

I Revues générales

Troubles de la surface oculaire post-kératoplastie

RÉSUMÉ : Les troubles de la surface oculaire sont une cause fréquente mais sous-estimée d'échec de bonne qualité optique postgreffe de cornée. Les kératoplasties transfixiantes et lamellaires antérieures profondes sont les principales concernées. Ces troubles rassemblent un groupe hétérogène de pathologies : rejets immunitaires de surface, défauts épithéliaux non immuns et récurrence de pathologie sur greffon. Leur distinction n'est cependant pas si évidente, d'autant plus qu'ils peuvent s'entremêler et s'auto-entretenir.

Leur anticipation par la prise de mesures préventives préchirurgicales demeure le premier levier thérapeutique. La correction des troubles de surface préexistants ainsi que le bon choix du type de greffe à réaliser sont les deux principaux piliers de cette prévention. La greffe endothéliale, quand elle est possible, sera toujours à privilégier.



**A. DREVON, R. MOUCHEL,
C. BURILLON**

Service d'Ophtalmologie,
hôpital Édouard Herriot-CHU de Lyon,
Université LYON 1.

Avec 180 000 greffes annuelles, la kératoplastie est la première greffe d'organe solide réalisée à travers le monde [1]. Les rejets immunologiques, l'hypertonie oculaire, l'astigmatisme induit et les infections sont cités comme les principales causes de complications et d'échecs postopératoires. Les troubles de la surface oculaire post-kératoplastie constituent également un facteur limitant la réussite d'une greffe de cornée. S'ils sont peu fréquents après une greffe endothéliale, ils sont courants pour les greffes lamellaires antérieures et transfixiantes.

Trois grands cadres nosologiques sont à distinguer : les atteintes immunologiques de surface, les défauts épithéliaux persistants non immuns et la récurrence d'une pathologie sur le greffon. Leur différenciation clinique n'est cependant pas si évidente, ces étiologies pouvant s'entremêler et s'auto-entretenir.

■ Étiologie des troubles

1. Immunologiques : rejets épithéliaux et sous-épithéliaux

Les rejets sont considérés, à juste titre, comme le principal risque d'échec

d'une greffe de cornée. La littérature sur les atteintes immunologiques de surface est cependant plus limitée que celle concernant les atteintes stromales et endothéliales. En effet, la survenue de rejets épithéliaux et sous-épithéliaux est probablement sous-estimée. Il s'agit de pathologies cliniquement peu bruyantes, nécessitant un œil entraîné pour les diagnostiquer. Les signes fonctionnels sont peu importants avec une inflammation locale associée limitée, n'amenant pas ou peu les patients à consulter en urgence. Un suivi initial régulier est donc indispensable pour les identifier car, si la gestion de ces types de rejet est aisée, avec une bonne réponse et réversibilité à la corticothérapie locale, ils sont précurseurs d'atteintes plus profondes et plus délétères dans 75 % des cas [2].

>>> Le rejet épithélial se caractérise par l'apparition en périphérie du greffon, dans la première année postgreffe, d'une ligne superficielle blanchâtre surélevée prenant la fluorescéine puis évoluant progressivement de façon centripète. Le point de départ se situe généralement à la jonction donneur-receveur en regard d'un vaisseau cornéen de la collerette. En arrière de cette ligne, l'épithélium du receveur apparaît opaque et irrégulier. Le

reste du greffon reste clair et l'inflammation de surface est minime voire nulle. Ce phénomène est généralement autolimité à une dizaine de jours, l'épithélium du receveur venant remplacer celui du donneur. Son incidence est estimée à 10-14 % post-kératoplastie transfixiante (KT) [2].

>>> Le rejet sous-épithélial correspond à l'apparition d'opacités/infiltrats arrondis sous-épithéliaux blanchâtres, d'environ 0,5-1 mm de diamètre, ne prenant pas la fluorescéine. Ils se situent dans ou juste sous la couche de Bowman. On les retrouve uniquement sur le greffon, l'atteinte de la collerette doit faire remettre en cause l'étiologie immunologique. Comme pour les rejets épithéliaux, l'inflammation locale est limitée. Une incidence de 2,4 à 15 % dans les 2 à 20 mois postopératoires a été décrite [2].

