

REJET DES GREFFES D'ORGANES : CORRÉLATIONS ENTRE LES MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES ET LES LÉSIONS ANATOMIQUES⁽¹⁾

M. P. DEFRESNE⁽²⁾

Résumé

Les antigènes majeurs et mineurs d'histocompatibilité présents dans les organes greffés déclenchent chez le receveur une réaction immunologique de rejet qui fait intervenir des anticorps cytotoxiques et des lymphocytes T helper et cytotoxiques. La compréhension de ces phénomènes permet un meilleur choix du donneur et une utilisation optimale des agents immunosuppresseurs.

La transplantation d'organes est devenue une arme thérapeutique de tout premier plan dans certaines affections : on peut citer comme exemple l'insuffisance rénale, les cardiomyopathies, certaines maladies hépatiques ou hématologiques.

Une greffe est réussie lorsque l'organe transplanté fonctionne normalement. Deux obstacles majeurs peuvent entraver cette fonction :

1) des obstacles trophiques : ce sont les contraintes de raccordement vasculaire et canalaire qui, à l'heure actuelle, posent moins de problèmes qu'auparavant en raison des progrès des techniques chirurgicales;

2) des obstacles d'ordre immunologique : l'organe greffé représente une véritable mosaïque d'antigènes pour l'organisme receveur, qui réagit de manière spécifique en déclenchant ses défenses immunitaires. C'est le phénomène de rejet qui aboutit à la mise hors fonction de l'organe, donc à l'échec de la greffe.

Une meilleure connaissance des mécanismes immunologiques responsables a permis d'améliorer la survie des organes transplantés, grâce à la sélection du donneur et du receveur, à la préparation de la greffe et à l'utilisation d'agents immunosuppresseurs.

En réalité, toutes les greffes ne posent pas des problèmes immunologiques : les *autogreffes*, simples déplacements de tissu chez un même sujet, et les *isogreffes*, ou greffes syngéniques, réalisées entre deux organismes possédant le même capital génétique, comme les jumeaux monozygotes, ne déclenchent pas de conflit immunologique.

En pratique, on effectue surtout des *allogreffes*, également appelées *homogreffes*, entre deux individus de la même espèce, mais génétiquement différents. Les problèmes sont encore plus complexes lorsqu'on réalise des *hétérogreffes* entre individus d'espèces différentes. De telles greffes, toutefois, ne sont encore réalisées qu'à titre expérimental.

Types de rejets

Nous illustrerons le modèle de la greffe de rein, qui est un des types de greffe le plus courant à l'heure actuelle. Il est important d'avoir à l'esprit qu'il existe plusieurs types de rejets. Ils entraînent tous la mise hors fonction de l'organe, mais ils diffèrent sous plusieurs aspects : le délai d'apparition, l'expression clinique et la morphologie. Cela s'explique par des différences de mécanismes qui sont, entre autres, liées à l'existence d'une sensibilisation préalable du receveur contre des antigènes présents dans le greffon. Nous verrons plus loin quels sont ces antigènes.

En ce qui concerne la greffe de rein, on définit quatre types de rejets :

⁽¹⁾ Leçon publique donnée le 17 février 1987 pour l'obtention du grade d'Agrégé de l'Enseignement supérieur.

⁽²⁾ Chercheur qualifié du FNRS, Agrégé, Université de Liège, Laboratoire d'Anatomie pathologique (D^r J. Boniver).

1. *Le rejet hyperaigu.*

Il se manifeste dans les minutes ou les heures qui suivent la greffe, dès que l'organe est revascularisé. Le rein devient violet et œdématié. Aucune urine n'est émise et le rein doit être enlevé rapidement. Si on le laisse en place, le cortex se nécrose.

Au microscope, les capillaires sont fortement dilatés, gorgés de globules rouges. On observe un œdème important et des foyers hémorragiques dans le tissu interstitiel. La lumière des petites artères est obstruée par des amas de plaquettes et de fibrine.

