

Immunologie de la transplantation – partie 1/2 –

Abbas, Basic Immunology, 4th edition, p. 207-223 and p.171-187
Robbins, Pathologic Basis of Disease, 9th edition

Adrian Duval

Adrian.duval@unil.ch

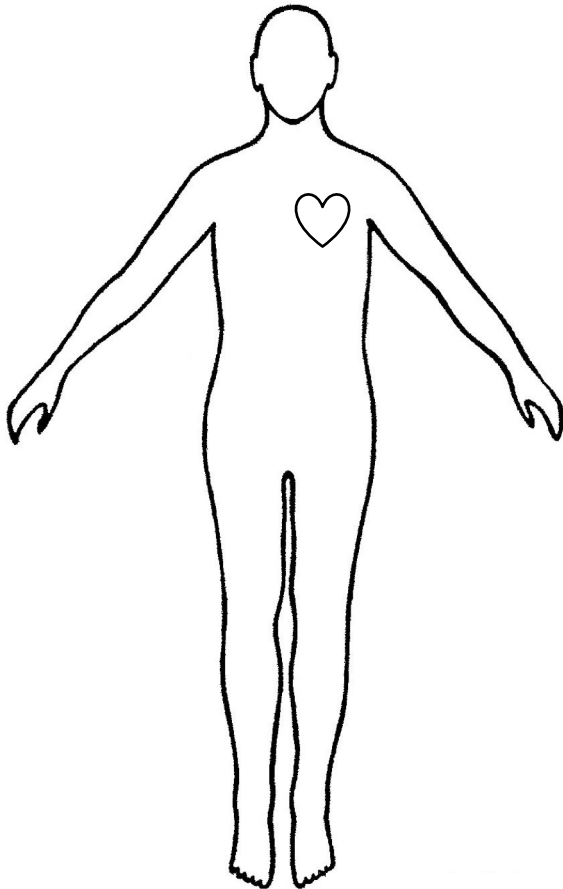
Basé sur un cours de la Pr. A. Ablasser



ÉCOLE POLYTECHNIQUE
FÉDÉRALE DE LAUSANNE

Transplantation

Donneur

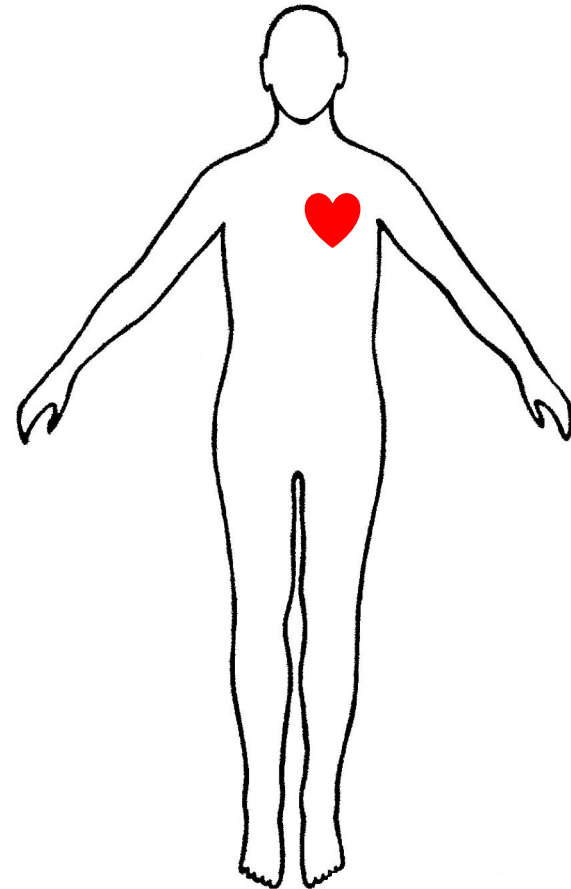


Greffe

Cellules
Tissus
Organes

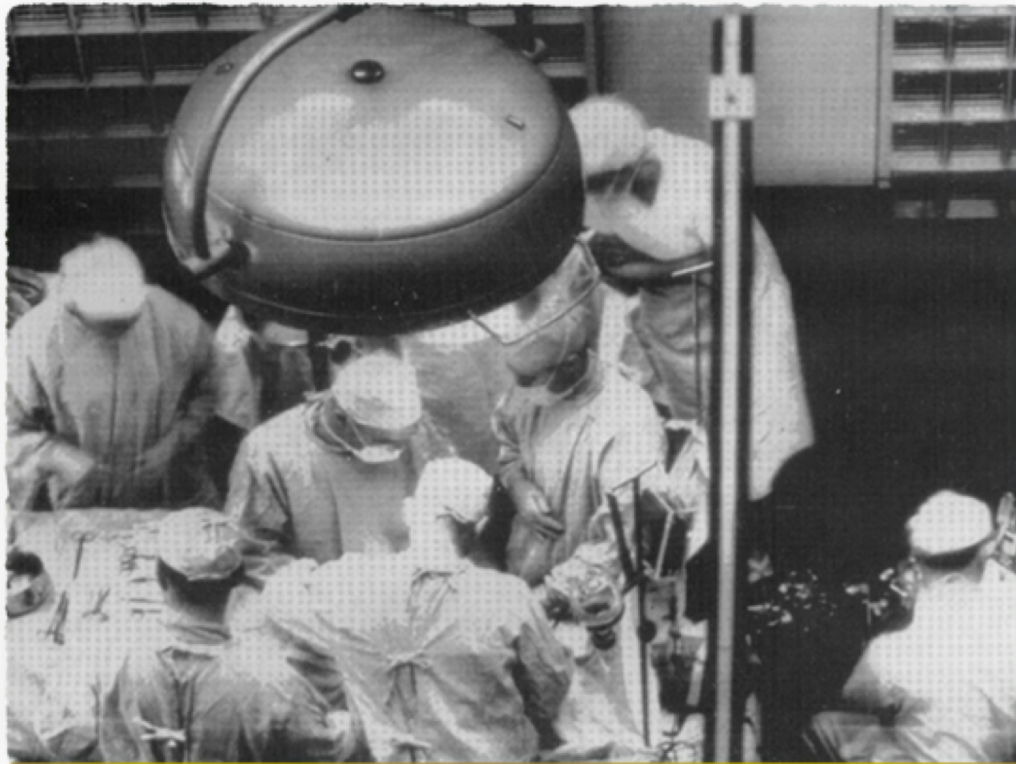


Receveur



Histoire de la transplantation

La première transplantation fut tentée en 1952 à l'hôpital Necker de Paris, mais le rein fut défaillant après 3 semaines. En 1954 à Boston, le donneur et le receveur étaient des jumeaux et le receveur a survécu 8 ans après la transplantation.



Définitions

Autogreffe Tolérée

Tissu d'un individu transféré dans une autre partie du corps du même individu.

Exemple : peau, vaisseaux sanguins

Isogreffe Tolérée

Tissu transféré entre deux individus génétiquement identiques.

Exemple: jumeaux identiques, souris syngéniques (inbred)

Allogreffe Rejetée

Tissu transféré entre deux individus de la même espèce mais génétiquement différents.

Exemple: la plupart des transplantations humaines

Xénogreffe Rejetée

Tissu transféré entre deux espèces.

