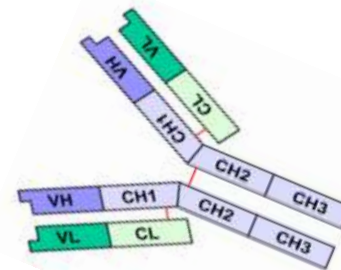


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Univ Batna 2
Cours d'immunophysiopathologie
Master 1 Biochimie Appliquée
Préparé par Dr. Nadia DEKDOUK

TRANSPLANTATION ET REJET DE GREFFE



Plan de cours

1-Définitions

2-La compatibilité donneur-receveur

3-Antigènes de transplantation

4-L'alloréconnaissance et l' induction de réponses immunitaires contre les greffes

5-Mécanismes immunitaire de rejet d'allogreffe

6-Prévention et traitement du rejet de greffe

1-Définitions

***Transplantation**

Le terme transplantation désigne le prélèvement d'un organe sur un donneur et son implantation chez un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire (Ex : cœur, poumon, foie, rein).

***Grefe**

Le terme greffe est utilisé pour des tissus lorsqu'il n'y a pas d'anastomose (connexions entre vaisseaux sanguins, ou d'autres structures tubulaires) vasculaire (greffe de moelle, greffe de cornée).

***Autogrefe**

Autogrefe lorsque le donneur et le receveur sont le même individu, Traitement brûlures cutanées ,greffe de Moelle .Elle n'est jamais rejeté.

***Grefte syngénique**

Grefte **syngénique** lorsqu'il sont génétiquement identiques (jumeaux monozygotes), portant les mêmes Ag d'histocompatibilité (HLA).

***Allogrefte**

Allogrefte lorsqu'il sont génétiquement différents mais de la même espèce . Elle fait l'objet d'un rejet immunologique.

***Xénogrefte**

Xénogrefte lorsqu'ils appartiennent à des espèces différentes. Elle fait l'objet d'un rejet immunologique .

***Greffon**

L'organe ou le fragment de tissu greffé . La revascularisation du greffon se fait à partir des capillaires du receveur.

***Grefe Orthotopique**

Le greffon est amené en lieu et place de l'organe du receveur auquel il se substitue.

***Grefe Hétérotopique**

Le greffon est placé dans un site anatomique différent du site.

***Rejet de greffe**

C'est la destruction du tissu greffé par les réactions immunologiques du receveur.

***Réaction de greffon contre l'hôte**

C'est la destruction des tissus du receveur par les réactions immunologiques du greffon .

Les tissus transplantés peuvent être :

Des cellules, comme dans la greffe de cellules souches .

Une partie d'un organe, comme dans certaines transplantations hépatiques ou transplantations pulmonaires.

Des organes entiers, comme dans la transplantations cardiaque ou transplantations rénale.

Plusieurs tissus (ce que l'on appelle greffes composites)

2-La compatibilité donneur-receveur

Avant de réaliser une greffe d'organe, il est nécessaire de déterminer si l'organisme du patient est **compatible avec le greffon**.

La compatibilité entre le tissu d'un greffé et le greffon est donc un paramètre essentiel au bon déroulement d'une greffe. Elle est liée aux patrimoines génétiques du donneur et du receveur.

La transplantation nécessite de réunir trois types de compatibilité :

2-1-La compatibilité ABO

Il s'agit de la compatibilité entre les groupes sanguins donneur/receveur. Il existe quatre groupe sanguins :

O (donneur universel), A (donneur pour les groupes A et AB), B (donneur pour les groupes B et AB), AB (receveur universel).

2-2-La compatibilité morphologique

Le poids et la taille du greffon jouent un rôle dans le succès ou l'échec de la transplantation. **L'organe prélevé doit être d'un volume égal ou légèrement inférieur à celui de l'organe remplacé.**

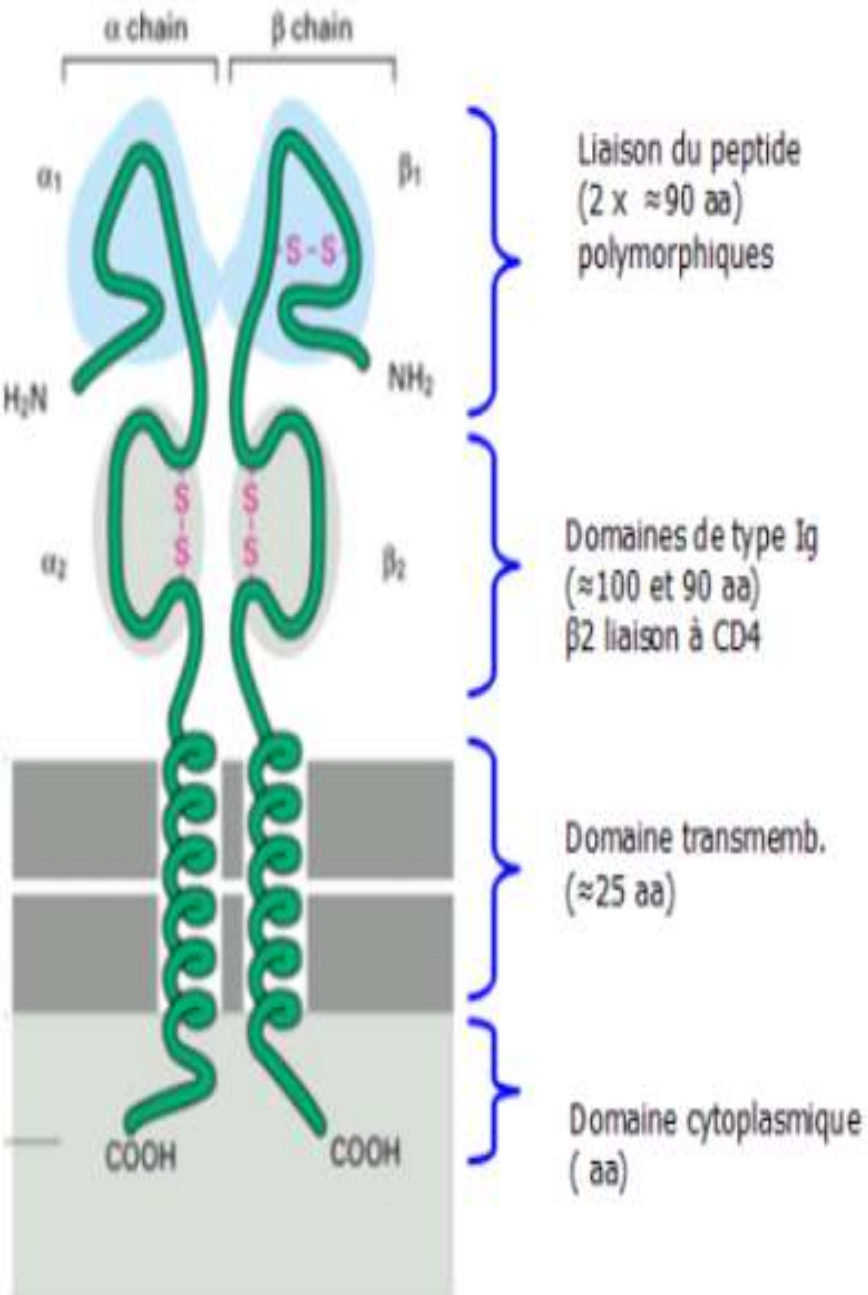
2-3-La compatibilité tissulaire :

