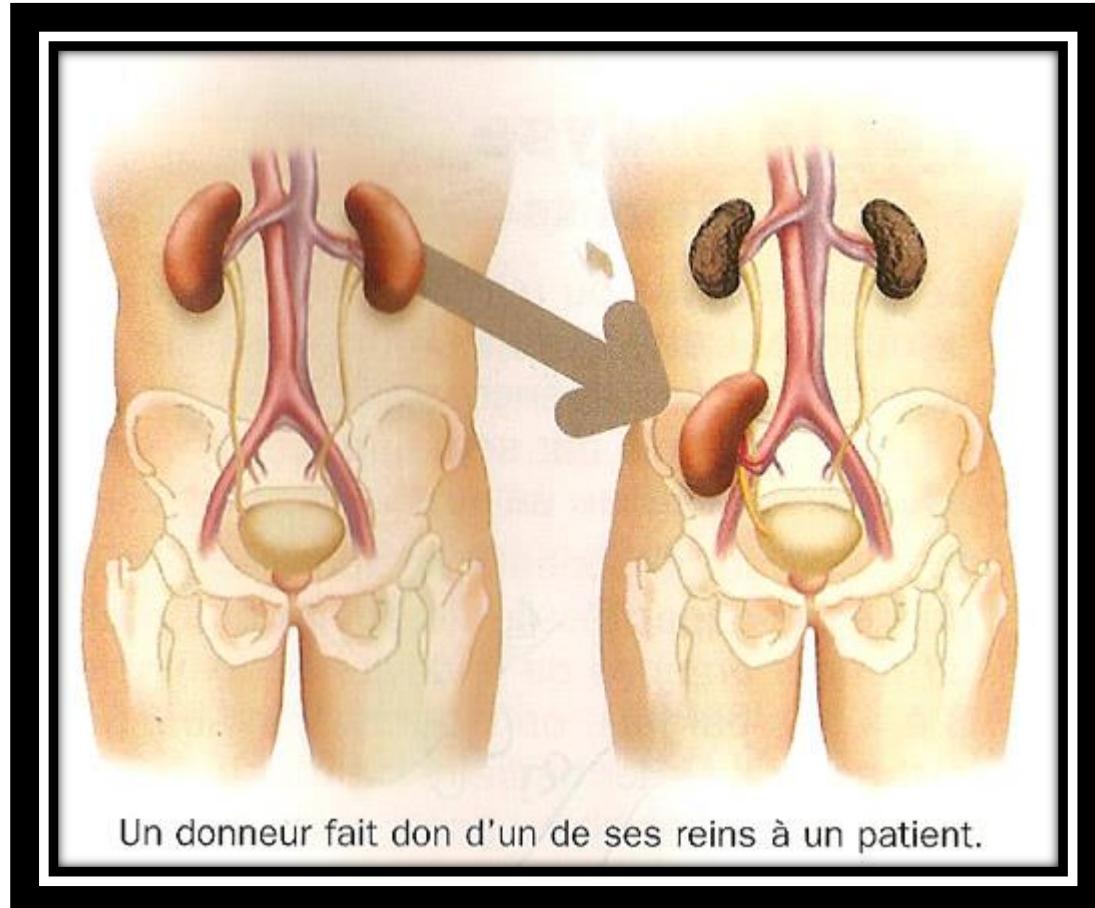


CMH et implication en médecine

Kbelanteur@hotmail.com
2022-2023

Introduction



La transplantation rénale



Traitement de CHOIX ++



Progrès.....
→ la compréhension des mécanismes de la
REONSE IMMUNE dirigée contre le
greffon.

Obstacle= Phénomène
de REJET

I. Introduction

- La transplantation d'organes permet le traitement de nombreuses pathologies liées à des déficiences de fonctions vitales.
- Principal obstacle : Phénomène de rejet.
- Ce rejet dépend essentiellement de la réaction immunologique du receveur contre l'organe greffé.
- Plusieurs formes de rejets existent: Se caractérisent par :
 - Le moment de leur survenue.
 - Les mécanismes immunologiques mis en jeux.
 - Les types de lésions constituées au niveau du greffon.

Définitions

Transplantation

Prélèvement d'un organe sur un donneur et implantation chez un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire.

Exemple: Rein, foie, poumon, cœur.

Greffé

Transposition de tissus ou de cellules chez un receveur sans anastomose vasculaire.

Exemple: Peau, cornée, MO.

Définitions

Selon la relation génétique liant le donneur et le receveur

Autogreffe

D et R =
même individu

Isogreffe

D et R = génétiquement
identiques

Allogreffe

D et R= même espèce mais
génétiquement différents.

Xénogreffe

D et R = d'espèce
différentes.

Rejet de greffe

Réponse immunitaire aux allo antigènes

Allo antigènes

Trois types d'allo Ag sont particulièrement impliqués :

- Les antigènes majeurs d'histocompatibilité.
- Les antigènes mineurs d'histocompatibilité.
- Le système antigénique ABO.

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

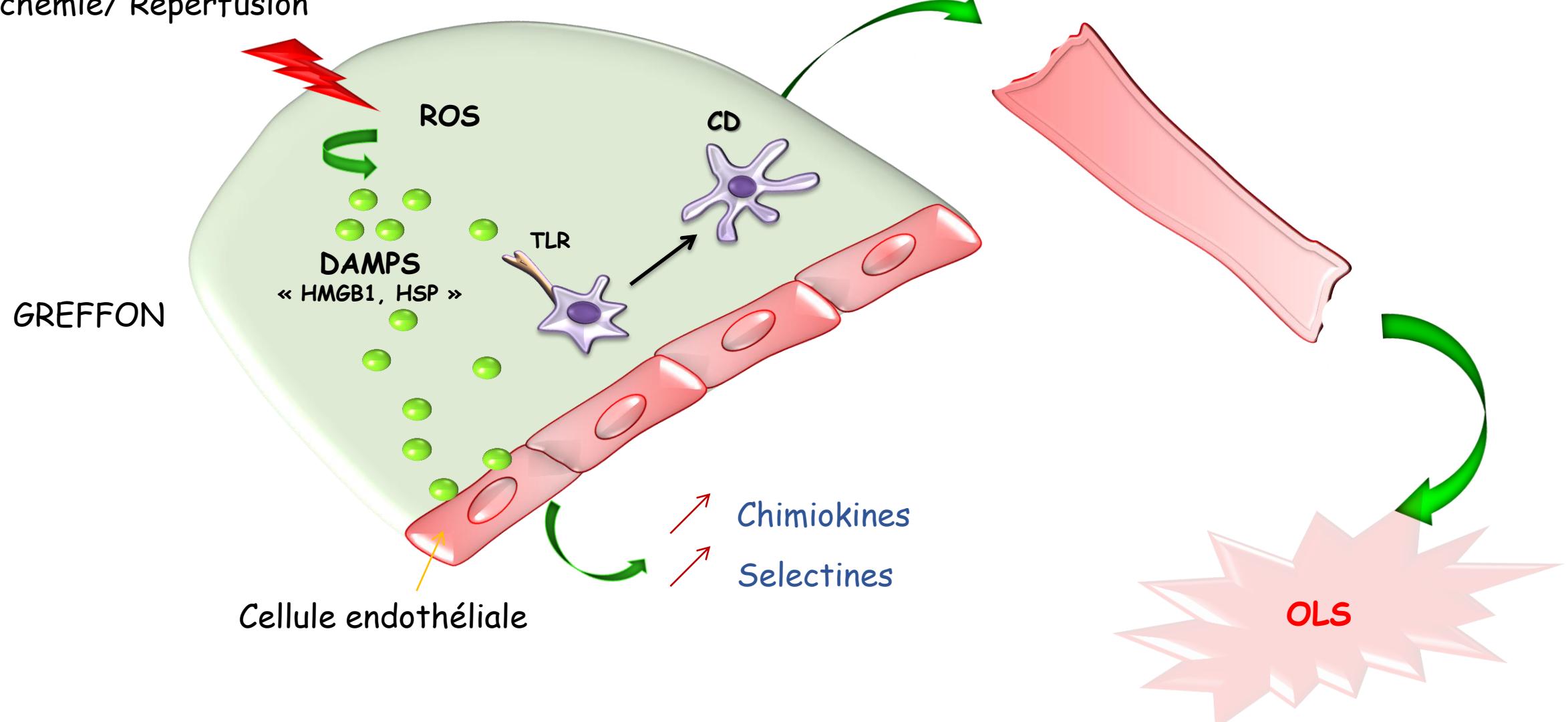
Etapes de la réponse immunitaire

- 1. Initiation de la réponse immunitaire.**
- 2. Activation des lymphocytes.**
- 3. Génération des effecteurs.**
- 4. Aggression du parenchyme.**

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

A- Initiation de la réponse

Ischémie/ Reperfusion

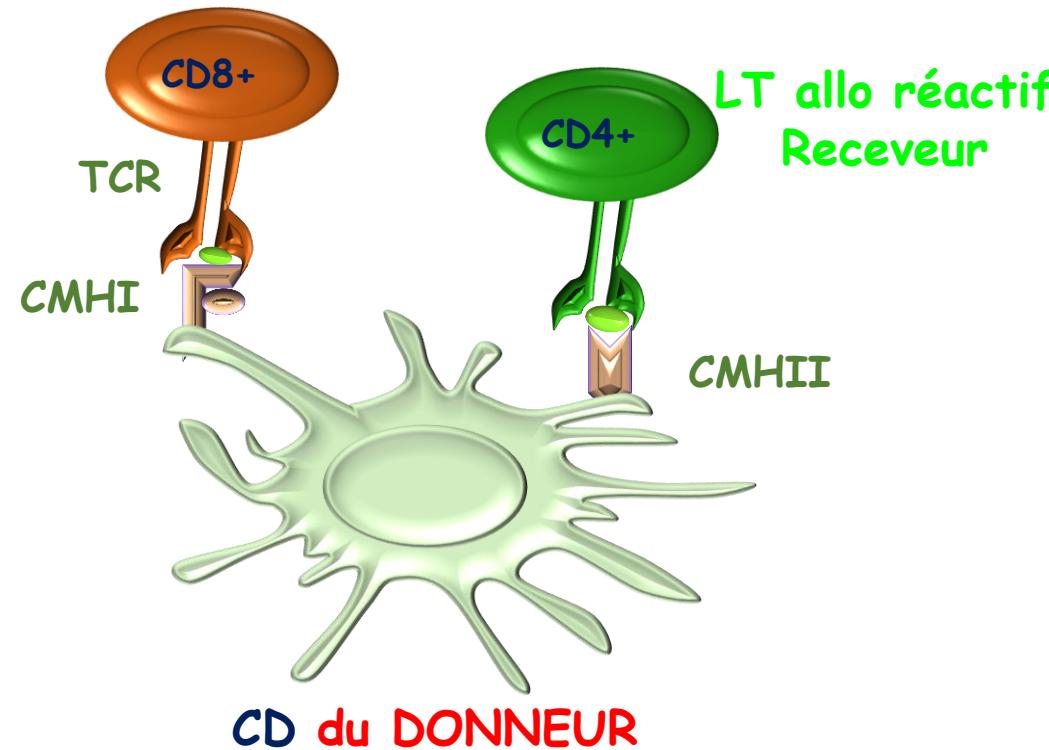


Cellule endothéhliale

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

B- Voies d'allo reconnaissance

Allo reconnaissance DIRECTE



- ❖ Ce mode de reconnaissance n'obéit pas à la loi de restriction au CMH du soi.

