

Immunologie de la Transplantation

P^r H. BOUAB

Maitre de conférences « B » en Immunologie
HMRU Constantine
harounbouab@hotmail.fr

I. INTRODUCTION :

La transplantation représente le traitement de choix de nombreuses pathologies liées à des déficiences ou dysfonctionnements de fonctions vitales ; Ce traitement est confronté à un obstacle majeur : le phénomène de rejet.

Le rejet dépend essentiellement de la réaction immunologique du receveur contre l'organe transplanté. Il existe plusieurs formes de rejet qui se caractérisent par :

- Le moment de leur survenue.
- Les mécanismes immunologiques mis en jeux.
- Les types de lésions causées au niveau du greffon.

II. DEFINITIONS :

Transplantation : Prélèvement d'un organe (transplant, greffon) sur un donneur et implantation chez un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire (rein, foie, poumon, cœur).

Grefe : Transposition de tissus ou de cellules chez un receveur sans anastomose vasculaire (peau, cornée, Cellule souche hématopoïétique).

Transplantation orthotopique : l'organe est transplanté dans sa position anatomique naturelle (ex : transplantation cardiaque),

Transplantation hétérotopique : l'organe est transplanté ailleurs que dans la position anatomique qu'il occupait chez le donneur.

Selon la relation génétique liant le donneur et le receveur on distingue :

- **L'autogrefe** : le donneur et le receveur sont le même individu
- **L'isogrefe** ou **grefe syngénique** : le donneur et le receveur sont génétiquement identiques (jumeaux monozygotes).
- **L'allogrefe** : le donneur et le receveur sont de la même espèce mais génétiquement différents.
- **La xénogrefe** : le donneur et le receveur sont d'espèces différentes.

Cette relation génétique est très importante dans la transplantation d'organes :

* Une compatibilité génétique entre le donneur et le receveur s'accompagne d'une probabilité de rejet faible ou nulle (cas de la greffe syngénique).

* Au contraire, une incompatibilité importante s'accompagne d'une probabilité de rejet élevée (cas de la xénogrefe).

* Dans le cas de l'allogrefe, la probabilité de rejet augmente selon le nombre d'incompatibilités entre le donneur et le receveur.

- L'autogrefe et la greffe syngénique sont acceptées.
- L'allogrefe est rejetée en l'absence d'une immunosuppression.
- La xénogrefe est rejetée même avec une immunosuppression.

III. LES ALLO-ANTIGENES :

Le **devenir du greffon** est lié à la réponse immunitaire du receveur contre des antigènes de transplantation exprimés à la surface des cellules du greffon et différents de ceux exprimés par ceux du receveur.

Ces antigènes appelés allo-antigènes sont représentés essentiellement par les antigènes majeurs d'histocompatibilité, les antigènes mineurs d'histocompatibilité, les antigènes du système sanguin ABO.

1. Les antigènes HLA (Human Leucocyte Antigens) ou **Antigènes Majeurs d'Histocompatibilité** qui sont codés par une série de gènes étroitement liés, répartis sur différents loci sur une région chromosomique définissant le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Rappel (voir cours le CMH) :

Le complexe CMH humain (HLA) comporte deux régions principales :

- *La région HLA de classe I dont les principaux gènes sont les gènes HLA A, B et C qui codent pour les molécules de classe I.*
- *La région HLA de classe II dont les principaux gènes sont les gènes HLA DR, DQ et DP qui codent pour les molécules de classe II.*

Les antigènes HLA situés sur un même chromosome sont transmis -sauf rares recombinaisons- en bloc des parents aux enfants. Chaque individu hérite de deux haplotypes parentaux dont l'expression est codominante.

Les molécules HLA de classe I sont exprimées sur la plupart des cellules nucléées de l'organisme alors que l'expression des molécules HLA de classe II est restreinte aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et les lymphocytes T activés.

Les produits du CMH désignés sous le terme de molécules HLA de classe I et de molécules HLA de classe II quand on parle de leur rôle biologique de présentation de peptides antigéniques, et sont appelés antigènes HLA dans le contexte d'une transplantation ou d'une greffe.

Une des caractéristiques majeures des gènes du CMH est leur polymorphisme extrême, ce qui est traduit par la difficulté à appairer deux individus HLA identiques en dehors de la fratrie, à l'origine de déclenchement d'une réponse allogénique proliférative et cytotoxique menant au rejet de greffe.