Elle est impérative et garantit en grande partie la réussite de la transplantation. Il s'agit de la compatibilité entre le greffon et le **système HLA** (human leukocyte antigen) du patient.

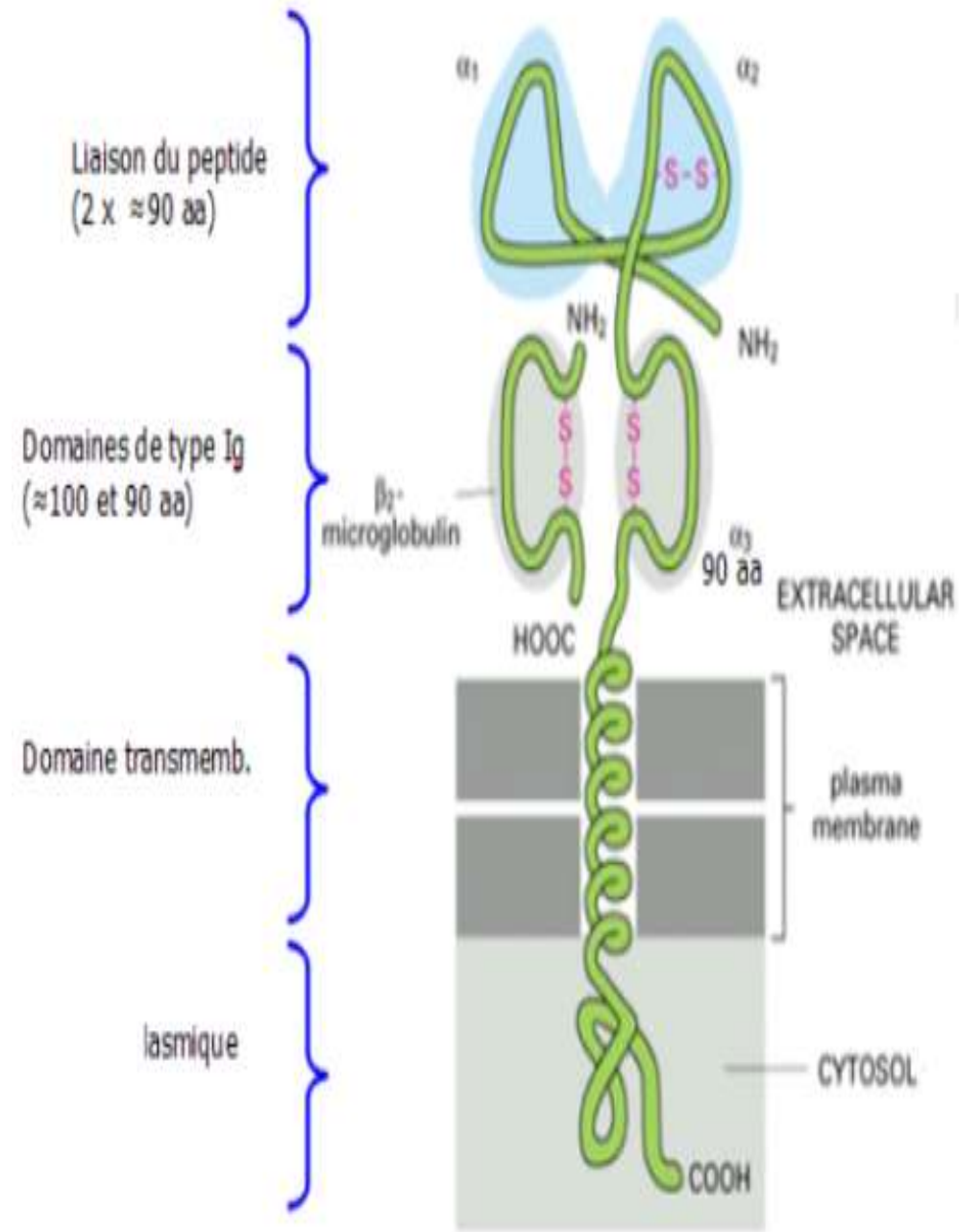
Le système HLA correspond au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du genre humain.

Le rôle du système HLA est de permettre la reconnaissance du Non-Soi par les cellules immunitaire et par conséquent déclencher une réaction contre le greffon (Figure).

pCMH-2



pCMH-1





Comment savoir si deux individus sont compatibles ?

