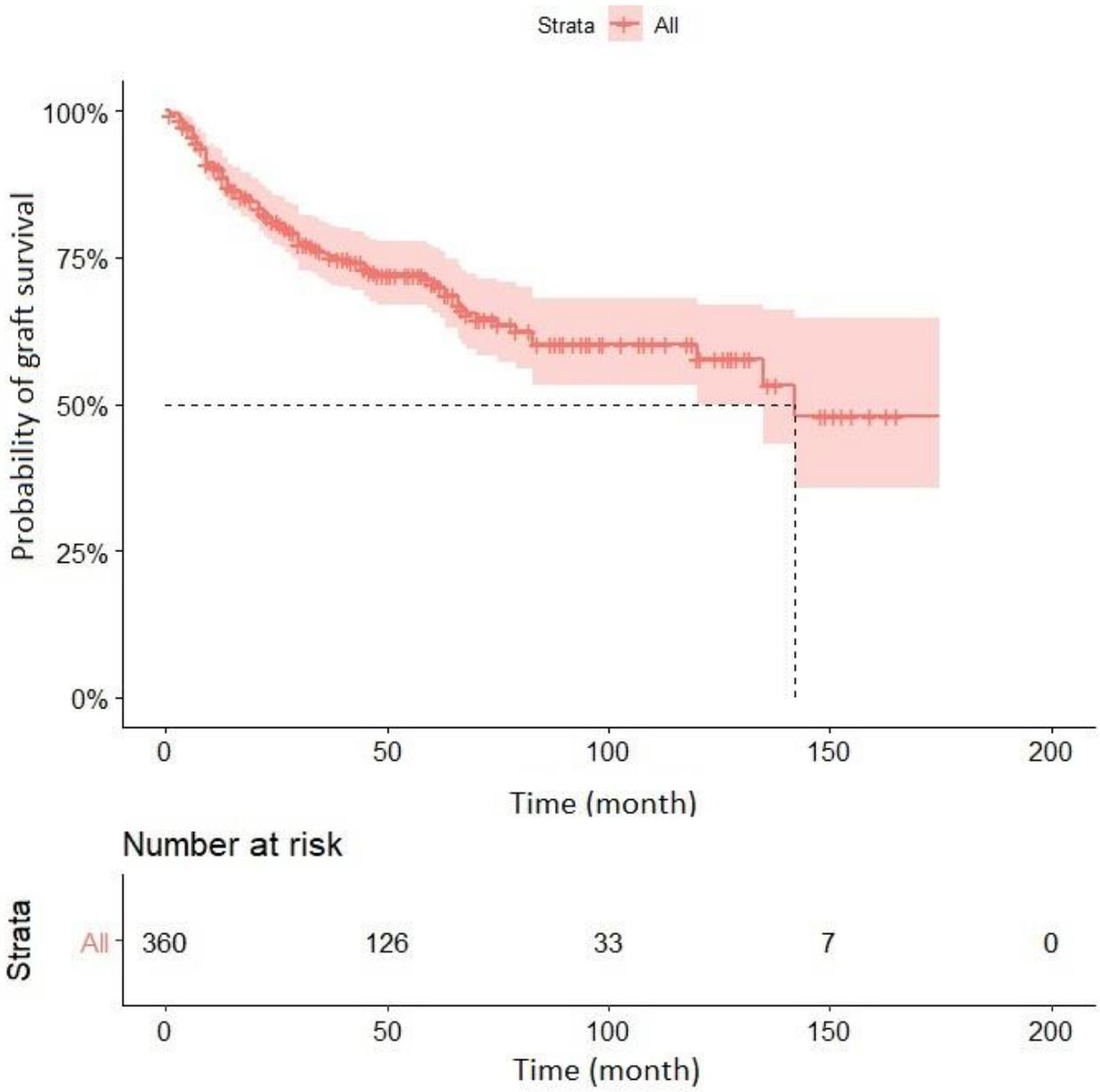
Table 1 : Description of our population



Graph 1 : Survival graph for graft rejection

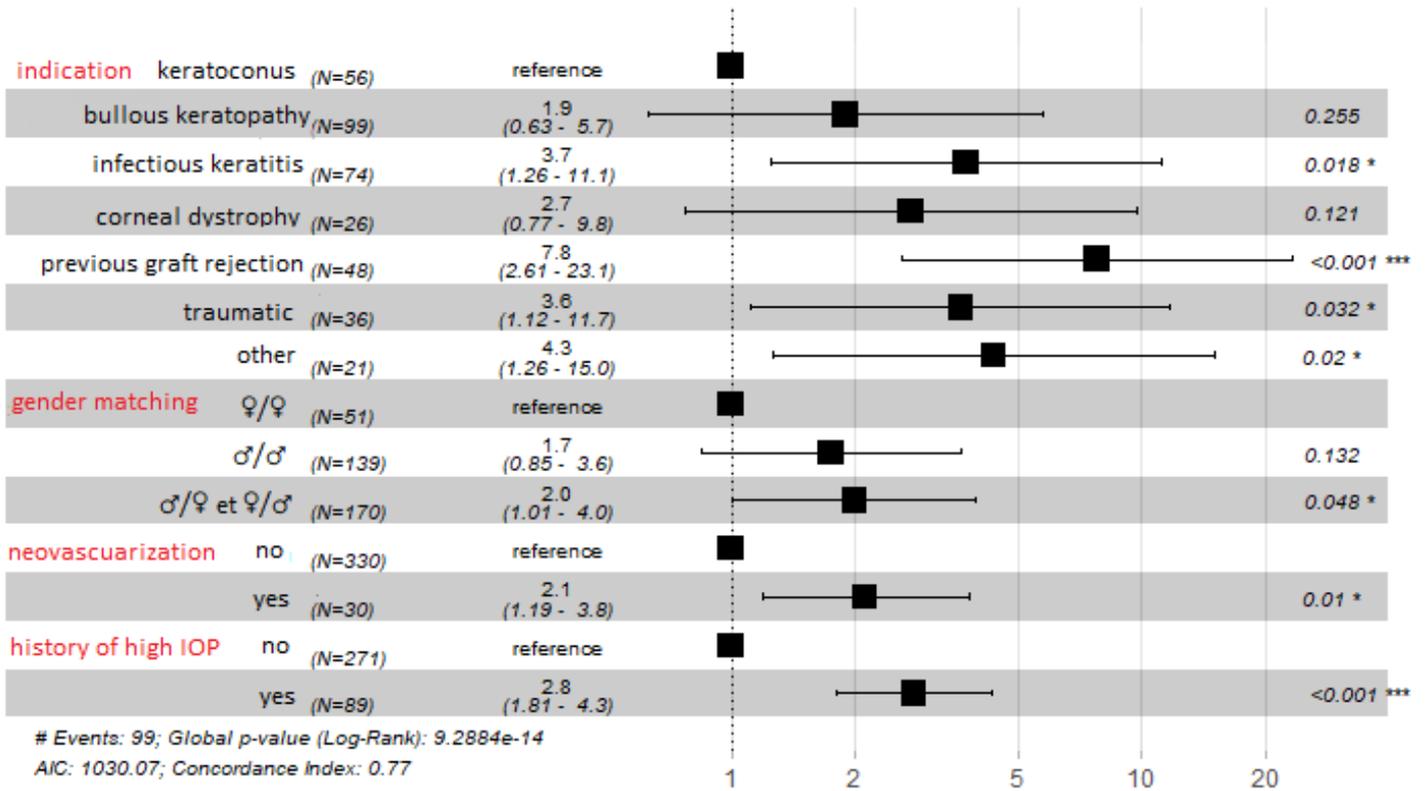


Graph 2 : Survival graph for graft failure



Graph 3 : Survival graph for irremediable rejection

Hazard ratio



Graph 4 : Forest chart for multivariate analysis

Baseline Factor	HR	SD	P value	95% CI
Death to removal time (hour)	0.97	0.03	0.40	0.93 -1.03
Donor age (year)	1.01	0.01	0.24	0.99 -1.02
Donor sex				
Male	1.00			
Female	1.15	0.21	0.50	0.76- 1.72
Place of retrieval				
Operating room	1.00			
Death chamber	0.76	0.20	0.17	0.51-1.13
Cause of donor death				
Traumatic	1.00			
Cardiac/circulatory	1.00	0.25	0.99	0.61-1.63
Malignancy	1.24	0.36	0.55	0.60-2.57
Infection	0.00	2543	0.99	0 - >1000
Organ Failure	0.99	0.43	0.98	0.42-2.32
Recipient age	1.00	0.00	0.71	0.99 -1.01
Recipient sex				
Male	1.00			
Female	0.78	0.21	0.24	0.52-1.18
Gender Matching				
♀/♀	1.00			
♂/♂	1.42	0.36	0.32	0.70-2.88
♂/♀ or ♀/♂	1.82	0.34	0.08	0.93-3.57
Indication for graft				
Keratoconus	1.00			
Bullous Keratopathy	2.94	0.55	0.05	1.00-8.66
Infectious keratitis	4.90	0.54	0.004	1.68-14.28
Corneal dystrophy	3.37	0.64	0.06	0.95-11.96
Previous graft rejection	14.87	0.53	<0.001	5.25-42.14
Traumatic	4.77	0.59	0.008	1.50-15.23
Other	5.8	0.62	0.005	1.70- 19.82
Previous herpetic eye disease				
Yes	1.46	0.25	0.12	0.89-2.39
Corneal vascularization				
Yes	2.90	0.28	<0.001	1.67-5.04
History of previous ipsilateral graft				
Yes	3.00	0.20	<0.001	2.02-4.47
History of raised IOP				
Yes	3.58	0.20	<0.001	2.4-5.32
Lens status				
Phakic	1.00			
Anterior chamber IOL	1.80	0.23	0.012	1.14-2.84
Posterior chamber IOL	1.76	0.32	0.081	0.93-3.32
Aphakia	2.08	0.33	0.028	1.08-4.00
Graft diameter (0,5 mm)	1.58	0.18	0.012	1.11-2.28
Endothelial density (cell/mm ²)	1.00	0.00	0.71	0.99-1.00
Endothelial loss (%)	1.02	0.03	0.32	0.97-1.09
Death to graft time (day)	1.02	0.02	0.28	0.98-1.06
Deturgescence time (day)	0.84	0.13	0.23	0.65-1.11

Table 2 : Univariate analysis

Bibliography

1. Agence de la biomédecine . Prélèvement, conservation et greffe de tissu. 2019.
2. Borderie V. Les greffes en ophtalmologie. Elsevier. 2004.
3. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ. 2001;79(3):214-21.
4. Ahmad S, Klawe J, Utine CA, Srikumaran D, Jimenez J, Akpek E. Survival of penetrating keratoplasty: a claims-based longitudinal analysis. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol. 4 sept 2020;
5. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimed M, Al-Swailem S, Zimmerman MB, King Khaled Eye Specialist Hospital Corneal Transplant Study Group. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. Cornea. mai 2009;28(4):385-94.
6. Cornea Donor Study Investigator Group, Lass JH, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Kollman C, et al. Donor age and corneal endothelial cell loss 5 years after successful corneal transplantation. Specular microscopy ancillary study results. Ophthalmology. avr 2008;115(4):627-632.e8.
7. Verdier DD, Sugar A, Baratz K, Beck R, Dontchev M, Dunn S, et al. Corneal thickness as a predictor of corneal transplant outcome. Cornea. juin 2013;32(6):729-36.
8. 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.
9. Dunn SP, Stark WJ, Stulting RD, 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.
10. Sugar A, Tanner JP, Dontchev M, Tennant B, Schultze RL, Dunn SP, et al. Recipient risk factors for graft failure in the cornea donor study. Ophthalmology. juin 2009;116(6):1023-8.
11. Lass JH, Sugar A, Benetz BA, Beck RW, Dontchev M, Gal RL, et al. Endothelial cell density to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. janv 2010;128(1):63-9.
12. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. JAMA Ophthalmol. févr 2016;134(2):167-73.
13. Terry MA, Aldave AJ, Szczotka-Flynn LB, Liang W, Ayala AR, Maguire MG, et al. Donor, Recipient, and Operative Factors Associated with Graft Success in the Cornea Preservation Time Study. Ophthalmology. 2018;125(11):1700-9.
14. Chaurasia S, Das S, Roy A. A review of long-term corneal preservation techniques: Relevance and renewed interests in the COVID-19 era. Indian J Ophthalmol. juill 2020;68(7):1357-63.

15. Cornea Donor Study Investigator Group, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Mannis MJ, Holland EJ, et al. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology*. avr 2008;115(4):620-626.e6.
16. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly T-L, Coster DJ. Risk Factors for Human Corneal Graft Failure Within the Australian Corneal Graft Registry: Transplantation. *Cornea*. déc 2008;27(12):1720-4.