À noter également qu'en cas de rejet endothélial sévère ou chronique, la présence d'un œdème cornéen majeur peut être à l'origine de bulles sous-épithéliales pouvant se rompre et créer des défauts épithéliaux importants.

2. Non immunologiques : défauts épithéliaux persistants

Le terme de défaut épithélial persistant (DEP) est défini par une perte épithéliale de pleine épaisseur ne montrant pas de signes de cicatrisation après deux semaines de traitement conventionnel de surface bien mené [3]. Dans leur série de 910 greffes transfixiantes sur kératocône, Wagoner *et al.* décrivaient la survenue de DEP chez 3,4 % des patients [4]. La greffe cornéenne est en effet un terrain favorable à la survenue de défauts par les principaux mécanismes suivants [5] :

>>> Neurotrophie induite : la dénerivation iatrogène induite entraîne une altération des boucles réflexiques, engendrant un clignement palpébral et un larmoiement oculaire et donc un défaut de lubrification de surface. En outre, les nerfs cornéens jouent un rôle

de synthèse de substances trophiques. On peut notamment citer la substance P favorisant la prolifération épithéliale [6].

>>> Iatrogénie des traitements locaux postopératoires : les corticoïdes topiques constituent le pilier du traitement postopératoire afin de limiter les risques de rejet. S'ils sont indispensables, il faut bien garder à l'esprit que l'utilisation chronique de ces derniers favorise les retards épithéliaux cicatriciels. Il faudra également privilégier des collyres non conservés pour tout recours à un traitement, notamment hypotonisant, complémentaire. Il faudra aussi éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

>>> Sutures cornéennes : qu'il s'agisse d'un surjet ou de points séparés, la qualité des sutures est déterminante pour une bonne qualité cicatricielle épithéliale. Un affrontement strict et de pleine épaisseur des berges du greffon et du receveur assure en effet une distribution homogène du film lacrymal et de la repousse épithéliale. Une suture lâche empêche une bonne réépithélisation en regard tout en favorisant la néovascularisation locale et donc le risque de rejet. Une suture trop serrée provoque elle aussi un défaut cicatriciel par effet mécanique de cisaillement.

>>> Terrain local préopératoire favorisant : les conditions locales de surface oculaire du receveur sont considérées par de nombreux auteurs comme la première cause de survenue de DEP. Logiquement, une greffe dans un contexte de déficit en cellules souches limbiques est à haut risque de retard cicatriciel. De même, tout trouble de la surface oculaire réversible doit être traité en amont d'une greffe de cornée. On peut ainsi citer les pathologies de la statique palpébrale (lagophthalmie), les pathologies pourvoyeuses de sécheresse oculaire ou encore des pathologies de système comme le diabète et la polyarthrite rhumatoïde. Il faudra également réévaluer la pertinence et la posologie des traitements antidépresseurs, anti-

parkinsoniens et antihistaminiques, favorisant une hyposécrétion lacrymale.

À bas bruit, ces DEP se traduisent par une simple kératite ponctuée superficielle (KPS) du greffon. Des tableaux plus sévères de kératites en tourbillons (*hurricane keratopathy*) dans la littérature anglo-saxonne, **fig. 1**, de kératites filamenteuses et d'ulcères géographiques sont également décrits. Une mise à nu chronique du stroma cornéen entraîne un risque non négligeable de nécrose et de fonte stromale par dégradation incontrôlée de la matrice extracellulaire *via* une synthèse excessive et non contrôlée de metalloprotéinases [6].

De même, ces DEP constituent une porte d'entrée infectieuse. Conjugués à une immunosuppression locale, ils favorisent la survenue de kératites infectieuses (**fig. 2**). Davila et Mian estiment l'incidence des abcès de cornée postgreffe à 2,9 % dans les pays industrialisés et 9,2 % dans les pays en voie de développement [7].

