

Immunologie de la transplantation

Introduction :

Transplantation

Greffe

Traitement de choix des
défaillances terminales d'organes

Définition :

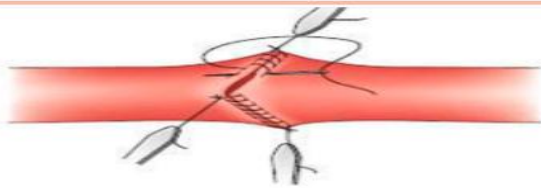
Transplantation



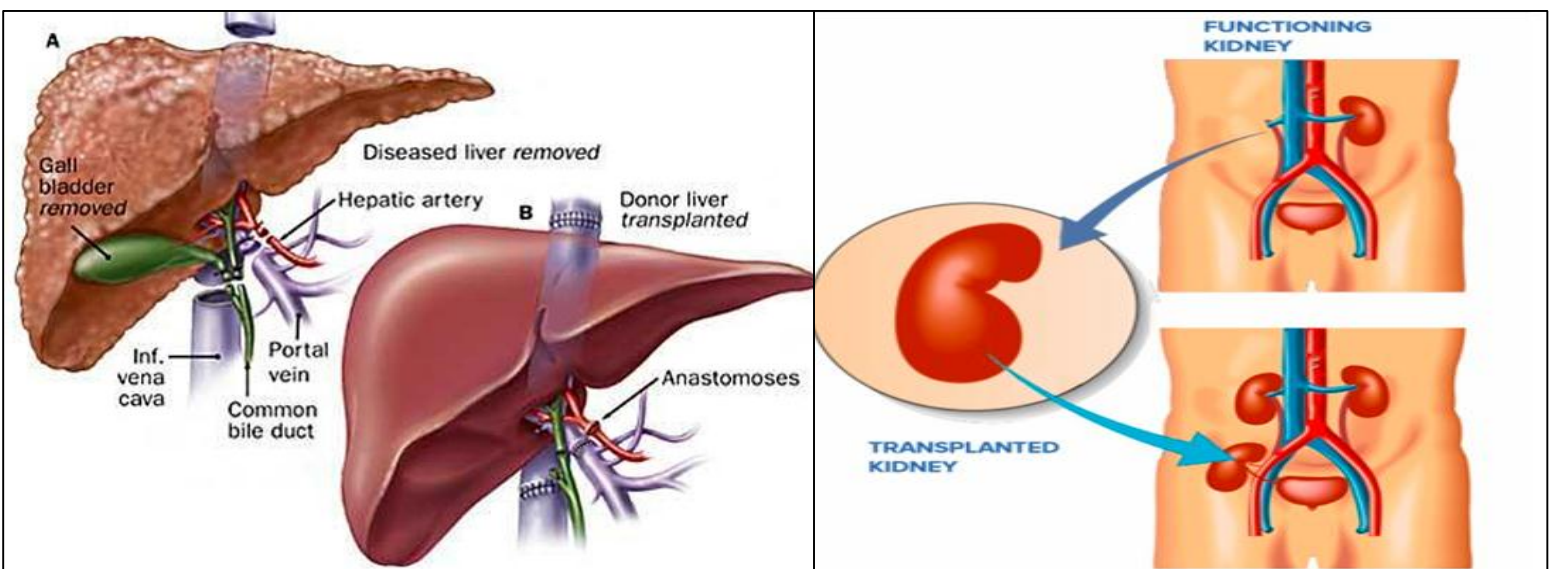
Greffe

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

Transposition de tissu ou de cellules
chez un receveur
sans anastomose vasculaire



Anatomical site of origin of transplant & site of its placement:

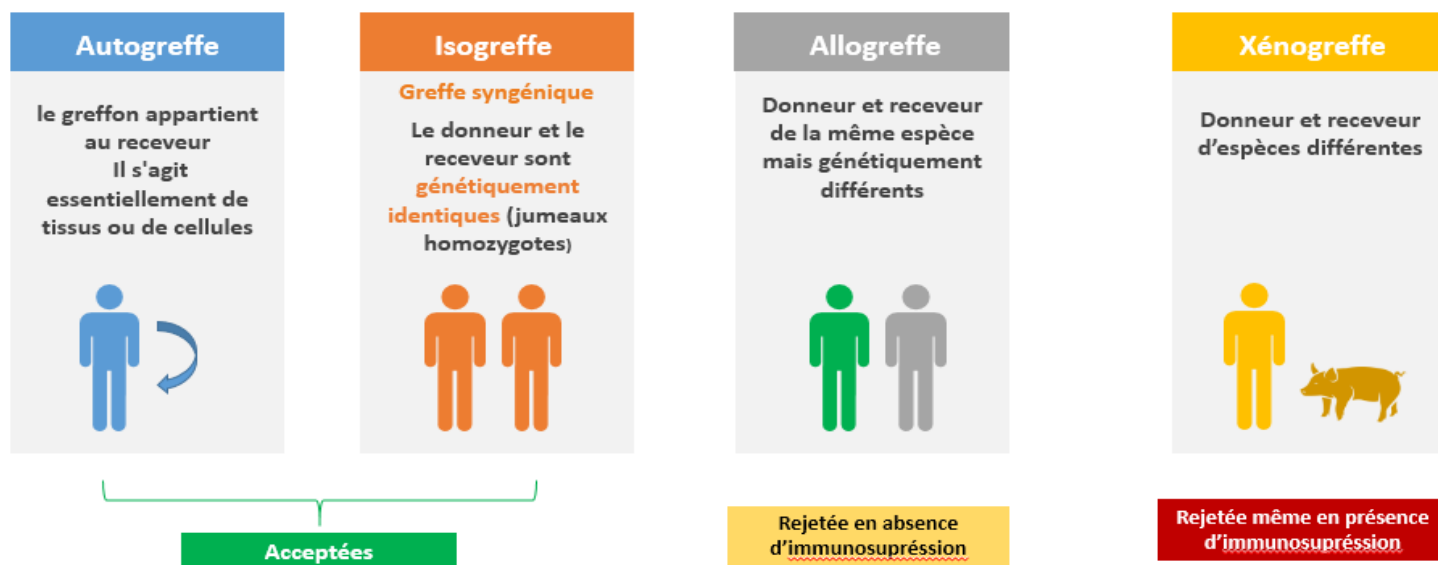


Orthotopic:

Implanted in same anatomical location
heart, lung, liver, intestine

Heterotopic:

Implanted in another anatomical location
kidney, pancreas

○ **Relation génétique liant le donneur et le receveur:****% histocompatibilité: %probabilité de rejet**Bases immunologiques du rejet d'allogreffe :**OBSTACLE****Destruction immunologique du greffon**

Il s'agit d'une réaction proliférante et cytotoxique du SI du receveur contre le greffon jugé étranger