17. Sit M, Weisbrod DJ, Naor J, Slomovic AR. Corneal graft outcome study. *Cornea*. mars 2001;20(2):129-33.
18. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. HLA matching and cadaver kidney transplant survival in North America: influence of center variation and presensitization. *Transplantation*. juin 1977;23(6):490-7.
19. EEBA Minimum Medical Standards Revision 5 Final.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.eeba.eu/files/pdf/EEBA%20Minimum%20Medical%20Standards%20Revision%205%20Final.pdf>
20. Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How Effective Is Penetrating Corneal Transplantation? Factors Influencing Long-Term Outcome in Multivariate Analysis: Transplantation. *Cornea*. mars 2006;25(3):896-901.
21. Tan DTH, Janardhanan P, Zhou H, Chan Y-H, Htoon HM, Ang LPK, et al. Penetrating keratoplasty in Asian eyes: the Singapore Corneal Transplant Study. *Ophthalmology*. juin 2008;115(6):975-982.e1.
22. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. juill 2003;110(7):1396-402.
23. Stulting RD, Sugar A, Beck R, Belin M, Dontchev M, Feder RS, et al. Effect of Donor and Recipient Factors on Corneal Graft Rejection. *Cornea*. oct 2012;31(10):1141-7.
24. Dunn SP, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, Dontchev M, Blanton CL, et al. Corneal graft rejection 10 years after penetrating keratoplasty in the cornea donor study. *Cornea*. oct 2014;33(10):1003-9.
25. Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal Neovascularization as a Risk Factor for Graft Failure and Rejection after Keratoplasty: An Evidence-Based Meta-analysis. *Ophthalmology*. 1 juill 2010;117(7):1300-1305.e7.
26. Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, Laughrea PA, Dubé I, Chamberland G, et al. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology*. nov 1993;100(11):1728-35.
27. Niederkorn JY. Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv Immunol*. 1990;48:191-226.
28. Svedbergh B. Effects of artificial intraocular pressure elevation on the corneal endothelium in the vervet monkey (*Cercopithecus ethiops*). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. déc 1975;53(6):839-55.

29. Hopkinson CL, Romano V, Kaye RA, Steger B, Stewart RMK, Tsagkatakaki M, et al. The Influence of Donor and Recipient Gender Incompatibility on Corneal Transplant Rejection and Failure. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2017;17(1):210-7.
30. Böhringer D, Spierings E, Enczmann J, Böhringer S, Sundmacher R, Goulmy E, et al. Matching of the Minor Histocompatibility Antigen HLA-A1/H-Y May Improve Prognosis in Corneal Transplantation. *Transplantation.* oct 2006;82(8):1037–1041.
31. Al-Ghamdi A, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Primary pediatric keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* févr 2007;11(1):41-7.
32. Chan AS, Colby K. Update on pediatric keratoplasty. *Int Ophthalmol Clin.* 2008;48(2):25-33.
33. Dana MR, Moyes AL, Gomes JA, Rosheim KM, Schaumberg DA, Laibson PR, et al. The indications for and outcome in pediatric keratoplasty. A multicenter study. *Ophthalmology.* août 1995;102(8):1129-38.
34. 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.
35. Völker-Dieben HJ, Kok-van Alphen CC, de Lange P. Corneal grafts for endothelial decompensation: the influence of intraocular lenses on corneal graft survival. *Acta Ophthalmol (Copenh).* juin 1984;62(3):432-44.
36. Cowden JW, Copeland RA, Schneider MS. Large diameter therapeutic penetrating keratoplasties. *Refract Corneal Surg.* août 1989;5(4):244-8.
37. Cherry PM, Pashby RC, Tadros ML, Wolf A, Chipman ML, Basu PK, et al. An analysis of corneal transplantation: I--graft clarity. *Ann Ophthalmol.* mars 1979;11(3):461-9.
38. Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, Slomovic AR. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. *Cornea.* juill 2003;22(5):429-34.
39. Anshu A, Lim LS, Htoon HM, Tan DTH. Postoperative risk factors influencing corneal graft survival in the Singapore Corneal Transplant Study. *Am J Ophthalmol.* mars 2011;151(3):442-448.e1.
40. Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* avr 2002;133(4):437-43.
41. Kuchle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbacher A, Seitz B, Wenkel H, et al. Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* juill 2002;240(7):580-4.
42. Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors Predictive of Corneal Graft Survival. *Ophthalmology.* mars 1992;99(3):403-14.
43. 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.

