

Les mécanismes du rejet en transplantation d'organes

Dr Khanfri.Y

➤ Plan Du cours

I : Historique :

II.. Introduction

III. Définitions :

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes :

1. Allo antigènes
2. Etapes de la RI aux allo Ag :
 - ☐ Initiation de la réponse.
 - ☐ Modes d'allo reconnaissance.
 - ☐ Activation des LT CD4+.
 - ☐ Génération des effecteurs.
 - ☐ Agression du parenchyme.

V. Types de rejet :

- ☐ Rejet hyper aigu.
- ☐ Rejet aigu.
- ☐ Rejet chronique.

VI. Rôle de la cellule endothéliale dans le rejet d'allogreffes :

VII. Conclusion :

I-Survol historique

- Des greffes sont imaginées dans les mythologies égyptiennes et gréco-romaines et dans les miracles chrétiens
- Sushruta 800 ans avant JC décrit des greffes de peau sur les nez amputés des criminels
- Au XVIe siècle, Tagliacozzi réalise avec succès des autogreffes de la peau du nez
- 1906 Jaboulay et Alexis Carrel font les premières xénogreffes de reins
- 1905 la première greffe de cornée avec succès, par le docteur Eduard Zirm
- 1952 La première transplantation rénale à partir d'un donneur vivant par l'équipe de Louis Michon à l'Hôpital Necker à Paris
- 1954 Murray réalise la première transplantation rénale réussie au monde sur des jumeaux monozygotes.
- 1957 La première transplantation de moelle par Edward Donnall Thomas.
- 1958 Découverte du système HLA (Jean Dausset)
- 1963 La première transplantation de foie par le Pr Thomas Starzl.
- 1967 La première transplantation cardiaque par le professeur Christiaan Barnard en Afrique du Sud
- 1968. La première greffe de moelle osseuse
- 1968 La première transplantation du poumon a eu lieu en Belgique.
- 1970-80 découverte des Immunosuppresseurs (cyclosporine, JF Borel)
- 2008 la première transplantation de deux bras entiers a été réalisée en Allemagne
- 2009, le 4 et 5 avril, une greffe simultanée du visage et des mains sur un homme brûlé lors d'un accident est réalisée à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil
- 2010 a lieu la première greffe totale de visage par une équipe espagnole

II-introduction

- ❖ La transplantation est devenue le TRT de choix de la défaillance organique terminale

- ❖ Malgré les progrès considérables réalisés le rejet d'organe reste un obstacle majeur en transplantation
- ❖ Actuellement le rein est l'organe le plus transplanté et le plus rejeté avec un taux de survie à un an de 90-95%
- ❖ La compréhension des mécanismes immunitaire impliqués dans le rejet a permis une meilleur PEC en pré et post-greffe.

III-Définitions

✓ Différences génétiques entre donneur et receveur

❖ Autogreffe

Le greffon appartient au receveur. Il s'agit essentiellement de tissus ou de cellules.

❖ Isogreffe

Ou greffe syngénique receveur et donneur génétiquement identique

❖ Allogreffe

Le donneur et le receveur appartiennent à la même espèce mais différent génétiquement

❖ Xélogreffe

Le donneur et le receveur sont d'espèces différentes

✓ Rejet d'allogreffe

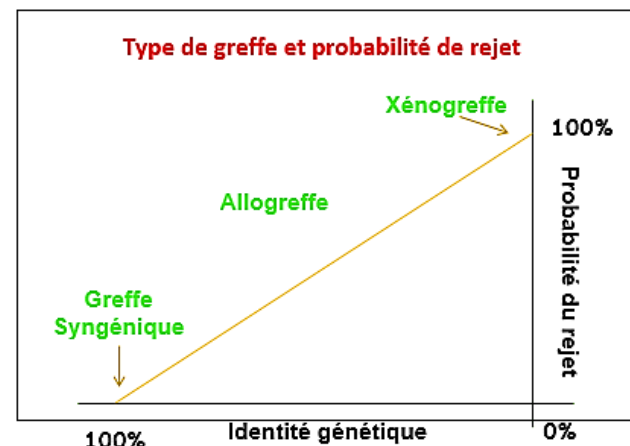
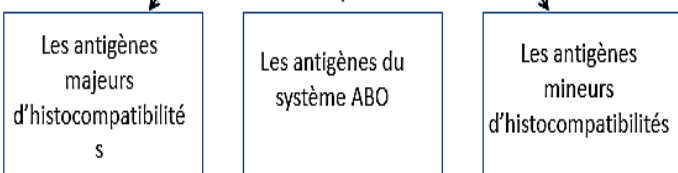
Phénomène de nature immunologique lié au développement rapide chez le receveur de réponse allogénique faisant intervenir les mécanismes de l'immunité cellulaire et humorale

La réponse allogénique diffère des autres réponses par deux points principaux

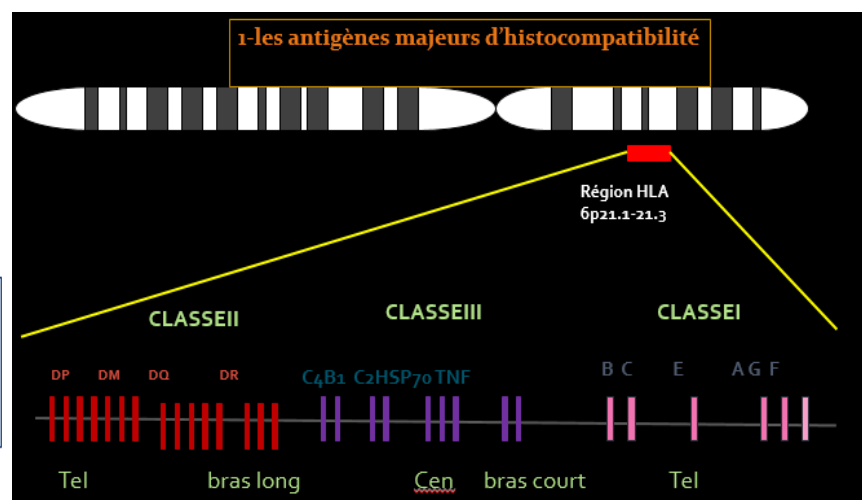
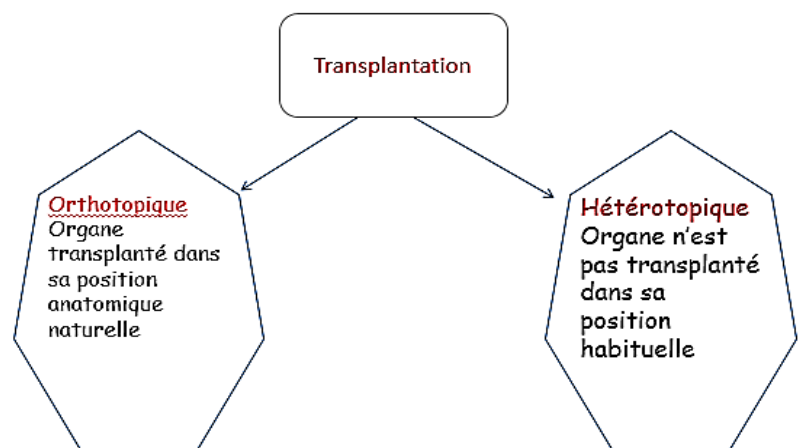
- ❖ L'intensité : répertoire LT alloréactif important
- ❖ Initiation par deux types de CPA du donneur et du receveur