Le rejet

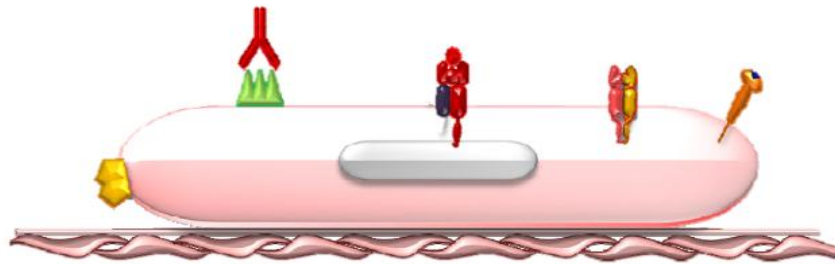
conditionne le devenir de ce dernier

Antigènes : ALLO Antigènes**Antigènes ABO****Antigènes d'Histocompatibilité****Majeurs****Mineurs****Antigènes : ALLO Antigènes**

Antigènes des groupes sanguins érythrocytaires ABO :

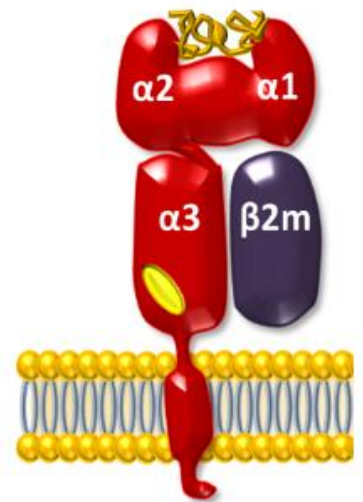
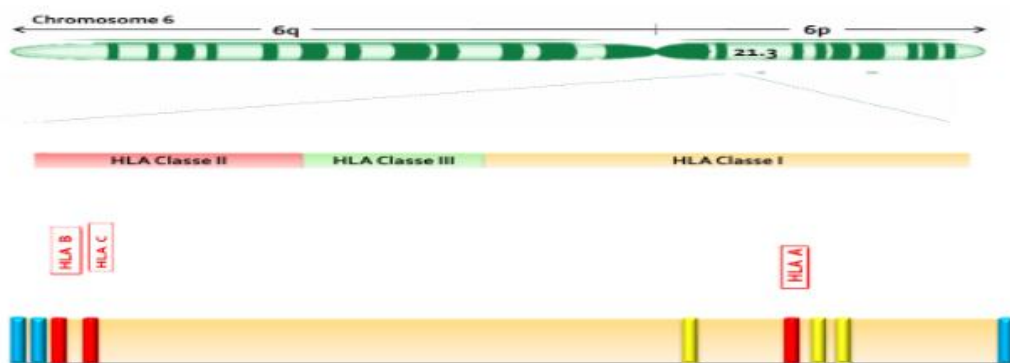
- Puissant Ag de transplantation

- Hémagglutinines : AC anti A ou anti B, sont préformés naturellement chez le receveur,
- Exprimés sur plusieurs types cellulaires, et particulièrement les GRs et les CEs vasculaires
- Rejet hyper aigu

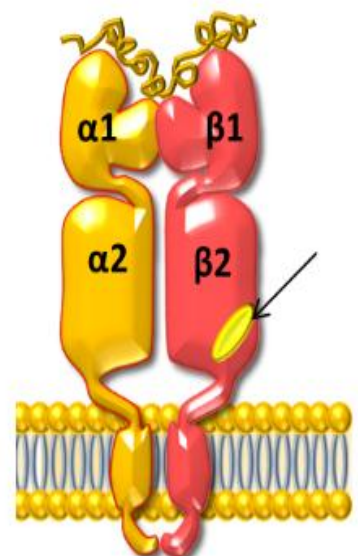
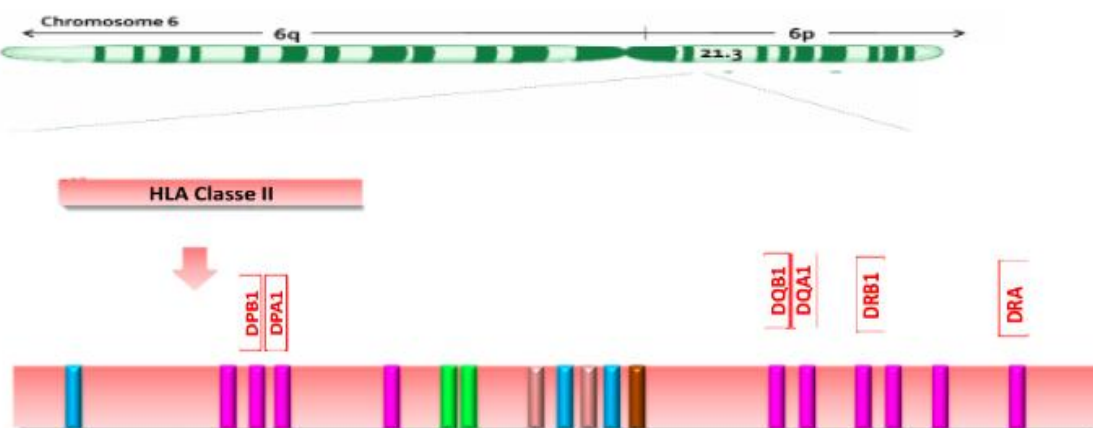


Antigènes d'Histocompatibilité: Majeurs = HLA

Région HLA de classe I



Région HLA de classe II



	MCH Class I	MCH Class II
Gen products	HLA- A-B-C	HLA-DP-DQ-DR
Cells distribution	All nuleated cells	Antigen presenting cells DCs M, B cells
Recognized by	Cytotoxic T cell CD8+	Helper T cell CD4+

Play important Role IN Rejection

CMH : marqueur moléculaire de l'identité cellulaire

Rôle **physiologique** fondamental dans la **réponse immunitaire**:
Présentation des antigènes protéiques aux LT

Majeurs :

- **Hautement polymorphes**
- **Très immunogènes**

Rôle « **pathologique** »:
Responsables du rejet de greffes tissulaires



Antigènes d'Histocompatibilité: Mineurs :

- Codés par gènes situés en dehors du CMH → **NON HLA**

- ✓ Polymorphes= match/ Mismatch===== survie du greffon
- ✓ Immunogènes: peptides présentés par CMH-I ou CMH-II
- ✓ Induisent un **rejet cellulaire , en activant uniquement LT**

Induisent des réactions de rejet faibles ou plus lentes



Mineurs

Rendant l'immunosupression nécessaire entre individus HLA identiques

Antigènes d'Histocompatibilité:

