IMMUNOLOGIE - DFGSM3

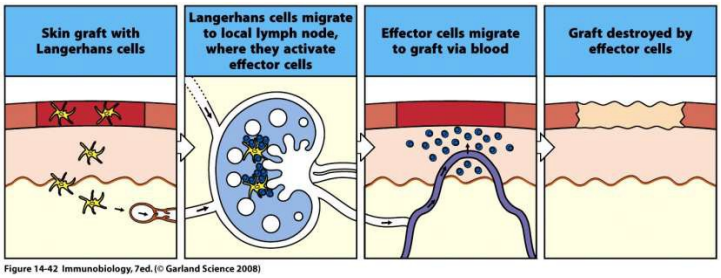
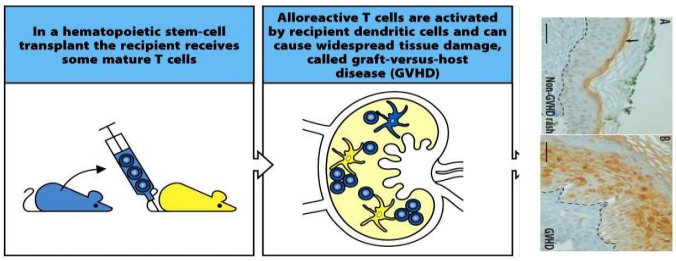
MÉCANISMES

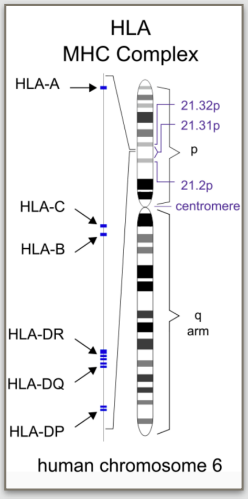
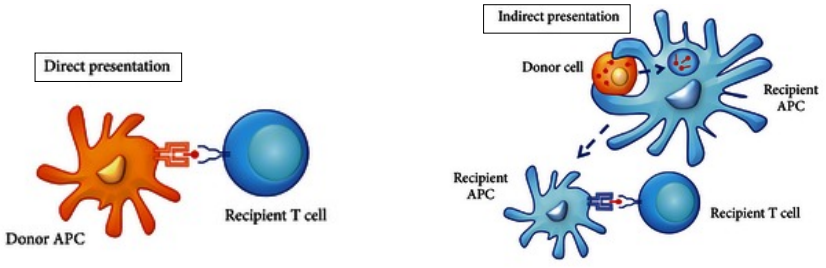
DE L'ALLORÉACTIVITÉ,

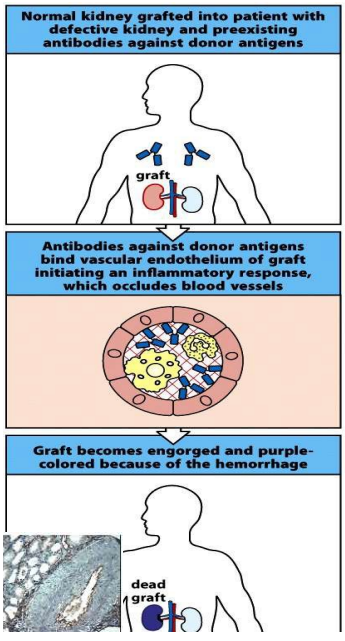
DES REJETS DE GREFFES

ET DE LA GVH

(F.LEMOINE)

