

Mécanismes de l'alloréactivité

Introduction

Définitions et intervenants

- **Alloréactivité** = cq de la stimulation d'un LT par une CPA issus de personnes différentes.
- **Système HLA** : système CMH (K 6p21) très polymorphique (I : a, b, c ; II : dr, dq, dp). Multiples gènes et allèles pour chacun, protéines correspondantes très variables aussi. 12 à 14 Ag HLA différents sont exprimés à la surface cellulaire.
- **Le TCR** : molécule constituée différentes parties soumise aussi à une recombinaison génétique ++. Une partie E ζ qui reconnaît, une partie membranaire (CD3) permet la transduction du signal.

L'interaction TCR/CMH doit être très précise → activation du LT par les CPA :

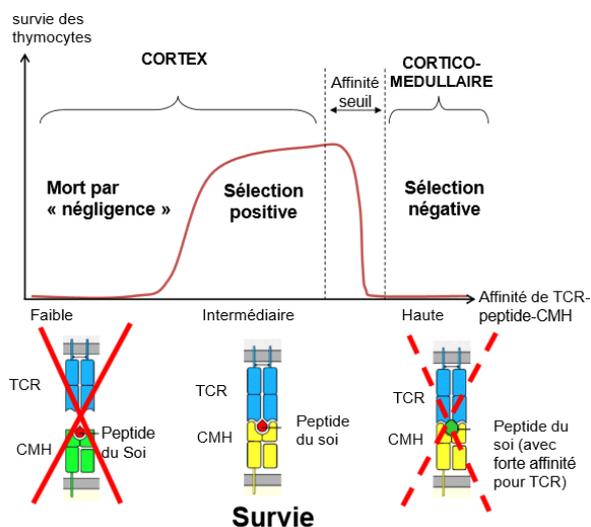
- **signal 1**-reconnaissance -> calcinurine ->induit la transcription de IL2,
- **signal 2**- signal de co-stimulation CD40 etc, important pour une activation optimale,
- **signal 3**- induit par les cytokines du microenvironnement = récepteur **CD25** qui apparaît uniquement après les signaux 1 et 2, permet la prolifération lymphocytaire.

Les différents types d'alloréactivité

- Alloréactivité directe
 - o Donneur à receveur, CPA présente des Ag donneur au LT du receveur, HLA compatibles (sélection des donneurs) -> les Ag peuvent être reconnus par certains LT du receveur.
- Alloréactivité indirecte
 - o Les CPA du receveur présentent des peptides trouvés dans l'organe qui vient d'être transplanté. Des Ag du donneur sont donc présentés par des CPA receveur aux LT receveur.

Rappel : les sélections des LT

Double : positive et négative.



Il faut admettre qu'après greffe, les complexes CMH allogénique/peptide peuvent être reconnus par des LT du receveur (qui n'ont donc pas été éliminés au cours de l'ontogénie dans le thymus).

Les réactions de rejet en transplantation d'organes

Le rejet hyper-aigu

Post greffe immédiat (minutes à heures)

Ac préformés reconnaissent l'organe étranger → fixation sur les tissus → activation du complément → lyses cellulaires, réaction inflammatoire ++ → mort de l'organe.

Le rejet aigu

Dans les trois premiers mois

1- Allo-reconnaissance :

- Alloréactivité directe :
 - réaction inflammatoire due à l'opération
 - augmente l'activation des C dendritiques → capte les Ag
 - Maturation des LT par présentation des Ag via les CPA dans les gg lymphatiques
- OU alloréactivité indirecte

2- Activation

- Signaux d'activation
- Prolifération clonale
- IFN γ (prolifération LT CD8 cytotox) et IL2 +++
- → TNF β et autres cytokines -> activent d'autres cellules de l'immunité

3- Infiltration du greffon par les cellules alloréactives

- Réaction immunitaire

4- Destruction du greffon

- CD8 : cytotox à médiation cellulaire (perforines, granzymes)
- LB : ADCC
- Ac : lésion lytiques, thrombose vasculaire
- NK, macrophages : Inflammation

➔ REJET CELLULAIRE ET VASCULAIRE

Le rejet chronique

Plusieurs mois ou années après la greffe : le greffon se dégrade progressivement, irréversible, fibrose, vasculopathie chronique avec épaissement de l'intima.

Quasi systématique dans les greffes ; on estime la viabilité d'un greffon à 15-20 ans.

- Facteurs immunologiques liés au greffon, à l'hôte, aux ttt immunosuppresseurs
- Facteurs non-immunologiques (incompatibilité HLA, présence d'Ac anti HLA contre le donneur, épisodes de rejet aigu, ttt immunosuppresseur suboptimal)

Comment éviter les rejets hyper aigus et aigus ?

