

Immunité des Greffes

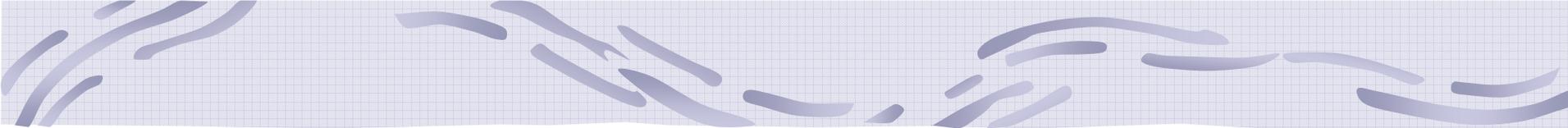
Objectifs

Savoir définir ce qu'est: une autogreffe, une greffe syngénique, une greffe allogénique, une greffe xénogénique

Connaître les caractéristiques de la réaction Allogénique in vitro et in vivo

Connaître les mécanismes effecteurs du rejet de greffe





I- Définitions

Autogreffe ou greffe autologue

Greffe provenant de l'organisme donneur lui-même et greffée sur le même organisme

↳ Traitement brûlures cutanées
Greffe de Moelle

Elle n'est jamais rejetée

Greffe syngénique ou isogreffe

Greffe pratiquée entre individus génétiquement semblables portant les mêmes Ag d'histocompatibilité (HLA)

↳ Jumeaux monozygotes

Grefe allogénique ou allogrefe

Grefe pratiquée entre 2 individus de la même espèce mais génétiquement différents

Elle fait l'objet d'un rejet immunologique

Grefe xénogénique ou xénogrefe

Grefe entre individus d'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

Greffe Orthotopique

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

Greffe Hétérotopique

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

Rejet de greffe

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

Réaction de greffon contre l'hôte : GVH

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

↳ Greffe de moelle

Greffe de fragments du tube digestif

II- Syndromes cliniques de rejet de greffe

II.1- Rejet suraigu

- ↳ Minutes-heures qui suivent la transplantation
- ↳ Susceptibilité différente des greffons :
 - Rein ++
 - Cœur – pancréas +/-
 - Foie -
- ↳ Présence chez le receveur d'Ac cytotoxiques (dirigés contre les Ag de l'endothélium vasculaire de l'organe du donneur)
- ↳ Prévention – Cross-match
 - Entre cellules du donneur et sérum receveur
 - [MLC]
- ↳ Thrombose vasculaire extensive
 - Absence d'infiltrats cellulaires

II.2- Rejet aigu

↳ Fin de la 1^{ère} semaine, et dans les 3-6 mois après la transplantation et à n'importe quel moment après l'arrêt du traitement I.S.

↳ Médié par une réponse immune de type cellulaire
Absence d'Ac cytotoxique chez le receveur

↳ Prévention : traitement immunosuppresseur (I-S)

↳ Infiltrats cellulaires
Absence de thrombose vasculaire

II.3- Rejet chronique

↳ Au delà du 3-6^{ème} mois, parfois un an après la transplantation et à la suite de l'échec d'une thérapie I.S. à dose croissante

↳ Mécanisme : Ac ou Cellules ??

↳ Evolution : Rejet

↳ Fibrose interstitielle chronique (rein)