Majeurs : HLA

- Polymorphes extrême
- Très immunogènes

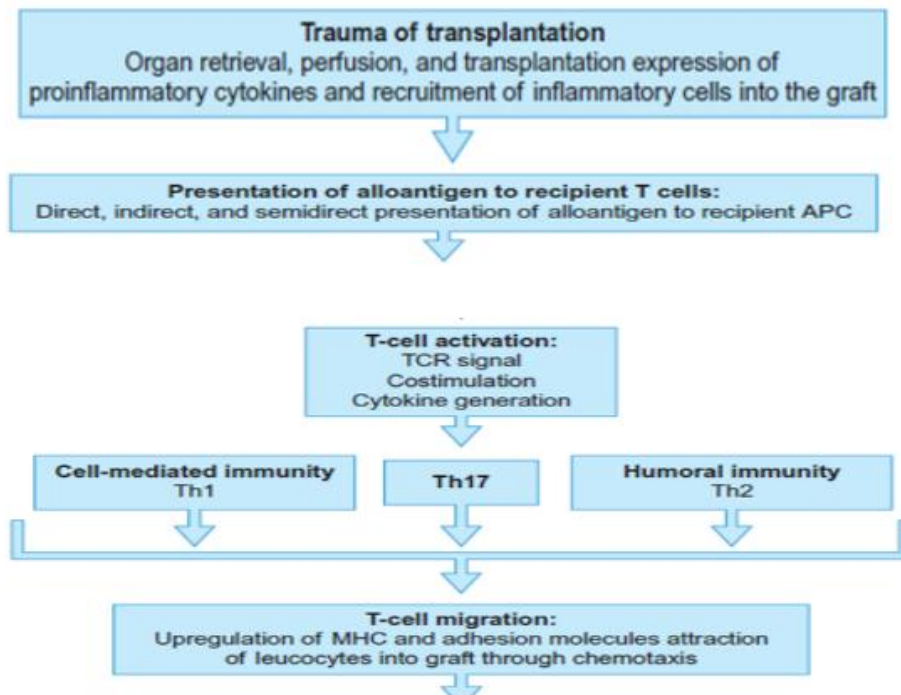
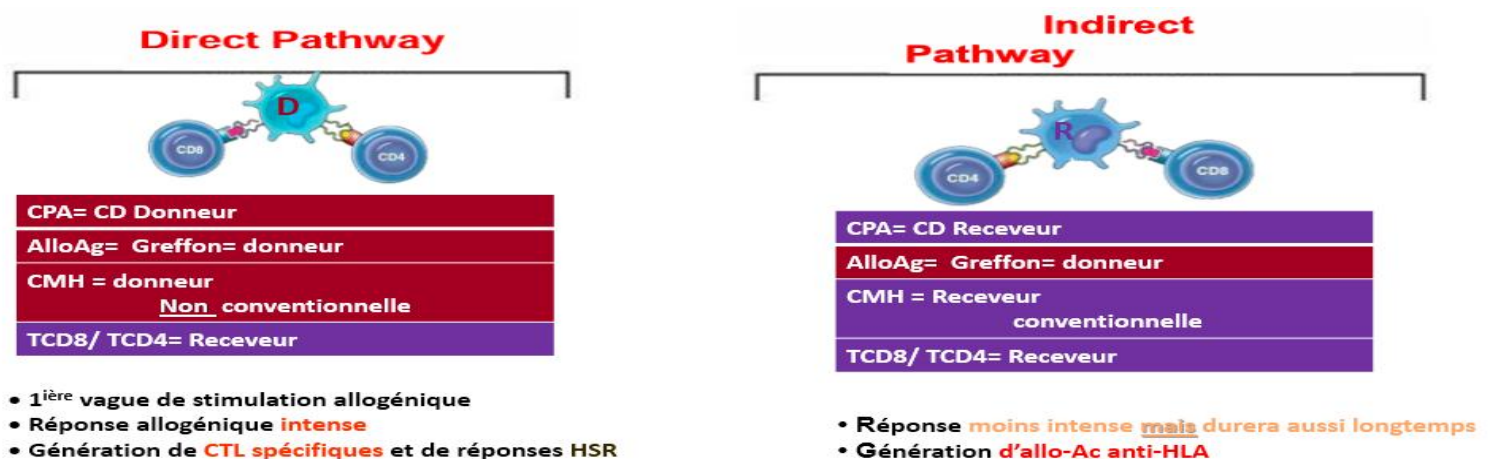
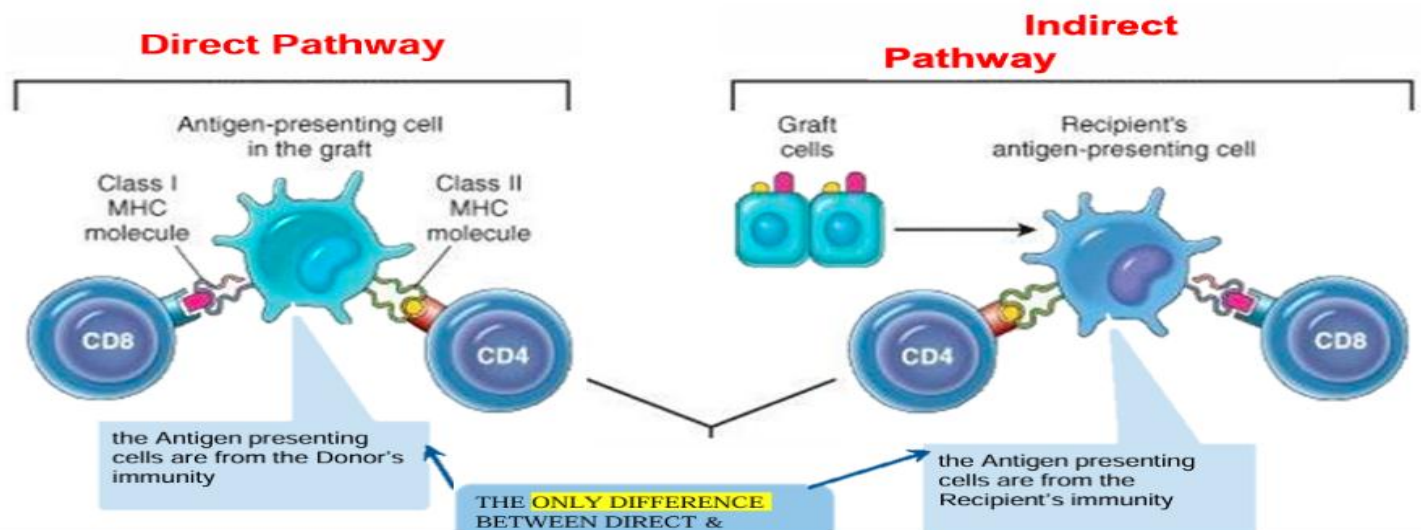
Mineurs : NON HLA