2. *Le rejet accéléré.*

Il survient entre le 2^e et le 5^e jour après la greffe; la diurèse s'interrompt brutalement, la température du malade s'élève et il présente des douleurs locales. L'ablation du transplant s'impose rapidement, sinon un syndrome toxique, lié entre autres à des phénomènes de coagulation intravasculaire, s'installe.

On observe un infiltrat inflammatoire très important composé de polynucléaires et de lymphocytes. Les vaisseaux sanguins sont obstrués par des thrombus, leur paroi se nécrose.

Dans ces deux cas, les lésions ischémiques entraînent la mise hors fonction de l'organe.

3. *Le rejet aigu.*

C'est la forme la plus fréquente de rejet. Il survient habituellement entre le 7^e et le 21^e jour après la greffe et entraîne des manifestations cliniques importantes. En quelques heures, la diurèse s'effondre; le rein augmente de volume; la température et la pression artérielle s'élèvent. La fonction rénale diminue : on observe une protéinurie et une augmentation de la créatinine plasmatique. Le rejet peut survenir beaucoup plus tardivement : la symptomatologie est alors atténuée ou même absente et le rejet n'est découvert que fortuitement sur une biopsie rénale de routine.

Le tableau est dominé par la présence d'un grand nombre de cellules inflammatoires dans l'interstitium, au niveau des tubes et des vaisseaux sanguins. Elles infiltreront l'intima et l'épithélium tubulaire et entraînent des lésions nécrotiques.

Ces cellules inflammatoires sont en majorité des plasmocytes et des cellules lymphoïdes.

4. *Le rejet chronique.*

Il se manifeste dans un délai supérieur à trois mois. La fonction rénale reste habituellement normale pendant plusieurs années, les premières anomalies décelables sont une protéinurie et une hématurie microscopique. A long terme, une insuffisance rénale progressive se développe.

C'est la sévérité des lésions artérielles qui joue le rôle le plus important dans ce type de rejet. On observe des épaissements importants de l'intima des vaisseaux sanguins dus à la présence de cellules inflammatoires et de dépôts de matériel amorphe. Certaines artéoles finissent par être complètement obstruées.

Le tissu interstitiel est fibrosé; il envahit progressivement tout le tissu rénal. On y trouve quelques cellules inflammatoires, les tubes sont atrophiques. Les membranes basales des tubes, des vaisseaux sanguins et de la capsule de Bowman sont épaissies par des dépôts de matériel amorphe.

Mécanismes du rejet

Comment le système immunitaire engendre-t-il les lésions qui aboutissent au rejet, à la mise hors fonction de l'organe?

Pour répondre à cette question, il faut :

- 1) définir les cibles du rejet;
- 2) comprendre les mécanismes qui se mettent en jeu chez le receveur quand il entre en contact avec l'organe greffé;
- 3) identifier les cellules qui présentent les antigènes du donneur au système immunitaire du receveur;
- 4) et comprendre comment ces partenaires, les cibles, les mécanismes immunologiques et les cellules présentant les antigènes, interviennent dans les différents types de rejet que nous

venons de définir. Les mécanismes décrits dans cette leçon représentent la synthèse d'observations réalisées chez l'homme et chez l'animal.

A. Cibles du rejet

Les antigènes responsables de la réponse immunitaire du rejet, les cibles du rejet, sont appelés antigènes d'histocompatibilité. Par définition, ils sont variables d'un individu à l'autre au sein d'une même espèce.

Au niveau génétique, de nombreux locus différents codent pour ces antigènes; il existe cependant un locus dominant appelé « Complexe majeur d'histocompatibilité » (CMH) qui, chez l'homme, est localisé sur le chromosome 6. Il code pour les antigènes majeurs d'histocompatibilité, le système HLA chez l'homme, qui sont exprimés sur les membranes cellulaires. On en distingue deux classes :

— Les antigènes HLA de classe I, codés par 3 loci distincts : ce sont les antigènes HLA A, B et C. Ils sont exprimés sur la plupart des cellules nucléées de l'organisme.