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

B- Voies d'allo reconnaissance

Allo reconnaissance DIRECTE

L'allo reconnaissance directe constitue une forme de mimétisme moléculaire



Les LT assimilent la structure 3D du complexe CMH allogénique/PP
à celle du CMH autologue/PP

Réponse immunitaire aux allo antigènes

B- Voies d'allo reconnaissance

Allo reconnaissance **DIRECTE**

L'allo reconnaissance directe est à l'origine:

- Première vague de stimulation allogénique.
- Génération de cellules cytotoxiques spécifiques de l'allogreffe.
- Réaction d'hypersensibilité retardée.

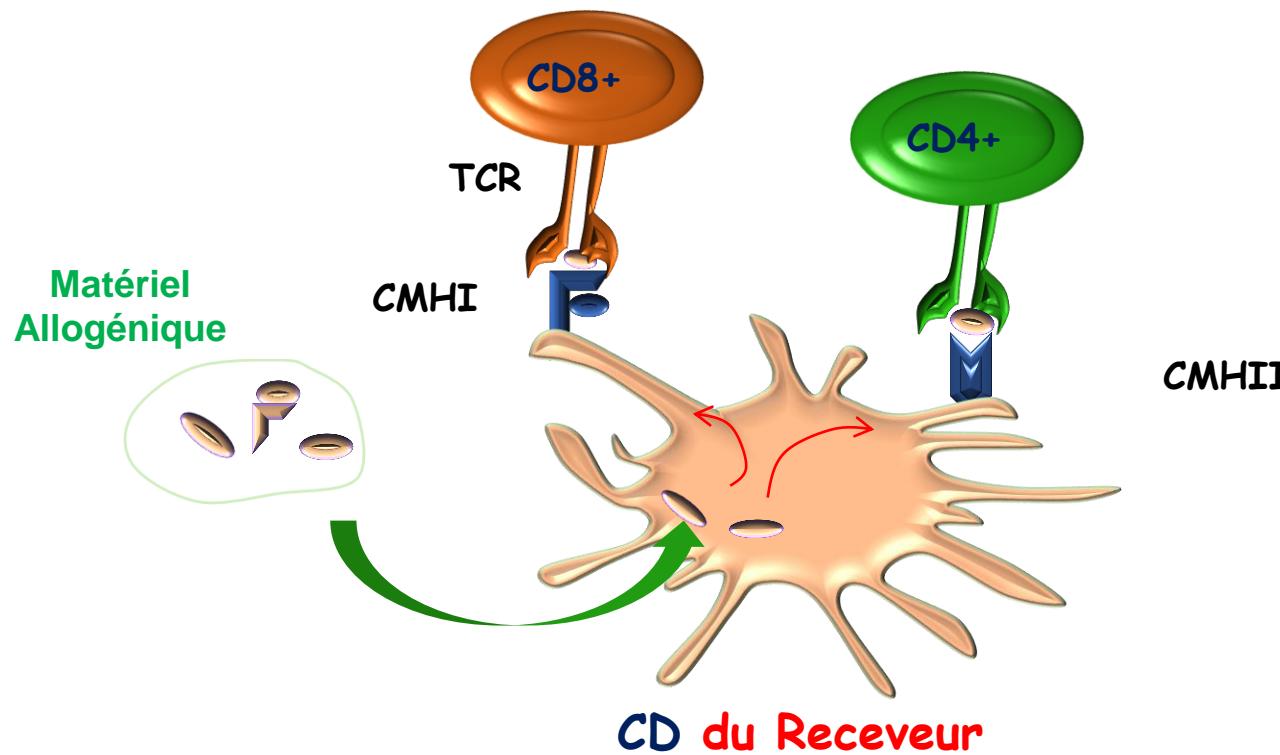


Rejet aigu cellulaire

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

B- Voies d'allo reconnaissance

Allo reconnaissance INDIRECTE



Réponse immunitaire aux allo antigènes

B- Voies d'allo reconnaissance

Allo reconnaissance **INDIRECTE**

L'allo reconnaissance indirecte est à l'origine:

- Réponse qui durera aussi longtemps que le greffon est en place.
- Génération d'allo anticorps.



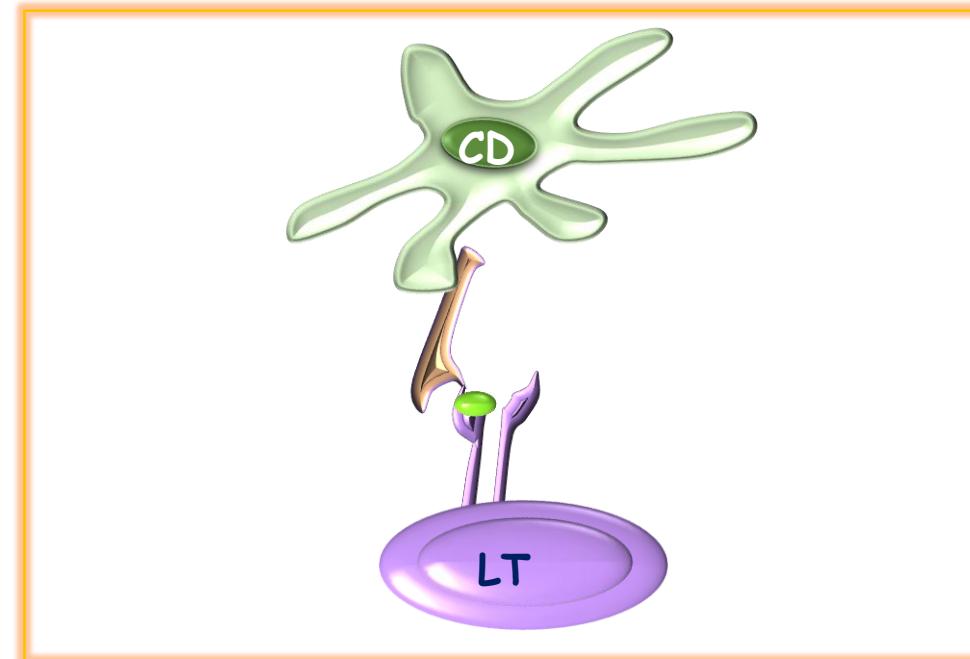
Rejet aigu humoral et rejet chronique.

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

C- Activation des LT CD4+

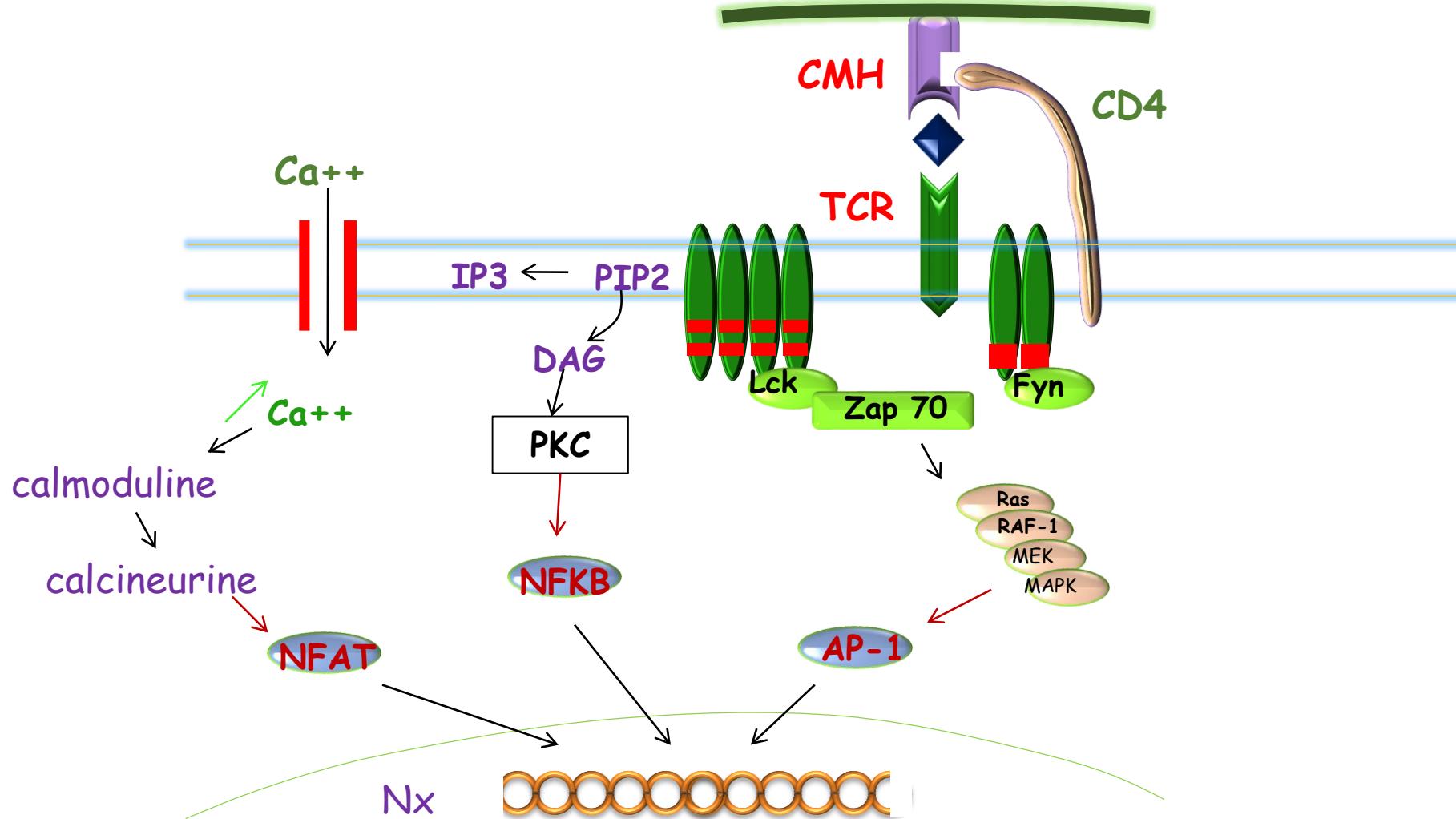
L'activation des LTCD4+ nécessite l'association de 3 signaux

1er signal: Signal de reconnaissance du complexe HLA/peptide par le TCR
Calcium et calcineurine dépendante



IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

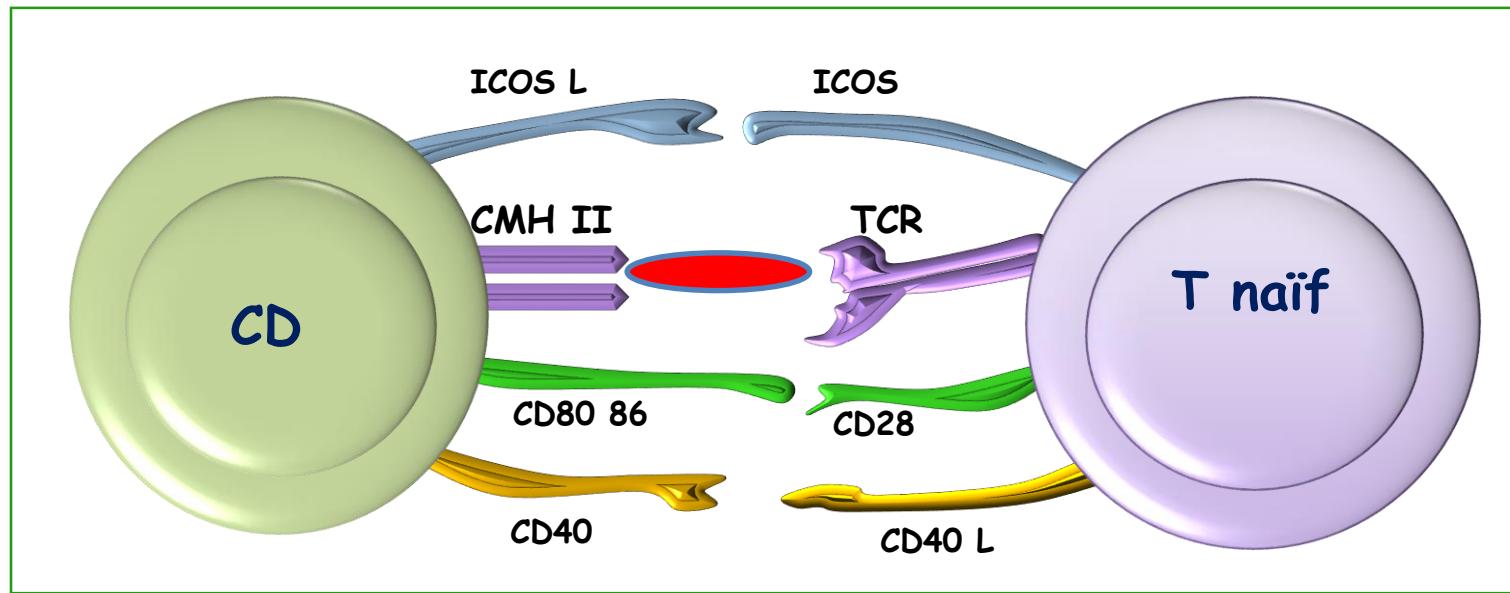
1er signal: Signal de reconnaissance du complexe HLA/peptide par le TCR
Calcium et calcineurine dépendante



IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

C- Activation des LT CD4+

2ème signal: Signal de costimulation



IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

C- Activation des LT CD4+

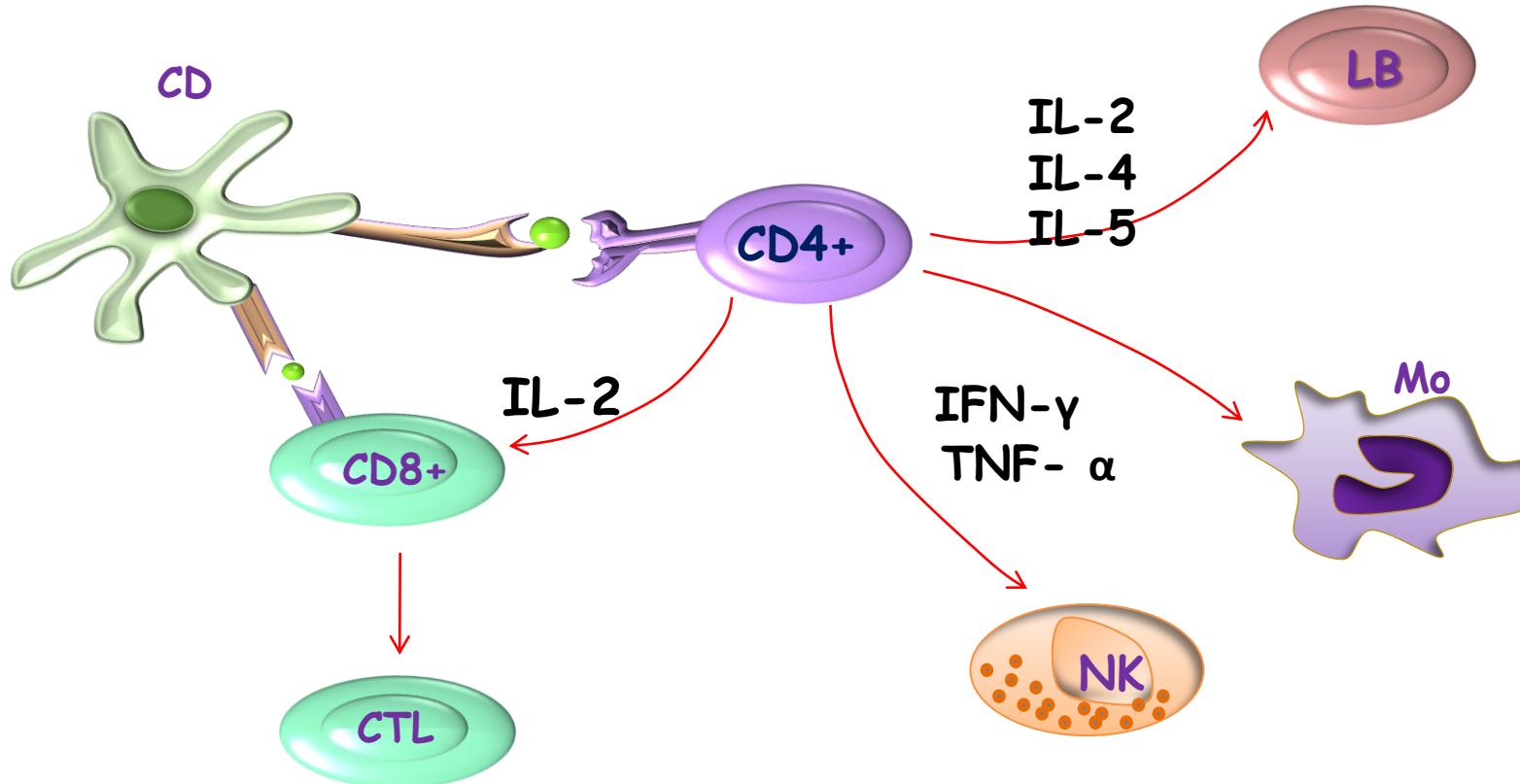
3ème signal: Expression du CD25 et synthèse de l'IL-2

L'action conjointe des signaux 1 et 2 aboutit :

- Au passage de la phase G0 à la phase G1.
- Synthèse de l'IL-2.
- Expression de la chaîne α du récepteur de l'IL-2 « CD25 ».

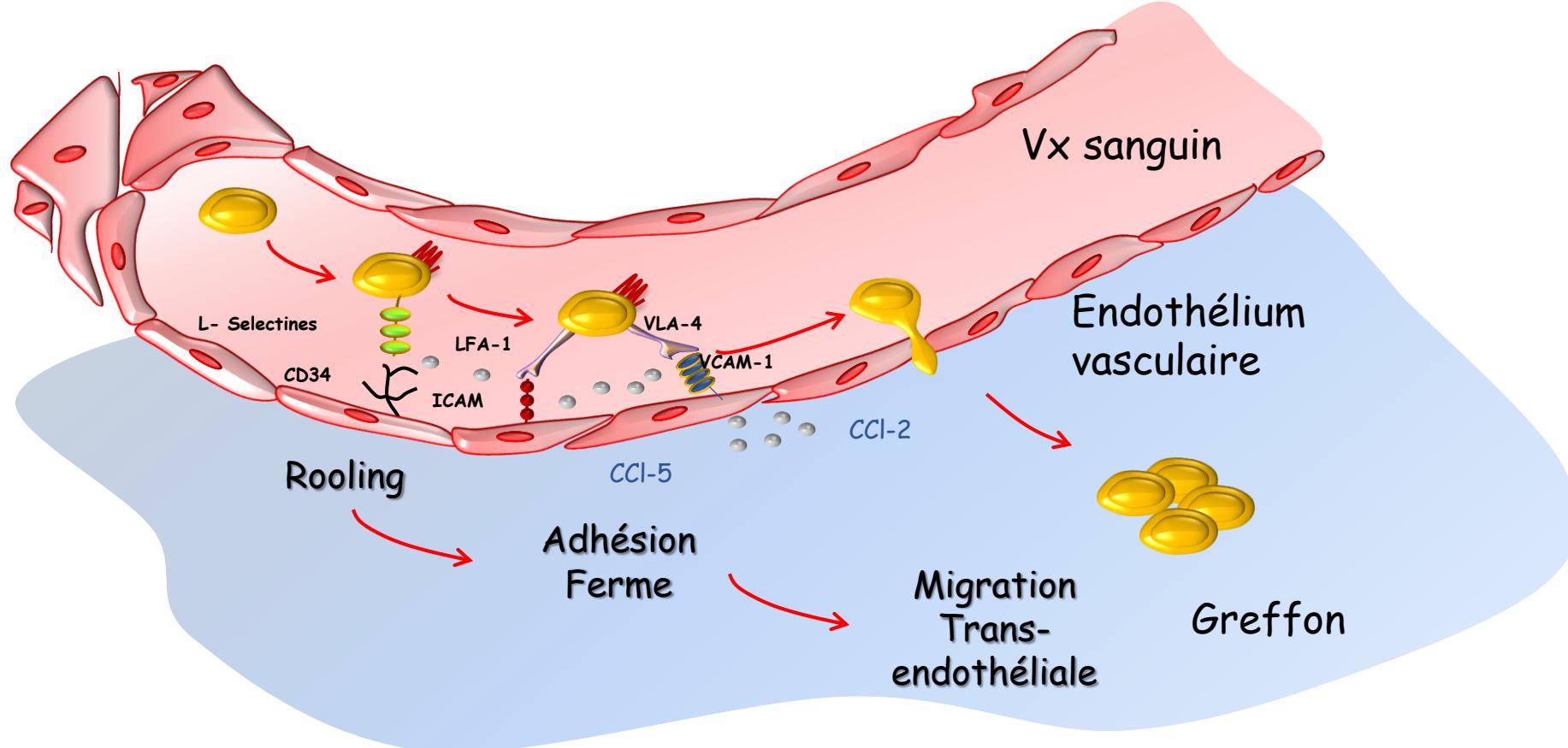
IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

