

**Master I** : Physiologie cellulaire et physiopathologie.

**Module** : Immunogénétique.

## Chapitre V : Bases immunologiques de rejet d'une greffe

### 1- INTRODUCTION

La tolérance se définit comme l'absence de réactivité immunitaire destructrice envers des antigènes spécifiques. L'induction de tolérance permet la transplantation d'organes ou de cellules, provenant d'un individu différent, sans l'emploi d'immunosuppresseurs, tout en maintenant l'immunocompétence de l'hôte. Théoriquement, l'acceptation des greffons pourrait perdurer tout au long de la vie du patient. Les immunosuppresseurs permettent la survie des organes greffés, mais s'accompagnent d'effets indésirables importants, qui seraient évités par la tolérance.

### 2- LES DIFFERENTS TYPES DE TRANSPLANTATION

La transplantation de tissus, d'organes ou de cellules peut s'effectuer entre individus différents. On distingue plusieurs types de transplantation selon l'espèce et la provenance des tissus greffés et des receveurs:

1- **Autogreffe** : Le donneur et le receveur sont le même individu. Les tissus transplantés **ne sont pas rejetés**.

2- **Isogreffe** : Transplantation de tissu entre individus identiques génétiquement. Ce type de greffe peut s'effectuer chez l'humain, lorsque les sujets sont des jumeaux identiques, ou chez les animaux, lorsqu'on est en présence de souches congéniques. **Les CMH de ces individus sont identiques et il n'y a pas de rejet immunitaire.**

3- **Allogreffe** : L'allogreffe consiste en la transplantation de tissus entre individus non-identiques, appartenant à une même espèce. Dans la plupart des cas, ces tissus transplantés seront rejetés par le système immunitaire à cause des polymorphismes des CMH et d'autres antigènes mineurs.

4- **Xénogreffe** : Transplantation entre individus d'espèces différentes, comme la transplantation de cœur de porc ou de singe chez un humain. **Ce type de greffe est rejeté très rapidement.**

**NB** : L'utilisation d'immunosuppresseurs est nécessaire dans les cas d'allogreffes et de xénogreffes. Malgré une immunosuppression efficace et soutenue, il est important que le donneur et le receveur soient

les plus compatibles possibles, une similarité accrue au niveau des antigènes majeurs, pour que le tissu greffé puisse survivre à long terme.

### **3- LES TYPES DE REJET**

On distingue trois types de rejet immunitaire suite à une greffe : le rejet hyper-aigu, aigu et chronique.

#### **3-1- LE REJET HYPERAIGU**

Le rejet hyper-aigu est généralement causé par la **fixation d'AC circulants et préformés** (AC réagissant contre les antigènes du greffon) sur le tissu transplanté, causant ainsi une forte réaction inflammatoire et une forte coagulation du sang en quelques minutes à quelques heures suivant la transplantation. Ce type de rejet se produit lors de transplantations d'organes solides. Les AG causant ce type de réaction sont les AG des groupes sanguins et les CMH qui ont déjà été mis en présence du SI du receveur pendant une grossesse, une transfusion ou une greffe. **Les xénogreffes** génèrent aussi un rejet hyper-aigu, causé par la présence d'AC circulants naturels dirigés contre les AG provenant d'autres espèces. Les tests préventifs sont aujourd'hui le meilleur moyen pour contrer ce type de rejet.

#### **3-2- LE REJET AIGU**

Le rejet aigu est causé par le développement de **réponses cellulaires et humorales spécifiques** qui surviennent environ une semaine suivant la transplantation. C'est durant cette période que l'emploi d'immunosuppresseurs devient essentiel pour permettre la survie du greffon. En absence d'immunosuppression, le tissu greffé est infiltré de lymphocytes T CD4+ et CD8+, ainsi que d'autres leucocytes, et on détecte aussi la présence d'allo-anticorps circulants. Ces phénomènes mènent à la destruction du tissu greffé.

#### **3-3- LE REJET CHRONIQUE**

Si le tissu greffé survit au rejet hyper-aigu et aigu, une période de quiétude s'installe. Cette période peut durer plusieurs années où les fonctions du greffon apparaissent normales. C'est pendant cette période que le rejet chronique peut survenir. Il n'existe aucun médicament à ce jour permettant de contrer ce phénomène qui se produit chez 50% des patients transplantés. Le rejet chronique est caractérisé par **une occlusion lente et constante des artères, des veines et des autres structures tubulaires du tissu greffé**. Durant une certaine période, cette occlusion est compensée par d'autres phénomènes physiologiques, dont le développement ne peut être décelé. Cependant, l'occlusion vasculaire atteint un point critique, causant

ainsi une ischémie menant à la nécrose et la fibrose tissulaire. Les causes du rejet chronique ne sont pas encore connues, mais il existe un lien entre le développement d'un rejet aigu et le rejet chronique.