- Polymorphes
- Immunogènes

Réactions de rejet fortes et rapides

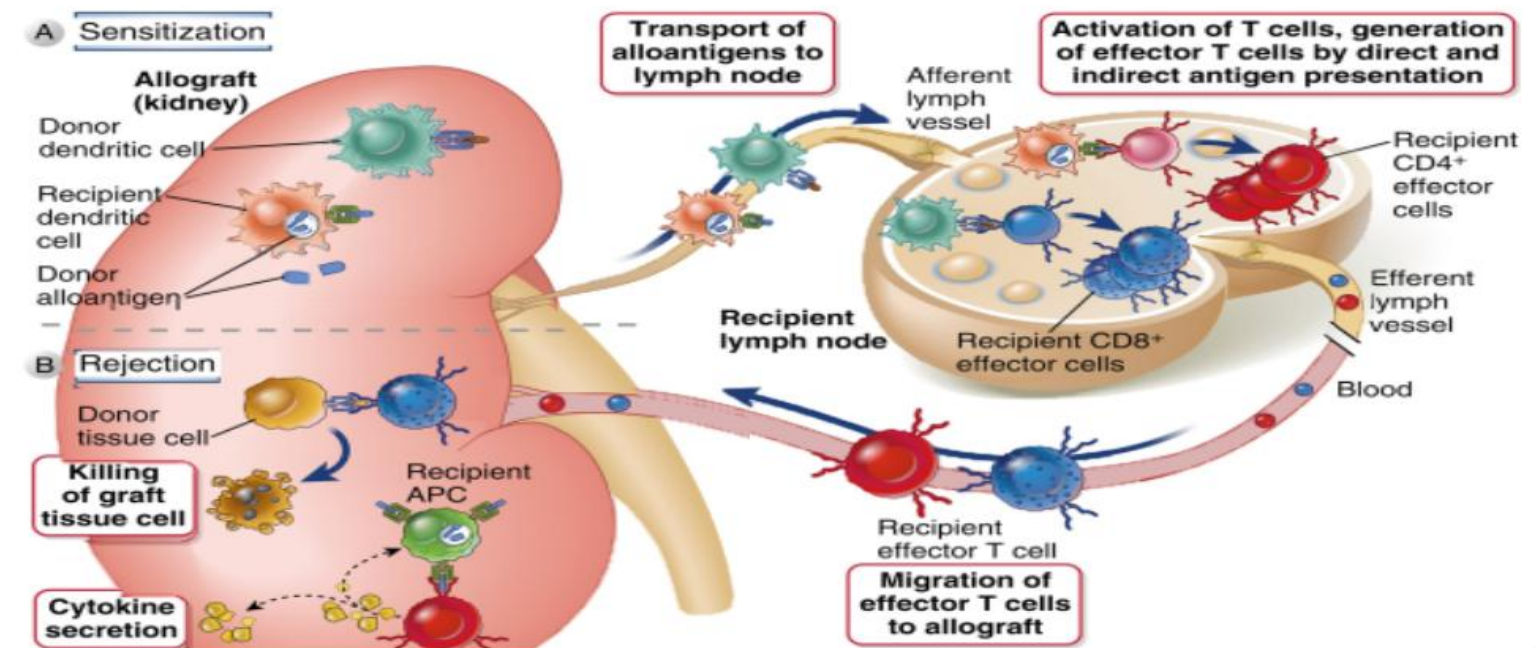


Réactions de rejet faibles ou plus lentes

Mécanisme immunologique du rejet :*RI innée**RI adaptative*1. Présentation des allo-antigènes :

Rejet aigu cellulaire précoce

Rejet chronique (tardif)



Types de rejets :

01 Hyper aigu

02 Aigu

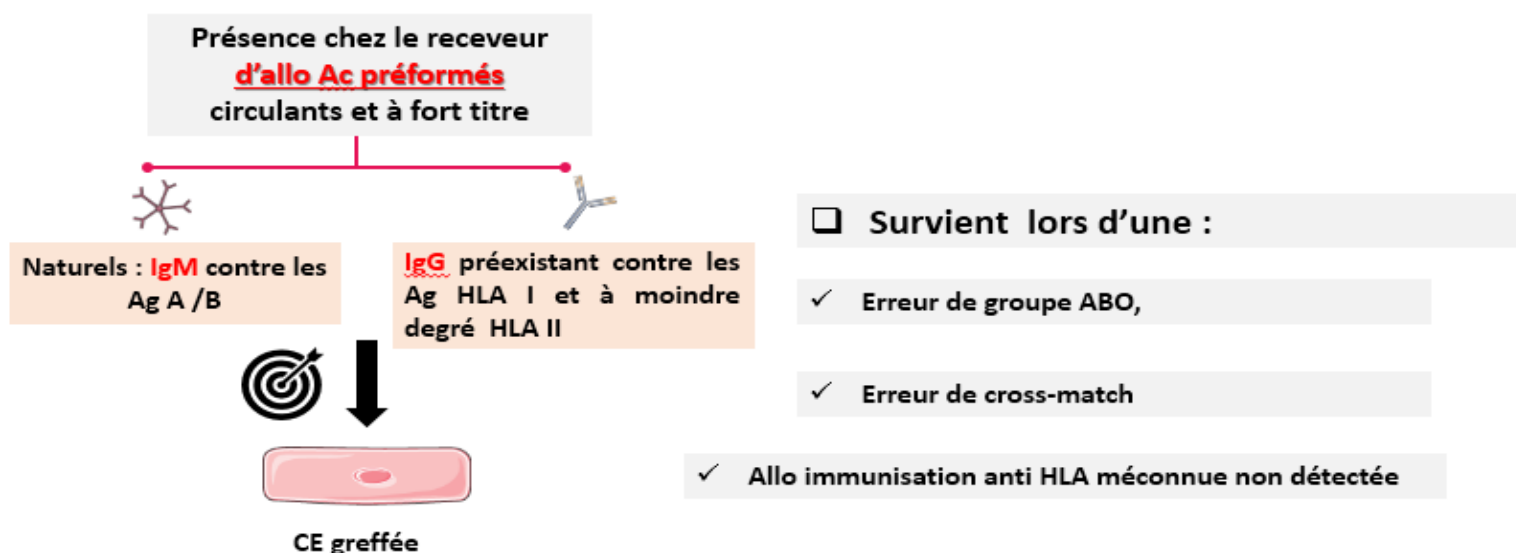
03 Chronique

Définis selon :

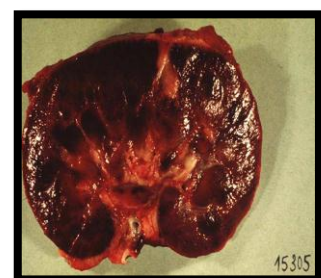
- ✓ Moment de leur survenue
- ✓ Mécanismes immunologiques mis en jeux
- ✓ Types de lésions constituées au niveau du greffon

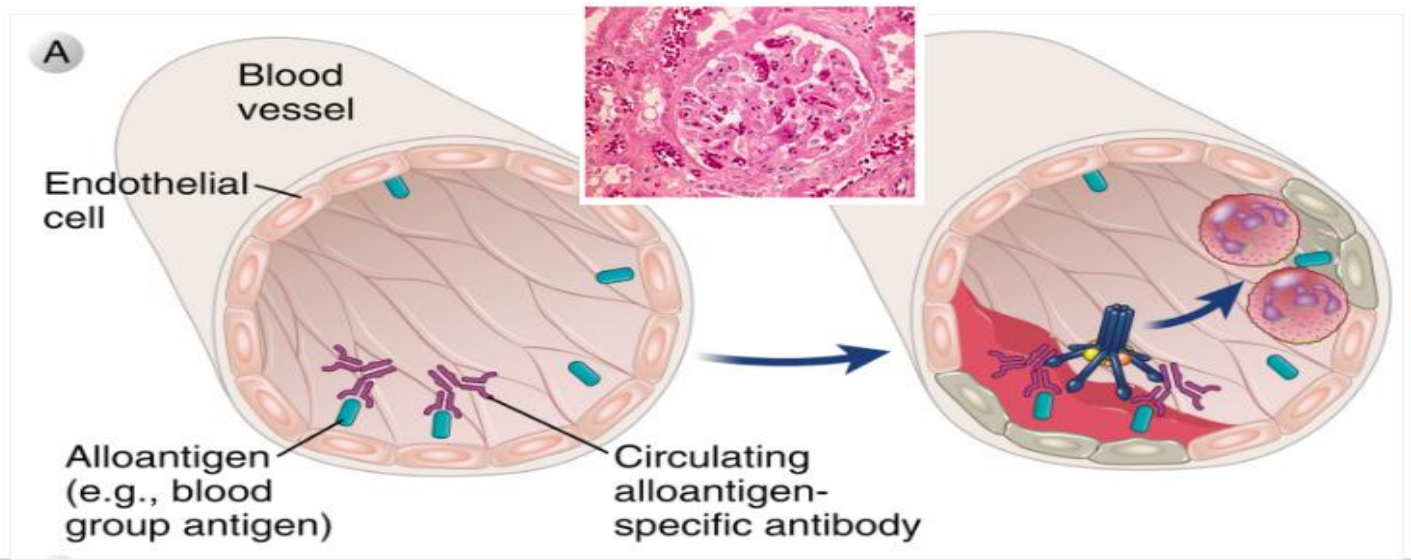
1- Rejet Hyper Aigu :