D- Génération des effecteurs



IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

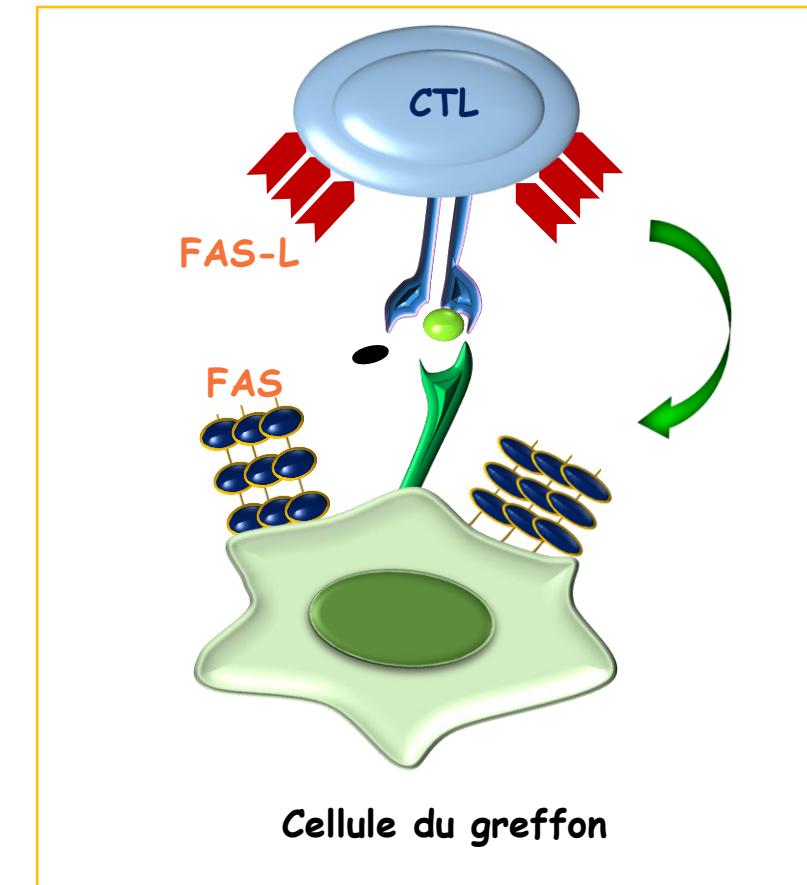
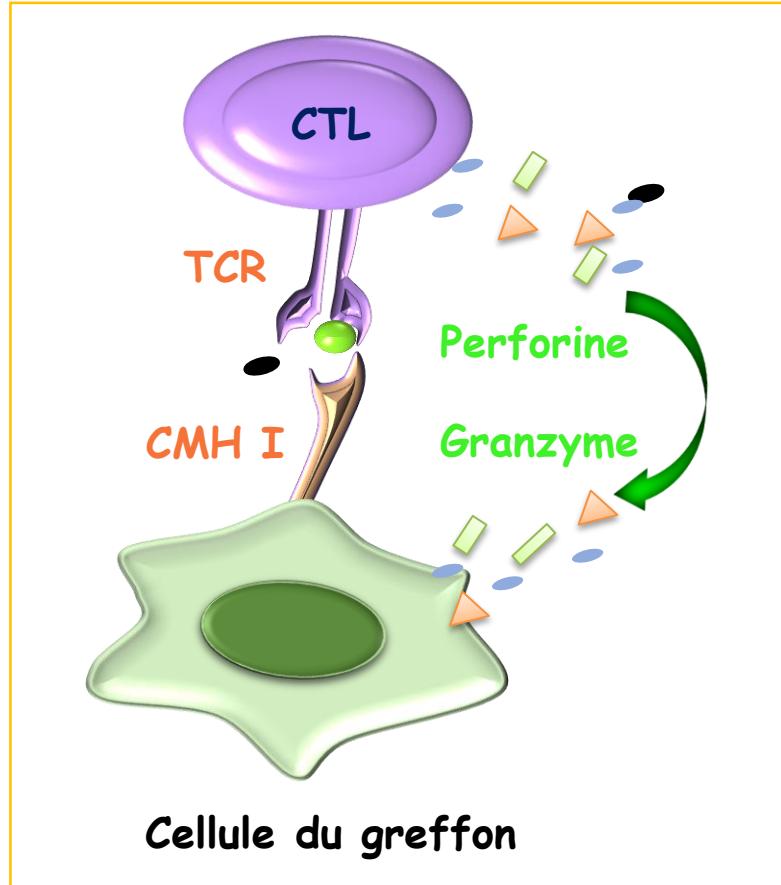
E- Infiltration du greffon



IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

F- Agression du parenchyme

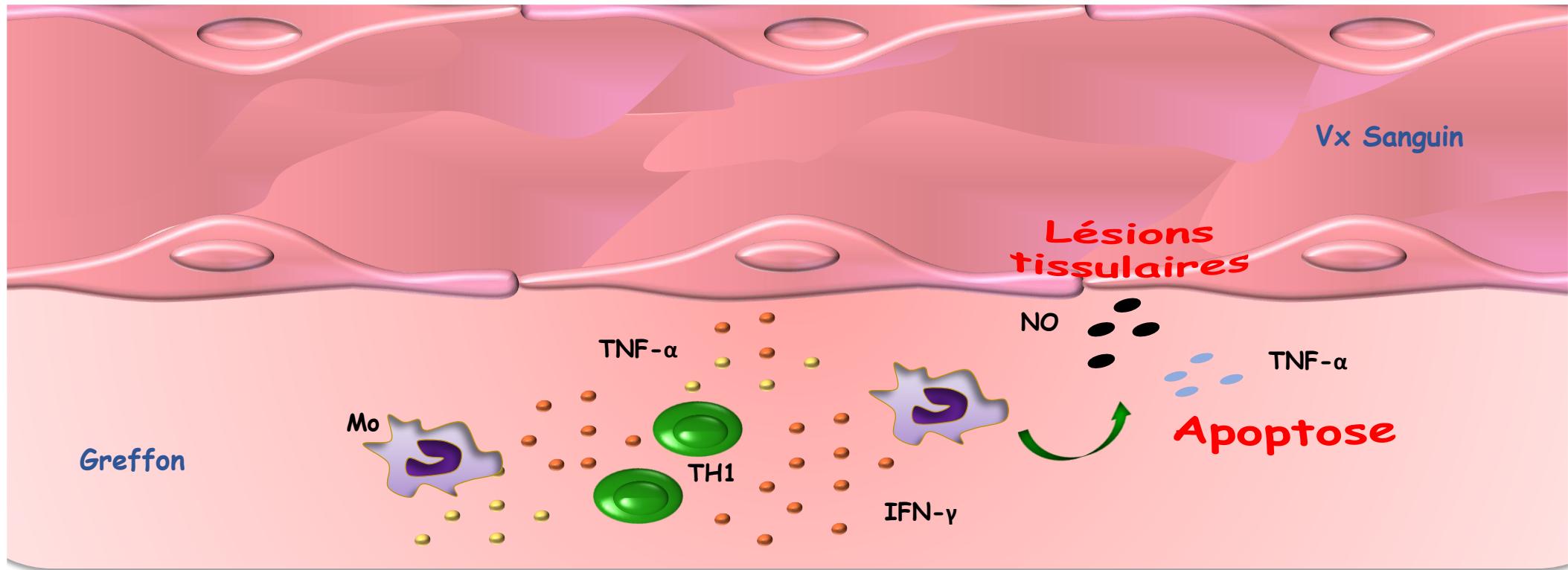
Cytotoxicité des Lymphocytes T



IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

F- Agression du parenchyme

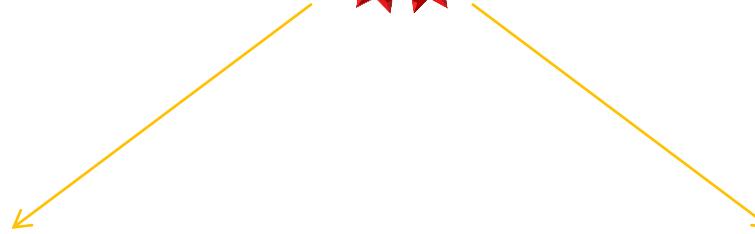
Réaction de type hypersensibilité retardée « DTH »



IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

F- Agression du parenchyme

Action médiée par les LB



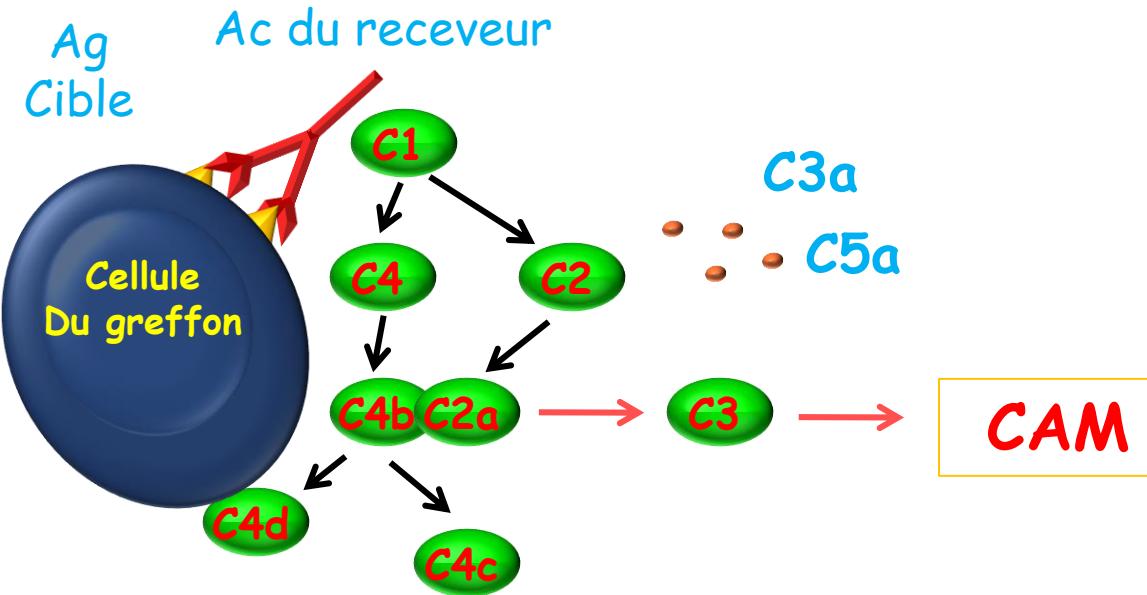
Activation
du complément
« Voie classique »

Cytotoxicité
dépendante des Ac
« ADCC »

