

## Immunologie de la transplantation

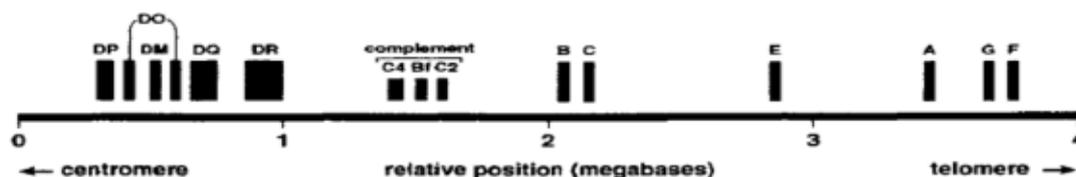
**I. Introduction:** l'immunologie de la transplantation a permis de comprendre plusieurs mécanismes immunologiques, ainsi que l'application de la transplantation de plusieurs organes et tissus en clinique. La découverte des antigènes du CMH a été réalisée grâce aux études de rejet de greffe chez la souris.

La transplantation nous a aidés de comprendre les mécanismes de lésions tissulaires d'origine immunologique dans les hypersensibilités et les processus auto-immuns. Elle a permis de traiter de nombreuses maladies. Mais elle se heurte à certaines barrières définies par la disparité génétique entre donneur et receveur ce qui nous impose certains critères et des précautions qui devraient être pris en considération afin d'assurer la continuité de la greffe.

### II. Définition:

- a. **Transplantation:** est une opération par laquelle, ayant prélevé un organe sur un donneur et l'ayant implanté chez un receveur avec établissement de la continuité vasculaire (rein, cour ...).
- b. **Greffe:** Ce terme est utilisé pour les tissus lorsqu'il n'y a pas d'anastomose (moelle osseuse, peau.).
- c. **Autogreffe :** donneur et receveur ne sont qu'un seul individu.
- d. **Allogreffe :** donneur et receveur de même espèce
- e. **Isogreffe (greffe syngénique):** donneur et receveur sont des jumeaux homozygotes.
- f. **Xénogreffe :** donneur et receveur sont d'espèces différentes.

### III. MOLECULES d' HLA :



- a. **HLA I :** répartition : ubiquitaire ; structure : hétéro dimère (chaîne lourde alpha, béta 2 micro globuline) ; rôle : présentation de peptides antigéniques aux CD8.
- b. **HLA II :** répartition : restreinte aux CPA ; structure : hétéro dimère (alpha et beta) ; rôle : présentation de peptides antigéniques aux CD4.

Les molécules d'HLA se caractérisent par : le polymorphisme ; la transmission codominante et en bloc ; son expression est augmentée par l'IFN et le TNF

**IV. LES LOIS DE LA TRANSPLANTATION :** Les lymphocytes ne peuvent être activés sauf si le peptide antigénique est présenté par les molécules d'HLA. Dans le cas de transplantation, les molécules d'HLA étrangères peuvent activer directement les lymphocytes du receveur. Ce qui aboutit au rejet de la greffe.

- a. **Réponse de l'hôte contre la greffe (rejet du greffon) :** quand le greffon contient des

antigènes qui n'appartiennent pas à l'organisme du receveur, ce dernier développe une réaction immunitaire aboutissant au rejet de cette greffe.

- b. Réponse de greffon contre l'hôte (GVH) ou (GVHD) :** quand le transplant contient des lymphocytes T immunologiquement compétents, et transplanté chez un receveur qui ne peut pas les rejeter (immaturité, traitement aux immunosuppresseurs ...). Ces lymphocytes attaquent les tissus du receveur. C'est la complication majeure de la greffe de la moelle osseuse.