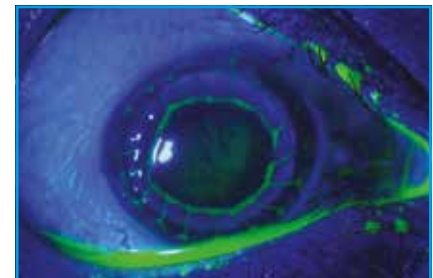


Fig. 1 : Kératite en tourbillon (*hurricane keratopathy*) à 6 mois d'une kératoplastie transfixiante.



Fig. 2 : Survenue d'une kératite infectieuse microcristalline sur greffe transfixiante.

Revue générale

3. Récidive de la pathologie prégreffe : exemple de l'herpès cornéen

L'atteinte cornéenne herpétique est la première cause de kératite infectieuse dans les pays développés et peut provoquer des cicatrices stromales et/ou une perte cellulaire endothéliale. En fonction de la profondeur de l'atteinte, différents types de greffe peuvent être proposés.

Les greffes dans ce contexte viral herpétique sont cependant considérées comme à haut risque d'échec. L'impact du HSV1 (*herpes simplex virus 1*) sur la surface oculaire peut être triple :

- une réactivation virale dans un contexte d'immunosuppression locale postgreffe est courante : la récurrence de kératite HSV (**fig. 3**) sur greffon est ainsi estimée à environ 30 % dans la littérature [8, 9] ;
- il s'agit également de greffes à haut risque de rejet de tout type : 23-41 % ;
- enfin, dans ce contexte, le taux d'ulcère neurotrophique serait paradoxalement plus important postgreffe endothéliale. En effet, la conservation des nerfs cornéens suite à une chirurgie lamellaire postérieure engendrerait la persistance d'un vecteur neural à haute affinité pour le virus herpès. De plus, le recours à de hautes doses de corticoïdes locaux, secondaire à une incidence élevée d'endothélite postgreffe lamellaire profonde, favoriserait la survenue d'une toxicité épithéliale. Ainsi, Abdelmassih *et al.* retrouvaient une survenue importante (36 %) d'ulcères neurotrophiques post-DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) [10].

Spécificité en fonction du type de greffe

En 2022, trois grands types de greffes cornéennes sont réalisées : les kératoplasties de pleines épaisseurs transfixiantes, les kératoplasties lamellaires antérieures profondes (KLAP) et les greffes endothéliales (DSAEK [*Descemet stripping automated endothelial keratoplasty*] et

DMEK). Le **tableau 1** synthétise les facteurs favorisant la survenue de troubles de la surface oculaire dans le cadre de ces différents types de greffe.

>>> La désépithélialisation du donneur en fin de chirurgie de KT ou KLAP est débattue [2, 5]. Certaines équipes recommandent en effet de préserver cet épithélium afin de limiter tout risque de retard cicatriciel et d'exposition chronique du stroma, tandis que d'autres estiment que la présence de l'épithélium donneur favorise le risque de rejet de surface et doit donc être entièrement retiré. Dans tous les cas, l'épithélium du greffon disparaîtra au profit du receveur. En cas de greffe endothéliale, l'épithélium natif peut être retiré pour une meilleure visibi-

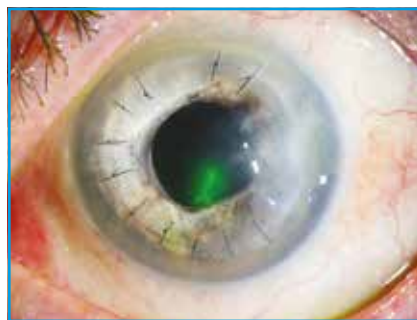


Fig. 3 : Survenue d'une kératite épithéliale dendritique à 18 mois d'une greffe transfixiante à chaud sur perforation secondaire à un ulcère neurotrophique d'origine virale (HSV).

lité du segment antérieur peropératoire, sans risque majeur de retard cicatriciel ni de rejet.

