

TYNDALL

**Bulletin d'informations
et d'échanges**

N° 66

FÉVRIER 2024

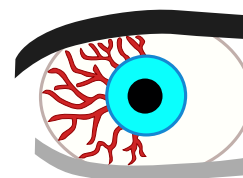
 contact@inflammoeil.org

 [/asso.inflammoeil](https://www.facebook.com/asso.inflammoeil)

 [@inflammoeil](https://www.instagram.com/inflammoeil)



09 72 12 09 13



INFLAM'ŒIL

Maison des Associations du 15^e

BAL N° 43

22 rue de la Saïda

75015 PARIS



inflammoeil.org

SOMMAIRE

- **Éditorial**
- **Article scientifique**
- **Actualités sur les uvéites**
- **20 ans de l'association**
- **Informations diverses**



Éditorial

Bonjour à toutes et tous,

Je voulais ici saluer le travail et le long engagement de Joëlle Maslé, qui a accompagné nos TYNDALL avec ses mises en pages et animations graphiques. Joëlle a souhaité faire valoir ses droits à « moins d'activité » et son départ, cumulé à notre manque évident de ressources humaines, a été une difficulté supplémentaire.

C'est grâce au travail de Jean-Nicolas que ce TYNDALL n°66 peut voir le jour : reprise de la maquette, édition d'un QR code, élaboration du numéro, il nous a fait, encore une fois, bénéficier de ses multiples talents.

Vous pourrez lire ainsi une présentation de la thèse de Dr Maeva DUFOUR qui a été en 2023 une de nos lauréates du Prix Inflam'Œil – Yoann Bozec. Maeva a travaillé, au CHU de Limoges, sur les facteurs pronostiques de survie de greffon en cas de rejet de greffe de cornée. Son travail, outre qu'il met en valeur des données rares et rarement utilisées, tend à démontrer, parmi d'autres facteurs, l'importance de l'accès aux soins et de la proximité des CHU et services ophtalmologies qualifiés dans ce contexte de rareté bien connu d'entre vous dans certaines régions.

Nous espérons pouvoir vous présenter Maeva et vous accueillir tous lors de notre prochaine Assemblée Générale qui se tiendra en présentiel (hourra ! et enfin) à la Pitié-Salpêtrière le samedi 23 mars prochain.

Frédérique Moreau



Facteurs pronostiques de survie du greffon en cas de rejet de greffe de cornée.

Dr Maeva DUFOUR (CHU Limoges)
colauréate du Prix Inflam'Œil – Yoann Bozec 2023.

Introduction

La prévention des rejets de greffe de cornée repose actuellement sur la prise en charge pré opératoire des facteurs de risques que présente le patient receveur ainsi que sur le traitement post opératoire par corticoïdes topiques auquel est parfois ajoutée la ciclosporine chez les patients à haut risque de rejet.

Malgré ce traitement préventif, la fragilisation du privilège immunitaire de l'œil, entraînée par la greffe de cornée, peut être à l'origine de son rejet. Il est légitime de se demander si notre traitement du rejet en lui-même se doit d'être plus ou moins agressif en fonction du patient et de la présentation du rejet en lui-même.

Dans le contexte actuel de pénurie de greffons humains et devant des échecs successifs de greffes laissant des patients dans l'impasse thérapeutique, il semble primordial de chercher à prolonger au maximum la vie d'un greffon et de prendre en charge les facteurs influençant la survie de ce greffon lorsqu'un évènement intercurrent se produit.

Le but de notre travail est d'établir les facteurs pronostiques de survie du greffon en cas de rejet de greffe (Figure 1) en analysant les caractéristiques de la population, la gravité des rejets et la thérapeutique dispensée chez des patients pris en charge pour un rejet de greffe de cornée.

Figure 1. Rejet diffus de kératoplastie transfixiante.



Méthodes

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

Pour ce faire, nous avons rétrospectivement analysé tous les évènements de rejet de greffe de cornée pris en charge au CHU de Limoges entre janvier 2016 et avril 2022. Le diagnostic de rejet de greffe de cornée était établi subjectivement par l'examineur, quel que soit le type de rejet. Aucun critère d'âge n'a été retenu. Le seul critère d'exclusion reposait sur l'absence de consultation de suivi dans les trois mois suivants le diagnostic de rejet de greffe de cornée pour le critère de jugement principal.