PARTIE C

Discussion, perspectives et amélioration de notre
pratique quotidienne

1. Discussion

Nous avons montré dans notre étude, en accord avec la littérature, que la kératoplastie était une pratique fiable avec de bons résultats à courts et moyens termes en termes de survie sans rejet et de survie globale. Nous avons également identifié certains facteurs associés à un plus grand risque de rejet chez certains patients. Nous allons discuter ici de nos résultats en termes de survie ainsi que des différents facteurs influençant le rejet.

1.1 Rejet et survie

Nous avons retrouvé des taux de rejet à 17% à un an, de 28% à trois ans et de 31% à cinq ans. Le taux de rejet définitif, c'est-à-dire d'un rejet avec persistance d'un œdème cornéen central pendant plus de 3 mois, est de 10 % à 1 an, de 24 % à 3 ans, et de 29 % à 5 ans.

La médiane des rejet se situait à 10 mois.

Ces taux sont concordants, bien qu'un peu plus élevés, avec ceux de la principale cohorte ayant étudié le rejet cornéen, la Cornea Donor Study (CDS). Elle retrouve des taux de rejet de 12 % à 1 an, de 20 % à 3 ans, de 26 % à 5 ans et de 34 % à 10 ans^(80,81). La moitié des rejets survenant dans la première année.

Notre taux plus important s'explique principalement par une différence de population, la CDS n'ayant étudié presque qu'exclusivement des décompensations endothéliales du pseudophake et des dystrophies de Fuchs, pathologies moins pourvoyeuses de rejets que d'autres indications comme le rejet d'un précédente greffe ou encore les kératites infectieuses.

Le risque de rejet reste donc plutôt faible à court terme, bien que celui-ci augmente avec le temps. On note également que les taux de rejets et de rejets définitifs sont convergents, et que plus le temps passe, plus un rejet a de risques d'entraîner un échec de greffe : dans la première année, 54% des rejets vont devenir définitifs, contre plus de 70% à 5 ans.

Nous n'avons malheureusement pas assez de patients avec un suivi au-delà de 5 ans pour en tirer des conclusions significatives.

À propos de la survie globale du greffon, nous avons retrouvé des taux à 90% à un an, à 75% à 3 ans et 70% à 5 ans. L'échec survenant en moyenne à 23,7 mois, avec une médiane à 14 mois. Ces taux sont concordants avec ceux de l'Australian Corneal Graft Registry portant sur un échantillon de 14 622 yeux, et qui met en évidence un taux de survie à 87 % à 1 an, 73 % à 5 ans, 60 % à 10 ans et 46 % à 15 ans⁽²⁾.

La cause prédominante d'échec de greffe est donc le rejet : à 1 an ce sont 81% des échecs de greffes qui sont provoqués par un rejet. Ce taux va progressivement diminuer, laissant une place plus importante aux décompensations endothéliales, bien qu'il ne soit pas toujours évident de distinguer les deux en présence d'une œdème cornéen chronique vu des années après une greffe.

1.2 Facteurs associés au donneur

1.2.1 Sexe

Un facteur associé au donneur est revenu significatif dans notre analyse multivariée : l'appariement des sexes entre le donneur et le receveur. Un surrisque de 2 a été retrouvé en cas de greffe « mixte », c'est-à-dire de femme à homme ou d'homme à femme comparé à une greffe de femme à femme. On ne retrouvait pas de surrisque significatif en cas de comparaison avec une greffe homme/homme. La comparaison homme/homme avec femme/femme retrouvait un surrisque de 1.7, mais de façon non significative.

Ces résultats ont jusqu'alors été très peu décrits dans la littérature, évoquée initialement en 2006 par Böhringer⁽⁸²⁾ dans une étude sur un faible échantillon de patients, puis confirmés par Hopkinson et coll.⁽²⁸⁾ qui retrouvaient des données similaires dans leur étude : les greffes de moins bon pronostic étaient celles d'homme à femme, et de meilleur pronostic celles de femme à femme.

Malheureusement en raison d'un échantillon plus faible, nous n'avons pas pu étudier de façon séparée les deux types de greffes mixtes dans notre étude.

La physiopathologie de ce surrisque est expliquée par l'expression, lors de transplantation d'organe d'homme à femme, d'un antigène mineur d'histocompatibilité H-Y qui joue un rôle dans le système HLA⁽⁸³⁾, et dont les gènes d'encodages se trouvent sur le chromosome Y⁽⁸⁴⁾. Ces antigènes sont reconnus par les lymphocytes T CD4+ du receveur et participe notamment à la

réaction greffon vs hôte⁽⁸⁵⁾. La reconnaissance de ces antigènes mineurs se fait via la voie indirecte de reconnaissance allogénique, voie qui a un rôle prépondérant dans les kératoplasties⁽⁸⁶⁾. Ils sont donc à l'origine d'une réaction immunitaire allogénique lors de greffe homme/femme.

Le surrisque homme/homme comparé à une greffe femme/femme, bien que non significatif ne peut lui s'expliquer via cette voie immunologique. Une piste possible est la différence de niveau d'hormones stéroïdiennes sexuelles comme les œstrogènes, la progestérone ou la testostérone qui sont connues pour être à l'origine de différences oculaires entre l'homme et la femme⁽⁸⁷⁾. De nombreux récepteurs stéroïdiens sont présents dans la cornée⁽⁸⁸⁾, et des études chez les bovidés ont montré le rôle de récepteurs androgéniques à la surface épithéliale⁽⁸⁹⁾ dans la division cellulaire⁽⁹⁰⁾ et la cicatrisation de lésion⁽⁹¹⁾.

1.2.2 Âge

L'âge, que ce soit celui du receveur ou du donneur, n'a pas été retrouvé comme facteur de risque de rejet dans notre étude. C'est le cas de la grande majorité des études sur le sujet.

Une étude basée le comptage endothélial par microscopie spéculaire à toutefois montré une perte endothéliale à 10 ans plus importante en cas de greffon de donneur de plus de 65 ans⁽⁹²⁾. Une hypothèse évoquée est le déclin du métabolisme tissulaire à haute énergie (diminution du ratio phosphates à haute énergie / phosphates à basse énergie). Les greffons plus jeunes seraient donc plus à même de supporter le stress engendré par la chirurgie et la conservation⁽⁹³⁾.

Par ailleurs, bien que la densité endothéliale subisse un déclin physiologique avec l'âge⁽⁹⁴⁾, à comptage endothélial équivalent l'âge n'a donc pas montré de différence significative, et les 2 comptages réalisés lors de la préparation du greffon permettent de s'affranchir de cette problématique. L'existence d'une limite supérieure n'est donc pas une question de risque pour le patient mais économique : après un certain âge, les greffons ont peu de chances de passer les contrôles qualités, et le prélèvement et l'analyse de ces greffons non greffés représenterait un coût financier important.

1.2.3 Cause du décès

La cause du décès n'était pas un facteur influençant la survenue d'un rejet dans notre étude. Facteur peu étudié dans la littérature, certaines études ont néanmoins montré une diminution de la densité endothéliale moyenne en cas de cause traumatique du décès ⁽⁹⁵⁾, et plus particulièrement en cas de traumatisme balistique facial ou d'accident de la voie publique avec déclenchement de l'airbag ⁽⁹⁶⁾.

1.3 Facteurs associés aux receveurs

1.3.1 Antécédent de néovaisseaux cornéen

Le facteur de plus significatif de notre étude était la présence pré opératoire de néovaisseaux cornéens, déjà décrits dans la littérature, une méta analyse de 2010 retrouvant un risque de rejet multiplié par 2, et d'échec de greffe par 1,32, ce qui est concordant avec nos résultats. Cette étude montre également l'impact de la surface cornéenne affectée par la néovascularisation, avec un risque croissant avec le nombre de quadrants affectés. Ainsi, le risque de rejet est significatif à partir de 2 quadrants atteints, et de 3 quadrants pour le risque d'échec de greffe.