La compatibilité HLA influence la survie des allogreffes : Plus le nombre d'incompatibilités HLA est grand, moins la demi-vie du greffon est longue.

2. Les antigènes mineurs d'histocompatibilité :

Dits mineurs car induisent un rejet moins rapide et moins violent qu'en cas d'incompatibilité pour le CMH. Définis comme des systèmes alléliques présentés sous forme de peptides en association avec les molécules HLA de classe I du donneur ou du receveur ; capables d'activer uniquement des lymphocytes T (rejet cellulaire).

Leur existence rend nécessaire l'immunosuppression même chez les receveurs ayant bénéficié d'un greffon HLA identique.

3. Les antigènes du système érythrocytaire ABO :

Les déterminants antigéniques du système ABO sont des oligosaccharides présents à la surface de différents types cellulaires et particulièrement, les érythrocytes et les cellules endothéliales vasculaires, interface importante entre le greffon et l'hôte.

Ils sont responsables du déclenchement d'une forte réponse humorale du fait de l'existence d'anticorps anti-A et/ou anti-B préformés.

Ce système d'antigènes, découvert en 1900 par Karl Landsteiner, n'entre pas dans la définition des antigènes mineurs, car incapable d'activer les lymphocytes T.

La compatibilité ou identité ABO doit être impérativement respectée pour toute transplantation d'organe.

⇒ La réponse immune, de type cellulaire et/ou humorale, dirigée contre tous ces antigènes concourent au rejet du greffon.

⇒ L'expression clinique du rejet d'allogreffe est liée à la nature de l'organe greffé, l'intensité et le délai d'apparition.

⇒ Le rejet peut être réversible ou irréversible.

Nous prendrons pour modèle d'étude la transplantation rénale allogénique.

IV. LES ETAPES DE LA REPONSE ALLOGENIQUE :

A) INITIATION DE LA REPONSE IMMUNITAIRE :

Après implantation du greffon : Présentation des allo-antigènes qui est :

- Assurée dans un premier temps par les CD du donneur : La présentation directe.
- Relayée par les CD du receveur dans un deuxième temps : La présentation indirecte.

Présentation directe :

Migration des cellules dendritiques (CD) contenues dans l'organe transplanté vers les organes lymphoïdes secondaire du receveur (Dans le cas d'un organe vascularisé comme le rein cette migration se fait vers la rate).

Les CD du donneur activent directement les cellules du receveur.

Le signal antigénique est donné par l'ensemble CMH/Peptide allogénique.

Les CD expriment les molécules HLA de classe I et II et tous les signaux de costimulation.

Elles peuvent donc activer des clones T alloréactifs :

- TCD4+ naïfs en cas d'histo-incompatibilité HLA de classe II entre donneur et receveur.
- TCD8+ naïfs en cas d'histo-incompatibilité HLA de classe I entre donneur et receveur.

⇒ La présentation directe des allo-antigènes est à l'origine :

- de la première vague de stimulation allogénique.
- de la génération de cellules cytotoxiques spécifiques de l'allogreffe.
- des réponses d'hypersensibilité retardée.