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

Nous avons analysé chaque épisode de rejet de greffe en recueillant plusieurs paramètres inhérents au patient, au greffon et au rejet lui-même. Deux groupes ont ainsi été formés en fonction de la transparence du greffon à trois mois du rejet de greffe, à savoir groupe « Survie » et groupe « Échec ». Cette clarté était évaluée de manière subjective par l'examineur.

Une analyse univariée a ensuite été réalisée selon les tests adaptés avec un seuil de significativité de la p value < 0.05. Puis la prise en compte des différentes interactions entre les variables a permis de produire une analyse multivariée afin de s'affranchir de certains biais statistiques.

Résultats

Données descriptives :

Un total de 40 patients a été inclus dans l'étude. Un certain nombre d'yeux ont été greffés plusieurs fois, avec la survenue de plusieurs épisodes de rejet de greffe sur la période d'inclusion. Ainsi 52 greffons de cornée ont été recensés, pour 87 évènements de rejets de greffe.

Le sex-ratio est d'environ 2 hommes pour 1 femme. La majorité des rejets est survenue sur des kératoplasties transfixiantes, aucune DMEK ou DSAEK (ndlr : types de greffe de cornée) n'a été incluse dans l'étude.

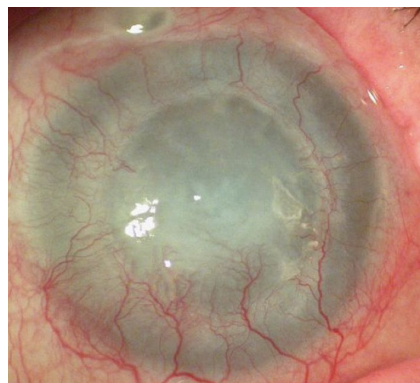
Les donneurs étaient âgés en moyenne de 66,9 ans $\pm$ 15,3 ans avec des âges extrêmes pouvant aller de 19 ans à 88 ans. Les greffons étaient tous conservés en organoculture en banque de tissu avant leurs attributions. La durée de conservation moyenne était comparable aux 30 jours recommandés par l'Agence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

La cellularité des greffons étant un élément majeur pour la pérennité de la greffe, nous objectivons dans notre population une moyenne de 2 467 cellules/mm².

Dans 48 cas sur 87 évènements (55,2 %), la survenue du rejet de greffe a été précédée par un arrêt ou une modification du traitement immunosuppresseurs.

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

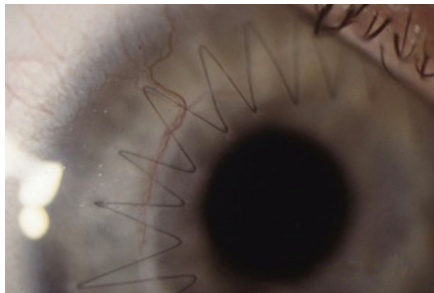
Figure 2 : Opacification du greffon après échec de la prise en charge d'un épisode de rejet de greffe de cornée.



Facteurs pronostiques de survie du greffon :

Selon notre étude plusieurs facteurs semblent être **en lien avec un mauvais pronostic du rejet de greffe (absence de clarté du greffon à 3 mois du rejet)** : le sexe féminin (p = 0,010), la présence de néovaisseaux cornéens (p = 0,007) (Figure 3), l'antécédent d'infection herpétique (p = 0,036), l'antécédent d'uvéite (p = 0,048), la présence d'une symptomatologie douloureuse (p = 0,027) et dans une moindre mesure une plus courte durée de conservation initiale du greffon (p = 0,039).

Figure 3 : Appel néovasculaire le long de la jonction anneau receveur – greffon



Quelques facteurs **semblent a contrario être plutôt en lien avec un bon pronostic du rejet de greffe** (clarté du greffon à 3 mois du rejet) : Une plus faible distance entre le lieu de vie du patient et le CHU ($p < 0,001$), un faible nombre de greffes de cornée ($p = 0,029$), une prise en charge en hospitalisation ($p = 0,008$) et une meilleure acuité visuelle au moment du rejet ($p = 0,003$).