Introduction	
Greffes	- On distingue 2 grands deux types de greffes : • Les **greffes d'organes solides**, qui correspondent aux greffes de cornées, de reins, de foie, de coeur, de poumons … • Les **greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH)**, dont le recueil se fait soit directement à partir de la moelle osseuse, soit en isolant les CSH circulantes dans le sang périphérique ou le sang placentaire. - On rapporte un succès de la greffe dans 50 à 70% des cas. - La survie post-greffe va dépendre de nombreux critères, notamment du contrôle des **réponses immunes à la greffe** : • Dans les greffes d'organes solide, on cherche à éviter le rejet du greffon par l'hôte/le receveur. • Dans les greffes de CSH, on cherche à éviter le rejet du greffon par l'hôte <u>et</u> la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). - Le contrôle de ces réponses va se faire par l'induction d'une inactivation plus ou moins profonde de la réponse immunitaire par des **immunosuppresseurs**. - *On notera que l'un des risques majeurs de la transplantation est aussi celui des infections et des cancers, en particulier la survenue de lymphoprolifération liées au virus d'Epstein-Barr.*
Schéma Organe solide	 *Exemple de la greffe de peau : les cellules dendritiques du receveur reconnaissent le greffon comme du non-soi, migrent dans les ganglions lymphatiques où elles présentent l'Ag aux Lc T qui s'activent et vont réagir contre le greffon.*
Greffes d'organes solides et rejet	- Les organes solides ne sont pas des organes immunologiques (ne contiennent pas ou peu de cellules immunitaires). - La réaction immunitaire se fait dans un seul sens : le **rejet du greffon**. - Rejet : le système immunitaire fonctionnel du receveur va reconnaître l'organe greffé comme du non-soi et l'attaquer. - On peut induire une tolérance du greffon par un traitement immunosuppresseur.
Schéma CSH	 *Les cellules immunitaires du donneur contenues dans la greffe de CSH attaquent les tissus de l'hôte.*
Greffes de CSH et GVH	- La moelle osseuse est un **organe immunologique**, qui contient donc des cellules de l'immunité adaptative et de l'immunité innée. - La réaction immunitaire en lien avec la greffe se fait <u>dans 2 sens</u> : • Le **rejet du greffon par le receveur**, dont on peut induire la tolérance par un traitement immunosuppresseur. • La **réaction du greffon contre le receveur ou GVH (Graft Versus Host disease)** : les cellules immunitaires contenues dans le greffon reconnaissent les cellules du receveur comme du non-soi et les attaquent.

Mécanismes de rejet de greffe	
Mécanismes de rejet	- Histocompatibilité (CMH). - Antigènes d'histocompatibilité mineurs. - Antigènes d'histocompatibilité majeurs. - Réponse T cellulaire. - Réponse B humorale : infiltrats d'anticorps et activation du complément.
Définitions	- **Syngénique** : le donneur et le receveur sont 2 individus différents génétiquement identiques (même CMH). - **Autologue** : le donneur et le receveur sont le même individu (fréquent dans les greffes de peau). - **Allogénique** : le donneur et le receveur sont 2 individus différents génétiquement différents d'une même espèce, peuvent être apparentés ou non.
Greffes syngéniques ou autologues	- Le donneur et le receveur ont le même CMH => tolérance du greffon. - Le système immunitaire de l'hôte reconnait le greffon comme étant du soi.
Greffes allogéniques	- Le donneur et le receveur ont un CMH différent. - L'hôte reconnait le greffon comme du non-soi, et déclenche une réponse immunitaire contre celui-ci : rejet du greffon et conservation de cellules mémoires contre ce CMH. - Si on re-tente une greffe avec le même donneur pour le même receveur, la réaction de rejet se fait encore plus rapidement en raison de la réponse mémoire.
 **Rappel CMH**	- *Mini-rappel : un **locus** c'est une position fixe sur un chromosome et un **allèle** c'est une version d'un gène.* - **CMH** = Complexe Majeur d'Histocompatibilité, permet la distinction du soi du non-soi. - Chez l'Homme, on parle de **HLA** pour *Human Leucocyte Antigen*. - Codé par différents loci HLA situés sur le chromosome 6, constitués de 6 gènes d'intérêt majeur (A, B, C, DR, DP, DQ). - Haplotype codominant. - Polymorphisme important : plusieurs allèle coexistent. - Il existe 2 classes de CMH • **CMH de classe I** ▸ Hétérodimère constitué d'une chaîne α et d'une chaîne de β2-microglobuline. ▸ Exprimé par toutes les cellules de l'organisme sauf les hématies. ▸ Reconnu par le TCR des Lc T CD**8**. ▸ Codé par les gènes HLA-**A**, HLA-**B** et HLA-**C**. • **CMH de classe II** ▸ Hétérodimère constitué d'une chaîne β et d'une chaîne α. ▸ Exprimé par les cellules présentatrices d'antigènes (**CPA**) : macrophages, cellules dendritiques, Lc B, et Lc T activés. ▸ Reconnu par le TCR des Lc T CD**4**. ▸ Codé par les gènes HLA-**DR**, HLA-**DP** et HLA-**DQ**. - Carte d'identité extrêmement sophistiquée, définie par la transmission d'un allèle maternel et d'un allèle paternel pour chacun des 6 gènes HLA. • Chaque individu possède 6 allèles de CMH I et 6 allèles de CMH II, parmi des centaines d'allèles possibles. • Rend très peu probable la possibilité que 2 individus possèdent le même CMH.
Schéma	