— Les antigènes HLA de classe II, également codés par au moins 3 loci : ce sont les antigènes HLA DR, DQ et DP. Ils ont une distribution plus restreinte : on ne les trouve que sur des cellules activement impliquées dans une réponse immunitaire : les monocytes, les cellules B et les cellules T activées. On peut également les détecter sur des cellules endothéliales et épithéliales recrutées par l'interféron-gamma.

L'intervention de ces antigènes dans le rejet a été démontrée dans des expériences réalisées chez l'animal. On dispose de lignées pures de souris désignées arbitrairement A et B. Ces animaux diffèrent par les gènes du CMH qui, chez la souris, sont appelés gènes H2. Au sein de la même lignée, tous les individus sont génétiquement identiques; ils possèdent les mêmes antigènes d'histocompatibilité. Quand on réalise une greffe de peau entre deux souris A, elle est acceptée. Par contre, quand on greffe la peau d'une souris B à une souris A qui possède des antigènes H2 différents, elle est rejetée. On peut croiser des animaux de la lignée A et de la lignée B : on produit un hybride AB qui possède à la fois les gènes H2 des souris A et des souris B. Si on greffe une peau de souris B à un tel hybride, elle est acceptée : le receveur possède les gènes H2 caractéristiques de la lignée B. Par contre, la souris B rejette une greffe de peau prélevée chez l'hybride. Dans ce cas, en effet, le donneur possède les gènes H2 des souris A et des souris B; le receveur qui ne possède que les antigènes caractéristiques de la lignée B réagit donc contre les antigènes de la lignée A.

La capacité d'accepter une greffe dépend donc de l'existence chez le receveur de la totalité des gènes d'histocompatibilité du donneur.

A côté du système HLA, il y a des *antigènes mineurs d'histocompatibilité*. On en définit un certain nombre :

— les antigènes des groupes sanguins A et B. Nous verrons qu'ils sont extrêmement importants;

— un système antigénique distribué sur des cellules monocytaires et endothéliales. On les appelle antigènes E;

— un système HY lié au sexe : il existe un gène d'histocompatibilité localisé sur le chromosome Y et donc absent chez la femelle; il entraîne le rejet d'une greffe de peau mâle transplantée à une femelle de la même lignée.

Ces antigènes mineurs sont importants dans les réactions de rejet. Lorsqu'on réalise une greffe de peau entre deux souris qui ne possèdent pas les mêmes antigènes majeurs d'histocompatibilité, le rejet est immédiat. Lorsque cette greffe est réalisée chez des animaux qui possèdent les mêmes antigènes majeurs d'histocompatibilité et qui ne se distinguent que par un antigène mineur, la tolérance est meilleure, le rejet est tardif. Par contre, lorsque plusieurs antigènes mineurs sont différents, la greffe est rejetée aussi rapidement que chez les souris de lignées différentes.

Chez l'homme, la preuve que ces antigènes mineurs interviennent est que 50 % des greffes de rein entre individus HLA compatibles sont rejetées après 5 ans.

Les cibles pour le système immunitaire du receveur sont définies. En résumé, ce sont des antigènes du donneur : essentiellement les antigènes majeurs d'histocompatibilité, le système HLA chez l'homme, mais aussi d'autres antigènes, les antigènes mineurs d'histocompatibilité.

B. Reconnaissance des antigènes du donneur par les cellules T

On doit s'interroger à présent sur les mécanismes mis en route par le receveur lorsqu'il rencontre ces antigènes au niveau de l'organe transplanté.

Examinons d'abord comment les cellules T du receveur reconnaissent les antigènes étrangers du donneur.

Rappelons qu'il existe deux grandes catégories de cellules T : les lymphocytes T helper qui, chez l'homme portent le marqueur T4 et les lymphocytes T cytotoxiques qui, eux, expriment le marqueur T8.

