



Greffons cornéens immunophénotypés : quels bénéfices ?

Valentine Saunier

Plus de 65 000 greffes de cornée sont réalisées chaque année dans le monde, dont presque 5 000 en France. La complication la plus fréquente faisant suite à une greffe reste néanmoins le rejet, avec une incidence allant de 2,3 à 68% dans la littérature. Pour améliorer le pronostic de nos greffons cornéens sur le long terme, nous nous sommes lancés au CHU de Bordeaux dans la greffe HLA-compatible chez les patients à risque élevé de rejet.

La greffe de cornée

Le privilège immunitaire unique au niveau de la cornée explique les taux de succès élevés associés à la greffe de cornée, avec un taux de survie à 1 an d'environ 90% et à 15 ans d'environ 55% (pour les greffes à faible risque). Ce privilège immunitaire résulte de plusieurs mécanismes rappelés dans le *tableau 1* : absence de vaisseaux sanguins et lymphatiques ; phénomène ACAID (*Anterior Chamber-Associated Immune Deviation*) ; expression de Fas ligand (CD95L) par les cellules épithéliales et endothéliales qui induit une apoptose lymphocytaire ; et faible expression du système HLA (*Human Leukocyte Antigen*).

Rejet de greffe

Dans l'ensemble, 30% des cornées greffées connaissent au moins un épisode de rejet et un tiers d'entre eux mènent à une défaillance du greffon. Un lit receveur avasculaire et non inflammatoire est considéré à « faible risque » et peut espérer un taux de survie à 5 ans de 90% avec une immunosuppression topique seule. Cependant, le taux de survie diminue considérablement, pour passer à 35% pour les patients à haut risque, avec une cornée receveuse néovascularisée. La CCTS (*Collaborative Corneal Transplantation Studies*) définit la « cornée à risque élevé » comme une cornée comportant 2 quadrants ou plus de vaisseaux stromaux profonds avant la chirurgie (*figure 1*) [1]. Selon la CCTS, une néovascularisation stromale sur 4 quadrants double le risque de rejet, augmente la gravité de la réponse immune contre la greffe et réduit

CHU de Bordeaux

Tableau 1. Facteurs contribuant au privilège immunitaire.

Facteurs contribuant au privilège immunitaire	Mécanismes
VEGFR-2	Bloque la formation de vaisseaux lymphatiques dans la cornée, ce qui empêche les cellules présentatrices d'antigène de migrer vers les ganglions lymphatiques régionaux et d'induire une réponse allo-immune.
Lymphocyte T régulateur	Les greffes de cornée induisent des lymphocytes T régulateurs qui inhibent l'activation et la fonction des lymphocytes T allo-immuns.
Protéine régulatrice du complément	Désactive les composants du complément et protège les cellules cornéennes de la cytolysse médiée par le complément par des allo-anticorps fixant le complément.
Fas Ligand	Induisent l'apoptose des neutrophiles et des lymphocytes T à la jonction donneur-receveur.
PD-L1	Inhibe la prolifération des lymphocytes T et induisent l'apoptose des lymphocytes T à la jonction donneur-receveur.

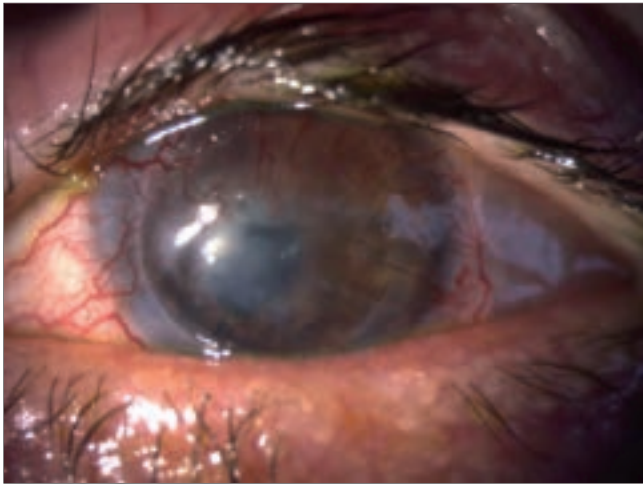


Figure 1. Exemple de greffe à haut risque (néovascularisation stromale sur 3 quadrants + antécédent de greffe).

le délai jusqu'au rejet. Par ailleurs, la répétition des greffes majore le risque de rejet (40% après la première greffe et 80% après la troisième). Les facteurs de risque de rejet sont résumés dans le *tableau II* et les manifestations cliniques des différents types de rejet sont récapitulées dans le *tableau III*.

Système HLA

Le système HLA est le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de l'homme. Il est constitué de glycoprotéines de surface codées par 4 gènes situés sur le chromosome 6 (HLA-A, B, C, D). Le CMH de classe I (HLA-A, B, C) est retrouvé à la surface de toutes les cellules nucléées, parmi lesquelles les cellules de l'épithélium cornéen ainsi que les kératocytes du stroma. Il n'est pas présent à la surface des cellules endothéliales. Le CMH de classe II (HLA-DP, DQ, DR) est retrouvé sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA) : cellules de Langerhans, lymphocytes B, monocytes-macrophages.

Dans le processus de rejet de greffe, les antigènes HLA de classe I donneurs sont des cibles pour les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ de l'hôte, s'ils sont mal appariés pour HLA-A et/ou HLA-B. La transplantation de tissu d'un individu à un autre introduit un nouvel ensemble d'antigènes HLA donneurs dans le receveur. L'appariement pour les classes HLA I et II réduirait théoriquement le nombre d'antigènes cibles et le taux d'épisodes de rejet. Par ailleurs, l'expression de l'antigène d'histocompatibilité est plus élevée dans les cornées des personnes plus jeunes que dans celles des plus âgées, ce qui explique les fréquences augmentées du rejet chez les patients jeunes.

