

Rejet dans les kératoplasties transfixiantes : facteurs de risque et prise en charge

RÉSUMÉ : Les kératoplasties transfixiantes sont les interventions de transplantation humaine les plus fréquemment effectuées à travers le monde. Le rejet de greffe est de loin la cause numéro un de l'échec thérapeutique d'une greffe de cornée. Dès lors, il est essentiel de déterminer les facteurs de risque de rejet, de connaître les cas à haut risque, de diagnostiquer un épisode de rejet et d'en assurer la prise en charge optimale d'un point de vue préventif et thérapeutique.

Néovascularisation, greffe, état inflammatoire de la cornée receveuse, facteurs liés au receveur ainsi que facteurs peropératoires contribuent tous à un risque accru de rejet. Le rejet endothélial, le plus fréquent, se manifeste notamment par de l'inflammation en chambre antérieure et un œdème cornéen du greffon. Non pris en charge à temps, il évolue irrémédiablement vers la perte du greffon. Cela souligne l'importance des corticoïdes et immunosuppresseurs dans la gestion préventive et thérapeutique des épisodes de rejet.



→ V. QIN
Service du Dr Gatinel,
Fondation Rothschild, PARIS.

Les kératoplasties transfixiantes sont les opérations de transplantation humaine les plus fréquentes. Dans les pays industrialisés, la disponibilité des tissus donneurs cadavériques, un dépistage adéquat du donneur ainsi que le développement des banques de tissus stockant de façon adéquate les tissus prélevés, ont tous eu comme conséquence une amélioration drastique du résultat visuel après greffe de cornée.

Par opposition aux autres types de transplantation d'organes, les kératoplasties transfixiantes ne requièrent habituellement pas d'immunosuppression systémique permanente. Néanmoins, les rejets d'allogreffe constituent la cause dominante d'échec de greffe dans le cadre des transplantations cornéennes. On estime qu'approximativement 10 % des greffes sont perdues à cause de rejet immunologique. 18 % des receveurs

de greffe présentent au moins un épisode de rejet. Le taux de rejet augmente drastiquement chez les cornées à haut risque. Il est important de préciser que les autres types de greffes de cornées, moins fréquemment effectuées à travers le monde (DALK, DSAEK, DMEK) ne présentent pas les mêmes propriétés de rejet et de prise en charge immunologique que les kératoplasties transfixiantes traitées ici.

Bien que le diagnostic rapide d'un épisode de rejet et la mise en route d'une thérapie adéquate puissent arrêter le processus de rejet et permettre de garder une bonne clarté du greffon dans la majorité des cas, les rejets de greffe irréversibles conduisant à l'opacification continuent de poser un défi clinique et immunologique. Cet article se propose d'abord de présenter les facteurs de risque associés au rejet, puis s'étendra sur les signes et symptômes essentiels

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie

au diagnostic précoce, avant de terminer par une synthèse des mesures préventives et des régimes thérapeutiques.

Facteurs de risque de rejet

1. Facteurs liés à l'état oculaire du receveur

D'une part, les patients avec une néovascularisation cornéenne stromale sont à très haut risque de rejet immunologique. Le degré de néovascularisation (c'est-à-dire la quantité de néovaisseaux et le nombre de quadrants impliqués) est corrélé au risque de rejet ainsi qu'à l'intervalle de temps entre la kératoplastie transfixiante et le début du rejet. Les rejets d'allogreffes surviennent davantage avec une néovascularisation stromale profonde. Une fois que le rejet survient, la difficulté du rejet dépend également du degré de néovascularisation. La majorité des auteurs s'accordent pour dire qu'une néovascularisation de deux quadrants ou plus constitue un facteur de risque important. Les néovaisseaux sont associés à la formation de vaisseaux lymphatiques, qui augmentent la réponse immunitaire (*fig. 1*).