IV-Réponse allogénique

Les alloantigènes

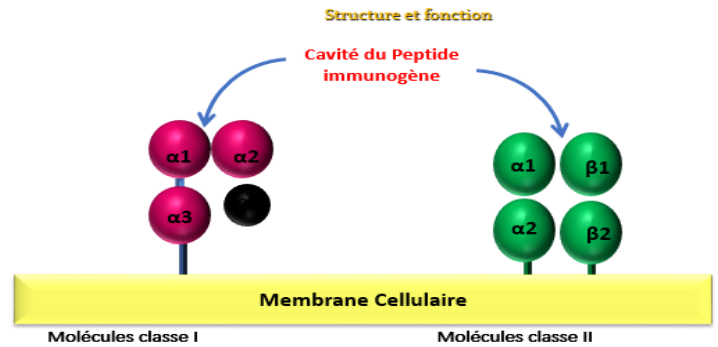


Lieu de la transplantation



Caractéristiques

- Polymorphisme : multitude de variant allélique au sein d'une population
- Transmission en haplotype : un individu hérite un haplotype paternel et un deuxième maternel
- Codominance : expression membranaire de tous les allèles codés sur le ch6



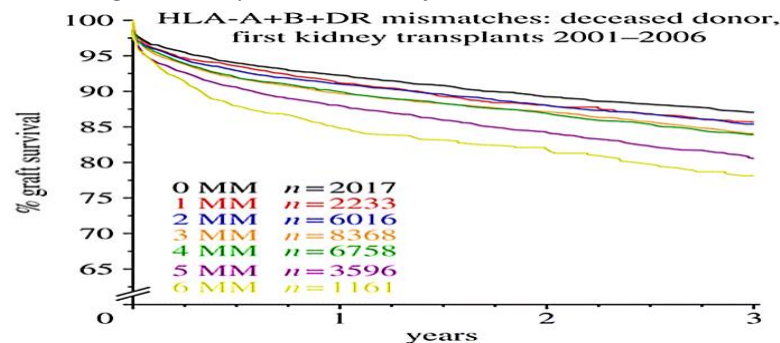
Distribution	Ubiquitaire : Sur toutes cellules nucléées	Restreinte : CPA : Lym B ; CD, Monocytes macrophages
--------------	---	---

Fonctions

La principale fonction est la présentation de peptide :

- Endogène sur les molécules CMH classel
- Exogène sur les molécules CMH classell
- La cross-présentation

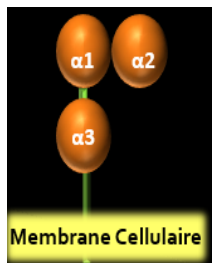
La présence de mismatch augmente la possibilité de rejet et diminue sa survie de 10%



2-Les antigènes mineurs d'histocompatibilité

structures caractéristiques et fonctions

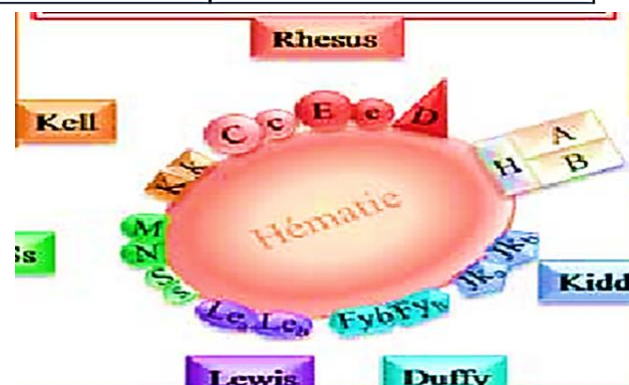
- ❖ MIC: The major histocompatibility complex class I related chain
- ❖ Décrite en 1990 pour la première fois
- ❖ Structure similaire aux molécules HLA classel constitué d'une chaîne α avec 3 domaines
- ❖ Peu polymorphe (70 allèles MICA et 30 MICB) le polymorphisme est dispersé sur les 3 chaînes y compris la région transmembranaire



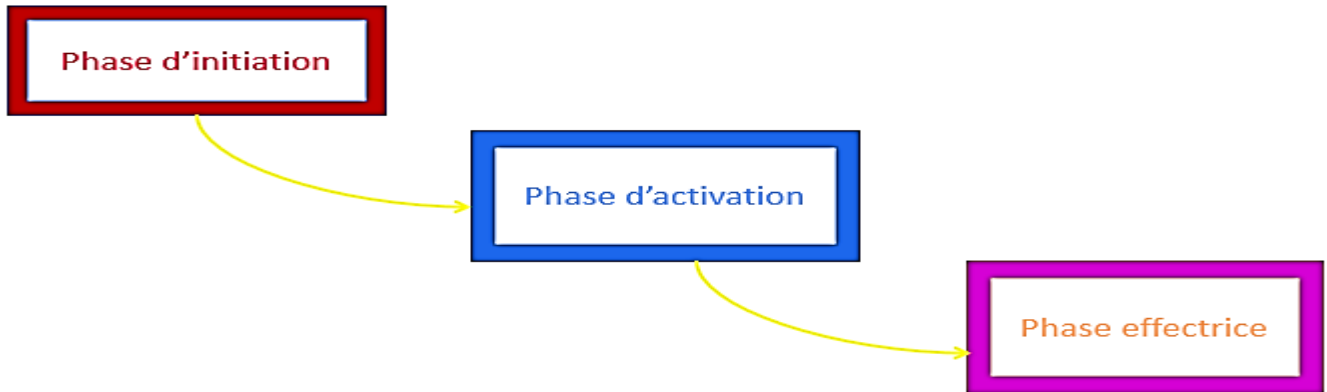
Expression	Constitutive : Cellules épithéliales gastrointestinale, fibroblaste, CD, CE	Induite : Par le stress sur les autres types cellulaires	Ligand NKG2D sur les Nk et qlq sous populations lymphocytaires T
------------	--	---	---

3-Les antigènes du système ABO

- Le système ABO est le premier système de groupe sanguin
- Oligosaccharides présents à la surface de différents types cellulaires
 - Érythrocytes.
 - Endothélium vasculaire.
- Responsables d'une forte réponse humorale du fait de l'existence d'Ac anti A et anti B naturels.