<table>
<tr><td>Alloréactivité et Ag majeurs</td><td>
- C'est la reconnaissance par le système immunitaire, via le CMH II, d'un polymorphisme génétique chez un individu distinct de l'hôte mais appartenant à une même espèce.
- Pour les greffes, c'est la reconnaissance des cellules étrangères du greffon par le TCR.
- 1 à 10% des cellules sont alloréactives.
- On distingue 2 (3) cas de figure :
• Reconnaissance directe : une CPA du donneur entre en contact avec le TCR de l'hôte.
‣ Principal mécanisme de rejet en phase aiguë, plus limité en phase chronique.
‣ Réponse très forte : le CMH et le petite présenté sont étrangers.
• Reconnaissance indirecte : une CPA de l'hôte entre en contact avec le greffon et présente l'Ag issu du greffon au TCR de l'hôte.
‣ C'est la présentation classique des antigènes du donneur capturés par les CPA du receveur.
‣ Réponse moins forte, seul le peptide est étranger.
• Reconnaissance semi-directe (cross-dressing) : une CPA de l'hôte présente un CMH du donneur et le présente au CMH de l'hôte. En lien avec la fusion des composants membranaires d'une CPA de l'hôte et d'une CPA du donneur. Pas au programme.
</td></tr>
<tr><td>Alloréactivité et Ag mineurs</td><td>
- On qualifie d'Ag mineurs les peptides de l'organisme qui présentent un polymorphisme important.
- Au décours d'une greffe, une différence trop importante de la séquence d'acides aminés entre la protéine produite par le donneur et celle produite par le receveur, peut mener à une réponse immunitaire et donc à un rejet du greffon.
- Responsable de GVH.
- Survient pour les greffes entre donneur et receveur au CMH compatible => pas de lien avec le polymorphisme des 6 loci HLA !
</td></tr>
<tr><td>Réponse primaire et induction des cellules T alloréactives</td><td>
- Les CPA activent les lymphocytes T CD4 selon une voie directe ou indirecte.
- Co-stimulation des lymphocytes T CD8.
- Activation des Lc B, différenciation en plasmocytes (et cellules B mémoires) avec sécrétions d'anticorps.
• Rappel sur les 3 fonctions principales des anticorps : neutralisation, opsonisation et activation du complément.
• Les DSA en question peuvent infiltrer les tissus et activer le complément.
- Prolifération clonale (avec sécrétion d'IFNγ).
- Destruction du greffon par une réponse tissulaire et humorale (infiltrats d'anticorps dans le greffon).
</td></tr>
<tr><td>Anticorps et rejet aigu dans les greffes d'organes solides</td><td>


Peut survenir chez des individus ayant déjà des Ac anti-HLA anti-donneur (DSA). Par exemple chez les individus transfusés qui ont reçu une greffe de rein.
Rôle dans le rejet <u>précoce</u> du greffon.