Quelques minutes ou heures qui suivent le rétablissement de la continuité vasculaire



- Thrombose des vaisseaux irrigant le greffon avec un infarctus du transplant et des lésions irréversibles
 - Cyanose de l'organe dès le déclantage artériel
 - Anurie postopératoire immédiate
 - Absence de vascularisation rénale « Echo doppler, et IRM »





2- Rejet Aigu

- ✓ Se manifeste après une à deux semaines en post transplantation
- ✓ Un pic de fréquence le 1^{er} mois
- ✓ Deux formes de rejet aigu: RAH = LT et RAC= LB
- ✓ Coexistent souvent dans 45 % à 62 % des cas où le C4d est détecté

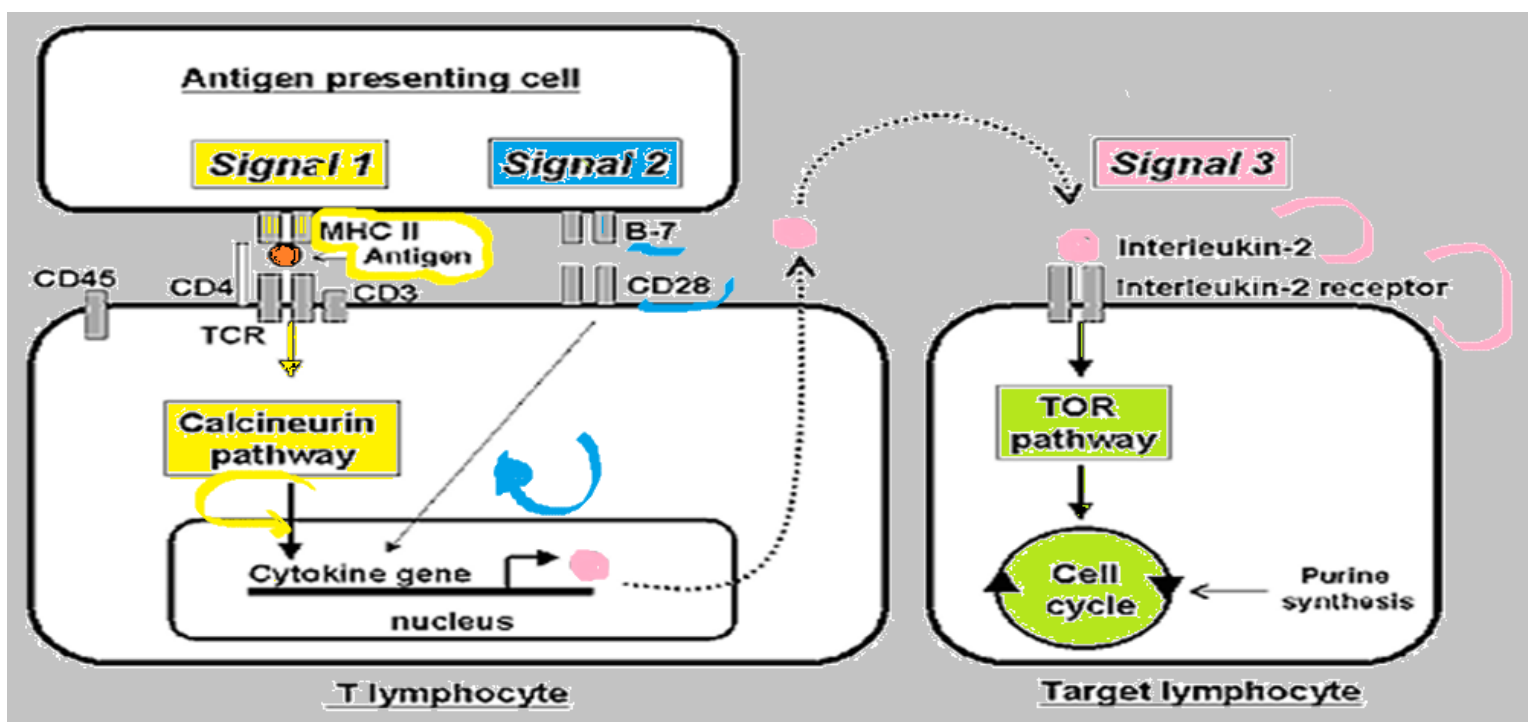
Cellulaire :

- ✓ Implique principalement des LTh et CTL
- ✓ Diagnostiqué par la ponction biopsie de l'organe greffé
- ✓ Accessible au traitement curatif et préventif par immunosuppresseurs
- ✓ Reste un facteur de risque dans la survenue du rejet chronique
 - ✓ Se produit en 02 phases:
 1. Phase de sensibilisation
 2. Phase effectrice: 7 à 10 jours (ou plus)

