



Rejets de la greffe de cornée : les comprendre pour mieux les prévenir

Marine Assoun

Avec un taux de rejet très bas en comparaison avec les autres greffes d'organes, la greffe de cornée est un des succès de la chirurgie en matière de transplantation de tissus. Cependant, le rejet reste la complication la plus fréquente et la plus redoutée du chirurgien car dans un tiers des cas, il aboutit à la défaillance du greffon. La kératoplastie lamellaire a considérablement réduit ce risque ces dernières années, mais tout ophtalmologiste doit savoir dépister les patients à haut risque et adapter le traitement préventif.

Qu'est-ce qu'une réaction immunitaire ?

La réaction immunitaire est déclenchée par une interaction entre le système lymphoïde et un antigène. Ce dernier est présenté par des cellules présentatrices d'antigène (concentré plaquettaire d'aphérese [CPA] du donneur pour l'allo-reconnaissance directe ou CPA du receveur pour l'allo-reconnaissance indirecte), couplé à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA [Human Leucocyte Antigen = antigène des leucocytes humains]).

Dans le rejet de la greffe de cornée, l'antigène est capturé par les CPA qui se déplacent *via* les vaisseaux lymphatiques pathologiques cornéens jusque dans les ganglions lymphatiques du receveur et présentent l'antigène aux lymphocytes T.

Le système lymphatique a été reconnu comme étant le principal médiateur de la réponse immunitaire dans le rejet de la greffe de cornée.

Comment expliquer le succès de la greffe de cornée ?

Le succès de la greffe de cornée résulte du privilège immunitaire et angiogéno-lymphatique de la cornée.

Il est multifactoriel :

- absence de vaisseaux sanguins et lymphatiques au niveau de la cornée centrale ;

- présence de facteurs immunomodulateurs solubles dans l'humeur aqueuse ;
- faible niveau d'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (limitant la reconnaissance des antigènes) ;
- expression du ligand CD95, ou Fas, sur les cellules endothéliales (induisant une apoptose des lymphocytes T CD95+) ;
- phénomène ACAID (*Anterior Chamber Associated Immune Deviation*) qui correspond à une cascade immunitaire aboutissant à un phénomène actif de tolérance systémique vis-à-vis des antigènes en contact avec la chambre antérieure de l'œil [1].

L'un des éléments fondamentaux est donc le caractère avasculaire de la cornée, résultant d'un équilibre actif entre l'inhibition de facteurs pro-angiogéniques (VEGF++) et la production de facteurs anti-angiogéniques.

Tout déséquilibre (pathologie inflammatoire...) va entraîner une bascule vers une néo-angiogenèse de 2 types : hémangiogenèse et lymphangiogenèse.

Facteurs de risque de rejet d'une greffe de cornée

Il y a ceux liés au donneur (compatibilité ABO et HLA) et ceux liés au receveur :

- néovascularisation profonde : plus de 2 quadrants de néovaisseaux stromaux selon la CCTS (Collaborative Corneal Transplantation Studies) ;
- état atopique ;
- infection par l'*Herpes simplex virus* ;
- toute autre inflammation ou kératite infectieuse ;

CHU de Bordeaux, unité du Pr Touboul

- greffon de grand diamètre (supérieur à 8,5 mm ; proximité limbique) ;
- antécédent de greffe : sur le même œil ou greffe du deuxième œil (« *Second Set Syndrome* », risque de rejet multiplié par 3 du fait de la neurosécrétion de peptide P dans les 2 yeux après une greffe, peptide qui désactive certaines cellules T régulatrices) ;
- terrains particuliers : enfant, glaucome, antécédents de chirurgie oculaire...

Quel risque de rejet pour quelle kératoplastie ?

Après une kératoplastie transfixiante, l'incidence du rejet global varie de 4 à 20% à 2 ans mais celui-ci peut atteindre plus de 50% dans le cas d'un receveur à haut risque. Le rejet endothélial est la première cause d'échec.

Après une kératoplastie lamellaire antérieure profonde (dans un kératocône par exemple), il n'y a aucune réaction endothéliale mais les rejets sous-épithéliaux et stromaux sont statistiquement plus fréquents (environ 10%) qu'après une greffe transfixiante car il n'y a pas de phénomène ACAID du fait de l'absence de contact de l'antigène avec la chambre antérieure [2]. En pratique, ils répondent très bien à un traitement corticoïde renforcé.

Il y a un risque de rejet endothélial de 10% à 2 ans après une DSAEK (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*), et ce risque chute à 1% à 1 an post-opératoire d'une DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*). Cette modeste incidence peut être expliquée par la faible immunogénicité du greffon, l'absence de sutures pro-inflammatoires et un phénomène ACAID efficace [3].

Les recommandations en pratique

Éducation du patient et des correspondants

Un suivi rapproché du patient greffé est fondamental. Celui-ci doit comprendre l'importance d'une observance exemplaire de son traitement postopératoire, la nécessité d'éviter tout traumatisme, ainsi que les signes devant l'amener à consulter en urgence (douleur, rougeur, baisse d'acuité visuelle, perte de transparence de la cornée...).

Prévention du rejet dans les greffes à faible risque

Nous recommandons un traitement par corticoïdes locaux à forte dose (x 6/j) avec décroissance progressive pendant une durée de 1 an, avec relais par corticoïdes à faible dose la deuxième année. La prolongation d'une corticothérapie locale au-delà de 2 ans n'a pas prouvé son efficacité sur la diminution du risque de rejet.