L'explication physiopathologique est donnée par Boisjoly et Al, qui suggèrent que la néovascularisation pré opératoire stimule la réponse immunologique d'allogreffe ^(97,98).

Malheureusement, en raison du caractère rétrospectif de notre étude, le caractère profond ou superficiel, ainsi que le nombre de quadrants touchés n'ont pas pu être étudiés, car ils n'étaient pas systématiquement rapportés dans les dossiers.

1.3.2 Antécédent d'hypertonie

L'hypertonie intra oculaire pré opératoire traitée était le deuxième facteur influençant le rejet dans notre étude. Ces résultats avaient déjà été retrouvés par de nombreux auteurs, dont Williams ⁽²⁾ et Stulting ⁽⁸⁰⁾ qui retrouvent des surrisque allant de 1.45 à 2.16 en fonction de l'importance de cette hypertonie et du traitement nécessaire à son équilibre : Un traitement collyre simple est en effet moins à risque qu'une chirurgie filtrante ⁽⁹⁹⁾.

L'hypertonie, même traitée, est à l'origine de pics tensionnels plus fréquents, en particulier dans la période post opératoire immédiate, et donc de dommages endothéliaux répétés qui à terme vont entraîner des décompensations endothéliales secondaires ⁽¹⁰⁰⁾.

Les chirurgies filtrantes provoquent elles des insuffisances limbiques liées à l'utilisation d'antimitotiques par voie sous conjonctivale⁽¹⁰¹⁾, mais également des dommages endothéliaux, que ce soit avec le 5-FU⁽¹⁰²⁾ ou la mitomycine C⁽¹⁰³⁾. De plus, les patients ayant un glaucome chronique traité depuis de nombreuses années par collyres hypotonisants ont souvent une surface oculaire fragile et inflammatoire. L'ensemble de ces conséquences fait du glaucome une pathologie à risque plus élevé de décompensation endothéliale chronique et de rejet endothélial.

1.3.3 Indication de la greffe

L'indication de la greffe reste le facteur ayant la plus grande influence sur le risque de rejet et d'échec de greffe. Ainsi, les greffes pour kératocônes sont les moins à risque, suivi par les décompensations endothéliales du pseudophaque. À l'opposé, on retrouve les greffes pour séquelle de kératite infectieuse, pour traumatisme et pour rejet cornéen.

Le surrisque en cas de kératite infectieuse s'explique par plusieurs facteurs : des greffes parfois de plus grandes tailles en raison de taies cornéennes importantes ; la possibilité de récurrence de la pathologie initiale (en particulier pour les kératites mycotiques)⁽¹⁰⁴⁾ à l'origine de rejet et d'opacification de la greffe ; et la persistance d'un état inflammatoire à minima.

Pour les kératites traumatiques, cette catégorie regroupait dans notre étude les plaies cornéennes et les brûlures, qu'elles soient thermiques ou chimiques.

Les plaies cornéennes sont souvent associées à d'autres lésions du globe oculaire, comme l'iris ou le cristallin, à l'origine de remaniement parfois important, et donc d'hypertonie, de néovascularisation cornéenne secondaire, voir la présence d'implant à accroche irienne ou d'aphakie. Les brûlures sont celles qui lèsent le plus le pronostic, car souvent associées à des kératites neurotrophiques et des insuffisances limbiques, rendant le devenir de la kératoplastie incertain en raison de retards de cicatrisation, d'ulcères récidivants et de rejets⁽¹⁰⁵⁾.

La greffe pour rejet d'une précédente kératoplastie était l'indication la plus à risque, avec un Hazard ratio à 7.8. Cela s'explique premièrement par une population différente, ces patients

ayant le plus souvent une pathologie initiale plus à risque de rejet, avec un plus grand risque d'hypertonie induite par la première chirurgie⁽¹⁰⁶⁾. De plus, la production d'anticorps anti HLA par le receveur lors de la première greffe augmente le risque de rejet lors des chirurgies suivantes⁽¹⁰⁷⁾.

1.3.4 Âge

L'âge du receveur n'était pas un facteur influençant le risque de rejet, comme c'est le cas dans les autres études sur le sujet. La seule catégorie d'âge où les résultats sont différents concerne les populations pédiatriques⁽¹⁰⁸⁾. Cela s'explique par un suivi plus difficile, en particulier les plus jeunes où un examen sous anesthésie générale est parfois nécessaire et où les signes fonctionnels sont peu exprimés. De plus, les enfants présentent un plus grand risque d'astigmatisme post opératoire du fait de la croissance du globe oculaire, d'hypertonie post opératoire, et une sensibilité allogénique accrue passée les 6 premiers mois de vie⁽¹⁰⁹⁾.

Cela n'a pas eu un impact significatif dans notre étude, la part d'enfant dans notre population étant faible.

1.3.5 Statut cristallinien

La présence du cristallin au moment de la chirurgie semble être un facteur protecteur contre le rejet et l'échec de greffe dans nos analyses univariées, bien que cela ne soit pas ressorti dans nos analyses multivariées en raison d'un manque de puissance de notre étude.

Le risque est particulièrement important en cas d'implant de chambre antérieure, et d'aphakie. Ces résultats avaient déjà été retrouvés par de multiples études, avec des sursurrisques allant de 1.4 à 4.8^(51,110). Les implants intra oculaires, quelle que soit leur position, sont à l'origine d'une réaction inflammatoire à minima⁽¹¹¹⁾. Ceux placés en chambre antérieure sont également pourvoyeurs d'hypertonie en raison de lésion trabéculaire, et de décompensation endothéliale en raison de traumatismes répétés⁽¹¹²⁾. L'aphakie, elle, entraîne également des hypertopies et éventuellement des issues de vitrée en chambre antérieure⁽¹¹³⁾.

1.3.6 Taille de la greffe

Le diamètre choisi pour la greffe est un compromis entre un astigmatisme plus important en cas de petite greffe⁽¹¹⁴⁾, et ce qui semble être un risque accru de rejet en cas de greffe de grande taille. Notre étude semble confirmer ce risque dans nos analyses univariées, avec une augmentation de l'incidence de rejet tous les 0.5 mm au-delà de 7.5mm. Ce risque semble s'expliquer par la proximité de la greffe avec les vaisseaux limbiques entraînant une plus grande concentration de matériels antigénique à l'origine d'une réaction allogénique plus marquée^(115,116). De plus, les sutures cornéennes limbiques peuvent léser le trabéculum et provoquer l'apparition d'un glaucome secondaire.

Cependant, certaines indications ne permettent pas la réalisation de greffe de petite taille. C'est le cas des séquelles de kératite infectieuse étendues, ou encore des pathologies périphériques comme la dégénérescence marginale pellucide. Des études ont trouvé dans ces indications des résultats très satisfaisants, en partie grâce à l'adaptation du traitement antirejet (dont l'utilisation de ciclosporine) et à un suivi plus rapproché^(117,118).

1.4 Facteurs associés à la banque des tissus

L'ensemble des facteurs étudiés dans cette étude se rapportant aux pratiques de notre banque des tissus locale, du prélèvement jusqu'à la greffe, n'a pas montré d'influence sur la survenue du rejet.

Nous ne montrons pas ainsi de supériorité à récupérer les cornées lors d'un prélèvement multi organes au bloc opératoire par rapport à un prélèvement en chambre mortuaire. Aucun des délais étudiés, que ce soit entre le décès et le prélèvement, entre le prélèvement et la greffe, ou la durée de déturgescence, n'avait pas d'influence. La densité endothéliale initiale ainsi que le pourcentage de perte durant la période de conservation n'influençait pas nos résultats. Bien que moins étudiés dans la littérature, ces résultats sont concordants avec ceux déjà retrouvés en Europe et en Australie^(1,119). Cela démontre des pratiques déjà bien codifiées, régulées au niveau européen par la EEBA (European Eye Bank Association), en Amérique du Nord par la EBAA (Eye Bank Association of America), et en Océanie par la EBAAN (Eye Bank Association of Australia and New Zealand), qui fournissent chaque année des rapports complets sur l'activité de greffe cornéenne ainsi que des conduites à tenir pour les banques locales⁽¹²⁰⁾.