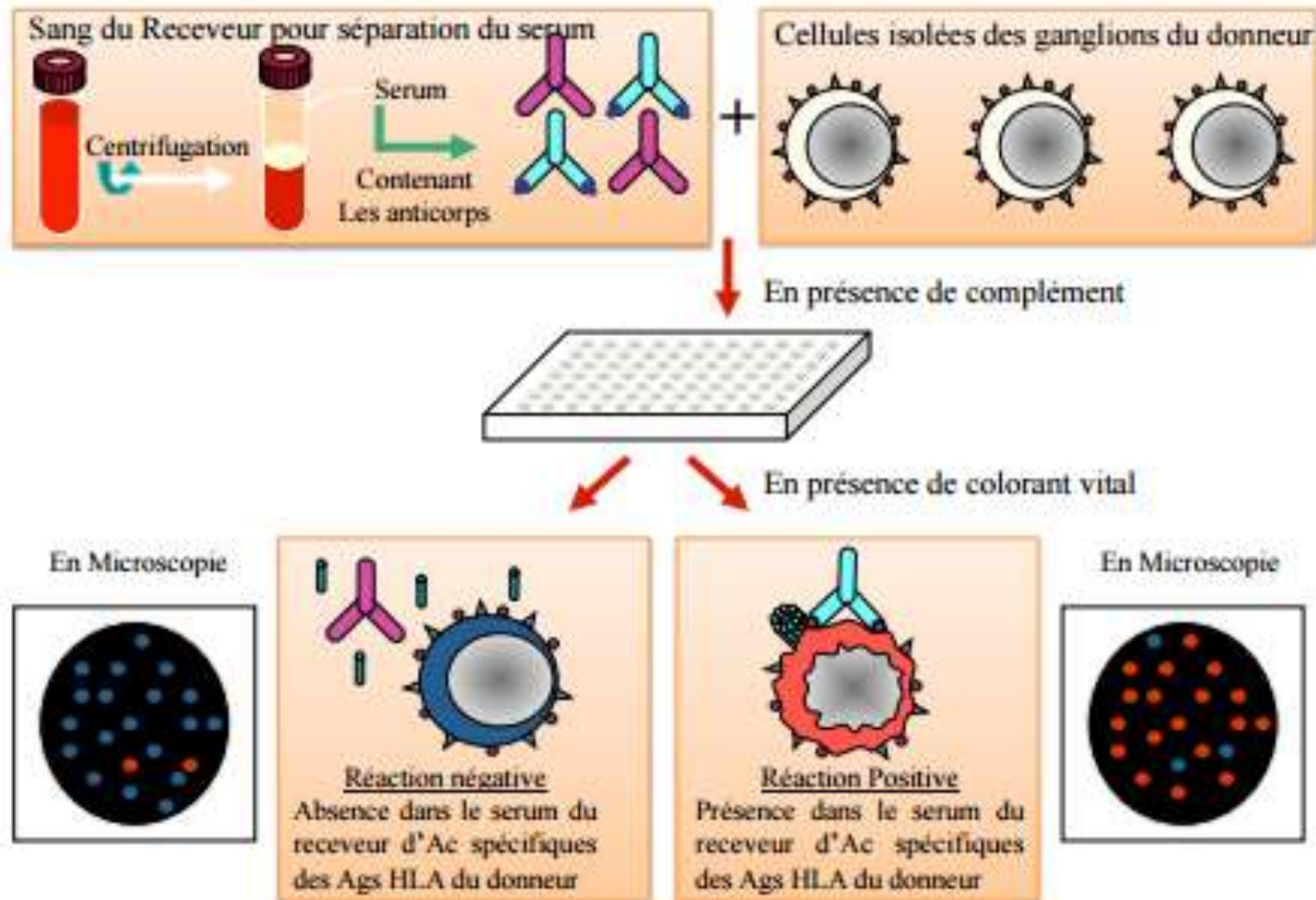
Pour déterminer la compatibilité de deux individus, on peut réaliser un cross match.

Technique cross match

qui consiste à mettre en contact des lymphocytes du donneur avec le sérum du receveur afin de mettre en évidence l'existence d'anticorps HLA chez le receveur du greffon.

****Un crossmatch positif contre-indique le recours à la greffe.**

Principe du crossmatch lymphocytaire



3-Antigènes de transplantation

Les antigènes des allogreffes qui constituent les cibles principales du rejet sont des protéines codées dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

4-L'alloréconnaissance et l' induction de réponses immunitaires contre les greffes

L'organe transplanté représente une source continue d'Ag du non-soi chez le receveur.

L'allogreffe active donc continuellement des réactions immunitaires spécifiques, cellulaires et humorales, potentiellement délétères pour le tissu greffé. Afin de limiter ces réactions immunitaires et d'assurer la survie du greffon, les patients sont sous traitements immunosuppresseurs tout au long de la vie. Ces réactions immunitaires du receveur sont activées par la présentation et la reconnaissance des antigènes du donneur.