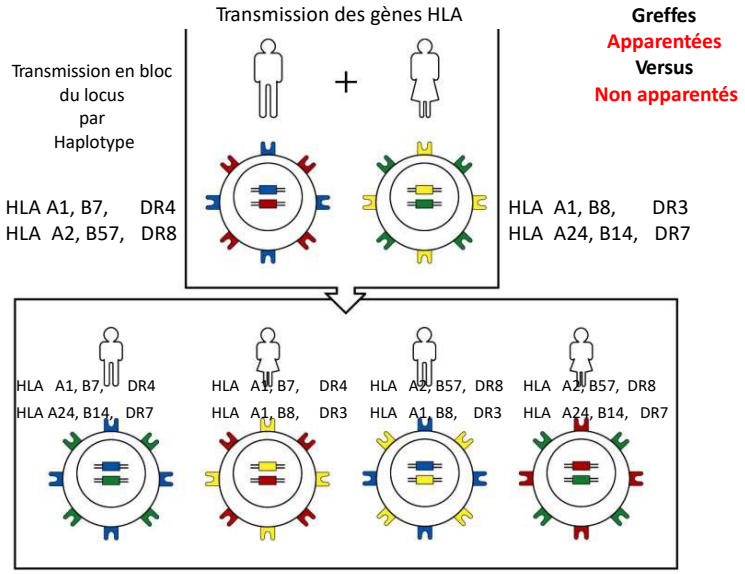
1) Greffe rénale à un receveur qui possède des anticorps pré-existants alloréactifs contre le CMH du donneur.

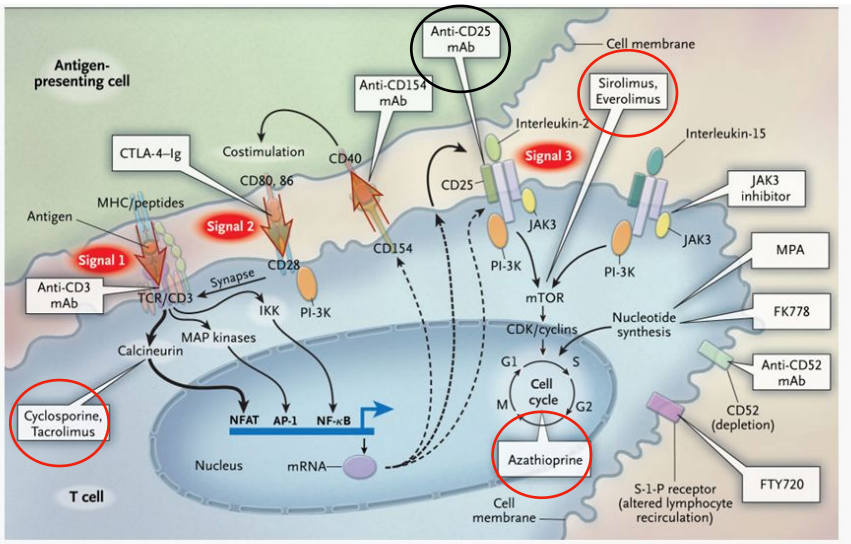
2) Ces anticorps se lient immédiatement à l'endothélium des vaisseaux du greffon => obstruction des vx.

3) Lésions thrombo-hémorragiques et <u>rejet aigu</u> du greffon.

DSA pour Donor Specific Antibody
</td></tr>
</table>

Modes de rejet	- *Les différents modes de rejets des greffons rénaux, étude du Lancet.* - *4 modes de rejet :* • *Rejet vasculaire médié par cellules T (9%)* • *Rejet vasculaire médié par les Ac (21%)* • *Rejet non vasculaire médié par les cellules T (46%)* • *Rejet non vasculaire médié par les Ac (24%).* - Prédominance de la mise en cause des : • **Ac dans le rejet vasculaire** (ici glomérulopathie, tubulopathie…) • **Cellules T dans le rejet non vasculaire.**
Anticorps DSA et activation du complément	- Etude du New England Journal of Medecine. - La survie est moindre chez les patients qui ont des DSA qui activent le complément (C1q+) par rapport aux patients qui ont des DSA qui n'activent pas le complément.