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

F- Agression du parenchyme

Activation du complément

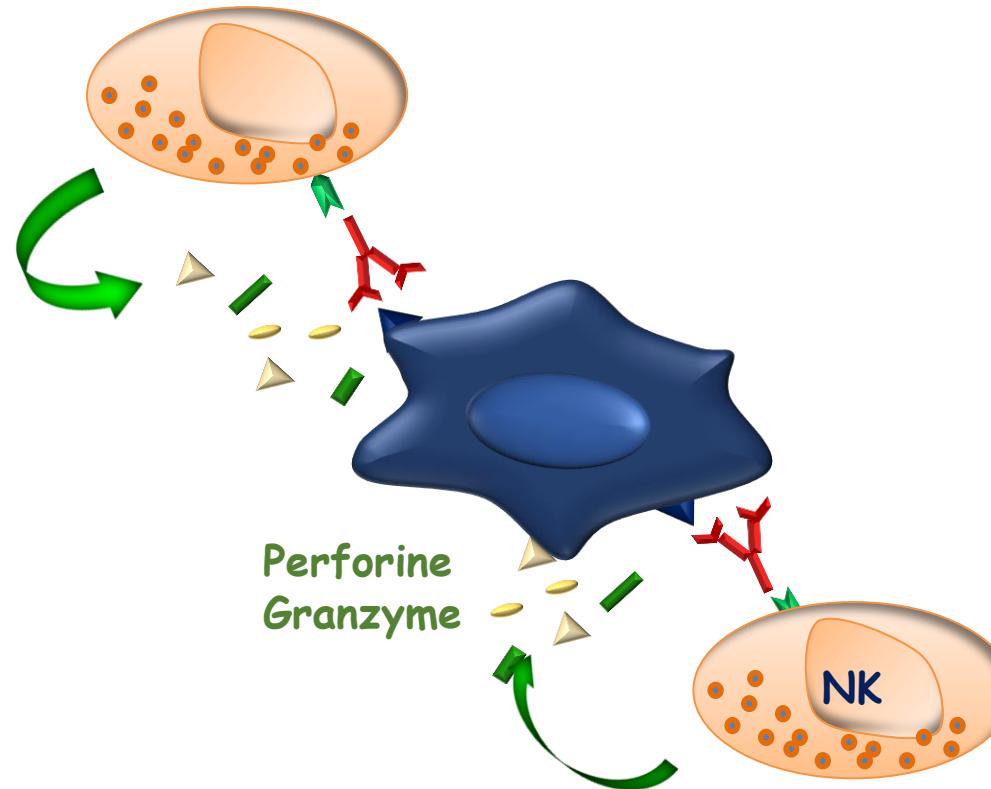


Activation de la voie classique du complément

IV. Réponse immunitaire aux allo antigènes

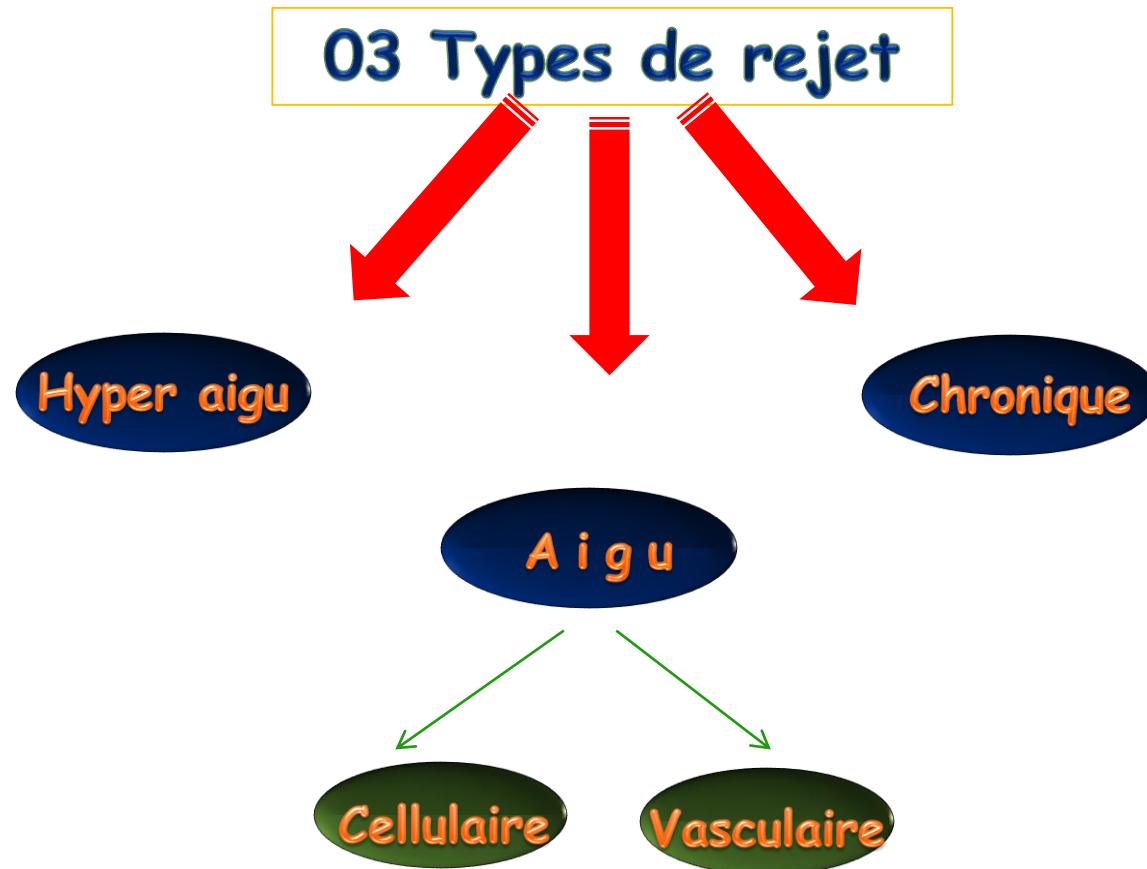
F- Agression du parenchyme

ADCC



Types de rejet

Le rejet de greffe : la reconnaissance des **antigènes allogéniques du Donneur** par le système immunitaire du Receveur.



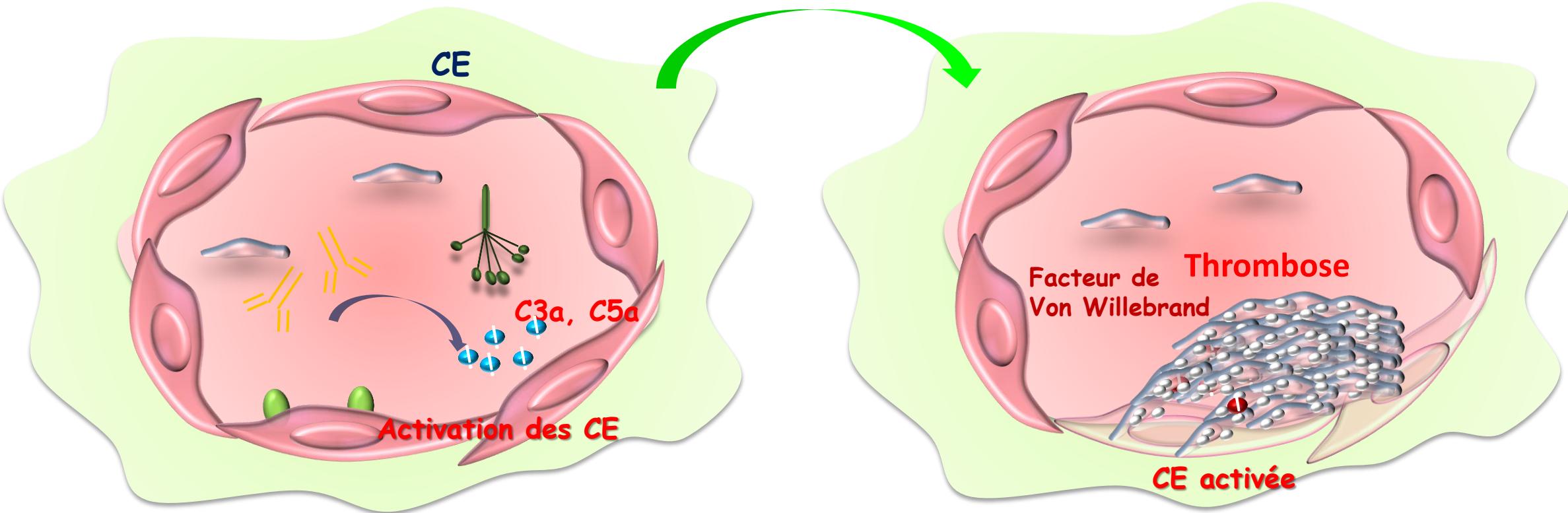
V. Types de rejet d'allograftes

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 : contre les Ag AB.
 - ❖ Contre les Ag HLA: (Transfusions, grossesses, greffes antérieures).
- Cellule cible : Cellule Endothéliale.

V. Types de rejet d'allograftes:

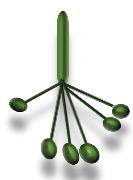
A- Rejet Hyper aigu



Ac
préformé



plaquette



Complément



Allo Ag

V. Types de rejet d'allograftes

B- Rejet aigu

- Se manifeste dans les 02 semaines à 03 mois
- Fréquence: 10-15%
- Deux types:
 - ❖ Rejet aigu cellulaire « RAC »: 90%
 - ❖ Rejet aigu humorale « RAH »: 20-30%
- Biopsie du greffon : Détermination du type de rejet.

V. Types de rejet d'allograaffes

B- Rejet aigu

Facteurs de risque

1. Ischémie/Reperfusion.
2. Nombres de Mismatch HLA.
3. DSA « Donor Specific Antibody ».
4. TRT Immuno supresseur inadéquat.
5. Retard de reprise de la fonction du greffon.

V. Types de rejet d'allograftes

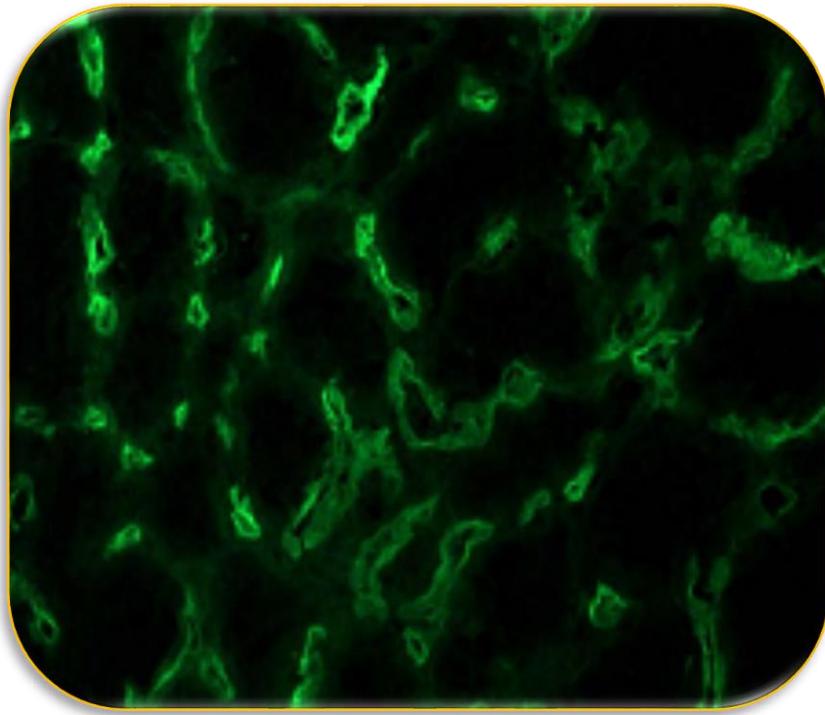
B- Rejet aigu

Rejet Aigu humorale

Biopsie rénale: Dépôt de C4d

- Produit de dégradation du C4.
- Liaison covalente avec la surface de la CE et de la membrane basale.