4-1-Mécanismes de l'alloréconnaissance

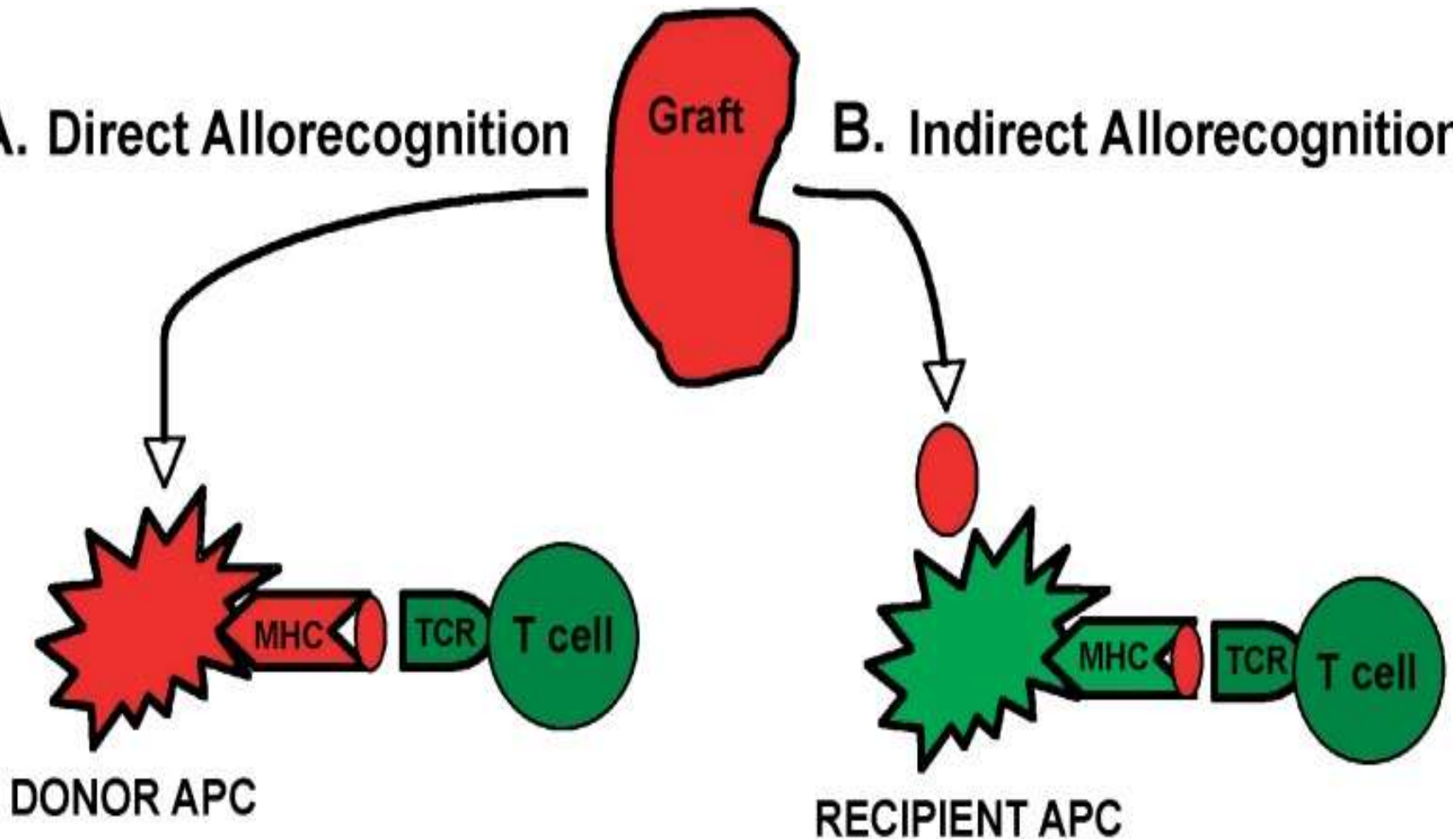
Le greffon exprime les molécules HLA présentant des peptides du donneur, qui vont être reconnus par les lymphocytes T du receveur selon deux types de mécanismes:

a-L'allo-reconnaissance directe

Implique une présentation du complexe HLA-peptide du donneur par les cellules présentatrices d'antigène du donneur (en particulier les cellules dendritiques), après leur migration dans les ganglions de drainage, aux lymphocytes T du receveur. Les mécanismes mis en jeu lors de cette reconnaissance font intervenir des réactions croisées permettant aux TCR (T cell receptor) des lymphocytes T du receveur de reconnaître les molécules HLA allogéniques du donneur (FigureA). Cette reconnaissance semble plus impliquée dans les mécanismes de rejet aigu.

A. Direct Allorecognition

B. Indirect Allorecognition



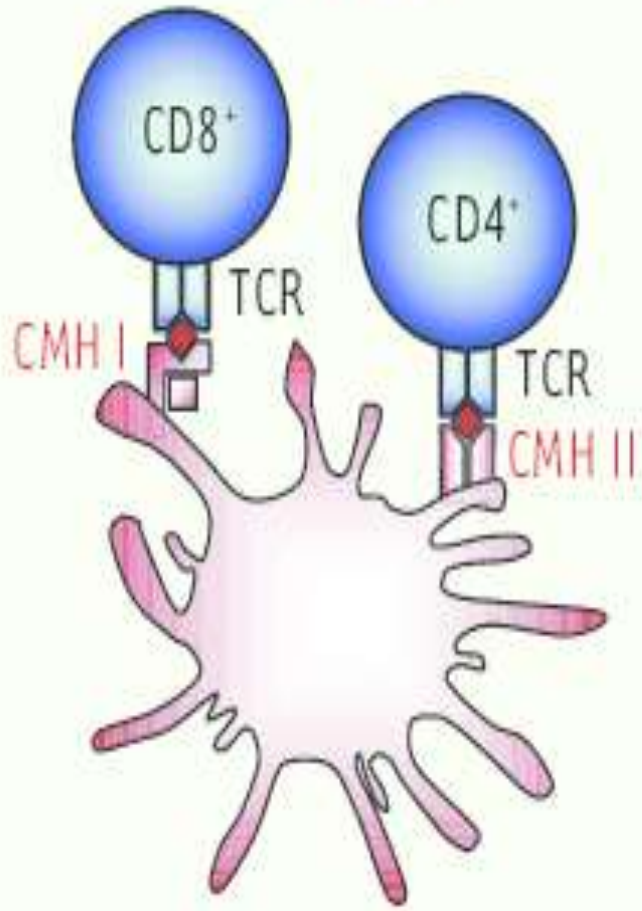
A-Dendritic cells migrate from the graft to secondary lymphoid tissues to activate T cells. B-Indirect pathway of allorecognition. Graft proteins are processed by recipient dendritic cells and presented to T cells. *APC* Antigen-presenting cell, *TCR* T cell receptor, *MHC* major histocompatibility complex

b-L'allo-reconnaissance indirecte

Progressivement, les cellules dendritiques du donneur vont disparaître et seront remplacées par les cellules dendritiques du receveur. Celles-ci capteront, au niveau du greffon, les protéines du donneur et en particulier les molécules HLA synthétisées par le greffon, pour les présenter aux lymphocytes T du receveur. C'est la présentation indirecte (Figure B).