### **3-4- GVHD « graft-versus-host disease »**

Dans le cas de greffe de moelle osseuse, la situation inverse peut se produire. C'est-à-dire que ce n'est pas l'hôte qui rejette le greffon, mais le greffon qui rejette l'hôte. En effet la présence de lymphocyte T matures contaminant les cellules de moelle osseuse d'un donneur peuvent s'activer contre les CMH du receveur et engendrer des sévères réactions inflammatoires, appelées GVHD.

Les effets se reflètent par des éruptions cutanées, des diarrhées et des inflammations pulmonaires. Ces réactions peuvent se produire non seulement en cas de disparité des CMH de classe I et II, mais aussi des AG mineurs. Les GVHD sont une complication commune des situations de greffe de moelle osseuse, et elles peuvent être contrôlées par élimination préalable des lymphocytes T des cellules de moelle greffée et par administration d'immunosuppresseurs pendant une courte période suivant la greffe de moelle.

## **4- MECANISMES IMPLIQUES DANS LE REJET DE GREFFE**

Le rejet des greffes est médié principalement par une réponse immune cellulaire contre les antigènes allogéniques (CMH principalement) exprimés sur les cellules du greffon. Le rejet peut être divisé en deux phases :

- **la phase de sensibilisation** : dans laquelle les lymphocytes réagissant contre les antigènes du donneur s'activent et prolifèrent.
- **la phase effectrice** : dans laquelle la destruction du tissu greffé prend place

### **4-1- PHASE DE SENSIBILISATION**

Pendant la phase de sensibilisation, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> s'activent et prolifèrent suite à la présentation des AG allogéniques. Les AG d'histocompatibilités majeures et mineures sont impliqués. En règle générale, la réponse immune à des AG mineurs est plus faible. La présentation des alloantigènes peut s'effectuer par les cellules du donneur et/ou les cellules de l'hôte, déterminant une présentation **directe** ou **indirecte** respectivement.

#### **4-1-1 LA PRESENTATION DIRECTE**

La majorité des tissus greffés contiennent des leucocytes passagers. Ces leucocytes sont des cellules présentatrices d'antigènes exprimant les CMH du donneur. Suite à la greffe, ces CPA migrent aux nœuds Bases immunologiques de rejet d'une greffe.

lymphatiques ou autres organes lymphoïdes secondaires, où elles activeront les cellules T CD4+ « helper » (TH). Ces CPA doivent aussi fournir les signaux de co-stimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes. Les TH ont un rôle prédominant dans l'orchestration et l'amplification d'une réponse immune. Les cellules TH reconnaîtront à la fois les CMH du donneur comme étant étrangers ainsi que le peptide présenté par ces CMH. Étant donné la plus grande proportion de cellules TH qui seront activées par des CMH étrangers, la réponse immune en sera aussi décuplée. Les cellules dendritiques se retrouvent dans la plupart des tissus, et sont reconnus comme étant des CPA professionnelles (*expriment de manière constitutive le CMH de classe II et fournissent les signaux de co-stimulation*), ce qui les promut au rang des principales actrices dans la présentation directe.

Il est suggéré que les myoblastes peuvent servir de CPA pour activer directement le SI suite à leur transplantation, cependant aucune évidence de leur migration au niveau des organes lymphoïdes secondaires ou de leur rôle dans l'activation des lymphocytes *in vivo* n'a été démontrée.

#### **4-1-2- LA PRESENTATION INDIRECTE**

Lors d'une greffe de tissus ou de cellules, des bris tissulaires sont nécessaires à l'implantation du greffon, ce qui entraîne la phagocytose de protéines allogéniques par les CPA du receveur. Ces CPA vont ensuite migrer aux organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux cellules Th via leur CMH du donneur pour les activer.

