

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2012

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**LES GREFFES LAMELLAIRES ANTERIEURES PROFONDES :  
RESULTATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS, COMPARAISON  
AVEC LES KERATOPLASTIES TRANSFIXIANTES.**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Novembre 2012

Par **Marie LECLERCQ - CUPPENS**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER**

**Madame le Docteur Françoise ERNOULD**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## ABREVIATIONS

KLP : Kératoplastie lamellaire antérieure profonde

KT : Kératoplastie transfixiante

AV : Acuité visuelle

MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée

BAV : Baisse d'acuité visuelle

PIO : Pression intra oculaire

MD : Membrane de Descemet

LAF : Lampe à fente

BB : Big bubble

Q1 : Quantile 25%

Q3 : Quantile 75%

p : Probabilité

D : Dioptrie

M1 : 1 mois

M3 : 3 mois

M6 : 6 mois

M12 : 12 mois

M24 : 24 mois

# TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	<u>12</u>
<u>ANATOMIE DE LA CORNEE</u>	<u>14</u>
I. ANATOMIE MACROSCOPIQUE	15
II. ANATOMIE MICROSCOPIQUE	16
1. LE FILM LACRYMAL	16
2. L'EPITHELIUM CORNEEN	17
3. LA MEMBRANE DE BOWMAN	18
4. LE STROMA	19
5. LA MEMBRANE DE DESCOMET	19
6. L'ENDOTHELIUM	20
III. LA MICROSCOPIE SPECULAIRE	21
1. HISTORIQUE	21
2. LES TECHNIQUES D'EXAMENS	22
3. RESULTATS OBTENUS	23
<u>PHYSIOLOGIE DE LA CORNEE</u>	<u>25</u>
I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DE LA CORNEE NORMALE	26
1. LE ROLE MECANIQUE	26
2. LE POUVOIR OPTIQUE	26
3. LA TRANSPARENCE DE LA CORNEE	28
II. PHYSIOLOGIE DE LA CORNEE GREFFEE	29
1. LA TRANSPARENCE DU GREFFON	29
2. EVOLUTION DE L'HYDRATATION DU GREFFON	29
3. LA CICATRISATION DU GREFFON	30
4. LE PRIVILEGE IMMUNOLOGIQUE DE LA GREFFE DE CORNEE	32
<u>LES GREFFES DE CORNEE</u>	<u>33</u>

I. HISTORIQUE	34
II. LA KERATOPLASTIE TRANSFIXIANTE	36
1. PRINCIPE	36
2. LES AVANTAGES DE CETTE TECHNIQUE	36
3. LES INDICATIONS OPERATOIRES	36
4. LES COMPLICATIONS DE LA KERATOPLASTIE TRANSFIXIANTE	36
5. LES LIMITES DE LA KERATOPLASTIE TRANSFIXIANTE	39
III. LA KERATOPLASTIE LAMELLAIRE ANTERIEURE PROFONDE	43
1. LES INDICATIONS OPERATOIRES	43
2. LA PRISE EN CHARGE DU GREFFON	51
3. LES TECHNIQUES OPERATOIRES	56
4. LES COMPLICATIONS	64
<b>MATERIEL ET METHODE</b>	<b>65</b>
I. OBJECTIF DE L'ETUDE	66
II. POPULATION ETUDIEE	66
III. METHODE	67
1. EVALUATION PRE-OPERATOIRE	67
2. LES DONNEES PER-OPERATOIRES	67
3. LE PROTOCOLE OPERATOIRE	67
4. LES DONNEES POST-OPERATOIRES	68
IV ANALYSE STATISTIQUE	69
<b>RESULTATS</b>	<b>70</b>
I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'ETUDE	71
1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	71
2. DONNEES PRE-OPERATOIRES	73
3. DONNEES PER-OPERATOIRES	74
4. DONNEES ANATOMIQUES POST-OPERATOIRES	75
II- ANALYSE DES RESULTATS FONCTIONNELS	85
1. EVOLUTION DE LA DENSITE ENDOTHELIALE KLP VERSUS KT	85

2. RESULTATS REFRACTIFS KLP VERSUS KT	87
3. ETUDE DE CORRELATION DANS LE GROUPE KLP	90
<b>DISCUSSION</b>	<b>91</b>
I. CONCERNANT LES AVANTAGES DE LA KLP	92
1. DIMINUTION DE LA PERTE ENDOTHELIALE	92
2. DIMINUTION DU RISQUE DE REJET	93
II- CONCERNANT LES RESULTATS FONCTIONNELS VISUELS KLP VERSUS KT	93
1. RESULTATS VISUELS PAR RAPPORT A LA LITTERATURE	93
2. RESULTATS REFRACTIFS	95
III- CONCERNANT LA MICROPERFORATION DE LA MEMBRANE DE DESCOMET	96
IV- CONCERNANT LE SYNDROME D'INTERFACE	97
V- CONCERNANT LA TECHNIQUE DE LA « BIG BUBBLE » DANS LES KLP	98
1. TAUX DE REUSSITE DE BIG BUBBLE DANS LA LITTERATURE	98
2. FACTEURS INFLUENÇANT LA REUSSITE DE LA BIG BUBBLE	99
3. DUREE OPERATOIRE DE LA KLP PAR RAPPORT A LA KT	99
4. CONSEQUENCES DE L'ECHEC DE LA BIG BUBBLE	100
VI. LE FEMTOSECONDE, UNE NOUVELLE PERSPECTIVE ?	101
<b>CONCLUSION</b>	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>105</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>110</b>

# **INTRODUCTION**

La cornée est le seul tissu transparent de l'organisme qui permet la transmission de la lumière dans l'œil. Son intégrité est donc essentielle. Elle peut être exposée à de nombreuses agressions extérieures accidentelles, infectieuses, des désordres génétiques, pouvant aboutir à des opacités cornéennes irréversibles. Devant l'existence de ces opacités cornéennes altérant la transparence de la cornée et donc la vision des patients, différents traitements ont été mis en place afin d'essayer d'améliorer la vision.

C'est à Edouard Zirm, en 1905, que l'on doit le premier succès d'homogreffe transfixiante de cornée chez un humain. La kératoplastie transfixiante a longtemps supplanté la greffe lamellaire de cornée de par sa moindre complexité chirurgicale et sa supériorité en terme de récupération visuelle. Cependant, la greffe transfixiante a ses limites : elle présente un risque élevé de rejet endothélial et une durée de vie limitée du greffon, liée à la perte accélérée des cellules endothéliales.

Ces limites ont incité à développer une nouvelle technique de dissection laissant en place l'endothélium du receveur, la greffe lamellaire antérieure profonde. La technique consiste à greffer l'épithélium et le stroma du donneur, en laissant en place l'endothélium et la membrane de Descemet (MD) du receveur. Le clivage du plan endothélio-descemétique peut se faire par injection d'air, d'eau ou de produit visqueux.

Depuis une dizaine d'année, les greffes lamellaires antérieures profondes s'imposent naturellement dans le traitement des pathologies cornéennes avec endothélium sain telles que le kératocône, les séquelles de kératites infectieuses, les séquelles de brûlures chimiques ou encore les dystrophies cornéennes héréditaires stromales. En effet, outre les avantages d'une chirurgie à « globe fermé », elle permet de préserver l'endothélium du receveur et par la même occasion d'écartier le risque de rejet endothélial. Devant une population jeune, la survie du greffon est ainsi plus longue avec une « regreffe » plus lointaine et moins risquée.

L'objectif de ce travail est de présenter les résultats anatomiques et fonctionnels des débuts de la kératoplastie lamellaire antérieure profonde dans le service d'ophtalmologie de Lille, en comparaison à la kératoplastie transfixiante.

# **ANATOMIE DE LA CORNEE**

La cornée constitue le premier maillon de la fonction visuelle. L'intégrité de ce tissu transparent de la surface oculaire est donc essentielle. Cependant, la surface cornéo-conjonctivale est exposée à de nombreuses agressions extérieures accidentelles (chimiques, mécaniques, infectieuses, physiques) ou chirurgicales (photokératectomie réfractive) qui peuvent altérer sa transparence et la régularité de sa surface. Le dioptre cornéen peut être le lieu de réactions inflammatoires, de conflits immunologiques ou de désordres génétiques pouvant aussi menacer sa transparence.

## I. ANATOMIE MACROSCOPIQUE

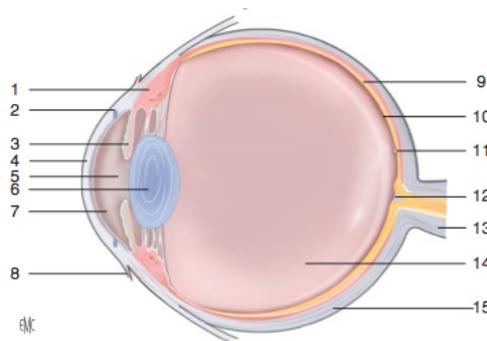
La cornée est la partie la plus antérieure de la paroi du globe oculaire (Fig 1), en contact direct avec le monde extérieur. Sa face antérieure, est recouverte par le film lacrymal, alors que sa paroi postérieure constitue la paroi externe de la chambre antérieure et le toit de l'angle irido-cornéen. Cette face postérieure baigne dans l'humeur aqueuse.

C'est un tissu avasculaire et transparent en continuité avec la sclère opaque et la conjonctive semi transparente.

La zone de transition entre la cornée et la sclérotique correspond au limbe : source de cellules souches épithéliales. L'absence de cellules souches limbiques retarde considérablement, ou rend impossible la cicatrisation épithéliale. (1)

L'épaisseur de la cornée est inconstante, elle est en moyenne de 520  $\mu\text{m}$  au centre et augmente progressivement vers la périphérie pour atteindre 700  $\mu\text{m}$ .

La cornée adulte mesure 1,3 $\text{cm}^2$ , soit 7% de la surface du globe oculaire. Son diamètre horizontal est de 11 à 12 mm et son diamètre vertical est légèrement inférieur de 9 à 11mm.



*Figure 1 Localisation de la cornée dans l'œil. 1.corps ciliaire ;2.canal de Schlemm ;3. iris ;4.cornée ;5.papille ;6.chambre antérieure ;8.conjonctive bulbiare ;9.choroïde ;10. rétine ;11.fovéa ;1é. papille ;13. nerf optique ;14. vitré ; 15.sclérotique (2).*

## II. ANATOMIE MICROSCOPIQUE

### 1. LE FILM LACRYMAL

Il compose la deuxième ligne de défense de la surface oculaire après les paupières. Son volume est de 7 à 9  $\mu\text{l}$ , avec une sécrétion basale de 1 à 2  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Son épaisseur mesure 40  $\mu\text{m}$ . Il tapisse la surface externe de la cornée, la protège de la dessiccation et contribue à la régularité épithéliale.

Il est composé de trois couches :

La couche lipidique : Elle est la couche la plus superficielle directement en contact avec l'air, épaisse de 0,1  $\mu\text{m}$ . Elle est sécrétée par les glandes de Meibomius et de Zeiss au niveau de la marge palpébrale. Son rôle est de limiter l'évaporation et de favoriser l'étalement des larmes ; de lisser le dioptre cornéen pour permettre la meilleure vision possible ; de protéger et de lubrifier la cornée.

La couche intermédiaire aqueuse : la couche la plus épaisse, mesurant 7  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Elle provient des glandes lacrymales et du passage aqueux trans-conjonctival. Composée de 98% d'eau, de mucines, d'électrolytes, de facteurs de croissance, de protéines inflammatoires et d'immunoglobulines Ig A et Ig G. Elle assure des fonctions de protection et de nutrition de la cornée.

La couche mucinique est la couche la plus profonde, de 0,02 à 0,05  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Elle est synthétisée par les cellules calciformes de l'épithélium conjonctival et par les glandes de Henlé. En formant une surface hydrophile sur les cellules de l'épithélium cornéen, elle permet l'adhésion des larmes. Les mucines transmembranaires siégeant sur les membranes apicales des cellules épithéliales superficielles permettent l'adhésion du film muqueux participant à la stabilité du film lacrymal (1, 3).

La cornée est composée de cinq couches bien distinctes (Fig2). On retrouve d'avant en arrière :

- l'épithélium
- la membrane de Bowman
- le stroma
- la membrane de Descemet
- l'endothélium

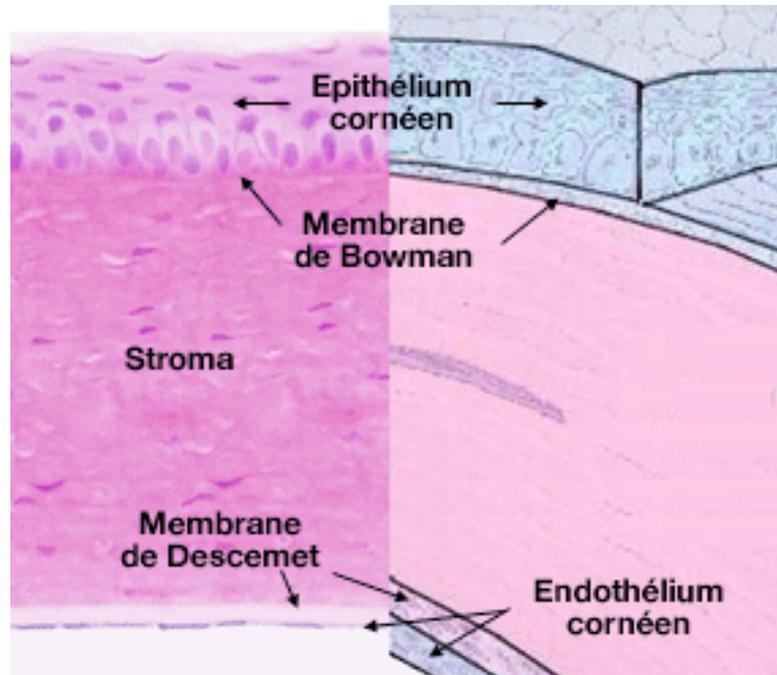


Figure 2 : coupe en coloration HES et schéma de la cornée (2).

## 2. L'ÉPITHELIUM CORNEEN

Il représente 10% de l'épaisseur cornéenne, soit 50 à 60  $\mu\text{m}$ . C'est un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé qui peut être divisé en trois parties (Fig 3):

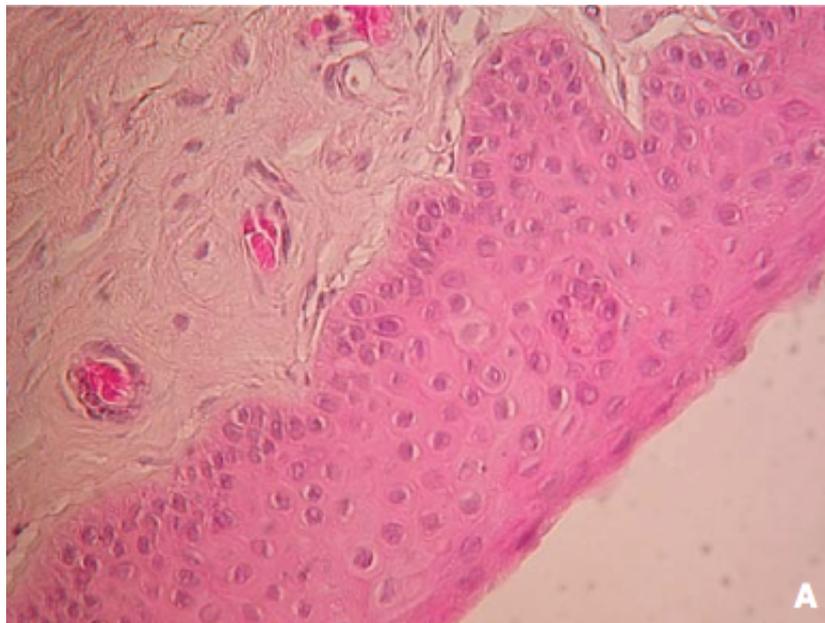
- Une assise *basale* constituée d'une unique couche de cellules basales très hautes en contact avec la lame basale épithéliale.
- Une assise *intermédiaire* formée de deux ou trois couches de cellules polygonales au centre de la cornée et de cinq à six couches en périphérie.
- Une assise *superficielle* constituée de deux à trois couches de cellules polygonales aplaties de formes et de tailles irrégulières. Des microvillosités cellulaires permettent d'augmenter la surface des échanges métaboliques, et de renforcer l'adhérence du film lacrymal.

Le renouvellement de l'épithélium cornéen est assuré par les cellules basales qui, en 7 à 14 jours, desquament dans le film lacrymal.

Les jonctions intercellulaires solides de types « tight junction », desmosomes et « gap junction » contribuent au rôle de protection mécanique et d'imperméabilité des couches sous-jacentes à l'eau et aux micro-organismes.

L'épithélium cornéen repose sur une membrane basale épithéliale formée de la lamina lucida, au contact des cellules épithéliales et de la lamina densa vers le stroma. Ces structures sont principalement composées de collagènes de type IV et de laminine. Elle sépare l'épithélium de la membrane de Bowman. Elle permet le maintien de l'architecture des tissus de l'épithélium et son adhérence sur la couche de Bowman.

En cas de mauvaise réparation de la membrane basale après une agression, il existe alors un défaut d'adhérence à l'origine d'érosions spontanées, les kératalgies récidivantes.



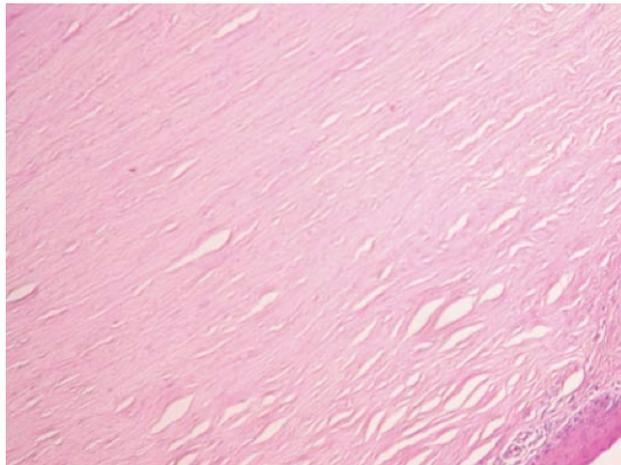
*Figure 3 : photographie en microscopie optique, coloration HES : épithélium cornéen. (1)*

### **3. LA MEMBRANE DE BOWMAN**

La membrane de Bowman est une couche acellulaire mesurant 12  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, située entre la lame basale épithéliale et le stroma. Elle correspond à une condensation de fibres de collagène (I et III) et de protéoglycanes. Elle ne se régénère pas après traumatisme et devient alors opaque. Son rôle exact reste peu connu.

#### **4. LE STROMA**

Il constitue 90% du tissu cornéen (Fig 4). 98% de son volume est occupé par une matrice extra cellulaire. Les fibres de collagènes sont hautement organisées. Elles sont disposées en 250 à 300 lamelles empilées les une aux autres d'une épaisseur de 2 microns chacune. La grande régularité dans le diamètre et l'espacement des fibrilles de collagène à l'intérieur des fibres de collagène, confère au stroma toute sa transparence.



*Figure 4 : Photographie en microscopie optique, coloration HES : stroma cornéen(1).*

Le reste du tissu stromal est composé de kératocytes, de protéoglycanes et de fibres nerveuses.

#### **5. LA MEMBRANE DE DESCHEMET**

Elle s'épaissit avec l'âge passant de 3  $\mu\text{m}$  à la naissance à 10  $\mu\text{m}$  chez l'adulte et représente la lame basale de l'endothélium, principalement constituée de collagène de type IV et de laminine. Elle est extrêmement solide et résiste à la dégradation en métalloprotéase, cependant, en cas de rupture, elle ne se régénère pas. Les cellules endothéliales vont alors migrer sur le stroma pour recouvrir la zone lésée et ainsi éviter l'œdème cornéen.

## 6. L'ENDOTHELIUM

Il est composé d'une couche monocellulaire disposée sur la face postérieure de la MD mesurant  $5\mu\text{m}$  d'épaisseur. Les cellules endothéliales font  $20\mu\text{m}$  de large. Un endothélium normal est constitué de cellules hexagonales et uniformes (Fig 5).

L'endothélium agit comme une pompe ionique régulant l'hydratation du stroma permettant d'assurer la transparence cornéenne. Ce tissu est dénué de possibilité de réplication, subissant une déperdition progressive lors du vieillissement.



*Figure 5 : Photographies en microscopie optique et électronique (\*2200) : endothélium cornéen (1).*

La densité cellulaire est de  $3500\text{ cellules/mm}^2$  chez un adulte jeune alors qu'elle est de  $1500\text{ à }2500\text{ cellules/mm}^2$  chez la personne âgée. Il existe une diminution physiologique de la densité cellulaire qui se stabiliserait vers 45 ans. La raréfaction des cellules endothéliales s'accompagne d'un étalement et de la migration des cellules viables qui combrent les espaces laissés par les cellules mortes. De ce mode de réparation découle l'apparition d'une anisocytose avec l'existence de grandes cellules (5 fois la taille normale), diploïdes voire polyploïdes.

Pour Waring, la densité cellulaire n'est pas strictement corrélée à la fonction endothéliale puisqu'une augmentation de la taille compense la perte subie et conserve les capacités physiologiques du tissu. Il n'existe pas de strict parallélisme entre la densité cellulaire et la qualité de la fonction endothéliale. La surface de l'endothélium est alors l'aspect le plus important pour déterminer le pronostic endothélial (4).

Toutefois, 500 cellules endothéliales/mm<sup>2</sup> constituent le seuil au-dessous duquel l'apparition d'un oedème cornéen est très probable.

### **III. LA MICROSCOPIE SPECULAIRE**

La microscopie spéculaire s'est imposée comme la technique d'exploration de l'endothélium cornéen. Elle permet l'analyse qualitative et quantitative à titre diagnostique, prédictif ou dans un but de simple surveillance, de cette couche monocellulaire dont on connaît bien le rôle dans le maintien de la transparence cornéenne.

#### **1.HISTORIQUE**

La microscopie spéculaire (de *speculum* pour « miroir ») permet la visualisation de la couche cellulaire endothéliale en projetant un faisceau lumineux sur la cornée et en utilisant la lumière réfléchiée par les diverses interfaces optiques de ce tissu.

Depuis la première observation et la description de l'endothélium par Vogt en 1918 à l'aide d'une lampe à fente et la mise au point du premier microscope spéculaire par Maurice en 1968, de nombreux appareils se sont succédés pour l'examen de l'endothélium in vivo (5).

Le schéma de Laing (Fig 6) décrit la formation de l'image endothéliale en réflexion spéculaire. Il montre en effet que la qualité de la réflexion spéculaire dépend de la largeur du faisceau lumineux incident du fait des réflexions successives produites par la traversée des différentes interfaces. La réflexion au niveau d'une interface est d'autant plus grande que la différence entre les indices de réfraction des milieux qu'elle sépare est grande.

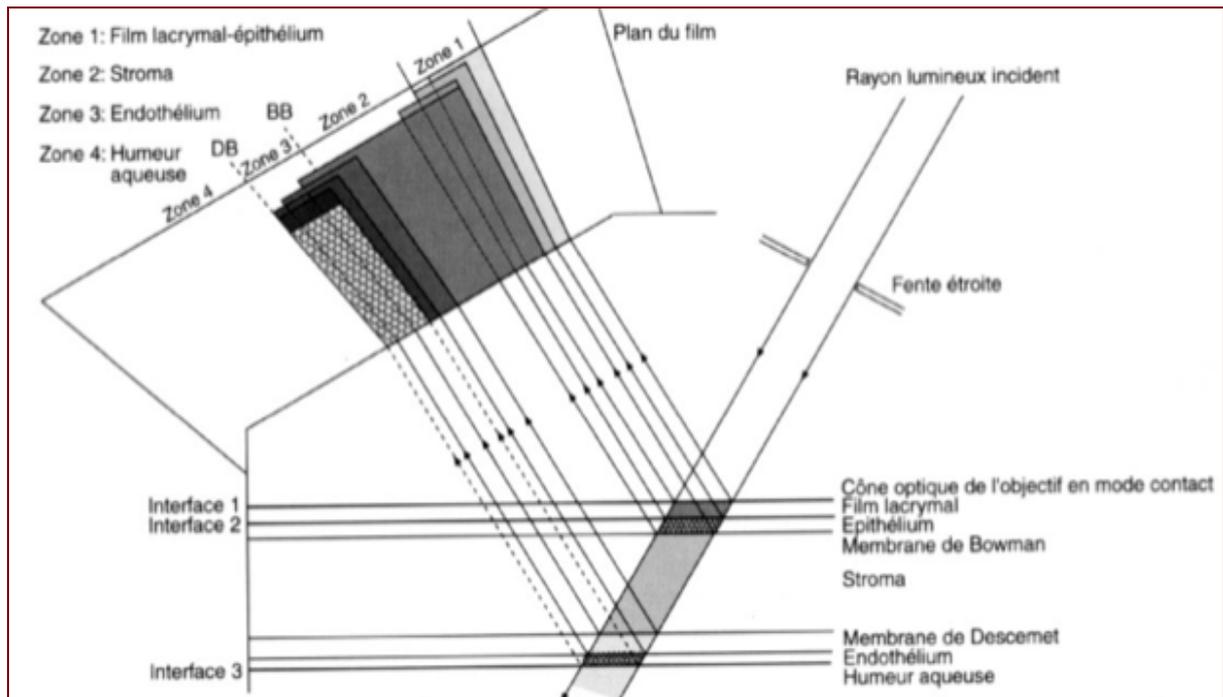


Figure 6 : Schéma de Laing montrant la formation de l'image endothéliale en microscopie spéculaire. DB= Dark Boundray ou limite sombre entre l'humeur aqueuse (aucune réflexion) et la réflexion endothéliale ; BB : Bright boundary ou limite brillante entre la réflexion endothéliale et stromale (diffuse) (5).

## 2. LES TECHNIQUES D'EXAMENS

Il existe deux techniques d'examens avec ou sans contact avec la cornée.

La biomicroscopie à la lampe à fente est la technique sans contact la plus ancienne et la plus facile à mettre en œuvre. On observe l'endothélium à fort grossissement (40\*) en éclairant fortement l'épithélium au moyen d'une lumière incidente arrivant obliquement sur la cornée selon un angle d'environ 50°. Cet examen nécessite une cornée claire et une bonne immobilisation du patient.

On peut également utiliser des microscopes sans contact, de moindre prix et d'utilisation plus facile que les microscopes avec contact, mais avec un champ d'investigation toutefois plus limité car ils ne permettent qu'un examen en champ étroit sur une surface limitée de la cornée.

La microscopie spéculaire avec contact cornéen, peut se faire soit à l'aide d'un verre de contact ou au moyen d'un microscope spéculaire. Dans les deux cas, on observe une image en grand champ. Cette image est obtenue soit par balayage optique à l'aide d'un miroir oscillant

permettant de juxtaposer des bandes d'endothélium, soit par réduction des indices de réfraction des matériaux constituant le cône optique afin de limiter les reflets et les réflexions parasites des différentes interfaces.

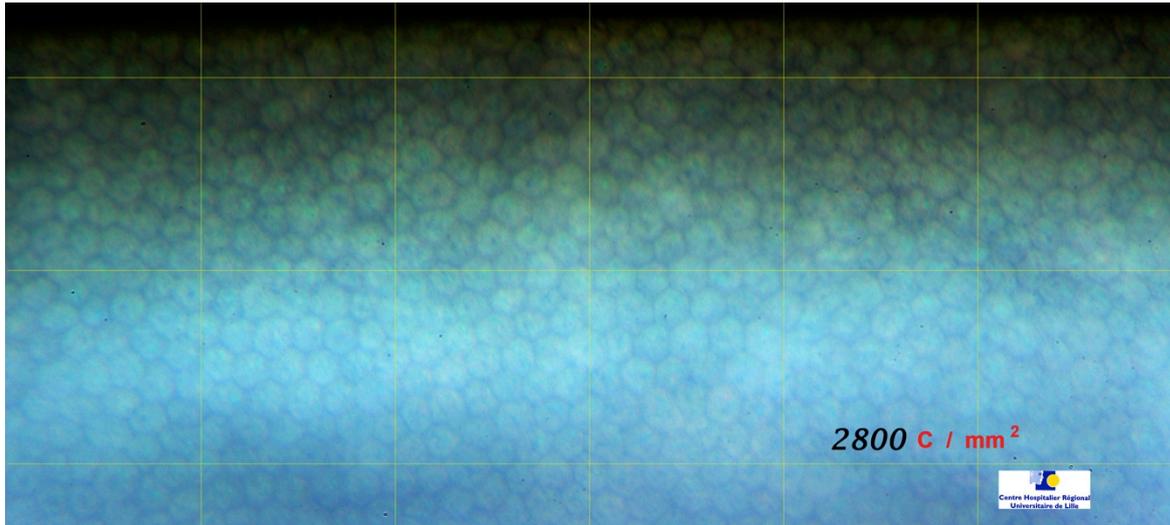
Ces techniques permettent une visualisation de surfaces endothéliales de l'ordre du millimètre carré. L'image endothéliale observée sur écran vidéo ou au moyen d'un oculaire peut être enregistrée pour une analyse qualitative et quantitative des cellules endothéliales. Néanmoins, la microscopie spéculaire avec contact est plus agressive pour la cornée, avec nécessité d'instillation d'un collyre anesthésiant au préalable et d'une bonne homogénéisation du film lacrymal au cours de l'examen.

### **3. RESULTATS OBTENUS**

Un endothélium cornéen est formé selon l'âge, de cellules hexagonales d'environ 200 à 400 microns carrés de surface moyenne (Fig 7).

Outre la mesure de la densité cellulaire, la microscopie spéculaire permet de déterminer les paramètres morphométriques qui rendent mieux compte de la fonction endothéliale tels que le périmètre cellulaire, les coefficients de variation de surface cellulaire (polymégéthisme) et la forme (polymorphisme).

Dans les kératoplasties transfixiantes, on observe un agrandissement des cellules endothéliales associé à une augmentation du pléiomorphisme (Fig 8). Cependant le polymégéthisme reste souvent plus modéré que ne le voudrait l'augmentation de la taille des cellules, ce qui peut être lié au maintien d'une transparence cornéenne à long terme.



Fig

Figure 7 : Microscopie spéculaire d'un endothélium cornéen normal: les cellules endothéliales sont de forme hexagonale, la densité cellulaire est de 2800 cellules/mm<sup>2</sup>

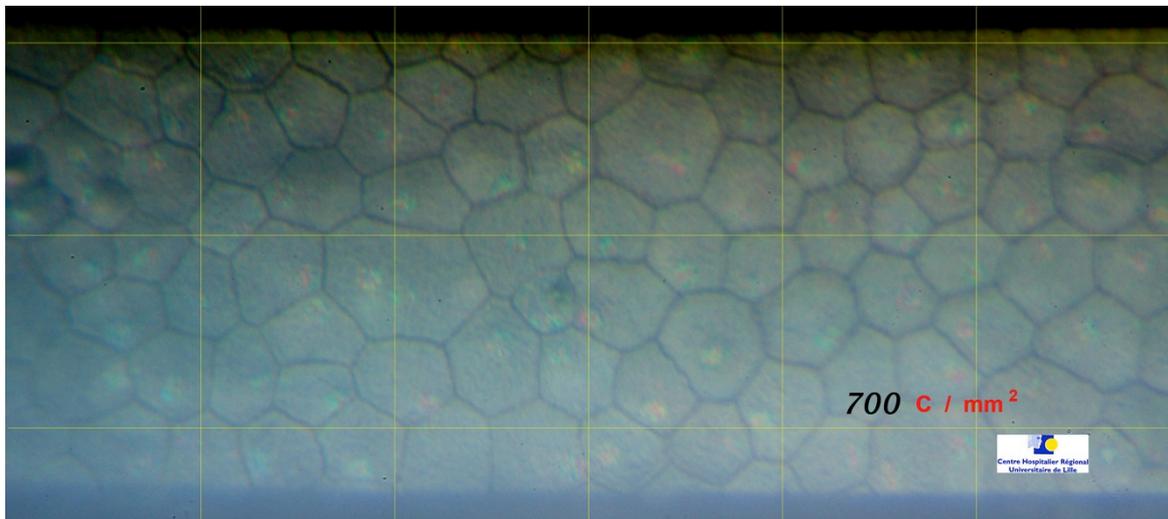


Figure 8 : Endothélium cornéen à 6 ans d'une kératoplastie transfixiante. Il existe une diminution importante de la densité cellulaire (700 cellules/mm<sup>2</sup>) avec des cellules élargies et un pléiomorphisme cellulaire (clichés service d'Ophtalmologie Lille).