D'autre part, le taux de rejet est augmenté dans les greffes, particulièrement lorsqu'il y a eu deux échecs ou plus. Il a été suggéré que cette incidence plus élevée résulte d'une néovascularisation accrue, qui survient lors du processus de rejet. Un rejet préalable induit donc un risque élevé de rejet pour une prochaine greffe.

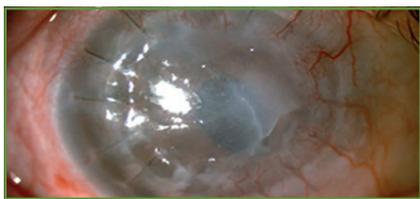


FIG. 1: Taie avec néovascularisation sur deux quadrants. Si on effectue une kératoplastie transfixiante, le risque de rejet sera élevé.

Certaines pathologies préexistantes sont associées à un risque accru de réaction immunitaire et d'intolérance vis-à-vis du greffon. Les uvéites, les kératites herpétiques, l'eczéma et la dermatite atopique (associés aux patients à greffer qui présentent un kératocône) sont ainsi corrélés à un risque accru de réactions immunitaires favorisant le rejet. L'inflammation active et les infections actives au moment de la chirurgie prédisposent à un rejet accru également. D'autres facteurs favorisant le rejet incluent des antécédents de chirurgie du segment antérieur autres qu'une kératoplastie, les synéchies antérieures, les adhésions du vitré. Le glaucome est un risque important d'échec mais dû à des mécanismes non-immuns, et ne prédispose pas davantage à un rejet.

2. Facteurs démographiques du receveur

Un jeune âge du receveur est associé à un risque accru de rejet. Cela est à expliquer par une réaction immunitaire beaucoup plus marquée et vigoureuse que chez les patients âgés. Le sexe du receveur et du donneur ainsi que la cause de décès du donneur n'influencent pas sur le taux de rejet et d'échec.

3. Facteurs techniques liés à la greffe

Les greffons plus larges semblent augmenter le risque de rejet. Théoriquement, cela est dû à une distance plus courte entre la charge antigénique du greffon et la vascularisation du limbe, et parce que les greffes plus larges contiennent davantage de cellules présentatrices d'antigène. Les greffes excentriques (excentrées) ont aussi un risque probablement accru de rejet, car elles sont plus proches du limbe vascularisé. La technique de suture (surjet, points séparés, mixtes) n'est pas associée au risque de rejet. La soie doit être évitée car elle est inflam-

matogène ; on préférera du Nylon 10-0 ou du polypropylène 10-0. Les érosions cornéennes peropératoires doivent être évitées au maximum afin de diminuer les risques inflammatoires. Le nœud doit être tiré jusqu'en dessous de la surface du stroma du donneur, et pas du receveur car il attire la néovascularisation.

Présentation clinique

Les rejets surviennent le plus souvent la première année après la greffe. Tous les épisodes de rejet ne mènent pas immédiatement au rejet définitif et à l'échec, même s'ils accélèrent la perte endothéliale. Plusieurs facteurs comme le relâchement des sutures, l'infection des sutures, les infections herpétiques récurrentes peuvent précipiter un épisode de rejet. Cliniquement, le rejet s'accompagne d'une baisse de vision, de rougeur et de gêne de l'œil. Certains épisodes légers peuvent être asymptomatiques.

Il existe plusieurs types de rejets de greffes de cornée.

>>> La forme la plus fréquente est le **rejet endothélial**. Les signes cliniques incluent une injection périkeratique, un Tyndall cellulaire en chambre antérieure, des précipités rétrodescemétiques et un œdème du greffon. On observe souvent une ligne de rejet endothélial (ligne de Khodadoust) associé à un œdème cornéen localisé (*fig. 2*). La ligne de rejet commence en périphérie du greffon, le plus souvent autour de vaisseaux stromaux, et migre vers le centre du greffon. Un rejet endothélial irréversible s'accompagne d'un œdème diffus et d'une opacification du greffon (*fig. 3*).