Prévention du rejet des greffes	
Recherche de la compatibilité HLA	 - Dans une fratrie, il y a 25% (1/4) de chance que 2 individus soient compatibles.
Bilan immunologique	**1) Typage HLA** classe I (A et B) et classe II (DR et DQ) des **receveurs** et des **donneurs** potentiels (vivants) par PCR, séquençage NGS + Typage allélique si DSA+ chez le receveur. + **2ème typage de confirmation**. **2) Recherche de DSA chez le receveur** sur au moins 2 sérums, si DSA+, surveillance régulière (technique Luminex). **3) Cross match juste avant la greffe** = vérification de l'alloréactivité du sérum de moins 48h du receveur (+ tous les sérums si DSA+) - 2 méthodes : lymphocytotoxicité et Luminex.
Facteurs de survie	- Plus l'**âge du donneur** augmente, plus la survie du greffon diminue. - Plus l'**âge du receveur** augmente, plus la survie du greffon diminue. - Plus les **disparités d'HLA** sont importantes entre donneur et receveur, plus la survie du greffon diminue. - Meilleure survie des greffons de **foie** en raison de la production hépatique de molécules tolérogèniques.

Mécanismes immunosuppresseurs	
Traitement immunosuppresseur	- Bloquent la réponse immune à différents niveaux. - *Au cours de l'activation lymphocytaire T, sur-expression d'IL-2 + sur-expression de CDC25 par les cellules T activés (présent constitutionnellement sur les Lc T régulateurs).*

	Greffe de CSH et GVH
Principe	- Comme expliqué plus haut, le greffon de moelle osseuse contient des cellules T qui risquent de réagit contre l'organisme de l'hôte quand elles rencontrent des cellules dendritiques de celui-ci. - Activation des Lc T matures du greffon par les CPA du receveur => destruction tissulaire. - C'est pourquoi on choisit une **donneur compatible avec le receveur** et avant une greffe de CSH **on immunodéprime le patient par chimio-radiothérapie en détruisant ses cellules souches hématopoïétiques (de la moelle).** - C'est plus une simple immunodépression induite par immunosuppresseurs comme dans la greffe d'organes solides. - Du fait de cette immunodépression intense, le receveur risque aussi de ne pas pouvoir se défendre en cas de GVH.
C'est quoi GVH ? (hors programme)	- *C'est la réaction du greffon contre l'hôte ou Graft versus host disease.* - *La <u>GVH aiguë</u> dans les trois premiers mois après la greffe.* - *Les tissus de l'hôte principalement pris pour cible sont la peau, les intestins et le foie.* - *L'atteinte cutanée se manifeste par un rash maculopapuleux, puis en cas d'aggravation par une érythrodermie généralisée et enfin des bulles de desquamation. Histologiquement, des cellules T alloréactives attaquent avec prédilection les assises épithéliales basales de l'épiderme, entraînant des apoptoses des cellules malpighiennes basales, voire dans les formes les plus graves de l'ensemble de l'épiderme.* - *L'atteinte intestinale entraîne une diarrhée. Les lésions sont identiques dans le grêle et le côlon : nombreuses apoptoses dans la partie basale des glandes muqueuses puis destruction étendue des glandes remplacées par un tissu de granulation peu dense contenant des macrophages et des lymphocytes.* - *L'atteinte hépatique se caractérise par une agression des cellules épithéliales biliaires des canaux intra-hépatiques de petit calibre et se traduit par une cholestase.* - *Notons que les lymphocytes T du greffon peuvent également avoir un effet bénéfique anti-tumoral, il s'agit notamment de l'effet GVL (graft versus leukemia), qui diminue le risque de récidive de la leucémie.* - *<u>GVH chronique</u> : a réaction du greffon contre l'hôte chronique se manifeste par des lésions cutanées diffuses d'aspect sclérodermiforme, avec fibrose et destruction des annexes. L'atteinte hépatique est très fréquente au niveau des canaux biliaires et se manifeste par un ictère cholestatique.*

Probabilité de trouver un donneur ?	- **Dans la fratrie :** • 25% si 1 frère ou 1 soeur • 44% si 2 frères ou soeurs • 56% si 3 frères ou soeurs • 68% si 4 frères ou soeurs *68,3% des patients sont greffés avec un donneur intra-familial.* - **Dans le registre des Donneurs Volontaires de Moelle Osseuse :** • **1 chance sur 1 million** • En raison du grand polymorphisme du système HLA, varie selon la fréquence des allèles *31,7% des patients sont greffés avec un donneur non apparenté.*
Traitement du GVH	- Traitement **immunosuppresseur**. - Si GVH aigu : traitement transitoire (quelques mois). - Si GVH chronique : traitement/corticoïdes au long cours.