## **PHYSIOLOGIE DE LA CORNEE**

## **I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DE LA CORNEE NORMALE**

La cornée assure trois fonctions principales :

- un rôle mécanique et protecteur des tissus intraoculaires ,
- la transmission de la lumière par sa transparence,
- la focalisation des images grâce à son pouvoir dioptrique.

### **1. LE ROLE MECANIQUE**

La cornée, prolongement de la sclère, joue un rôle primordial dans le maintien de l'armature du globe oculaire. Elle intervient dans la résistance de l'oeil à la pression intra-oculaire et constitue un rôle protecteur par rapport aux agents extérieurs. La résistance cornéenne à la pression intra-oculaire est très importante puisqu'on admet généralement qu'il faut une pression cent fois supérieure à la tension oculaire pour entraîner une rupture du globe, qui se fera alors au niveau d'un point faible de la sclère.

Dans ce rôle mécanique, il faut rappeler le rôle important de la MD qui est remarquablement résistante à l'action des enzymes protéolytiques, lui permettant de demeurer intacte lors de traumatisme de l'épithélium et du stroma (6).

### **2. LE POUVOIR OPTIQUE**

La cornée, premier dioptré oculaire, a pour fonction essentielle la réfraction et la transmission de la lumière. Sa face antérieure est prolate à grand axe horizontal pour une surface de 1,3 cm<sup>2</sup> alors que sa face postérieure est circulaire. La cornée est un modèle de lentille sphéro-cylindrique avec une face postérieure plus sphérique que sa face antérieure.

On distingue habituellement deux zones dans la cornée :

- Une zone centrale, d'un diamètre de 4 mm environ, ayant l'aspect d'une calotte sphérique régulière, légèrement décalée en dedans et vers le bas. C'est au niveau de cette zone que les propriétés optiques sont les meilleures.
- Une zone périphérique, avec un aplatissement progressif de la cornée jusqu'au limbe. La pente de ces courbes est beaucoup plus abrupte du côté nasal, avec un rayon maximum se situant au niveau du limbe cornéen.

Les principales propriétés optiques de la cornée sont :

### **a. La transmission de la lumière**

La cornée transmet la lumière dans les longueurs d'onde comprises entre 400 nm et 700 nm (7). Nulle au-dessous de 300 nm, la transmission augmente brusquement pour atteindre 80 % à 380 nm. Elle est généralement, beaucoup moins affectée par l'oedème stromal que par l'oedème épithélial.

### **b. La diffusion de la lumière**

C'est l'interaction des rayons lumineux avec la matière. Négligeable dans des conditions physiologiques, elle augmente en cas d'œdème cornéen ou de cicatrisation imparfaite, le haze. Une cornée humaine silico-desséchée transmet 88,5 % de la lumière incidente ; la cause principale de la perte de lumière est liée au phénomène de diffusion. Cependant, celui-ci est faible dans une cornée normale. Ceci est dû à la disposition des fibrilles de collagène dans le stroma qui empêche que la diffusion se fasse au hasard ; la lumière diffusée est ainsi ramenée dans la direction d'incidence.

### **c. La réflexion**

La lumière incidente est renvoyée symétriquement par rapport à la cornée, c'est le rayon réfléchi. L'angle d'incidence est égal à l'angle de réflexion. La régularité de la surface épithéliale et la présence d'un film lacrymal normal conditionnent la qualité de la réflexion.

### **d. La réfraction**

La cornée se comporte comme une lentille convergente qui constitue l'élément essentiel du dioptré oculaire, puisqu'elle représente les deux tiers du pouvoir optique. Sa puissance est de 47 dioptries pour la face antérieure et de - 5 dioptries pour la face postérieure, soit une puissance, pour l'ensemble de la cornée, de 42 dioptries. L'indice de réfraction du stroma est de 1,377.

### 3. LA TRANSPARENCE DE LA CORNEE

La transparence de la cornée est une caractéristique indispensable à la bonne transmission de la lumière. Elle est assurée par deux éléments clés :

- **La disposition uniforme des fibres de collagène dans le stroma.**

Le diamètre moyen des fibres et la distance les séparant sont régulières et mesurent presque la moitié de la longueur d'onde de la lumière visible (400 à 700 nm), assurant la transparence du stroma.

- **L'hydratation du stroma maintenu à une valeur constante de 78%.**

A l'état normal, la cornée maintient une épaisseur constante et demeure transparente ; elle doit lutter en permanence contre l'imbibition hydrique, c'est l'état de déturgescence.

Les effets combinés de l'endothélium et de l'épithélium maintiennent un contenu en eau constant. L'épithélium crée une isolation par rapport à l'extérieur, en réduisant l'évaporation et en diminuant l'absorption des fluides à partir des larmes. L'endothélium joue un rôle primordial dans la déturgescence en agissant comme une pompe ionique pour retirer l'eau du stroma. Cette fonction endothéliale ne peut être assurée que si le nombre de sites ATPase sodium potassium de l'endothélium est suffisant. Ces mécanismes supposent une densité suffisante de cellules endothéliales ayant une fonction normale. En pratique, en dessous de 300-500 cellules /mm<sup>2</sup>, l'endothélium ne peut plus éliminer l'eau hors de la cornée, avec apparition d'un œdème du stroma et de l'endothélium.

L'absence de vascularisation par la compacité du stroma empêchant la progression des vaisseaux dans la cornée, ainsi que la faible densité cellulaire stromale, sont aussi certainement impliqués dans la transparence cornéenne.

Les modifications de l'architecture stromale par une maladie dégénérative telle qu'une dystrophie ou un kératocône, ou par un processus cicatriciel tel qu'un traumatisme physique ou infectieux, et les variations de l'hydratation stromale secondaire à une pathologie de la surface oculaire ou encore à un dysfonctionnement de la pompe endothéliale sont responsables d'une diminution voire de la perte totale de la transparence de la cornée.

## **II. PHYSIOLOGIE DE LA CORNEE GREFFEE**

La cornée est un des rares tissus de l'organisme qui bénéficie d'un privilège immunologique expliquant le taux de succès des greffes.

### **1. LA TRANSPARENCE DU GREFFON**

La conservation de la transparence du greffon cornéen est conditionné par l'intégrité des barrières épithéliales et endothéliales, le bon fonctionnement de la pompe cellulaire endothéliale, la synthèse d'une matrice extracellulaire par les kératocytes, le maintien d'une pression intra oculaire normale et l'absence d'inflammation dans la cornée.

### **2. EVOLUTION DE L'HYDRATATION DU GREFFON**

Pendant la phase de conservation du greffon en organo-culture, la fonction de pompe cellulaire endothéliale est altérée. L'épaisseur du greffon est artificiellement réduite par un agent osmotique contenu dans le liquide de conservation. Cela permet au chirurgien de disposer d'un tissu d'épaisseur proche de la normale facilitant la suture du greffon au receveur.

Au cours de la greffe et pendant les 48 premières heures, l'agent osmotique disparaît et l'épaisseur du greffon augmente avec apparition d'un œdème. Puis la pompe cellulaire endothéliale reprend progressivement sa fonction dans les jours qui suivent, avec une normalisation de l'épaisseur du greffon à la fin du premier mois post-opératoire.

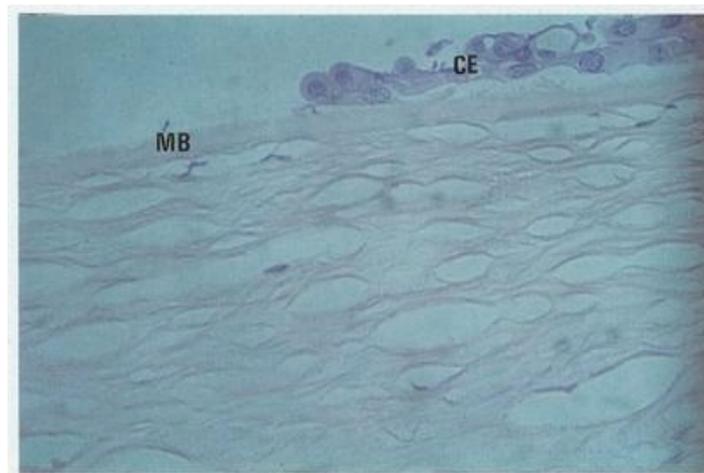
La pression intra oculaire joue un rôle important dans la régulation de l'hydratation du greffon. En post opératoire immédiat, une hypertonie intra oculaire entraîne une diminution de l'œdème du greffon avec une transparence anormale le lendemain de l'intervention. Par la suite, l'hypertonie est source de dysfonctionnement de la pompe endothéliale puis de mort cellulaire endothéliale. Lorsque le capital cellulaire endothélial devient faible, une augmentation même minime de la pression intra oculaire entraîne un œdème du greffon.

### 3. LA CICATRISATION DU GREFFON

Après kératoplastie, des phénomènes cellulaires complexes vont se mettre en place, dont certains restent encore imprécis (8).

#### a. Au niveau épithélial

L'épithélium du receveur remplace rapidement celui du donneur, en un temps variable en fonction des patients, de 4 à 5 jours en moyenne. Cela correspond à la phase de ré-épithélialisation se réalisant de façon centripète (Fig 9). Néanmoins, il persiste un chimérisme cellulaire épithélial (persistance des cellules épithéliales du donneur) pendant quelques semaines à 6 mois (9). Cela explique la possibilité de survenue de rejet épithélial pendant la première année post greffe.



*Figure 9 : Photographie en microscopie optique : Front de migration de cellules épithéliales sur les bords d'un ulcère (coloration au bleu de toluidine). MB : membrane basale ; CE : cellule épithéliale (10).*

La membrane basale du donneur permet la repousse épithéliale rapide des cellules du receveur. Cependant, il est possible que les cellules épithéliales du receveur renouvellent progressivement cette membrane basale. Ce phénomène est un processus lent pouvant prendre environ 6 mois.

Après KT, le greffon est totalement dénervé entraînant des troubles trophiques de l'épithélium et une diminution du nombre de clignement palpébral affectant l'étalement du film lacrymal.

La réinnervation du greffon est un processus lent et souvent partiel. En microscopie confocale, les nerfs sont détectés dans le stroma moyen et superficiel de la zone centrale du

greffon 7 mois après la kératoplastie. La réinnervation de la couche basale de l'épithélium prend 2 ans (11). Une sensibilité cornéenne n'apparaît pas avant 18 mois au centre du greffon.

#### **b. Au niveau endothélial**

L'endothélium cornéen est quasiment incapable de se multiplier par mitose après la naissance. Ainsi, après destruction de cellules endothéliales, le recouvrement de la MD ne pourra se faire que par l'extension des cellules voisines. Les cellules lésées desquament dans la chambre antérieure. Les cellules voisines intactes émettent des pseudopodes, rompent leurs jonctions intercellulaires et migrent vers la zone pathologique. La morphologie cellulaire est modifiée avec un allongement des cellules et la perte de l'hexogonalité. Lorsque les cellules se rencontrent au niveau de la zone dépourvue d'endothélium, l'inhibition de contact induit un arrêt migratoire. Les jonctions intercellulaires se reforment et la barrière endothéliale est ainsi reconstituée. Les cellules retrouvent leur morphologie hexagonale en deux ou trois mois.

#### **c. Au niveau de la membrane de Descemet**

La cicatrisation de la MD demande environ six mois. La qualité de cicatrisation de la MD dépend de l'affrontement de la membrane du receveur et de celle du greffon. En cas de décalage important entre ces deux membranes, une double membrane peut se former, se traduisant cliniquement par une membrane rétro-cornéenne.

#### **d. Au niveau stromal**

Le processus de cicatrisation est moins bien connu. Au niveau de la cicatrice de kératoplastie, les kératocytes meurent probablement par apoptose. Autour de cette zone, les autres kératocytes se différencient en myofibroblastes et migrent vers la zone lésée. Cela permet la formation d'un réseau cellulaire contractile permettant la coaptation de la plaie et la sécrétion d'un collagène cicatriciel opaque. La solidité de la cicatrice ne s'acquiert pas avant trois ans. Néanmoins, même plusieurs décennies après la greffe, la résistance de la cicatrice aux chocs appuyés reste inférieure à celle d'une cornée normale d'où la contre-indication aux sports de contact après une greffe de cornée.

Le devenir des kératocytes du greffon est mal connu. Néanmoins, il est bien établi que certains kératocytes du greffon meurent pendant la conservation ou après la kératoplastie.

L'hypoxie post mortem entraîne l'apoptose des kératocytes et leur remplacement peut théoriquement se faire soit par mitose des kératocytes viables du greffon, soit par les kératocytes de la cornée réceptrice (8, 12).

#### **4. LE PRIVILEGE IMMUNOLOGIQUE DE LA GREFFE DE CORNEE**

Le faible taux de rejet des greffes de cornée, comparé à celui des transplantations d'organes ou de greffe de peau, s'explique par différents mécanismes (13):

- L'absence de vaisseaux sanguins et de lymphatiques au niveau de la cornée inhibe l'arc afférent et l'arc efférent du rejet.
- La barrière sang-œil : seule la cornée périphérique est dépendante de la circulation sanguine pour sa nutrition et sa respiration. La cornée centrale dépend quant à elle de l'humeur aqueuse et du film lacrymal. L'humeur aqueuse étant sécrétée de manière active, il n'y a pas d'échanges entre celle-ci et la circulation sanguine, c'est la barrière hémato-aqueuse.
- L'expression modérée du système HLA dans la cornée. Cliniquement un receveur peut être sensibilisé aux allo-antigènes HLA du donneur sans rejeter son greffon (inhibition de l'arc efférent).
- La rareté des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) matures dans la cornée normale. Ces cellules sont les cellules de Langherans dans l'épithélium et les cellules dendritiques dans le stroma.
- L'expression constitutive du Fas-Ligand par les cellules endothéliales et épithéliales cornéennes : ces cellules sont donc protégées de l'action des lymphocytes cytotoxiques alloréactifs portant Fas.En. En effet, lors du contact lymphocyte-cellule cible, la liaison Fas-Fas-ligand induit une apoptose lymphocytaire.
- La présence d'allo-antigènes dans la chambre antérieure induirait une réaction de tolérance, avec suppression de la réaction d'hypersensibilité retardée.

L'inflammation et la néo-vascularisation peuvent entraîner la perte de ce privilège immunologique. Cela induirait alors une réaction d'hypersensibilité retardée vis-à-vis des allo-antigènes, dont la conséquence serait la destruction des cellules du donneur par les cellules effectrices du receveur : c'est le rejet d'allogreffe.

## **LES GREFFES DE CORNEE**

La cornée est le premier tissu à avoir été greffé avec succès chez l'homme (Von Hippel en 1887). Elle consiste à remplacer une cornée opacifiée par une cornée saine. Actuellement, seule l'homogreffe est possible. Dans ce travail, nous parlerons de trois techniques de greffe : la greffe lamellaire antérieure, la kératoplastie transfixiante (KT) et la kératoplastie lamellaire antérieure profonde (KLP) (Fig 11).

## **I. HISTORIQUE**

L'histoire des greffes de cornée a débuté au XIX siècle par le concept (Himly en 1813), puis la réalisation de greffes lamellaires sur des cornées animales par Reisinger en 1824 ; ces greffes ont toutes échouées (14).

Ces premiers travaux expérimentaux ont permis la codification de techniques de greffe par Von Hippel en 1878. Mais le premier succès de kératoplastie transfixiante réalisée chez l'homme est attribué à Edouard Konrad Zirm en 1905 (Fig 10) (15).



*Figure 10 : Intervention du Dr Edouard Zirm. Cliché propriété de la famille Zirm.  
www.snof.org*

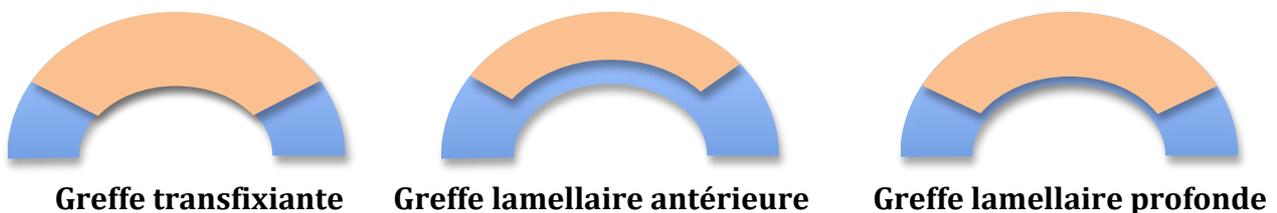
Durant les vingt années qui ont suivi, ce sont principalement des greffes lamellaires qui sont pratiquées. Néanmoins, au début des années 30, le Professeur Filatov marque un tournant dans l'histoire de la greffe en utilisant des cornées de donneurs décédés et en développant la conservation de greffons à 4°C, méthode encore utilisée aujourd'hui.

Ensuite, l'étude en physiologie de l'endothélium cornéen, les progrès dans la réalisation technique avec le développement du microscope opératoire et du fil de nylon, la découverte de nouvelles thérapeutiques permettant de lutter efficacement contre le risque de rejet immunologique ont conduit à imposer la kératoplastie transfixiante dans la prise en charge chirurgicale des affections cornéennes.

La supériorité de la greffe transfixiante, en terme d'acuité visuelle et sa moindre complexité chirurgicale, a longtemps contribué à cantonner la kératoplastie lamellaire antérieure (**Fig 9**) à quelques indications confidentielles. En effet, le résultat optique de cette dernière était de qualité médiocre à cause d'une part de la fréquence de l'astigmatisme irrégulier, et d'autre part de l'opacification de l'interface intra-stromale hôte-greffon.

Le bénéfice d'une chirurgie à globe fermé et de la préservation de l'endothélium du receveur a incité à développer de nouvelles techniques de dissection lamellaire permettant de s'affranchir de cette interface intra-stromale, inexistante lors d'une dissection pré-descemétique (Fig 11).

Initiée par Malbran en 1965, il va falloir attendre les années 2000 pour que la technique de kératoplastie lamellaire antérieure profonde soit codifiée. Ainsi, la kératoplastie lamellaire est de plus en plus pratiquée depuis l'avènement de nouvelles technologies dans la chirurgie de greffe en ophtalmologie, avec la réalisation aujourd'hui de greffes lamellaires antérieures profondes pré-descemétiques. C'est une technique en pleine expansion qui tend à devenir la technique de greffe de référence chaque fois que l'endothélium du receveur est normal.



*Figure 11 : Schéma représentant différents types de greffes de cornée. Le greffon est représenté en orange et la cornée du receveur en bleu.*

## **II. LA KERATOPLASTIE TRANSFIXIANTE**

### **1. PRINCIPE**

Elle consiste à remplacer la cornée pathologique d'un patient receveur par un disque cornéen de pleine épaisseur de diamètre variant de 7 mm à 8 mm, provenant d'un donneur(16).

Elle se réalise souvent sous anesthésie générale.

La KT a bénéficié de certains affinements au cours de ces dix dernières années avec :

- l'avènement des trépan automatisés (trépan de Hanna) ou jetables (trépan de Heesburg barron)(17),
- la codification du traitement post-opératoire par corticostéroïdes, lubrifiants, hygiène palpébrale et hypotonisants locaux,
- la gestion des sutures aidée par vidéotopographie, diminuant l'astigmatisme induit.

### **2. LES AVANTAGES DE CETTE TECHNIQUE**

Il s'agit d'une technique chirurgicale codifiée, de réalisation moins complexe que la greffe lamellaire profonde, facilement reproductible, avec de bons résultats visuels. Elle représente encore 90% des greffes réalisées en France (8).

### **3. LES INDICATIONS OPERATOIRES**

La kératoplastie est indiquée dans toutes les pathologies à l'origine d'une perte de la transparence cornéenne de façon irréversible. Les indications de cette chirurgie sont très variées en fonction des centres hospitaliers et des pays. En France, selon les sources du GLAC de 2011 (cf annexe 1), les trois principales indications de greffe de cornée sont (18):

- le kératocône dans 19% des cas,
- la dystrophie endothéliale du pseudophake 17,1% des cas,
- la dystrophie endothéliale de Fuchs pour 15,1% des cas.

### **4. LES COMPLICATIONS DE LA KERATOPLASTIE TRANSFIXIANTE**

Les complications sont pour la plupart communes avec toutes les techniques de greffe de cornée :

### **a. L'hémorragie expulsive per-opératoire**

C'est la complication la plus redoutée, qui reste heureusement rare avec une fréquence de 0,1 à 0,7 % (19). Elle peut aboutir à la perte fonctionnelle de l'œil voire à sa perte anatomique. L'hypotonie induite par cette chirurgie à ciel ouvert est un facteur de risque important. D'autres facteurs de risques ont été identifiés tels qu' un antécédent de chirurgie intra-oculaire, l'hypertension artérielle, l'anesthésie loco-régionale, le glaucome et les pathologies cardio-vasculaires (20).

### **b. Les pathologies de surface**

La kératite superficielle est la complication la plus fréquente survenant dans 1/3 à 3/4 des cas après KT (21). Les causes sont multiples :

- une diminution de la sensibilité cornéenne liée à la trépanation de la cornée sur 360°, pouvant être aggravée par un diabète,
- une irrégularité de surface entraînant une instabilité lacrymale,
- une altération quantitative du film lacrymal,
- les frottements oculaires intempestifs (trisomie 21, atopie),
- la toxicité de certains collyres,
- une blépharite chronique.

Le retard voire l'absence de cicatrisation épithéliale du greffon, secondaire à une atteinte de l'épithélium du receveur peut être à l'origine d'une ulcération torpide du greffon voire aboutir à sa perforation.

### **c. Le rejet de greffe de cornée**

Connu sous le terme de « maladie du greffon », avec une incidence variant de 15 à 30%, il constitue la première cause d'échec de kératoplastie (8). Les facteurs de risques de rejet identifiés sont :

- les antécédents de greffe de cornée (le receveur est alors pré-immunisé),
- la néovascularisation stromale > 1 quadrant de la cornée du receveur,
- une grande taille de greffon,

- âge du receveur < 40-50 ans et plus particulièrement chez les enfants,
- une inflammation oculaire.

Le rejet peut être déclenché par une ablation de monofilament, un arrêt de la corticothérapie locale, une infection, une intervention chirurgicale ou un traumatisme de l'œil greffé (22).

#### **d. Les infections**

Elles sont de plusieurs types, on retiendra notamment:

- L'endophtalmie bactérienne avec une incidence de 0,2% (23). L'agent pathogène est dans 75% des cas un cocci gram positif.(24)
- L'abcès microbien ou fongique (5%).
- La kératite herpétique : l'Herpes Simplex Virus provient généralement de la cornée du receveur. La récurrence de kératite herpétique peut être à l'origine d'une défaillance du greffon. Un traitement antiviral général encadrant le geste opératoire est donc nécessaire en cas de séquelle de kératite herpétique (25, 26).

#### **e. Le syndrome d'Urrets-Zavalía**

Il associe une mydriase irréversible à une hypertension oculaire. Il serait secondaire à une ischémie de l'iris pouvant être favorisée par la prise de mydriatiques (27, 28).

#### **f. La fragilité de l'œil greffé face aux traumatismes**

En effet, la cicatrisation entre la cornée du receveur et celle du donneur ne permet jamais de retrouver une continuité anatomique parfaite garante de la résistance oculaire. La fréquence des traumatismes graves sur greffe de cornée varie selon les études entre 0,6% et 3% (29, 30).

#### **g. L'astigmatisme irrégulier induit par la greffe**

L'astigmatisme cornéen après kératoplastie est la principale source de mauvaise récupération d'acuité visuelle en cas de greffon clair. Un astigmatisme est dit géant lorsqu'il est supérieur à 5 D.

L'origine de cet astigmatisme est plurifactorielle, il est fonction :

- de l'astigmatisme cornéen du donneur,
- de l'astigmatisme cornéen du receveur, notamment chez les patients greffés pour kératocône,
- du diamètre de trépanation, surtout le surdimensionnement du greffon par rapport à la cornée receveuse,
- des techniques de sutures utilisées (points séparés et/ou surjet).

La mesure de cet astigmatisme peut être réalisée par kératométrie, mais l'utilisation de la topographie en élévation permet d'obtenir des valeurs plus exploitables pour la correction optique. En cas d'astigmatisme géant responsable d'une baisse d'acuité visuelle (BAV), une chirurgie d'astigmatisme peut être envisagée telle qu'une incision relaxante ou des sutures compressives (31, 32). Elle doit alors être réalisée à distance de l'ablation des sutures.

## **5. LES LIMITES DE LA KERATOPLASTIE TRANSFIXIANTE**

### **a. Le rejet endothélial du greffon**

Le rejet, reste la complication la plus sévère avec un taux de survie du greffon à 5 ans de 70% toutes causes confondues. Deux critères sont unanimement reconnus comme facteurs de risque de rejet immunologique: la néo-vascularisation de la cornée du receveur sur plus d'un quadrant et les antécédents de rejet d'allogreffe de cornée (receveur préimmunisé).

La fréquence des rejets varie de 15 à 30 % dans la littérature, et seulement 50% des rejets sont réversibles avec un traitement efficace (21, 33). En effet, si son traitement au stade aigu le rend réversible, son installation est régulièrement insidieuse et le diagnostic est malheureusement souvent posé au stade d'œdème irréversible (34).

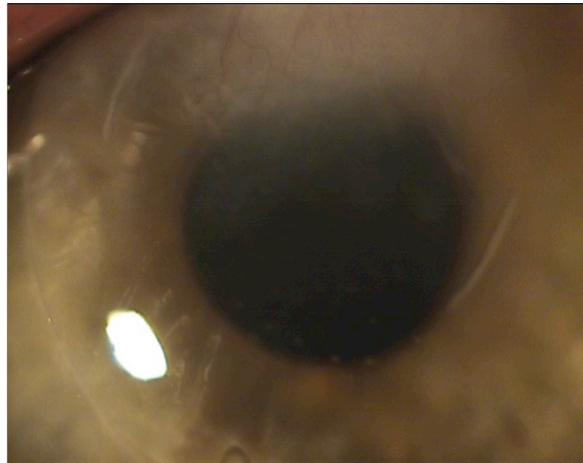
Il existe 4 formes de rejet en fonction de la couche de la cornée qui est atteinte : rejet épithélial, rejet sous-épithélial, rejet stromal et rejet endothélial. Mais parmi ces formes de rejet, la seule pouvant aboutir à l'échec définitif de la greffe est le rejet endothélial.

Les signes fonctionnels du rejet endothélial sont une BAV, une photophobie, une irritation, un larmoiement, des douleurs et une rougeur oculaire.

Cliniquement, on peut retrouver une ligne de rejet de khodadoust, d'évolution centripète, ou bien des précipités rétro-cornéens diffus sur le greffon avec un œdème stromal en regard, des plis descemétiques, des signes inflammatoires du segment antérieur et une néovascularisation du greffon (Fig 12).

En microscopie spéculaire on retrouve des précipités rétro-cornéens sombres de petites tailles et une perte cellulaire endothéliale. Lorsque la densité endothéliale devient inférieure au seuil de décompensation endothéliale, soit 250-500 cellules/mm<sup>2</sup>, la survie de la greffe est vouée à l'échec (22).

Le traitement du rejet doit être initié le plus précocement possible pour minimiser la perte endothéliale. Il comprend une corticothérapie locale à forte dose (dexaméthasone), complétée par des injections sous conjonctivales de dexaméthasone ; associées en cas d'efficacité insuffisante à une corticothérapie générale (prednisolone).



*Figure 12 : Rejet endothélial d'un greffon (Cliché service d'Ophthalmologie de Lille).*

### **b. L'hypertonie oculaire**

Elle représente la seconde complication en terme de fréquence. Les facteurs favorisants sont :

- un glaucome préopératoire,
- un remaniement de l'angle irido-cornéen (lié au collapsus du filtre trabéculaire et la perte du support par l'ouverture circulaire de la Descemet),

- une inflammation préopératoire comme une kératite herpétique,
- la corticothérapie au long court.

La fréquence de l'hypertonie après kératoplastie transfixiante varie selon les études de 10 à 42% (35).

L'hypertonie oculaire est source non seulement de neuropathie optique glaucomateuse mais aussi de perte cellulaire endothéliale accélérée, multipliée par trois au cours des trois premières années suivant la greffe, avec une perte de la durée de survie du greffon. Cela explique que l'hypertonie soit la deuxième cause d'échec de greffe (36).

Le traitement de l'hypertonie repose sur le remplacement de la dexaméthasone par des corticoïdes moins puissants comme la fluorométholone ou la rimexolone, et si besoin par de la cyclosporine ; la prescription de collyres hypotonisants voire d'acétazolamine per os. Puis, en cas d'inefficacité du traitement médical, on peut avoir recours à la chirurgie filtrante voire à une cyclodestruction au laser diode.

### **c. La perte endothéliale et la survie du greffon à long terme**

Il existe dans la cornée saine, une perte endothéliale physiologique de 0,5% par an. Cette perte est augmentée par toute chirurgie endo-oculaire et particulièrement dans les suites de la KT.

Après kératoplastie, l'endothélium cornéen subit des modifications morphologiques et s'appauvrit avec le temps. La diminution cellulaire après greffe se fait en plusieurs phases avec une perte cellulaire endothéliale précoce en fonction des lésions de conservation et du traumatisme chirurgical, elle est maximale au voisinage de la cicatrice. En effet, au niveau de la cicatrice, durant les 6 premiers mois, se forme une nouvelle MD qui va relier la MD du greffon à celle du receveur.

La perte cellulaire endothéliale peut être modélisée en fonction du temps. Ainsi, Bourne a décrit dans son modèle exponentiel une perte de 20% par an pendant les 3 premières années, puis la proportion de perte cellulaire endothéliale diminue progressivement à 8% par an entre 3 et 5 cinq ans, 4% par an entre 5 et 10 ans, revenant aux valeurs physiologiques

seulement après 10 ans. Ainsi la proportion de perte endothéliale a été estimée à 60%, 3 ans après la greffe (37, 38).

Armitage a comparé la densité endothéliale chez des patients greffés et des patients opérés de cataracte. Il arrive à la conclusion que la physiologie cellulaire de l'endothélium est profondément modifiée après une greffe mais dans les mêmes proportions qu'après chirurgie de la cataracte. Le mécanisme de cette perte cellulaire chronique à long terme ne serait donc pas spécifique et pourrait être déclenché par la rupture de la barrière hémato-aqueuse. A partir de ce modèle et considérant que l'œdème de greffon survient au seuil de 500 cellules/mm<sup>2</sup>, la durée de vie théorique d'un greffon serait de 20 à 30 ans, si la densité endothéliale pré-greffe est comprise entre 2000 et 2500 cellules/mm<sup>2</sup> (39, 40).

Il existe également un polymégathisme endothélial présent tout au long de la vie du greffon et même en pré-opératoire, témoignant d'une instabilité endothéliale chronique. Plusieurs facteurs peuvent raccourcir le temps de survie du greffon en plus de la perte endothéliale inéluctable : l'indication de greffe, l'existence d'une néovascularisation de la cornée réceptrice, la défaillance antérieure du greffon, le jeune âge du receveur en particulier les enfants, l'existence de gonio-synéchies chez le receveur.