>>> La deuxième forme de rejet la plus commune est le **rejet subépithélial** : on assiste à la présence de multiples infiltrats nummulaires subépithéliaux, blanchâtres, localisés dans le stroma

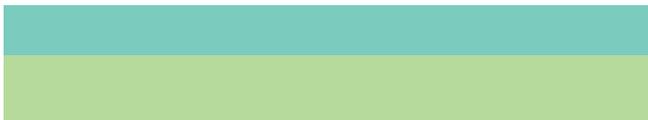


Fig. 2 : Ligne de Khodadoust, indiquant un rejet endothélial, avec œdème localisé du greffon.

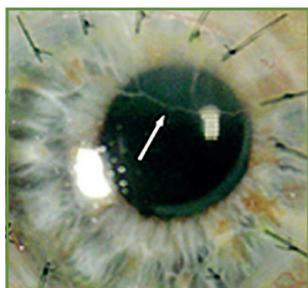


Fig. 3 : Rejet endothélial avancé avec œdème et néovascularisation du greffon.

antérieur. Ces infiltrats ressemblent à ceux observés dans les conjonctivites à infiltrats adénoviraux.

>>> Les **rejets épithéliaux** sont marqués par la présence d'une ligne migrante de rejet épithélial, surélevée, représentant un front de cellules épithéliales endommagées du greffon. Ces rejets épithéliaux sont le plus souvent observés en périphérie et positifs à la fluorescéine.

>>> Enfin, les **rejets stromaux** sont rares. Ces derniers sont caractérisés par un infiltrat stromal périphérique et un haze au sein d'un greffon préalablement clair. Ils surviennent à côté d'un foyer de néovascularisation, et ce en même temps qu'un rejet endothélial.

Prévention des rejets

Les régimes immunosuppresseurs préventifs postopératoires dépendent du degré de risque de rejet. Dans les cas à risque limité, on choisira des corticoïdes topiques 4 fois/jour initialement, à diminuer sur 4-6 mois. Dans le cas des risques moyens et élevés, une corticothérapie topique horaire sera commencée avec onguent cortisoné la nuit, et prudemment dégressive sur 6 mois avec un maintien final à 1 fois/jour. La ciclosporine A 1 % ou 2 % est ajoutée pour éviter les effets à long terme de la corticothérapie locale (épargne cortisonique). En effet, l'utilisation conjointe de la corticothérapie topique et de la ciclosporine a permis de réduire drastiquement le risque de rejet cornéen. Le tacrolimus, immunosuppresseur couramment utilisé dans les transplantations rénales et dans les uvéites, a été récemment utilisé avec succès dans les cas de risque élevé de rejet cornéen.

Une approche importante dans la prévention est d'éliminer ou de réduire la néovascularisation préopératoire chez le receveur (Avastin, diathermie...). Mais, surtout, le point essentiel sera la sélection des cas de façon à exclure les patients qui auront un risque de rejet démesuré.

ZARED® chocolate
Carré de chocolat enrichi en vitamines et minéraux

**LA SANTÉ DES YEUX
N'A JAMAIS EU
AUSSI BON GOÛT**

Le zinc contribue au maintien d'une vision normale

Associe aux bienfaits du chocolat noir, Zared® est un aliment enrichi en vitamines et minéraux.
Ne remplace pas une alimentation variée et équilibrée ni un mode de vie sain.
Pour plus d'information, serviceclients@nicox.com
Code ACL : 2852061