- Caractéristique de l' AMR.
- Spécificité: 100%
- N'est retrouvé que dans 30% des rejets aigus.



V. Types de rejet d'allograaffes

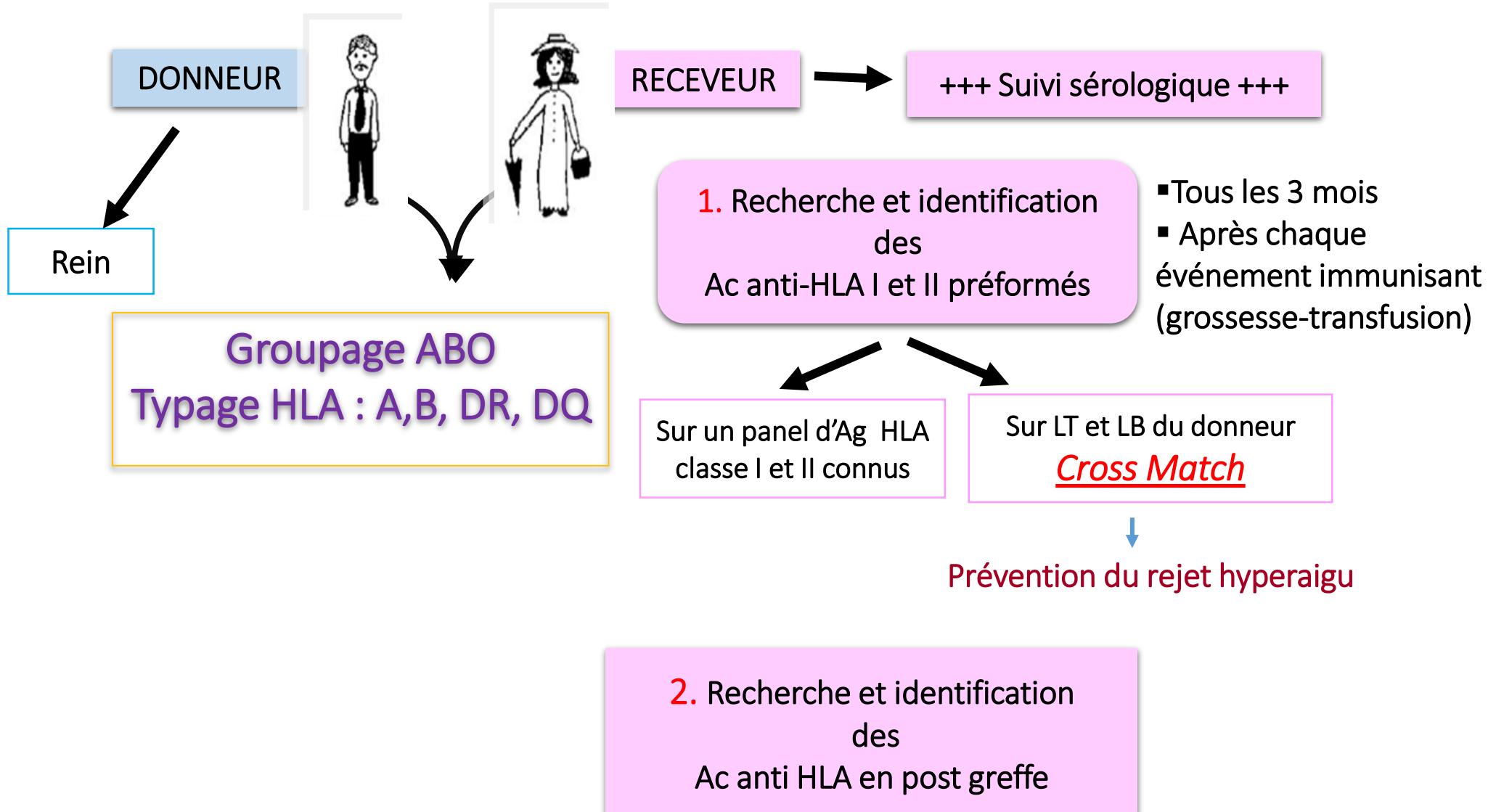
C- Rejet Chronique

□ Dysfonction chronique d'allograaffe:

- Déclin progressif le plus souvent irréversible de la fonction rénale se développant plus de 3 mois après la transplantation.
- Entité hétérogène, liée à des agressions immunologiques et non immunologiques.

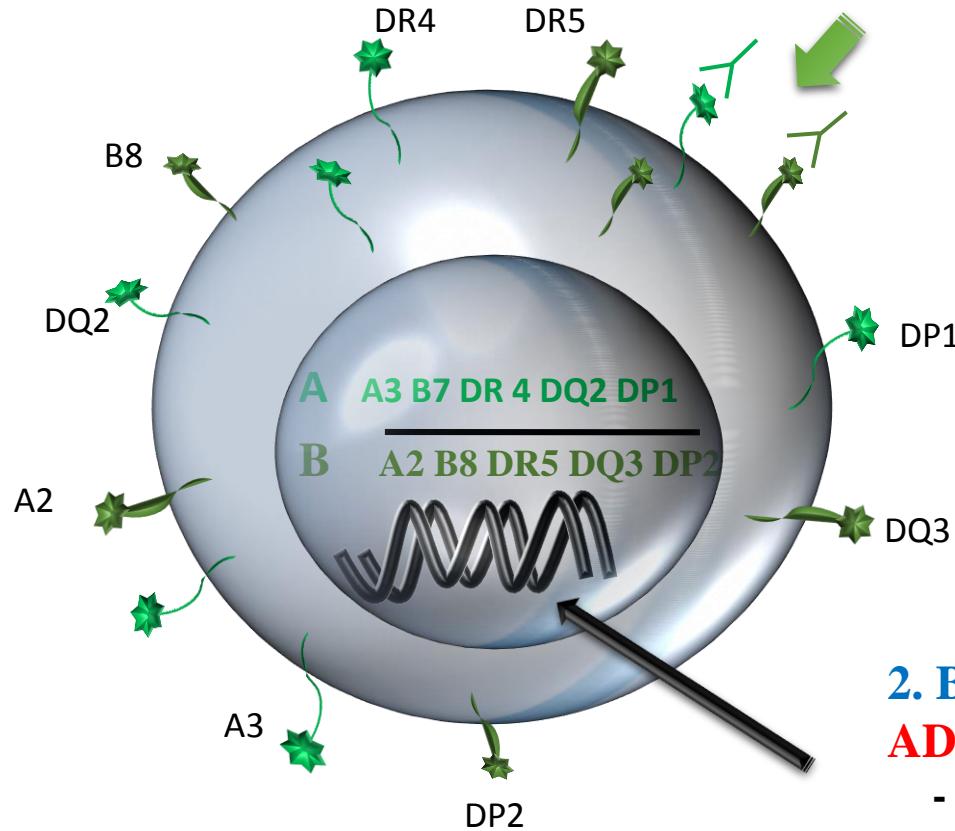
Exploration
immunologique

Exploration immunologique en transplantation rénale



Exploration immunologique en transplantation rénale

A- Typage HLA



1. Sérologie → Ag HLA

- Microlymphocytotoxicité (LCT)

2. Biologie moléculaire :

ADN → allèles HLA

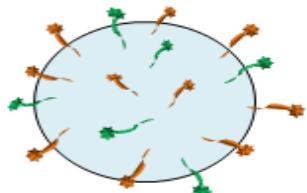
- PCR-SSO (PCR-sequence specific probes)
- PCR-SSP (PCR-sequence specific primers)
- PCR- SBT (Sequence Based Typing)

Exploration immunologique en transplantation rénale

► LCT: Technique de référence (Terasaki et Mac Clelland 1964).

Principe

Cellules à typier



+

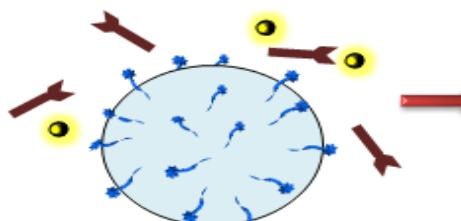
incubation



Addition du complément de lapin



Batterie d'Anticorps anti-HLA I ou II connus



Pas d'incorporation du colorant

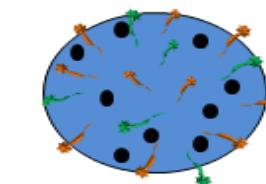
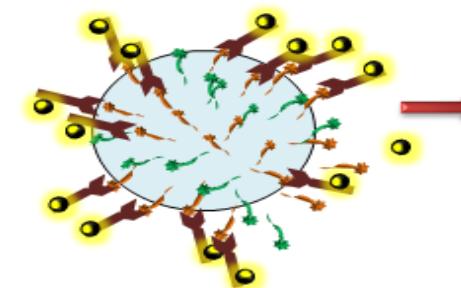
=

Pas de lyse cellulaire

=

Réaction négative

Addition d'un colorant vital (bleu trypan)