Elle est principalement impliquée dans **le rejet aigu cellulaire précoce**

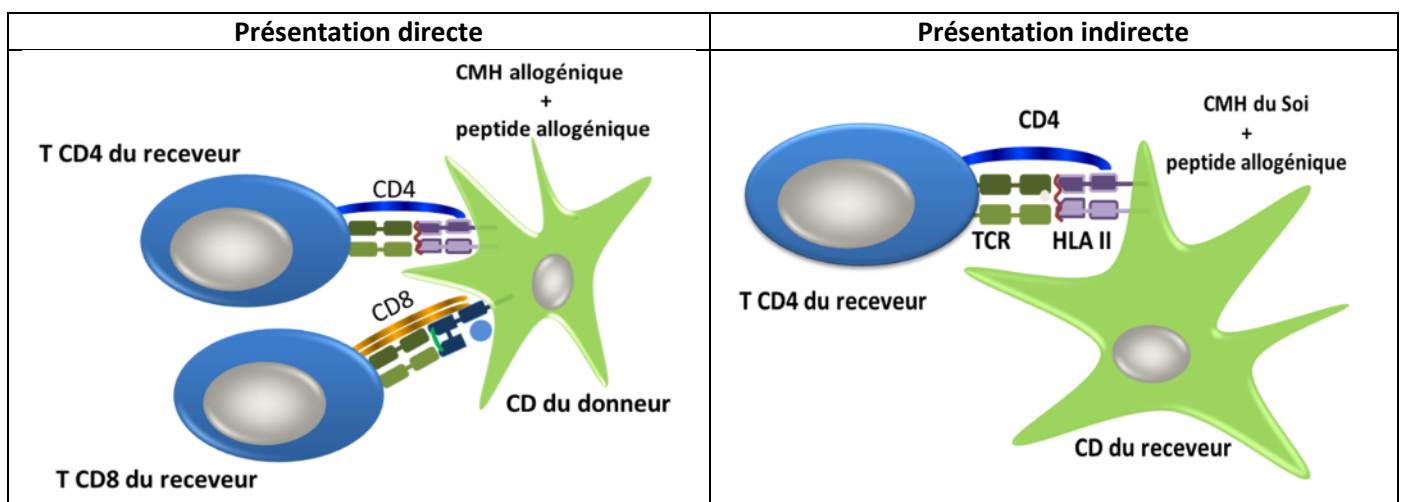
Présentation indirecte :

Les CD du receveur présentent des peptides et des épitopes issus des molécules HLA libérées par les cellules du greffon aux lymphocytes CD4+, lymphocytes CD8+, et lymphocytes B du receveur.

⇒ La présentation indirecte des allo-antigènes est à l'origine :

- d'une réponse moins intense que celle induite après reconnaissance directe mais qui durera aussi longtemps que le greffon est en place.
- de la génération d'allo-anticorps anti HLA.

Elle est principalement impliquée dans **le rejet chronique (tardif)**.



B) ACTIVATION ET PROLIFERATION DES LYMPHOCYTES TCD4 ALLOREACTIFS :

L'activation-prolifération des T CD4 allo-réactifs est capitale pour aboutir au rejet. Cette étape nécessite l'association de 4 signaux.

Premier signal : Signal d'activation du récepteur T : Calcium et calcineurine dépendant :

La reconnaissance par le TCR de l'association CMH-Allopeptide aboutit à l'activation de systèmes enzymatiques intracellulaires. Ce signal est transduit par les protéines du complexe CD3 associé au TCR.

La phospholipase C activée entraîne une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire et conduit à l'activation par la calmoduline d'une phosphatase intracellulaire appelée calcineurine qui assure la déphosphorylation d'un facteur de transcription cytoplasmique, le NF-AT (Nuclear Factor for Activation of T Cells) et facilite sa translocation dans le noyau.

Dans le noyau le facteur NF-AT se fixe sur les promoteurs des gènes des cytokines dont l'IL-2 et le gène de la chaîne α du récepteur à l'IL-2 (CD25).

Ce premier signal permet le passage de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire.

Deuxième signal : Signal d'activation ou signal de costimulation :CD28 et MAP kinase dépendant :

Ce signal de costimulation met en jeu principalement :

- la molécule B7 (CD80, 86) exprimée à la surface des CPA et son ligand lymphocytaire CD28,
- le CD40 ligand (CD40L, CD154), exprimé sur les lymphocytes T activés et son ligand la molécule CD40 exprimée de façon constitutive à la surface des CPA.

La résultante de ce 2^{ème} signal est la fixation des facteurs de transcription AP-1 et NF-κB sur les promoteurs des gènes des cytokines.

L'action conjointe des signaux 1 et 2 aboutit à la synthèse de l'IL-2 et de la chaîne α du récepteur à l'IL-2 (CD25).
En absence du signal de costimulation les lymphocytes T deviennent anergiques.