Il est à noter que la présence de néovaisseaux cornéens est statistiquement significative entre nos 2 groupes ($p = 0,008$) mais l'importance de cette néovascularisation sur au moins deux quadrants horaires ne possède pas de lien statistique avec la survie du greffon ($p = 0,34$).

Lors de la régression multivariée, seule **l'augmentation de la distance entre le lieu de vie et le CHU** ($p < 0,001$), **la présence de néovaisseaux cornéens** ($p = 0,030$) et **une faible acuité visuelle au moment du rejet de greffe** ($p < 0,001$) semblent tendre vers une association de manière indépendante entre leur présence et l'absence de survie du greffon après le rejet de greffe.

Discussion

Notre étude a pu mettre en évidence un certain nombre de facteurs pronostiques pouvant influencer la survie du greffon en cas de rejet de greffe de cornée.

L'accès au soin semble être un élément primordial, puisqu'un éloignement plus

important rend la consultation plus difficile et par conséquent moins fréquente, et engendre de fait un retard de prise en charge. Ainsi un accès au soin facilité avec une **distance réduite entre le domicile et le CHU est un facteur favorisant la prise en charge et la survie des greffes de cornée**. Cette problématique de l'accès au soin ne se pose certainement pas dans toutes les régions de France. Concernant le Limousin, et d'autres régions considérées comme des déserts médicaux, il peut être intéressant pour ces patients habitant loin de réfléchir à une prise en charge en hospitalisation afin de faciliter la surveillance au moins initiale du rejet, procéder à un traitement topique plus agressif et plus assidu qu'un traitement administré par le patient lui-même à la maison. Ce constat pose la question de la nécessité de l'amélioration de la prise en charge des pathologies ophtalmologiques par les professionnels de santé, qu'ils soient médecins traitants, infirmiers ou aidant à domicile. L'examen ophtalmologique réalisé par un médecin généraliste ou un urgentiste reste très sommaire par manque de matériels mais aussi par manque de formation. Il est compliqué pour ces professionnels de poser le diagnostic de rejet de greffe de cornée mais toute douleur, rougeur ou baisse d'acuité visuelle chez un patient présentant une greffe de cornée doit alerter et faire consulter le plus rapidement possible.

Une meilleure acuité visuelle au moment du rejet de greffe semble être un facteur pronostic majeur de survie du greffon. Ce résultat est tout à fait logique puisqu'une acuité visuelle très faible au moment du rejet de greffe induit très probablement une sévérité plus grande du rejet avec un épisode qui dure probablement depuis plusieurs jours.

L'acuité visuelle est un paramètre à étudier en prenant en compte les nombreux facteurs confondants possiblement présents chez les patients et pouvant expliquer une acuité visuelle initiale basse, notamment la présence d'une pathologie rétinienne type dégénérescence maculaire liée à l'âge ou d'une pathologie glaucomateuse.

Selon nos résultats en régression univariée **le sexe féminin semble être un facteur pronostic péjoratif dans la survie du greffon en cas de rejet de greffe**. Ce résultat est concordant avec le fait que les hormones sexuelles jouent un rôle sur la médiation de l'inflammation et notamment les androgènes qui ont un pouvoir immunosuppresseur. A contrario les œstrogènes stimulent la dégranulation mastocytaire et la synthèse des anticorps. En témoigne la plus grande susceptibilité des jeunes garçons non pubères à la kératoconjonctivite vernale avec un rapport de 4/1 par rapport à l'atteinte des jeunes filles (1). Certaines études suggèrent même une meilleure réponse du système immunitaire féminin avec un système de présentation de l'antigène par les APC (Cellules Présentatrices de l'antigène) plus efficient que celui des hommes (2). Cela explique la plus grande prévalence des maladies auto-immunes d'une manière générale dans la population féminine. Une autre observation va dans le même sens : la plus grande prévalence de la sécheresse oculaire chez les femmes ménopausées (3). L'implication du sexe féminin dans le pronostic de la greffe de cornée reste tout de même à nuancer **puisque aucun lien statistique indépendant n'a été retrouvé en analyse multivariée**, sûrement du fait de la faible proportion de femmes incluses dans l'étude, seulement 29 femmes et 58 hommes. De plus, les femmes de l'étude habitaient en moyenne

à une plus grande distance du CHU et étaient en moyenne plus âgées que les hommes, constituant de possibles biais de confusion.