Incorporation du colorant

=

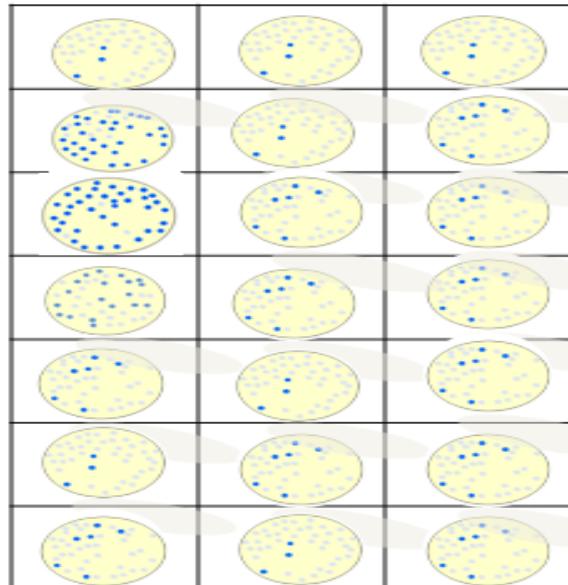
Lyse cellulaire

=

Réaction positive

Typage HLA Par LCT

Exploration immunologique en transplantation rénale



Plaque Térazaki recouverte
d'Ac anti-HLA-A

x	x	x
✓	x	x
✓	x	x
x	x	x
x	x	x
x	x	x
x	x	x

Feuille d'interprétation
X : réaction négative

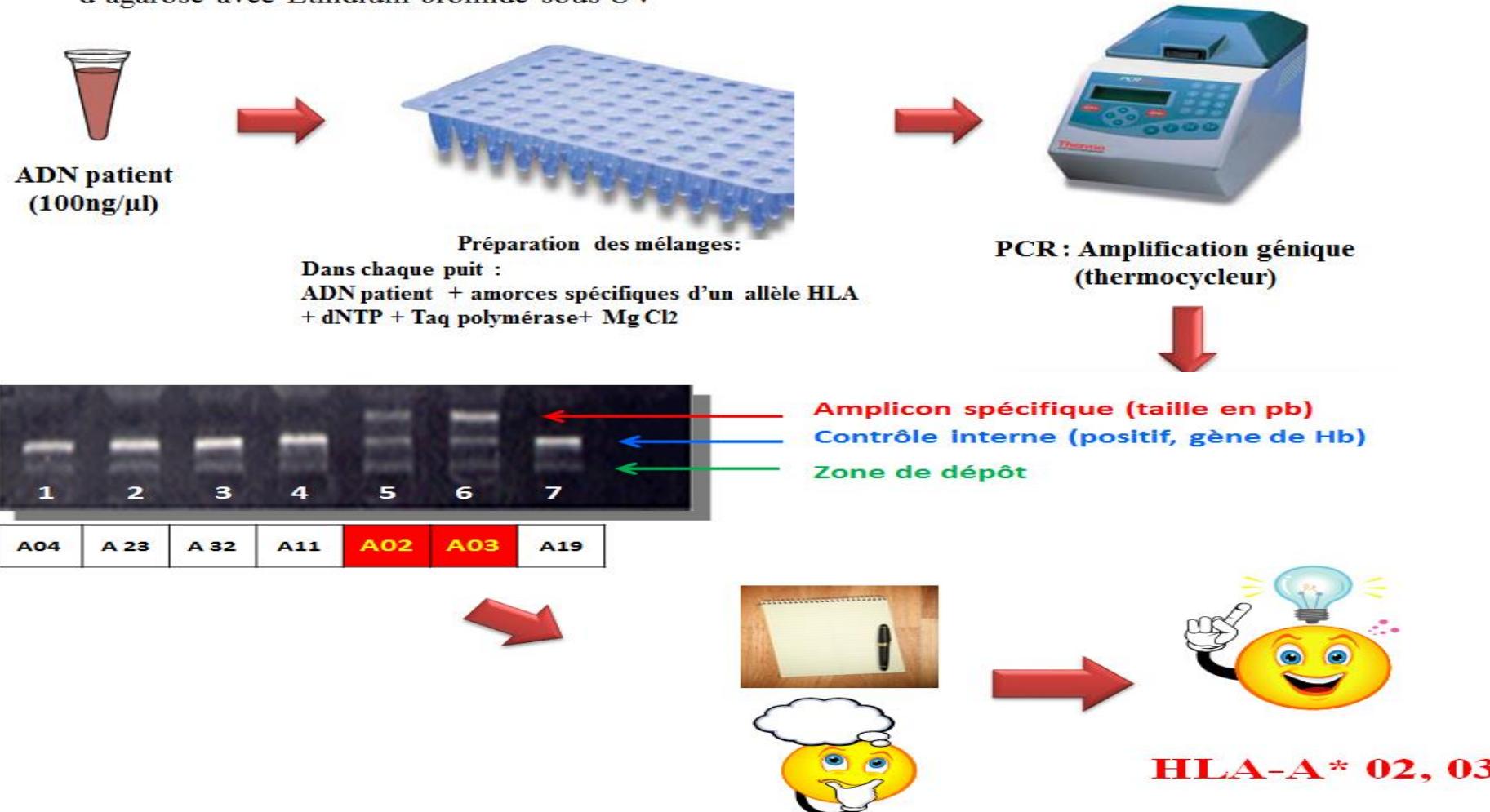
A 1	A 23	A 32
A 2	A 24	A 33
A 3	A 25	A 34
A 9	A 26	A 35
A 10	A 29	A 36
A 11	A 30	A 43
A 19	A 31	A 66

Plan de la batterie
d'Ac anti-HLA -A utilisés

Typage HLA par LCT

Exploration immunologique en transplantation rénale

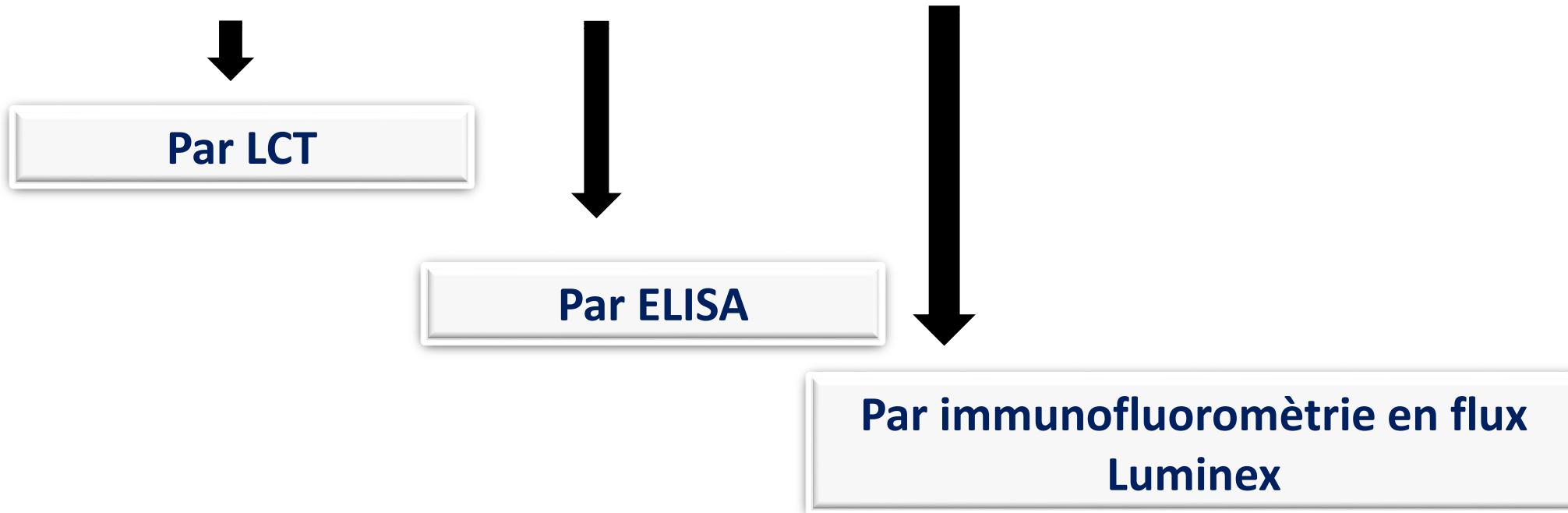
- Amorces spécifiques d'un Allèle ou d'un groupe d'Allèles à étudier
- Amplification spécifique de l'allèle si présent
- Le typage est déterminé par la présence ou l'absence du produit de PCR visualisé sur gel d'agarose avec Ethidium bromide sous UV