La présentation indirecte remplace progressivement la présentation directe. Elle peut être responsable des rejets aigus mais semble surtout impliquée dans les mécanismes immunologiques de rejet chronique.

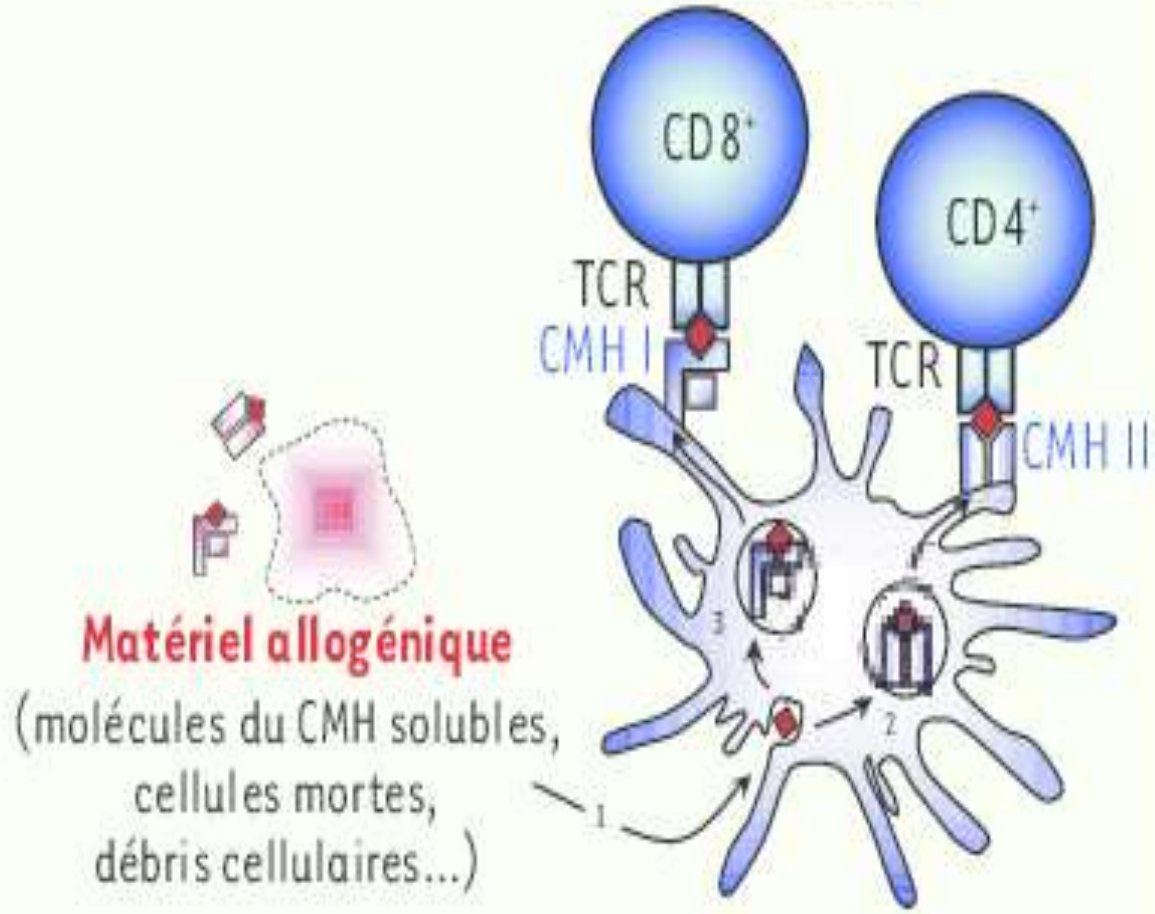
A Voie d'alloreconnaissance directe



DC allogénique

Donneur

B Voie d'alloreconnaissance indirecte



Matériel allogénique

(molécules du CMH solubles, cellules mortes, débris cellulaires...)

DC syngénique

receveur

5-Mécanismes immunitaire de rejet d'allogreffe

La transplantation d'organe et la greffe de cellules sont soumises à deux types de réactions de rejet :

******soit le receveur développe des réactions immunitaires visant à éliminer l'organe greffé considéré comme du non-soi, réactions les plus fréquentes dans les transplantations d'organes solides ;

******soit les cellules greffées vont agresser les cellules et tissus du receveur, c'est la maladie du greffon contre l'hôte (graft versus host disease, (GVHD)).

Trois types de rejets d'allogreffes sont décrits, classés par leurs mécanismes et par leur chronologie d'apparition posttransplantation (Figure):

5-1-Le rejet hyperaigu

survient quelques minutes après la transplantation et il est caractérisé par une thrombose des vaisseaux du greffon et une nécrose ischémique du greffon.

Le rejet hyperaigu est dû à des anticorps circulants qui sont spécifiques des antigènes des cellules endothéliales du greffon et qui sont présents avant la transplantation. Ces anticorps préformés peuvent être des anticorps naturels IgM spécifiques des antigènes de groupes sanguins ,ou ils peuvent être des anticorps spécifiques de molécules d'un CMH .Ces anticorps se lient aux antigènes sur l'endothélium vasculaire du greffon, activent les systèmes du complément et de la coagulation, et provoquent des lésions de l'endothélium et la formation d'un caillot.