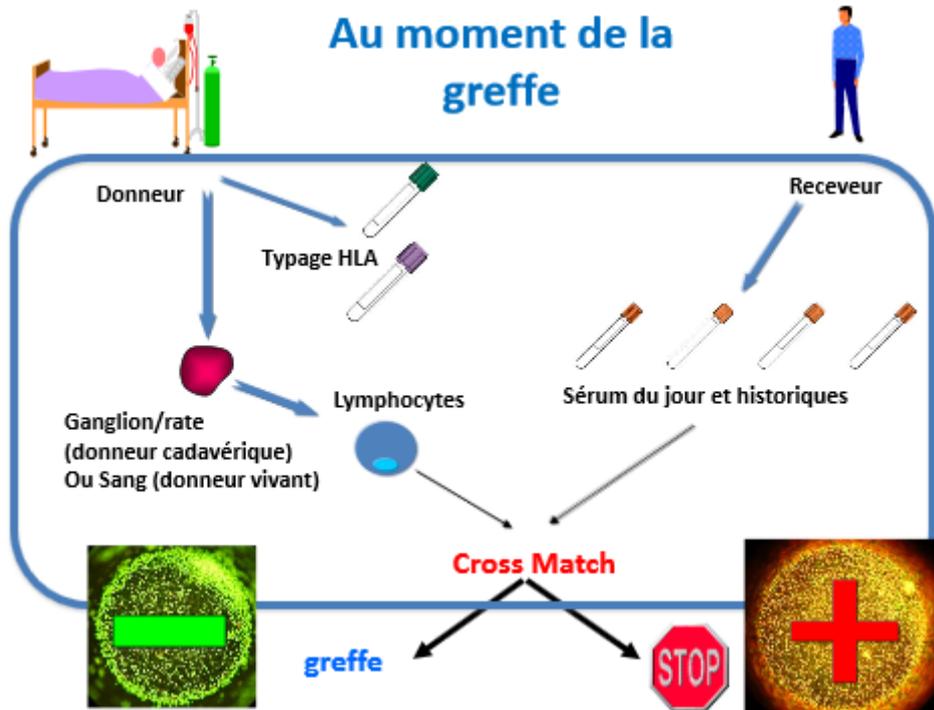
Recherche d'Ac anti HLA

On sait les détecter, en pré-greffe, dès l'inscription en liste d'attente puis tous les 3 mois. D'où viennent ils ? -> greffes antérieures, grossesses, transfusion et plaquettes.

Le crossmatch

Mise en présence des LB donneur avec le sérum du receveur avec du complément en culture. On recherche une fixation de l'Ac et la lyse des cellules. Tests simples en qq heures.

Résumé



La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

C'est quoi ?

= remplacer toute la MO (fabrique toutes les cellules sanguines)

Objectifs de la greffe de CSJ : destruction de la MO du receveur et remplacement par la MO et le SI du donneur.

Applications : cancers hémato, autres pathologies hématos (aplasies, hémoglobinopathies)

Quelles sources ? Moelle osseuse, CS périphériques, CSH du sang placentaire.

Principe :

- Récupération du greffon fait de CSH mais aussi de LB, CPA, etc.
- Destruction de la MO du receveur par chimio +/- radiothérapie
- Greffe du patient par transfusion.

Effets bénéfiques : immunité anti-infectieuse et anti-tumorale.

Effet négatifs : reconnaissance de cellules saines du receveur = graft versus host reaction (fréquent ++, 20 à 50% des greffés, mortalité ++)

Choix du donneur : primordial

Critères d'histocompatibilité

- Donneur 10/10 (identité des principales molécules HLA)
- Typage de la fratrie (1/4)
- Ou donneur volontaire de moelle osseuse

Risque du GVH : incidence augmente en fonction du potentiel mismatch HLA.

GVH aigue

3 à 6 mois post greffe

Peut atteindre 50% des patients

- S'attaque à la peau ++ (90%), se manifestant par un érythème +/- étendu et inflammatoire.
- Attaque le tube digestif (30-50%), se manifeste par diarrhées / vomissements
- Peut atteindre le foie (augmentation bilirubine), peu fréquent

Physiopath : réaction inflammatoire ++, expansion cellulaire vers les organes du receveur, s'attaque aux tissus de manière surtout cytotoxique.

DANGEREUX !

GVH chronique

Après 3-6 mois, fréquent

Maladie disséminée ++ (atteinte cutanée : sclérodermie, rétractions, ulcères ; douleurs musculaires ; cholestase ; bronchiolites ; Sd sec ; ...)

Peu mortel mais très invalidant, nécessite la poursuite du ttt immunosuppresseur.

Physiopath :

- bien moins connue que la GVH aigue,
- médiée par les LT, LB et défaut de Treg
- Fabrication de fibrose ++ (TGFb et PDGF-R)

Traitement de l'alloréactivité : les immunosuppresseurs

Globalement, minimum 2 immunosup pour éviter GVH et rejet aigu, en prévention :

- ➔ Inhibiteur de calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus) = bloque l'activation
- ➔ Bloqueur du cycle cellulaire (Cellcept, methotrexate, sirolimus...)
- ➔ +/- corticoïdes si mismatch en greffe d'organe solide

En traitement, si GVH :

- ➔ Corticoïdes (agissent sur les CPA et les LT : bloquent les cytokines et tuent les LT), à éviter en greffe de CSH

Dans la greffe de moëlle, l'alloréactivité est bénéfique par l'effet GVL → risque de rechute du patient diminué si LT allogéniques.

Pourquoi GVH ou GVL ?

Ag mineurs d'histocompatibilité : les LT du donneur reconnaissent les Ag mineurs d'histocompatibilité, qui est processé, venant de nos propres cellules ou d'un agent étranger. Ces Ag

mineurs sont spécifiquement exprimés sur nos tous tissus épithéliaux (GVH) ou les systèmes hématopoïétiques. (GVL)