La réponse allogénique se déroule en trois phases principales

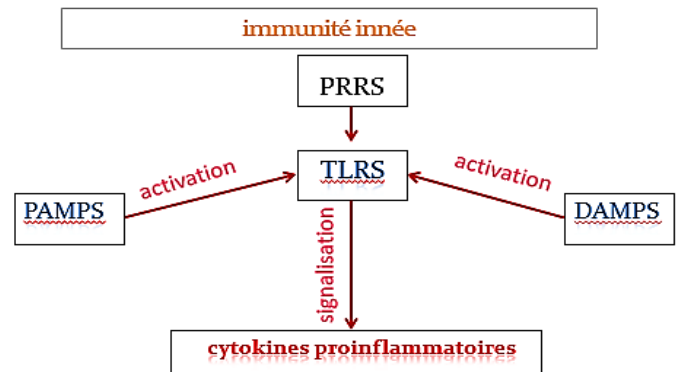


V-Mécanisme moléculaire et cellulaire d'allorecognition

Initiation de la réponse alloimmune

Place de l'immunité innée

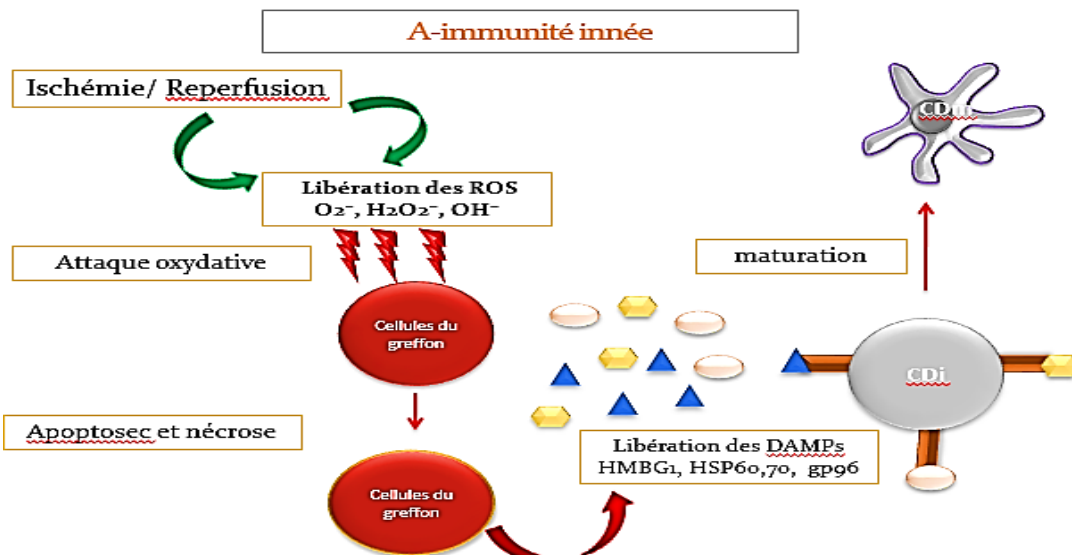
- ❖ Elle est à l'origine de la réaction inflammatoire dans le greffon
- ❖ Précoce immédiatement après l'anastomose vxre
- ❖ Indépendante de l'Ag
- ❖ Elle initie la réponse adaptative
- ❖ Les cellules impliquées sont celles de l'immunité innée exprimant les PRRs



A-Récepteur de l'immunité innée et rejet d'allogreffe

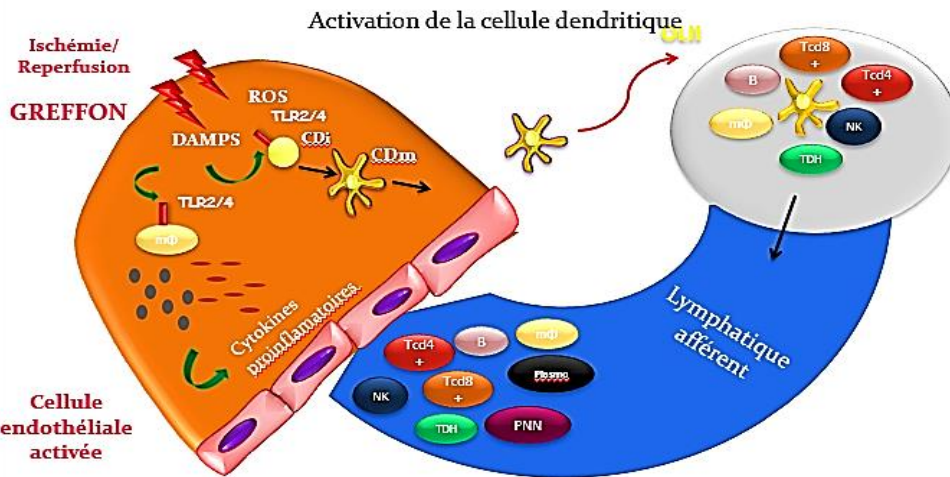
TLR	Ligand	Type de greffe
TLR2 et TLR4	Hyaluronan	peau
TLR4	Heparane sulfate	Tout type de transplantation
TLR4	Extra domaine 1 de la fibronectine	Matrice extracellulaire
TLR2 et TLR4	Biglycane	Matrice extracellulaire
TLR2 et TLR4	HSP60, 70, gp96	Proteine de stress cellulaire
TLR2	HMGB1 (high mobility group box1)	Proteine de stress cellulaire

V-Mécanisme moléculaire et cellulaire d'allorecognition Initiation de la réponse alloimmune



Initiation de la réponse allo immune

B-immunité Adaptative

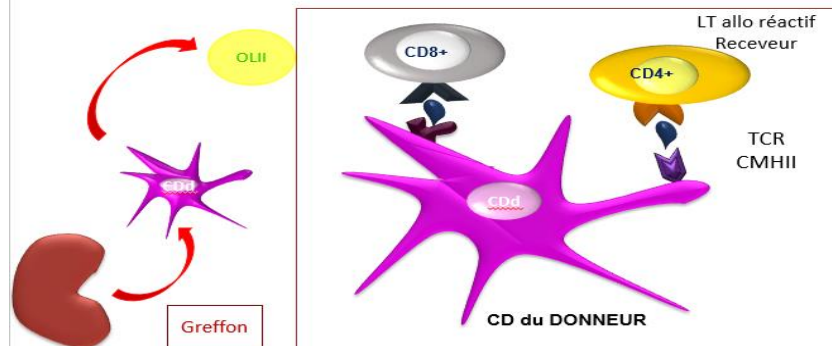


Mécanisme de l'alloreconnaissance

La CD empreinte 3 voies pour présenter l'Ag alloréactif



Mécanisme de l'alloreconnaissance B-1-alloreconnaissance directe

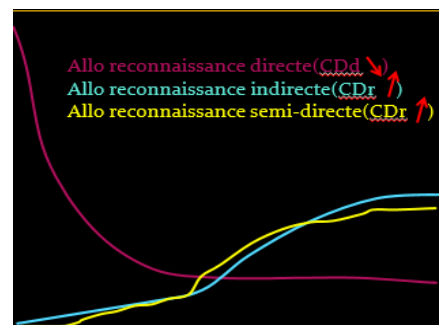


Ce mode de reconnaissance n'obéit pas à la loi de restriction par le CMH du soi.