Exemple: valves de cochons transférées à l'humain

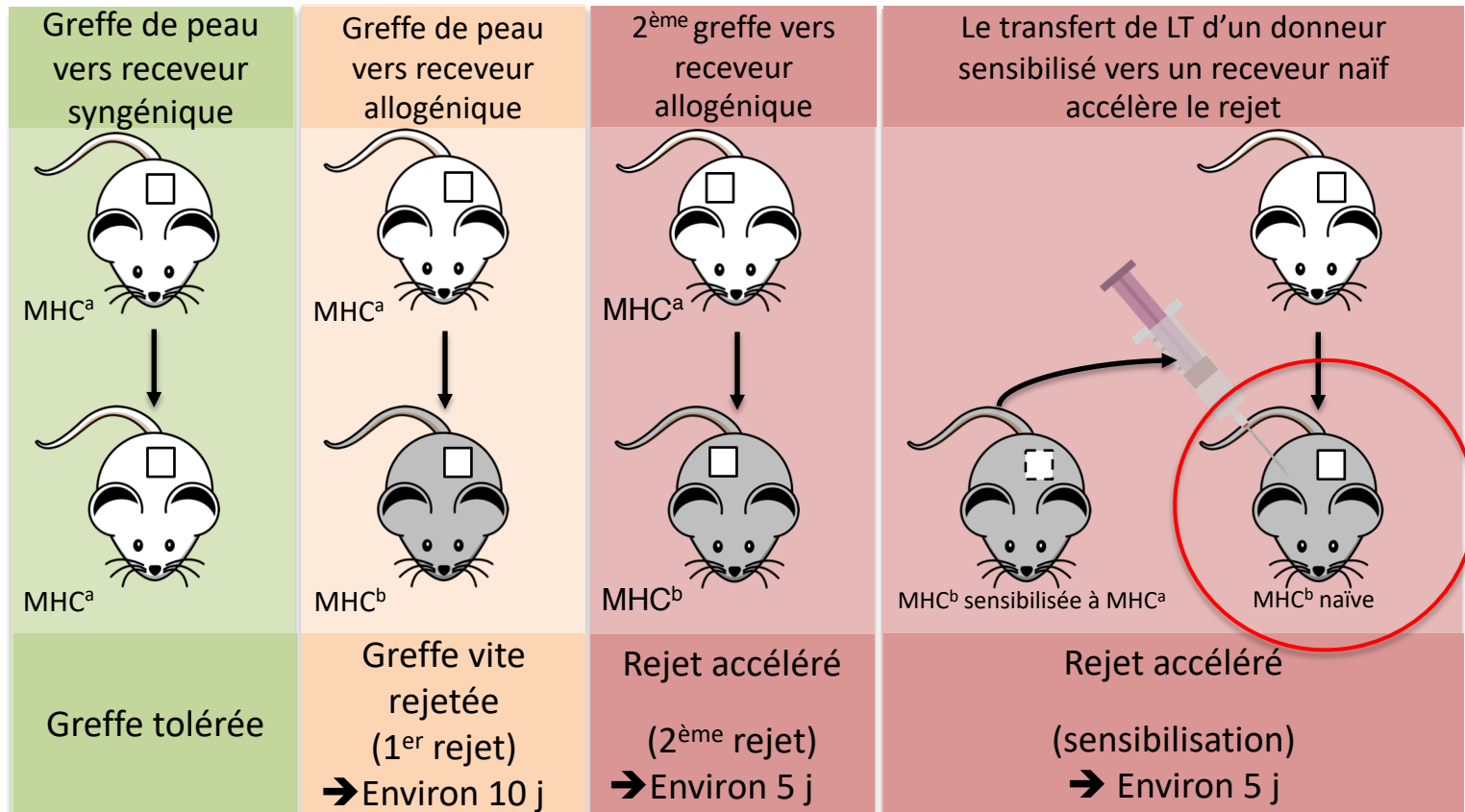
Quels sont les mécanismes d'une réjection d'allogreffe ?



Et comment utiliser ces connaissances pour améliorer les résultats de transplantations ?

Rôle des lymphocytes T (LT) dans le rejet d'allo greffes (I)

Les règles de base de transplantations tissulaires ont été élucidées par des études sur la transplantation de peau entre des souris syngéniques (inbred).



Rôle des lymphocytes T (LT) dans le rejet d'allogreffes (II)

- Une allo- ou xénogreffe sur des souris nude, qui n'ont pas de lymphocytes T, sera tolérée (= pas de rejet).

Le rejet résulte d'une réaction inflammatoire qui endommage le tissu transplanté. Le système immunitaire **adaptatif** est médiateur de ce mécanisme et fait preuve de **mémoire** et **spécificité**.

Complexe Majeur d'Histocompatibilité (MHC)

- Les tissus ayant des antigènes similaires sont dits « histocompatibles ».
- Plusieurs antigènes déterminent l'histocompatibilité, mais les plus importants sont exprimés dans le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC).
- Les molécules du MHC déterminantes pour l'histocompatibilité sont des glycoprotéines de membrane contenant un sillon médian, dit « de présentation » et permettant de lier les antigènes peptidiques.
- Pour être reconnus par les lymphocytes T, les antigènes peptidiques doivent être rendus accessibles à un récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T (TCR). Cette fonction de présentation est assurée par les molécules exprimées par le MHC.
- Le locus CMH est présent chez tous les mammifères.

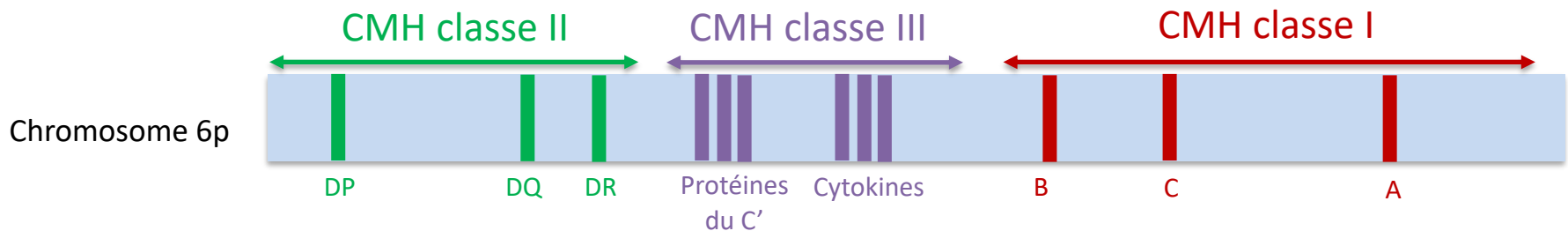
Le complexe génique HLA (I)

- Chez l'humain, le MHC est nommé **HLA** pour « **H**uman **L**eukocyte **A**ntigen », nommé ainsi car historiquement la première molécule d'histocompatibilité identifiée avait été repérée comme antigène leucocytaire.
- Les gènes HLA classiques codent pour les molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité. Ils sont localisés sur le bras court du chromosome 6.

Le complexe génique HLA (II)

Le complexe est subdivisé en 3 régions qui contiennent chacune de nombreux autres gènes avec ou sans fonction immunologique:

- **MHC/HLA classe I** : comprend les gènes HLA-A, HLA-B & HLA-C
- **MHC/HLA classe II** : comprend les gènes HLA-DP, HLA-DQ & HLA-DR
- **MHC/HLA classe III** : contient des gènes codant pour des protéines du système du complément (C'), pour les lymphotoxines et le TNF. Cette région ne contient pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique.



Caractéristiques communes classes HLA I & II

➤ Polymorphisme génétique multiallélique :

- Les gènes HLA sont les plus polymorphes de l'espèce humaine, il existe plusieurs centaines d'allèles différents pour certains d'entre eux.
- Chaque individu est *hétérozygote* pour la plupart de ses gènes HLA (classes I & II) et n'exprime donc que 2 des allèles de chaque gène présents dans l'espèce humaine au maximum.
- Ces caractéristiques rendent chaque individu quasiment *unique*.

➤ Transmission verticale « en bloc » :

- Chaque individu reçoit une copie de *l'ensemble* des gènes HLA (haplotype HLA) de chacun de ses parents (= transmission en bloc).
- Au sein d'une famille, la probabilité d'une identité HLA dans une fratrie est donc d'une chance sur quatre.
- Dû à la transmission en bloc, certaines combinaisons d'allèles HLA se retrouvent plus souvent ensemble que d'autres (p.ex: HLA-A1 avec HLA-B8 & HLA-DR3).

➤ Codominance :

- Les deux copies s'expriment en parallèle (codominance) et chaque individu exprime donc des molécules HLA de chacun de ses parents.

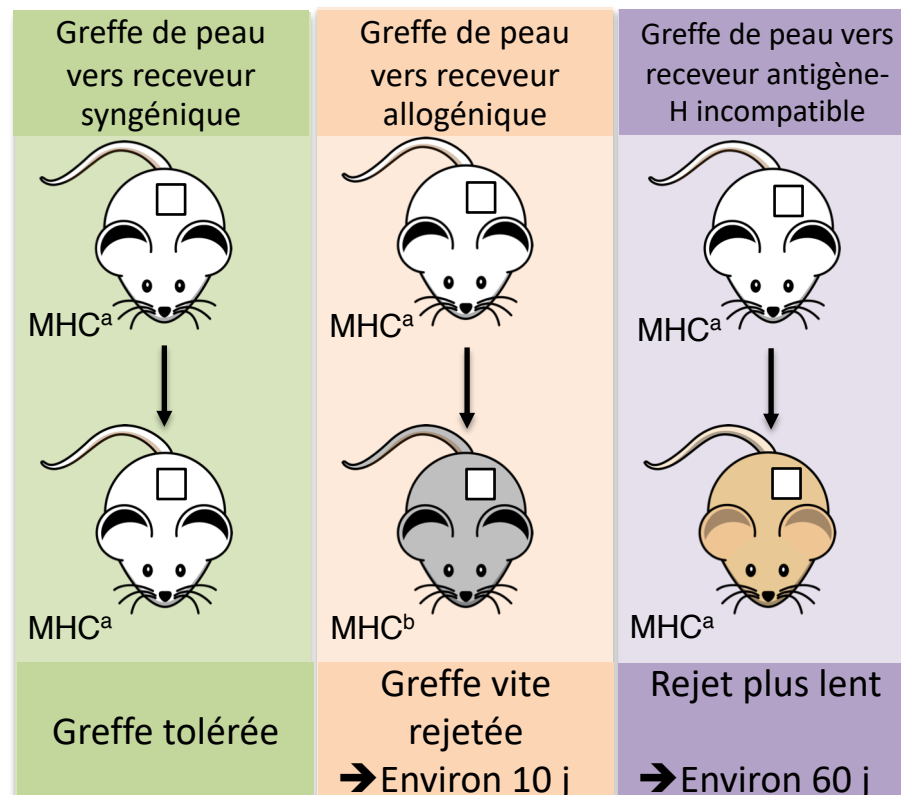
Différences entre les classes HLA I & II