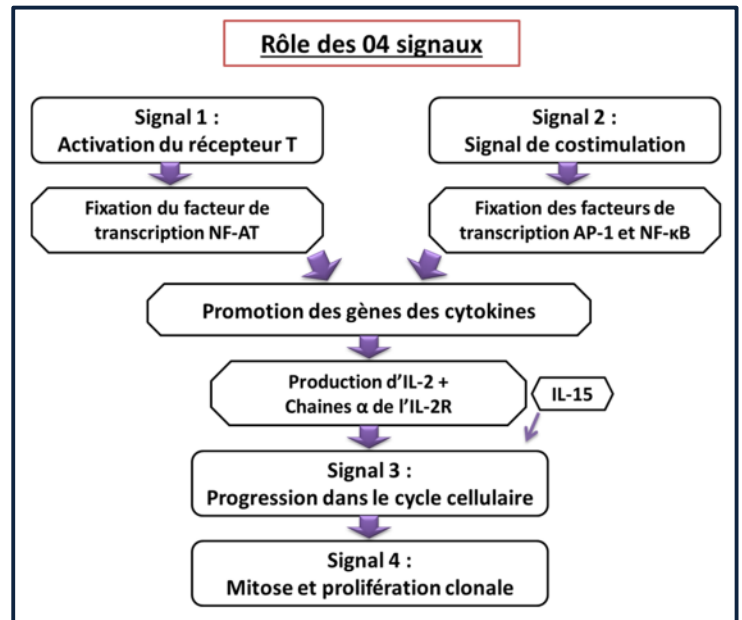
Troisième signal : Signal de progression dans le cycle cellulaire : Protéine kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) dépendant :

Ce signal est induit par la fixation paracrine et autocrine de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité formé par les chaînes α, β et γ. La chaîne α sert à la fixation de la cytokine et les chaînes β et γ à la transduction du signal.

Sous l'effet de la protéine mTOR et en réponse aux interleukines de la famille de l'IL-2 (IL-4, IL-7, IL-15), les cellules passent de la phase G1 du cycle cellulaire à la phase S et vont pouvoir proliférer.

Quatrième signal : Signal de mitose et de prolifération clonale :

Nécessite la synthèse de novo de bases puriques et pyrimidiques médiée par des cyclines dépendantes des kinases (CDK).



L'activation-prolifération des lymphocytes CD4+ est nécessaire à la prolifération-différentiation de clones de lymphocytes CD8+ et à l'apparition des anticorps anti HLA par le biais de cytokines (IL-2 et autres). IL-2 est la cytokine clé de la réaction de rejet et représente de ce fait la cible de plusieurs drogues immunosuppressives.

C) MIGRATION DES CELLULES EFFECTRICES ET INFILTRATION DU GREFFON :

La cellule endothéliale du greffon permet le recrutement sélectif des lymphocytes effecteurs du receveur via l'expression de molécules d'adhésion et la sécrétion de chimiokines (voir cours, les molécules d'adhésion).

D) AGRESSION DU GREFFON :

Le rejet peut être médié par des mécanismes spécifiques (réponse immunitaire cellulaire et humorale) et par des mécanismes responsables de lésions inflammatoires. En fonction du type de rejet les effecteurs agissent chacun de façon autonome ou en association.

1- Rôle des effecteurs cellulaires :

Sont mis en jeu dans **le rejet aigu précoce** :

- Survient quelques jours à quelques semaines après la greffe.
- Est accessible au traitement préventif et curatif par les immunosuppresseurs.
- Représente un facteur de risque majeur de la survenue du rejet chronique.
- Touche en général le parenchyme (tubules et interstitium).

L'infiltration cellulaire d'un greffon en rejet aigu est constituée de cellules mononuclées au niveau des tubes et de l'interstitium avec en majorité de lymphocytes T surtout CD8+ cytotoxiques ; des cellules NK et des macrophages.

Ces cellules participent par différents mécanismes à la destruction des cellules parenchymateuses du greffon.

Les cellules T cytotoxiques (CTL) :

Exercent leur action cytotoxique après la reconnaissance de peptides allogéniques issus de molécules HLA classe I (CTL CD8+) et de classe II (CTL CD4+) exprimées à la surface des cellules cibles.

- Les CTL CD8+ exercent leur activité par la libération d'enzymes stockées au sein de granules intracytoplasmiques (perforine et granzyme B). Ce mécanisme concerne également les cellules NK, qui ne nécessitent pas la reconnaissance au préalable des peptides allogéniques.

- Les CTL CD4+ exercent leur activité par un mécanisme d'apoptose par exemple après liaison du ligand Fas sur les lymphocytes T activés avec la molécule Fas présente sur la cible.

Les macrophages :

Les lymphocytes T activés produisent entre autres de L'IL-2 et de L'IFN γ .

L'IFN γ est un puissant activateur des macrophages, Il augmente l'expression des molécules HLA de classe II ; l'activité des lymphocytes cytotoxiques et des cellules NK.