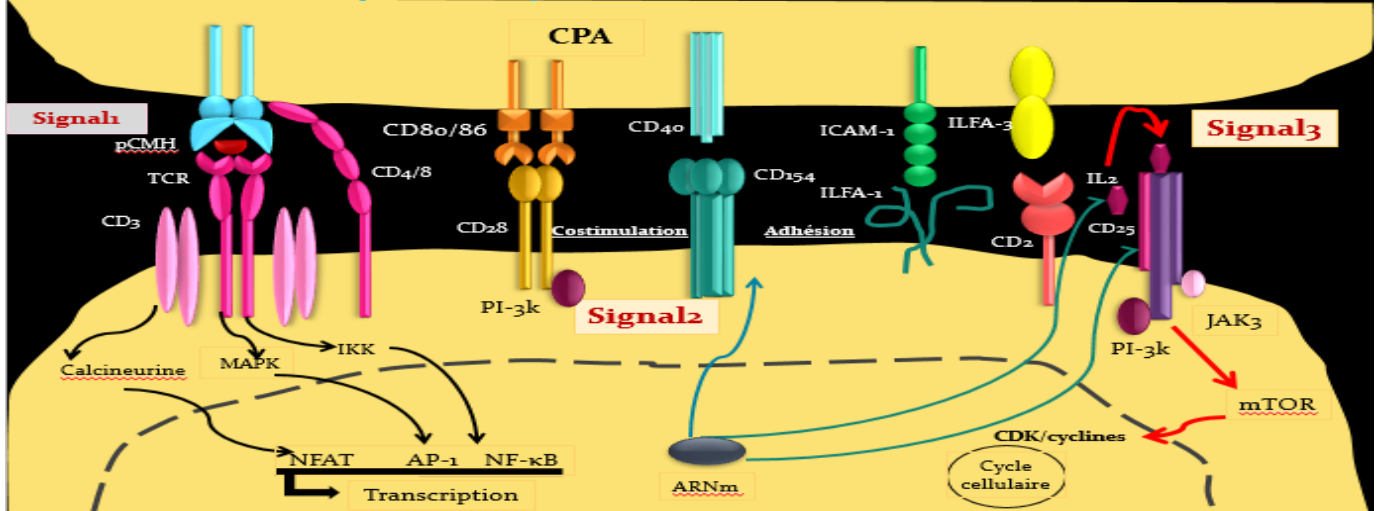
- La voie directe active les lymphocytes alloréactifs (CD4 et CD8)
- Elle est impliquée dans le rejet aigu mais pas dans le chronique
 - Les LT alloréactifs appartiennent au répertoire lymphocytaire périphérique
 - La reconnaissance se fait par réaction croisée ou mimétisme moléculaire
 - Leur fréquence est de 0,1-10% du répertoire LT total

Dynamique au cours du temps des mécanismes d'allo- reconnaissance

- ❖ La voie direct active les LT CD4 et CD8 et elle est impliquée dans le rejet aigu mais pas dans le chronique
- ❖ La MLR est l'équivalent de la voie direct invtro
- ❖ La voie indirecte active les CD4 alloréactif et autoréactifs s'ils existent, les CD8 sont activés par cross-priming
- ❖ Lavoie indirect remplace le direct et elle est plus durable
- ❖ La voie semi-direct est prouvée in-vitro mais pas in-vivo prend le relais del a voie directe et est impliquée dans le rejet chronique



C-Réponse adaptative: activation des les LT



Signal1

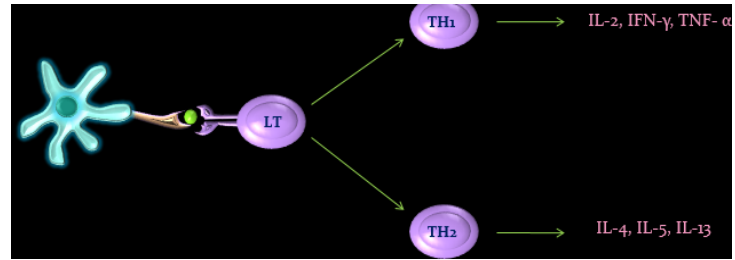
Signal2

Signal3

- Fourni par l'interaction TCR-CMH/pep
- Signalisation via les facteurs de transcription NFAT, AP1 NF- κ B
- Transcription de l'ARNm

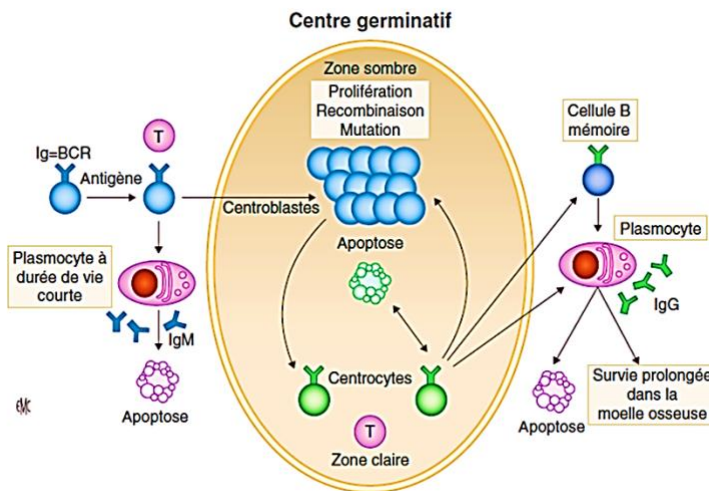
- De costimulation
- Renforcement de la SI
- induction de synthèse de IL2
- et son récepteur de haute affinité

- La liaison de IL2 avec son récepteur de haute affinité
- Signalisation via la voie PI-3K mTOR

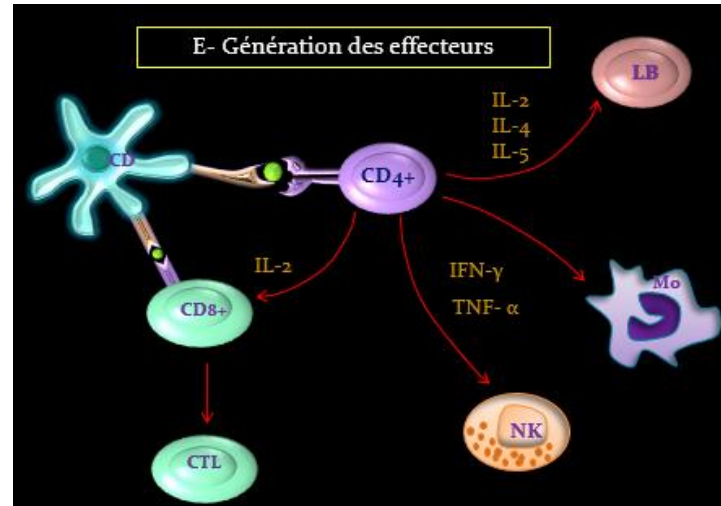


Signal4 c'est la résultante des 3 signaux entrée en mitose et prolifération du LT