	CMH/HLA Classe I	CMH/HLA Classe II
Expression	Toutes les cellules nucléées	Limitée aux cellules présentatrices d'antigène professionnelles : • Cellules dendritiques • Monocytes/macrophages • Lymphocytes B
Variation de l'expression	• Expression moins dense voire absente dans certains tissus • Expression ↑ si état inflammatoire	• Expression induite dans lymphocytes T <i>actifs</i> • Cellules épithéliales peuvent les exprimer en état inflammatoire
Interagit avec	Lymphocytes T CD8⁺	Lymphocytes T CD4⁺

➤ Chaque classe interagit avec des lymphocytes T distincts

Antigènes mineurs d'histocompatibilité

- Outre les HLA, il existe d'autres antigènes pouvant provoquer un rejet de greffe
P.ex.: antigène H-Y, présent uniquement chez les hommes et provoquant un rejet accéléré d'un greffon rénal d'un donneur homme vers une receveuse femme. Gratwohl, A. & All The Lancet 372, 49–53. (2008)
- Ces antigènes provoquent un rejet plus lent qu'une incompatibilité CMH



Induction de réponse immunitaire contre une greffe

- Le rejet d'une greffe est principalement provoqué par une réponse immune cellulaire dirigée contre des allo-antigènes (surtout les MHC) exprimés par les cellules du greffon
- Le processus de rejet peut être divisé en deux phases :

Phase de sensibilisation

Reconnaissance des allo-antigènes
Prolifération des lymphocytes
spécifiques aux antigènes



Phase effectrice

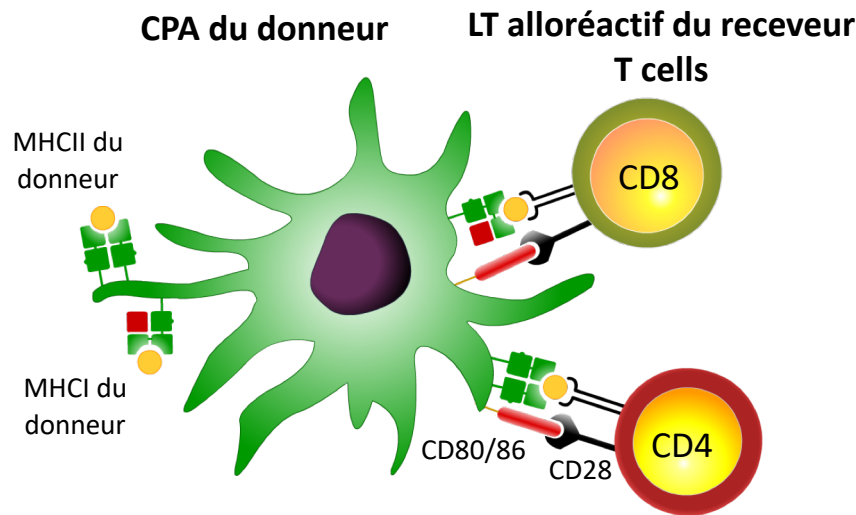
Destruction du greffon par le
système immunitaire

- La reconnaissance d'allo-antigènes provoque une activation des lymphocytes T (LT) exceptionnellement puissante :
 - Plusieurs clones de LT peuvent reconnaître le même MHC allogène
 - Un même greffon exprime plusieurs MHC, qui peuvent chacun être reconnu
 - Entre 0.1-1% de tous les LT peuvent s'activer en présence d'une allogreffe, alors que seuls 0.0001-0.001% des LT s'activent en présence d'un antigène étranger normal

Sensibilisation (I) - directe

Les lymphocytes T peuvent reconnaître les CMH allogéniques via deux mécanismes distincts:

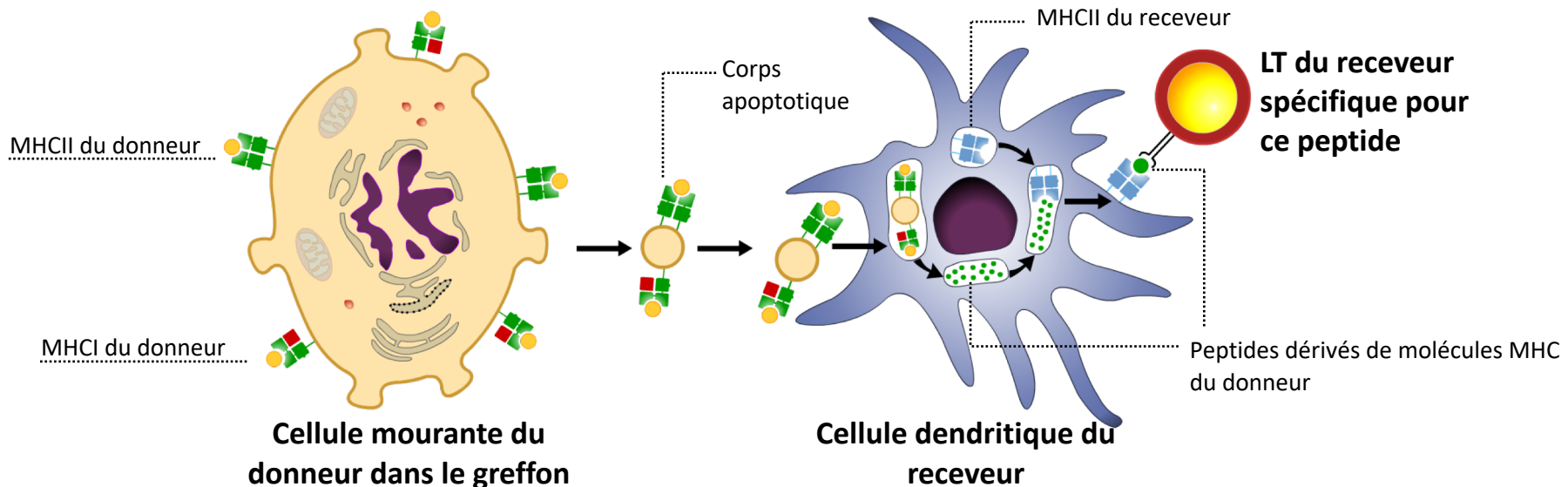
1. Alloreconnaissance directe : les lymphocytes T (LT) du receveur reconnaissent les antigènes allogéniques du donneur présentés sur une cellule présentatrice d'antigènes (CPA) *du donneur*



➔ Les LT activés peuvent reconnaître et tuer les cellules du greffon

Sensibilisation (II) - indirecte

2. Alloreconnaissance indirecte: les lymphocytes T (LT) du receveur reconnaissent les antigènes allogéniques du donneur présentés sur une cellule présentatrice d'antigènes *du receveur*, qui a préalablement phagocyté l'antigène.



➔ **Important** : les LT générés via ce mécanisme sont dirigés spécifiquement contre les allo-antigènes du donneur exprimés par les CMH du receveur. **Ces LT ne peuvent donc pas reconnaître et tuer les cellules du greffon** (qui ont des allo-antigènes présentés par le CMH du donneur).

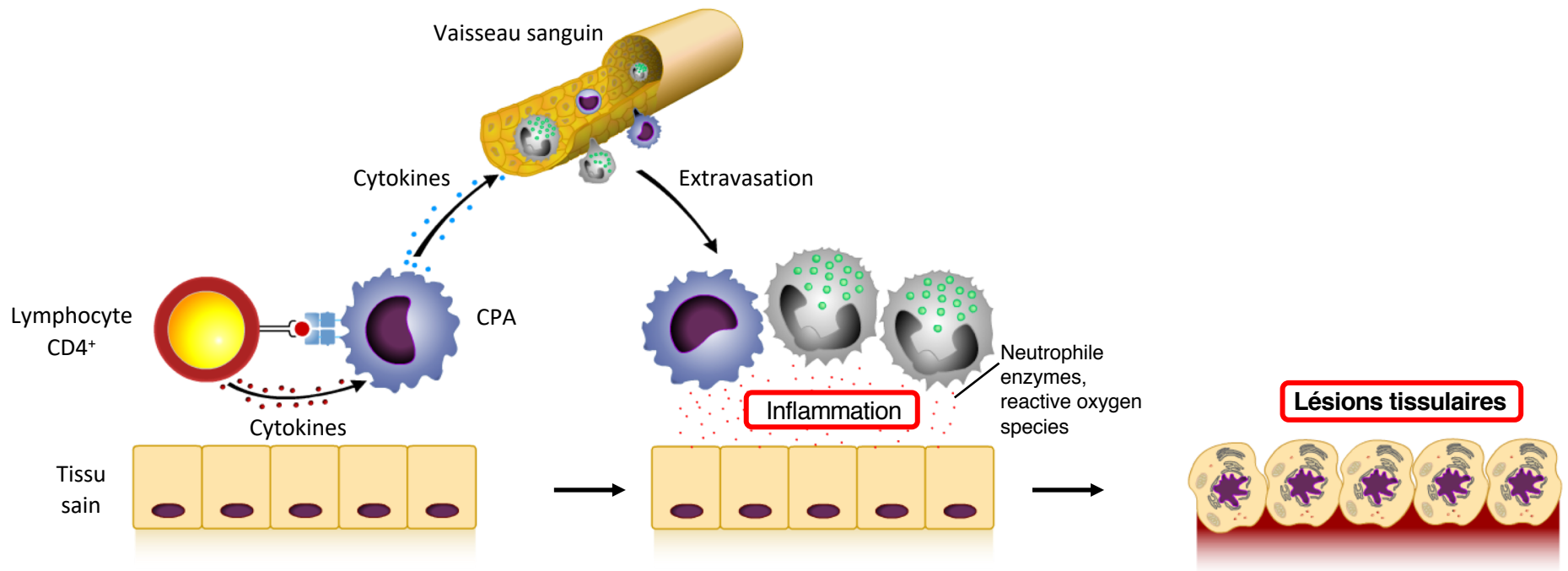
Sensibilisation (III)