Notre banque des tissus ne sélectionne donc que des greffons de qualité suffisante pour la réalisation de nos kératoplasties et tous les délais utilisés ont déjà été étudiés pour ne pas en altérer les caractéristiques.

2. Pistes d'amélioration

Bien que nos résultats soient satisfaisants en termes d'incidence de rejet cornéen, ce dernier reste la principale source d'échec de greffe à ce jour. Il convient donc d'adapter notre prise en charge en cas d'identification d'un facteur de risque.

2.1 Facteurs de risques réversibles

2.1.1 Appariement des sexes

Comme décrits dans notre étude, l'appariement des sexes entre le donneur et le receveur possède un intérêt chez les femmes. Actuellement, le sexe n'est pas un facteur étudié quand la banque des tissus nous fournit des greffons. Cette dernière livre au bloc opératoire autant de greffons que de procédures prévues dans la journée, et c'est au chirurgien de les répartir, principalement en fonction de la densité endothéliale, les meilleurs greffons étant réservés aux patients jeunes et aux greffes lamellaires endothéliales.

En raison de la difficulté d'approvisionnement en greffon de bonne qualité à certaines périodes de l'année, et d'une prédominance de donneur masculin (65 % des donneurs dans notre série), il paraît difficile au niveau logistique de garantir un appariement systématique des sexes par la banque des tissus. Mais il semble raisonnable d'effectuer les attributions de la journée en fonction du sexe chez les femmes en plus de la densité cellulaire endothéliale.

2.1.2 Néovascularisation cornéenne

En cas de présence pré opératoire de néovascularisation cornéenne peu importante, en particulier devant un ou deux gros vaisseaux profonds, ceux-ci peuvent être thermocoagulés au préalable. Ce geste se réalise au bloc opératoire à l'aide d'une aiguille fine, introduite en intra cornéen au limbe à l'émergence du vaisseau, et contre laquelle on va appliquer la pointe d'un thermo coagulateur. Cette technique donne des résultats significatifs dès 1 semaine et a prouvé

une diminution du risque de rejet cornéen⁽¹²¹⁾. D'autres études décrivent des procédures non chirurgicales via laser argon, mais avec plus de risque de lésions cornéennes, la nécessité de réaliser plusieurs séances, et un résultat moins fiable particulièrement en cas de néovascularisation profonde et étendue⁽¹²²⁾.

Enfin, de nombreuses études ont étudié l'impact de l'utilisation d'anti-VEGF topique, en particulier le Bevacizumab, qui semble avoir de bons résultats pour les néovascularisations étendues où la coagulation est impossible⁽¹²³⁻¹²⁵⁾. Elle peut aussi être utilisée en association avec une coagulation thermique ou laser⁽¹²⁶⁾.

2.1.3 Hypertonie intra oculaire

En cas de glaucome ou d'hypertonie isolée identifiés en pré opératoire, il convient d'équilibrer cette dernière avant la chirurgie, que ce soit via des procédures laser ou par collyres hypotonisants. Bien que les chirurgies filtrantes soient plus à risque de rejet et d'échec de greffes, ces dernières sont à envisager en cas d'équilibre pressionnel impossible à atteindre avec le traitement de première intention.

Ces patients sont à suivre de façon plus rapprochée en post opératoire, afin de pouvoir traiter au plus tôt toute montée pressionnelle. Cette dernière est multifactorielle : secondaire à la corticothérapie, inflammation liée au geste opératoire, goniosynéchies, lésion trabéculaire en cas de greffe large.

Il convient également de prendre en compte l'œdème cornéen, qui de par les modifications biomécaniques cornéennes qu'il entraîne, nous fait sous-estimer la pression intra oculaire.

2.1.4 Diamètre de la greffe

Ce facteur n'est malheureusement pas toujours modulable, et dépend fortement de la pathologie cornéenne initiale. Lorsque cela est possible, il convient de réaliser des kératoplasties d'un diamètre de 7 à 8 mm, intervalle qui offre le meilleur compromis entre réduction de l'astigmatisme et diminution du risque de rejet.

2.2 Facteurs irréversibles

De nombreux facteurs ne sont eux pas modifiable en amont. C'est le cas de l'indication de la greffe, de l'antécédent de rejet, de la taille de la greffe lorsque celle-ci est imposée par la pathologie cornéenne, et du statut cristallinien.

Il est essentiel de pouvoir identifier en amont ces patients dits « à risque » pour trois raisons. Premièrement, prévoir un suivi post opératoire plus rapproché, particulièrement la première année où surviennent la majorité des rejets (on retrouvait une médiane à 10 mois dans notre étude).

Deuxièmement le traitement immunosuppresseur post opératoire est à adapter au niveau de risque. Si la ciclosporine collyre à 2% est déjà bien connue et utilisée en pratique courante chez ces patients^(54,127), d'autres immunosuppresseurs topiques ont été étudiés comme le tacrolimus 0.1%⁽¹²⁸⁾, voir des traitements par voie générale (ciclosporine, Cellcept), mais avec des effets secondaires plus importants^(55,56). Certaines pistes de recherche prometteuse s'orientent vers le développement des thérapies cellulaire et moléculaire adaptées au patient afin d'obtenir une tolérance immunitaire même chez ces patients à haut risque⁽¹³¹⁾.

Enfin, en particulier en cas d'antécédent de rejets multiples avec réponse allo immunitaire précédente, la réalisation d'un typage HLA de classe I et II a démontré un bénéfice pour ces patients⁽¹³²⁾. Cette pratique n'est pas réalisée en routine, car elle n'est pas nécessaire à la grande majorité de nos patients, et reste très couteuse et chronophage. Elle rallonge également les délais d'obtention d'un greffon, à fortiori en période de pénurie.

Une étude estime le coût d'un typage du donneur et du receveur à environ 1200 euros, pour une prolongation moyenne de la durée de vie sans rejet de 1000 jours⁽¹³³⁾. Ce coût paraît acceptable, en particulier en prenant en compte le l'impact financier d'une regreffe, l'intérêt pour le patient lui-même, et le manque de greffon en France.

3. Forces et faiblesses

La force de notre étude était son caractère représentatif de notre activité locale : nous avons appliqué peu de critères d'exclusions et inclus l'ensemble de nos kératoplasties transfixiantes optiques sur une période de 13 ans. Ainsi, les résultats obtenus sont applicables en pratique

courante. De plus, notre suivi médian était relativement long, nous permettant d'obtenir des résultats fiables concernant la survie sur les 5 années post greffe.

La principale faiblesse de notre étude était son caractère rétrospectif et monocentrique, limitant la puissance statistique et la possibilité d'appliquer nos résultats dans d'autres centres.

De plus, nous nous sommes concentré sur les kératoplasties transfixiantes, sans analyse des greffes lamellaires, qui prennent une part de plus en plus importante, en particulier pour la prise en charge du kératocône et des décompensation endothéliales, soit 43% de nos indications.

Il conviendrait de confirmer ces résultats, en particulier celui concernant l'appariement des sexes, en réalisant une étude de cohorte prospective, et en étudiant l'ensembles des kératoplasties, lamellaires comprises.

4. Conclusion

La kératoplastie transfixiante est donc une technique chirurgicale fiable présentant de très bons résultats à court et moyen terme dans une grande variété de pathologies cornéennes. Elle garde une place importante malgré le développement d'autres techniques chirurgicales.

Les résultats au long terme se dégradent, principalement en raison d'épisodes de rejet.

Il est essentiel d'identifier les facteurs de risques connus de rejet afin de catégoriser les patients à plus haut risque, pour corriger ceux qui peuvent l'être en pré opératoire, ou d'adapter le traitement et le suivi post opératoire le cas échéant.

Nous tenons à insister sur l'appariement des sexes entre le receveur et le donneur chez les femmes, qui est une notion relativement nouvelle, d'application relativement simple et jusqu'alors non réalisée en pratique courante dans notre service

Les pratiques du service d'ophtalmologie ainsi que de banque des tissus du CHRU de Montpellier semblent donc être en adéquation avec les résultats de la littérature.