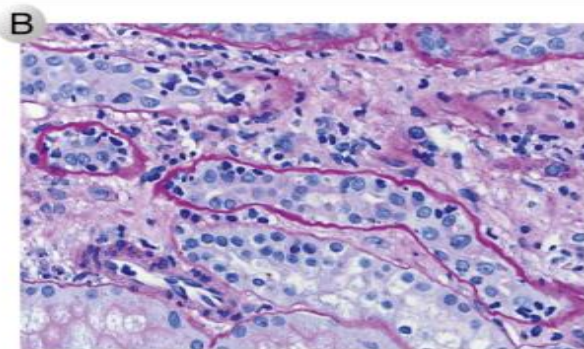
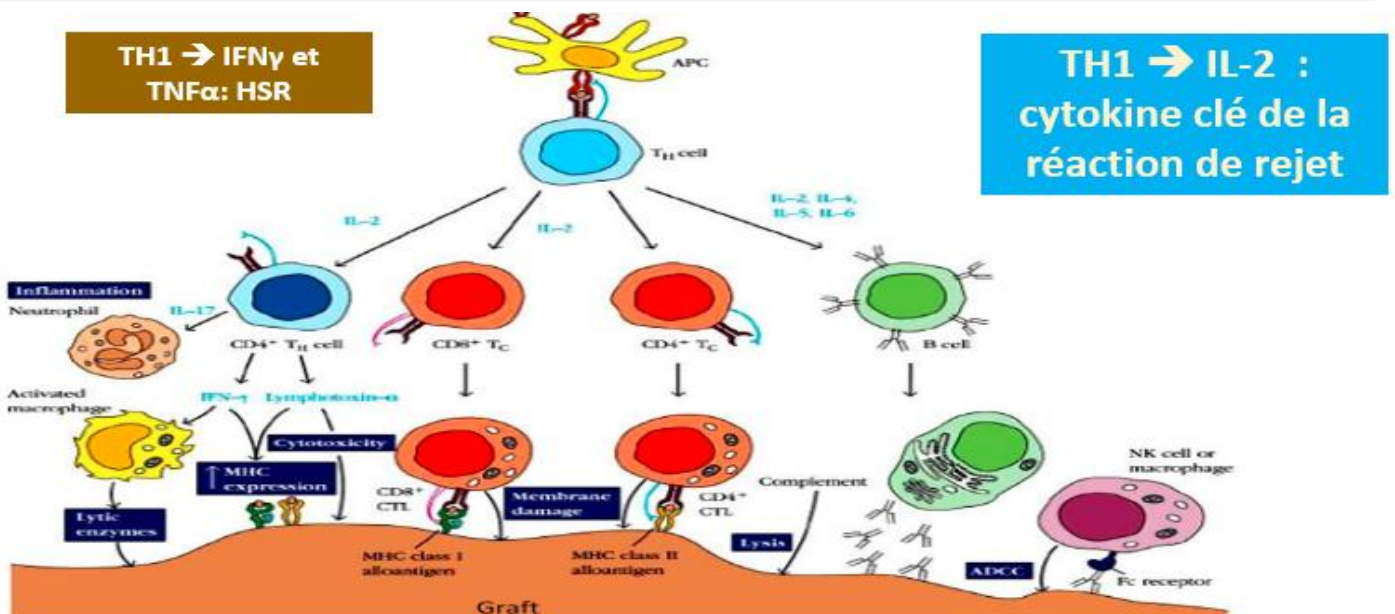
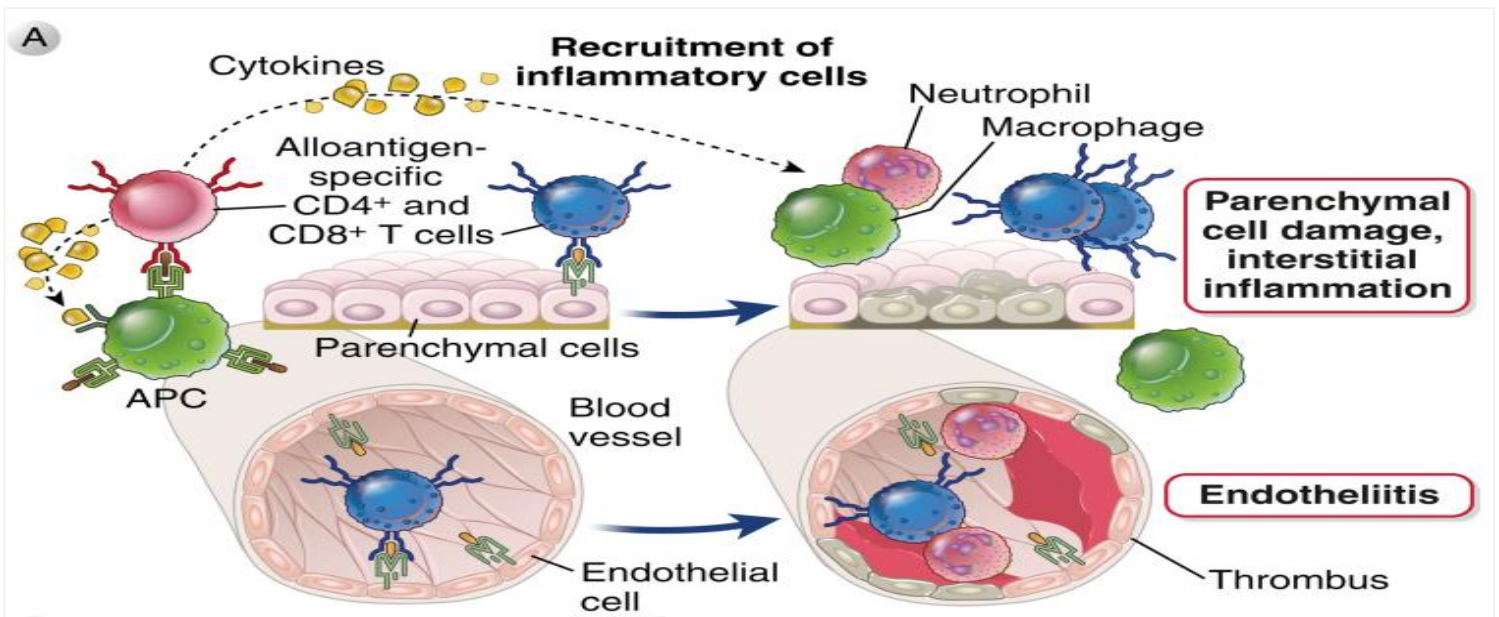
Phase de sensibilisation :

2 Activation et expansion des cellules T

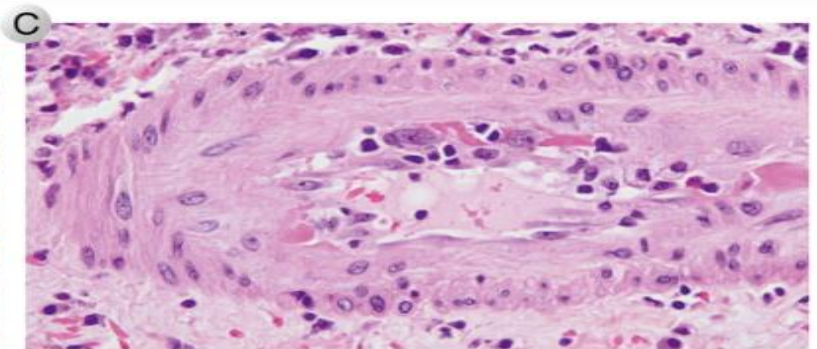
1. Reconnaissance allogénique par voie directe



Phase effectrice: 7 à 10 jours (ou plus)