D-Activation du Lymphocyte B

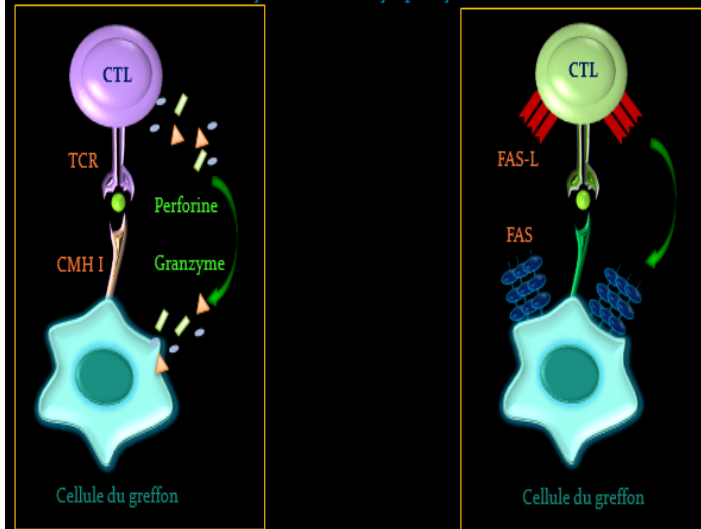


8. Réponse humorale et centre germinatif.

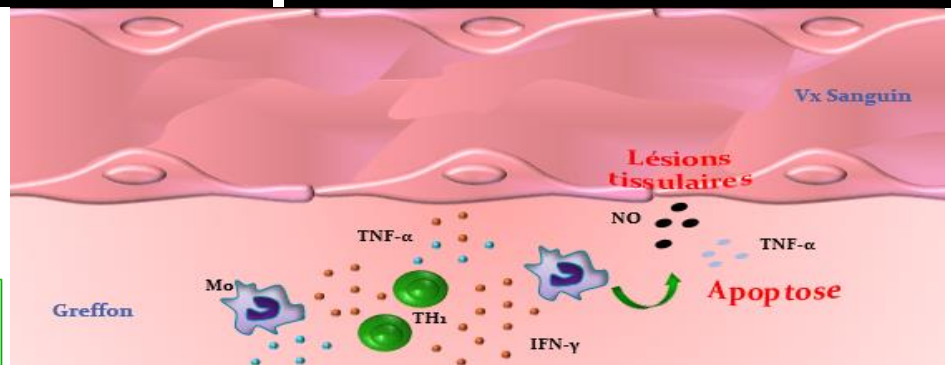
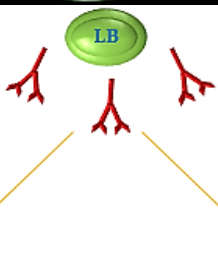
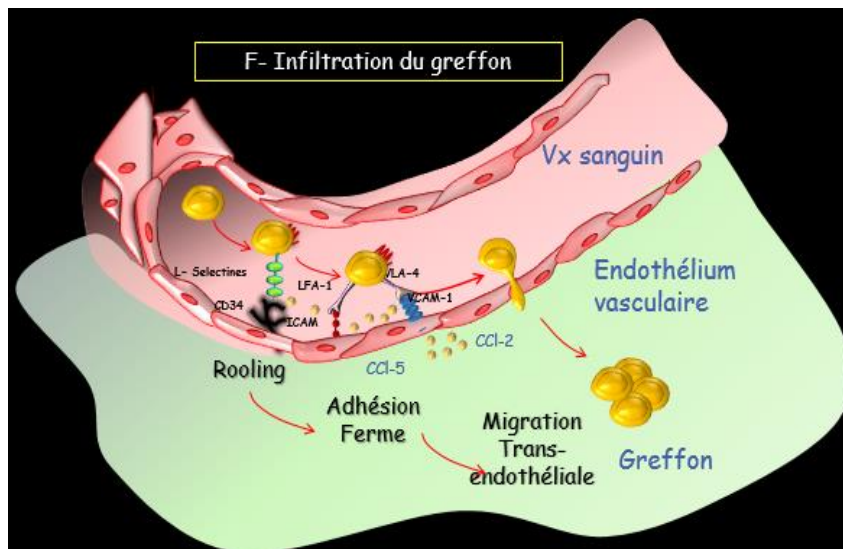


G- Agression du parenchyme

Cytotoxicité des Lymphocytes T



F- Infiltration du greffon

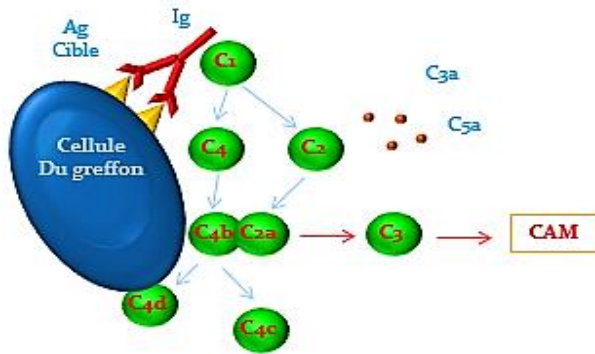


Activation du complément « V Classique »

Cytotoxicité dépendante des Ac « ADCC »

F- Agression du parenchyme

Activation du complément



Activation de la voie classique du complément

V. Types de rejet d'allogreffes:

03 Types de rejet:

Hyper aigu

Chronique

Aigu

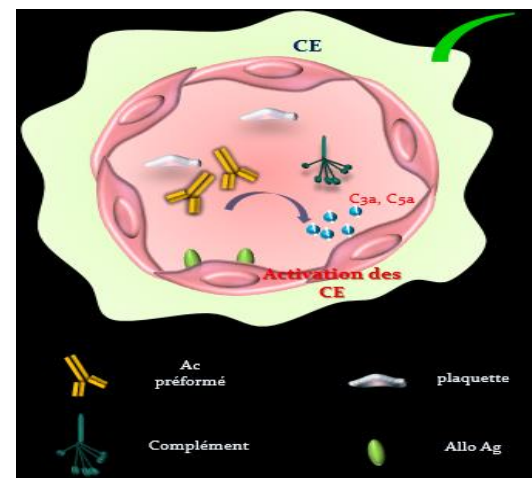
Cellulaire

Vasculaire

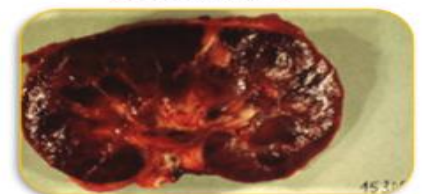
V. Types de rejet d'allogreffes :