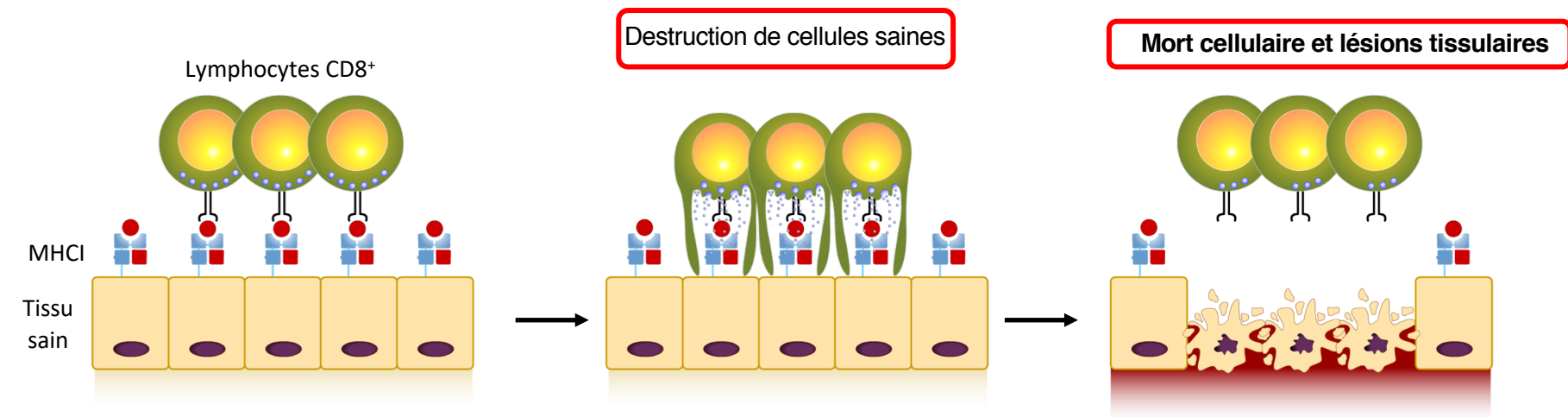
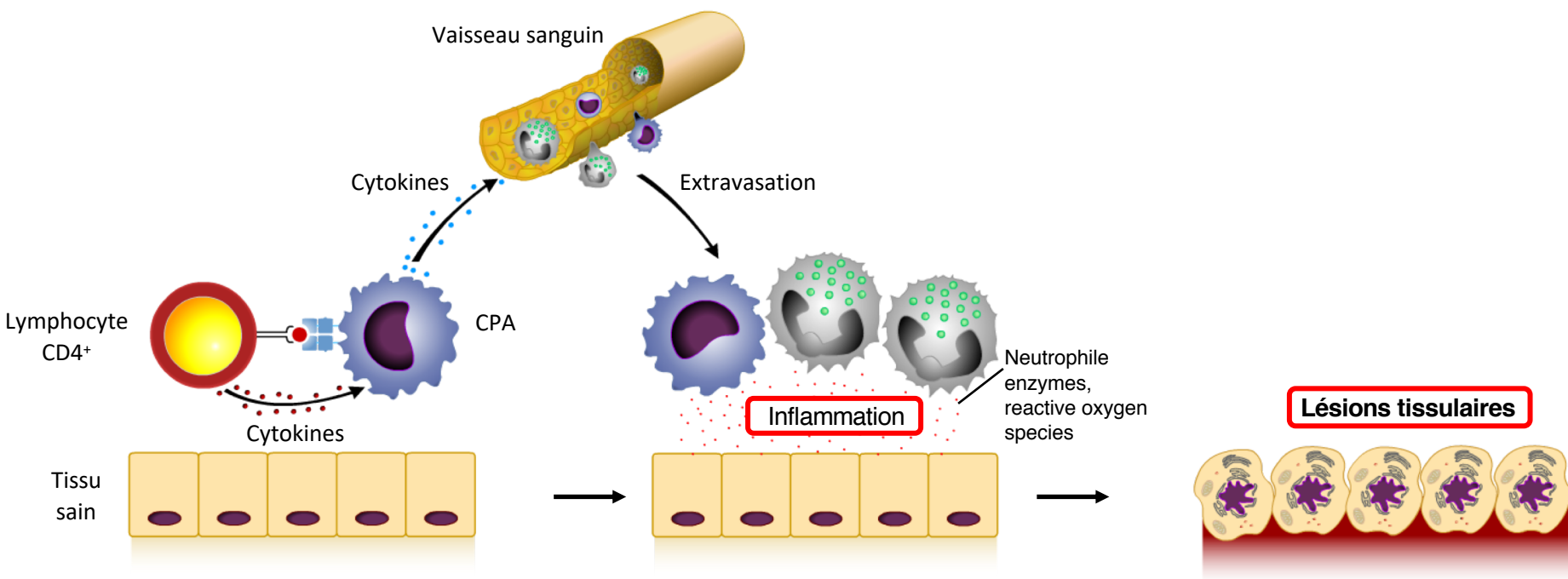
- Les contributions relatives des alloreconnaissances directes et indirectes ne sont pas complètement comprises.
- La sensibilisation directe est probablement plus importante durant la phase aiguë et l'indirecte durant les phases plus tardives.
- Actuellement, il n'est pas très clair non plus comment la co-stimulation intervient sur les cellules présentatrices d'antigènes.
- Il est possible que le processus soit déclenché par la nécrose de cellules du greffon, due à une phase ischémique initiale durant la transplantation.

Phase effectrice (I)

Une fois les lymphocytes activés, il existe plusieurs mécanismes pour détruire les cellules visées :

1. Réponse inflammatoire via les cytokines: les lymphocytes T CD4⁺ produisent des cytokines inflammatoires qui causent une inflammation locale et l'activation de macrophages et/ou neutrophiles.

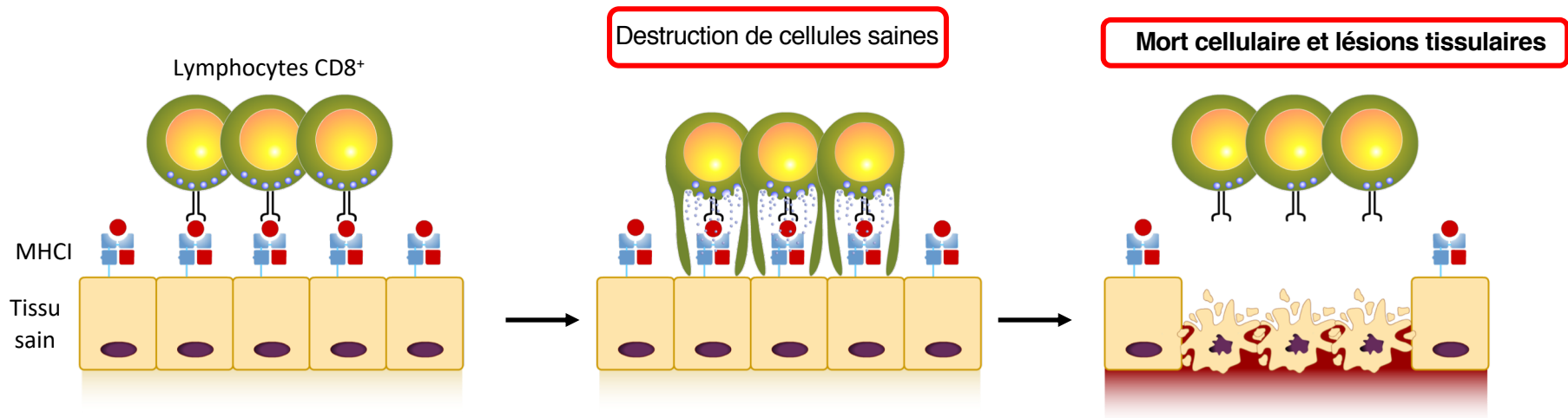




Phase effectrice (II)

Une fois lymphocytes activés, il existe plusieurs mécanisme pour détruire les cellules visées :