Typage HLA par BM

Exploration immunologique en transplantation rénale

B- Recherche et identification des Ac anti HLA

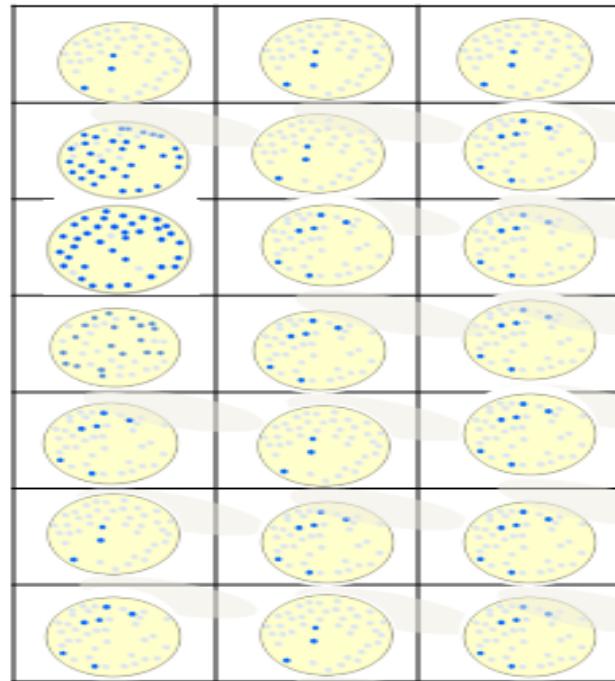


Exploration immunologique en transplantation rénale

Recherche et identification des Ac anti HLA par LCT

A1	A 23	A 32
A 28	A 24	A 33
A 14	A 25	A 34
A 9	A 26	A 35
A 10	A 29	A 36
A 11	A 30	A 43
A 19	A 31	A 66

Batterie de CMN de spécificités HLA connues

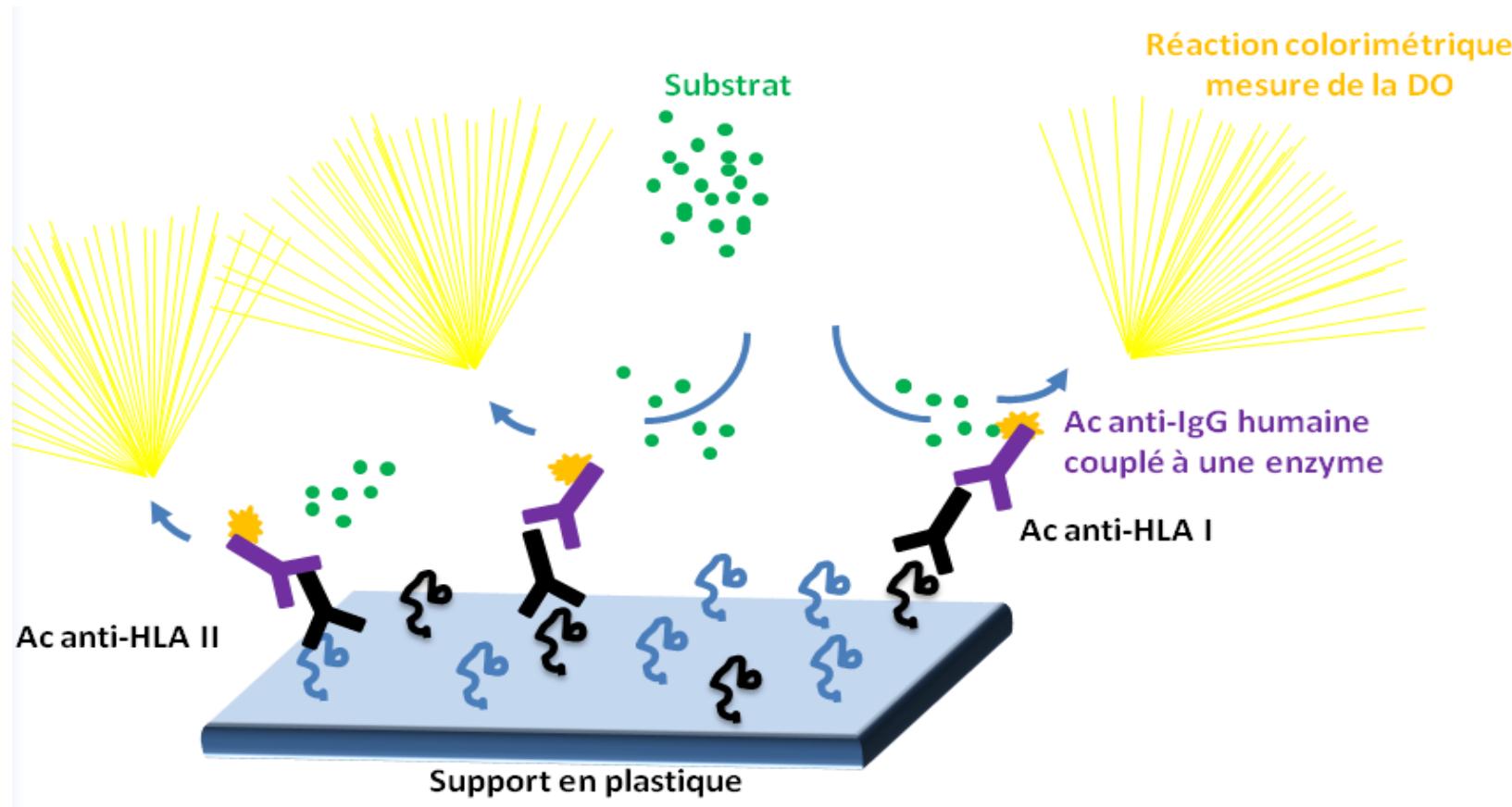


x	x	x
✓	x	x
✓	x	x
x	x	x
x	x	x
x	x	x
x	x	x

Présence chez le receveur d'Ac anti-HLA A28 et A14

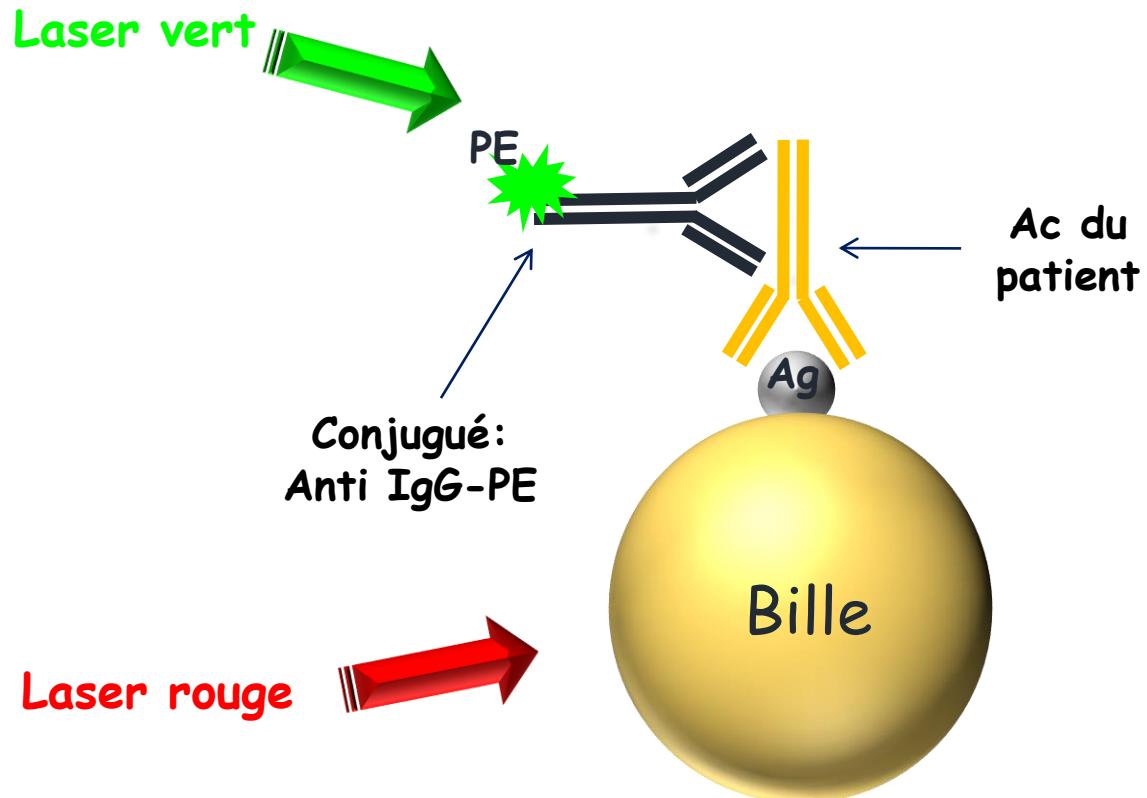
Exploration immunologique en transplantation rénale

Recherche et identification des Ac anti HLA par ELISA



Exploration immunologique en transplantation rénale

Recherche et identification des Ac anti HLA par technique luminex



Quantification

Le laser vert analyse la fluorescence à la surface de la microbille, la quantifie par rapport à une calibration. Celle-ci étant directement proportionnelle à la quantité de conjugué fixé.

Identification

Le laser rouge identifie la signature de chaque microbille et par extension de chaque antigène ou anticorps

Recherche et identification des Ac anti HLA par technique luminex

Technique Luminex :

Technique plus sensible et plus spécifique que l'ELISA et la LCT

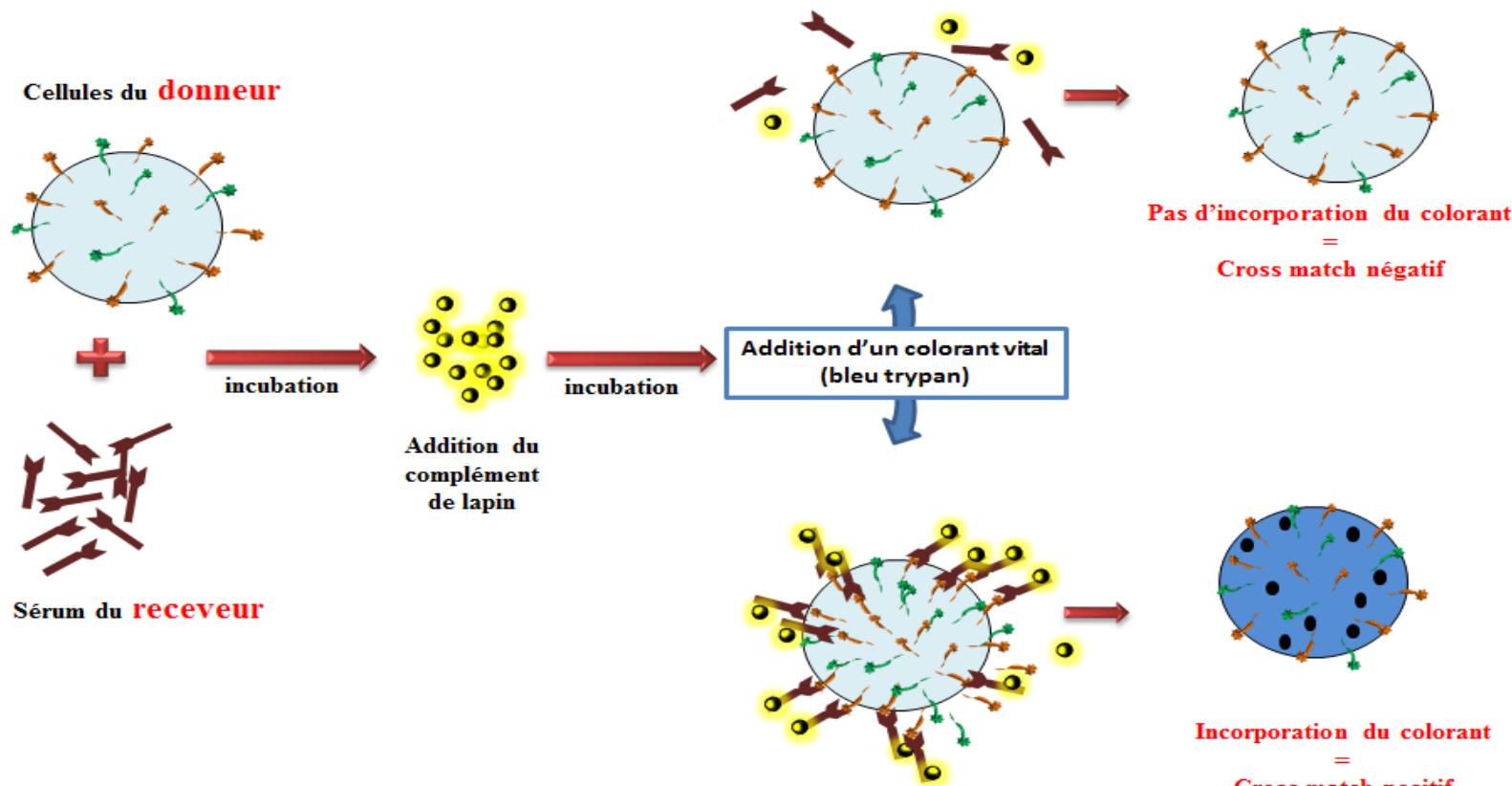
- Permet de préciser le statut immunologique du malade :

NON IMMUNISÉ
IMMUNISÉ
HYPERIMMUNISÉ

- Permet d'améliorer la définition des *Ag acceptables ou permis* (Ac négatifs) et des *Ag inacceptables ou interdits* (Ac positifs).
- Permet de rechercher les *Ac spécifiques du donneur*: DSA

Exploration immunologique en transplantation rénale

C- Cross match par LCT



Un cross-match positif sur lymphocytes T est une contre indication formelle à la greffe

Association HLA et Maladies

- Cherchent à mettre en évidence des gènes de susceptibilité à certaines maladies dans la région du CMH.
 - Spondylarthrite ankylosante avec HLA-B27
 - Maladie de Behcet avec HLA-B51
 - Maladie cœliaque avec HLA-DQ2 et HLA-DQ8
 - Diabète de type 1 avec HLA-DR3/DR4
- Etudes de populations et dans le domaine de médecine légale (exclusion de paternité).

CONCLUSION

- Les tests immunologiques réalisés **en amont de la transplantation** permettent de sélectionner le donneur offrant le moins de risques de rejet.
- Le suivi immunologique se poursuit également **en post greffe** afin de prédire un éventuel rejet et pouvoir le traiter.
- L'amélioration de la survie des greffes est due en grande partie aux progrès réalisés dans les techniques de détection des taux de plus en plus faibles d'alloanticorps .