Bibliographie

1. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol.* févr 2016;134(2):167-73.
2. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly T-L, Coster DJ. Risk Factors for Human Corneal Graft Failure Within the Australian Corneal Graft Registry: Transplantation. *déc 2008;86(12):1720-4.*
3. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research Group, Sugar A, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, Dontchev M, et al. Factors associated with corneal graft survival in the cornea donor study. *JAMA Ophthalmol.* mars 2015;133(3):246-54.
4. Agence de la biomédecine . Prélèvement, conservation et greffe de tissu. 2019.
5. Chiambaretta F, Pilon F, Rigal D, Gerard M. In: *Cornée : méthodes d'examen et sémiologie.* (Encyclopédie médico-chirurgicale).
6. Le Grand Y. *Optique physiologique.* Paris: Edition de la revue d'optique; 1956.
7. Saraux H, Lemasson C, Offret H. *Anatomie et histologie de l'œil.* Paris: Masson; 1985. (G).
8. Rigal D. *L'épithélium cornéen.* Masson. Paris; 1993.
9. Bec null, Calmettes null, Deodati null, Planel null. [Histological and histochemical study of anterior corneal epithelium and its basal membranes]. *Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol.* août 1956;16(5):481-506.
10. Aitken D, Friend J, Thoft RA, Lee WR. An ultrastructural study of rabbit ocular surface transdifferentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* févr 1988;29(2):224-31.
11. Heatcote J. *Collagen and its disorders.* Klintworth GK. New York; 1994. (Pathology of ocular disease. A dynamic approach).
12. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Collagens in ocular tissues. *Br J Ophthalmol.* août 1993;77(8):515-24.
13. Klyce St D, Beverman R. Structure and function of the cornea. *The cornea.* 1988;3-54.
14. Merlyn M, Rodrigues GO, Waring III, Hackett J, Donohoo P. Fundamentals, diagnosis, and management. In: *Cornea.* Mannis:Krachmer; 1980. p. 153.
15. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* août 2007;33(8):1371-5.
16. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the human eye : an atlas and textbook.* Saunders. Philadelphia; 1971.
17. Hirsch M. [Fine structure and functions of the corneal endothelium (author's transl)]. *J Fr Ophtalmol.* janv 1978;1(1):61-71.
18. Saraux H. *Physiologie oculaire.* 1983.
19. Corbé C. *Optique clinique et exploration fonctionnelle de la vision après chirurgie réfractive.* Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Masson; 2001.

20. Kùchle M, Nguyen NX, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GO. Blood-aqueous barrier after mechanical or nonmechanical excimer laser trephination in penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* févr 1998;125(2):177-81.
21. Völker-Dieben HJ, Kok-van Alphen CC, Lansbergen Q, Persijn GG. Different influences on corneal graft survival in 539 transplants. *Acta Ophthalmol (Copenh).* avr 1982;60(2):190-202.
22. Wiffen SJ, Maguire LJ, Bourne WM. Keratometric results of penetrating keratoplasty with the Hessburg-Barron and Hanna trephine systems using a standard double-running suture technique. *Cornea.* mai 1997;16(3):306-13.
23. Nguyen NX, Seitz B, Martus P, Langenbucher A, Cursiefen C. Long-term topical steroid treatment improves graft survival following normal-risk penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* août 2007;144(2):318-9.
24. Price FW, Price DA, Ngakeng V, Price MO. Survey of steroid usage patterns during and after low-risk penetrating keratoplasty. *Cornea.* sept 2009;28(8):865-70.
25. Borderie VM, Touzeau O, Bourcier T, Allouch C, Laroche L. Graft reepithelialization after penetrating keratoplasty using organ-cultured donor tissue. *Ophthalmology.* déc 2006;113(12):2181-6.
26. Borderie VM, 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.
27. Price FW, Whitson WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* juin 1993;111(6):799-805.
28. Borderie VM, Werthel A-L, Touzeau O, Allouch C, Boutboul S, Laroche L. Comparison of techniques used for removing the recipient stroma in anterior lamellar keratoplasty. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* janv 2008;126(1):31-7.
29. Brightbill F. *Corneal Surgery - Theory, technique and tissue.* Elsevier. 2008.
30. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimeed M, Al-Swailem S, Zimmerman MB, King Khaled Eye Specialist Hospital Corneal Transplant Study Group. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. *Cornea.* mai 2009;28(4):385-94.
31. Khodadoust A. The allograft rejection reaction: the leading cause of late graft failure of clinical corneal grafts. In: *Corneal graft failure.* Elsevier. Amsterdam; 1973. p. 151-64.
32. Sugar A, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, Dontchev M, Croasdale CR, et al. Factors Predictive of Corneal Graft Survival in the Cornea Donor Study. *JAMA Ophthalmol.* 1 mars 2015;133(3):246-54.
33. Alldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* avr 1981;99(4):599-604.
34. Shapiro M. Rejection: clinical forms, diagnosis, and treatment. In: *Corneal surgery Theory, technique, and tissue.* CV Mosby. St-Louis; 1993. p. 254-60.
35. Fw P, We W, S J, Js G. Risk factors for corneal graft failure [Internet]. Vol. 12, *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995).* *J Refract Surg;* 1996 [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8963803/>

36. Völker-Dieben HJ, D'Amaro J, Kok-van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for corneal allograft survival. *Aust N Z J Ophthalmol.* févr 1987;15(1):11-8.
37. Kamp MT, Fink NE, Enger C, Maguire MG, Stark WJ, Stulting RD. Patient-reported symptoms associated with graft reactions in high-risk patients in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Cornea.* janv 1995;14(1):43-8.
38. Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* avr 2002;133(4):437-43.
39. Hill J. The mechanism and management of corneal graft rejection. Kluger Publications. Amsterdam; 1996.
40. Hopkinson CL, Romano V, Kaye RA, Steger B, Stewart RMK, Tsagkatakis M, et al. The Influence of Donor and Recipient Gender Incompatibility on Corneal Transplant Rejection and Failure. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2017;17(1):210-7.
41. Naacke HG, Borderie VM, Bourcier T, Touzeau O, Moldovan M, Laroche L. Outcome of Corneal transplantation rejection. *Cornea.* mai 2001;20(4):350-3.
42. Hill JC. Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short- versus long-term therapy. *Ophthalmology.* janv 1994;101(1):128-33.
43. Tandon R, Verma K, Chawla B, Sharma N, Titiyal JS, Kalaivani M, et al. Intravenous dexamethasone vs methylprednisolone pulse therapy in the treatment of acute endothelial graft rejection. *Eye Lond Engl.* mars 2009;23(3):635-9.
44. 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 Lond Engl.* mars 2009;23(3):708-14.
45. Ayyala RS, Pieroth L, Vinals AF, Goldstein MH, Schuman JS, Netland PA, et al. Comparison of mitomycin C trabeculectomy, glaucoma drainage device implantation, and laser neodymium:YAG cyclophotocoagulation in the management of intractable glaucoma after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* août 1998;105(8):1550-6.
46. Borderie VM, Laroche L. Microbiologic study of organ-cultured donor corneas. *Transplantation.* 15 juill 1998;66(1):120-3.
47. Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Kuchle M, Naumann GO. Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* juin 1999;106(6):1156-64; discussion 1165.
48. Szentmáry N, Langenbucher A, Naumann GOH, Seitz B. Intra-individual variability of penetrating keratoplasty outcome after excimer laser versus motorized corneal trephination. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. oct 2006;22(8):804-10.
49. Cornea Donor Study Investigator Group, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Mannis MJ, Holland EJ, et al. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology.* avr 2008;115(4):620-626.e6.
50. Cornea Donor Study Investigator Group, Lass JH, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Kollman C, et al. Donor age and corneal endothelial cell loss 5 years after successful corneal transplantation. Specular microscopy ancillary study results. *Ophthalmology.* avr 2008;115(4):627-632.e8.

51. Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. How Effective Is Penetrating Corneal Transplantation? Factors Influencing Long-Term Outcome in Multivariate Analysis: Transplantation. mars 2006;81(6):896-901.
52. Tan DTH, Janardhanan P, Zhou H, Chan Y-H, Htoon HM, Ang LPK, et al. Penetrating keratoplasty in Asian eyes: the Singapore Corneal Transplant Study. Ophthalmology. juin 2008;115(6):975-982.e1.
53. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. Ophthalmology. juill 2003;110(7):1396-402.
54. Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long-term effects of topical cyclosporine A treatment after penetrating keratoplasty. Jpn J Ophthalmol. juin 2000;44(3):302-5.
55. Borderie VM, Boëlle P-Y, Touzeau O, Allouch C, Boutboul S, Laroche L. Predicted long-term outcome of corneal transplantation. Ophthalmology. déc 2009;116(12):2354-60.
56. Borderie VM, Touzeau O, Allouch C, Scheer S, Carvajal-Gonzalez S, Laroche L. The results of successful penetrating keratoplasty using donor organ-cultured corneal tissue. Transplantation. 15 juin 1999;67(11):1433-8.
57. Delbosc B, Borderie V. [Methods of preservation of the human corneas]. J Fr Ophtalmol. 1997;20(3):221-40.
58. Gain P, Thuret G, Chiquet C, Rizzi P, Pugniet JL, Acquart S, et al. Cornea procurement from very old donors: post organ culture cornea outcome and recipient graft outcome. Br J Ophthalmol. avr 2002;86(4):404-11.
59. Filatov V. Transplantation of the cornea from preserved cadaver's eyes. Lancet. 1937;
60. Albert D, Edwards D. The history of ophthalmology. 1996.
61. Hirschberg T. History of ophthalmology. Vol. 11. 1991.
62. Albon J, Tullo AB, Aktar S, Boulton ME. Apoptosis in the endothelium of human corneas for transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci. sept 2000;41(10):2887-93.
63. Gain P, Thuret G, Chiquet C, Dumollard JM, Mosnier JF, Burillon C, et al. Value of two mortality assessment techniques for organ cultured corneal endothelium: trypan blue versus TUNEL technique. Br J Ophthalmol. mars 2002;86(3):306-10.
64. Thuret G, Manissolle C, Campos-Guyotat L, Guyotat D, Gain P. Animal compound-free medium and poloxamer for human corneal organ culture and deswelling. Invest Ophthalmol Vis Sci. mars 2005;46(3):816-22.
65. Zhao M, Thuret G, Piselli S, Pipparelli A, Acquart S, Peoc'h M, et al. Use of poloxamers for deswelling of organ-cultured corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci. févr 2008;49(2):550-9.
66. Borderie VM, Baudrimont M, Lopez M, Carvajal S, Laroche L. Evaluation of the deswelling period in dextran-containing medium after corneal organ culture. Cornea. mars 1997;16(2):215-23.
67. Thuret G, Chiquet C, Bernal F, Acquart S, Romanet J-P, Mouillon M, et al. Prospective, randomized clinical and endothelial evaluation of 2 storage times for cornea donor tissue in organ culture at 31 degrees C. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. avr 2003;121(4):442-50.
68. Thuret G, Carricajo A, Chiquet C, Vautrin AC, Celle N, Boureille M, et al. Sensitivity and rapidity of blood culture bottles in the detection of cornea organ culture media contamination by bacteria and fungi. Br J Ophthalmol. déc 2002;86(12):1422-7.

69. Thuret G, Carricajo A, Vautrin AC, Raberin H, Acquart S, Garraud O, et al. Efficiency of blood culture bottles for the fungal sterility testing of corneal organ culture media. *Br J Ophthalmol*. mai 2005;89(5):586-90.
70. Zanetti E, Bruni A, Mucignat G, Camposampiero D, Frigo AC, Ponzin D. Bacterial contamination of human organ-cultured corneas. *Cornea*. juill 2005;24(5):603-7.
71. Piquot X, Delbosc B, Herve P, Montard M, Royer J. [Preservation of human corneas in organ culture: results of a feasibility clinical protocol]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. avr 1990;90(4):429-32.
72. Delbosc B, Hervé P, Carbillet JP, Montard M. [Proposal for a medium for short-term preservation of human cornea]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. févr 1983;83(2):217-9.
73. Utheim TP, Raeder S, Utheim ØA, de la Paz M, Roald B, Lyberg T. Sterility control and long-term eye-bank storage of cultured human limbal epithelial cells for transplantation. *Br J Ophthalmol*. juill 2009;93(7):980-3.
74. Gain P, Thuret G, Chiquet C, Vautrin AC, Carricajo A, Acquart S, et al. Use of a pair of blood culture bottles for sterility testing of corneal organ culture media. *Br J Ophthalmol*. oct 2001;85(10):1158-62.
75. Hermel M, Salla S, Hamsley N, Steinfeld A, Walter P. Detection of contamination during organ culture of the human cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. janv 2010;248(1):117-26.
76. Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:57-65; discussion 65-66.
77. Pels L. Organ culture: the method of choice for preservation of human donor corneas. *Br J Ophthalmol*. juill 1997;81(7):523-5.
78. Acquart S, Campolmi N, He Z, Pataia G, Jullienne R, Garraud O, et al. Non-invasive measurement of transparency, arcus senilis, and scleral rim diameter of corneas during eye banking. *Cell Tissue Bank*. sept 2014;15(3):471-82.
79. Parekh M, Ferrari S, Ruzza A, Pugliese M, Ponzin D, Salvalaio G. A portable device for measuring donor corneal transparency in eye banks. *Cell Tissue Bank*. mars 2014;15(1):7-13.
80. Stulting RD, Sugar A, Beck R, Belin M, Dontchev M, Feder RS, et al. Effect of Donor and Recipient Factors on Corneal Graft Rejection. *Cornea*. oct 2012;31(10):1141-7.
81. Dunn SP, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, Dontchev M, Blanton CL, et al. Corneal graft rejection 10 years after penetrating keratoplasty in the cornea donor study. *Cornea*. oct 2014;33(10):1003-9.
82. Böhringer D, Spierings E, Enczmann J, Böhringer S, Sundmacher R, Goulmy E, et al. Matching of the Minor Histocompatibility Antigen HLA-A1/H-Y May Improve Prognosis in Corneal Transplantation. *Transplantation*. oct 2006;82(8):1037-1041.
83. Goulmy E, Termijtelen A, Bradley BA, Van Rood JJ. Y-antigen killing by T cells of women is restricted by HLA. *Nature*. avr 1977;266(5602):544-5.
84. Miklos DB, Kim HT, Zorn E, Hochberg EP, Guo L, Mattes-Ritz A, et al. Antibody response to DBY minor histocompatibility antigen is induced after allogeneic stem cell transplantation and in healthy female donors. *Blood*. 1 janv 2004;103(1):353-9.
85. Scott DM, Ehrmann IE, Ellis PS, Bishop CE, Agulnik AI, Simpson E, et al. Identification of a mouse male-specific transplantation antigen, H-Y. *Nature*. août 1995;376(6542):695-8.

86. Boisg rault F, Liu Y, Anosova N, Dana R, Benichou G. Differential roles of direct and indirect allorecognition pathways in the rejection of skin and corneal transplants. *Transplantation*. 15 janv 2009;87(1):16-23.
87. Handa RJ, McGivern RF. Steroid hormones, receptors, and perceptual and cognitive sex differences in the visual system. *Curr Eye Res*. f vr 2015;40(2):110-27.
88. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand*. avr 2000;78(2):146-53.
89. Ploc I, St rka L. Testosterone binding in the cytosol of bovine corneal epithelium. *Exp Eye Res*. janv 1979;28(1):111-9.
90. Tsai TH, Scheving LE, Scheving LA, Pauly JE. Sex differences in circadian rhythms of several variables in lymphoreticular organs, liver, kidney, and corneal epithelium in adult CD2F1 mice. *Anat Rec*. mars 1985;211(3):263-70.
91. Hiwatari S. [PROTEIN ANABOLIC STEROIDS IN OPHTHALMOLOGY]. *Ber Uber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*. 1964;65:424-6.
92. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research Group, Lass JH, Benetz BA, Gal RL, Kollman C, Raghinaru D, et al. Donor age and factors related to endothelial cell loss 10 years after penetrating keratoplasty: Specular Microscopy Ancillary Study. *Ophthalmology*. d c 2013;120(12):2428-35.
93. Lass JH, Greiner JV, Merchant TE, Glonek T. The effects of age on phosphatic metabolites of the human cornea. *Cornea*. janv 1995;14(1):89-94.
94. Beebe DC. Maintaining transparency: a review of the developmental physiology and pathophysiology of two avascular tissues. *Semin Cell Dev Biol*. avr 2008;19(2):125-33.
95. Sampaio TL, Rodrigues IP, Cresta MBL, Queiroz AC de O, Victer TN da F, Pontes DFS, et al. Factors influencing endothelial cell density of corneas for transplantation. *Cell Tissue Bank*. 9 nov 2020;
96. Palioura S, Vingopoulos F, Likht N, Piedra CM, Fout-Caraza E, Dubovy SR, et al. Endothelial Cell Loss in Corneal Grafts From Donors Who Sustained Gunshot Wound to the Head or Airbag Deployment in a Motor Vehicle Accident. *Cornea*. 21 oct 2020;
97. Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, Laughrea PA, Dubé I, Chamberland G, et al. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology*. nov 1993;100(11):1728-35.
98. Niederkorn JY. Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv Immunol*. 1990;48:191-226.
99. Hau S, Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. mars 2009;20(2):131-6.
100. Svedbergh B. Effects of artificial intraocular pressure elevation on the corneal endothelium in the vervet monkey (*Cercopithecus ethiops*). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. d c 1975;53(6):839-55.
101. Sauder G, Jonas JB. Limbal stem cell deficiency after subconjunctival mitomycin C injection for trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. juin 2006;141(6):1129-30.
102. Fluorouracil Filtering Surgery Study one-year follow-up. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*. 15 d c 1989;108(6):625-35.