Ils reconnaissent les antigènes selon un mécanisme assez complexe qui a été mis en évidence par Zinkernagel : une souris A reçoit une injection de virus. Ses lymphocytes spléniques immunisés contre les antigènes viraux sont capables de tuer des fibroblastes A qui proviennent d'une souris de la même lignée, infectés par le même virus, mais n'exercent aucun effet lytique sur des fibroblastes qui proviennent d'une lignée différente, B, infectés par le même virus. Dans les deux cas, l'antigène étranger est le même, la différence réside au niveau des antigènes du CMH.

C'est le phénomène de la restriction de la reconnaissance : les lymphocytes T possèdent un récepteur pour les antigènes HLA de l'organisme dont ils proviennent. Ils reconnaissent les antigènes étrangers uniquement lorsqu'ils sont présentés en association avec ces antigènes HLA. On dit habituellement qu'ils reconnaissent le soi.

On a montré que les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les antigènes étrangers, par exemple des antigènes viraux en association avec des antigènes de classe I, et que les lymphocytes T helper reconnaissent les antigènes étrangers en association avec les antigènes de classe II.

Les mécanismes décrits ici sont les phénomènes naturels qu'on observe lors d'une immunisation classique, par un virus par exemple.

Dans le système de greffon, comment les lymphocytes reconnaissent-ils les cellules étrangères dans le cadre de cette double reconnaissance ?

Le système immunitaire fait dans ce cas une entorse à son mode de fonctionnement classique. Les lymphocytes T reconnaissent en fait les antigènes de classe II portés par les cellules du donneur. Ces antigènes jouent deux rôles : celui des antigènes étrangers, puisqu'ils n'existent pas chez le receveur, et celui de la protéine régulatrice de la reconnaissance, puisqu'il s'agit d'un antigène de classe II. C'est une « pseudo-double reconnaissance » qui se traduit par une violente stimulation d'un grand nombre de lymphocytes T et, dans ces circonstances, les cellules T4, donc classiquement les cellules T helper, vont non seulement agir comme elles le font normalement en stimulant d'autres cellules, mais en plus en exerçant une activité cytotoxique directe contre les cellules du donneur qui portent des antigènes de classe II.

L'identité de ces antigènes de classe II, les antigènes HLA DR, apparaît donc extrêmement importante pour la survie des greffes. Et on peut le prouver, en comparant la survie après un an de greffes de rein selon que les donneurs sont choisis en fonction de l'identité de leurs antigènes de classe I HLA A et B avec ceux du receveur ou en fonction de l'identité des antigènes de classe II HLA DR. Dans les deux cas, plus il y a de différences entre donneur et receveur, moins bonne est la survie : les rejets sont beaucoup moins fréquents quand receveur et donneur sont absolument compatibles. Toutefois, pratiquement 90 % des greffes survivent après un an dans les cas où aucune différence au niveau des DR n'est décelée, alors qu'il n'y en a que 70 % dans les cas où l'on a choisi un donneur et un receveur identiques pour les antigènes HLA A et B. L'identité DR est donc de meilleur pronostic que l'identité HLA A et B.

C. Présentation des antigènes du donneur aux lymphocytes T du receveur

Venons-en au mode de présentation de l'antigène. Pour déclencher la réponse immunitaire, il faut que les antigènes soient mis en contact avec les lymphocytes par les cellules présentatrices de l'antigène.

Dans les greffes, cette présentation se fait selon deux mécanismes :

1. Les cellules dendritiques du greffon, appelées « cellules passagères » parce qu'elle peuvent quitter le lit de la greffe et entrer dans le système lymphatique du receveur, présentent des antigènes de classe II selon le mécanisme un peu particulier de « pseudo-double reconnaissance » que nous venons de décrire. Les lymphocytes du receveur reconnaissent les allo-antigènes de classe II comme un « soi » modifié.