Ainsi, les limites de la KT ont amené les chirurgiens à perfectionner la technique de greffe lamellaire antérieure pour finalement aboutir au fil des années, à la kératoplastie lamellaire antérieure profonde pré-descemétique.

### **III. LA KERATOPLASTIE LAMELLAIRE ANTERIEURE PROFONDE**

La kératoplastie lamellaire antérieure à but optique est une technique chirurgicale très ancienne et délicate à réaliser ; ses résultats visuels étaient inférieurs à ceux de la kératoplastie transfixiante. Les principaux effets adverses sont l'opacification de l'interface greffon-hôte et l'astigmatisme irrégulier. Ces effets peuvent être diminués en réalisant une dissection profonde dans le plan pré-descemétique (41).

#### **1. LES INDICATIONS OPERATOIRES**

La KLP s'adresse aux patients porteurs de pathologies stromales avec un endothélium sain. Cette situation clinique se rencontre au cours des kératocônes, des séquelles de kératites infectieuses, des dystrophies stromales, des brûlures ou des plaies superficielles entraînant des taies cornéennes.

Néanmoins, il faut garder à l'esprit qu'un kératocône ou une dystrophie stromale peuvent être associés à une cornea guttata, de même qu'une brûlure ou une plaie cornéenne peuvent entraîner une perte cellulaire endothéliale contre indiquant alors la KLP.

Il est donc primordial de vérifier la densité endothéliale cornéenne en pré-opératoire, soit par microscopie spéculaire contacte ou non contacte ; soit en examinant en lampe à fente à fort grossissement ( $\times 40$ ).

##### **a. Le kératocône**

Il s'agit de la première indication de KLP et même de greffe de cornée, passant juste devant les décompensations endothéliales du pseudophake. En effet, lorsque l'on examine le bilan des patients en liste d'attente pour greffe de cornée en France publié en 2011 par le GLAC, le kératocône représente 19 % des indications de greffe contre 17,1 % pour les décompensations endothéliales du pseudophake.

Il se définit comme une dystrophie de cornée conique se manifestant par une ectasie non inflammatoire vers l'avant de la cornée dans sa région axiale.

##### **Epidémiologie**

Le kératocône est une affection principalement bilatérale, les rares cas d'atteinte unilatérale semblant plus correspondre à une asymétrie d'évolution. Rabinowitz *et al* ont montré que 50% des yeux apparemment sains développent un kératocône clinique au cours des 16 années qui suivent (42).

La pathologie débute généralement durant l'adolescence et entraîne une BAV du fait d'un important astigmatisme cornéen et de l'apparition d'opacités cornéennes stromales. Plus le patient est jeune lors du début de la pathologie, plus il a de risques de développer une forme sévère de kératocône avec une évolution rapide. Le kératocône évolue rapidement entre l'âge de 10 et 20 ans pour se stabiliser ensuite vers 40 ans (43).

### Prévalence du Kératocône

Elle reste peu importante dans la population générale, variant de 1 à 5 pour 1000 personnes.

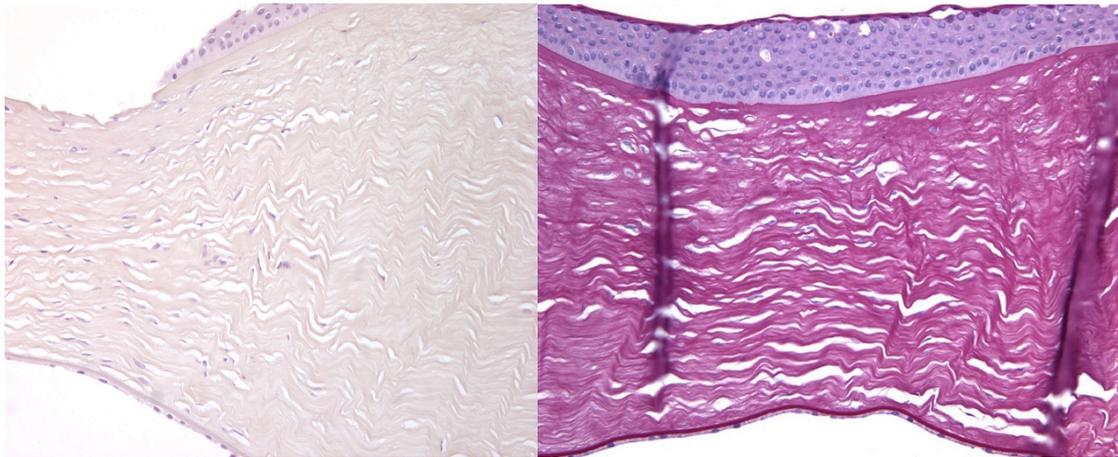
### Sex Ratio

Il existe une discordance à ce sujet dans la littérature. Alors qu'une prédominance féminine a longtemps été admise (44), les dernières études suggèrent une plus grande proportion de kératocône chez les hommes avec 64% d'hommes chez une série de 824 cas de kératocônes recensés (45).

### Anatomopathologie

L'amincissement central de la cornée au dépend des lames stromales est systématiquement retrouvé (Fig 13). L'épaisseur de la cornée peut atteindre dans certains cas 1/5<sup>ième</sup> de l'épaisseur normale cornéenne, soit 100 µm.

- L'épithélium est atrophié, réduit à deux ou trois assises cellulaires au lieu de six.
- La membrane basale épithéliale présente des ruptures en regard des interruptions de la membrane de Bowman.
- La membrane de Bowman prend un aspect fibrillaire avec des épaissements localisés, des plicatures et des ruptures comblées par du tissu conjonctival.
- L'amincissement stromal est maximum au centre avec une réduction du nombre de lamelles de collagène. L'innervation stromale paraît hypertrophique avec modification de la population des kératocytes.
- La membrane de Descemet peut être déformée, ondulée, avec parfois des encoches ou des ruptures en coup d'angle, en cas de kératocônes aigus.
- La densité et la mosaïque de l'endothélium sont préservées.

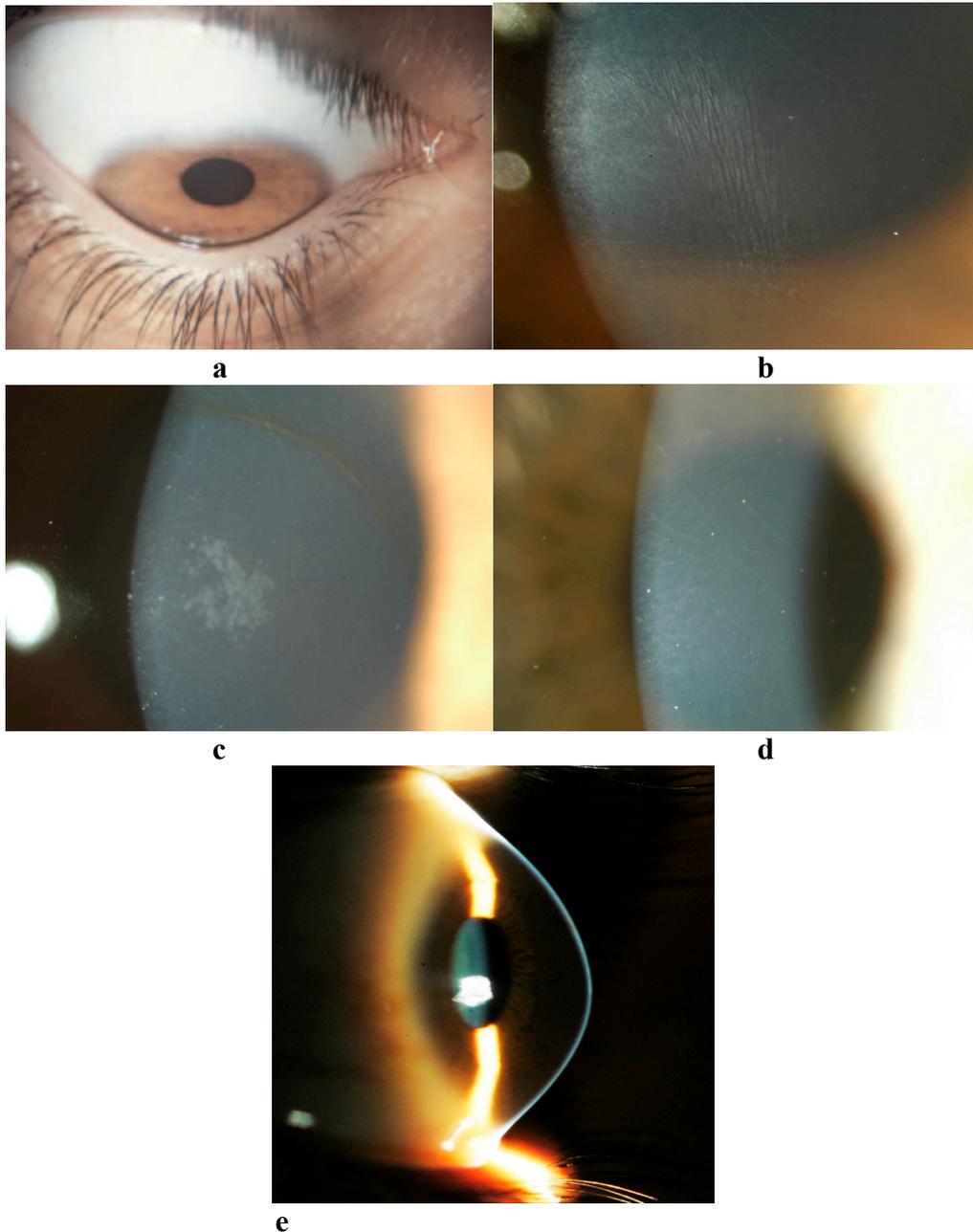


*Figure 13 : Coupes anatomopathologiques d'une cornée d'un patient de notre série présentant un kératocône (cliché du Pr Maurage) en coloration HES (cliché du haut) et PAS (cliché du bas).*

### Les signes cliniques du kératocône

Les principaux signes cliniques du kératocône sont les suivants :

- Protusion excentrique de la cornée visible de profil, avec position décalée vers le bas du sommet du cône (Fig 14e).
- Angulation de la paupière inférieure par la protusion cornéenne lorsque le patient regarde vers le bas : c'est le signe de Munson (Fig 14a).
- Amincissement stromal de la cornée.
- Visibilité anormale des nerfs cornéens (Fig 14d).
- Anneau de Fleischer (Fig 14c) lié à un dépôt de ferritine à l'intérieur de l'épithélium cornéen. Il est situé à la base du cône, mieux visible en lumière bleue lorsque la pupille est dilatée.
- Stries de Vogt (Fig 14b) situées profondément dans le stroma cornéen postérieur, juste en avant de la MD. Ce sont des lignes de contraintes verticales, obliques et fines. Elles sont le plus souvent alignées le long du méridien le plus courbe.
- Cicatrices profondes (Fig 14c) vues au sommet du cône, situées au niveau de la membrane de Bowman.



*Figure 14 : a) signe de Munson ; b) sries de vogt ; c) opacités cornéennes au sommet du cône et anneau de Fleischer;d) visibilité anormale des nerfs cornéens ; e) amincissement et bombement de la cornée (clichés du service d'Ophtalmologie de Lille)*

### Classification d'Amsler

Au terme de l'examen clinique, le kératocône peut être classé selon la classification d'Amsler. Il existe plusieurs classifications du kératocône, chacune présentant ses propres spécificités. La classification d'Amsler est la plus ancienne, néanmoins souvent utilisée par les cliniciens dans les études car elle oriente la prise en charge des patients. Elle est composée de 4 stades successifs résumés dans le tableau I.

Tableau I : Classification d'Amsler

<b>STADE 1</b>	astigmatisme oblique avec asymétrie perceptible au kératomètre de Javal
<b>STADE 2</b>	astigmatisme plus marqué avec asymétrie plus manifeste visible au biomicroscope et amincissement cornéen central respectant la transparence de la cornée
<b>STADE 3</b>	mesure de l'astigmatisme impossible au kératomètre de Javal et amincissement cornéen marqué
<b>STADE 4</b>	opacités cornéennes

Le stade 4 à lui seul marque le tournant thérapeutique vers la greffe de cornée.

#### Prise en charge du kératocône

De nouveaux traitements tels que le cross linking et les anneaux intra-cornéens permettant de contrôler l'évolutivité du kératocône sont apparus au cours de ces dix dernières années reculant ainsi le nombre d'indications de greffe cornéenne (46).

La stratégie de prise en charge du kératocône se répartit en paliers thérapeutiques, correspondant en règle générale aux stades évolutifs de la maladie (Fig 16).

**Le cross linking** : Le principe est de réaliser une polymérisation de la cornée par la formation d'un « pontage » biochimique des fibrilles de collagène qui deviennent alors reliées entre elles par des liaisons covalentes pour la rendre plus rigide. L'irradiation d'UVA d'une longueur d'onde de 370 nm active la riboflavine dont la cornée a été préalablement imbibée. L'objectif du traitement est de ralentir voire de stopper l'évolution du kératocône.

**Les anneaux intra-cornéens** (Fig 15): Le but est de diminuer l'astigmatisme irrégulier et la myopie induite par le kératocône sans enlever le tissu cornéen, ni toucher le centre de la cornée (47, 48). Le geste se réalise préférentiellement au laser femtoseconde permettant de creuser des tunnels intra-stromaux plus réguliers qu'en mode manuel.

L'avantage de cette technique est d'être réversible et ajustable en fonction de l'évolution du kératocône.

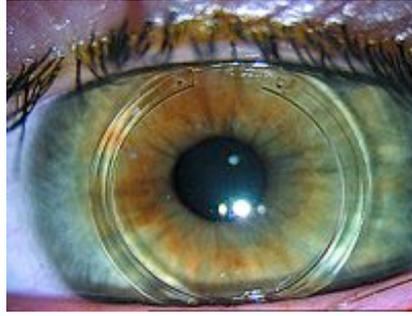


Figure 15 : Anneaux intra-cornéens chez un patient présentant un kératocône stade 3 (cliché du service d'Ophtalmologie de Lille).

### Les greffes de cornée :

Elles jouent un rôle important dans la stratégie de prise en charge du kératocône de stade III et IV, dont elles furent longtemps le traitement principal (49). La greffe de cornée est indiquée lorsqu'il existe une atteinte stromale avec opacités réduisant l'acuité visuelle ou en cas d'intolérance des lentilles rigides par le patient.

On peut réaliser en première intention une greffe lamellaire antérieure profonde lorsqu'il n'existe pas de rupture descémétique suite à un hydrops (kératocône aigu) ou d'anomalie de l'endothélium. Dans le cas contraire, on réalisera une KT.

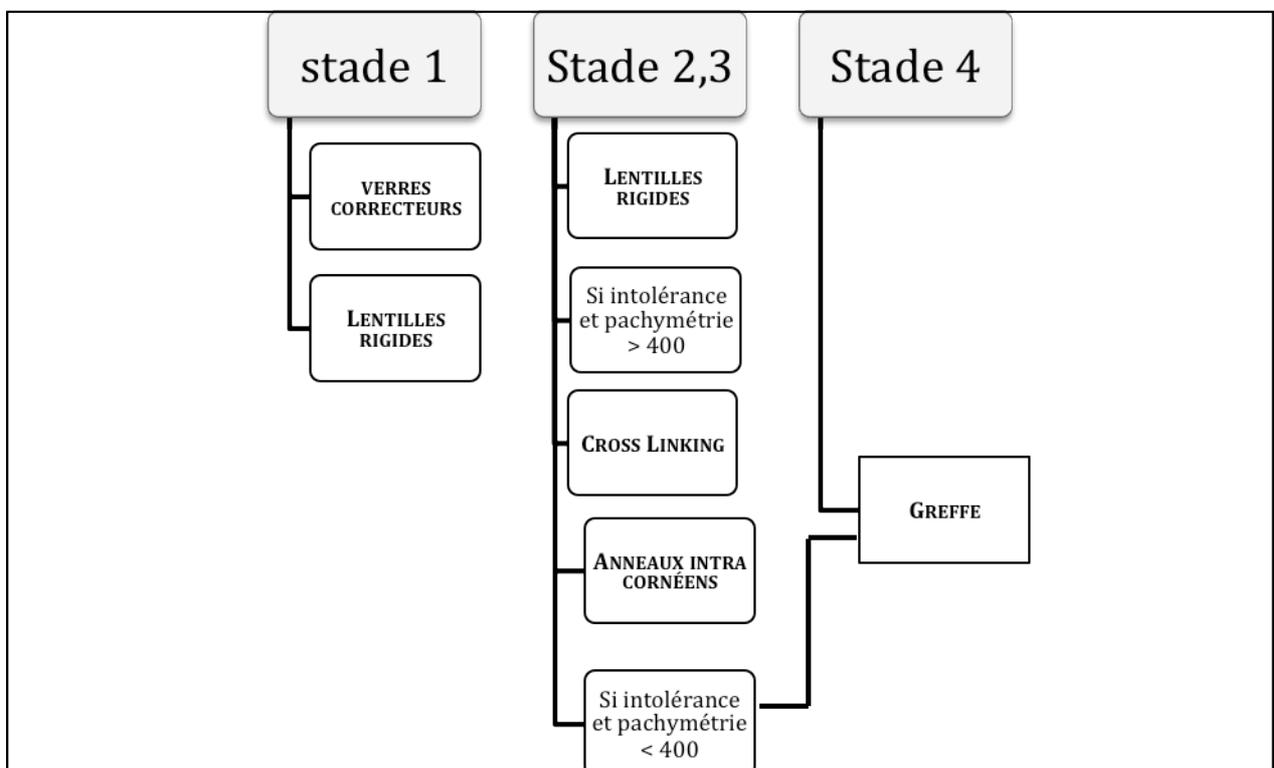


Figure 16 : Schéma récapitulatif de prise en charge thérapeutique du kératocône.

## **b. Les séquelles de kératites infectieuses**

### La kératite herpétique

Les séquelles de kératite herpétique représentent la première indication post-infectieuse de greffe de cornée avec 4,2 % des indications de greffe en France en 2011 (Annexe 1). Malgré l'efficacité croissante des traitements antiviraux prescrits lors des kératites herpétiques, les différentes récurrences peuvent être à l'origine de cicatrices stromales responsables d'une BAV (Fig 17). Lorsque la densité de l'opacité est trop importante, elle peut conduire à la kératoplastie.

Celle-ci ne peut s'envisager que lorsque le virus herpétique est parfaitement contrôlé et quiescent depuis au moins 12 mois. Le risque de récurrence de l'herpès est important et impose une couverture antivirale post-opératoire poursuivie au moins pendant la durée de la corticothérapie locale et logiquement à vie.

La KT est encore l'intervention de référence dans les séquelles de kératite herpétique. Cependant l'incidence du rejet immunitaire de greffe est particulièrement élevée dans ce cas, comme le rapporte Muraine et son équipe, avec une incidence de 26% de rejet dans sa série de patients, celui-ci touchant l'endothélium dans la quasi majorité des cas (50). Pourtant, une part non négligeable de patients candidats à une KT possèdent un endothélium tout à fait viable au moment de la greffe et peuvent donc éviter ce type de rejet en conservant leur propre endothélium.



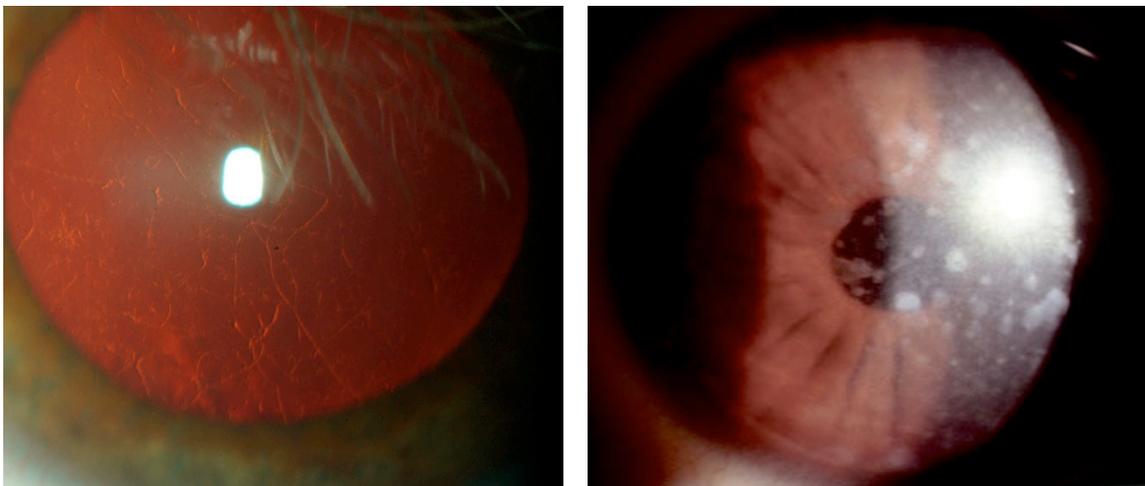
*Figure 17 : Séquelle stromale de kératite herpétique (51).*

## Les autres kératites infectieuses

Les séquelles de kératites bactériennes, fongiques ou amibiennes peuvent entraîner une taie cornée incompatible avec une vision de qualité. Nous sommes alors amenés à envisager une greffe de cornée pour restaurer la vision. Il est dans ce cas également nécessaire de respecter un intervalle entre la greffe et l'épisode infectieux, classiquement un an, afin d'éviter une récurrence de la kératite infectieuse sur la cornée greffée.

### **c. Les dystrophies cornéennes héréditaires stromales**

Elles représentent 3,7% des indications de greffe en France en 2011 selon le GLAC (Annexe 1). Ce sont des pathologies rares, elles sont le plus souvent bilatérales, avasculaires et héréditaires. On distingue principalement la dystrophie granulaire (Groenouw I), la dystrophie maculaire (Groenouw II), la dystrophie grillagée (Fig 18), la dystrophie d'Avellino et la dystrophie cristalline. Leur transmission génétique est maintenant bien connue. Hormis la dystrophie maculaire et la dystrophie grillagée de type II, ces dystrophies sont liées à la mutation du gène Big-H3 localisé sur le chromosome 5q31 codant pour la kérato-épinéline.



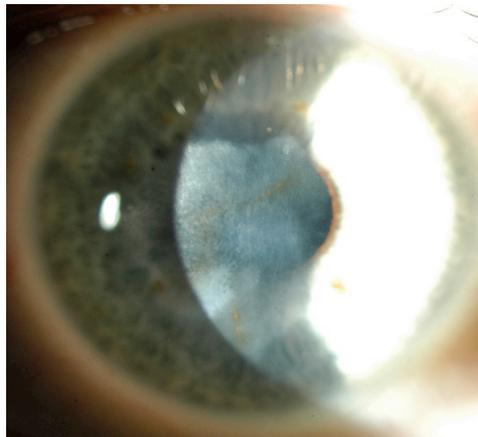
*Figure 18 : Photographie d'une dystrophie grillagée (Cliché du service d'ophtalmologie de Lille), et d'une dystrophie de Groenouw (Cliché de l'EMC).*

L'indication de kératoplastie est posée devant une BAV sévère liée aux dépôts stromaux. Là encore, l'indication de kératoplastie lamellaire profonde est privilégiée devant le caractère

récidivant chez le patient greffé des dystrophies liées au gène Big-H3. Puisque, même si l'atteinte est plus profonde, les dépôts siègent dans le stroma.

#### **d. Les séquelles de brûlure et de plaie superficielle de la cornée**

Les brûlures traumatiques, caustiques (Fig 19) ou électriques de la cornée peuvent léser la cornée par plusieurs mécanismes associés, comme une opacification séquellaire du stroma cornéen ou un amincissement stromal source d'astigmatisme irrégulier (44).



*Figure 19 : Photographie d'une séquelle de brûlure cornéenne (cliché du service de Lille)*

## **2. LA PRISE EN CHARGE DU GREFFON**

L'enjeu de l'ensemble de la prise en charge du greffon cornéen est de mettre à disposition du chirurgien et du receveur un greffon cornéen de remplacement stérile et dont la transparence à long terme puisse être assurée. Le succès repose sur une gestion codifiée réalisée par la banque de cornée, associée à un contrôle de qualité rigoureux, notamment de la densité endothéliale. Le prélèvement de cornée et sa conservation répondent à des règles législatives complexes et une réglementation stricte sous contrôle de l'EFG (Etablissement Français des Greffes) (52).

### **a. Sélection des donneurs**

Le greffon est prélevé sur des donneurs décédés, soit en état de mort encéphalique, soit dans les 48 heures suivant la mort effective. Les donneurs éventuels ne doivent pas avoir fait connaître de leur vivant leur opposition à un tel prélèvement. Lorsque l'opinion de ce

dernier n'est pas connue, le témoignage de la famille est alors recherché. Le don est gratuit et se fait dans l'anonymat.

Les principales contre-indications au prélèvement sont les infections transmissibles neurologiques (maladie de Creutzfeldt-Jacob, rage), virales (hépatite B et C, Virus de l'Immunodéficience Acquisée, HTLV1), la syphilis mais aussi les pathologies ophtalmologiques à type d'inflammation, de tumeur intraoculaire ou bien sûr de pathologies cornéennes (53).

Les contrôles sérologiques courants réalisés sont :

- infection au VIH : PCR VIH, antigène p24,
- sérodiagnostic de la Syphilis : TPHA,
- infection à virus de l'hépatite B : Antigène HBs, Anticorps anti HBc et HBs,
- infection au Virus de l'hépatite C : Anticorps Anti HCV, PCR Hépatite C,
- infection à HTLV : Anticorps anti HTLVI/II.

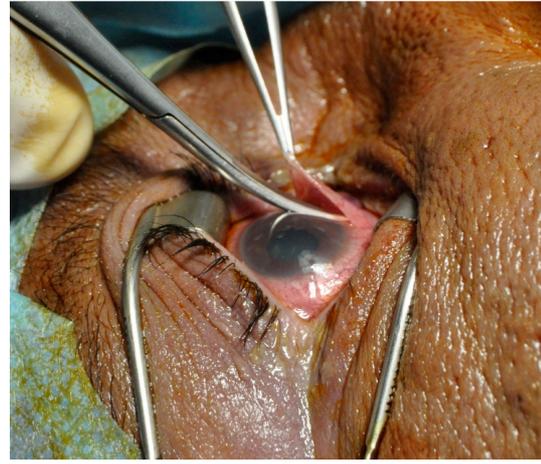
### **b. Prélèvement du greffon**

Il se réalise à la morgue ou au bloc opératoire lors d'un prélèvement multiple d'organes (PMO). Il existe deux techniques : l'excision in situ, technique la plus employée, et l'énucléation devenue anecdotique en France.

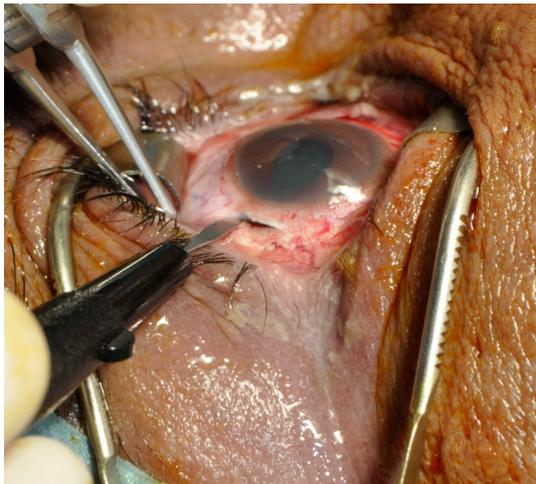
L'excision in situ consiste à réaliser une désinsertion conjonctivale au limbe (Fig 20 b) après des règles d'asepsie rigoureuses (gants stériles, champ opératoire, désinfection cutanée et oculaire soigneuse à la bétadine®). La cornée est prélevée avec une collerette sclérale de 3 à 4 mm, par dissection aux ciseaux de microchirurgie (Fig 20 c,d). Il est très important de veiller à ne pas effondrer la chambre antérieure lors du prélèvement pour ne pas léser l'endothélium cornéen.

La cornée est ensuite placée dans un flacon rempli de milieu de transport (Fig 21 a).

Enfin, la restauration des téguments doit être réalisée avec soin par la mise en place d'un conformateur et la fermeture des paupières après instillation d'une goutte de colle cyanoacrylique sous palpébrale (Fig 21 b,c,d).



a b



c d



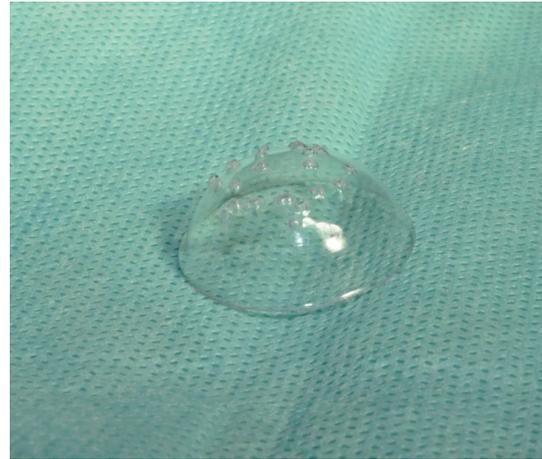
Figure 20 : (clichés du service d'Ophtalmologie de Lille)

a : flacon contenant le milieu de transport du greffon

b : désinsertion conjonctivale sur 360° aux ciseaux, après mise en place d'un champ stérile et d'un blépharostat

c : incision sclérale au couteau 45° à 4mm du limbe

d : prélèvement de la cornée avec une collerette sclérale de 4mm par dissection aux ciseaux de microchirurgie



a b  
c d

*Figure 21 : (clichés du service d'Ophtalmologie de Lille)*

*a : la cornée est placée dans le flacon contenant le milieu de transport*

*b : conformateur transparent*

*c : mise en place d'un conformateur, puis instillation de colle cyano-acrylate sous les paupières*

*d : aspect en fin de prélèvement*

### **c. Conservation du greffon cornéen**

Elle est assurée par une banque de cornée autorisée. Il existe deux méthodes différentes de conservation :

- **Conservation de la cornée à court terme, en milieu liquide à +4°C :**

Le greffon baigne dans un liquide de conservation additionné d'antibiotiques. La durée de conservation est relativement courte : une semaine environ, empêchant une analyse microbiologique exhaustive. La faible activité des antibiotiques à basse température empêche la stérilisation systématique du greffon. Néanmoins, les résultats cliniques sont bons, avec à un an, un taux de survie de greffon de 90 et 100% et une densité endothéliale de 2000 à 2400 cellules/mm<sup>2</sup> (54).

- **Conservation en organoculture à 31°C :**

Elle constitue actuellement la méthode de référence en Europe. Elle permet de stimuler l'activité métabolique des cellules. La cornée est conservée à une température proche de la température physiologique in vivo, dans un milieu nutritif additionné de sérum de veau fœtal et d'antibiotiques. Cette technique permet d'augmenter la durée de conservation à 4 à 5 semaines et de s'assurer de la stérilité du greffon. Néanmoins, il existe un œdème du greffon augmentant avec le temps ainsi qu'une perte de la densité endothéliale de 1% par jour, soit 20% à 3 semaines (55, 56). La morphologie cellulaire endothéliale est également modifiée par l'organoculture, induisant un pléomorphisme et un polymégathisme de cellules.

Les différentes études comparant ces deux techniques de conservation, selon des critères de transparence à moyen terme, montrent une supériorité de la conservation en organoculture ou au moins une équivalence avec la conservation à 4°C (57).

### **d. Contrôle de qualité endothéliale et de stérilité du greffon (cf annexe 3,4)**

Les critères de qualité requis pour une cornée en vue d'une kératoplastie sont ceux décrits par Pels en 1993 : une densité cellulaire endothéliale >2000 cellules/mm<sup>2</sup>, une mosaïque cellulaire continue, l'absence de cellules mortes après conservation, une perte cellulaire en cours de conservation inférieure à 20 % et un polymorphisme modéré (58).

Un contrôle de stérilité bactériologique et mycologique des différents milieux de prélèvements du greffon est réalisé avant la cession du greffon.