103. Pastor SA, Williams R, Hetherington J, Hoskins HD, Goodman D. Corneal endothelial cell loss following trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma*. 1993;2(2):112-3.
104. Thomas PA, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2013;19(3):210-20.
105. Bizrah M, Yusuf A, Ahmad S. An update on chemical eye burns. *Eye Lond Engl*. 2019;33(9):1362-77.
106. Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, Slomovic AR. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. *Cornea*. juill 2003;22(5):429-34.
107. Boisjoly HM, Bernard PM, Dubé I, Laughrea PA, Bazin R, Bernier J. Effect of factors unrelated to tissue matching on corneal transplant endothelial rejection. *Am J Ophthalmol*. 15 juin 1989;107(6):647-54.
108. Sharma A, Sharma R. Pediatric Corneal Transplant Surgery: Challenges for Successful Outcome. *Nepal J Ophthalmol Biannu Peer-Rev Acad J Nepal Ophthalmic Soc NEPJOPH*. juill 2019;11(22):197-210.
109. Hertle RW, Orlin SE. Successful visual rehabilitation after neonatal penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. août 1997;81(8):644-8.
110. 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.
111. Sugar A, Tanner JP, Dontchev M, Tennant B, Schultze RL, Dunn SP, et al. Recipient risk factors for graft failure in the cornea donor study. *Ophthalmology*. juin 2009;116(6):1023-8.
112. Allouch C, Borderie V, Touzeau O, Scheer S, Nordmann J-P, Laroche L. [Incidence and factors influencing glaucoma after penetrating keratoplasty]. *J Fr Ophtalmol*. juin 2003;26(6):553-61.
113. Völker-Dieben HJ, Kok-van Alphen CC, de Lange P. Corneal grafts for endothelial decompensation: the influence of intraocular lenses on corneal graft survival. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. juin 1984;62(3):432-44.
114. Jensen AD, Maumenee AE. Refractive errors following keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1974;72:123-31.
115. Cowden JW, Copeland RA, Schneider MS. Large diameter therapeutic penetrating keratoplasties. *Refract Corneal Surg*. août 1989;5(4):244-8.
116. Cherry PM, Pashby RC, Tadros ML, Wolf A, Chipman ML, Basu PK, et al. An analysis of corneal transplantation: I--graft clarity. *Ann Ophthalmol*. mars 1979;11(3):461-9.
117. Kirkness CM, Ficker LA, Rice NS, Steele AD. Large corneal grafts can be successful. *Eye Lond Engl*. 1989;3 (Pt 1):48-55.
118. Skeens HM, Holland EJ. Large-diameter penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea*. mars 2010;29(3):296-301.
119. Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors Predictive of Corneal Graft Survival. *Ophthalmology*. mars 1992;99(3):403-14.
120. EEBA Minimum Medical Standards Revision 5 Final.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur:

<https://www.eeba.eu/files/pdf/EEBA%20Minimum%20Medical%20Standards%20Revision%205%20Final.pdf>

121. Le VNH, Schneider A-C, Scholz R, Bock F, Cursiefen C. Fine Needle-Diathermy Regresses Pathological Corneal (Lymph)Angiogenesis and Promotes High-Risk Corneal Transplant Survival. *Sci Rep.* 09 2018;8(1):5707.
122. Feizi S, Azari AA, Safapour S. Therapeutic approaches for corneal neovascularization. *Eye Vis Lond Engl.* 2017;4:28.
123. Bock F, König Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* févr 2008;246(2):281-4.
124. Bock F, Onderka J, Dietrich T, Bachmann B, Kruse FE, Paschke M, et al. Bevacizumab as a potent inhibitor of inflammatory corneal angiogenesis and lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juin 2007;48(6):2545-52.
125. Kim SW, Ha BJ, Kim EK, Tchah H, Kim T. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology.* juin 2008;115(6):e33-38.
126. Hos D, Le VNH, Hellmich M, Siebelmann S, Roters S, Bachmann BO, et al. Risk of Corneal Graft Rejection After High-risk Keratoplasty Following Fine-needle Vessel Coagulation of Corneal Neovascularization Combined With Bevacizumab: A Pilot Study. *Transplant Direct.* mai 2019;5(5):e452.
127. Levy O, Labbé A, Borderie V, Laroche L, Bouheraoua N. [Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications]. *J Fr Ophtalmol.* mars 2016;39(3):292-307.
128. Li X, Zhang YN, Yin MY, Pan ZQ. [The effectiveness and safety of topical 0.1% tacrolimus after high-risk penetrating keratoplasty]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol.* 11 juin 2019;55(6):419-27.
129. Ziaei M, Ziaei F, Manzouri B. Systemic cyclosporine and corneal transplantation. *Int Ophthalmol.* févr 2016;36(1):139-46.
130. Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol.* déc 2017;62(6):816-27.
131. Jabbehdari S, Rafii AB, Yazdanpanah G, Hamrah P, Holland EJ, Djalilian AR. Update on the Management of High-Risk Penetrating Keratoplasty. *Curr Ophthalmol Rep.* mars 2017;5(1):38-48.
132. 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.
133. Bäuml M, Sundmacher L, Reinhard T, Böhringer D. COST-EFFECTIVENESS OF HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN MATCHING IN PENETRATING KERATOPLASTY. *Int J Technol Assess Health Care.* 5 févr 2014;1-9.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans 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 le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Introduction : La kératoplastie transfixiante est une technique opératoire efficace dans la prise en charge des pathologies cornéennes, mais dont les résultats sont principalement altérés par l'existence de rejets. Si certaines causes sont aujourd'hui bien identifiées, d'autres restent plus discutées. Notre objectif était d'identifier les facteurs de risques associés à un surrisque de rejet après kératoplastie transfixiante.

Matériel & méthodes : Nous avons recueilli l'ensemble des données cliniques ainsi que celles de la banque des tissus locale concernant les kératoplasties transfixiantes à visée optique réalisées dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Montpellier entre 2005 et 2018 ; puis analysé le risque de survenue d'une rejet en fonction de ces données.

Résultats : 360 kératoplasties transfixiantes ont été analysées avec un suivi moyen de 52 mois. Le taux de survie sans rejet à 1 an est de 83 %, 72% à 3 ans, puis 69% à 5 ans. Le rejet survenait en moyenne à 15.7 mois post greffe. Le taux de survie global du greffon à 1 an est de 90%, 75% à 3 ans, et 70% à 5 ans. Les facteurs influençant de façon significative en analyses multivariées la survenue d'un rejet était l'indication versus kératocône (Hazard ratio (HR) 2.7 en cas de kératite d'origine infectieuse, de 7.8 en cas de greffe pour rejet, de 3.6 pour les traumatismes) ; l'antécédent de néovascularisation cornéenne (HR =2.1); l'antécédent d'hypertonie intraoculaire (HR = 2.8) ; et l'appariement des sexes entre donneur et receveur (HR = 2.0)pour des greffes mixtes vs entre femmes.

Conclusion : Notre étude confirme les bons résultats de la kératoplastie transfixiante à court et moyen terme. Il serait intéressant de prendre en compte les facteurs de risques identifiés de rejet, en particulier l'appariement des sexes, afin d'améliorer nos résultats.

Mots-clés : Ophtalmologie, greffe de cornée , Kératoplastie transfixiante, rejet cornéen, facteurs de risque de rejet, survie du greffon, banque de tissu