>>> Contrairement au rejet endothélial, le risque de rejet de surface serait plus important en cas de KLAP que de KT. En effet, l'absence de contact des antigènes du greffon de la KLAP avec la chambre antérieure ne permet pas d'enclencher le privilège immunitaire lié à l'ACAID (*anterior chamber associated immune deviation*) [11]. Le risque de rejet de surface est nul en cas de greffe endothéliale.

>>> KT comme KLAP induisent une dénervation complète post-chirurgicale, source majeure et transitoire de neurotrophie postopératoire. La durée d'une repousse complète des nerfs cornéens postgreffe est estimée à deux ans. Les greffes endothéliales permettent une conservation complète du réseau nerveux cornéen. Cet avantage est cependant à relativiser en cas de greffe endothéliale dans un contexte viral neurotrope (HSV/VZV [*varicella zoster virus*] : cf. précédemment).

>>> Une décompensation endothéliale chronique est à l'origine de troubles de surface oculaire et notamment de la survenue de bulles sous-épithéliales pouvant se rompre et former des ulcères

Causes de troubles surface oculaire	KT	KLAP	Grefe endothéliale
Désépithélialisation peropératoire	Débattue	Débattue	Si besoin
Rejets de surface	Oui	Oui Plus fréquents que post-KT	Non
Neurotrophie	Oui Section complète nerfs cornéens	Oui Section complète nerfs cornéens	Non À relativiser si pathologie neurotrope (HSV)
Sutures	Oui	Oui	Non
Iatrogénie (corticothérapie)	Oui Systématique	Oui Systématique	Oui Systématique
Décompensation endothéliale	Oui	Non	Oui

Tableau 1 : Facteurs favorisant les troubles de la surface oculaire en fonction du type de greffe réalisé.

épithéliaux. La préservation endothéliale du receveur constitue un des avantages majeurs de la KLAP, évitant ainsi toute décompensation – notamment secondaire à un rejet endothélial – du greffon. Elle constitue la première cause d'échec des KT et greffes endothéliales et est d'origine multifactorielle : perte endothéliale peropératoire (30-50 % des cellules du donneur) puis progressive postopératoire, hypertension sur glaucome surajouté fréquent post-KT, rejet endo-

thélial (10 à 20 % pour les KT ; 1 % pour les greffes endothéliales) [12].

■ Prise en charge thérapeutique

1. Traitement préventif des troubles de surface

La prévention est la principale arme du chirurgien pour éviter la survenue de troubles sévères de la surface oculaire

postgreffe. Il est dans un premier temps indispensable d'identifier et de corriger les facteurs de risque favorisant les défauts épithéliaux post-chirurgicaux. Ainsi, devront être corrigés ou équilibrés en amont : les troubles de la statique palpébrale, un syndrome sec oculaire, toute pathologie de système favorisant les retards cicatriciels et notamment le diabète. Toute poursuite d'un collyre épithéliotoxique ou conservé devra être débattue, avec si possible un switch pour une thérapeutique moins agressive.

Le choix de technique de greffe est primordial. En France, en 2022, l'accès aux différentes greffes lamellaires antérieures et postérieures nous permet de remplacer uniquement les couches cornéennes pathologiques. Dans le cadre d'une décompensation endothéliale sans atteinte fibreuse stromale associée, une greffe endothéliale devra être privilégiée. Les greffes lamellaires, surtout endothéliales, sont en effet à faible risque de troubles de surface.

Pour tout type de greffe, la prévention du rejet passe par une corticothérapie locale au long cours en décroissance sur 12 à 18 mois (**fig. 4**). En cas de greffe à haut risque ou d'hypertonie oculaire cortisonnée, une immunosuppression par ciclosporine locale de 0,5 à 2 % doit être discutée [2]. Ces traitements, bien qu'indispensables en postopératoire, possèdent une toxicité de surface réelle. Ainsi, une lubrification oculaire associée est systématique.