#### **e. Cession du greffon**

Seule une banque de cornée autorisée peut délivrer un greffon cornéen, après résultats négatifs des sérologies, et des contrôles de stérilité et de qualité endothéliale.

Pour les kératoplasties lamellaires antérieures, aucun contrôle endothélial n'est réalisé.

### **3. LES TECHNIQUES OPERATOIRES**

#### **a. Principe**

Le principe de la KLP est de greffer le stroma et l'épithélium du greffon en laissant en place la MD et l'endothélium du receveur. Tout l'enjeu opératoire est de laisser le moins possible de fibres stromales afin d'espérer la meilleure récupération visuelle, tout en évitant la micro-perforation de l'endothélium. Il est important d'utiliser des gants sans talc, afin d'éviter les opacités de l'interface.

#### **b. Historique des techniques de dissection du stroma**

Le principal écueil de la KLP est la micro-perforation de la cornée réceptrice lors de la dissection du stroma profond survenant jusqu'à 40% des cas. Ainsi, de nombreuses techniques de dissection lamellaire ont été proposées, dans le but de diminuer le risque de micro-perforation :

Archila (1984) est le premier chirurgien à proposer une injection de 1cc d'air dans le stroma profond pour faciliter la dissection (59).

Melles (1999) propose d'améliorer la visualisation de l'interface entre la cornée et l'humeur aqueuse (difficile à visualiser, du fait de la faible différence d'indice de réfraction entre les deux milieux) en remplissant d'air la chambre antérieure. Lorsque la dissection atteint la MD, des plis se forment au niveau de l'interface, cette technique autorisant une dissection lamellaire à 95% de l'épaisseur cornéenne. Une pré-incision cornéenne est ensuite réalisée au

couteau diamant, puis une poche stromale profonde est formée et disséquée puis remplie de hyaluronate de sodium (60).

Manche (1999) propose l'injection de visco-élastique entre le stroma postérieur et la membrane de Descemet pour maintenir la poche stromale et faciliter l'ablation complète du stroma postérieur (61).

Amayem (2000) décrit la « fluid lamellar keratoplasty » ou une hydro-dissection lamellaire en injectant du BSS ou du bleu trypan dans le stroma postérieur pour faciliter la dissection (62).

Anwar (2002) décrit la technique de greffe lamellaire profonde par dissection à l'air plus communément connue sous le nom de « big bubble » ou « grande bulle d'air » mettant à nue la MD plus facilement, et réduisant le risque de micro perforation. C'est aujourd'hui la technique opératoire la plus employée par les chirurgiens (63).

### **c. Technique de la « Big Bubble »**

#### **Anesthésie :**

La réalisation d'une kératoplastie lamellaire profonde se fait généralement sous anesthésie générale. Elle permet d'éviter toute poussée postérieure susceptible de rompre la MD lorsque celle ci est à nue.

#### **Préparation de la cornée réceptrice :**

Il s'agit du temps opératoire le plus fastidieux et le plus long. Après avoir repéré le centre de la cornée, on réalise une trépanation à l'aide du trépan de Hanna non transfixiante à une profondeur environ de 75% de la plus petite épaisseur cornéenne (300 microns). Le diamètre de la trépanation est de 7,5 à 8mm. Une fois celle ci réalisée, il est facile de pratiquer la dissection d'un volet stromal emportant les deux tiers antérieurs de la cornée à l'aide d'un couteau Crescent ou d'une lame Beaver, restant donc très à distance de l'endothélio-descemet.

La dissection du stroma profond est réalisée selon la technique de la « big bubble » initialement décrite par Anwar(64) :

Il faut d'abord réaliser une boutonnière, dans les lamelles stromales résiduelles sans chercher à être trop profond. Puis, on introduit une aiguille à hydrodissection ou de 30 gauges montée sur une seringue de 2,5 ml remplie de 2 ml d'air qu'on amène au centre de la cornée en cheminant par poussée entre les fibres stromales. Une fois au centre, une bulle d'air est injectée repoussant vers l'arrière la couche endothélio-descemetique. On la remplace ensuite par du produit visco-élastique pour maintenir cet espace en place.

Ensuite, une lame de couteau 15°, glissant sur le corps de l'aiguille, coupe les fibres stromales postérieures, ouvrant l'espace pré-descemetique. Il est alors facile de découper avec un ciseau mousse les bords de l'incision et de dégager parfaitement la couche endothélio-descemetique. Malgré les précautions prises, une ou plusieurs micro-perforations sont possibles au cours de cette dissection. Si elles ne sont pas trop importantes, elles ne contre-indiquent pas la réalisation de la KLP. Par contre, lorsque la perforation entraîne un effondrement de la chambre antérieure qui ne peut être reformée par injection d'air, il faut convertir en KT.

#### La préparation du greffon :

La trépanation du greffon peut être réalisée par voie endothéliale ou épithéliale, utilisant alors une chambre antérieure artificielle. Le greffon est placé endothélium vers le haut, sur la plaque de téflon perforée de micro-trous permettant une dépression constante pendant la dissection de l'endothélium, de la MD et sa trépanation. Ensuite, sous microscope, on colore au bleu trypan l'endothélium que l'on retire à la microponge. Puis, à l'aide de la pince de Troutman, on retire la MD. Enfin, on place l'autre partie du trépan de Hanna avec une lame circulaire de taille identique à la cornée réceptrice et on réalise la trépanation du greffon

#### Suture du greffon à la cornée réceptrice :

Avant la suture du greffon, il faut nettoyer soigneusement l'interface entre la face postérieure du greffon et la MD avec une solution de type BSS, afin d'éliminer le produit visco-élastique et les débris éventuels, puis la sécher à la microponge. Le greffon est ensuite placé dans le lit récepteur et suturé par 8 points cardinaux et un surjet de fil nylon 10.0 en s'assurant d'un bon affrontement de la membrane de Bowman de la cornée réceptrice avec le greffon.

L'épithélium du greffon est enfin retiré à la microponge. On vérifie l'astigmatisme au kératoscope en réajustant l'équilibre de la tension du surjet et une lentille pansement est placée en fin d'intervention.

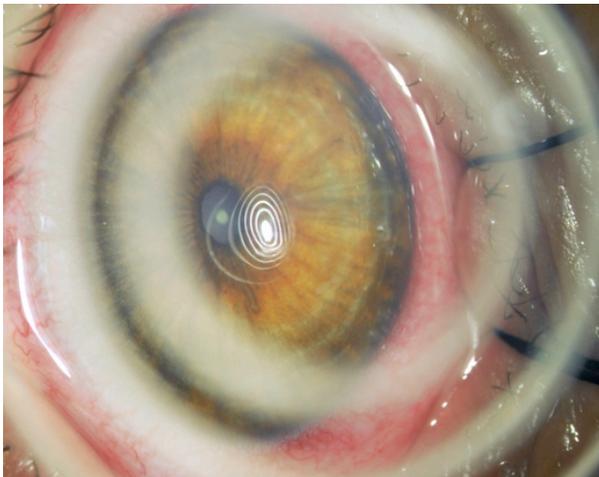
**LA KERATOPLASTIE LAMELLAIRE ANTERIEURE PROFONDE EN IMAGES :**



*Préparation des instruments pour une kératoplastie lamellaire antérieure profonde : trépan de Hanna, instruments de microchirurgie, palette permettant de déplacer le greffon sans toucher l'endothélium.*



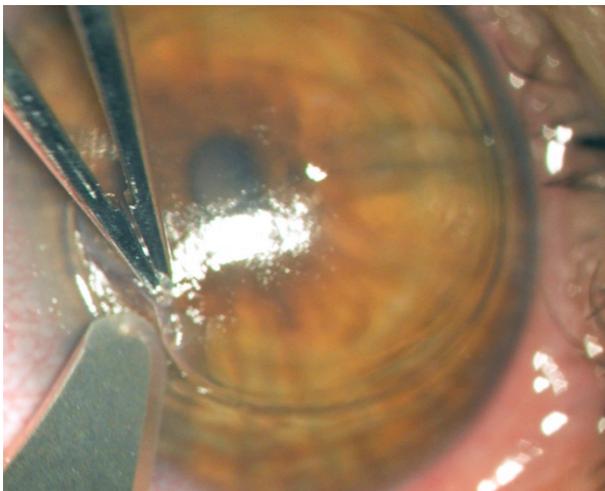
*Trépan de Hanna : noter le chiffre 3 qui correspond à la profondeur de trépanation du stroma, 300 microns.*



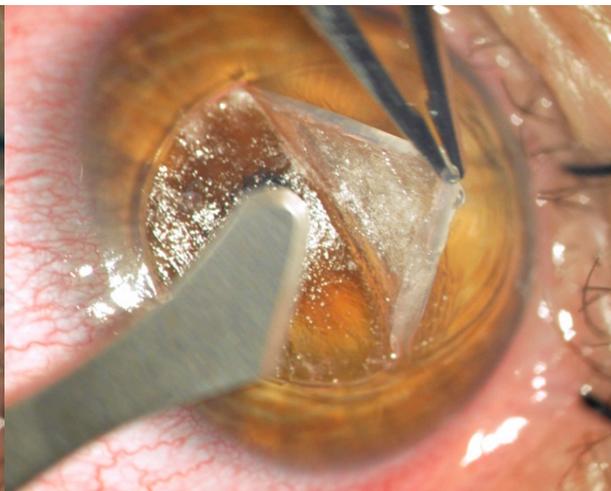
*Aspect pré-opératoire d'un kératocône au kératoscope, avec déformation des mires notamment aplatissement en inférieur correspondant à l'astigmatisme cornéen induit par le kératocône.*



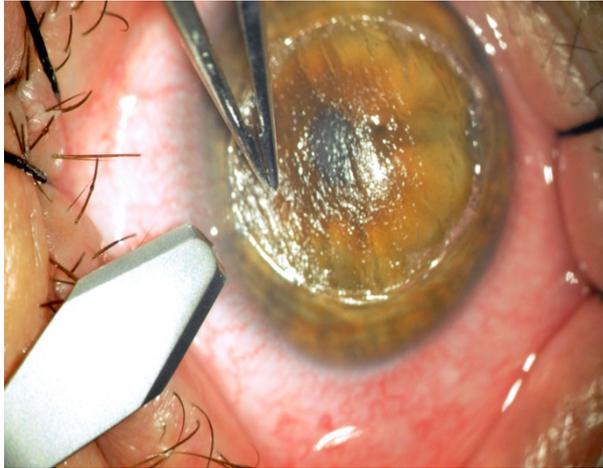
*Trépanation non transfixiante de la cornée réceptrice sur 300 microns d'épaisseur, avec le trépan de Hanna.*



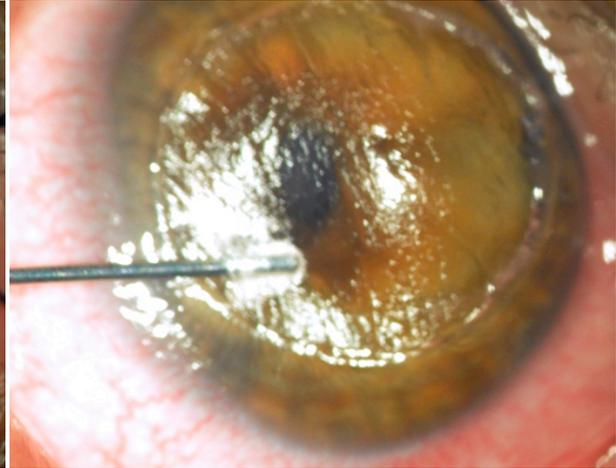
*Initiation de dissection du stroma antérieur et moyen de la cornée réceptrice à la lame beaver.*



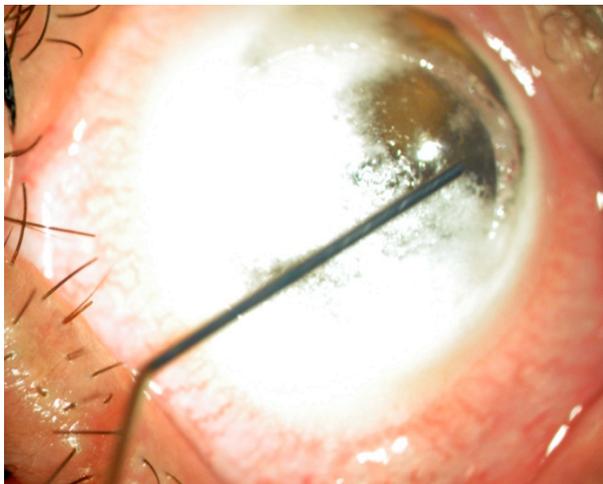
*Poursuite de la dissection du stroma cornéen antérieur et moyen.*



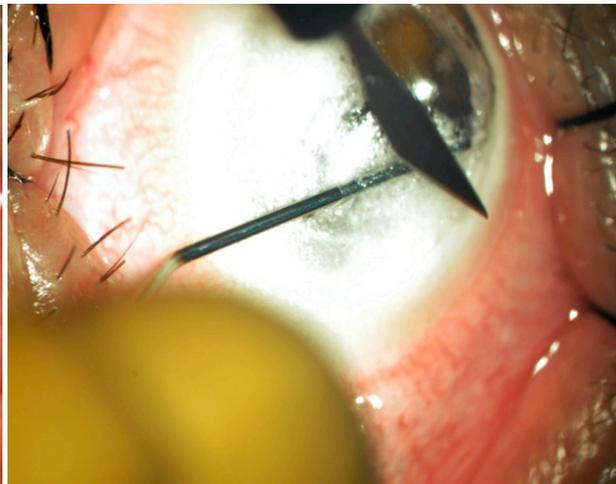
*Après ablation du stroma disséqué, réalisation d'une boutonnière dans le stroma postérieur à l'aide d'un couteau Crescent.*



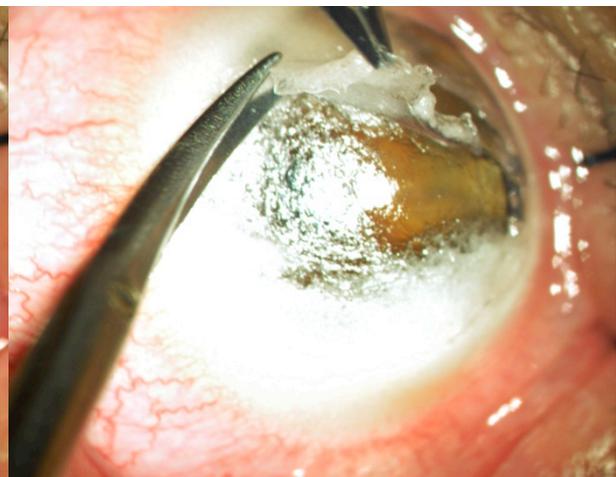
*Une aiguille à hydrodissection est introduite au niveau de la suture dans le lit stromal résiduel et acheminée jusqu'au centre de la cornée.*



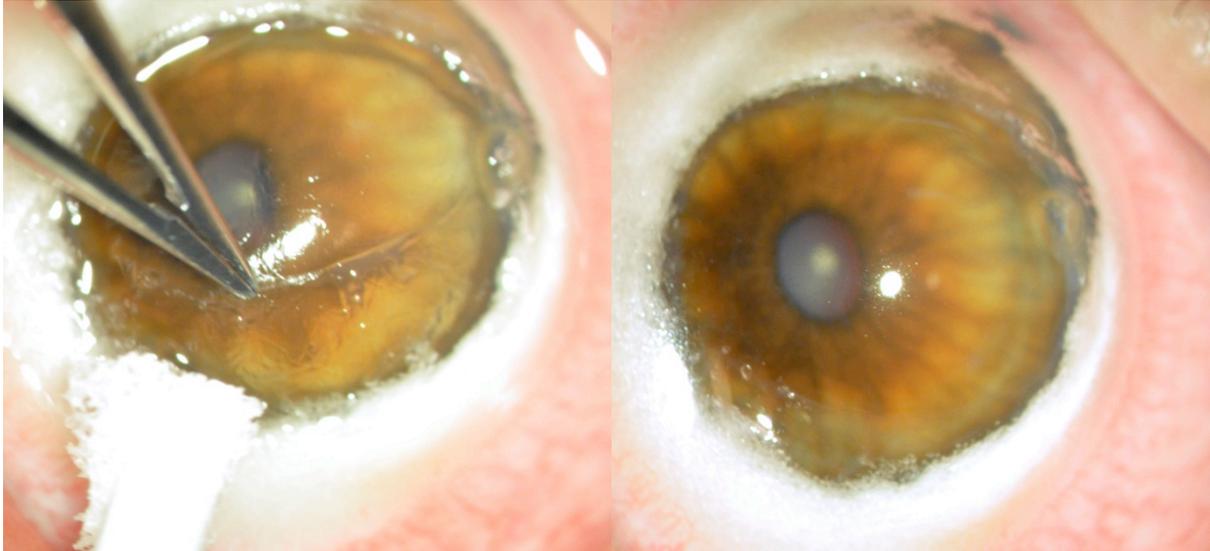
*Injection d'air dans le stroma postérieur en essayant de réaliser une bulle d'air séparant le stroma postérieur du plan endothélio-descémétique.*



*Incision au couteau 45 du stroma résiduel sur l'aiguille à hydrodissection pour éviter la perforation de la MD.*

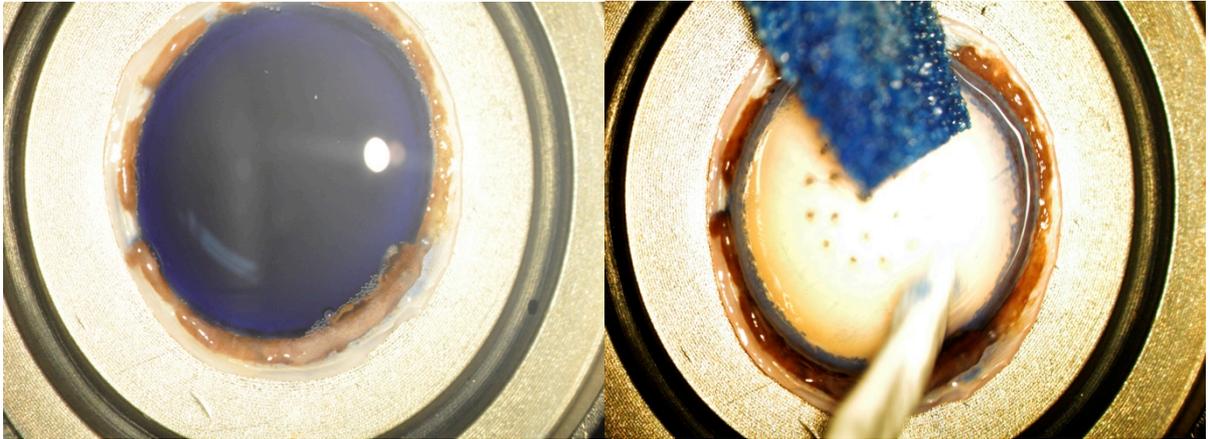


*Dissection précautionneuse du stroma résiduel à la lame beaver et aux ciseaux de microchirurgie.*



*Poursuite de l'ablation très soignée, des fibres stromales postérieures résiduelles à la pince microchirurgie et à la micosponge.*

*Aspect de l'interface après rinçage au liquide BSS.*



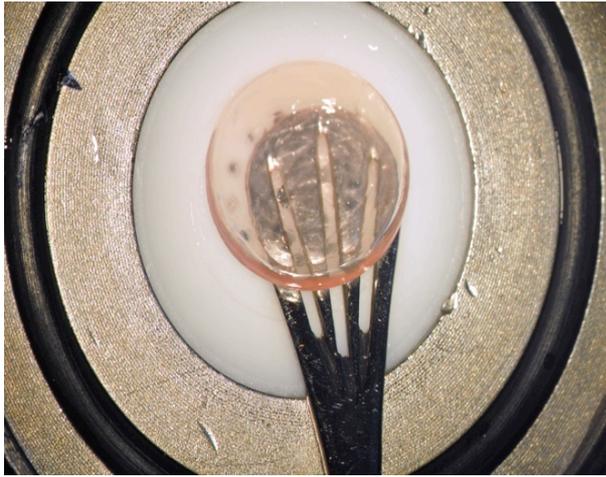
*Préparation du greffon, sur une chambre antérieure artificielle. Instillation de blue vision sur l'endothélium du greffon.*

*Pelage de l'endothélium du greffon à la microsponge.*

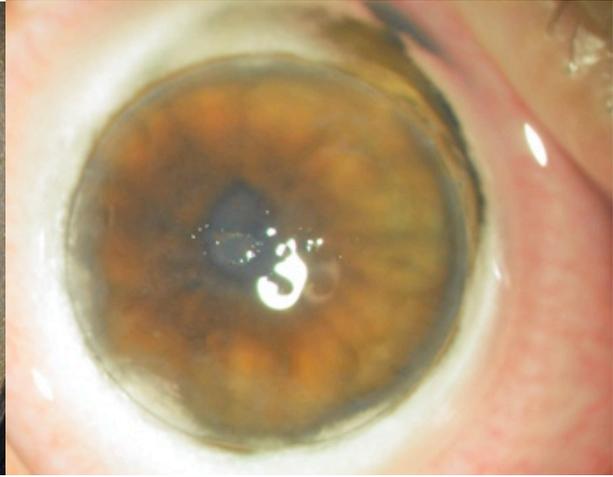


*Ablation de la membrane de Descemet à la pince de microchirurgie.*

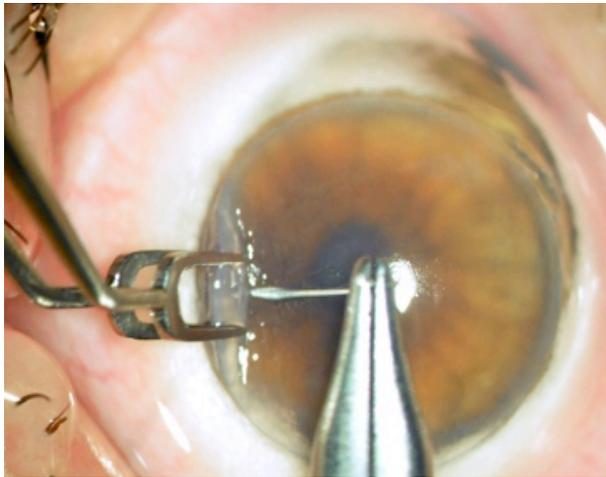
*Après trépanation du greffon au trépan de Hanna avec une lame de 7,50 mm, on retire la colerette du greffon.*



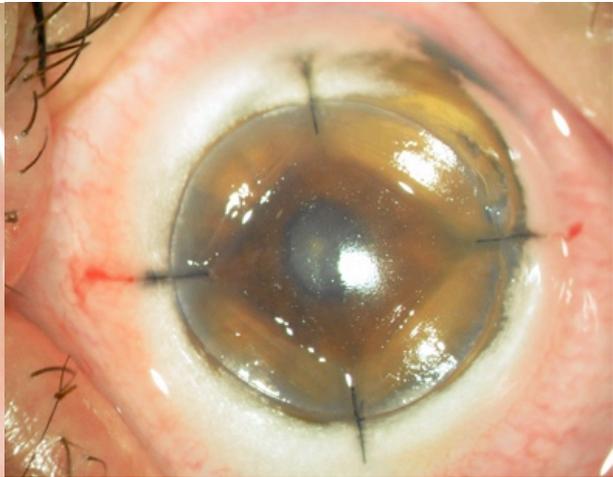
*Manipulation délicate du greffon avec une spatule.*



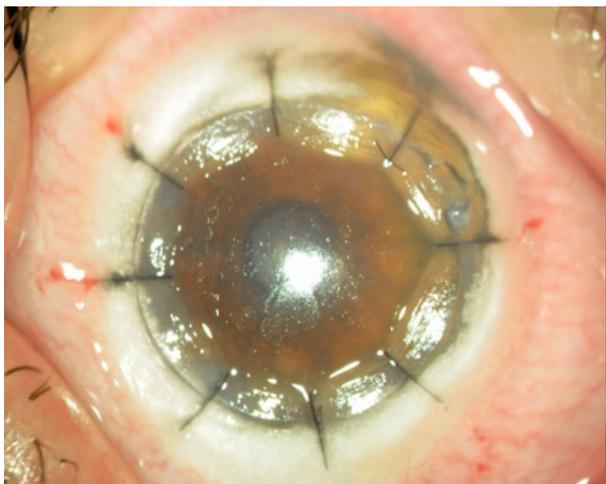
*Le greffon est posé sur le lit cornéen receveur.*



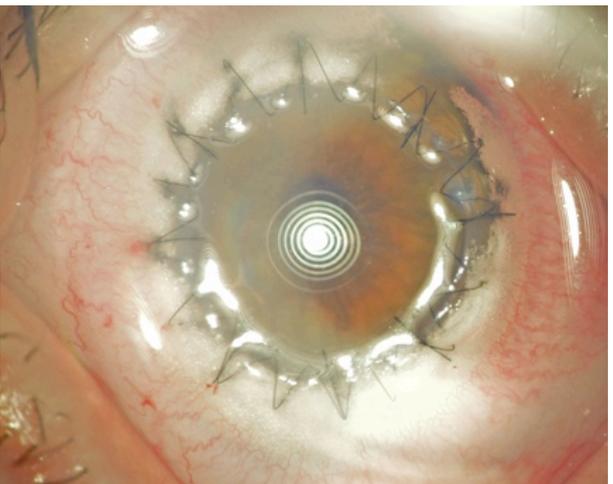
*Suture du greffon au monofilament nylon 10.0 par 8 points séparés et un surjet.*



*Mise en place des 4 points cardinaux.*



*Aspect du greffon avec les 8 points séparés.*



*Aspect en fin d'intervention de la KLP. Contrôle de l'astigmatisme cornéen à l'aide d'un kératoscope. Les mirettes projetées sur la cornée sont globalement bien sphériques.*

*(clichés du service d'Ophtalmologie de Lille)*

#### **d. Traitement post-opératoire**

Des corticoïdes locaux associés à des antibiotiques locaux à doses progressivement dégressives sont prescrits. Ils ont pour but de diminuer le risque de rejet immunitaire du greffon ou d'infection. En fonction des antécédents du patient, et notamment en cas de rejet antérieur une corticothérapie par voie générale est associée. En cas d'hypertonie post opératoire, des hypotonisants locaux sont prescrits.

#### **e. Gestion des sutures**

Les monofilaments de nylon peuvent être enlevés à partir de 3 mois, temps nécessaire à la cicatrisation et à la déturgescence du greffon. Pour le sujet il est préférable d'attendre au moins 6 mois avant de procéder à son ablation.

Un fil desserré, mis en évidence par la prise de fluorescéine, doit être enlevé. En effet, celui-ci est source d'irritation, puis d'inflammation pouvant conduire au rejet.

Les fils non desserrés seront enlevés en cas d'astigmatisme important induit. D'une manière générale, ce sont les fils les plus tendus mis en évidence au kératoscope ou par la topographie cornéenne qui seront retirés préférentiellement.

Lorsque le patient présente une acuité visuelle corrigée satisfaisante avec un astigmatisme modéré, il peut être décidé de laisser en place les sutures. Le risque est en effet d'augmenter l'astigmatisme au décours d'ablation des sutures.

#### **f. Suivi post-opératoire des patients**

Le suivi post-opératoire est tout aussi important que le geste chirurgical en lui-même. Ainsi, de nombreux contrôles sont nécessaires chez les patients durant les deux premières années. Ils sont vus tous les 15 jours pendant un mois, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les trois mois pendant 2 ans.

Ce suivi rapproché est nécessaire pour s'assurer de la bonne évolution de la greffe et de l'absence de complications post opératoires notamment de rejet immunitaire du greffon.

#### **4. LES COMPLICATIONS**

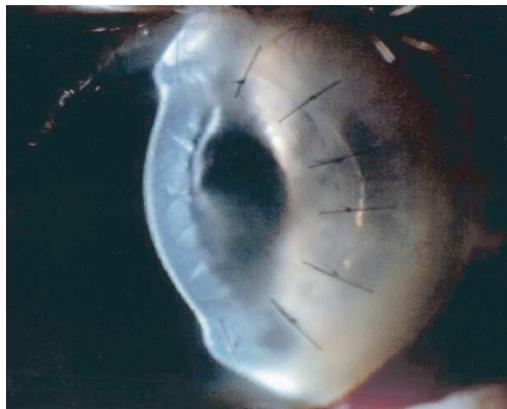
Elles sont pour la plupart identiques à celles de la KT décrites précédemment avec néanmoins une absence théorique du risque de rejet endothélial puisque celui-ci n'est pas greffé (65). Cependant, il existe quelques complications spécifiques de la KLP.

##### **a. La perforation per-opératoire de la membrane de Descemet**

Elle est détaillée dans les techniques opératoires. Il s'agit de l'écueil principal de la KLP. C'est la complication la plus fréquente qui peut amener à convertir en KT.

##### **b. La double chambre antérieure post-opératoire (Fig 22)**

Elle survient en cas de mauvaise application du greffon sur l'endothélio-descemet du receveur. Cette complication peut être due à la persistance de substance viscoélastique au niveau de l'interface (66). Le traitement d'une double chambre antérieure est l'injection d'un mélange air-gaz en chambre antérieure. Cependant, ce traitement peut engendrer une deuxième complication, le syndrome d'Urrets-Zavalía qui peut amener à un changement de greffon avec conversion en KT (67).



*Figure 22 : Double chambre antérieure à J1 post KLP (68).*

##### **c. Le syndrome d'interface greffon-hôte**

Il s'agit d'opacités stromales profondes fixées entre la MD du receveur et le greffon. Elles peuvent être dues à un lavage incomplet des débris sur la surface de la MD du receveur avant application du greffon ou bien à une dissection incomplète du stroma profond ou à un pelage irrégulier de la MD. Ces opacités sont généralement irréversibles et n'évoluent pas dans le temps. Cette complication est fréquente lorsqu'on ne réalise pas un clivage parfaitement pré-descemetique.

## **MATERIEL ET METHODE**

## **I OBJECTIF DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative monocentrique, ayant pour but de présenter les résultats fonctionnels et anatomiques de la kératoplastie lamellaire antérieure profonde (KLP) en comparaison à la kératoplastie transfixiante (KT).

L'objectif principal de l'étude était de comparer la perte cellulaire endothéliale à moyen terme dans les 2 groupes. La technique et la durée opératoire, l'évolution de la récupération visuelle et de l'astigmatisme postopératoire ainsi que la qualité optique du greffon ont également été analysés.

## **II POPULATION ETUDIEE**

Nous avons inclus tous les patients ayant bénéficié d'une KLP entre février 2009 et septembre 2011. Les patients ont été sélectionnés sur la base de donnée du bloc opératoire.

Les indications opératoires retenues étaient les suivantes :

- kératocône de stade 3 ou 4 selon la classification d'Amsler avec une intolérance aux lentilles ou une acuité visuelle  $\leq 2/10$ ,
- séquelle de kératite herpétique dont le dernier épisode datait de plus d'un an,
- séquelle de brûlure stromale superficielle,
- séquelle de kératite infectieuse stromale.

Dans tous les cas l'intégrité de la MD et de l'endothélium étaient contrôlés en préopératoire.

Pour la constitution du groupe KT, nous avons inclus une série consécutive et contemporaine de patients ayant bénéficié d'une KT pour :

- kératocône au stade chirurgical en première intention avec contre-indication de KLP (séquelles d'hydrops, ruptures descémétiques ou cornée trop amincie),
- conversion peropératoire d'une KLP ayant échouée pour des raisons techniques.

Pour les deux groupes, les critères d'exclusions étaient :

- une amblyopie profonde ancienne préopératoire,
- la présence d'une cataracte ou d'une pseudophakie,
- un âge supérieur à 50 ans,

- les dossiers avec absence de microscopie spéculaire.

Toutes les greffes ont été réalisées par un opérateur principal.

