

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 28 octobre 2014

Hôpital cantonal de Genève

Greffe d'organe: contrôle et suivi des patients, un défi pour le laboratoire

Dr S. Ferrari Lacraz

On parle du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC), un système de reconnaissance du soi présent chez la plupart des vertébrés, dont les gènes se localisent sur le chromosome 6.

Chez les humains, les MHC sont appelés HLA (Human Leucocyte Antigen) .

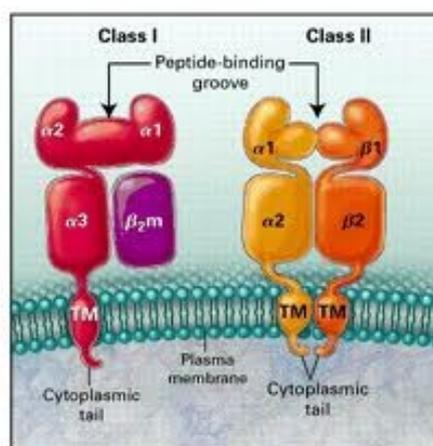
Les MHC de classes I sont retrouvées sur toutes les cellules nucléées (donc pas sur les globules rouges) et se sont p.ex. les HLA A B et C.

Leur rôle est de présenter des peptides dérivés des protéines intracellulaires au lymphocyte T CD8

Les MHC de classe II sont retrouvées à la surface des cellules « spécialisées » présentatrices d'antigène (APC : antigen presenting cell) tels macrophages et lymphocytes B activés par ex....et se sont p.ex.les HLA DP, HLA DQ et HLA DR .

Leur rôle serait de présenter des peptides dérivés de protéines internalisées (protéine bactérienne p.ex.)au lymphocyte T CD4.

Les molécules HLA de classe I et II sont celles qui présentent le plus grand polymorphisme du génome humain, c'est à dire que même s'ils se ressemblent, ils peuvent être très différents d'un individu à l'autre... on pense surtout à la variabilité de la «poche» de présentation de l'antigène (cf peptide binding groove dans l'illustration ci dessous)



Pour identifier ces groupes HLA vous vous imaginez qu'il y a donc des tests plus ou moins sensibles qui arrivent à identifier (ou pas...) des différences minimales d'un génome à l'autre.

Avant on parlait de HLA-A...ensuite on a été plus loin et on parlait d'HLA-A 01...

Maintenant avec des PCR ultrasensible on identifie le HLA A 02 :01....

Pour les transplantations de cellules souches apparentées une telle précision n'est pas indispensable, mais quand il s'agit de cellules souches non apparentées, cette précision est indispensable si l'on veut éviter un rejet.

Il y a plusieurs formes de rejet ...

- Hyperaigu (qq heures),
- Accélééré (une semaine),
- Aigu (le 1^{er} mois),
- Chronique.....

Le rejet Hyperaigu est dû à des **anticorps (Ac) préformés** soit contre le groupe sanguin (ABO), soit contre le HLA (exposition antérieure à des protéines HLA étrangères : transfusions sanguines, grossesse ou transplantation antérieure).

Même si l'on transfuse des culots déleucocytés, il y a toujours les plaquettes qui comportent des Ag HLA ; pour la grossesse, c'est l'Ag HLA paternel qui est incriminé...)

Ainsi, avant chaque greffe, un cross-match est effectué afin de détecter les ac circulants.

On prend les lymphocytes du donneur que l'on met en contact avec le sang du receveur et on rajoute du complément.

S'il y a des Ac circulants, ceux ci se fixent sur les lymphocytes du donneur, qui se lysent lorsque l'on rajoute le complément.

C'est ce que l'on appelle un cross match positif, et c'est une contreindication à la greffe.

Lors de rejet Accélééré ou Aigu, le problème est cellulaire avec une activation des lymphocytes CD4 via les MHC de classe II, ou les CD8 via les MHC de classe I, ceci entraîne l'activation des lymphocytes B, suivi de la production d'Ac, et de la destruction du greffon.

Pour ce qui est du rejet Chronique, il y a des facteurs immunologiques humoraux et non humoraux, mais il y a aussi tous les facteurs non immunologiques tels:

- l'ischémie
- l'infection
- la néphrotoxicité des immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus)
- les phénomènes obstructifs
- le diabète
- l'âge du donneur

C'est assez difficile pour le laboratoire de mesurer l'activité cellulaire antigreffon....on se contente de rechercher des alloanticorps et on sait que lorsque la présence des ces alloanticorps augmente, la survie du greffon est raccourcie.

On sait aussi que la survie des greffes de donneurs vivants est meilleure que la survie de greffon provenant de donneurs décédés.

On sait aussi que la survie des greffons chez les patients transplanté pour la 2^e fois est moins bonne que chez ceux qui sont transplantés la 1^{ère} fois (cf Ac anti HLA plus élevés la 2^e fois).

Ce qui complique encore c'est que la présence d' Ac anti HLA A2, p.ex., présente une affinité croisée pour des HLA- A28, A-69, A-68, A-24, B-57, A-23, B-58 etc...ce sont des molécules HLA qui partagent le même épitope, et si j'ai bien compris , on appelle ça des **Eplets** (à vérifier...).

On comprendra aisément que ça devient compliqué pour le laboratoire...

On utilise une technique de billes comportant une molécule HLA à leur surface sur lesquelles on fait passer le sang du receveur afin de déterminer quelles Ac anti HLA sont présents.

La prise en charge du rejet humoral tardif comprend d'une part des biopsies rénales rapides ainsi que la recherche d'Ac anti HLA....si le traitement est rapide la survie du greffon est bonne...

On retiendra l'importance actuelle en immunologie de transplantation de doser les Ac antiHLA...du moins c'est ce que j'ai retenu...



"OK, the old one's in my right hand,
the donor's in my left. Right?"

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
transmis par le laboratoire MGD

ericbdh@bluewin.ch
colloque@labomgd.ch