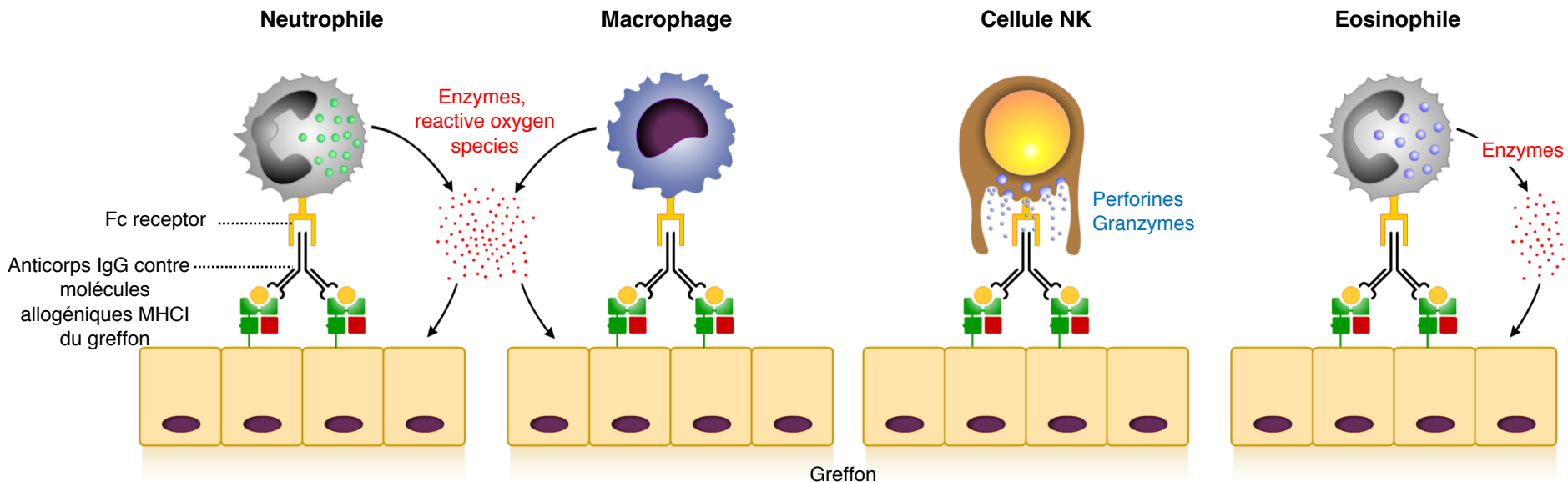
2. Cytotoxicité directe via les lymphocytes T CD8⁺ :



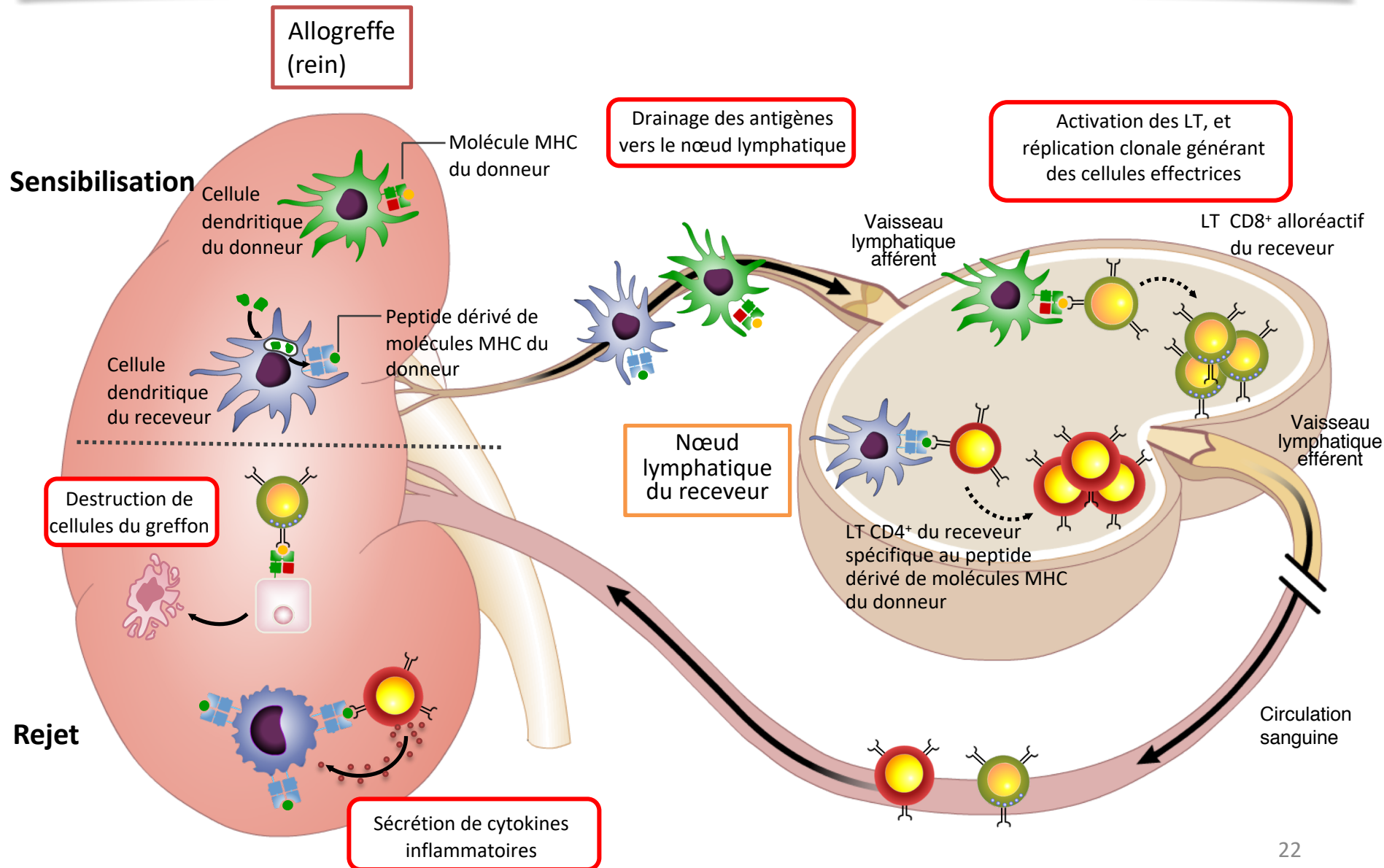
Phase effectrice (III)

Une fois les lymphocytes activés, il existe plusieurs mécanismes pour détruire les cellules visées :

3. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps: d'autres cellules que les lymphocytes, à potentiel cytotoxique (neutrophiles, cellules NK, macrophages, éosinophiles) peuvent attaquer les cellules du greffon via une réponse humorale qui produit des anticorps spécifiques aux cellules du greffon et qui peuvent activer ces cellules en se fixant à leur récepteur FC. Ce mécanisme est *indépendant* du Complément.



Résumé – alloreconnaissance directe & indirecte et phase effectrice



STOP

Immunologie de la transplantation

– partie 2/2 –

Abbas, Basic Immunology, 4th edition, p. 207-223 and p.171-187
Robbins, Pathologic Basis of Disease, 9th edition

Adrian Duval

Adrian.duval@unil.ch

Basé sur un cours de la Pr. A. Ablasser



ÉCOLE POLYTECHNIQUE
FÉDÉRALE DE LAUSANNE

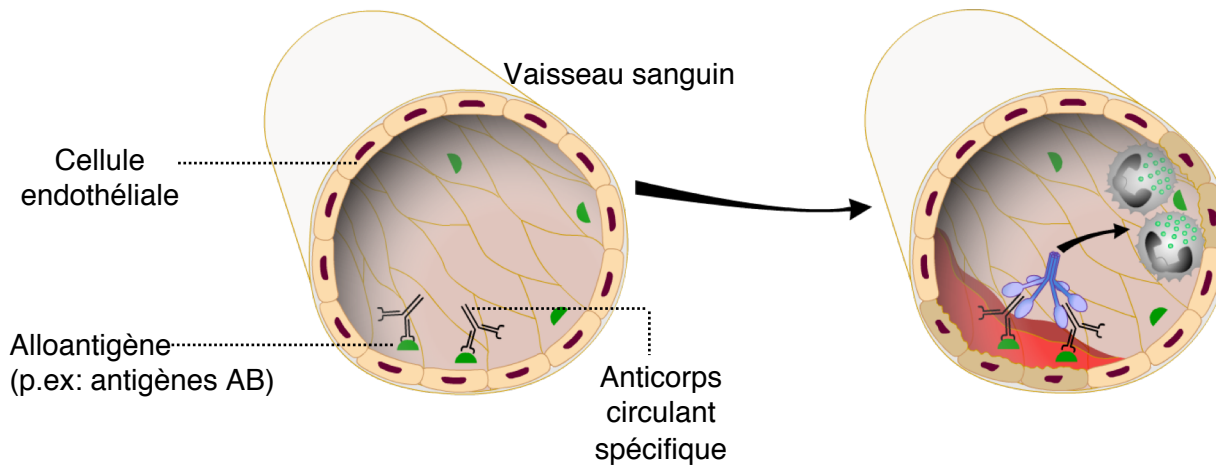
Manifestations cliniques du rejet de greffe

En se basant sur les manifestations cliniques et pathologiques, le rejet de greffe peut être classé comme suit :

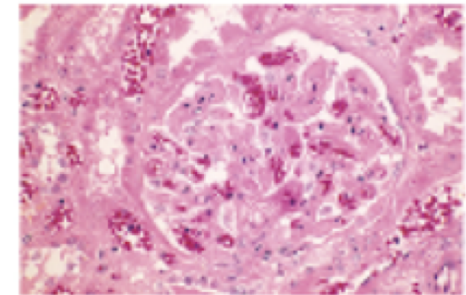
	Rejet hyperaigu	Rejet aigu	Rejet chronique
Début	$\leq 24h$	Jours - semaines	Mois - années

Rejet hyperaigu (I) - principe

L'ancrage d'anticorps préexistants aux antigènes du greffon entraîne l'activation du Complément (C') et l'infiltration de neutrophiles qui induisent une réaction inflammatoire causant la destruction des parois endothéliales, la formation de thrombus et, *in fine*, l'ischémie et la nécrose du greffon.