Les macrophages agissent par deux mécanismes :

- Un effet cytotoxique de type ADCC, en synergie avec des Ac anti-HLA de classe IgG ;
- Un effet apoptotique impliquant le TNF α membranaire des macrophages et le TNF-R des cellules cibles.

2- Rôle des anticorps :

* Rejet hyper-aigu vasculaire :

Le rejet hyper-aigu survient dans les premières minutes ou premières heures qui suivent la transplantation, Il est lié à l'existence chez le receveur avant la greffe d'anticorps cytotoxiques de classe IgG spécifiques des Ag HLA de classe I portés par le greffon.

Les anticorps de groupes sanguins ABO peuvent également être à l'origine d'un rejet hyper-aigu.

Ce type de rejet est résistant à tous les traitements immunosuppresseurs. **La seule mesure thérapeutique est la prévention par l'appariement des groupes ABO et la pratique systématique du cross match pré-transplantation.**

* Rejet aigu vasculaire :

Il est consécutif à l'attaque de l'endothélium vasculaire par des anticorps anti-HLA formés après la greffe Il en résulte une thrombose des artéioles rénales.

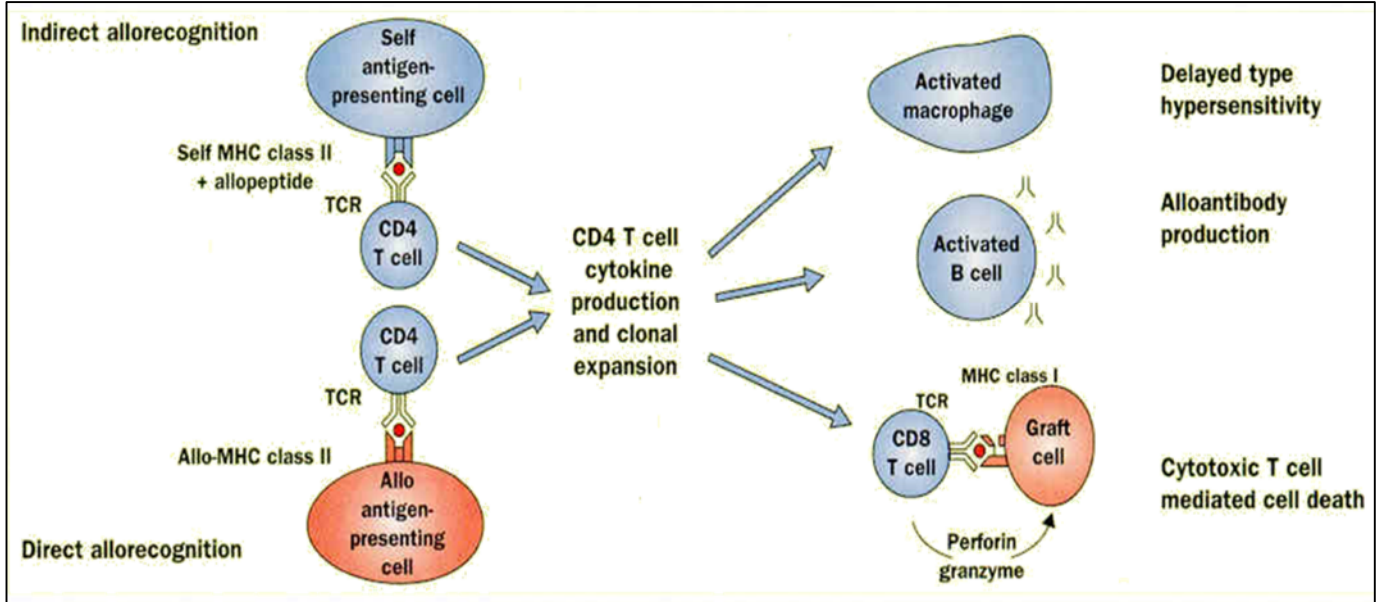
* Le rejet chronique ou tardif :

Est la première cause de perte du greffon à long terme.

Survient des mois ou années après la transplantation.

Pas de traitement immunosuppresseur efficace.

Influencé par le nombre de rejet aigu.