Infiltrats cellulaires : faible à modéré

Dépôts hyalins au niveau des vaisseaux : parfois

III- Mécanismes immunologiques du rejet de greffe

III.1- Mémoire immunologique

↳ 1^{ère} allogreffe

Rejet en 10 jours ≈

↳ 2^{ème} allogreffe provenant du même donneur

Rejet **accélééré** en 3-4 jours ≈

↳ 3^{ème} allogreffe provient d'un individu non apparenté au 1^{er} donneur

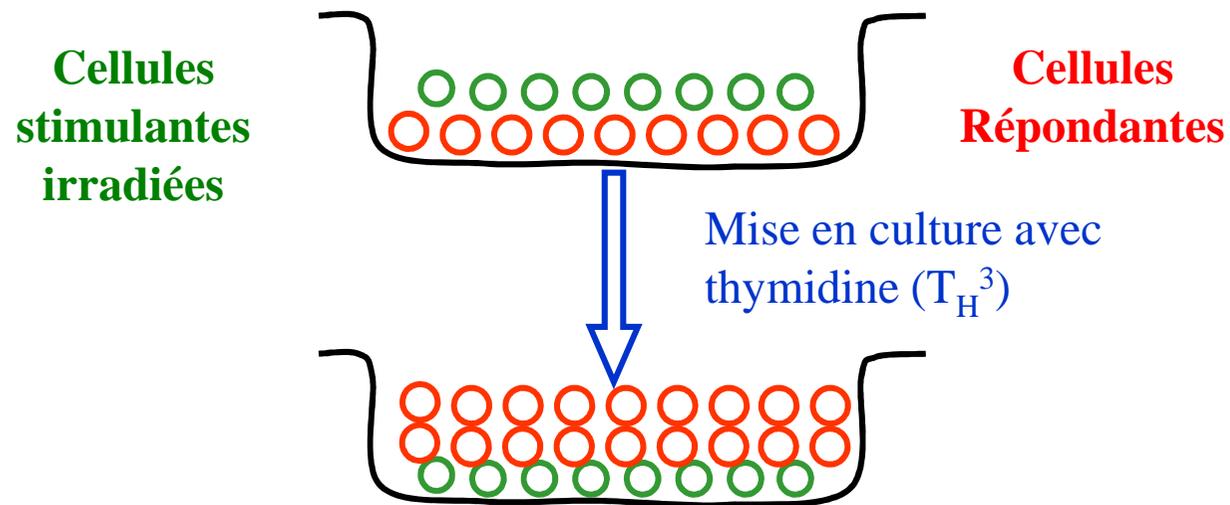
Rejet en 10 jours ≈

⇒ **Existence d'une mémoire immunologique**

III.2- Bases cellulaires du rejet de greffe : réaction allogénique

□ Modèles in vitro

- La réaction lymphocytaire mixte (RLM)



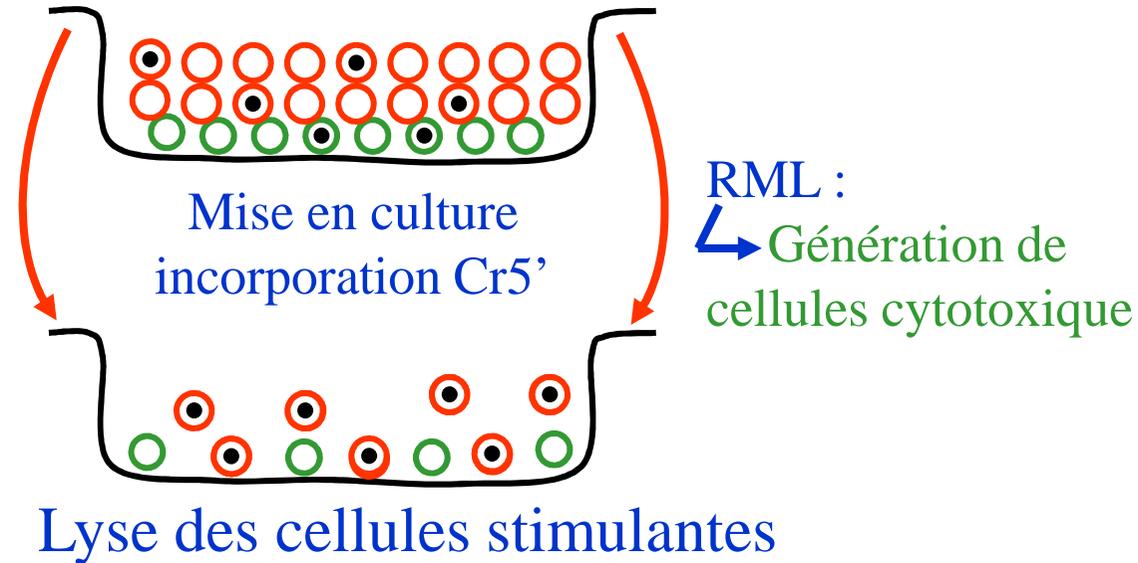
5^{ème} jour : Prolifération des Cellules répondantes



La prolifération allogénique :

- ↳ Phénomène clonal
- ↳ Disparité des molécules HLA II
entre Cellules stimulantes et répondantes
- ↳ Lymphocytes T_{CD4}^{+}
- ↳ Primaire ou secondaire

- La Cytotoxicité à médiation lymphocytaire (CML)



La cytotoxicité à médiation lymphocytaire

↳ Phénomène clonal

↳ Disparité des molécules HLA.I

entre Cellules stimulantes et cellules répondantes

↳ Lymphocytes T_{CD8}^{+}

Différence HLA entre Cellules stimulantes et C. répondantes		Induction		
Classe I	Classe II	Prolifération	Ly T secret IL-2	Ly T cytotoxiques
Disparité	Disparité	+++	++++ TCD ₄ ⁺ Cl.II.spécif.	++++ TCD ₈ ⁺ Cl.I.spécif.
Disparité	Identité	+	+ / - TCD ₈ ⁺ Cl.I.spécif.	+ TCD ₈ ⁺ Cl.I.spécif.
Identité	Disparité	++++	++++ TCD ₄ ⁺ Cl.II.spécif.	+ / - TCD ₄ ⁺ Cl.II.spécif.