### **III METHODE**

#### **1. EVALUATION PRE-OPERATOIRE**

Les paramètres pré-opératoires ont été récupérés dans le dossier médical des patients. Ainsi nous avons notés :

- le sexe et l'âge du patient,
- l'œil à opérer.
- la réfraction préopératoire : la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée sur l'échelle de Monoyer placée à 5 mètres exprimée en dixième et l'astigmatisme en D mesuré à l'autoréfractomètre,
- l'indication chirurgicale retenue,
- la pression intraoculaire réalisée à l'aplanation de Goldmann,
- la densité cellulaire endothéliale réalisée par microscopie spéculaire contact pour les KLP.

#### **2. LES DONNEES PER-OPERATOIRES**

Les paramètres per-opératoires retenus pour l'étude sont :

- la durée de l'intervention,
- le type d'anesthésie utilisée,
- la réalisation avec succès ou non de la big bubble dans le groupe KLP.

#### **3. LE PROTOCOLE OPERATOIRE**

L'intervention se déroulait au cours d'une hospitalisation programmée, dans la majorité des cas sous anesthésie générale sauf contre-indication absolue.

##### **a. Les greffons**

Tous les greffons cornéens étaient issus de la banque de Tissus du CHU de Lille, conservés en organoculture à +31°C et délivrés selon les critères de qualités endothéliales et de sécurité

sanitaires réglementaires. Les greffons avaient tous une densité endothéliale comprises entre 2000 et 2500 cellules /mm<sup>3</sup>. L'évaluation endothéliale était effectuée manuellement par décompte au microscope spéculaire sur grille calibrée.

### **b. Les techniques chirurgicales utilisées**

#### La kératoplastie lamellaire antérieure profonde :

Elle était réalisée selon la technique de la « big bubble » détaillée précédemment. Une lame beaver était utilisée pour la dissection profonde plutôt qu'un couteau Crescent.

Si la bulle d'air n'était pas apparue malgré plusieurs tentatives, on réalisait une dissection manuelle précautionneuse du stroma profond couche par couche, jusqu'à la MD. S'il y avait malheureusement une perforation trop importante de cette dernière avec affaissement de la chambre antérieure et impossibilité de poursuivre la chirurgie en kératoplastie lamellaire profonde, une conversion en KT était réalisée.

#### La kératoplastie transfixiante :

Elle était réalisée selon la technique standard. On réalisait d'abord la trépanation de la cornée du donneur par voie épithéliale au trépan de Hanna sur chambre antérieure artificielle. Puis on trépanait la cornée réceptrice en iso diamètre au trépan de Hanna (7,75 mm ou 8 mm). Enfin, on suturait le greffon à la cornée réceptrice par 8 points séparés et un surjet de monofilament de nylon 10.0.

### **c. Le traitement post-opératoire**

Il comportait un collyre mydriatique (tropicamide) associé à un collyre antibiocorticoïde (associant la dexaméthasone à la tobramycine), des lubrifiants et de la pommade cicatrisante pendant un mois. On procédait à une décroissance très lente des corticoïdes durant les 6 premiers mois.

## **4. LES DONNEES POST-OPERATOIRES**

Au cours du suivi post-opératoire, on a relevé dans les deux groupes :

- la MAVC (exprimée en dixième) à 3, 6, 12 et 24 mois,
- l'astigmatisme (en D) à 3, 6, 12 et 24 mois,

- la pression intra oculaire (en mmHg) à 3, 6, 12 et 24 mois.
- la densité cellulaire endothéliale (en cellules/mm<sup>2</sup>) à 3, 6, 12 et 24 mois,
- les complications postopératoires.

Pour le groupe KLP, nous avons noté la présence ou non d'un syndrome d'interface analysé en examen biomicroscopique en lampe à fente.

Les patients ont été reconvoqués pour réaliser un OCT de segment antérieur (à l'aide de l'OCT visante de ZEISS), en essayant de visualiser l'interface greffon-hôte.

#### **IV ANALYSE STATISTIQUE**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS software version 9.2. Pour l'étude du paramètre sexe avec comparaison de fréquence entre les deux groupes, un test du Khi 2 a été utilisé. Les autres résultats des valeurs qualitatives sont exprimés en pourcentage et en nombre de patients.

En ce qui concerne l'étude comparative des valeurs quantitatives, un test non paramétrique, le test U de Mann Withney, a été utilisé puisque l'échantillon avait un effectif inférieur à 30. Les résultats sont exprimés par des moyenne avec un écart-type ou par des médianes.

Pour comparer l'évolution de l'acuité visuelle, de l'astigmatisme, de la pression intra-oculaire et de la densité cellulaire endothéliale entre les deux groupes, nous avons réalisé une analyse de la variance en mesures répétées avec un test de Fisher et un ajustement sur la valeur tO était faite au besoin.

Une différence était statistiquement significative pour une valeur de  $p < 0,05$ .

## **RESULTATS**

## I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'ETUDE

### 1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Trente-trois patients ont été inclus dans l'étude, avec 17 yeux pour chaque groupe. Un patient a bénéficié d'une greffe bilatérale : le premier œil d'une greffe transfixiante et le second œil d'une greffe lamellaire profonde.

#### a. Sexe des patients

Il existe une nette prédominance masculine dans notre étude puisque les deux tiers des patients inclus sont des hommes. Le groupe KLP est composé de 8 femmes (47%) et 9 hommes (53%). Dans le groupe KT, on a 15 hommes (88%) pour 2 femmes (11%) (Fig 23). On note une différence significative de sexe entre les deux groupes ( $p=0,0103$ ).

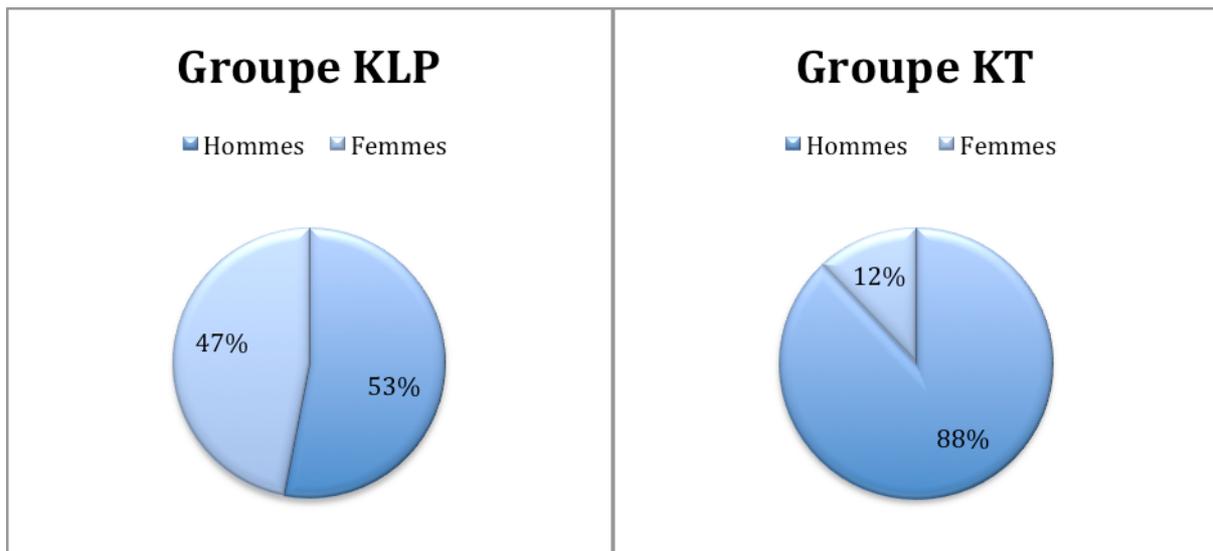


Figure 23 : Répartition des patients par sexe (en pourcentage) dans les deux groupes.

#### b. Age des patients au moment de la greffe

Le tableau II résume les résultats pour l'âge des patients.

Pour le groupe KLP, l'âge moyen des patients au moment de l'intervention était de  $31,9 \pm 11$  ans, avec des extrêmes allant de 16 à 48 ans.

Pour le groupe KT, l'âge moyen des patients en pré-opératoire était de  $29,9 \pm 9$  ans, avec une population s'étendant de 17 à 45 ans.

Ainsi, nous avons deux échantillons homogènes en terme d'âge, puisqu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour l'âge ( $p > 0,05$ ), selon le test du Khi2.

*Tableau II : Age des patients dans les deux groupes au moment de la greffe.*

Groupe	Moyenne âge (en année)	Min- Max	Ecart type	Médiane	p Value
KLP	31,9	16,0 – 48,0	11,0	28,0	0,5578
KT	29,9	17,0 – 47,0	9,0	31,0	

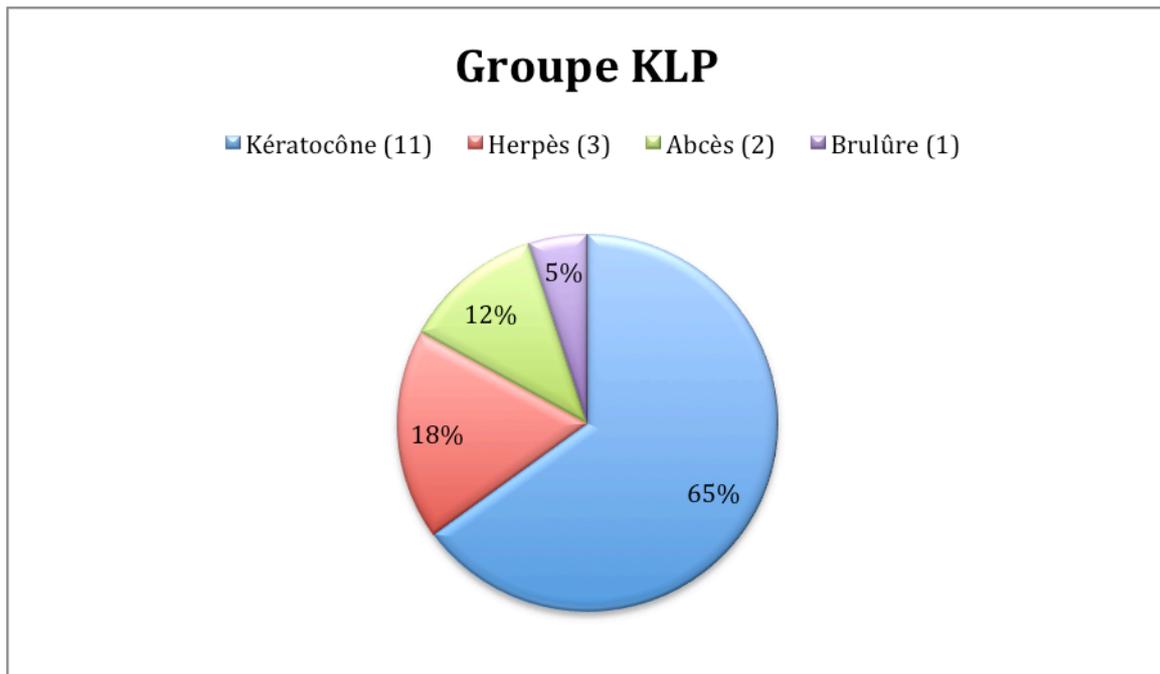
### c. Indication opératoire

Dans le groupe KT:

La totalité des patients étaient opérés pour kératocône évolué de stade IV selon la classification d'Amsler. Pour 4 patients (soit 23%), il s'agissait d'une KLP transformée en KT en raison d'une perforation jugée trop importante de l'endothélio-descemet résiduel en per-opératoire ; avec risque de mauvaise adhérence du greffon et de double chambre antérieure.

Dans le groupe KLP :

L'indication opératoire principale était le kératocône (11 cas) de stade IV ou de stade III avec intolérance aux lentilles de contact et/ou contre-indication au cross-linking. Les autres indications opératoires étaient les séquelles stromales de kératite herpétique (3 cas), les séquelles stromales d'abcès infectieux (2 cas) et les taies cornéennes de brûlures (1 cas). Elles sont représentées sur la figure 24.



*Figure 24 : Répartition des indications opératoires dans le groupe KLP.*

## **2. DONNEES PRE-OPERATOIRES**

L'ensemble des données pré-opératoires sont résumées dans le tableau III.

### **a. Acuité visuelle pré-opératoire :**

La MAVC pré-opératoire était de  $1,4/10^{\text{ième}}$  pour le groupe KLP et de  $1/20^{\text{ième}}$  pour le groupe KT. Selon le test du Wilcoxon, l'AV pré-opératoire est significativement plus faible dans le groupe KT par rapport au groupe KLP ( $p=0,0028$ ).

### **b. Astigmatisme pré-opératoire :**

La moyenne de l'astigmatisme pré-opératoire était de 4,2 D pour le groupe KLP et de 5,9 D pour le groupe KT. Selon le test de Wilcoxon, il n'existe pas de différence significative de l'astigmatisme moyen pré-opératoire entre les deux groupes ( $p=0,1218$ ).

### **c. Pression intra-oculaire :**

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en terme de pression intra oculaire pré-opératoire ( $p=0,5683$ ), avec une moyenne de 12 mmHg pour le groupe KLP et 11,38 mmHg pour le groupe KT.

**d. Densité cellulaire endothéliale en pré-opératoire :**

Dans le groupe KLP, la moyenne de la densité cellulaire endothéliale était de 2469 cellules/mm<sup>2</sup> contre 2450 cellules/mm<sup>2</sup> endothéliales sur le greffon dans le groupe KT. Selon le test de Wilcoxon, il n'existe pas de différence significative de la densité cellulaire endothéliale initiale entre les deux groupes ( $p=0,5899$ ).

*Tableau III: Récapitulatif des données pré-opératoires des deux groupes.*

Données analysées		KLP	KT	p Value
AV (en dixième)	Moyenne	<b>0,14</b> ± 0,11	<b>0,05</b> ± 0,05	0,0028
	Médiane	0,10	0,02	
	Min-Max	0,02 - 0,4	0,02 - 0,2	
Astigmatisme (en dioptrie)	Moyenne	<b>4,21</b> ± 3,41	<b>5,89</b> ± 2,47	0,1218
	Médiane	3,75	5,00	
	Min-Max	0,25 - 12,00	2,00 – 12,00	
PIO (en mm Hg)	Moyenne	<b>12</b> ± 2,52	<b>11,38</b> ± 3,12	0,5683
Densité cellulaire endothéliale (cellules/mm <sup>2</sup> )	Moyenne	<b>2469</b> ± 217,5	<b>2450</b> ± 127,2	0,5899
	Médiane	<b>2500</b>	<b>2500</b>	

**3. DONNEES PER-OPERATOIRES**

Tous les patients ont été opérés sous anesthésie générale sauf un patient qui a eu une anesthésie loco régionale. Ce patient présentait une sténose trachéale importante avec intubation à risque.

#### **a. Durée de l'intervention :**

La durée opératoire moyenne dans le groupe KLP était de  $51 \pm 11$  minutes, avec des extrêmes allant de 41 à 80 minutes. Pour le groupe KT la durée opératoire moyenne était de  $24 \pm 8$  minutes, avec des extrêmes allant de 17 à 35 minutes. Nous avons exclu les temps opératoires des KLP transformées en KT.

La KLP est d'une durée opératoire significativement plus longue que la KT ( $p < 0,0001$ ).

#### **b. Réussite de la technique opératoire dans le groupe KLP**

La réalisation de la bulle d'air ou « big bubble » avec dégagement du plan endothélio-descemétique en arrière était réussie dans 82% des cas (14 cas sur 17).

Il y a eu 4 échecs de KLP (soit 19%) avec conversion en KT. Dans les 4 cas, l'aéro-dissection était difficile et incomplète.

### **4. DONNEES ANATOMIQUES POST-OPERATOIRES**

Le suivi minimum était de 12 mois pour chaque patient et de 24 mois pour 4 patients dans le groupe KLP et 10 patients dans le groupe KT. Dans les deux groupes, les fils désenfouis précocement ont été accessibles à l'ablation sélective sous anesthésie topique.

#### **a. Qualité optique du greffon**

Dans les deux groupes :

On n'a pas observé d'œdème du greffon à 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois, sauf chez deux patients ayant présenté un début de rejet du greffon, un patient dans chaque groupe.

Dans le groupe KLP :

L'évolution biomicroscopique du greffon après KLP est représentée en photographie ci dessous (Fig 25,26,27).

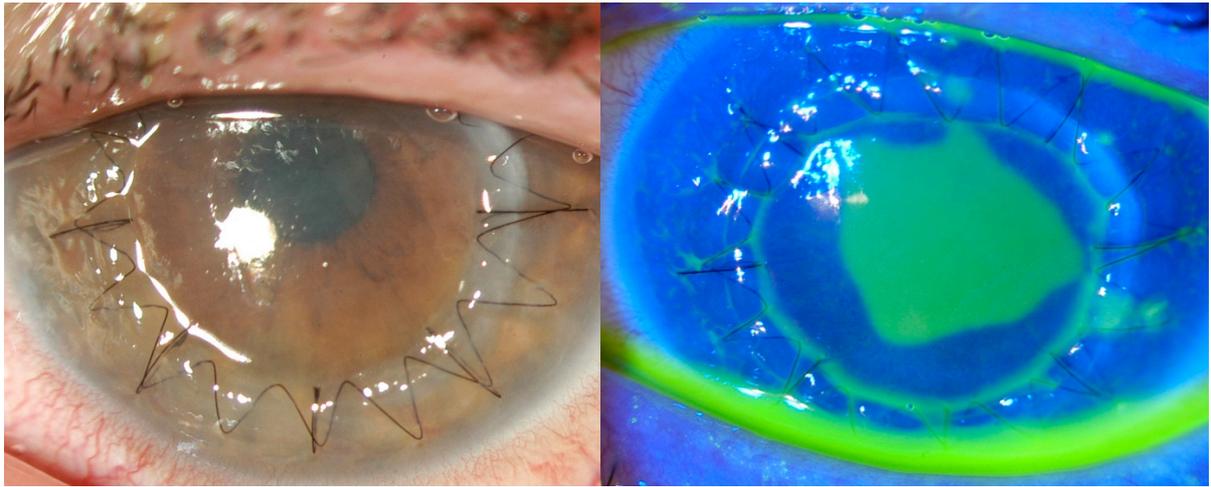


Figure 25 : Greffon à J1 en lumière blanche (à gauche) et après test à la fluorescéine (à droite) montrant le phénomène de ré-épithélialisation de la périphérie vers le centre du greffon par le donneur (cliché du service d'Ophtalmologie de Lille).

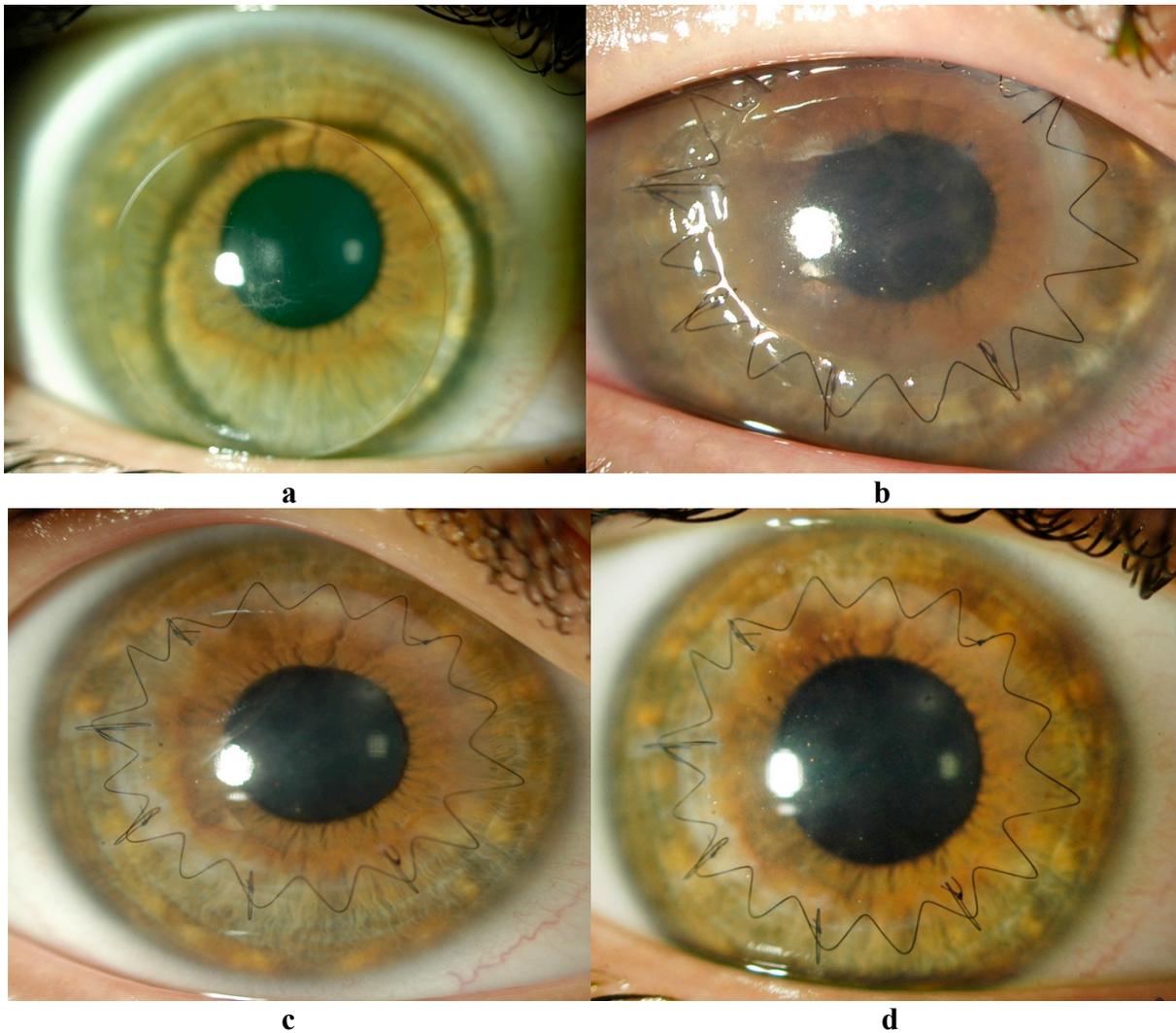
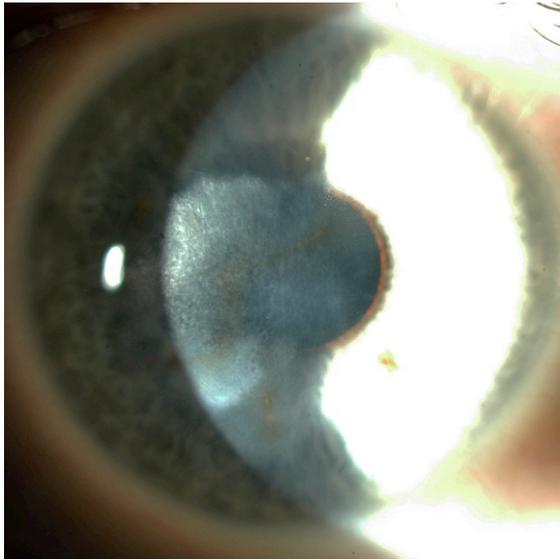
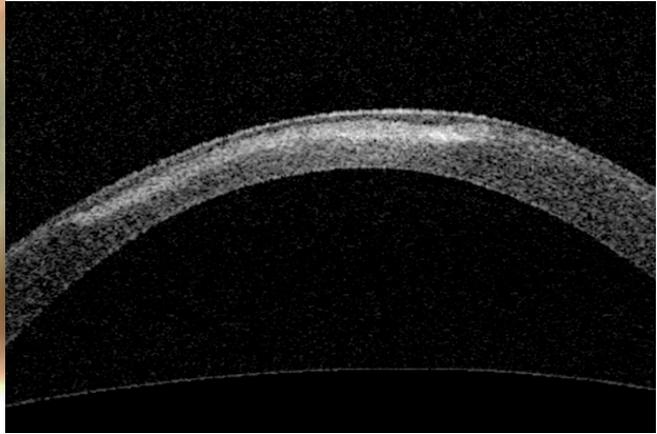


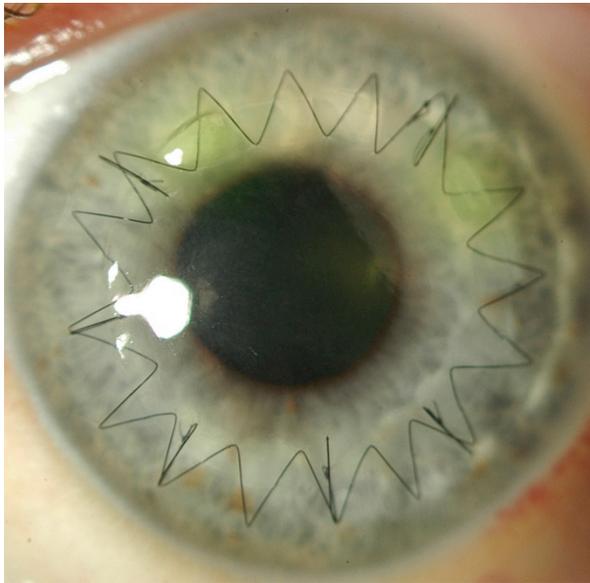
Figure 26 : Patiente présentant un kératocône stade IV avec intolérance aux lentilles opérée de KLP. Photographies pré opératoire (a) puis à J4 (b), M6 (c) et M12 (d) (clichés du service d'Ophtalmologie de Lille).



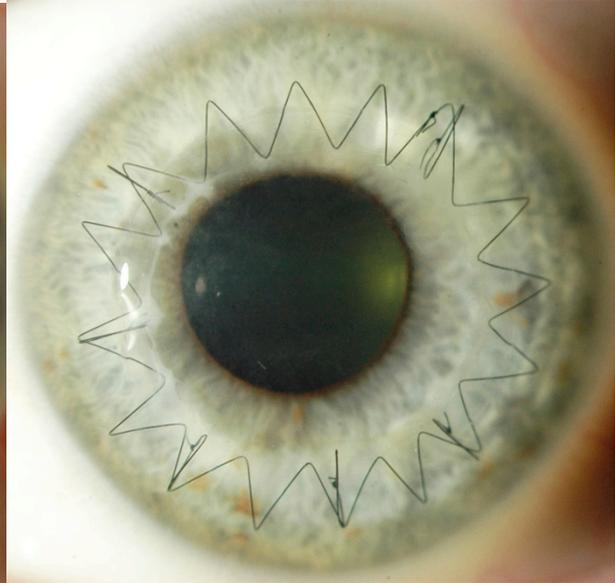
**a**



**b**



**c**



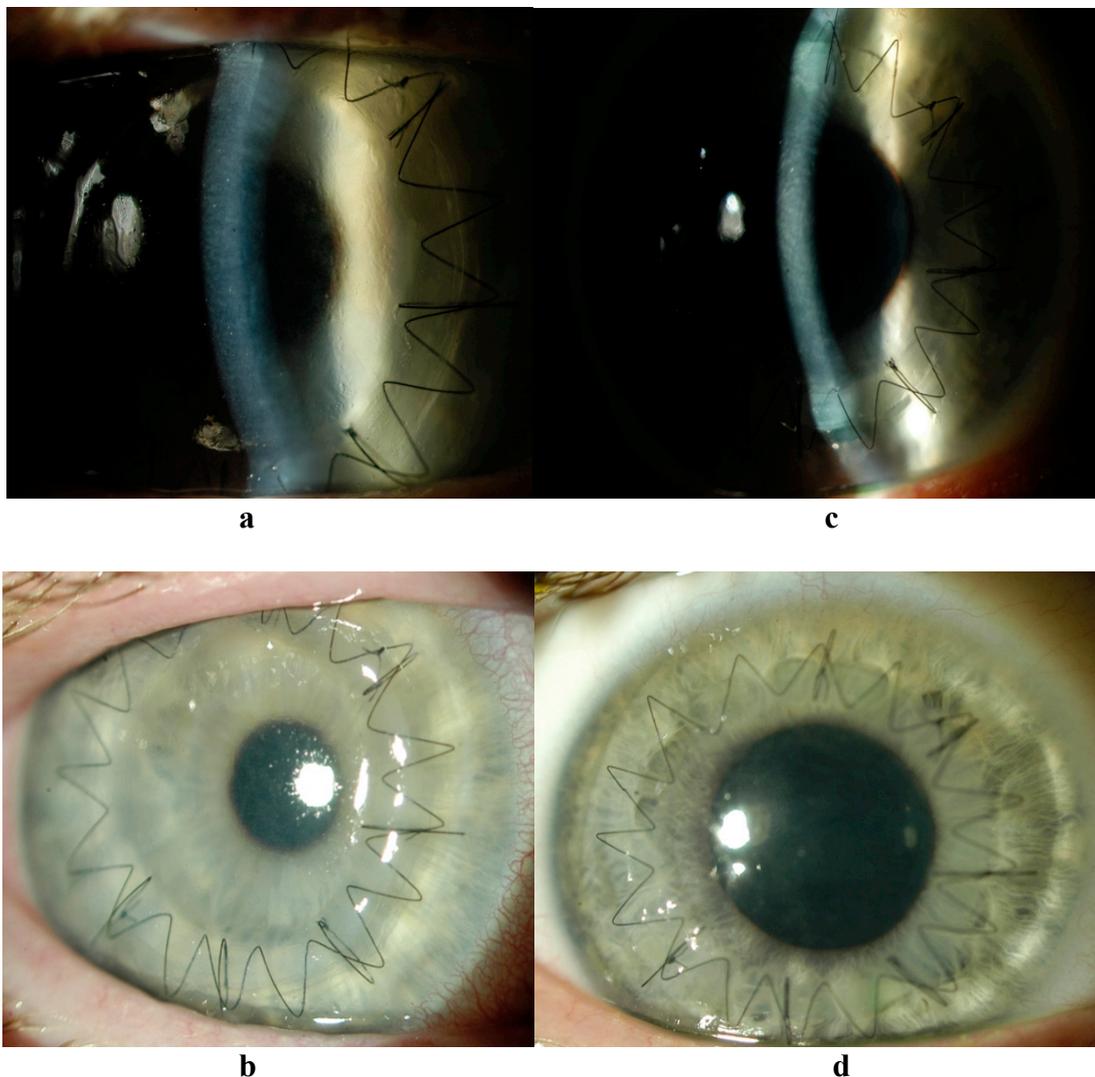
**d**

*Figure 27 : Patientte présentant une taie cornéenne suite à une brûlure, aspect pré-opératoire en photographie couleur (a) et à l'OCT visante (b). Puis aspect post-opératoire à M1 (c) et M12 (d) (clichés du service d'Ophtalmologie de Lille).*

## **b. Etude de l'interface anatomique greffon-hôte dans le groupe KLP**

Dans le groupe KLP, une interface anatomique était visible en post-opératoire précoce mais elle disparaissait en quelques mois pour la plupart des patients avec une amélioration de la transparence du greffon (Fig 28, 30, 31).

Sur l'OCT, l'interface peut apparaître comme une ligne hyper-réfléctive au niveau pré-descémétique. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de façon précise l'interface en OCT mais on peut retrouver des zones de mauvaises adhérences du greffon en post-opératoire précoce (Fig 29). En revanche, l'interface avec les plis descémétiques était bien visible à l'examen biomicroscopique de la cornée en fine fente lumineuse de la cornée.