Rôle central des lymphocytes T CD4⁺

Type de rejet	Délai d'apparition	Mécanisme	Traitement
Hyper-aigu	Quelques minutes à quelques heures	- Fixation d'Ac anti-HLA préformés chez le receveur à la surface de l'endothélium vasculaire du greffon. - Activation du complément. - Mécanisme d'ADCC.	Détransplantation, Prévention par la pratique systématique du cross-match pré-transplantation.
Aigu	Quelques semaines à 03 mois	- Infiltration du parenchyme du greffon par les Ly T, NK et Macrophage du receveur. - Nécrose.	Urgence médicale Corticoïdes. Globulines anti lymphocytaires. Anti-CD3.
Chronique	> 03 mois	Rejet cellulaire et humoral Atteinte mixte -Parenchymateuse et -sténose vasculaire	Traitement immunosuppresseur.

Les différents types de rejet observés en transplantation d'organe.

V. PREVENTION DU REJET :

Cette prévention passe par :

- Une bonne histocompatibilité entre le donneur et le receveur et la réalisation de certains examens en pré et post transplantation sont nécessaire pour une meilleure prévention et maîtrise du rejet.
- Un traitement immunosuppresseur chez le receveur quel que soit son degré de compatibilité avec le donneur.

A- Compatibilité HLA : Une nécessité !

Deux sources de greffon : Le donneur en état de mort encéphalique et le donneur vivant.

Les résultats de survie à long terme du greffon sont d'autant meilleurs qu'il existe un bon appariement pour les antigènes HLA A, B et DR. Le risque de rejet est très fortement réduit grâce à une meilleure compatibilité HLA entre donneur et receveur.

B- Suivi immunologique :

Le polymorphisme et l'immunogénécité des antigènes HLA sont à l'origine de phénomènes d'allo-immunisation anti-HLA de classe I et II.

La recherche des anticorps anti-HLA de classes I est justifiée par leur implication dans le rejet. La détection et l'identification de la spécificité de ces Ac sont réalisées chez le receveur durant la période pré-greffe et post-greffe.

L'épreuve de compatibilité croisée ou cross-match destinée à détecter les anticorps anti-HLA de classe I et de classe II spécifiques du donneur est obligatoire avant toute transplantation rénale. L'interprétation de sa positivité est fonction de la spécificité des anticorps détectés.

C- Immunosuppression

Le développement de médicaments immunosuppresseurs ont permis d'améliorer les résultats des greffes d'organes. Ils ont pour but de prévenir et de diminuer l'incidence du rejet aigu. La majorité des drogues utilisées actuellement agissent en inhibant une ou plusieurs étapes des signaux d'activation et prolifération des lymphocytes TCD4+.

1- inhibiteurs du premier signal : Ils sont représentés par les **Anti-calcineurines :**

- **Ciclosporine** : Sandimmun/Néoral®.
- **Tacrolimus/FK506** : Prograf®.

2- inhibiteurs du deuxième signal :

- **Corticostéroïdes : prednisone, prednisolne, méthylprednisolone.**
Possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Inhibent la translocation nucléaire du NF-KB.

3- inhibiteurs du troisième signal d'activation : Ils bloquent le signal de progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S.

- **Rapamicine : Sirolimus®.**
- **Anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-2 (anti IL-2-R) :**
Chimérique : **Basiliximab, Simulect® ;**
Humanisé : **Daclizumab, Zénapax®.**

4- inhibiteurs du quatrième signal : Les antiprolifératifs ; Ils inhibent la synthèse de l'ADN et donc la prolifération B et T.

- **Azathioprine** : Imurel®.
- **Mycophenolate Mofetil** : CellCept®.
- **Les Ac anti-Lymphocytes T** : Leur mécanisme d'action principal consiste en une déplétion du sang circulant en lymphocytes T.
Polyclonaux : Globulines anti-lymphocytaires et globulines anti-thymocytaires.
Murins : Ac anti-CD3 : c'est un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne Σ du complexe CD3. Son effet immunosuppresseur est dû à une déplétion lymphocytaire mais aussi à une modulation membranaire par internalisation du complexe CD3/TCR.

Les traitements habituels associent un inhibiteur de la calcineurine (Ciclosporine ou Tacrolimus), un antiprolifératif (Mycophenolate Mofetil ou Azathioprine) ou un inhibiteur de l'action des cytokines (Rapamicine) et des stéroïdes.

Les épisodes de rejets aigus sont traités par de fortes doses de Méthyl prédnisolone injectées par voie intraveineuse. En cas d'échec le relais est pris par des anticorps anti-lymphocytes.

----- o O o -----

The best way to make your dreams come true is to wake up.