Notre étude **confirme le rôle de la néovascularisation de l'anneau receveur dans la survenue d'un rejet de greffe et dans l'échec de la prise en charge du rejet**, de même que **l'antécédent d'infection herpétique et l'antécédent d'uvéite**. Même si la significativité de ces deux derniers facteurs de risque n'est présent qu'en analyse univariée, elle est concordante avec la littérature actuelle (4,5).

Il serait donc intéressant de traiter tout néovaisseau cornéen lors de la constatation du rejet de greffe, car a priori en plus de favoriser la survenue du rejet il participerait activement à l'échec de sa prise en charge. Peu de données ont été retrouvées dans la littérature concernant le traitement actif de la néovascularisation cornéenne au moment du rejet en lui-même. La réalisation d'électrocoagulation à la sonde diathermie en plus des injections sous conjonctivales d'anti-VEGF pourrait permettre l'occlusion des néovaisseaux de façon immédiate, permettant leur régression dès les premières 24 h (6) (ndlr : le VEGF est une protéine de l'organisme déclenchant la formation de nouveaux vaisseaux). Plus récemment, une étude publiée en 2018 (7) a confirmé l'effet de la diathermie sur la régression des néovaisseaux cornéens mais également sur la régression des vaisseaux lymphatiques cornéens, permettant une augmentation significative de la survie des greffes de cornée chez les patients considérés à haut risque de rejet par rapport à un traitement local anti-inflammatoire seul.

Concernant le nombre de greffes, il est admis de manière générale qu'un patient

ayant subi plusieurs greffes de cornée dans sa vie va présenter une immunisation progressive contre certains antigènes du complexe HLA (apparition d'anticorps dirigés contre les antigènes du donneur). Dans le cas d'une nouvelle greffe de cornée, certains antigènes pourront être reconnus plus rapidement ce qui déclenchera un rejet. Dans certaines greffes d'organe et notamment la greffe rénale, de nombreuses études ont démontré l'influence des anticorps anti-HLA dans la survenue des rejets de greffe et dans la survie du greffon rénale dans le temps (8,9), ce qui justifie la recherche d'une compatibilité HLA entre donneur et receveur en pré greffe. Cette recherche n'est presque jamais réalisée en cas de greffe de cornée, du fait du privilège immunitaire de l'œil et de la difficulté à trouver une compatibilité HLA.

Conclusion

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

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

L'acuité visuelle au moment du rejet constitue également un élément important à prendre en compte mais son

interprétation se doit d'être prudente en fonction des antécédents du patient et des pathologies ophtalmologiques intercurrentes.

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

Notes :

- (1) Sacchetti M, Lambiase A, Moretti C, Mantelli F, Bonini S. Sex Hormones in Allergic Conjunctivitis: Altered Levels of Circulating Androgens and Estrogens in Children and Adolescents with Vernal Keratoconjunctivitis. *J Immunol Res*. 2015;2015:945317
- (2) Weinstein Y, Ran S, Segal S. Sex-associated differences in the regulation of immune responses controlled by the MHC of the mouse. *J Immunol Baltim Md* 1950. févr 1984;132(2):656-61.
- (3) Megan Zhao, Yinxi Yu, Neeta S Roy, Gui-Shuang Ying, Penny Asbell, Vatinee Y Bunya. Sex-related differences and hormonal effects in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) study. *British Journal of Ophthalmology*. December 2022
- (4) Khodadoust AA, Silverstein AM. Studies on the nature of the privilege enjoyed by corneal allografts. *Invest Ophthalmol*. mars 1972;11(3):137-48.
- (5) Garcia DD, Shtein RM, Musch DC, Elner VM. HSV keratitis: histopathologic neovascularization and corneal allograft failure. *Cornea*. oct 2009;28(9):963-5
- (6) Pillai CT, Dua HS, Hossain P. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(8):2148-53
- (7) Le VNH, Schneider AC, Scholz R, Bock F, Cursiefen C. Fine Needle-Diathermy Regresses Pathological Corneal (Lymph)Angiogenesis and Promotes High-Risk Corneal Transplant Survival. *Sci Rep*. 9 avr 2018;8:5707.
- (8) Pollinger HS, Stegall MD, Gloor JM, Moore SB, DeGoey SR, Ploeger NA, et al. Kidney transplantation in patients with antibodies against donor HLA class II. *Am J Transplant*

Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. avr 2007;7(4):857-63

- (9) Everly MJ, Everly JJ, Arend LJ, Brailey P, Susskind B, Govil A, et al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. Mai 2009;9(5):1063-71

PNDS - Uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte

Les Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) sont des documents de référence à l'intention des professionnels de Santé (médecins généralistes, médecins spécialistes, médecins de la Sécurité Sociale, etc.). Ils sont rédigés par les experts des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) à l'aide d'une méthodologie proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS).

L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée en s'appuyant sur les recommandations internationales déjà publiées. Il a aussi pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

La filière SENSGENE, comme l'ensemble des filières de soins Maladies Rares a pour priorité de faciliter la rédaction de nouveaux PNDS ou la mise à jour de PNDS existants.

Clés du diagnostic Uvéite

Publié en août 2023.

(Contributeurs - auteurs Pr B Bodaghi, Dr J Bouleau, Dr M Hie, Dr I Melki, Pr D

Monnet, Pr P Quartier ; relecteurs : Pr M Bayen, Pr K Deiva, Dr C Dumaine, Pr J Gueudry, Pr B Terrier, Dr C Titah).

Les experts ont identifié dans ce travail les éléments cliniques ou biologiques qui doivent amener à solliciter un avis spécialisé dans un centre expert maladies rares, et ce, dans le but de réduire l'errance diagnostique dans les maladies rares dont l'expression initiale est une uvéite.

L'uvéite est un diagnostic ophtalmologique mais le médecin traitant ou le pédiatre généraliste peut être amené à guider son patient au sortir de la consultation d'ophtalmologie ; de plus, cette clé peut guider les médecins dans une démarche diagnostique de maladie extra-ophtalmologique sous-jacente.

Les experts sont à votre disposition pour répondre aux questions des généralistes via un formulaire de contact sur le site FAI²R.

<https://clesdudiagnostic.fr/cles-du-diagnostic/uveite/>

Webinaire Patients sur la fatigue

Le réseau CRI-IMIDIATE, la filière FAI²R et leurs associations partenaires vous ont proposé le mardi 7 novembre dernier, un nouveau webinaire sur la fatigue, pour vous patients atteints de maladies rhumatologiques et de maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares.

Les experts étaient présents pour répondre aux questions et donner leurs conseils pour lutter contre ce handicap invisible :

- Pr Laurent ARNAUD, rhumatologue à Strasbourg
- Pr Tu-Anh TRAN, pédiatre à Nîmes

- Élise PETIT et Guillaume PÉZIÈRE, deux patients qui témoignent de leur vécu et de leurs solutions pour lutter contre la fatigue

Replay disponible sur le site FAI²R : <https://www.fai2r.org/actualites/webinaire-fatigue/>

20 ans de l'association

Avec un peu de retard, l'association a fêté ses 20 ans sur la Seine et sous le soleil de juin.



Par leurs discours, Jean-Yves Bozec, Président-fondateur et le Pr Bahram Bodaghi ont su émouvoir les participants.



Ainsi que notre présidente Frédérique Moreau, entourée d'une partie du conseil d'administration.



Informations diverses

29 février 2024 : Journée Internationale Maladies Rares.

Du 4 au 6 mai 2024 : 130^e congrès de la SFO au Palais des Congrès de Paris.

Et surtout

23 mars 2024

10 h à la Pitié-Salpêtrière



Directeur de publication : Jean-Nicolas CULOT

Comité de rédaction : Jeanne HÉRAULT, Danièle LEMAÎTRE,
Marie-Jo MÉNAGER-JOULAIN, Jean-Nicolas CULOT

Conception et réalisation : Jean-Nicolas CULOT

Journal trimestriel – Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2024 – ISSN : 1760-155X