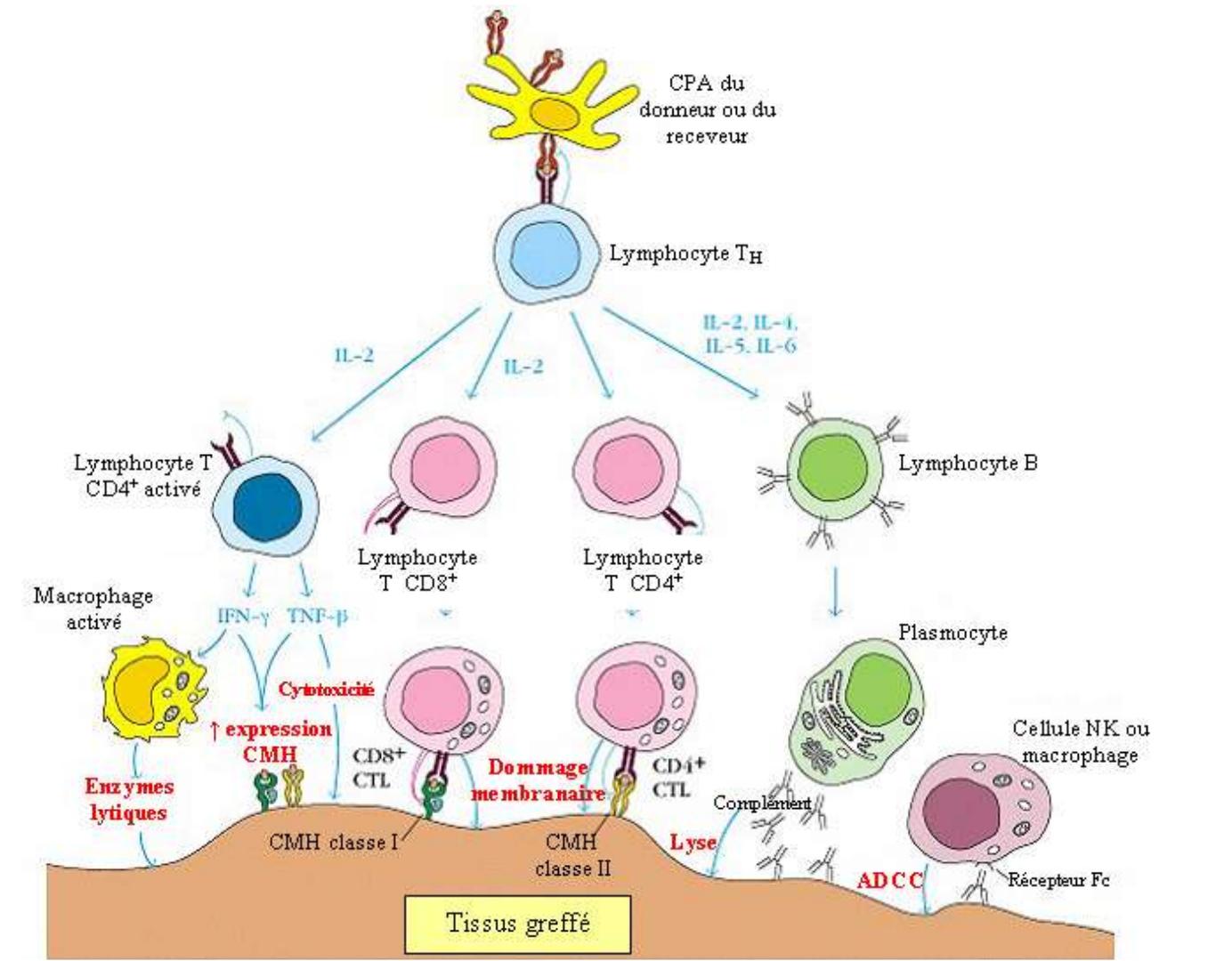
#### **4-2-LA PHASE EFFECTRICE**

Une variété de mécanismes est impliquée lors de la phase effectrice du rejet. Les réactions cellulaires les plus communes comprennent les réactions d'hypersensibilité retardée (« *delayed-type hypersensitivity* ») et la cytotoxicité induite par les lymphocytes T cytotoxique LTC (Figure 1). Les réactions d'hypersensibilité retardée sont causées par la sécrétion de certaines cytokines par les TH qui induisent une forte réaction inflammatoire localisée. Cette réaction est caractérisée par un influx massif de cellules inflammatoires, dont les macrophages sont les principaux intervenants, provoquant donc le dommage au tissu greffé. Les LTC sont, pour leur part, principalement des cellules T CD8+, restreintes aux CMH de classe I, mais parfois aussi des cellules T CD4+, restreintes aux CMH de classe II. Suite à leur activation Parmi ceux-ci, notons les réactions d'hypersensibilité retardée (« *delayed-type hypersensitivity* »), la cytotoxicité induite par les LTC, la lyse par le complexe anticorps-complément et l'ADCC (« *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* ») spécifique par les CPA du donneur ou du receveur, ainsi que par les TH, les LTC prolifèrent et migrent dans la circulation pour trouver leur cible.

Lorsqu'un LTC reconnaît sa cible en reliant son TCR avec le CMH de classe I des cellules du greffon, il détruit cette dernière soit en induisant l'apoptose par Fas, soit en relâchant des enzymes (perforine et granzyme) qui percent la membrane et fragmentent l'ADN. (*Le meilleur moyen pour vérifier si un tissu greffé est en processus de rejet est d'effectuer une biopsie et de vérifier la présence de lymphocytes infiltrants par immunohistochimie*).

Des mécanismes moins communs de la phase effectrice de rejet sont la lyse par le complexe anticorps-complément et l'ADCC (« antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ») (Figure1). Lorsque des AC spécifiques aux peptides antigéniques du greffon sont produits par les lymphocytes B, ils se retrouvent dans la circulation sanguine, cherchant leur cible. Les AC fixés à la surface des cellules du donneur peuvent, selon leur isotype, activer la cascade du complément, menant à la lyse de la cellule cible.

Lors de l'ADCC, les AC liés à leur cible activent certaines cellules cytotoxiques via leur récepteur de la région Fc des immunoglobulines. (Les cellules possédant ce récepteur sont les cellules NK, les macrophages, les monocytes, les neutrophiles et les éosinophiles. La majorité de ces cellules lysent leur cible en relâchant des enzymes cytolytiques ou en sécrétant le TNF (« Tumor necrosis factor »)).



**Figure 01** : Représentation schématique des mécanismes de rejet de greffes.