A- Rejet Hyper aigu

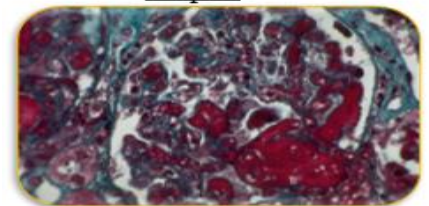
- ✓ Minutes ou heures « ≈1-2Heurs » suivant la reperfusion de l'organe.
- ✓ Conséquence de la présence d'allo Ac préformés chez le receveur :
- ❖ Naturels : d'isotype igM contre les Ag AB humain et l'Ag Gal dans la xénogreffe
- ❖ Contre les Ag HLA immunisation préalable : Transfusions, grossesses, greffes antérieurs.
- ✓ C'est un rejet purement vasculaire : endommagement de la cellule endothéliale
- ✓ Accident qui devient rare suite à
 - ❖ Pratique typage HLA et le crossmatch capable de révéler des DSA cytotoxique
 - ❖ Transplantation ABO compatible



Macroscopie



Biopsie



Diagnostic

- Cyanose dès le déclampage artériel.
- Anurie postopératoire immédiate.
- Les techniques d'imagerie « Echo doppler, scintigraphie rénale au technétium-DTPA et IRM » : Absence de vascularisation rénale.
- L'artériographie : Un aspect en « arbre mort ».
- CAT la **détransplantation en urgence**

B- Rejet aigu

- Se manifeste dans les 2 semaines à 3 mois suivant la transplantation
- Comporte une entité : RA accéléré en rapport avec une réponse anamnétique
- Son incidence a diminué au cours des 10-15 dernières années
- Fréquence : 10-15% de l'ensemble des rejets

Rejet aigu

Rejet aigu cellulaire « RAC »: 90%

Rejet aigu humoral « RAH »: 20-30%

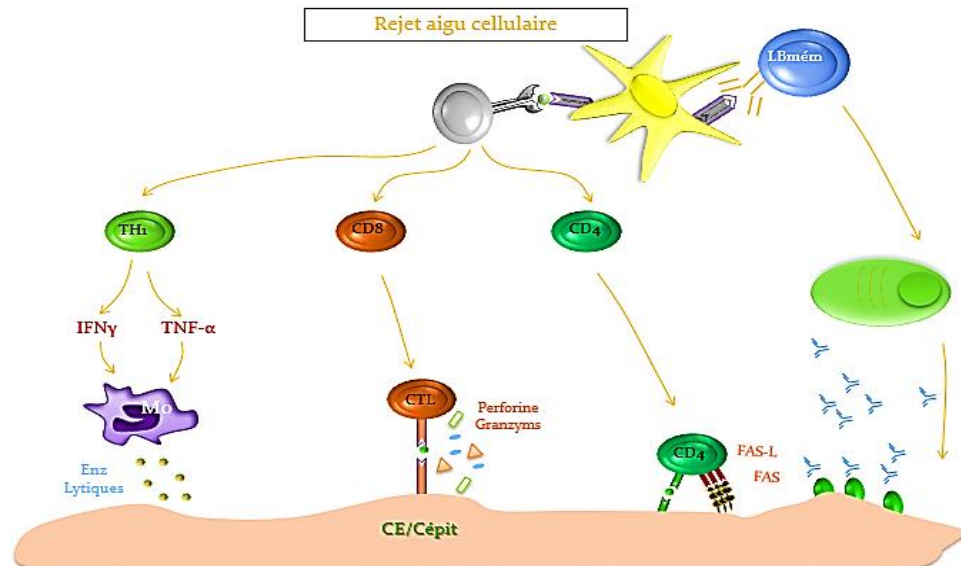
Détermination du type de rejet: Biopsie du greffon

Rejet aigu cellulaire

- ❖ Résultat d'une Réponse cellulaire déclenchée suite à l'allo reconnaissance direct.
- ❖ Infiltration massive du greffon par des cellules mononuclées (lymphocytes T activés et macrophages, NK).
- ❖ Prédominance cellulaire des LT cytotoxiques : CD8+, CD4+.
- ❖ DTH (hypersensibilité retardée).

Diagnostic

- Clinique : IRA.
- Eliminer les autres causes d'IRA « Obstructive, infectieuse, toxique... »
- Critères Histologiques :
 - ❖ Infiltrat cellulaire de l'interstitium.
 - ❖ Nécrose tubulaire.
- Lésion glomérulaire et vasculaire.



Rejet aigu cellulaire

Mort cellulaire

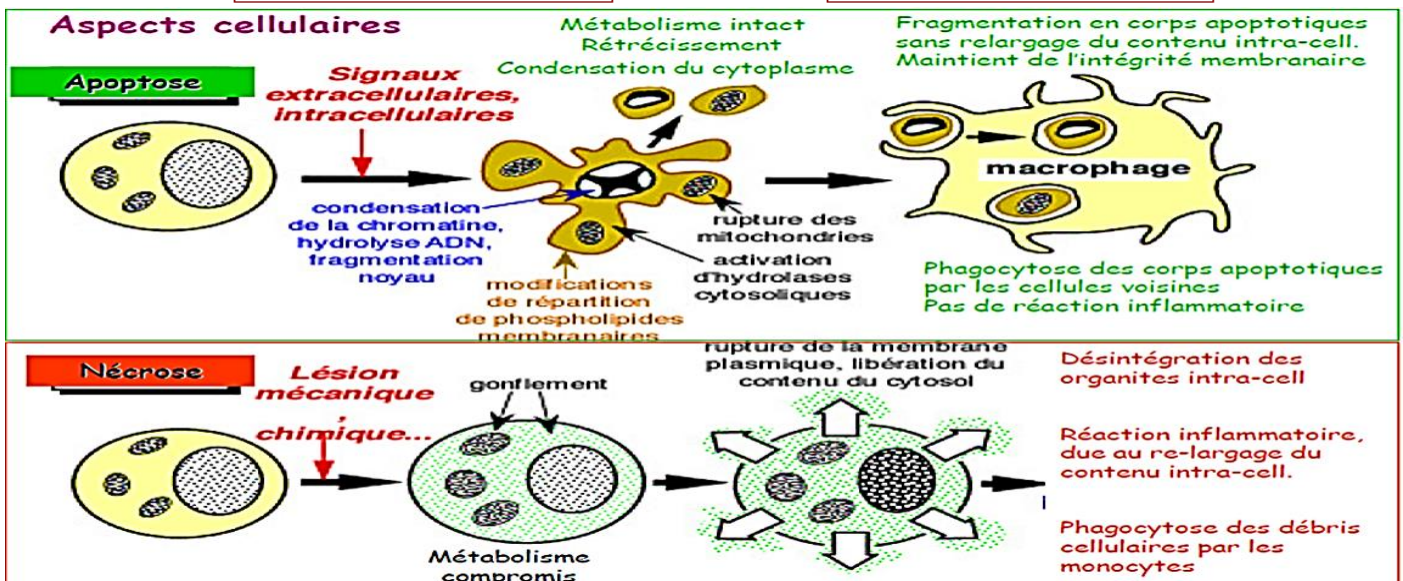
apoptose

- **Facteur s extrinsèque** : perforine granzyme, récepteurs de la mort: FAS, TNF....
- **Intrinsèque**: mitochondrie, RE
- MP intact
- Absence de RI

nécrose

- Thrombose et ischémie capillaire
- MP rompu relargage des organites intracellulaire
- Génération d'une **Réaction inflammatoire**