5-2-Le rejet aigu

survient quelques jours à quelques semaines après la transplantation et constitue la principale cause d'échec précoce de la greffe. Le rejet aigu est dû principalement aux lymphocytes T, qui réagissent contre les alloantigènes présents dans le greffon. Ces lymphocytes T peuvent être des CTL qui détruisent directement les cellules du greffon, ou bien les lymphocytes T peuvent réagir contre les cellules des vaisseaux du greffon, provoquant des lésions vasculaires.

Les anticorps contribuent également au rejet aigu, en particulier pour ce qui concerne la composante vasculaire de cette réaction, les dommages causés aux vaisseaux du greffon étant causés surtout par l'activation du complément par la voie classique.

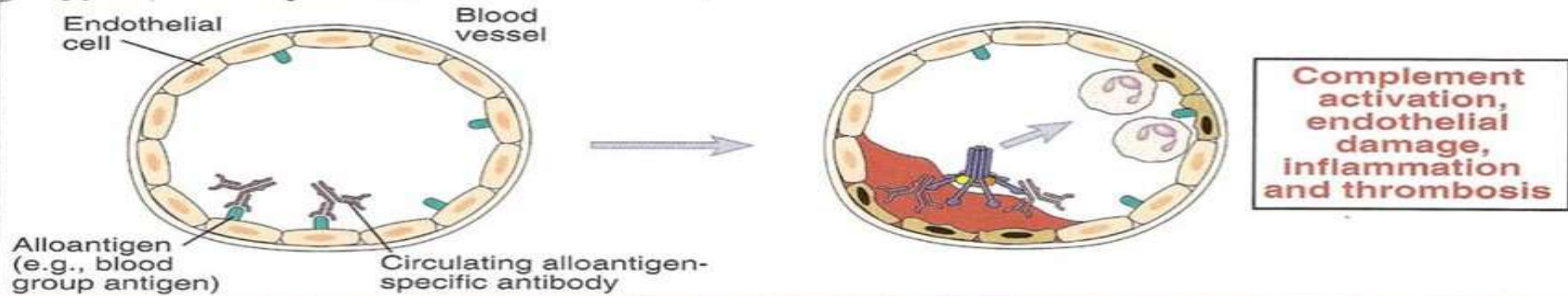
5-3-Le rejet chronique

Se traduit par une altération progressive du greffon, qui se déroule sur plusieurs mois ou plusieurs années, conduisant à une perte progressive des fonctions du greffon.

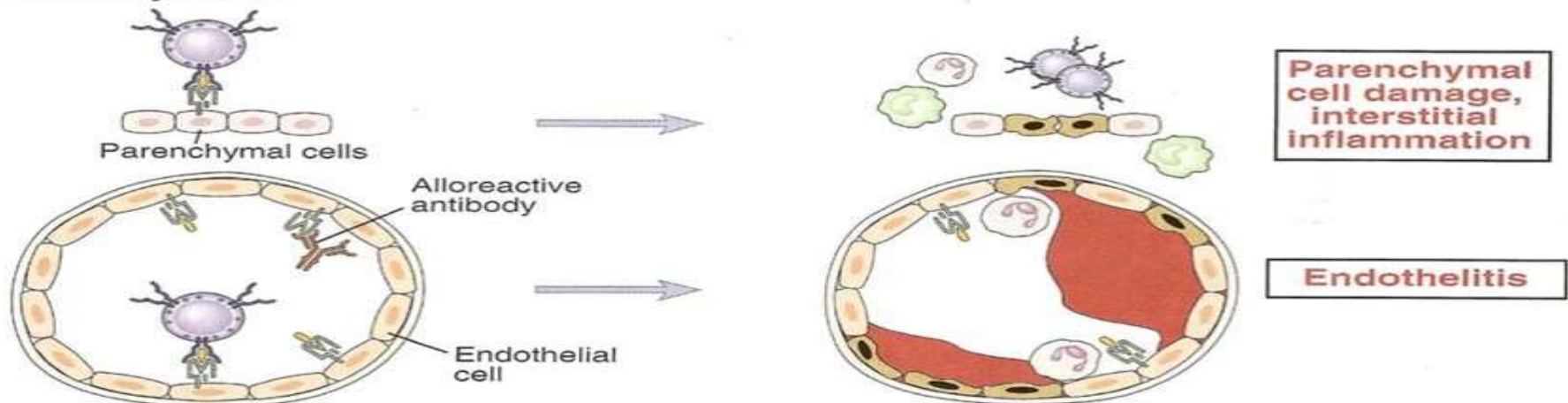
Le rejet chronique peut se manifester par une fibrose du greffon, ou une obstruction progressive des vaisseaux du greffon .

Les lymphocytes T semblent être responsables de lésions en réagissant contre les alloantigènes du greffon et en sécrétant des cytokines, qui stimulent la prolifération et les activités des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires du greffon.