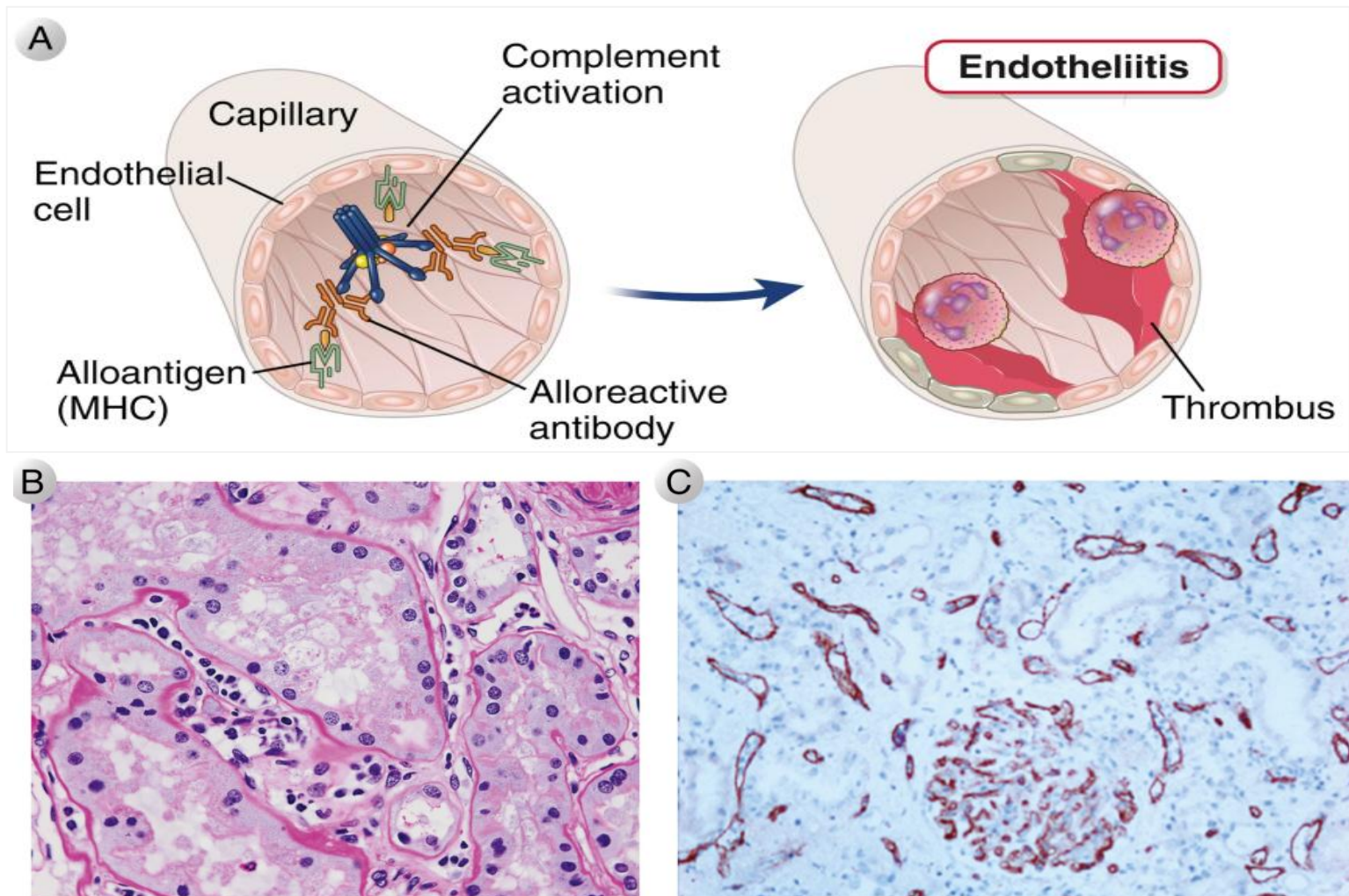
Parenchymal cell damage, interstitial inflammation



Endotheliitis

Médié par les anticorps (humoral)

- ✓ De mauvais pronostic
- ✓ Allo anticorps principalement anti-HLA I et II spécifiques du donneur (DSA)
- ✓ Sont produits après la transplantation: néoformés
- ✓ La composante humorale peut être prédominante ou coexister avec une RAC
- ✓ Mécanisme : cible CE avec ADCC et CDC



B-Cellules inflammatoires dans les capillaires péritubulaires

C-Dépôt de C4d dans les capillaires révélé par immunohistochimie sous forme de coloration brune

Rejet Chronique :