Activation du C', lésions endothéliales, inflammation et thrombose



Le greffon se nécrose dû à l'ischémie

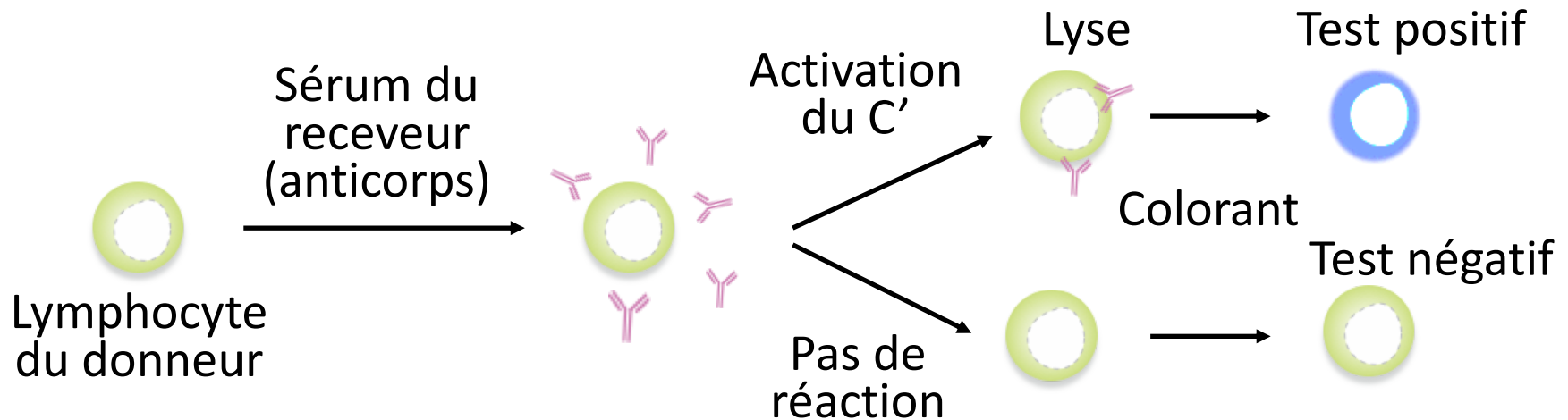
Rejet hyperaigu (II) - mécanismes

Mécanismes permettant la présence d'anticorps spécifiques avant la greffe:

- Anticorps naturels (IgM) spécifiques aux groupes sanguins (ABO)
- Personnes transfusées développant des anticorps contre des alloantigènes de surface de leucocytes présents durant la transfusion
- Femmes post-partum développant des anticorps contre des antigènes paternels (antigènes Rhésus)
- Transplantation(s) préalable(s)

Rejet hyperaigu (III) – test de compatibilité croisée

Pour éviter les rejets hyperaigus, on teste les lymphocytes du donneur en les plongeant *in vitro* dans le sérum du receveur.

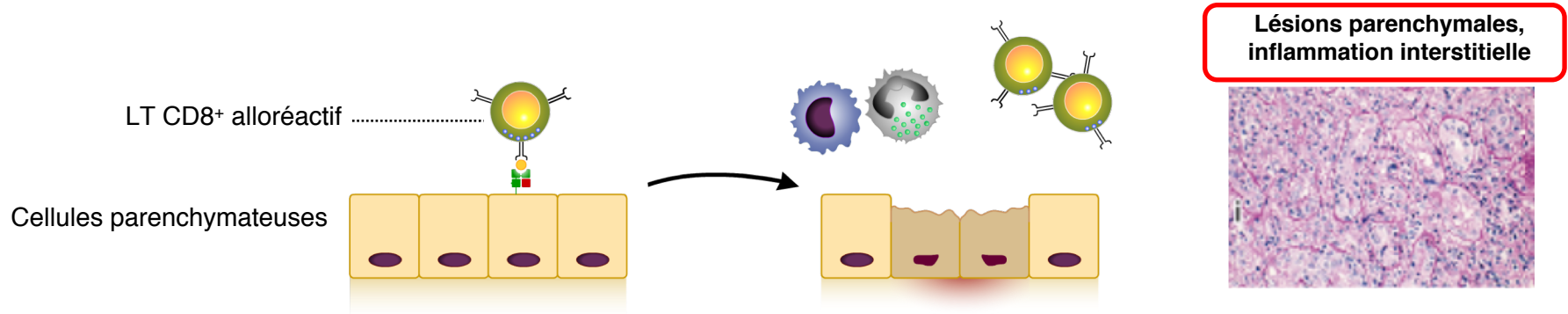


La lyse rend la cellule perméable au colorant qui s'incorpore dans la cellule en cas de test positif :

1. **Si test positif** : les anticorps du receveur attaquent les cellules du donneur → transplantation incompatible
2. **Si test négatif** : les anticorps du receveur n'attaquent *pas* les cellules du donneur → transplantation possible

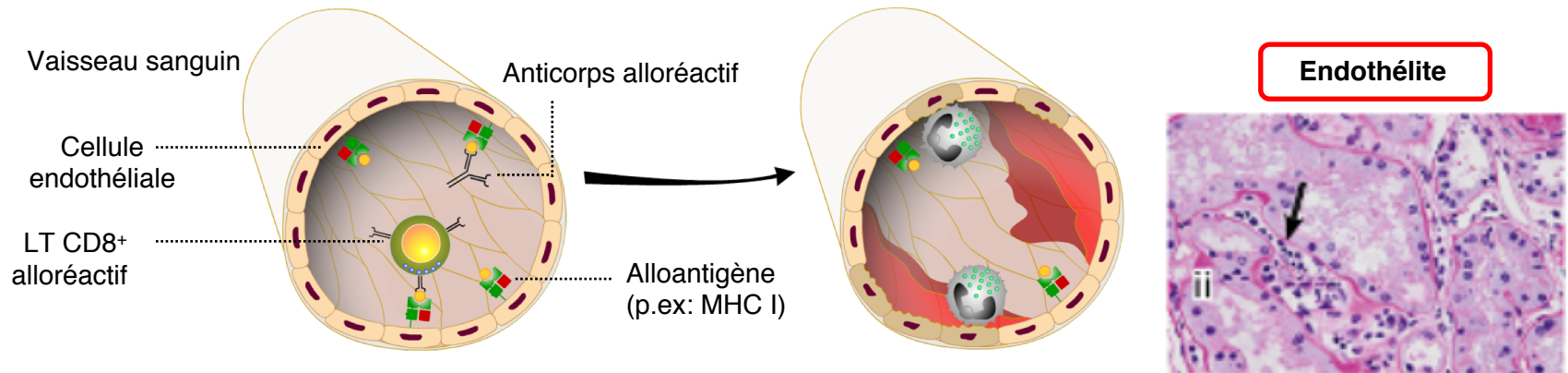
Rejet aigu (I)

- Intervient quelques **jours ou semaines** après la transplantation
- Est dû à l'action de lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ et d'anticorps :
 - Les lymphocytes détruisent les cellules de l'allogreffe directement ($CD8^+$) ou via les cytokines ($CD4^+$)



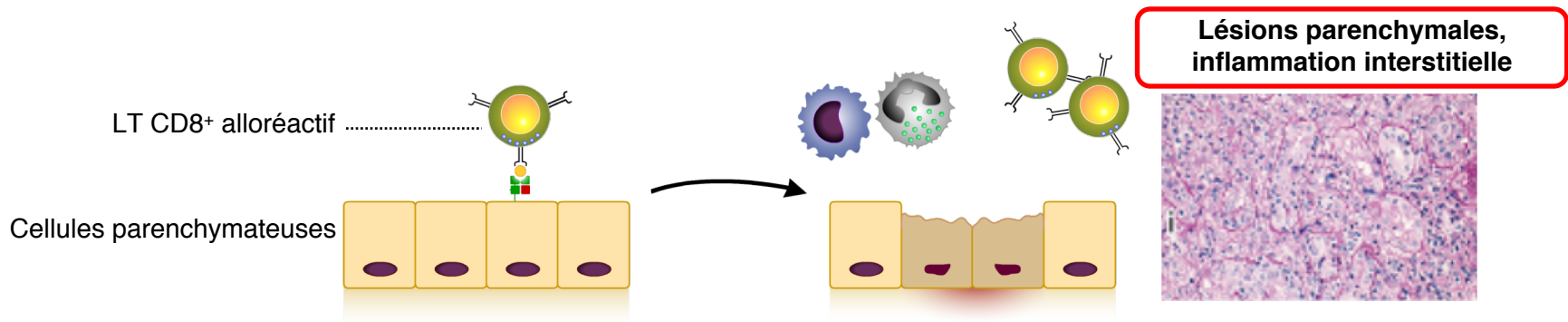
Rejet aigu (II)