Aspects cellulaires



- Biopsie rénale :
 - ❖ Infiltration lymphocytaire et monocytaire (cellules CMH II et IL-2R+)
- Au stade expérimental mais très prometteur :

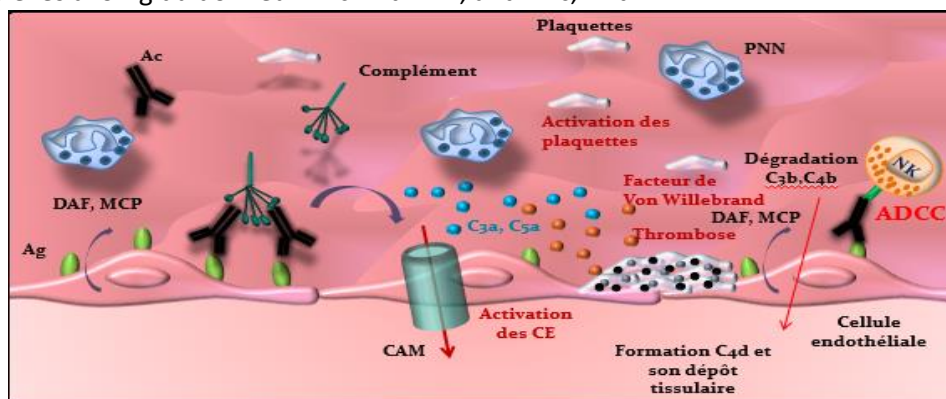
Signes d'activation des lymphocytes de Th1 (et des lymphocytes T cytotoxiques)

- ❖ Sur urine : mRNA perforine, granzyme, FoxP3
- ❖ Sur sang : niveau d'expression de cytokines, de perforines et de granzymes par les lymphocytes T

Rejet Aigu humoral

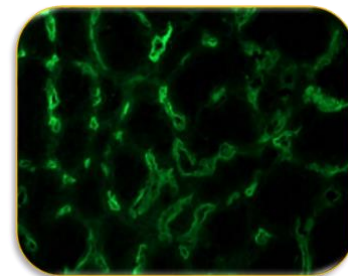
- ❖ Rejet résistant au corticoïde
- ❖ Réponse humorale résultant de l'allo reconnaissance INDIRECTE des Allo Ag.
- ❖ Apparition d'Ac dirigés contre les allo Ag du donneur : Ac Anti HLA, anti Mic, Anti RATII...exprimé par la CE
- ❖ Résistance de la CE : système de régulation du complément membranaire et soluble
- ❖ Clinique : Tableau d'IRA.
- ❖ Biopsie :
- ❖ Nécrose Tubulaire aigüe
- ❖ Nécrose vasculaire.

Fixation péri tubulaire du C4d.



Biopsie : Dépôt de C4d

- Produit de dégradation du C4b.
- Liaison covalente avec la surface de la CE et de la membrane basale
- Dans un rein normal, dépôt normal de C4d dans le mésangium glomérulaire et au pôle vasculaire
- En cas de rejet aigu humoral, dépôt au niveau des capillaires péri tubulaires
- **Caractéristique du RAH.**
- **Spécificité : 100%**
- **N'est retrouvé que dans 40% Des rejets aigus.**



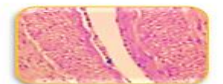
Diagnostic

- Clinique : IRA
- Au moins une de ces lésions histologiques :
 - ❖ Tubulaire : Nécrose tubulaire.
 - ❖ Capillaire : Capillarite glomérulaire et/ou péri tubulaire.
 - ❖ Artérielles : Nécrose fibrinoïde intra ou trans murale.
- Fixation du C4d sur les capillaires péri tubulaires, Ig et ou complément dans les nécroses fibrineuses des artères.
- Présence d'anticorps anti donneur, HLA ou non HLA circulants

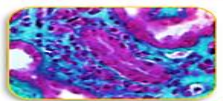
C- Rejet Chronique

- Entité hétérogène, liée à des agressions immunologiques et non immunologiques
- Rôle capital des alloanticorps
- Infiltration du greffon par les cellules de l'immunité innée et adaptative qui s'organise avec le temps en tissu lymphoïde ectopique
- Déclin progressif le plus souvent irréversible de la fonction rénale se développant plus de 3 mois après la transplantation.

Biopsie



Artérite intinale

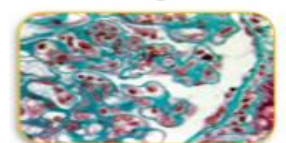


Tubulite



Infiltrat cellulaire

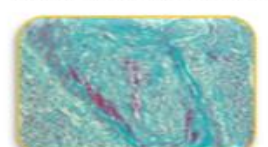
Biopsie



Capillarite glomérulaire



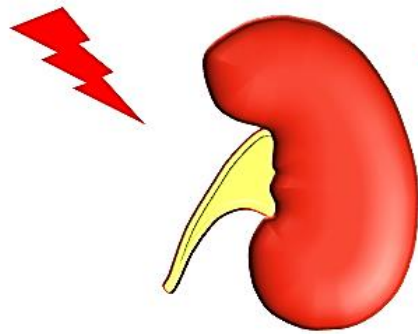
Capillarite péri tubulaire



Nécrose fibrinoïde

Mécanismes Immunologiques

Mécanismes non Immunologiques



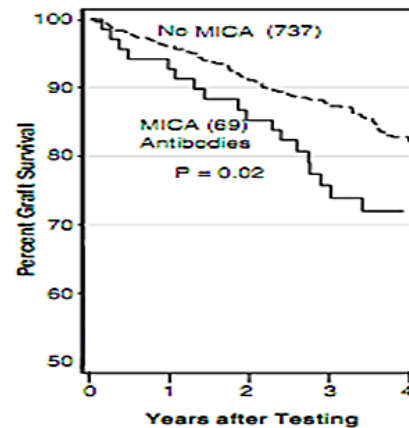
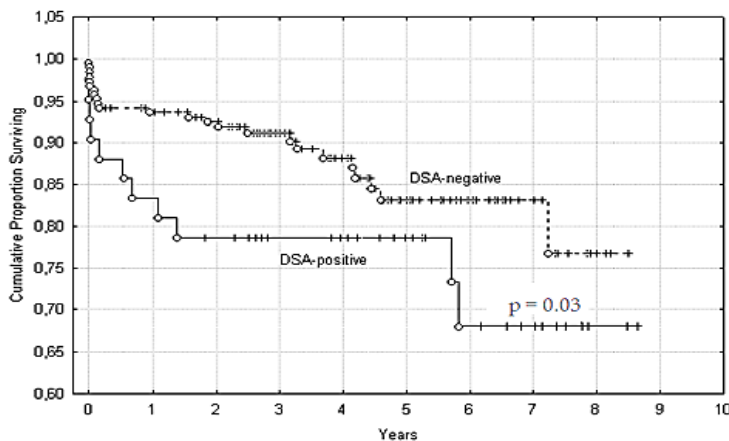
- Obstructions**
- Néphrotoxicité (CyA, Tacrolimus)
 - Désordres métaboliques (Diabète, Dyslipidémie)
 - Hypertension artérielle
 - Age du donneur
 - Récidive de la néphropathie