*Figure 28 : Photographie en lampe à fente d'un greffon à 1 jour (a,b) et à 1mois (c,d). L'interface est visible en fine fente lumineuse sur les images du haut ; on voit une diminution de l'œdème au niveau de l'anneau limitant et de la visibilité de l'interface à un mois (clichés du service d'ophtalmologie de Lille).*

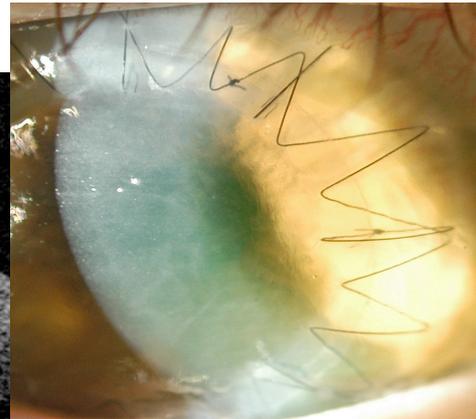
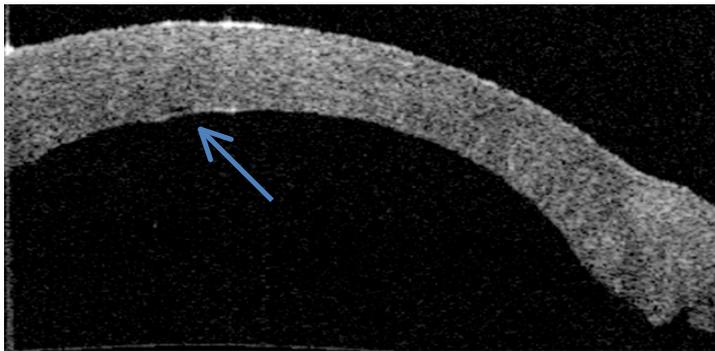


Figure 29 : Interface visible à J4 d'une KLP. Sur l'image OCT, une lacune est visible face à l'endothélium (flèche bleue) correspondant à une adhésion imparfaite du greffon. Pachymétrie=640  $\mu$ .

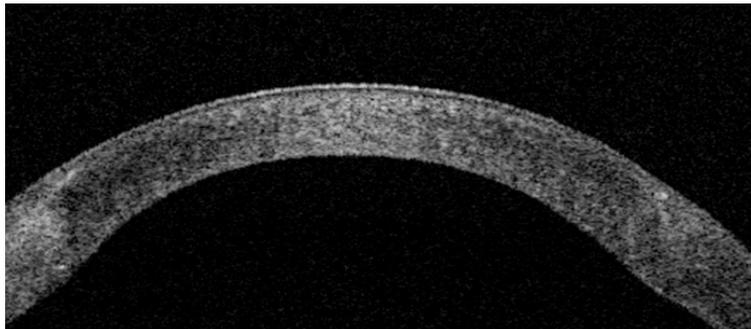


Figure 30 : Interface à 18 mois d'une KLP quasiment invisible, avec sur la coupe OCT, une excellent anatomie du greffon sans interface visible avec une bonne congruence greffon hôte au niveau de l'anneau limitant. Pachymétrie = 570  $\mu$  ; AV= 8/10 (clichés du service).

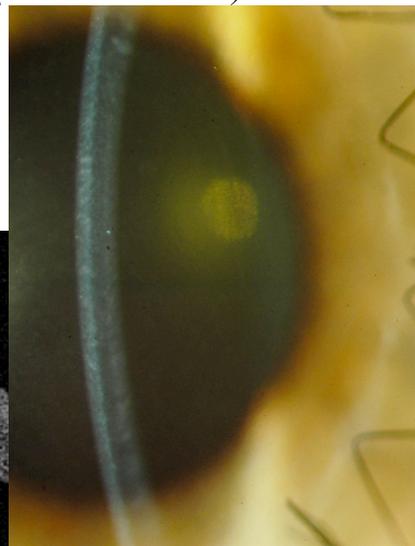
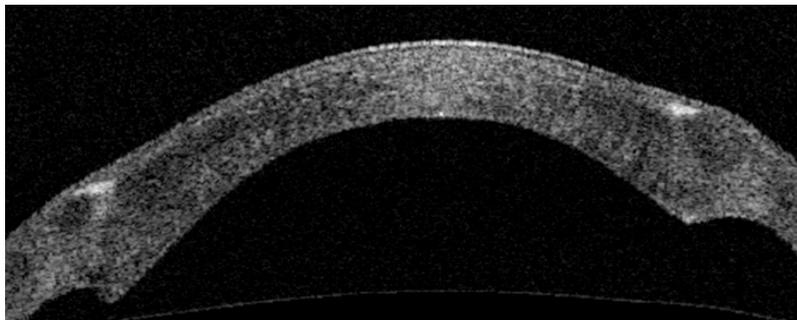


Figure 31 : Léger oedème du greffon au niveau de l'anneau limitant, pas de syndrome d'interface visible à un an d'une greffe lamellaire. Pachymétrie = 600  $\mu$ , AV= 4/10 (clichés du service d'ophtalmologie de Lille).

### **c. Survie du greffon et complications post-opératoires**

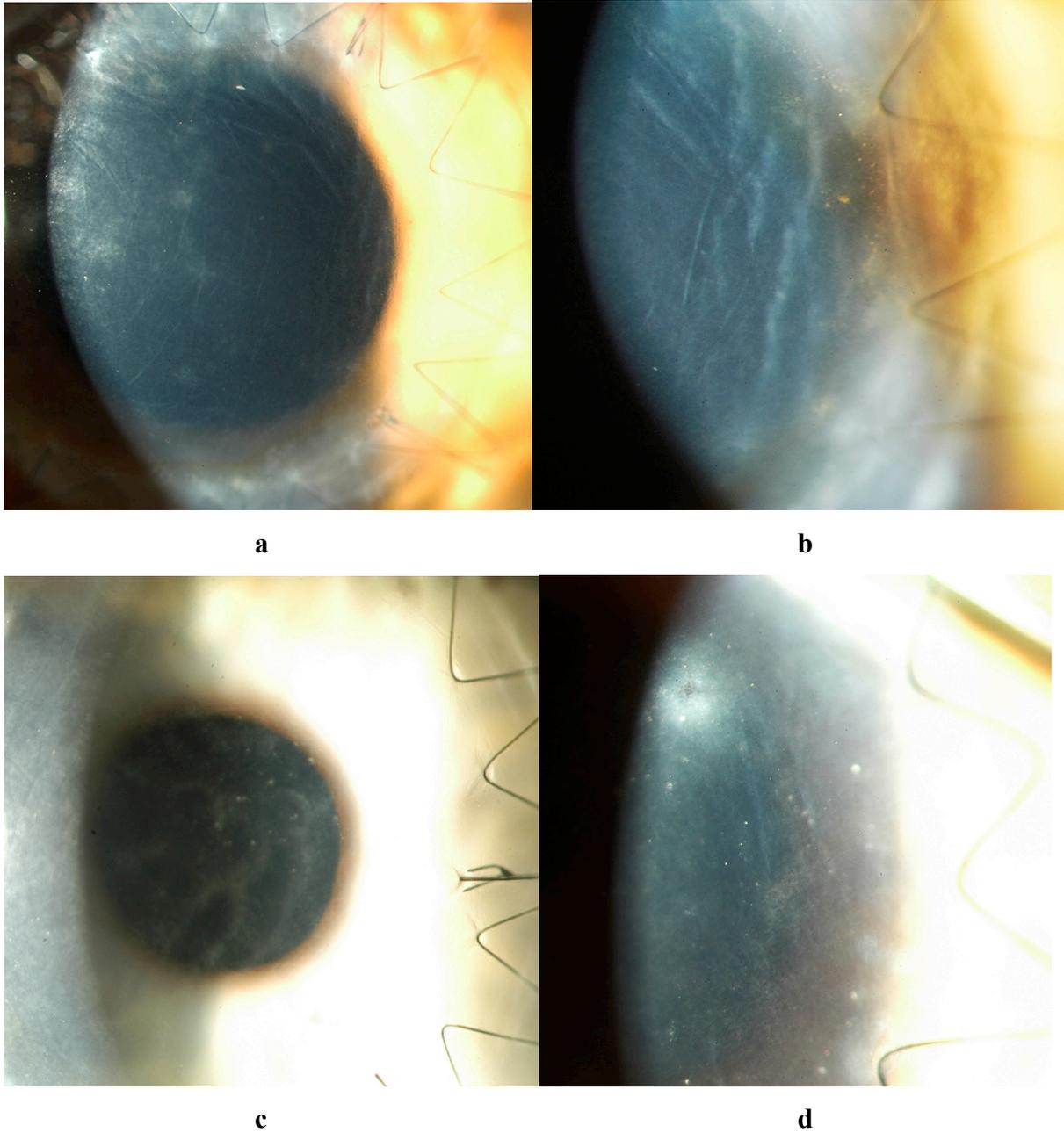
Durant la période du suivi, il n'y a eu aucun rejet immunitaire de greffon ayant nécessité une nouvelle greffe et aucune récurrence de la pathologie initiale sur le greffon n'a été observée dans cette série comparative.

#### **Dans le groupe KT :**

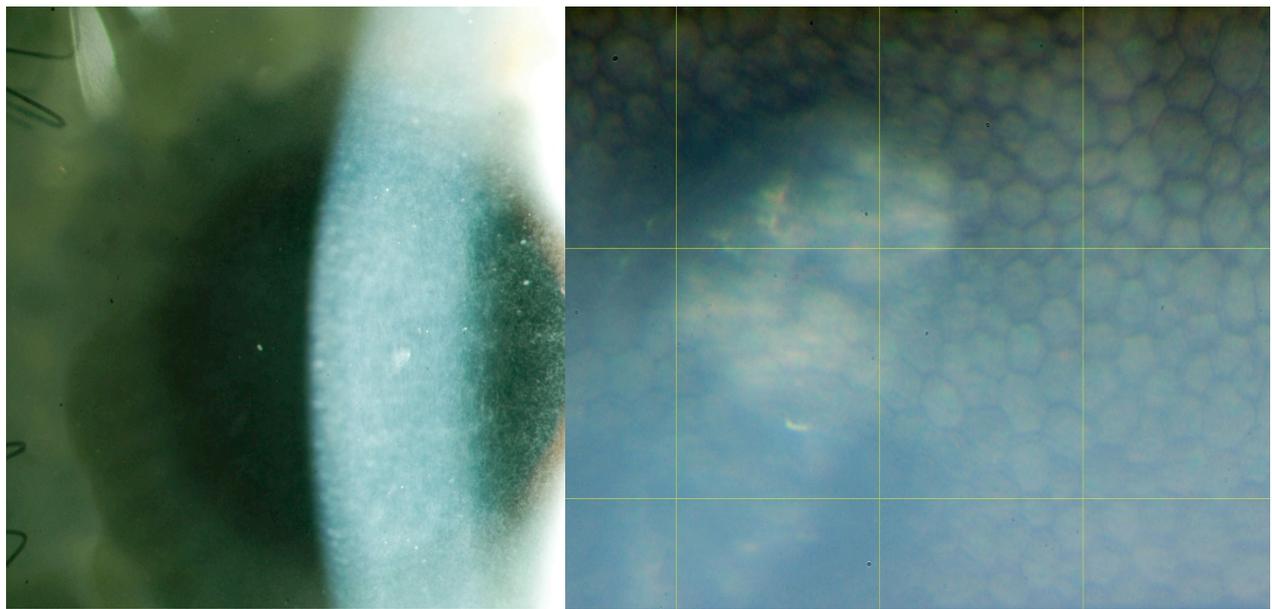
- Un patient a présenté un début de rejet stromal à 18 mois de la greffe, traité par corticoïdes locaux et par voie générale avec évolution favorable écartant l'hypothèse d'une nouvelle greffe.
- Un patient a présenté une hypertonie oculaire à 35 mmHg à 6 mois contrôlée par bithérapie hypotonisante locale (inhibiteur de l'anhydrase carbonique associé à un bêtabloquant) et diminution de la corticothérapie locale.
- Un patient a présenté une mydriase irréversible post-opératoire (syndrome d'Urretz-Zavalía).

#### **Dans le groupe KLP :**

- Un patient a présenté un début de rejet stromal de son greffon à 6 mois après arrêt brutal et précoce de son traitement post-opératoire nécessitant des bolus de solumédrol.
- Un cas d'hypertonie oculaire à 30 mmHg s'était présenté à 12 mois, contrôlée par une bithérapie hypotonisante locale (collyre associant un bêtabloquant à un inhibiteur de l'anhydrase carbonique).
- Aucun phénomène de double chambre antérieure n'a été observé dans cette série.
- Un syndrome d'interface hôte-greffon était retrouvé dans 53% des cas (9 patients) à 3 mois. Cette interface restait cependant très minime, avec moindre impact sur la transparence du greffon. Le syndrome d'interface était plus ou moins étendu au niveau du greffon. Le plus souvent, il s'agissait soit de plis au niveau de la MD soit de microscopiques impuretés, constituées de débris de fibres stromales, au niveau de la MD qui semblaient fixés et ne disparaissaient pas avec le temps. Cependant il ne semble pas y avoir de répercussion de ces impuretés sur l'acuité visuelle (Fig 32,33).

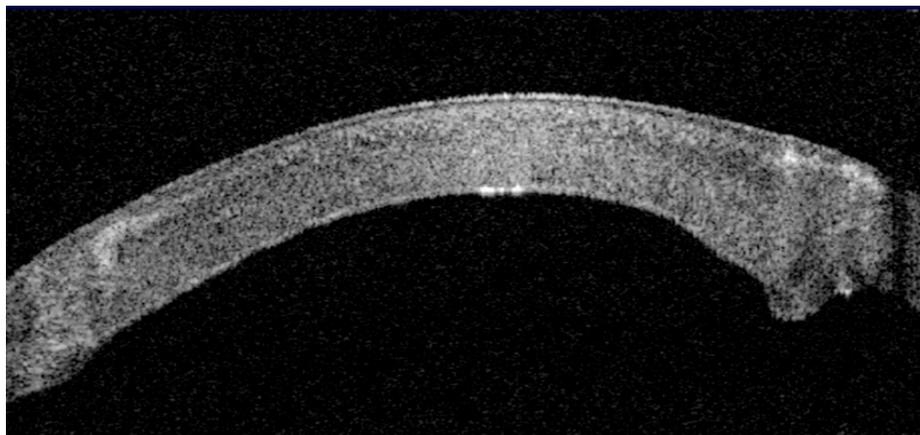


*Figure 32 : Plis au niveau de l'interface 12 mois après KLP (a), que l'on retrouve 2 ans après (b) ; syndrome d'interface chez un autre patient à 12 mois (c) ; plis au niveau de l'interface avec opacité à 18 mois d'une KLP (d) (clichés du service d'Ophtalmologie de Lille).*



a

b



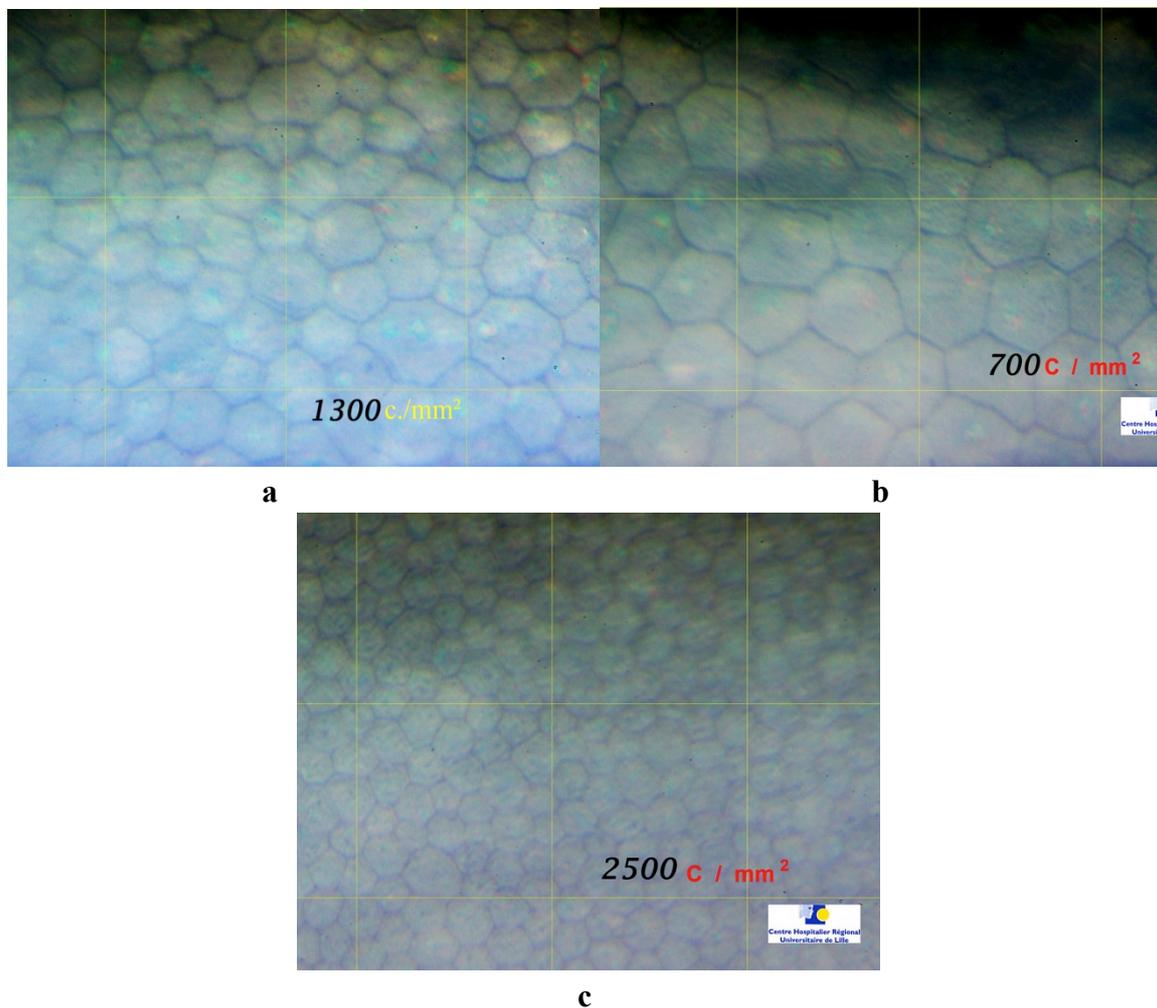
c

*Figure 33 : Patient présentant un syndrome d'interface 12 mois après kératoplastie lamellaire profonde, on voit en lampe à fente (a) un dépôt central au niveau de son interface hôte-greffon. Ce dépôt est visible en microscopie spéculaire (b) où il masque les cellules endothéliales ; et sur l'OCT (c) avec une zone hyper-réflexive pré endothéliale. L'acuité visuelle est de 6/10<sup>ième</sup> (clichés du service d'ophtalmologie de Lille).*

#### **d. Evolution de la densité cellulaire endothéliale en microscopie spéculaire dans les deux groupes**

Chez les patients opérés par KT, une raréfaction des cellules endothéliales était observée au cours du suivi avec un étalement des cellules vivantes qui comblent les espaces laissés par les cellules mortes. On observait alors une anisocytose, avec existence de grandes cellules qui perdent leurs formes hexagonales (Fig 34,35).

Dans le groupe KLP, le polymorphisme des cellules endothéliales était limité. On observait une diminution de la densité cellulaire à 3 mois puis une quasi stabilisation de cette densité à 6, 12 et 24 mois (Fig35).



*Figure 34: Evolution des cellules endothéliales en microscopie spéculaire d'un patient ayant bénéficié d'une KT 6 mois (a) et 30 mois (b) après la greffe. On observe un étalement des cellules endothéliales et une raréfaction cellulaire, perdant globalement leur morphologie hexagonale. Aspect de l'endothélium cornéen normal de l'œil controlatéral non greffé (c) (clichés du service d'Ophtalmologie de Lille).*

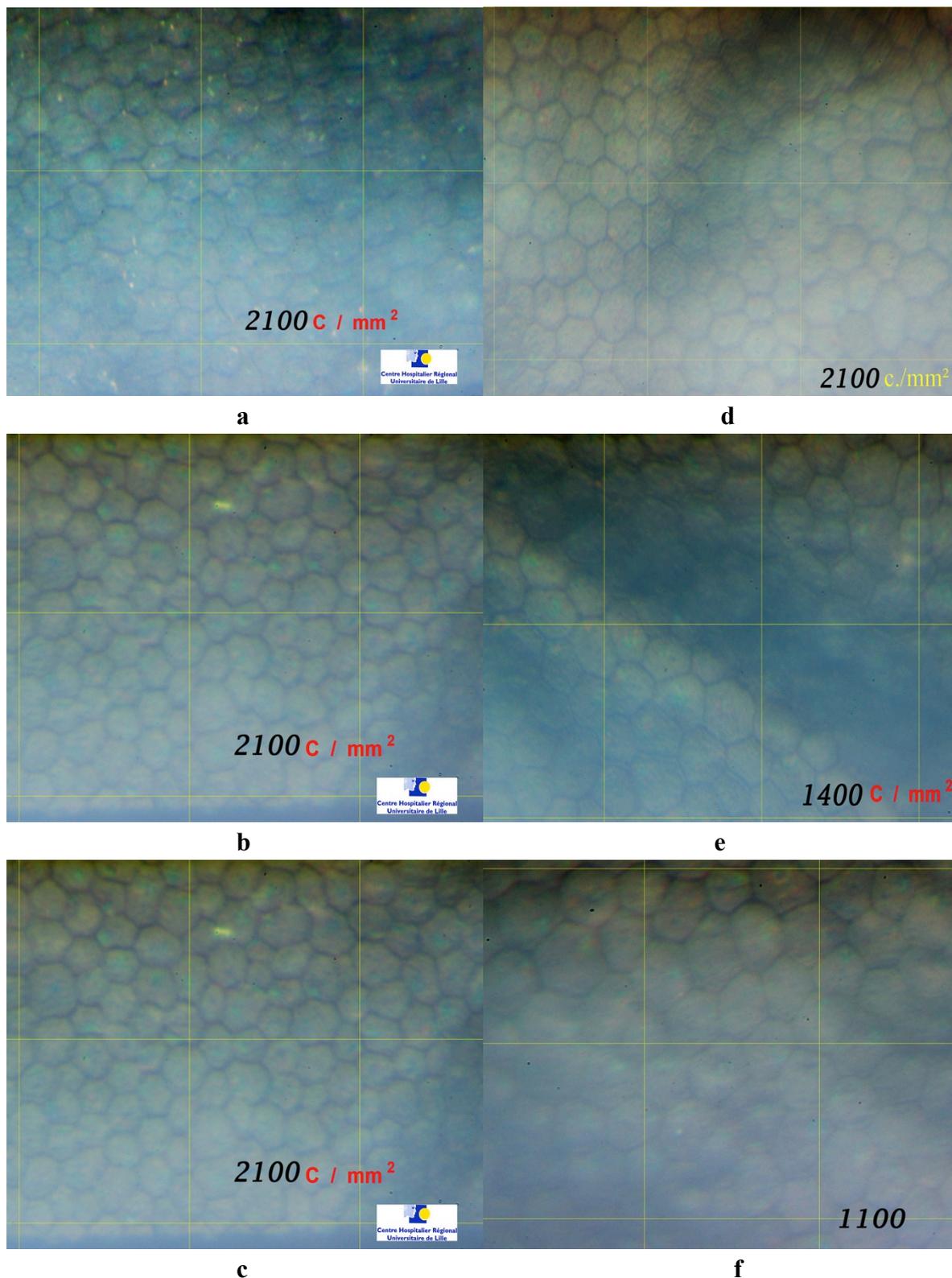


Figure 35 : Evolution de la densité cellulaire endothéliale à 6 mois, 12 mois et 24 mois chez un patient n°1 opéré de KLP (a,b,c) et un patient n°2 opéré de KT (d,e,f). Alors que la morphologie hexagonale des cellules et la densité cellulaire restent sensiblement identiques

pour le patient 1, on remarque une perte cellulaire, un pléïomorphisme et un polymorphisme cellulaire chez le patient n°2 (clichés du service d’Ophtalmologie de Lille).

## II- ANALYSE DES RESULTATS FONCTIONNELS

### 1. EVOLUTION DE LA DENSITE ENDOTHELIALE KLP VERSUS KT

Dans les deux groupes, une diminution de la densité cellulaire endothéliale était observée en post-opératoire. Il existait une différence significative dans l’évolution de la densité endothéliale selon la technique opératoire utilisée ( $p < 0,0001$ , avec une perte de cellules endothéliales significativement plus faible chez les patients opérés de KLP par rapport à ceux opérés par KT en post-opératoire immédiat et au cours de l’évolution (de M3 à M24).

L’évolution de la densité cellulaire endothéliale comparativement dans les deux groupes est représentée sur la courbe de survie ci dessous (Fig 36) :

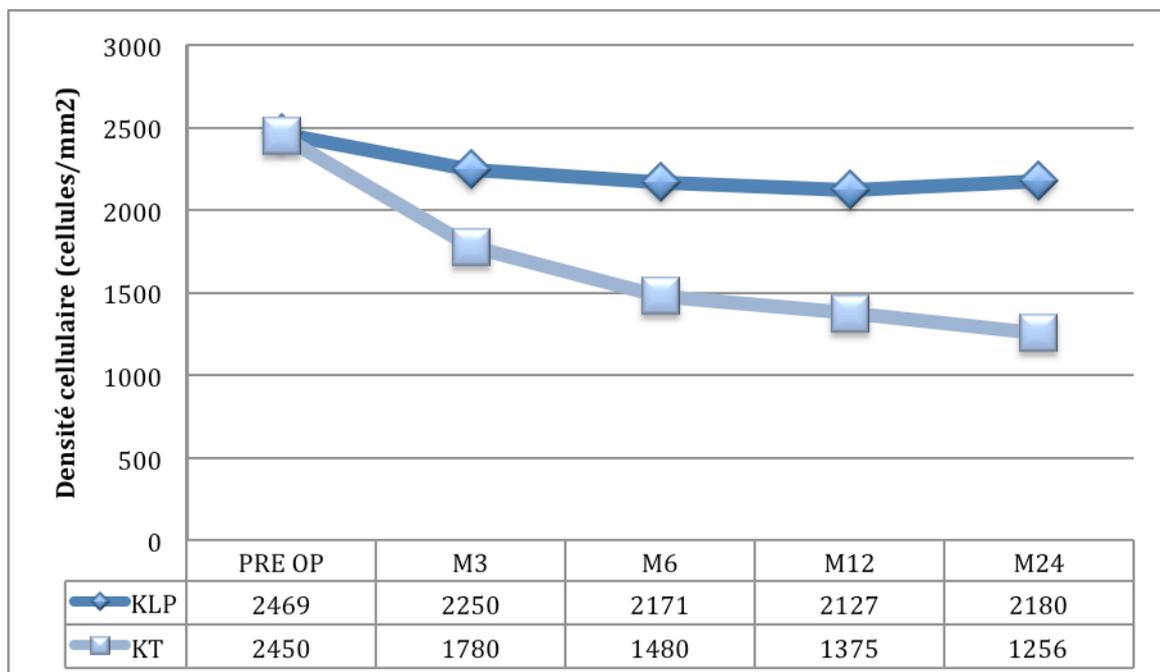


Figure 36 : Courbe d’évolution de la densité endothéliale dans les deux groupes.

Il existe une diminution constante de la densité cellulaire endothéliale du greffon au cours du suivi dans le groupe KT. Cependant on remarque un ralentissement de la perte cellulaire au cours du temps. En effet, après une perte endothéliale initiale de 27% en post-

opératoire, on observe une perte cellulaire endothéliale de 10% (médiane=7,9%) entre le 6<sup>ième</sup> et le 12<sup>ième</sup> mois.

Dans le groupe KLP, après une perte endothéliale initiale de 2 00 cellules/mm<sup>2</sup> en moyenne, après la greffe (soit 8%), on remarque un ralentissement très net de cette perte avec une quasi-stabilisation à partir du 6<sup>ième</sup> mois, puisque la moyenne de la perte entre 6 et 12 mois est de 1% (médiane=0%) (Fig 37).

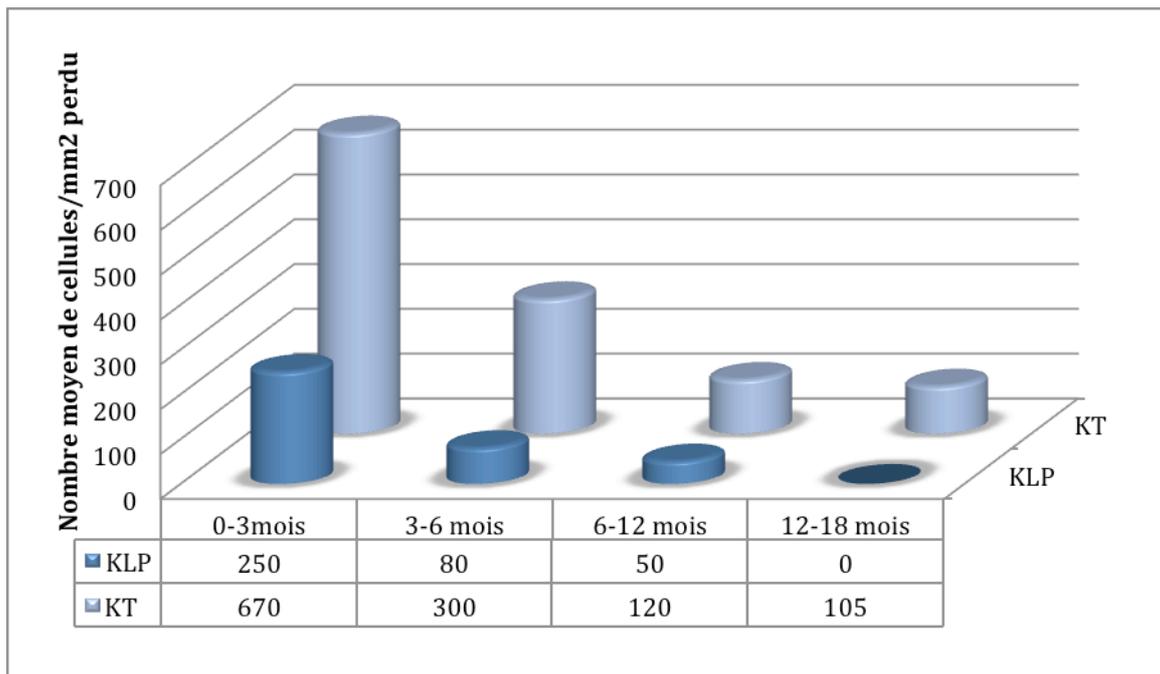


Figure 37: Evolution de la perte cellulaire endothéliale au cours du suivi dans les deux groupes.

## 2. RESULTATS REFRACTIFS KLP VERSUS KT

### a. Evolution de l'acuité visuelle

Quelque soit la technique chirurgicale utilisée, l'AV augmentait de façon bénéfique au cours du suivi ( $p < 0,001$ ) (Fig 38). Le gain médian d'acuité visuelle était de 5/10<sup>ième</sup> après KLP et de 6,5/10<sup>ième</sup> après KT. Le tableau IV résume l'évolution comparative des AV visuelles dans les deux groupes.