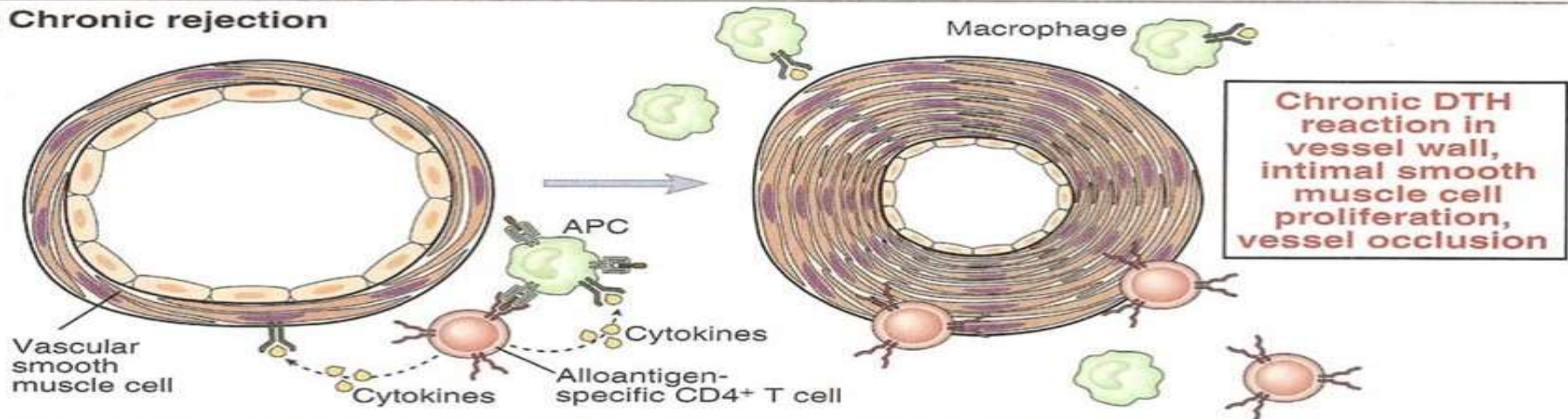
A Hyperacute rejection



B Acute rejection



C Chronic rejection



6-Prévention et traitement du rejet de greffe

Le fondement de la prévention et du traitement du rejet des greffes d'organe est **l'immunosuppression**, dont l'objectif principal est d'inhiber l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes T.

6-1- Inhibition de l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes T par les immunosuppresseurs

Le premier signal d'activation dépend de l'interaction des molécules de classe II (CMH-II) de la cellule présentatrice d'antigène avec le récepteur T (Tcr) du lymphocyte T CD4 positif.

Ce premier signal induit une pré-activation du lymphocyte T *via* un flux calcique et l'activation de la phosphatase, la calcineurine. Ce premier signal est partiellement inhibé par la ciclosporine A et le tacrolimus (Figure).

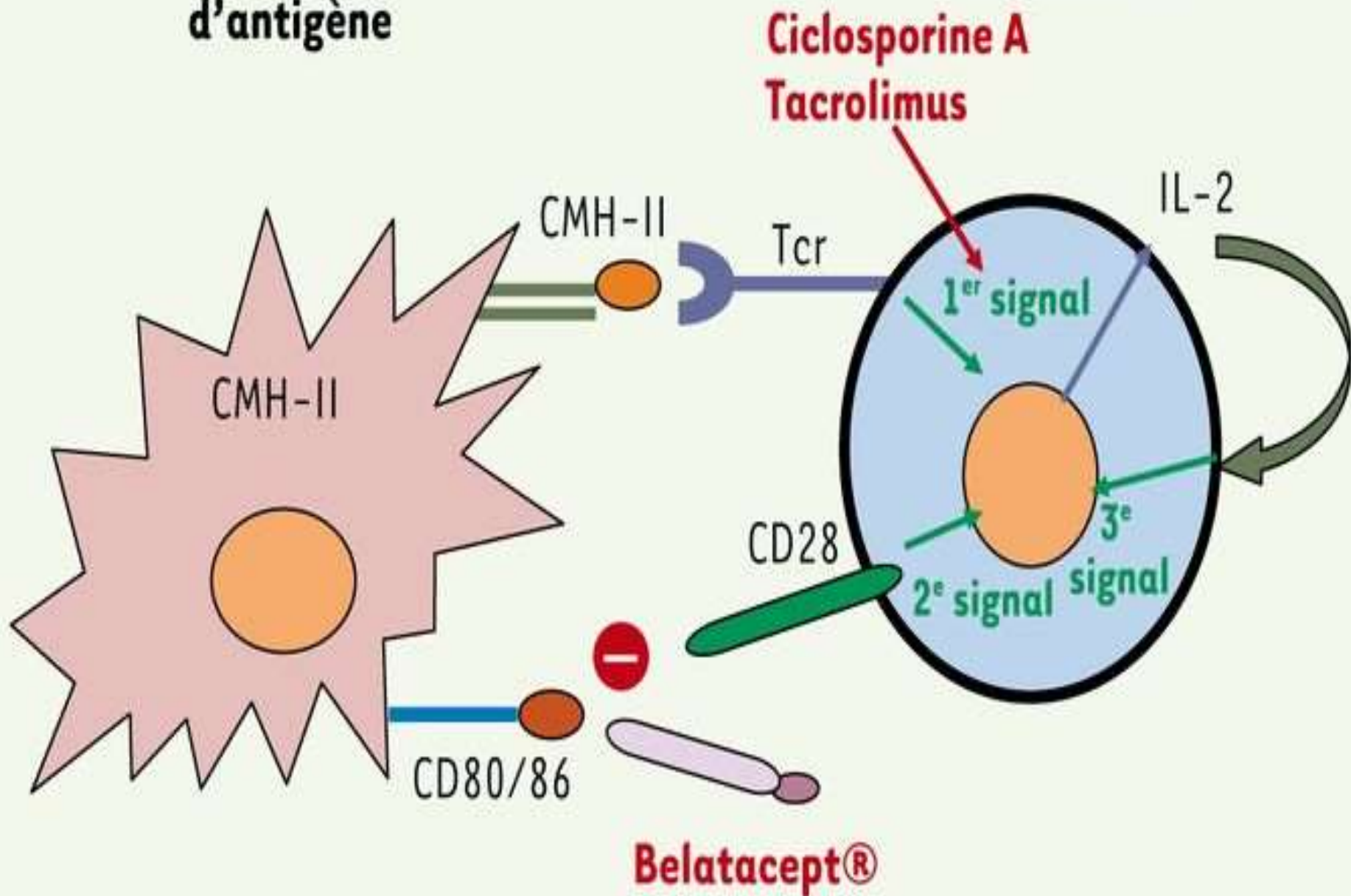
Le second signal ou signal de co-activation est nécessaire pour l'activation du lymphocyte T et dépend de l'interaction de CD80/86 avec la molécule CD28.

Cette interaction peut être inhibée par la molécule recombinante (Belatacept[®]) (Figure).