Lésion dominante

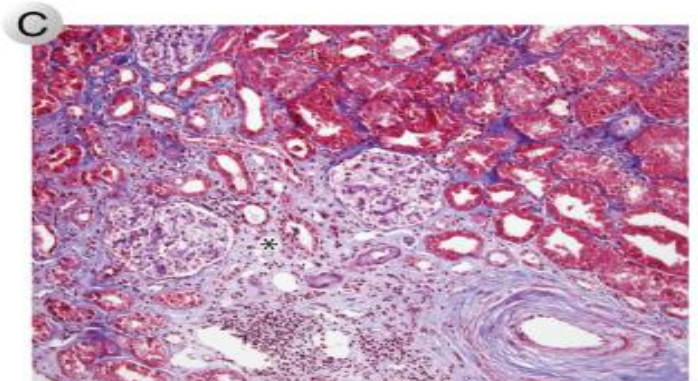
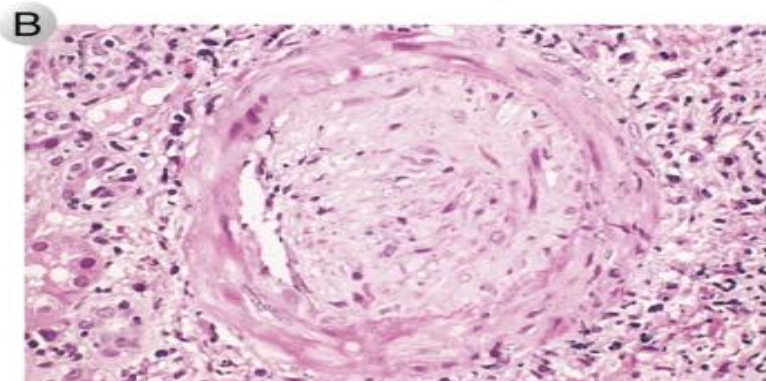
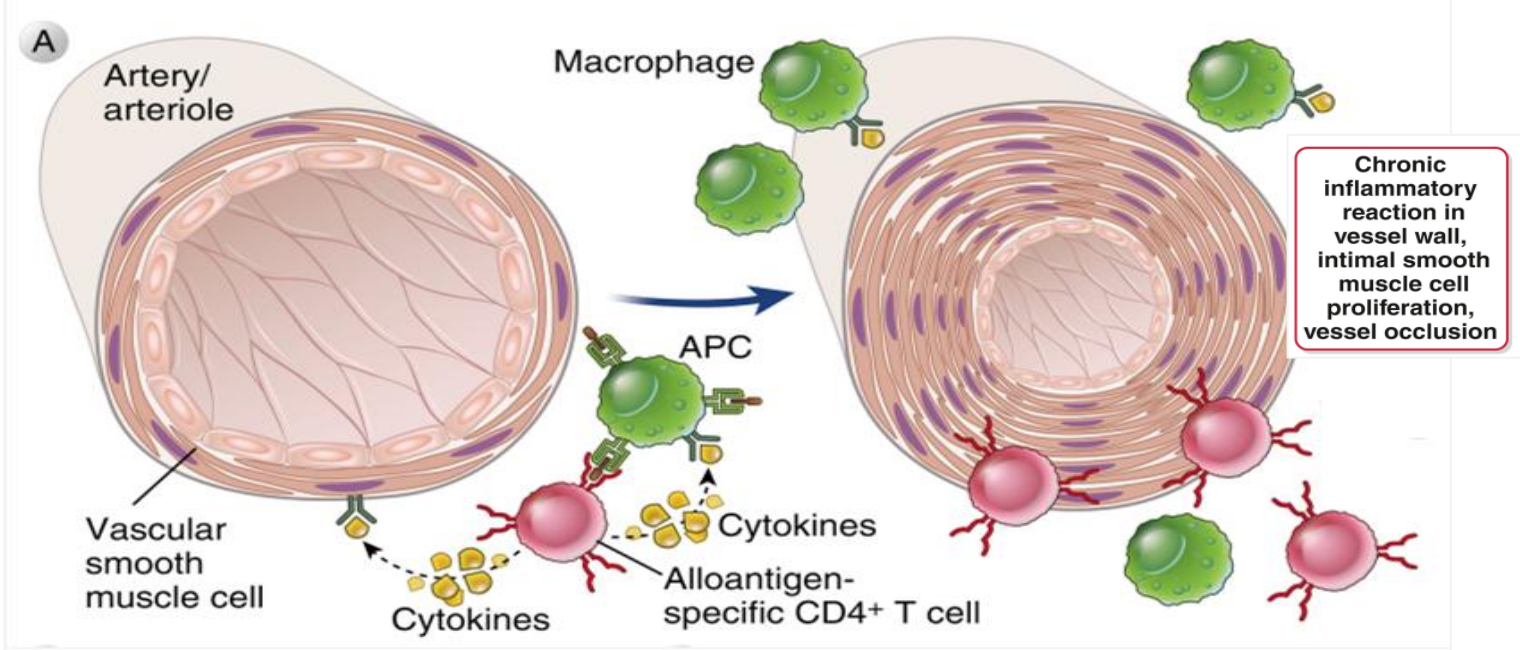
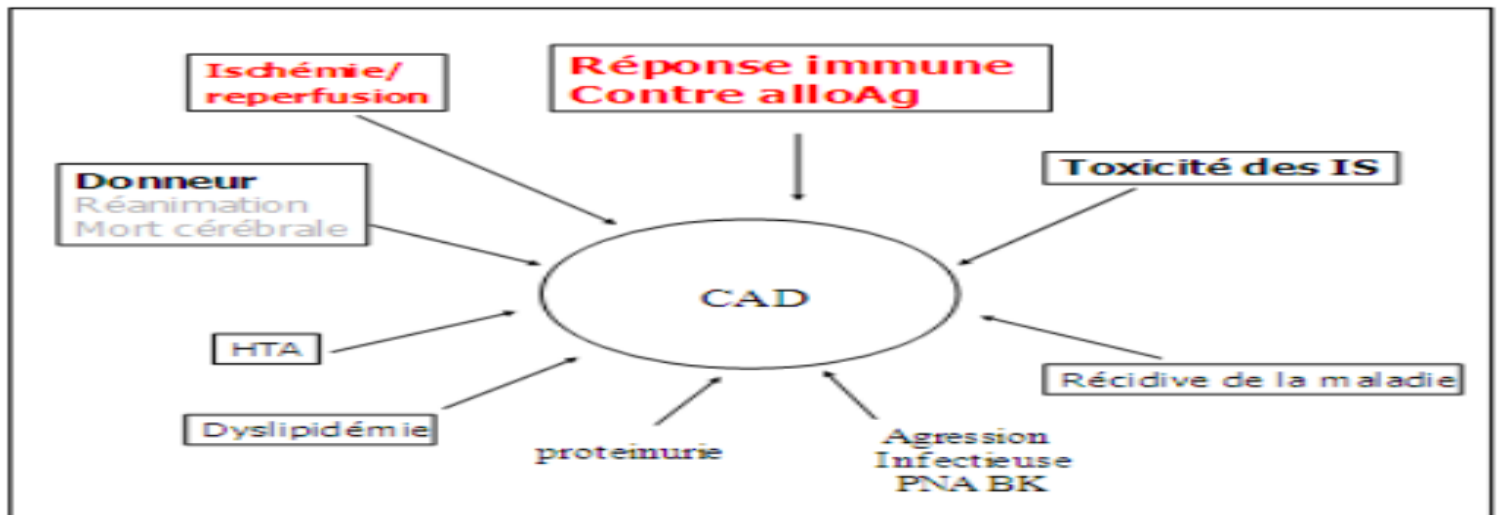
vasculopathie du greffon = artériosclérose accélérée du greffon

➤ Le parenchyme est lentement remplacé par du tissu fibreux non fonctionnel

- ✓ Reste la principale cause de dysfonction tardive du greffon
- ✓ Déclin progressif de la fonction rénale le plus souvent irréversible
- ✓ Se développant 03 mois après greffe
- ✓ Peut ou non être précédé par des épisodes cliniquement

reconnus de rejet aigu

- ✓ Influencé par le nombre de rejets aigus
- ✓ Elle est multifactorielle
- ✓ Rejet de type mixte



B-La lumière vasculaire est remplacée par des cellules musculaires lisse et de tissu conjonctif dans l'intima vasculaire

C-Fibrose et perte de tubules dans un rein

Prévention de rejet



Réduire l'immunogénicité du greffon



Minimiser les différences alloantigéniques entre le donneur et le receveur → diminuer le nombres de **Mismatch**

➤ La compatibilité entre le donneur et le receveur implique une évaluation préalable de l'histocompatibilité

Bilan en pré transplantation : Systématique

- Compatibilité du groupe sanguin ABO
- Compatibilité du CMH: un bon appariement du donneur/ receveur
- Compatibilité croisée

Rx

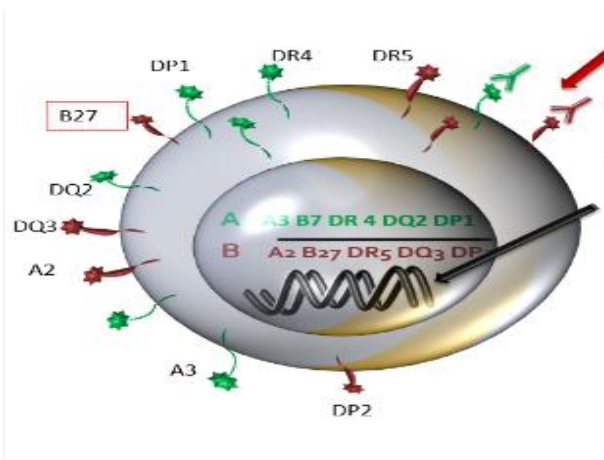
PRESCRIPTION

Patient:
 Adresse:

✓ Typage sanguin
 ✓ Typage tissulaire
 ✓ Cross match

.....
Date

.....
Signature

☐ Typage HLA (MHC matching)


Sérologique → spécificités
Microlymphocytotoxicité (LCT)

Biologie moléculaire : ADN après amplification par PCR → allèles

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

HLA B* 27 05



- En transplantations d'organes : Typage générique des gènes HLA –A, B et DRB1 ,DQB1

☐ Cross-matching

- technique de microlymphocytotoxicité (LCT)
- Technique de microlymphocytotoxicité (LCT)
- Détecte des Ac cytotoxiques IgM et IgG fixant le complément mais les Ac anti-HLA non toujours cytotoxiques et le risque de rejet persiste d'autres tests plus sensibles ont été développés tel que:
- LCT sensibilisée par addition de l'Anti Globuline Humaine (LCT/AGH): détecte :
 - faibles quantités d'Ac
 - Ac ne fixant pas le complément
- Technique ELISA
- TECHNIQUE LUMINEX

- Prévention et traitement curatif de rejet