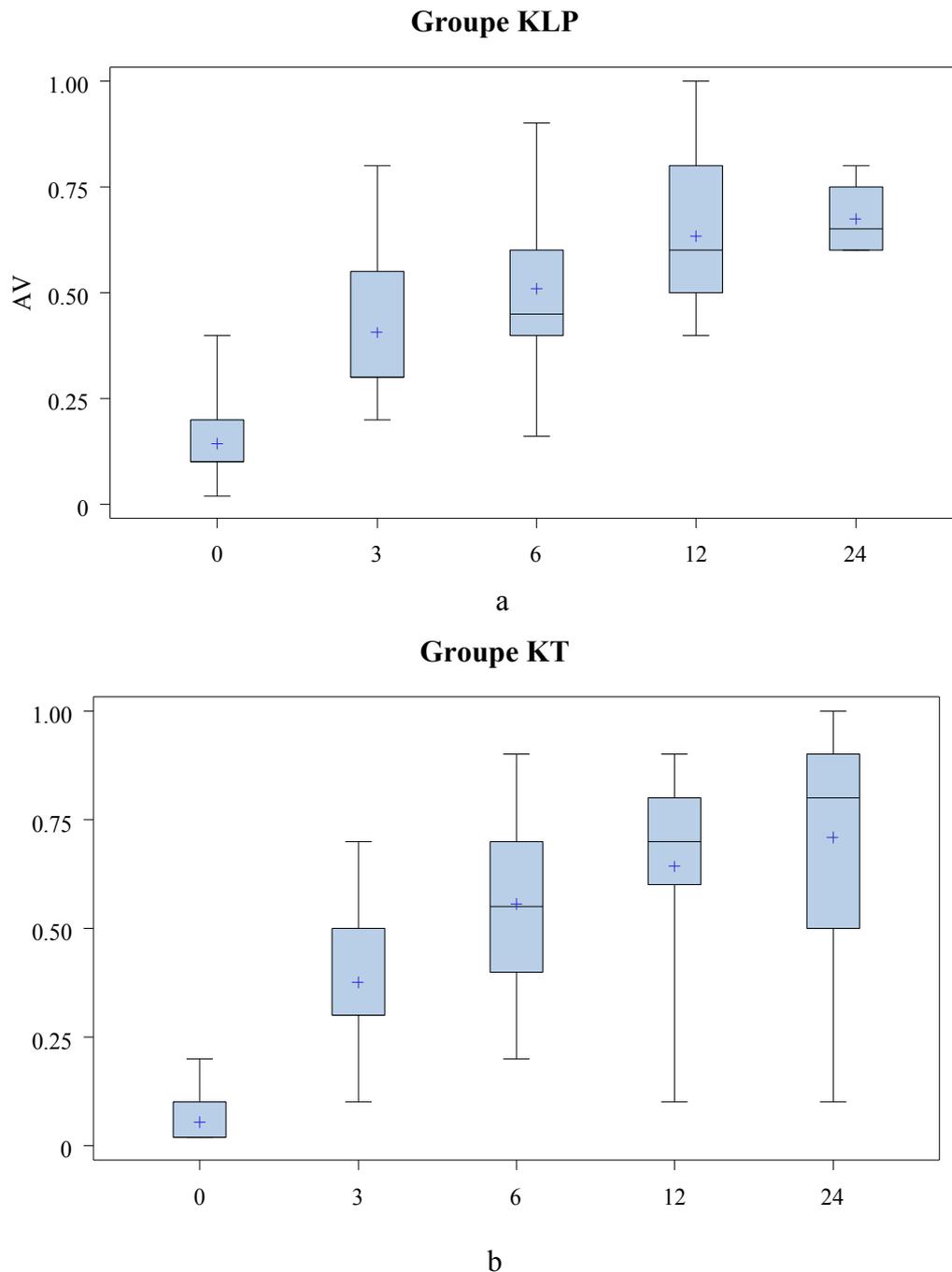


Figure 38 : Evolution de l'AV dans les groupes KLP (fig a) et KT (fig b) en pré-opératoire puis à 3, 6, 12 et 24 mois représenté par des boites à moustaches.

Tableau IV : Evolution comparative de l'AV dans les deux groupes

groupe	AV	Pré-op	M3	M6	M12	M12
KLP	Nb patients	n=17	n=16	n=16	n=15	n=4
	Moyenne	0,14 ± 0,11	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,19	0,63 ± 0,18	0,68 ± 0,1
	Médiane	0,1	0,3	0,45	0,6	0,65
KT	Nb patients	n=17	n=17	n=16	n=14	n=10
	Moyenne	0,05 ± 0,05	0,38 ± 0,16	0,56 ± 0,18	0,64 ± 0,2	0,71±0,27
	Médiane	0,02	0,3	0,55	0,6	0,8

Il n'existe pas de différence statistiquement significative dans l'évolution de l'AV entre les deux groupes au cours du suivi ( $p = 0,3845$ ) (Fig 39).

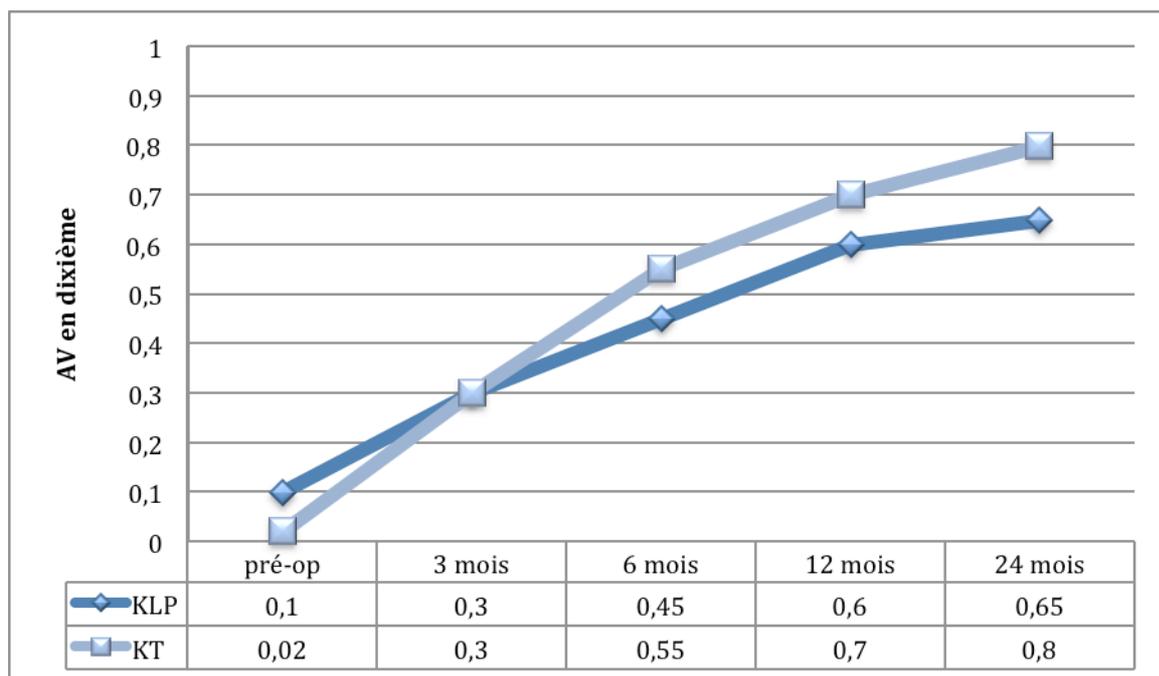


Figure 39: Evolution de la récupération en AV dans les deux groupes (médianes)

A 3 mois, 50% des patients (n=16) opérés de KLP et 30% des patients (n=16) ont une MAVC  $\geq 5/10^{\text{ième}}$ .

A 12 mois, 80% des patients (n=15) opérés de KLP et 92% des patients (n=13) opérés de KT ont une MAVC  $\geq 5/10^{\text{ième}}$ .

## **b. Evolution de l'astigmatisme**

L'évolution de l'astigmatisme au cours du suivi est significativement bénéfique quelque soit la technique chirurgicale utilisée ( $p = 0,0035$ ) comme le montre la figure 40.

L'astigmatisme médian est mesuré à 5 D (Q1= 2 ; Q3= 6) dans le groupe KLP et 4 D (Q1= 3 ; Q3= 6) dans le groupe KT à 3 mois.

A 12 mois, l'astigmatisme médian est de 3,25 D (Q1= 1,5 ; Q3= 5) dans le groupe KLP et 3 D (Q1=2 ; Q3=5).

Comme le montre la figure 41, aucune différence significative n'est retrouvée dans l'évolution de l'astigmatisme dans les deux groupes. ( $p = 0,7243$ ).

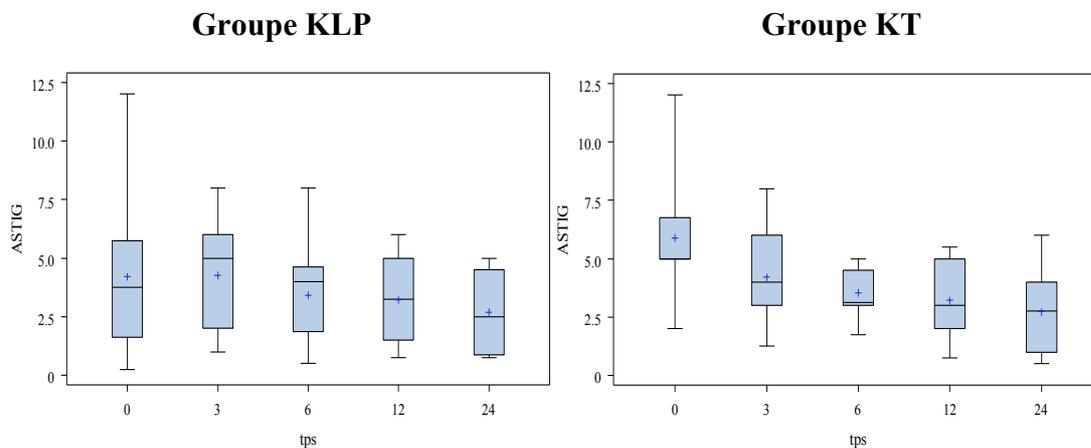


Figure 40 : Evolution de l'astigmatisme (en D) dans les deux groupes en pré-opératoire puis à 3, 6, 12 et 24 mois.

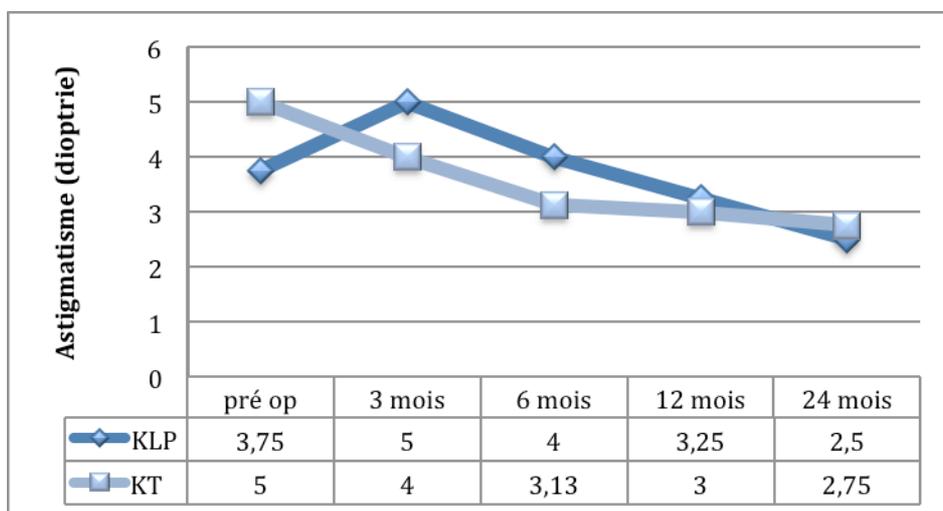


Figure 41 : Evolution de l'astigmatisme médian (en dioptrie) dans les deux groupes.

### 3. ETUDE DE CORRELATION DANS LE GROUPE KLP

#### a. Corrélation entre réussite de la big bubble et récupération visuelle

Aucune étude statistique n'a été réalisée sur la corrélation entre la récupération visuelle en fonction de la réussite de la bulle d'air en raison d'un faible échantillon ( $n = 3$  dans le groupe avec « échec de la bulle d'air » et  $n=14$  dans le groupe « bulle d'air réussie »). Cependant, il ne semble pas y avoir de liaison entre la réussite de la « big bubble » et la MAVC à 12 mois dans notre série comme le montre la figure 42.

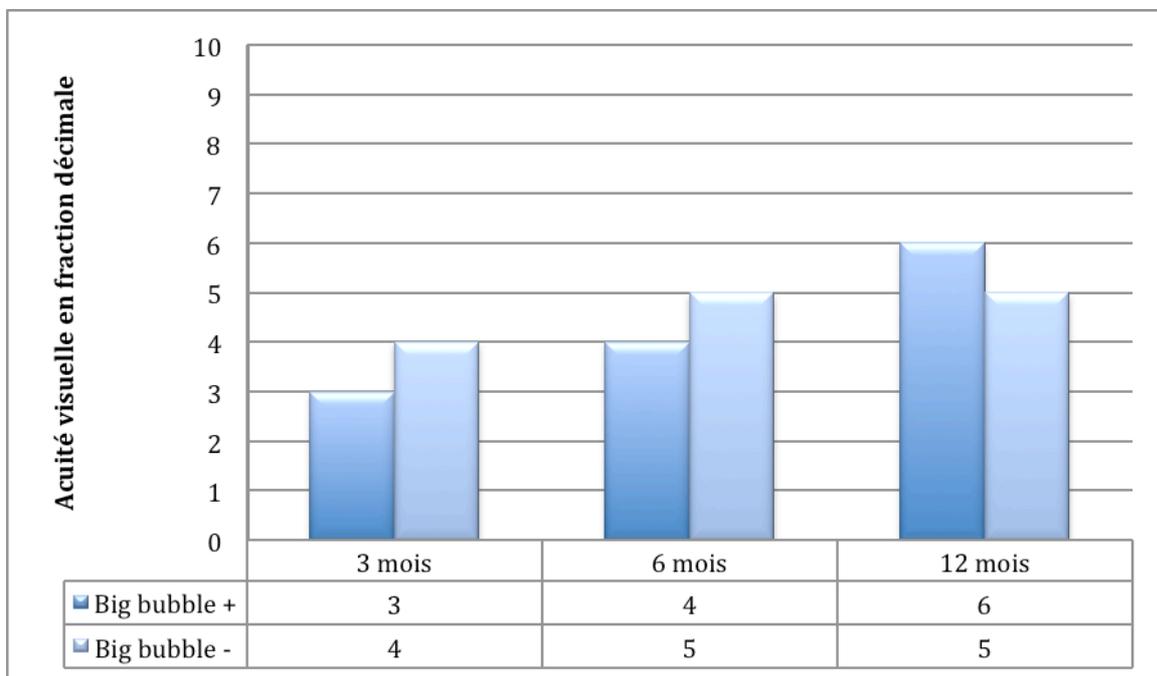


Figure 42 : Acuité visuelle à 3, 6 et 12 mois en fonction de la réussite ou non de la « big bubble » (groupe big bubble +,  $n=14$  ; groupe big bubble - ,  $n=3$ ).

#### b. Corrélation entre syndrome d'interface et récupération visuelle

En raison du trop faible échantillon, nous n'avons pu mener d'étude statistique sur cette donnée. Néanmoins, il ne semble pas y avoir d'impact du syndrome d'interface sur la MAVC à 12 mois.

En effet dans les deux groupes, 12 mois après la chirurgie, nous avons une médiane de  $6/10^{\text{ième}}$  d'AV (Q1 et Q3 [0,5 -0,8] pour le groupe sans syndrome d'interface ( $n=7$ ) et [0,5 - 0,7] pour le groupe avec un syndrome d'interface ( $n=9$ )).

## **DISCUSSION**

La principale limite de la kératoplastie lamellaire antérieure profonde avec aéro-dissection, est liée à sa complexité chirurgicale et sa reproductibilité. Son succès est basé selon une courbe d'apprentissage.

Dans cette série rétrospective comparative, nous avons étudié les résultats fonctionnels et anatomiques de la KLP par la technique de la « big bubble » dans différentes pathologies stromales.

## **I. CONCERNANT LES AVANTAGES DE LA KLP**

### **1. DIMINUTION DE LA PERTE ENDOTHELIALE**

C'est dans l'analyse de la population endothéliale que la KLP trouve son principal intérêt. Bien que la KLP soit une technique beaucoup plus fastidieuse que la KT, elle a des effets moindres sur la densité cellulaire endothéliale.

La bonne fonction des cellules endothéliales cornéennes est essentielle pour la survie du greffon. On estime qu'une densité inférieure à 500 cellules n'est plus garante d'une bonne fonction du greffon. La densité cellulaire endothéliale après KT décroît inéluctablement progressivement et de manière accélérée pendant les 20 années qui suivent la greffe.

Borderie et *al* rapportent une perte cellulaire endothéliale de 53% et 61% à 5 et 10 ans respectivement. Ainsi, la survie du greffon après KT est estimée à une vingtaine d'année (69).

Toutes les études s'accordent sur le fait que la KLP cause moins de dommages endothéliaux et de réactions immunologiques, minimisant ainsi le taux de perte cellulaire endothéliale en post-opératoire. Toutes les études comparatives rapportent une perte cellulaire endothéliale significativement plus importante après KT que KLP (70, 71). En effet, en cas de KT, en plus de la perte initiale de 27%, la décroissance se fait ultérieurement sur un rythme notable de plus de 10% sur la première année. Nos résultats sont en adéquation avec les données de la littérature, avec un taux de perte d'environ 40% de cellules endothéliales après KT la première année dans les études (70, 71).

Au contraire, dans les KLP, après une perte endothéliale initiale, liée à la dissection profonde de la cornée, le patient retrouverait une perte physiologique de cellule endothéliale,

d'environ 0,6%/an. En effet, une perte cellulaire endothéliale de 10% induite par la chirurgie dans les KLP a été rapportée par Morris (72). De plus, Shimazaki et son équipe, ont réalisé une étude comparative randomisée KT versus KLP et trouvent une stabilisation de la perte cellulaire endothéliale 6 mois après KLP (51).

Les résultats de notre série sont comparables aux données de la littérature puisque le pourcentage de perte cellulaire endothéliale au cours de la première année est de 12% après KLP. Lorsqu'on analyse de plus près la perte, on remarque une perte cellulaire endothéliale de 8% les trois premiers mois puis une stabilisation dès le 6<sup>ième</sup> mois, avec entre le 6<sup>ième</sup> et le 12<sup>ième</sup> mois un pourcentage de perte cellulaire mesuré à 1% (médiane=0%).

Même si nous n'avons pas encore le recul nécessaire, si le taux de perte cellulaire reste identique à celui lié au vieillissement, on peut alors espérer conserver la transparence du greffon à très long terme, au delà des 20 – 30 années qu'autorise la kératoplastie transfixiante.

## **2. DIMINUTION DU RISQUE DE REJET**

Le rejet endothélial est théoriquement impossible puisque l'endothélium du receveur est laissé en place. Néanmoins, un rejet immunologique stromal ou épithélial après KLP est rare mais possible, variant de 0% à 8 % selon les études (68, 73). Dans notre série, un rejet stromal est survenu chez un patient qui avait arrêté précocement sa corticothérapie locale. Après une courte cure de corticoïdes locaux, l'œdème stromal et la néovascularisation ont complètement régressé sans affecter la transparence du greffon.

## **II- CONCERNANT LES RESULTATS FONCTIONNELS VISUELS KLP VERSUS KT**

### **1. RESULTATS VISUELS EN COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE**

La KLP pré-descemetique avec aéro-dissection a permis d'améliorer les résultats fonctionnels visuels par rapport aux dissections lamellaires stromales qui laissaient en place une partie du stroma postérieur du receveur. L'avantage de mettre à nue la MD est de s'affranchir du syndrome d'interface lorsque l'ablation des fibres stromales est complète. Cependant, la KLP a-t-elle réussi à atteindre les mêmes résultats visuels que la KT ?

Dans la plupart des études comparatives récentes, les résultats ressortant sont une équivalence en terme d'efficacité visuelle entre KLP et KT, comme le montre Han et son équipe dans son étude sur 125 yeux (Tableau IV). Dans notre étude comparative, même si les résultats visuels sont légèrement supérieurs après une KT avec une MAVC moyenne de 7/10<sup>ième</sup> contre 6/10<sup>ième</sup> après KLP à 12 mois, nous ne retrouvons pas de différence significative dans l'évolution de l'AV post-opératoire quelque soit la technique utilisée.

La récupération visuelle post-opératoire est très progressive et elle peut s'améliorer au cours des deux années suivant l'intervention. Une bonne récupération visuelle est considérée pour une MAVC  $\geq 5/10^{\text{ième}}$ . Dans notre étude, 80 % des patients du groupe KLP contre 92% des patients du groupe KT présentent une MAVC supérieure ou égale à 5/10<sup>ième</sup> à 12 mois. Ces résultats réfractifs sont superposables aux données de la littérature, s'échelonnant de 74% à 92,3% pour les KLP et de 72% à 95% pour le KT (71, 74).

Fontana et son équipe ont démontré que l'AV se stabilisait 6 mois après la KLP selon la technique de la « big bubble » (75). Cependant, nous ne retrouvons pas cette stabilité avec une amélioration de l'AV persistante après 6 mois.

Ainsi, à potentiel visuel équivalent, avec des résultats similaires à la KT, la KLP voit son image négative disparaître et se confirmer dans les études les plus récentes (76). Les publications antérieures qui soulignaient les moindres performances visuelles liées à l'interface considéraient soit une dissection lamellaire du stroma profond, soit un simple broissage de l'endothélium du greffon laissant en place la MD, propre à créer une interface anatomique (77). Il semblerait donc que le pelage descemetique du greffon soit aussi essentiel que la mise à nue de la MD du receveur.

Cependant, si en terme d'AV les résultats sont similaires, il serait intéressant d'étudier la récupération fonctionnelle en terme de vision des contrastes et de vision binoculaire.

Le tableau V résume les résultats visuels de quelques séries de la littérature.

Tableau V : Revue de la littérature sur la comparaison des résultats visuels après KLP et KT dans le kératocône.

KT			KLP		
Série	Nombre d'yeux	MAVC $\geq$ 5/10 (%)	Série	Nombre d'yeux	MAVC $\geq$ 5/10 (%)
Han <i>et al</i> (76)	100	<b>92</b>	Han <i>et al</i>	25	<b>80</b>
Sagnières <i>et al</i> (74)	102	<b>72</b>	Fogla <i>et al</i> (78)	13	<b>92,3</b>
Watson <i>et al</i> (68)	25	<b>95</b>	Watson <i>et al</i>	25	<b>87,5</b>
Lim <i>et al</i> (79)	93	<b>86</b>	Anwar <i>et al</i> (64)	181	<b>89</b>
Vabres <i>et al</i> (71)	10	<b>90</b>	Vabres <i>et al</i>	10	<b>90</b>
Brierly <i>et al</i> (80)	123	<b>84</b>	Al-Torbak <i>et al</i> (81)	127	<b>74</b>
CHRU Lille 2012	17	<b>92</b>	CHRU Lille 2012	17	<b>80</b>

## 2. RESULTATS REFRACTIFS EN COMPARAISON AVEC LA LITERATURE

Dans la KT, l'astigmatisme dépend en partie de l'affrontement des plans endothéliaux du greffon et de l'hôte. Ce plan devrait être par nature optimal dans les KLP puisque l'endothélium reste en place. L'astigmatisme post-opératoire induit devrait donc être inférieur après KLP. Malheureusement, dans notre série, il n'apparaît pas de différence significative des valeurs d'astigmatisme entre le groupe KLP et le groupe KT au cours du suivi. Vabres et son équipe retrouvent eux, un astigmatisme post-opératoire plus faible dans le groupe KLP que dans le groupe KT (71).

Cependant l'astigmatisme moyen post-opératoire du groupe KLP mesuré à 3,25 D, reste conforme à celui des autres séries où il varie entre 1D et 3,5D (76) (82).

### III- CONCERNANT LA MICROPERFORATION DE LA MEMBRANE DE DESCOMET

La principale complication inhérente à cette technique chirurgicale, est la perforation de la MD survenant pendant la dissection des couches profondes du stroma, qui entraîne souvent la conversion de la chirurgie en KT.

En raison de cette difficulté opératoire, la KLP est finalement peu utilisée alors qu'elle devrait être systématiquement tentée au cas de pathologie stromale. Plus de  $\frac{3}{4}$  des greffons délivrés en France pour une indication de kératocône sont greffés en KT. Un certain nombre de détails doivent être respectés pour la parfaite réalisation de la procédure. Leur acquisition nécessite une répétition régulière du geste avec une courbe d'apprentissage.

Plusieurs facteurs interviennent dans la micro-perforation, en particulier la technique opératoire et l'habitude du chirurgien. De nombreuses techniques de dissection profonde ont donc été proposées depuis quelques années : *Fluid lamellar dissection*, *big bubble technique*, *intra-stromal viscoelastic injection*.

Dans la revue de la littérature, la technique la plus conseillée pour éviter la micro-perforation est celle dite de la « *Big Bubble* » décrite initialement par Anwar (64).

Les détails à respecter pour éviter au maximum la perforation sont multiples :

- Selon Arné et son équipe, la règle la plus importante est de n'approcher la couche endothélio-descémétique avec aucun instrument tranchant ou piquant (83).
- Après réalisation d'un volet stromal des deux tiers antérieurs, il pratique en périphérie du lit stromal résiduel, avec la pointe d'une lame, une petite boutonnière dans les lamelles stromales sans chercher à être trop profond. En effet, il ne faut pas viser le niveau pré-descémétique mais simplement le milieu du stroma résiduel, en allant si possible vers le centre de la cornée.
- Muraine préconise pour la réalisation de la bulle d'air que l'air (1ml environ) soit injecté d'un coup sec dans le stroma, pour avoir le plus de chance d'obtenir un bon clivage entre le stroma résiduel et la membrane de Descemet (50).
- Certains opérateurs comme le décrit Muraine, remplacent l'air par du produit visco-élastique pour maintenir cet espace pré-descémétique en place et protéger le plan endothélio-descémétique lors de la dissection (83).

Néanmoins, malgré toutes ces précautions chirurgicales, le risque de perforation existe toujours. Ce risque peut également être expliqué par d'autres facteurs, tels que la faible épaisseur de la cornée au sommet du kératocône, rendant la dissection encore plus difficile ou bien l'échec de la « big bubble ».

Dans notre série, l'incidence de perforation entraînant la conversion en KT est de 19 % (4 cas sur 21 tentatives de KLP). Les autres séries de la littérature rapportent des résultats comparables, allant de 9% à 31,8% de macro-perforation de membrane de Descemet entraînant la conversion en KT (Tableau VI).

La « big bubble » n'avait pas été obtenue dans 3 cas sur 4. L'échec de la big bubble est donc un facteur favorisant le risque de perforation.

*Tableau VI : Pourcentage de survenue de micro-perforations du plan endothélio-descémétique entraînant une conversion en KT au cours des KLP dans la littérature.*

Série	Anwar et Teichmann 2002	Al-Torbak et Al (81) 2006	Fogla et Al 2006	Sarnicola et Al 2010	Smadja et Colin 2011	CHRU Lille 2012
Nombre d'yeux	181	127	13	236	27	21
Perforation (en %)	9	13	15,4	11	31,8	<b>19</b>

#### **IV- CONCERNANT LE SYNDROME D'INTERFACE**

Le syndrome d'interface constitue la deuxième difficulté de la KLP. Il survient lorsque des fibres stromales du stroma du receveur ont été laissées en place. En effet, la dissection insuffisamment profonde, souvent dans le but d'éviter la perforation de la MD, compromet le résultat visuel. Celui-ci semble être fonction de l'épaisseur des fibres stromales restantes.

Dans notre étude, nous avons essayé de mettre en évidence ce syndrome d'interface par des examens paracliniques comme l'OCT. Il peut apparaître comme une zone hyper-réfléctive au niveau de l'interface hôte-greffon.

Dans notre étude, en raison d'un échantillon trop faible, nous n'avons pas pu mesurer l'impact du syndrome d'interface sur les résultats visuels. Sugita et Kondo ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative d'acuité visuelle à 12 mois post-opératoire entre 80 yeux avec MD à nue et 40 yeux avec persistance d'une fine couche de fibres stromales profondes (84).

Il faut distinguer ce syndrome d'interface, lié à la persistance de fibres stromales et de débris cellulaires, de l'évolution d'une interface anatomique normale après toute KLP.

L'interface anatomique hôte-greffon est présente dans tous les yeux après KLP. Elle est due à une augmentation de la luminosité proche de l'interface correspondant aux kératocytes activés. En effet, les kératocytes activés réfléchissent mieux la lumière que les kératocytes quiescents. Cette interface peut être examinée en lampe à fente ou mieux encore en microscopie confocale qui individualise les kératocytes activés par une hyper-réflexivité bien présente 7 jours après la greffe (85). L'OCT du segment antérieur peut également mettre en évidence cette zone hyper-réflexive, mais de manière moins précise que la microscopie confocale. Puis, on observe une diminution progressive de cette hyper-réflexivité et de la luminosité des kératocytes avec le temps, avec parallèlement une augmentation de la transparence de l'interface.

## **V- CONCERNANT LA TECHNIQUE DE LA « BIG BUBBLE » DANS LES KLP**

### **1. TAUX DE REUSSITE DE BIG BUBBLE EN COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE**

La technique de la « big bubble décrite par Anwar en 2002 », est la technique de dissection la plus sûre pour exposer la MD dans les KLP (64). Elle minimise le risque de perforation, raccourcit le temps chirurgical et expose une surface lisse et plane de l'endothélio-descemet indispensable à une bonne vision post-opératoire.

Malgré l'expérience du chirurgien, on retrouve dans la littérature dans un tiers des cas l'échec de la réalisation de la « big bubble » obligeant l'opérateur à réaliser une dissection manuelle lamellaire du stroma profond.

Dans notre série, la formation de la « big bubble » était réussie dans 82% des cas toutes pathologies confondues. Ces résultats sont superposables aux données de la littérature, notamment avec Sarnicola et son équipe (86) qui ont un taux de réussite de 77% de « big bubble » dans leur étude, ou encore avec Fontana et son équipe, avec un taux de réussite de 64% (75).

## **2. FACTEURS INFLUENÇANT LA REUSSITE DE LA BIG BUBBLE**

Plus récemment, Huang et son équipe, se sont intéressés aux facteurs qui pourraient influencer ce taux de réussite de la bulle d'air (91). Ainsi dans son étude sur 131 yeux publiée en août 2012, la formation de la « big bubble » était achevée dans 65,6% des cas toutes pathologies confondues et dans 80,6% des cas pour les kératocônes avancés contre 36,4% pour les kératocône modérés . Ces résultats suggèrent que le taux de réussite pourrait être influencé par l'importance de l'ectasie cornéenne. Cela peut être lié au fait qu'il y ait moins de lamelles stromales au sommet des cônes avancés ou bien qu'il existe une adhérence plus faible entre le stroma postérieur et la MD dans les kératocônes évolués, facilitant alors le clivage.

De plus, Huang décrit un taux de succès d'exposition de la MD dans seulement 31,3% des taies de kératites bactériennes contre 73,3% pour les brûlures cornéennes, 71,4% pour les dystrophies cornéennes et 70% pour les séquelles de kératites herpétiques. Les facteurs influençant ces différents taux d'exposition de la MD en utilisant la technique de la « big bubble » sont encore mal connus (91).

Les kératites bactériennes entraînent toujours des leucomes cornéens responsables de fortes adhésions entre le stroma et la MD, alors que les brûlures chimiques ou les kératites herpétiques induisent toujours un oedème cornéen, affaiblissant l'adhésion entre la MD et le stroma profond. Ces aspects étant confirmés par les examens anatomopathologiques des tissus malades excisés lors de la greffe. Ainsi, les caractéristiques anatomopathologiques des différentes pathologies cornéennes pourraient avoir un lien avec les taux de réussites d'exposition de la membrane de Descemet dans les KLP.

## **3. DUREE OPERATOIRE DE LA KLP PAR RAPPORT A LA KT**

En ce qui concerne la durée opératoire, même si la codification de la technique de la « big bubble » a permis de raccourcir le temps chirurgical de la KLP, cette chirurgie reste néanmoins significativement plus longue que pour une KT avec une moyenne de 51 minutes contre 24 minutes respectivement dans notre étude.

#### **4. CONSEQUENCES DE L'ÉCHEC DE LA « BIG BUBBLE »**

L'échec de la big bubble entraîne un risque majoré de perforation et de conversion en KT ; puisque sur les 4 conversions en KT de notre étude, 3 d'entre elles ont nécessité une dissection manuelle des fibres stromales profondes du fait de l'échec de la big bubble. En effet, sans la big bubble, le clivage endothélio-descemétique n'est pas fait, il est donc plus fastidieux de disséquer manuellement le stroma profond, avec un risque majoré de perforation lorsqu'on souhaite l'ablation complète du stroma.