Tableau II. Facteurs de risque de rejet de greffe.

Néovascularisation stromale (≥ 2 mm dans 2 quadrants ou plus)
Échec de greffe antérieure par rejet
Kératites infectieuses actives (HSV ++)
ATCD de greffe homo- ou controlatérale (= second set syndrome)
Diamètre de greffon $> 8,5$ mm
Inflammation oculaire
Sujet jeune et enfant
Pathologies de surface
Hypertonie oculaire
Néovaisseaux superficiels

Tableau III. Les différentes formes cliniques de rejet.

Type de rejet	Signes cliniques
Épithélial	Peu d'inflammation, ligne blanche de cellules nécrosées fluo + surélevée, évolution centripète (diagnostic différentiel : ligne de réépithélialisation)
Sous-épithélial	Infiltrats sous-épithéliaux blanchâtres
Stromal	Opacification du greffon, commençant par la périphérie avec infiltrat stromal
Endothélial	Délai moyen : 8 mois Précipités rétrocornéens diffus ou sous forme de ligne de Khodadoust (centripète) associés à un œdème stromal et des plis descémétiques

Études sur l'immunophénotypage HLA dans les greffes de cornée

Le but de l'appariement HLA est de greffer une cornée exprimant les mêmes antigènes que ceux du receveur. Le bénéfice sur la survie du greffon a été démontré dans les greffes d'organes solides telles que les transplantations rénales. L'appariement HLA pour les greffes de cornée à haut risque semble avoir un effet bénéfique sur la survenue d'un rejet, comme l'ont montré des études européennes récentes dans lesquelles des méthodes de typage moléculaire modernes ont été utilisées. Dans leur étude menée en 2000, Volker-Dieben *et al.* ont retrouvé que l'immunophénotypage HLA dans les greffes de cornée à haut risque

diminuait le risque de rejet de 42% dans le groupe de 0 à 1 appariement à 25% dans le groupe de 2 à 4 appariements [2]. Khairuddin *et al.* ont rapporté en 2003 que l'appariement HLA donneur-receveur de 2 ou plus des 6 allèles HLA-A, HLA-B ou HLA-DR réduisait le taux de rejet d'au moins 10% dans les cas à faible risque, et de 40% dans les cas à haut risque, 3 ans après la kératoplastie transfixiante [3]. Idem pour l'étude de Bartels *et al.* (31% vs 15%) en 2003 [4] et dans celle de Reinhard en 2004 (absence d'épisode de rejet dans 92% des cas dans le groupe avec matching HLA élevé et 72% dans le groupe avec matching HLA faible). En 1992, l'étude nord-américaine du CCTS a fait retomber l'intérêt pour cette technique de prévention du rejet en démontrant son absence d'incidence sur le rejet [1]. Ces résultats pour l'appariement des classes I et II contredisent la majorité des études sur le sujet. Les doses élevées de corticostéroïdes topiques utilisées en post-opératoire et l'imprécision du typage tissulaire pourraient expliquer ces résultats.

Les 2 inconvénients majeurs du typage HLA sont le coût élevé des techniques d'immunologie actuelles pour le typage et le délai d'attente qui peut être allongé pour trouver la cornée correspondante. En 1991, l'appariement

pour la classe HLA I a été effectué dans 2% des cas, et pour la classe II dans 19% des cornées transplantées, comparativement à 9,5% pour les classes I et II en 1995. Cette tendance s'est maintenue et en 2008, l'appariement HLA-classe II en greffe de cornée a été effectué dans seulement 3,3% des cornées transplantées signalées à l'Association européenne des banques d'yeux (European Eye Bank Association, 2010).

En pratique

En pratique au CHU de Bordeaux, pour toutes les kératoplasties transfixiantes à risque très élevé et chez des patients très jeunes, nous proposons des greffes de cornées immunophénotypées. Lors de la consultation d'inscription au GLAC, un prélèvement sanguin est réalisé pour le typage HLA I et II du patient. Le résultat du typage est ensuite envoyé à l'Agence de la biomédecine et une recherche de cornée immunophénotypée pour les HLA-A, HLA-B et HLA-DR est lancée au niveau national. Nous n'utilisons pas d'immunosuppression par voie générale en postopératoire.

Références bibliographiques

- [1] The collaborative corneal transplantation studies (CCTS) Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(10):1392-403.
- [2] Völker-Dieben HJ, Claas FH, Schreuder GM *et al.* Beneficial effect of HLA-DR matching on the survival of corneal allografts. *Transplantation.* 2000;70(4):640-8.
- [3] Khairuddin R, Wachtlin J, Hopfenmuller W, Hoffmann F. HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching reduces the rate of corneal allograft rejection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241(12):1020-8.

- [4] Bartels MC, Doxiadis II, Colen TP, Beekhuis WH. Long-term outcome in high-risk corneal transplantation and the influence of HLA-A and HLA-B matching. *Cornea.* 2003;22(6):552-6.

Pour en savoir plus

- Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB *et al.* Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):816-27.
- Van Essen TH, Roelen DL, Williams KA, Jager MJ. Matching for Human Leukocyte Antigens (HLA) in corneal transplantation - to do or not to do. *Prog Retin Eye Res.* 2015;46:84-110.