Lors d'une activation complète (1^{er} et 2^e signaux), le lymphocyte T synthétise de nombreuses cytokines dont l'IL-2 qui a une action autocrine (3^e signal) et permet l'expansion clonale des lymphocytes T.

Cellule présentatrice d'antigène

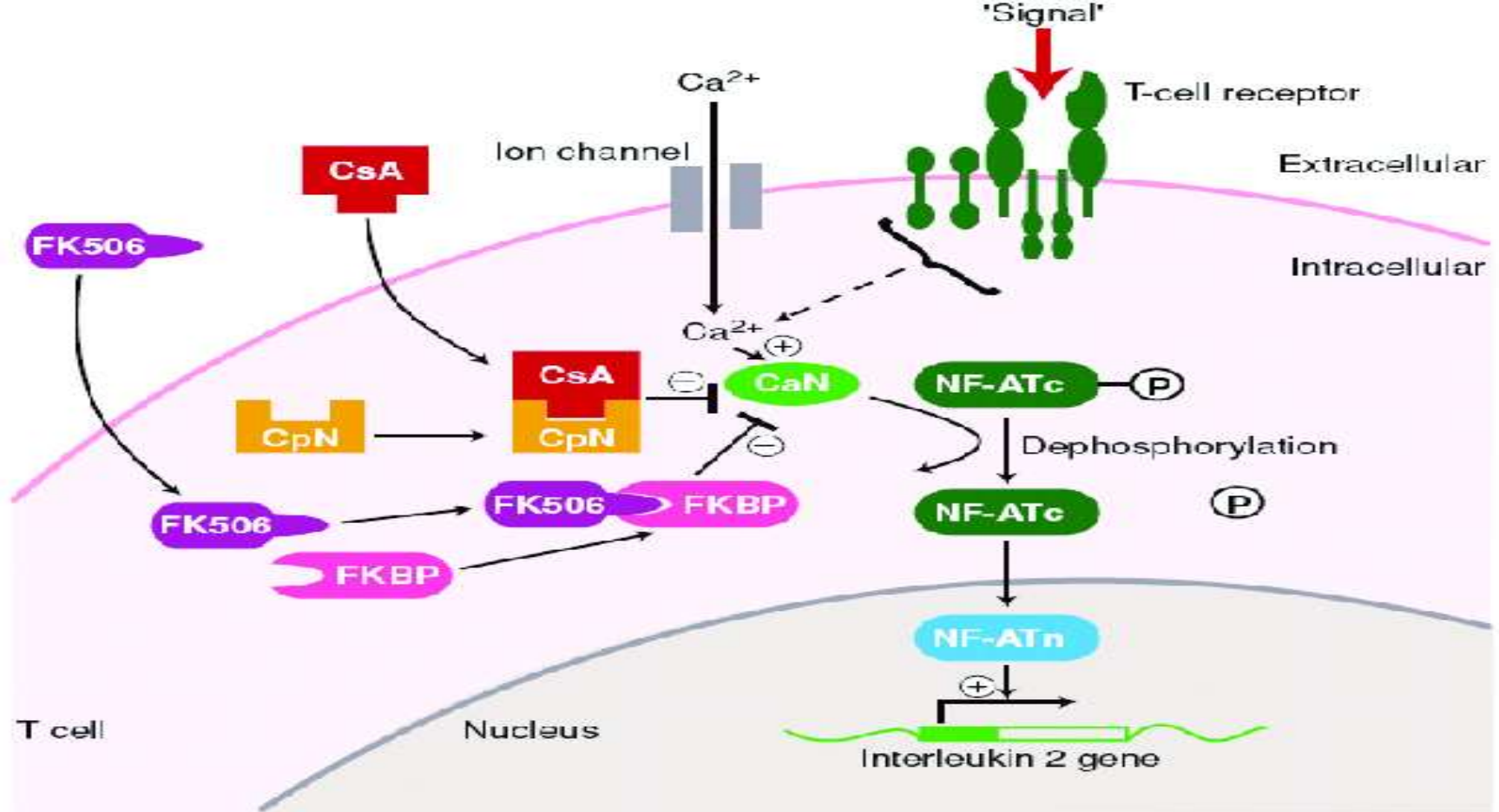
Lymphocyte T



6-2-Mécanisme d'action des immunosuppresseurs

Le **principal** médicament **immunosuppresseur** utilisé en transplantation clinique est la **ciclosporine**, qui agit en bloquant la phosphatase (calcineurine) des lymphocytes T nécessaire à l'activation du facteur de transcription NFAT (nuclear factor of activated T cells), inhibant ainsi la transcription des gènes codant les cytokines dans les lymphocytes T (Figure).

Les médicaments inhibant la sécrétion d'IL-2 sont la ciclosporine et le tacrolimus, tous deux pénétrant dans le cytoplasme des lymphocytes de type CD4⁺ où ils inhibent la transduction du signal conduisant à la synthèse d'IL-2.



Mécanisme d'action des anticalcineurines tiré de Stepkoswki (.CsA : ciclosporine ; FK506 : tacrolimus ; CpN : cyclophilline ; FKBP : FK506 Binding Protein ; CaN : calcineurine ; NF-AT (Nuclear Factor of Activated T cells). La ciclosporine se lie à la cyclophilline dans le cytoplasme. Le complexe ciclosporine-cyclophilline inhibe l'activité phosphatasique de la calcineurine. Les molécules cytosoliques de la famille des NF-AT (NF-ATc) ne sont alors pas transférées dans le noyau (NF-ATn) puisqu'elles doivent être déphosphorylées pour être transloquées. Dans le noyau des lymphocytes T, ces molécules sont des facteurs de transcription, notamment du gène codant pour l'interleukine 2.

نَسْأَلُ اللّٰهَ عِزَّ وَعِلْمًا أَن يَعْلَمَنَا
بِمَا يَنْفَعُنَا وَيَنْفَعُنَا بِمَا عَلَّمَنَا

آمِينَ يَا رَبَّ الْعَالَمِينَ