De plus, l'échec de la big bubble majore directement le risque de syndrome d'interface et par conséquent, le risque d'une moins bonne récupération visuelle. En effet le plan de clivage entre le stroma et la MD n'étant pas bien différencié, il est plus difficile de mettre correctement à nue la MD. Au risque d'une dissection trop profonde avec un risque de perforation majoré, des fibres stromales résiduelles sont souvent laissées en place au détriment d'une bonne interface. Nous avons essayé d'évaluer si l'échec de la big bubble était néfaste sur les résultats visuels et sur le temps de récupération visuelle. Malheureusement, des analyses statistiques n'ont pas pu être réalisées en raison d'un trop faible échantillon de dissection manuelle.

Ainsi, l'obtention de la big bubble apparaît comme le facteur clé pour éviter une cascade de complications et garantir une bonne réussite de la technique de la KLP. Cependant le risque de mauvais résultats visuels en cas d'échec de la big bubble est à tempérer.

#### **Résultats visuels de la KLP descemétique versus pré-descemétique dans la littérature :**

Le plus souvent, une dissection descemétique est réalisée avec succès quand la big bubble est réussie, alors que la dissection pré-descemétique se retrouve dans les dissections

manuelles. En effet, le chirurgien juge préférable de laisser en place quelques fibres stromales plutôt que de risquer de perforer la MD et de convertir en KT.

Fontana et son équipe ont démontré qu'il y avait une récupération visuelle plus rapide et une MAVC finale supérieure lorsqu'il y avait mise à nue de la MD avec une meilleure transparence de l'interface hôte-greffon (75). De plus, les résultats visuels après dissection pré-descemétique sont parfois inférieurs à ceux après KT.

Sarnicola trouve dans son étude sur 236 yeux une récupération visuelle plus rapide dans le groupe « KLP descemétique », mais une MAVC finale identique entre les groupes « KLP descemétique et pré-descemétique » (86). De plus, il a été montré dans d'autres études, qu'un lit stromal résiduel inférieur à 20  $\mu\text{m}$  après KLP permet d'obtenir des résultats visuels comparables à la KT (87).

D'autres parts, les irrégularités stromales étant inhérentes à une dissection manuelle, la sensibilité des contrastes devrait être diminuée et la densitométrie cornéenne augmentée après dissection pré-descemétique. Cependant, Bhatt ne retrouve pas de différence significative en terme de sensibilité des contrastes et de densitométrie entre les patients avec dissection descemétique ou pré-descemétique (88).

Ainsi, les résultats visuels semblent comparables entre une dissection descemétique et pré-descemétique si le lit stromal résiduel est de l'ordre d'une vingtaine de microns.

## **VI. LE FEMTOSECONDE, UNE NOUVELLE PERSPECTIVE ?**

L'application du laser femtoseconde dans la greffe de cornée semble une technique prometteuse. Les lasers femtosecondes, dont la longueur d'onde se situe dans l'infrarouge ont des propriétés de découpe. Largement utilisés dans la chirurgie réfractive cornéenne, ils se sont récemment perfectionnés pour permettre d'effectuer des découpes cornéennes au micron près, dans toutes les directions de l'espace. Ces derniers lasers tels que le laser Intralase® et le laser Femtec® ouvrent une nouvelle perspective pour la greffe de cornée (89). En effet, ils permettent la découpe de trois segments, dont toutes les caractéristiques géométriques sont programmables. Le profil de découpe en forme de champignon « mushroom » est utilisé dans la greffe lamellaire antérieure profonde, le laser permet une découpe précise, angulée et

reproductible du greffon et du lit receveur permettant un parfait alignement des berges. De plus, la surface de cicatrisation horizontale assure une meilleure solidité à la cicatrice.

Cependant, il reste encore impossible au laser intralase® d'aller sur le plan descemetique. Il permet donc une découpe du volet stromal précise en laissant 100µ de mur postérieur et la réalisation d'un tunnel intra stromal incliné de 30° jusqu'à 50 µ au dessus du point le plus fin. Par contre, la big bubble doit encore être réalisée manuellement (90). Ainsi, le laser femtoseconde semble être une technique séduisante qui permettrait de faciliter la réalisation technique de la KLP, de réduire le risque de perforation et d'améliorer les résultats réfractifs. Néanmoins, des études sur ces données restent à être confirmées.

## **CONCLUSION**

Les résultats de notre série comparative de la KLP par la technique de la big bubble par rapport à la KT réalisée dans le service d'ophtalmologie de Lille sont encourageants puisqu'ils sont concordants avec les données de la littérature. Nous avons confirmé qu'à efficacité équivalente en terme de récupération visuelle et d'astigmatisme, la sécurité de la KLP apparaît supérieure non seulement à court terme, mais aussi à moyen et long terme avec la disparition du risque de rejet endothélial et d'appauvrissement progressif du greffon en densité cellulaire endothéliale.

La KLP est une technique chirurgicale fastidieuse qui nécessite une courbe d'apprentissage. Cependant, même pour un chirurgien expérimenté, la big bubble est parfois incomplète. Toutefois, une dissection manuelle précautionneuse de l'endothélio-descemet parvient à des résultats visuels relativement similaires à une KT.

Avec la codification de la technique de la big bubble, la KLP n'est plus seulement une alternative à la KT, mais elle doit être envisagée dans toutes les opacités cornéennes stromales dès lors que l'endothélium du receveur est sain.

De plus, les opacités stromales rencontrées dans le kératocône, les kératites infectieuses ou les dystrophies cornéennes concernent souvent une population jeune. Si le taux de perte cellulaire endothéliale se stabilise comme les résultats semblent le montrer, on peut alors espérer conserver la transparence du greffon à très long terme, au delà des 20 années qu'autorise la KT, et peut être écarter la perspective d'une nouvelle greffe. Néanmoins, une étude à plus long terme est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Nous avons essayé de décrire les facteurs prédictifs d'une mauvaise récupération visuelles tels que l'échec de la big bubble et le syndrome d'interface mais la faiblesse de notre échantillon est un inconvénient majeur qui ne nous permet pas d'analyse statistique. L'évaluation précise de l'interface hôte-greffon à l'aide de microscopie confocale et de son impact sur la qualité visuelle pourrait faire l'objet d'une étude prospective avec un plus grand échantillon de patients.

Le laser femtoseconde offre une nouvelle perspective à la KLP. Cependant, c'est un appareil représentant un coût onéreux, difficilement accessible à tous les centres de greffes.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Allouch-Nahmais C, Goldschmidt P, Borderie V *et al.* *Anatomie de la cornée*. Encycl Méd Chir, Elsevier, Paris. 2011;21-003-A-10.
2. Morton E, Smith M, Kincaid M *et al.* *Anatomie et réfraction: les prérequis en ophtalmologie*. Elsevier Masson. 2004:183.
3. Borderie V, Touzeau O, Bourcier T *et al.* *Physiologie de la cornée*. Encycl Méd Chir, Elsevier, Paris. 2005:21-020-C-10.
4. Waring G, Bourne W, Edelhauser H, Kenyon K. *The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function*. Ophthalmology. 1982;89:531-90.
5. Cotinat J. *Microscopie spéculaire de l'endothélium cornéen*. J Fr Ophtalmol. 1999;22(2):255-61.
6. Edelhauser H, Van Horn D, Records R. *Cornea and sclera*. Biomedical Foundations of Ophthalmology. p. 2.4:1-26.
7. Sarauh H, Biais B. *Physiologie oculaire*. Paris, Masson 1983.
8. Borderie V, Baudrimont M, Bourcier T *et al.* *Les greffes en ophtalmologie*. Elsevier 2004.
9. Tsubota K, Mashima Y, Murata H *et al.* *Corneal epithelium following penetrating keratoplasty*. Br J Ophthalmol. 1995;79(3):257-60.
10. Malecaze F, Arné J, Chollet P *et al.* *Cicatrisation cornéenne*. Encycl Méd Chir, Ophtalmologie, 1994. 1994;21-020-C-20.
11. Richter A, Slowik C, Somodi S *et al.* *Corneal reinnervation following penetrating keratoplasty--correlation of esthesiometry and confocal microscopy*. Ger J Ophthalmol. 1996;5(6):513-7.
12. Borderie V, Baudrimont M, Lopez M *et al.* *Evaluation of the deswelling period in dextran-containing medium after corneal organ culture*. Cornea. 1997;16(2):215-23.
13. Guilbert E, Laroche L, Borderie V. *Le rejet d'allogreffe de cornée*. J Fr Ophtalmol. 2011;34(5):331-48.
14. Castroviejo R. *Atlas de kératectomies et de kérateplasties*. Editions Doin, Deren & Cie, Paris 1966.
15. Snyder C, Brauer K, Zirm E. *Alois Glogar, Karl Brauer, and Eduard Konrad Zirm*. Arch Ophthalmol. 1965. p. 871-74.
16. Borderie V, Guilbert E, Touzeau O *et al.* *Kérateplastie transfixiante*. Encycl Méd Chir, Elsevier, Paris. 2011;21-206-A-10.
17. Rouland J, Ribière L, Amzallag T. *Penetrating keratoplasty using the Hanna trephin: anatomic and functional results*. Bull Soc Ophthalmol. 1989;Dec;89(12):1477-80.
18. Agence de la biomédecine. *Activité de prélèvement, de greffe de cornée et d'inscription en attente de greffe*. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. 2011.
19. Ingraham HJ, Donnenfeld ED, Perry HD. *Massive suprachoroidal hemorrhage in penetrating keratoplasty*. Am J Ophthalmol. 1989;108(6):670-5.
20. Groh MJ, Seitz B, Handel A *et al.* *Expulsive hemorrhage in perforating keratoplasty--incidence and risk factors*. Klin Monatsb Augenheilkd. 1999; 215(3):152-7.
21. Olson RJ, Pingree M, Ridges R *et al.* *Penetrating keratoplasty for keratoconus: a long-term review of results and complications*. J Cataract Refract Surg. 2000;26(7):987-91.
22. Borderie V, Delbosc B, Kantelip B *et al.* *Le rejet d'allogreffe de cornée*. J Fr Ophtalmol. 1998;21:596-618.
23. Taban M, Behrens A, Newcomb RL *et al.* *Incidence of acute endophthalmitis following penetrating keratoplasty: a systematic review*. Arch Ophthalmol. 2005;123(5):605-9.
24. Kunimoto DY, Tasman W, Rapuano C *et al.* *Endophthalmitis after penetrating keratoplasty: microbiologic spectrum and susceptibility of isolates*. Am J Ophthalmol. 2004;137(2):343-5.

25. Van Rooij J, Rijneveld WJ, Remeijer L *et al.* *Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: a placebo-controlled multicenter trial.* Ophthalmology. 2003;110(10).
26. De Kesel RJ, Koppen C, Ieven M *et al.* *Primary graft failure caused by herpes simplex virus type 1.* Cornea. 2001;20(2):187-90.
27. Bourcier T, Laplace O, Touzeau O *et al.* *Syndrome d'Urrets-zavalia.* J Fr Ophtalmol. 2001;24(3):303-8.
28. Tuft SJ, Buckley RJ. *Iris ischaemia following penetrating keratoplasty for keratoconus (Urrets-Zavalia syndrome).* Cornea. 1995;14(6):618-22.
29. Tseng SH, Lin SC, Chen FK. *Traumatic wound dehiscence after penetrating keratoplasty: clinical features and outcome in 21 cases.* Cornea. 1999;18(5):553-8.
30. Rohrbach JM, Weidle EG, Steuhl KP *et al.* *Traumatic wound dehiscence after penetrating keratoplasty.* Acta Ophthalmol Scand. 1996;74(5):501-5.
31. Wilkins MR, Mehta JS, Larkin DF. *Standardized arcuate keratotomy for postkeratoplasty astigmatism.* J Cataract Refract Surg. 2005;31(2):297-301.
32. Lustbader JM, Lemp MA. *The effect of relaxing incisions with multiple compression sutures on post-keratoplasty astigmatism.* Ophthalmic Surg. 1990;21(6):416-9.
33. Thompson RW, Jr., Price MO, Bowers PJ *et al.* *Long-term graft survival after penetrating keratoplasty.* Ophthalmology. 2003;110(7):1396-402.
34. Epstein AJ, de Castro TN, Laibson PR *et al.* *Risk factors for the first episode of corneal graft rejection in keratoconus.* Cornea. 2006;25(9):1005-11.
35. Franca ET, Arcieri ES, Arcieri RS *et al.* *A study of glaucoma after penetrating keratoplasty.* Cornea. 2002;21(3):284-8.
36. Reinhard T, Kallmann C, Cepin A *et al.* *The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1997;235(9):553-7.
37. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. *Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(3):779-82.
38. Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. *Corneal endothelium five years after transplantation.* Am J Ophthalmol. 1994;118(2):185-96.
39. Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. *Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(8):3326-31.
40. Langenbucher A, Nguyen NX, Seitz B. *Predictive donor factors for chronic endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty in a regression model.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2003;241(12):975-81.
41. Borderie V, Bourcier T, Laroche L. *Kératoplastie lamellaires à but optique.* Encycl Méd Chir, Elsevier, Paris. 2007;21-206-A-23.
42. Rabinowitz YS. *Keratoconus.* Surv Ophthalmol. 1998;42(4):297-319.
43. Kremer I, Eagle RC, Rapuano CJ *et al.* *Histologic evidence of recurrent keratoconus seven years after keratoplasty.* Am J Ophthalmol. 1995;119(4):511-2.
44. Hammsteirn W. *Keratoconus concurrent in identical twins.* Ophthalmologica. 1972;165(5):449-52.
45. Malet F. *Les lentilles de contact.* Masson ed. 2009.
46. Yanai R, Ueda K, Nishida T. *Retrospective analysis of vision correction and lens tolerance in keratoconus patients prescribed a contact lens with dual aspherical curves.* Eye Contact Lens. 2010;36(2):86-9.
47. Colin J, Velou S. *Current surgical options for keratoconus.* J Cataract Refract Surg. 2003;29(2):379-86.
48. Colin J, Cochener B, Savary G *et al.* *Correcting keratoconus with intracorneal rings.* J Cataract Refract Surg. 2000;26(8):1117-22.

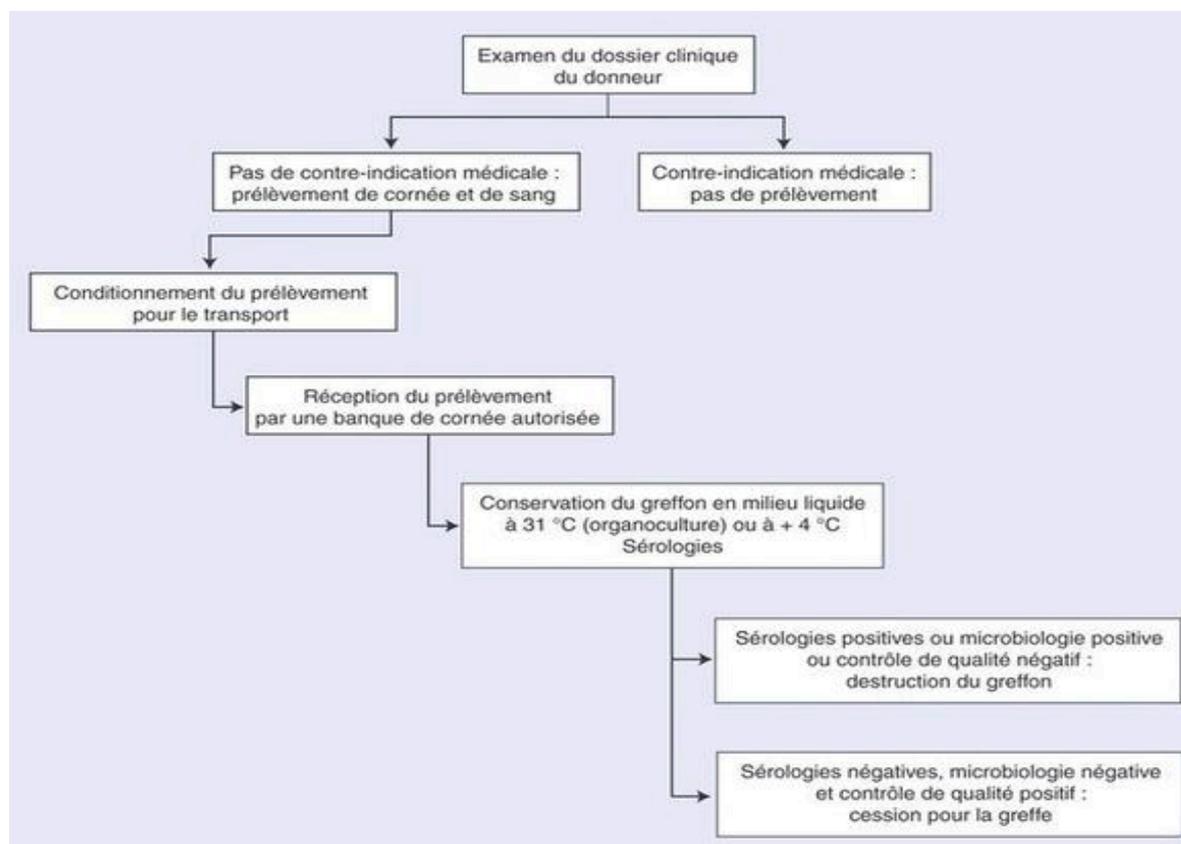
49. Basu S, Sangwan VS. *Efficacy and safety of conductive keratoplasty in keratoconus*. Am J Ophthalmol. 2011;151(4):735; author reply -6.
50. Muraine M, Sanchez C, Watt L *et al*. *Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2003;241(7):571-6.
51. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M *et al*. *Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty*. Am J Ophthalmol. 2002;134(2):159-65.
52. Borderie V, Delbosc B, Fialaire-Legendre A *et al*. *Prélèvement et conservation des greffons cornéens*. Encycl Méd Chir. 2007;21-205-A-20.
53. Borderie V, Delbosc B, Fialaire-Legendre A *et al*. *Prélèvement et conservation des greffons cornéens*. Encycl Méd Chir, Elsevier SAS, Paris. 2007;21-750-A-15.
54. Lass JH, Musch DC, Gordon JF *et al*. *Epidermal growth factor and insulin use in corneal preservation. Results of a multi-center trial*. The Corneal Preservation Study Group. Ophthalmology. 1994;101(2):352-9.
55. Erbezci M, Monnot P. *Conservation en culture d'organe à +31°C de la cornée humaine et risque infectieux*. J Fr Ophtalmol. 1994;18:106-13.
56. Borderie V, Laroche L, Védie F *et al*. *Kératoplastie transfixiante après conservation du greffon en organo-culture à +31°C*. J Fr Ophtalmol. 1995;18:570-7.
57. Rijneveld WJ, Beekhuis WH, van Rij G *et al*. *Clinical comparison of grafts stored in McCarey-Kaufman medium at 4 degrees C and in corneal organ culture at 31 degrees C*. Arch Ophthalmol. 1992;110(2):203-5.
58. Laroche L, Borderie V, Lopez M *et al*. *Sécurité microbiologique et contrôle qualité endothéliale au cours de la conservation des greffons cornéens à +31°C*. J Fr Ophtalmol. 1993;17:314-20.
59. Archila EA. *Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection*. Cornea. 1984;3(3):217-8.
60. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ *et al*. *A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty*. Br J Ophthalmol. 1999;83(3):327-33.
61. Manche EE, Holland GN, Maloney RK. *Deep lamellar keratoplasty using viscoelastic dissection*. Arch Ophthalmol. 1999;117(11):1561-5.
62. Amayem AF, Anwar M. *Fluid lamellar keratoplasty in keratoconus*. Ophthalmology. 2000;107(1):76-9; discussion 80.
63. Anwar M, Teichmann KD. *Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane*. Cornea. 2002;21(4):374-83.
64. Anwar M, Teichmann KD. *Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty*. J Cataract Refract Surg. 2002;28(3):398-403.
65. Terry MA. *The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years*. Cornea. 2000;19(5):611-6.
66. Bhojwani RD, Noble B, Chakrabarty AK *et al*. *Sequestered viscoelastic after deep lamellar keratoplasty using viscodissection*. Cornea. 2003;22(4):371-3.
67. Maurino V, Allan BD, Stevens JD *et al*. *Fixed dilated pupil (Urrets-Zavalía syndrome) after air/gas injection after deep lamellar keratoplasty for keratoconus*. Am J Ophthalmol. 2002;133(2):266-8.
68. Watson SL, Ramsay A, Dart JK *et al*. *Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus*. Ophthalmology. 2004;111(9):1676-82.
69. Borderie VM, Werthel AL, Touzeau O *et al*. *Comparison of techniques used for removing the recipient stroma in anterior lamellar keratoplasty*. Arch Ophthalmol. 2008;126(1):31-7.
70. Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S *et al*. *Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus*. Am J Ophthalmol. 2008;146(6):905-12

71. Vabres B, Bosnjakowski M, Bekri L *et al.* *Résultats de la kératoplastie lamellaire profonde pré-descémétique dans la prise en charge du kératocône chirurgical, en comparaison avec la kératoplastie transfixiante.* J Fr Ophtalmol. 2006;29(4):361-71.
72. Morris E, Kirwan JF, Sujatha S *et al.* *Corneal endothelial specular microscopy following deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue.* Eye. 1998;12 (4):619-22.
73. Coombes AG, Kirwan JF, Rostron CK. *Deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue in the management of keratoconus.* Br J Ophthalmol. 2001;85(7):788-91.
74. Sagnières H, Doat M, Girard A. *Acuité visuelle un an et deux ans après kératoplastie transfixiante après kératocône.* J Fr Ophtalmol. 2011;30:465-73.
75. Fontana L, Parente G, Tassinari G. *Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus.* Am J Ophthalmol. 2007;143(1):117-24.
76. Han DC, Mehta JS, Por YM *et al.* *Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus.* Am J Ophthalmol. 2009;148(5):744-51.
77. Duong M, Thimel S, Xuan T. *Kératoplastie lamellaire avec aéro-dissection.* J Fr Ophtalmol. 2001;24:930-6.
78. Fogla R, Padmanabhan P. *Results of deep lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus.* Am J Ophthalmol. 2006;141(2):254-9.
79. Lim L, Pesudovs K, Coster DJ. *Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success.* Ophthalmology. 2000;107(6):1125-31.
80. Brierly SC, Izquierdo L, Mannis MJ. *Penetrating keratoplasty for keratoconus.* Cornea. 2000;19(3):329-32.
81. Al-Torbak AA, Al-Motowa S, Al-Assiri A *et al.* *Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus.* Cornea. 2006;25(4):408-12.
82. Panda A, Bageshwar LM, Ray M *et al.* *Deep lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for corneal lesions.* Cornea. 1999;18(2):172-5.
83. Muraine M, Arné J. *Kératoplastie lamellaire pré-descémétique pour le kératocône.* . Ophthalmologies. 2008;2(17):265-8.
84. Sugita J, Kondo J. *Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement.* Br J Ophthalmol. 1997;81(3):184-8.
85. Abdelkader A, Kaufman HE. *Descemetic versus pre-descemetic lamellar keratoplasty: clinical and confocal study.* Cornea. 2011;30(11):1244-52.
86. Sarnicola V, Toro P, Gentile D *et al.* *Descemetic DALK and predescemetic DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus.* Cornea. 2010;29(1):53-9.
87. Ardjomand N, Hau S, McAlister JC *et al.* *Quality of vision and graft thickness in deep anterior lamellar and penetrating corneal allografts.* Am J Ophthalmol. 2007;143(2):228-35.
88. Bhatt UK, Fares U, Rahman I *et al.* *Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty following successful and failed 'big bubble'.* Br J Ophthalmol. 2012;96(4):564-9.
89. Chastang P, Hoang-Xuan T. *Kératoplasties assistées par laser femtoseconde.* J Fr Ophtalmol. 2008;31(9):921-35.
90. Buzzonetti L, Laborante A, Petrocelli G. *Refractive outcome of keratoconus treated by combined femtosecond laser and big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty.* J Refract Surg. 2011;27(3):189-94.
91. Huang T, Zhang X, Wang Y *et al.* *Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in various corneal diseases.* Am J Ophthalmol. 2012;154(2):282-89.

## **ANNEXES**

Indication	2007		2008		2009		2010		2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Kératocône</b>										
	881	21,2	855	19,8	832	18,8	826	18,9	880	19,0
<b>Décompensation endothéliale primitive</b>										
Dystrophie de Fuchs	437	10,5	518	12,0	527	11,9	564	12,9	699	15,1
Autres dystrophies	60	1,4	52	1,2	69	1,6	48	1,1	70	1,5
<b>Décompensation endothéliale secondaire</b>										
Pseudophaque	865	20,8	939	21,7	882	20,0	819	18,7	791	17,1
Aphaque	93	2,2	114	2,6	106	2,4	97	2,2	73	1,6
Chirurgie réfractive cornéenne	9	0,2	9	0,2	10	0,2	13	0,3	9	0,2
Suite à une chirurgie du segment antérieur	135	3,3	106	2,5	131	3,0	122	2,8	121	2,6
<b>Séquelle de kératite</b>										
Infections virales	177	4,3	169	3,9	182	4,1	181	4,1	195	4,2
Infections bactérienne	109	2,6	117	2,7	121	2,7	116	2,7	108	2,3
Autres infections	34	0,8	41	0,9	38	0,9	47	1,1	34	0,7
Inflammatoire	24	0,6	22	0,5	23	0,5	19	0,4	24	0,5
Autres étiologies	126	3,0	121	2,8	112	2,5	116	2,7	128	2,8
Dystrophie stromale	125	3,0	135	3,1	147	3,3	151	3,5	172	3,7
<b>Séquelle de traumatisme</b>										
Chimique	23	0,6	31	0,7	22	0,5	30	0,7	17	0,4
Autres origines	143	3,4	130	3,0	149	3,4	138	3,2	153	3,3
<b>Autres</b>										
Anomalies congénitales	54	1,3	50	1,2	61	1,4	63	1,4	51	1,1
Tumeurs	11	0,3	6	0,1	6	0,1	5	0,1	6	0,1
Dégénérescence	22	0,5	20	0,5	23	0,5	24	0,5	30	0,6
Ptérygion	12	0,3	13	0,3	11	0,2	9	0,2	7	0,2
Non classifiées	307	7,4	355	8,2	381	8,6	376	8,6	423	9,1
Echec de greffe	503	12,1	520	12,0	583	13,2	608	13,9	648	14,0
<b>Total</b>	<b>4150</b>	<b>100,0</b>	<b>4323</b>	<b>100,0</b>	<b>4416</b>	<b>100,0</b>	<b>4372</b>	<b>100,0</b>	<b>4639</b>	<b>100,0</b>

**Annexe 1. Evolution des indications de greffes de cornée en France de 2007 à 2011(18)**



**Annexe 2. Arbre décisionnel. Prélèvement et conservation du greffon (52)**

<b>C.H.R.U. de LILLE</b> Direction des Laboratoires <i>Banque de tissus</i>	Enregistrement Qualité	<b>EQ/BDT/013</b>
	<b>FICHE IMPLANTATION</b>	<b>V : 05</b>
	<b>CORNEE</b>	<b>Date : 23/10/08</b>
		<b>Page 2 sur 2</b>

**CONTROLE ENDOTHELIAL**

Date de mise en déturgescence :

Cellules Mortes	< 2 % > 2 %	<input checked="" type="checkbox"/>
Densité	2500	
Dilatation	Bonne Moyenne Mauvaise Absence	<input checked="" type="checkbox"/>
Mosaïque cellulaire	Régulière Quelques irrégularités Nombreuses irrégularités Irrégularités	<input checked="" type="checkbox"/>
Pli de descemet	Absence Quelques Nombreux Très nombreux	<input checked="" type="checkbox"/>
Pli de préparation	Absence Quelques Nombreux Très nombreux	<input checked="" type="checkbox"/>
Evaluation	Très favorable +++ Favorable ++ A revoir +/- Défavorable -	<input checked="" type="checkbox"/>

**Document à conserver dans le dossier patient**

**Le chirurgien greffeur est tenu de prendre connaissance des résultats des examens biologiques et de la sélection clinique**

**Après implantation, renvoyer à la banque de tissus, la fiche de traçabilité (EQ/BDT/012) complétée et signée**

**Dans le cadre de la biovigilance, signaler l'existence de toute éventuelle complication liée à l'usage des cornées**

**VALIDATION :**

Signature  
**Docteur I. MARTINACHE**  
 Responsable de la  
 Banque de Tissus

Cachet du service  
**Banque de tissus**  
 Centre de biologie Pathologie - RDC Nord  
 Boulevard du P<sup>r</sup> Jules Leclercq  
 59037 Lille Cedex

Banque de tissus - Centre de Biologie Pathologie - RDC Nord    Tél. : 03 20 44 45 38    Fax : 03 20 44 45 39  
 CHRU de LILLE Boulevard du Pr. J. Leclercq - 59 037 LILLE Cedex

**Annexe 3. Fiche de contrôle de qualité endothéliale.**

<b>C.H.R.U. de LILLE</b> Direction des Laboratoires <i>Banque de tissus</i>	Enregistrement Qualité	<b>EQ/BDT/013</b>
	<b>FICHE IMPLANTATION</b>	<b>V : 05</b>
	<b>CORNEE</b>	<b>Date : 23/10/08</b>
		<b>Page 1 sur 2</b>

Produit du corps humain à usage thérapeutique    Cornée Droite     Cornée Gauche

GREFFON N° **09/52/C**    N° Cristal

Mort cérébrale P.M.O.     Morgue

Sélection du donneur réalisé (Art. R. 665-80-2)     Accord du donneur

Donneur ayant un antécédent de Tumeur solide

Date et heure du prélèvement ..... **06/05/2009** à **12:15**  
 Etablissement préleveur ..... **Réanimation**    **Hôpital Valenciennes Valenciennes**    **FRANCE**  
 Numéro Finess ..... **590782215**  
 Cause du décès ..... **Accident respiratoire**

Age du donneur ..... **55 ans**  
 Groupe sanguin ..... **A+**  
 Nom et adresse du destinataire .. **BLOC OPHTALMO HOPITAL CLAUDE HURIEZ**  
 Date d'envoi ..... **jeudi 28 mai 2009**  
 Date limite d'utilisation ..... **30/05/2009**

Culture bactériologique du milieu de conservation à J2 : **NEGATIF**    Résultats communiqués

Culture mycologique du milieu de conservation à J2 : **NEGATIF**    Résultats communiqués

**CONTROLES SEROLOGIQUES**

EXAMENS REALISES AU C.H.R.U. DE LILLE

Prélevé le **06/05/2009**

Examen	Nom commercial	Distributeur	Résultat
Antigène P24	INNOTEST HIV Antigen mAb	Innogenetics	Negatif
HTLV	HTLV-I/II Architect-abbot	diagnostics division	Negatif
VIH 1+2 (1)	Enzygnost HIV Integral	Dade Behring	Negatif
VIH 1+2 (2)	Vironostika HIV Uniform II Ag/Ab	BioMérieux	Negatif
PCR HIV	Cobas TaqMan 48 HIV - 1	Roche Diagnostics	Negatif
Syphilis	TPHA TEST	Newmarket laboratories	Negatif
Antigène HBS	Enzygnost HBs Ag 5.0	Dade Behring	Negatif
Anticorps Anti HBC	Enzygnost anti HBc monoclonal	Dade Behring	Negatif
Anticorps Anti HBS	Enzygnost AntiHBs II	Dade Behring	Negatif
PCR Hépatite C	COBAS AmpliPrep - COBAS taqman HCV test	Roche	Negatif
Anticorps Anti HCV	Anti-HCV Architect	Abbott Diagnostics Division	Negatif

Examen de bactériologie du milieu de prélèvement Résultat à J 14	<b>Droite</b>	Negatif
	<b>Gauche</b>	Negatif
Examen de mycologie du milieu de prélèvement Résultat à J 14	<b>Droite</b>	Negatif
	<b>Gauche</b>	Negatif

**Annexe 4. Fiche résumant les informations du donneur.**