Facteurs de risque immunologique

FDR principaux

- Episodes de rejet aigu
- Ac Anti RATII, vimentine
- Ac Anti HLA ou Ac anti Mic

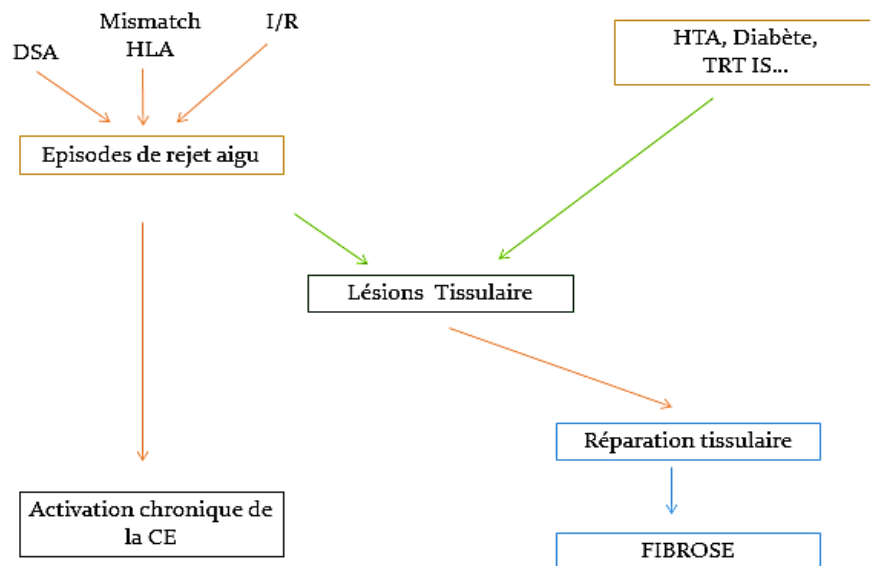
Facteurs de risque immunologique

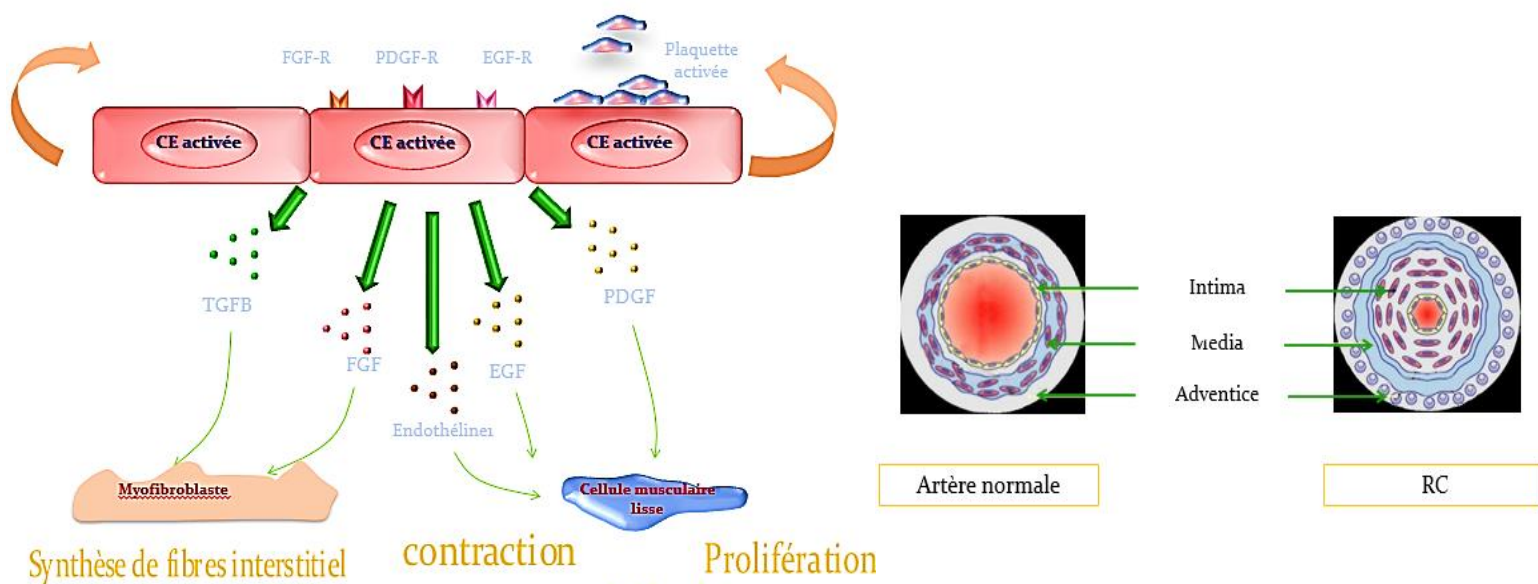


Présence de DSA est associée à une diminution de la survie du greffon

Présence des Ac anti Mic est associée à une diminution de la survie du greffon

- Implication des mécanismes cellulaires et surtout humoraux
- Le bruit de fond d'une réaction inflammatoire chronique
- Conduit à l'endommagement progressif de l'endothélium et à l'obstruction progressive de la lumière des vaisseaux sanguins.
- Accès de dommage/réparation
- ❖ Consécutive à la prolifération des cellules musculaires lisses
 - ❖ Fibrose interstitiel destructive





➤ Transplantations d'organes

- Pour des raisons évidentes d'urgence, le typage HLA n'est pas toujours pris en considération dans les greffes de cœur ou de foie
- Le foie est résistant au rejet hyperaigu (mais respecter ABO si possible)
- Risque de GVH plus grand avec foie et intestin qu'avec cœur ou rein

VII. Conclusion :

- ✓ La transplantation est le TRT de choix de plusieurs pathologies liées à des déficiences de fonctions vitales.
- ✓ Stimule les mécanismes de l'immunité innée et adaptative.
- ✓ La compréhension de ces mécanismes immunologiques complexes a considérablement évolué au cours des dernières années et a permis de mettre en place une véritable stratégie anti rejet basée sur :
 - ❖ La prévention.
 - ❖ Le suivi régulier.

Traitement IS.