- Intervient quelques **jours ou semaines** après la transplantation
- Est dû à l'action de lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ et d'anticorps :
 - Les anticorps attaquent les cellules endothéliales dans les vaisseaux de l'allogreffe via l'activation du Complément (C')



Rejet chronique

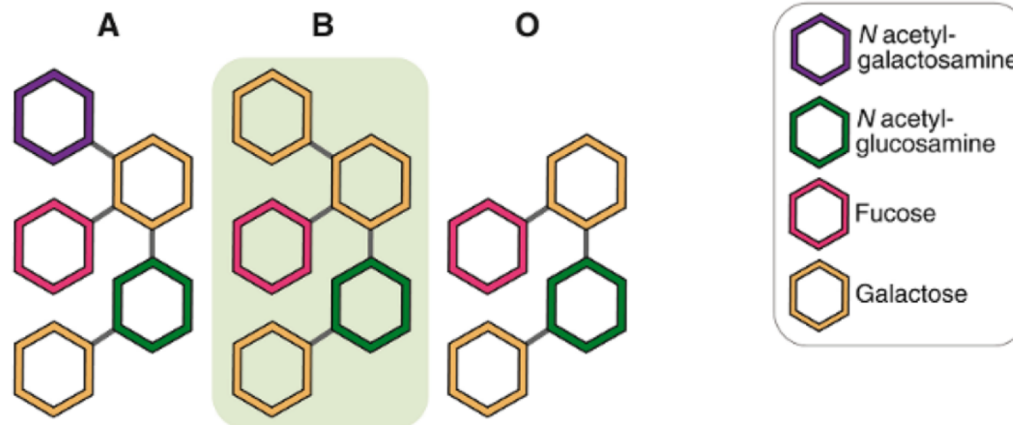
- Intervient des mois ou des années après la transplantation
- Est dû à l'action de lymphocytes T et d'anticorps :
 - Les cytokines stimulent la prolifération de fibroblastes et des cellules musculaires lisses entraînant un rétrécissement du lumen des vaisseaux
 - Provoque une baisse de fonction *progressive* du greffon



Le rejet chronique est en train de devenir la cause la plus fréquente de perte de greffon

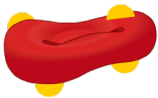
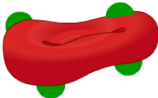
Réactions de transfusion (I)

- Transfusion = allogreffe « d'érythrocytes ».
- Les principales difficultés liées à la transfusion sont la présence d'antigènes des groupes.
- Les antigènes ABO sont des carbohydrates présents à la surface des érythrocytes dont la terminaison est distincte pour chaque groupe.



Réactions de transfusion (II)

- Les incompatibilités de transfusion ABO sont dues à des anticorps, appelés **isohémagglutinines**, dirigés contre les antigènes ABO.
- Les isohémagglutinines sont usuellement des anticorps de la classe IgM.
- Les isohémagglutinines existent dûs à la présence de déterminants antigéniques microbiens similaires dans le système digestif.

Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Type A	Type B	Type AB	Type O
			
A antigen 	B antigen 	A and B antigen  	None
Anti-B 	Anti-A 		Anti-B and Anti-A  

Groupe sanguin	Peut recevoir de ?	Peut donner à ?
OO	Seulement O	Tous
AB	Tous	Seulement AB
AA, AO	AA, AO, OO	AA, AO, AB
BB, BO	BB, BO, OO	BB, BO, AB

Réactions de transfusion (III) – clinique

Des incompatibilités entre groupes sanguins peuvent entraîner des réactions de transfusion:

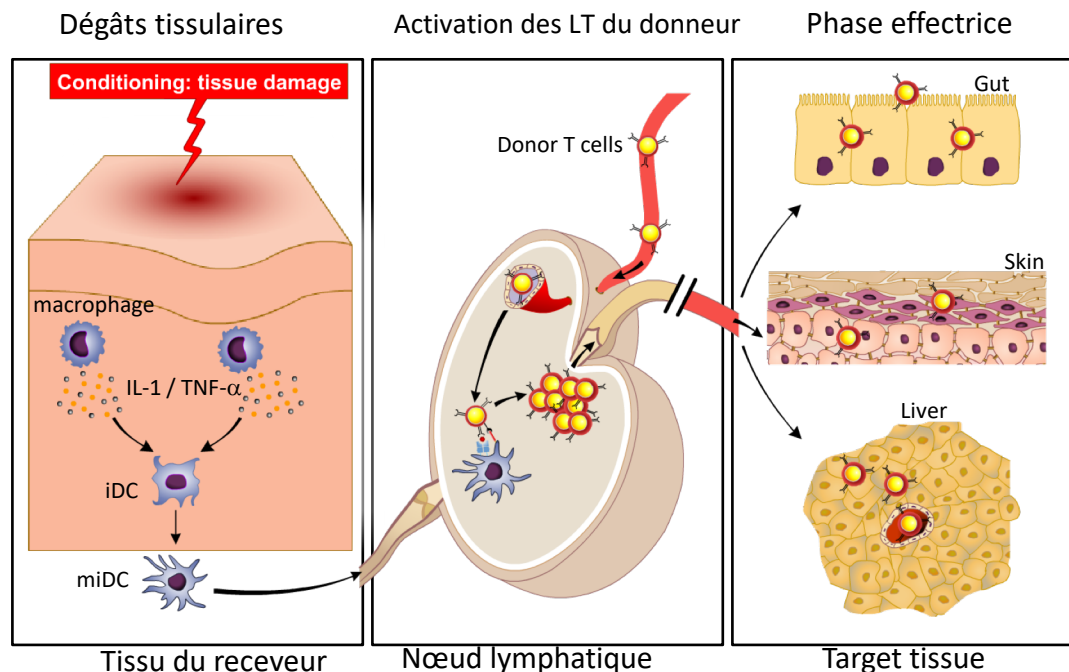
Incompatibilité ABO:

- Lyse intra-vasculaire des érythrocytes du donneur via le Complément
- Hémoglobine libre présente dans le plasma **dans les heures** après la transfusion
- Peut causer des dommages tissulaires, notamment les reins (fonction de filtre)

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Graft versus host disease (GVHD)

- Des cellules souches hématopoïétiques peuvent être transplantées pour traiter des tumeurs malignes d'origine hématopoïétique (leucémie, lymphomes) ou remplacer des cellules génétiquement défectueuses dans le contexte d'une immunodéficience sévère
- La **réaction du greffon contre l'hôte** (= graft versus host disease = GVHD) est une complication importante de ce genre de transplantation