En cas de greffe dans un contexte herpétique, une forte dose de valaciclovir (3 g par jour) doit être débutée au moins une semaine avant la chirurgie et poursuivie tant que le patient utilise une corticothérapie locale, afin d'éviter le risque de poussée aiguë d'herpès cornéen de tout type [10].

2. Traitement curatif des troubles de surface

Malgré toutes ces mesures préventives, la survenue de troubles cicatriciels et défauts épithéliaux reste fréquente. En cas de rejet

GROUPEMENT HOSPITALIER CENTRE
 HÔPITAL ÉDOUARD HERRIOT
 Place d'Arsonval
 69437 Lyon cedex 03
 France
 N° FINISS : 690783154


 HCL
 HOSPITALIER CENTRE
 DE LYON

@source HCL-easily

OPHTALMOLOGIE	Identification Patient
---------------	------------------------

LYON, le ...

ORDONNANCE POSTGREFFE

1/ Nettoyer l'œil opéré matin et soir pendant 1 mois avec :

STERIDOSE et COMPRESSES STERILES NON TISSEES

2/ Instiller dans l'œil opéré collyres :

LARME ARTIFICIELLE : *Systématique*
1 goutte 4 fois par jour pendant 1 an

DEXAMETHASONE COLLYRE : *Systématique*
1 goutte :
→ 4 fois par jour pendant 1 mois puis
→ 3 fois par jour pendant 2 mois puis
→ 2 fois par jour pendant 3 mois puis
→ 1 fois par jour pendant 3 mois puis
→ 1 goutte 1 jour sur 2 pendant 3 mois

CICLOSPORINE 2% : *En cas de greffe à haut risque de rejet*
1 goutte 3 fois par jour pendant 12 mois

3/ Prendre par la bouche :

VALACICLOVIR 500 mg : *En cas de contexte viral du groupe herpès*
2 comprimés matin midi et soir à débiter au moins une semaine avant la chirurgie
Puis pendant 12 mois après l'opération

4/ Protéger l'œil opéré :

La journée avec lunettes teintées pendant 1 mois
La nuit, la première semaine avec COQUE OCULAIRE et sparadrap Micropore

CONSIGNES :
Consulter en urgence si douleurs oculaires importantes, rougeur ou baisse de l'acuité visuelle
Eviter les traumatismes de l'œil opéré
Conduite automobile en fonction de la vision de l'autre œil

Identification et signature prescripteur

www.chu-lyon.fr
 N° FINISS HCL 69-078 3810

Fig. 4 : Ordonnance type postgreffe de cornée.

Revue générale

épithélial ou sous-épithélial, une majoration ou reprise de la corticothérapie locale collyre est en général suffisante pour passer le cap. Le protocole doit être adapté à l'importance de la situation clinique. Une dose de charge d'au moins 8-10 gouttes/jour nous semble recommandée. Elle sera suivie d'une décroissance à adapter à l'évolution de la situation clinique [2]. L'utilisation de la voie sous-conjonctivale ou systémique n'est en général pas nécessaire devant la bonne évolution sous corticoïdes topiques.

En cas de défauts non immuns, notre stratégie thérapeutique est identique à celle utilisée pour un ulcère cornéen classique avec retard cicatriciel. Elle est résumée dans la **figure 5**.