nicox
visible science

INX.FR/Zared/1214/0203 - décembre 2014

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie

POINTS FORTS

- ➔ La néovascularisation stromale cornéenne du receveur est le facteur de risque le plus important pour le rejet de greffe. Le risque de rejet est corrélé au nombre de quadrants néovascularisés.
- ➔ Les greffes sont également à haut risque de rejet, ainsi que toute pathologie inflammatoire préexistante, notamment les infections à herpès.
- ➔ Un jeune âge du receveur est associé à un risque accru de rejet par la vigueur de la réaction immunitaire. Certains facteurs techniques influencent également le risque.
- ➔ La forme de rejet la plus fréquente est le rejet endothélial, avec ou sans ligne de Khodadoust. Viennent ensuite le rejet subépithélial, épithélial et stromal.
- ➔ Un épisode de rejet doit être suspecté chez tout patient greffé cornéen qui présente une inflammation en chambre antérieure et un œdème du greffon.
- ➔ Les corticoïdes et immunosuppresseurs locaux et systémiques restent la pierre angulaire du traitement et de la prévention du rejet.

Traitement du rejet

La corticothérapie topique reste le traitement de base d'un épisode de rejet. Le régime varie en fonction du type de rejet. Pour les rejets non-endothéliaux, la prednisolone 1 % ou dexaméthasone 0,1 % 4-6 fois par jour pour une semaine puis dégressive sur 6-8 semaines est recommandée. Pour les rejets endothéliaux modérés, un traitement horaire sera instauré pendant 48-72 h avec un onguent cortisoné la nuit, puis diminué sur 2-3 mois. Dans les rejets endothéliaux sévères, on préférera un traitement horaire jour et nuit pendant 48 h, réduit sur 3 mois, avec l'ajout éventuel d'injections périoculaires de cortisone. Les bolus intraveineux de méthylprednisolone ou la prednisolone orale peuvent être des traitements d'appoint dans les cas de rejet grave. Enfin, le

tacrolimus et la ciclosporine topique ou systémique sont parfois utilisés dans des épisodes de rejets sévères ou récalcitrants.

Ces régimes sont d'habitude très efficaces afin de "réversibiliser" et d'arrêter un épisode de rejet précoce. Néanmoins, les épisodes de rejet négligés ou délaissés et une réaction tardive ne répondent malheureusement que très peu au traitement.

Finalement, un point crucial reste l'éducation thérapeutique et la conscientisation du patient greffé à sa maladie. Le patient doit être averti de tout symptôme faisant penser à un épisode de rejet, et doit être conscient de la rapidité avec laquelle il doit réagir, afin de se faire évaluer immédiatement dès que les premiers symptômes apparaissent.

Pour en savoir plus

- DUA HS *et al.* Corneal allograft rejection: Risk factors, diagnosis, prevention, and treatment. *Indian J Ophthalmol*, 1999;47:3-9.
- JONAS JB *et al.* Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2002;133:437-443.
- MAGUIRE MG *et al.* Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the Collaborative Corneal Transplantation Studies. *Ophthalmology*, 1994;101:1536-1547.
- PRICE MO *et al.* Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1087-1092.
- INOUE K *et al.* Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*, 2001;79:251-255.
- CURSIEFEN C *et al.* GS-101 antisense oligonucleotide eye drops inhibit corneal neovascularization: interim results of a randomized phase II trial. *Ophthalmology*, 2009;116:1630-1637.
- HILL JC. The relative importance of risk factors used to define high-risk keratoplasty. *Ger J Ophthalmol*, 1996;5:36-41.
- TACHIHARA R *et al.* Multivariate analysis of factors affecting immunological rejection after penetrating keratoplasty. *Rinsho Ganka*, 2000;54:1221-1224.
- SELLAMI D *et al.* Epidemiology and risk factors for corneal graft rejection. *Transplant Proc*, 2007;39: 2609-2611.
- WILLIAMS KA *et al.* How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis. *Transplantation*, 2006;81:896-901.
- REEVES SW *et al.* Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:607-611.
- NAACKE HG *et al.* Outcome of Corneal transplantation rejection. *Cornea*, 2001;20: 350-353.
- THOMPSON RW JR *et al.* Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, 2003;110: 1396-1402.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.