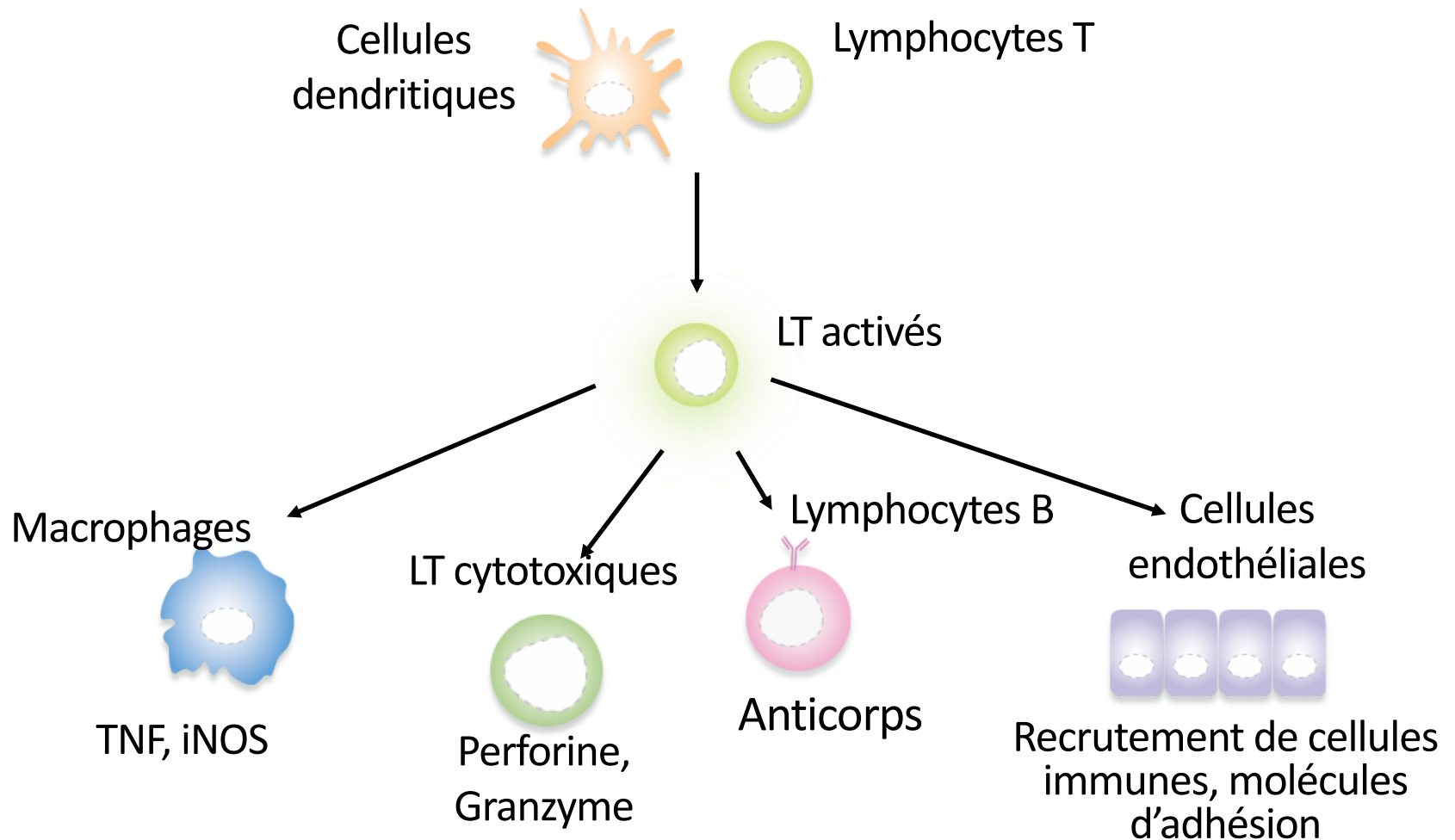


Aspects cliniques du GVHD

- Pour prévenir le GVHD, la plupart des transplantations ne se font que quand le couple donneur-receveur sont **CMH compatibles**.
- Même chez les couples compatibles le GVHD peut intervenir, une **thérapie immunosuppressive** est donc toujours indispensable.
- Le GVHD peut avoir un aspect cliniquement positif : les lymphocytes T du donneur peuvent éliminer les cellules tumorales résiduelles du receveur. C'est l'effet du greffon contre la tumeur/leucémie (= graft versus tumor/leukemia effect).
 - ➔ En clinique, il faut donc **équilibrer** les effets néfastes du GVHD en proposant une immunosuppression adéquate mais éviter une immunosuppression totale, au risque de perdre l'effet du greffon contre la tumeur.

Thérapies immunosuppressives (I) – lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) sont essentiels dans les mécanismes de rejet d'allogreffe



Thérapies immunosuppressives (II) – stratégies

Plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre pour provoquer l'arrêt efficace de l'activité des lymphocytes T (LT) :

1. Inhibition de l'activation des LT :

- **Corticostéroïdes** : dérivés des hormones glucocorticoïdes, inhibent l'activation des LT et la réactivité du système immunitaire par la modulation de récepteurs intracellulaires. Leur effet est complexe (> 20% des gènes leucocytaires sont modulés).
- **Antimétabolites (cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate)** : inhibent la synthèse d'ADN provoquant un effet antiprolifératif sur les cellules à division rapide (p.ex : LT). Provoquent des effets secondaires sur les tissus à division cellulaire rapide (peau, moelle osseuse, système digestif).
- **Cyclosporine A, Tacrolimus** : inhibent la calcineurine → inhibition de NFAT → réduction d'IL-2 → inhibition de la prolifération des LT

Thérapies immunosuppressives (II) – stratégies

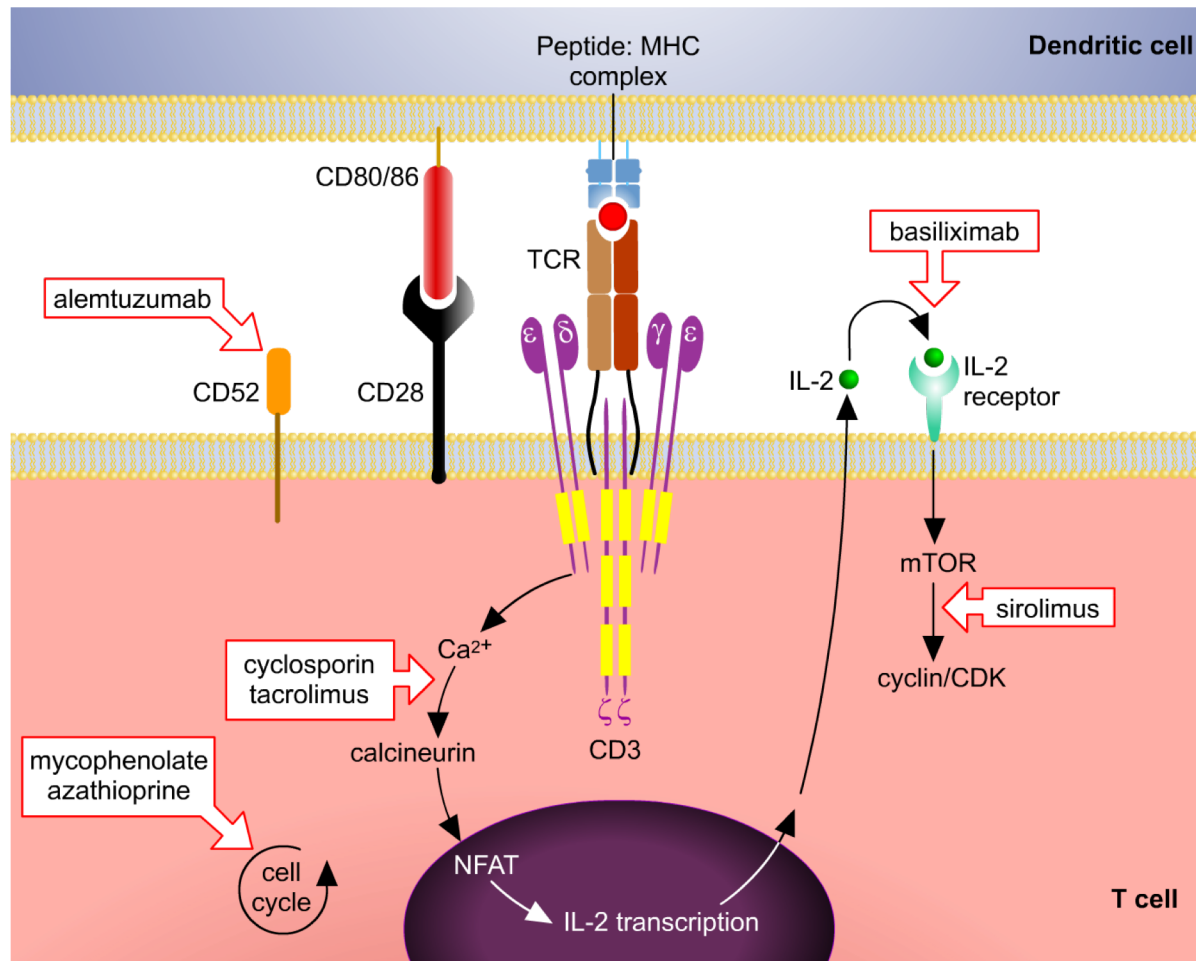
2. Inhibition de la signalisation des LT :

- **Rapamycine (= Sirolimus)** : inhibe l'activité de mTOR, qui est impliqué dans la régulation de la croissance et de la prolifération. Toutes les cellules sont atteintes, sans discrimination.

3. Anticorps dirigés contre les LT :

- **Globulines anti-lymphocytaires** : immunoglobulines polyclonales prélevées de lapins immunisés avec des lymphocytes humains. Utilisées pour traiter les rejets aigus.
- **Anti-CD52 (Alemtuzumab)** : action *déplétive* contre les lymphocytes en ciblant le CD52, présent à la surface de la plupart des lymphocytes matures, et induisant une destruction par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (voir 1^{ère} partie du cours sur la transplantation).
- **Anti-IL-2-récepteur (Basiliximab)** : action *non-déplétive* contre les lymphocytes en inhibant la signalisation dépendante de l'IL-2.

Thérapies immunosuppressives (III) – résumé



Thérapies immunosuppressives (IV) – effets 2^{aires}

Les effets 2^{aires} communs aux immunosuppresseurs sont liés à la dysfonction du système immunitaire qu'ils entraînent, par exemple :

1. Infections opportunistes : incapacité à gérer les infections par pathogènes externes de manière efficace (CMV, pneumonies, sepsis, ...)
2. Maladies auto-immunes : dysfonction de la tolérance (sclérose en plaque, ...)
3. Cancers : incapacité à reconnaître et détruire les cellules dysplasiques, incapacité à maîtriser la prolifération d'agents pathogènes pro-tumoraux (p.ex: Virus de l'Herpès type 8 → Sarcome de Kaposi).

➔ De plus, chaque agent immunosuppresseur peut avoir de sérieux effets secondaires qui lui sont propres.

Transplantation - conclusion

Trois grandes avancées ont permis à la transplantation de devenir routinière en clinique :

1. Techniques chirurgicales
2. Réseaux de centres de transplantation
3. Immunosuppression

Des problèmes importants subsistent :

1. Organes disponibles rares et difficiles à obtenir
2. La transplantation ne prévient pas la récurrence d'une maladie
3. Les effets 2^{aires} des thérapies immunosuppressives sont non-négligeables