Prévention du rejet dans les greffes à haut risque : 4 points fondamentaux

Augmenter la compatibilité

Réaliser des greffes ABO compatibles pour les receveurs à haut risque. Les greffes immuno-phénotypées HLA sont beaucoup plus discutées et la littérature n'a pas encore établi de consensus sur ce point.

Prévenir le risque infectieux

Utiliser un traitement antiviral préventif dans le cas d'un antécédent suspecté ou avéré d'infection herpétique.

Renforcer l'immunosuppression

Il est recommandé d'augmenter les doses de corticoïdes topiques et de conserver une dose minimale efficace au long cours et d'y adjoindre un traitement immunosuppresseur : la ciclosporine A topique 2%.

De plus, une injection sous-conjonctivale de corticoïde en fin d'intervention chirurgicale est bénéfique pour la survie du greffon.

L'utilisation de traitements systémiques (corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil) – du fait de nombreux effets indésirables – n'a pas fait la preuve d'une balance bénéfique/risque en faveur de la survie du greffon.

Améliorer le lit receveur et agir sur la néovascularisation

Il est tout d'abord nécessaire de s'assurer de l'intégrité de la barrière limbique (immunitaire, inflammatoire et vasculaire) avant de réaliser une kératoplastie.

Une insuffisance en cellules souches doit donc être prise en charge au préalable (figure 1).



Figure 1. Insuffisance en cellules souches limbiales à la suite d'une brûlure chimique sévère.

Concernant la néovascularisation cornéenne, les options actuelles comptent les corticoïdes topiques, les anti-VEGF comme le bévacizumab 2,5% utilisé hors AMM dans cette indication en injection sous-conjonctivale, ou encore la coagulation intrastromale des néovaisseaux à la sonde de diathermie, le plus souvent combinée à l'utilisation d'anti-VEGF.

L'enjeu actuel des études expérimentales est de trouver le moyen de faire régresser ces néovaisseaux (lymphatiques notamment). Le *cross-linking* cornéen préopératoire semble avoir une action bénéfique sur la survie du greffon grâce à l'effet toxique des radicaux libres sur les cellules endothéliales néovasculaires [4]. De même, la photothérapie dynamique avec la vertéporfine photosensibilisée, également en utilisation hors AMM, permettrait une occlusion sélective des néovaisseaux pathologiques cornéens [5].

Récemment, de nouvelles techniques se sont développées afin de s'affranchir des greffons cornéens et de ce risque de rejet, notamment avec les DWEK (*Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty*) ou les DSO (*Descemet Stripping Only*) dans les dystrophies endothéliales de Fuchs.

Reconnaître le type de rejet

- Épithélial : souvent peu inflammatoire, avec uniquement une ligne blanchâtre surélevée prenant la fluorescéine.
- Sous-épithélial : infiltrats sous-épithéliaux.
- Stromal : opacification du greffon avec infiltrat stromal.
- Endothélial : précipités rétrocornéens diffus, ligne de Khodadoust, œdème stromal avec plis descemétiques (figure 2).

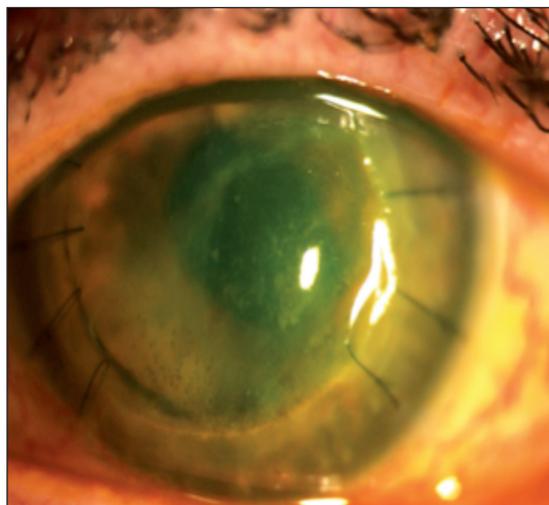


Figure 2. Rejet endothélial d'une kératoplastie transfixiante à 8 mois postopératoires.

Ces formes cliniques sont volontiers accompagnées d'une gêne, voire d'une douleur, d'une rougeur ainsi que d'une baisse d'acuité visuelle pour certaines.

Conclusion

Le rejet de greffe reste l'un des principaux enjeux du suivi postopératoire des greffes de cornée. Un dépistage soigneux des situations à haut risque ainsi qu'une surveillance appropriée doivent être entrepris par le chirurgien et compris par les patients et tous les correspondants impliqués.

Références bibliographiques

- [1] Hori J, Yamaguchi T, Keino H *et al.* Immune privilege in corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res.* 2019;72:100758.
- [2] Giannaccare G, Weiss JS, Sapigni L *et al.* Immunologic stromal rejection after deep anterior lamellar keratoplasty with grafts of a larger size (9 mm) for various stromal diseases. *Cornea.* 2018;37(8): 967-72.
- [3] Woo JH, Ang M, Htoon HM, Tan D. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2019; 207:288-303.
- [4] Hou Y, Le VNH, Tóth G *et al.* UV light crosslinking regresses mature corneal blood and lymphatic vessels and promotes subsequent high-risk corneal transplant survival. *Am J Transplant.* 2018; 18(12):2873-84.
- [5] Hou Y, Le VNH, Clahsen T *et al.* Photodynamic therapy leads to time-dependent regression of pathologic corneal (lymph) angiogenesis and promotes high-risk corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(13):5862-9.

Pour en savoir plus

Hos D, Matthaei M, Bock F *et al.* Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res.* 2019;73:100768.