#### V. Eléments principaux du rejet :

- a. **Lymphocytes T:** Ce sont les cellules principales et les premières qui s'impliquent dans le rejet. Les CD4 sont responsables de déclenchement du rejet. Les lymphocytes T helper sont activés par les CPA dérivées de la moelle osseuse exprimant les molécules de la classe II du CMH. Ces CPA sont venues soit de receveur ou de donneur. Les CPA du donneur peuvent activer directement les Th ou en leur présentant des peptides antigéniques. Les CD8 n'interviennent qu'en deuxième lieu, sous l'effet des cytokines.
- b. **Les lymphocytes B :** ce sont les producteurs des anticorps qui jouent un rôle important dans le rejet de greffe dans les différentes formes.
- c. **Les plaquettes :** l'activation de l'endothélium par le complexe anticorps /complément fait activer l'hémostase primaire et la coagulation en obturant les vaisseaux ce qui aboutit à une ischémie et une nécrose.
- d. **(Macrophage, Polynucléaires, NK) :** s'impliquent dans le développement de la réaction inflammatoire et la destruction tissulaire.
- e. **Les cytokines :** le rôle des cytokines est estimé par l'effet prépondérant des lymphocytes Th.
- IL2, IFN $\gamma$  : activent les lymphocytes T cytotoxiques et les NK.
  - IFN, TNF : activent les macrophages
  - IL4, IL5, IL6 : sont nécessaires pour l'activation des lymphocytes B en produisant des anticorps.
  - IFN : augmente l'expression des molécules de CMH sur les cellules endothéliales ; même effet sur les cellules parenchymateuses qui n'expriment pas ou peu les molécules du CMH.
  - IL 1, IFN, TNF augmentent l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules vasculaires en permettant l'adhésion de cellules sanguines leucocytaires aux parois vasculaires.
- f. **Complément :** l'activation du complément provoque : l'endommagement tissulaire, l'activation de l'hémostase et la libération de médiateurs inflammatoires.

#### VI. Formes de rejet: Les réactions de rejet mettent en jeu différents mécanismes effecteurs et sont classés selon leur délai d'apparition.

- a. **Rejet hyper aigue ou suraigüe :** survient très rapidement, de quelques heures à quelques jours, chez les malades qui ont des anticorps préformés contre le greffon ( transfusion sanguine, grossesses répétées ). Ces anticorps se fixent sur l'endothélium épithélial en activant le complément ; ce qui provoque une extravasation de cellules et de plasma, et aggrégation plaquettaire en conduisant à une thrombose des microfaisceaux.
- b. **Rejet aigue :** survient de quelques jours à quelques mois. Il est dû à l'activation de lymphocytes T qui mettent en jeu différents mécanismes effecteurs.
- Production et libération de cytokines
  - Production des anticorps.
  - Activation du complément.
  - Expression de molécules d'adhésion.

- Recrutement de cellules sanguines en amplifiant le processus inflammatoire

c. **Rejet chronique** : est en fonction de disparité génétique entre donneur et receveur, et surtout quand on applique un traitement immunosuppresseur. Ce rejet peut se voir en quelques mois à quelques années. Il est dû principalement au dépôt de complexes immuns qui activent le complément en développant un processus inflammatoire enfin le rejet du greffon.

VII. **Prévention du rejet** : les études récentes sur la transplantation ont abouti à faire comprendre les mécanismes de rejet et les moyens pour l'éviter. Donc qu'est ce qu'on fait pour prévenir tel rejet?

- compatibilité en groupe ABO est rigoureuse.
- Cross match doit être négatif.
- Histocompatibilité ( HLA) : une histocompatibilité parfaite entre donneur et receveur prévient définitivement le rejet (cas de greffe syngénique) . Mais dans l'espèce humaine, il est difficile voire impossible de trouver deux individus non apparentés répondent à cette condition. Une histocompatibilité en molécules d'HLA classe II seules peut donner de bons résultats, et surtout HLA DR car elles activent directement les Th du receveur. L'histocompatibilité en HLA A et HLA B avec HLA DR donne de meilleurs résultats en pratique. En pratique une histocompatibilité génotypique est souhaitée (entre frères et sœurs), si non une histocompatibilité phénotypique (cadavre, autres donneurs non apparentés)..
- Immunosuppresseurs : selon le mode de leur action, nous classons les traitements immunosuppresseurs en deux catégories : spécifique ou non de l'antigène.
  1. Non spécifiques : ce sont des molécules qui dépriment la fonction du système immunitaire d'une façon générale. On note plusieurs médicaments dont le mode d'action est différent. Les médicaments les plus utilisés sont :
    - a. Corticostéroïdes anti-inflammatoires, inhibent l'activation du macrophage, et l'expression de molécules d'HLA et d'autres protéines.
    - b. Cyclosporine: inhibiteur de l'IL2.
    - c. Azathioprine: antimétabolite, inhibe la prolifération cellulaire
    - d. Anticorps anti-lymphocytes : (CD4, CD8, CD3 ; RIL2) .
  2. Immunosuppresseurs spécifiques : l'introduction d'antigènes de du donneur au receveur par voie générale prolonge la survie du greffon -e facilitation active  
 En pratique ce phénomène est provoqué par la transfusion sanguine. Mais 20 % de transfusés produisent des anticorps anti - antigènes du donneur qui seraient responsables de rejet hyper aigue si la transplantation est réalisée. Cette transfusion a comme objectifs :
    - a. Anergie de Th
    - b. Activation de T régulateurs
    - c. Anticorps facilitant
    - d. Saturation du système réticulo-endothélial.