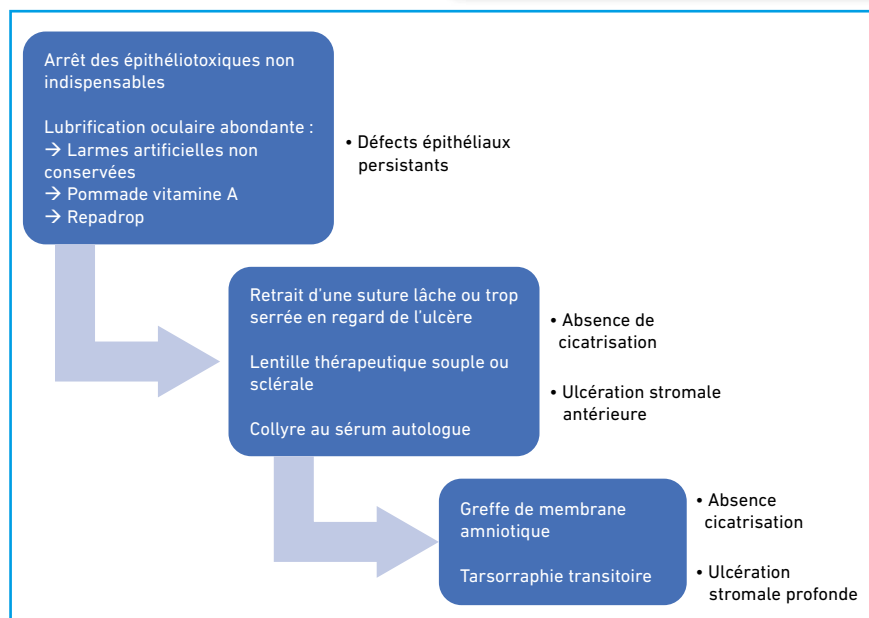


Fig. 5 : Gestion des troubles cicatriciels non immuns postgreffe.

BIBLIOGRAPHIE

1. GAIN P, JULLIENNE R, HE Z *et al.* Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:167-173.
2. PANDA A, VANATHI M, KUMAR A *et al.* Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*, 2007;52:375-396.
3. FU Y, LIU J, TSENG SCG. Ocular surface deficits contributing to persistent epithelial defect after penetrating keratoplasty. *Cornea*, 2012;31:723-729.
4. WAGONER MD, BA-ABBAD R, AL-MOHAIMEED M *et al.*, King Khaled Eye Specialist Hospital Corneal Transplant Study Group. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. *Cornea*, 2009;28:385-394.
5. AL-SWAILEM SA. Graft failure: II. Ocular surface complications. *Int Ophthalmol*, 2008;28:175-189.
6. DREVON A, MOUCHEL R, BURILLON C. Cicatrisation cornéenne. *EMC* -

POINTS FORTS

- Les troubles de la surface oculaire sont une cause non négligeable d'échec optique postgreffe de cornée.
- Ils regroupent trois grands groupes pathologiques : les rejets immunitaires de surface, les défauts épithéliaux non immuns et la récurrence d'une pathologie sur greffon.
- La prévention préchirurgicale de ces troubles est la meilleure arme thérapeutique du chirurgien.
- Ils concernent principalement les kératoplasties transfixiantes et lamellaires antérieures profondes.
- Ainsi, si elle est envisageable, une technique de greffe endothéliale doit toujours être privilégiée.

Ophtalmologie, 2020;37:1-9 [Article 21-020-C-20].

7. DAVILA JR, MIAN SI. Infectious keratitis after keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016;27:358-366.
8. WU S-Q, ZHOU P, ZHANG B *et al.* Long-term comparison of full-bed deep lamellar keratoplasty with penetrating keratoplasty in treating corneal leucoma caused by herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:291-299.e2.
9. ALTAY Y, TAMER S, KAYA AS *et al.* The outcome of penetrating keratoplasty for corneal scarring due to herpes simplex keratitis. *Arq Bras Oftalmol*, 2017;80:41-45.
10. ABDELMASSIH Y, DUBRULLE P, SITBON C *et al.* Therapeutic challenges and prognosis of Descemet's membrane endothelial keratoplasty in herpes simplex eye disease. *Cornea*, 2019;38:553-558.
11. HOS D, MATTHAEI M, BOCK F *et al.* Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*, 2019;73:100768.
12. TAN DTH, DART JKG, HOLLAND EJ *et al.* Corneal transplantation. *Lancet*, 2012;379:1749-1761.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.