Type de réactions induites en RML par des disparités de classe I et/ou de classe II entre cellules stimulantes et répondantes

III- Mécanismes immunologiques du rejet de greffe

□ Réponse Allogénique in vivo

• Cellules Présentatrices d'Allo-antigènes

Les cellules dendritiques

Les monocytes / macrophages

Les cellules endothéliales

↳ Expriment les Ag HLA.II
 HLA.I

• Le lymphocyte T_{CD4}^{+}

→ reconnaît Ag HLA.II présentés par les
cellules APC du greffon

→ subit une activation, prolifération et
différenciation

↳ Clones T_{CD4}^{+} anti-HLA.II

- Le lymphocyte T_{CD8}^{+}
 - reconnaît Ag **HLA.I** portés par les cellules APC et les cellules cibles du greffon
 - son activation est sous la dépendance des T_{CD4}^{+} anti-HLA.II

↳ Clones T_{CD8}^{+} anti-HLA.I

□ Le lymphocyte B

- Le lymphocyte B reconnaît Ag **HLA.I + HLA.II** présentés par les cellules APC du greffon
- sa prolifération et sa différenciation est sous la dépendance du T_{CD4}^{+} anti-HLA.II

↳ Plasmocytes producteurs d'Ac anti-HLA.I
d'Ac anti-HLA.II

Bases moléculaires de la reconnaissance des Ag HLA

Homologie de structure entre la molécule **HLA étranger** et la molécule **HLA soi**

La molécule **HLA étranger** est assimilée à la molécule **HLA soi** qui présenterait un **peptide étranger**

HLA étranger =
HLA soi + P1
HLA soi + P2
HLA soi + P3

↳ T alloréactifs anti-P1, P2, P3

III.3- Mécanismes effecteurs du rejet de greffe

- Les anticorps cytotoxiques

Anti-HLA.I } des cellules cibles
Anti-HLA.II } du greffon

↳ Cytotoxicité C- dépendante

↳ Cytotoxicité Ac- dépendante (ADCC)

↳ Formation de CI et Phénomènes inflammatoires

- Mécanisme d'hypersensibilité retardée

Anti-HLA.II / CD_4^+ alloréactifs

↳ Sécrétion de cytokines

Recrutement et activation de MQ

□ Cytotoxicité à médiation cellulaire

Anti-HLA.I / CD_8^+ alloréactifs

↳ Cytotoxicité directe vis à vis des cellules de l'endothélium et du parenchyme du greffon.

IV- Prévention du rejet

IV.1- Respect de la compatibilité HLA

Typage HLA donneur-receveur

Réaction microlymphocytotoxicité

Techniques de Biologie Moléculaire

Recherche d'anticorps cytotoxiques chez le receveur

Cross-Match

IV.2- Traitements immunosuppresseurs

Azathioprine

Inhibe la division cellulaire

Bloque la reconnaissance de l'Ag/T



IV.2- Traitement immunosuppresseurs (suite)

Corticoïdes

Action I.S. sur mono-Macro et lymphocytes T

IL-1, IL-6, IL-2, IFN γ , TNF : $\searrow\searrow$

\searrow Migration leucocytes aux sites
inflammation

Cyclosporine

Action sélective T

\searrow IL-2 +++, IL-4, IL-3, IFN γ .

IV.2- Traitement immunosuppresseurs (suite)

Globulines anti-lymphocytaire

Action lymphopénisante par opsonisation
des λ

**Acm contre des structures de membranes
impliquées dans la reconnaissance de l'Ag**

anti-CD₃

anti-LFA-1

anti-IL-2 R

IV.3- Effet Transfusionnel

Protocoles transfusionnels pré-transplantation

↳ Rôle bénéfique

↳ Risque infectieux : une seule transfusion prétransplantation

↳ Mécanisme mal connu:

- Les T suppresseurs anti-idiotypes bloqueraient le TCR des T alloréactifs .
- Anticorps bloquants ou facilitateurs