2. Les cellules dendritiques du receveur s'installent dans le greffon et dans les organes lymphatiques de drainage, elles captent les antigènes du donneur qui ne sont pas nécessairement des antigènes de classe II, relargués dans les tissus interstitiels et dans le sang. Elles les présentent aux lymphocytes T du receveur d'une manière tout à fait classique, en association avec les antigènes de classe II du receveur.

D. Mode d'action des lymphocytes T

Les antigènes étant présentés aux cellules T, comment celles-ci interviennent-elles? Les cellules T helper prolifèrent sous l'influence de l'interleukine I, sécrétée par les cellules dendritiques activées et elles produisent différentes lymphokines. Ces dernières participent à la prolifération et à la différenciation des cellules B stimulées par l'antigène. Elles activent les macrophages attirés sur place par des facteurs chimiotactiques; ils acquièrent ainsi des propriétés lytiques.

Les cellules T cytotoxiques, quant à elles, deviennent sensibles à l'interleukine II : elles exercent alors une activité cytotoxique spécifique contre les cellules cibles.

Voici en résumé la manière dont les cellules T interviennent dans la destruction des organes transplantés :

— les cellules T cytotoxiques exercent bien entendu leur activité lytique sur les cellules cibles qui sont des cellules du greffon;

— les lymphocytes T helper exercent leurs fonctions habituelles; ils stimulent les macrophages, les lymphocytes B et les cellules T cytotoxiques, mais ils exercent en plus une activité lytique directe sur les cellules du greffon.

E. Mode d'action des anticorps

Les anticorps sont également impliqués dans le rejet, particulièrement si le receveur est déjà sensibilisé à des antigènes similaires à ceux du greffon. Ce sont des anticorps cytotoxiques habituellement dirigés contre les antigènes des groupes sanguins A1 ou B ou contre les antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. Ils déclenchent des réactions d'hypersensibilité de type II et de type III.

Dans les *réactions d'hypersensibilité de type II*, les anticorps se lient aux antigènes correspondants à la surface des cellules et induisent ainsi la lyse par l'intermédiaire du complément. Ils fixent différents types cellulaires par l'intermédiaire de leur fragment Fc, notamment des cellules K (cellules « killer ») qui sont des lymphocytes particuliers qui tuent lorsqu'ils se lient à ce fragment Fc. A côté de ces cellules K, d'autres cellules, tels les plaquettes, les polynucléaires et les macrophages, peuvent également être activées par ce mécanisme.

Ce type de réaction s'exerce contre les antigènes des cellules endothéliales; elle est en partie responsable de la mort cellulaire et des phénomènes vasculaires dans les réactions hyperaiguës et accélérées.

Les anticorps peuvent aussi déclencher une *réaction d'hypersensibilité de type III* avec dépôt de complexes immuns. Dans ce cas, les anticorps forment des complexes avec les antigènes. Ces complexes entraînent soit directement, soit par l'intermédiaire du complément, une libération d'amines vaso-actives par les basophiles et les plaquettes. La perméabilité

**Pathogénie
des lésions
rencontrées dans
les différents
types de rejets**

vasculaire est ainsi augmentée, les complexes se déposent dans la paroi des vaisseaux sanguins. Ils induisent l'agrégation des plaquettes qui forment des microthrombus. Par l'intermédiaire du complément, les polynucléaires sont activés, ils ne peuvent pas phagocyter les complexes et libèrent leurs enzymes lysosomiales qui endommagent l'endothélium vasculaire. Ce type de réaction est rencontré entre autres dans les rejets chroniques.

1. Le rejet hyperaigu.

Il survient lorsque le receveur possède au moment de la greffe des anticorps dirigés contre des antigènes présents dans le greffon. Ces antigènes sont les antigènes des groupes sanguins A1 ou B ou des antigènes HLA de classe I. Le receveur a été sensibilisé à l'occasion de transfusions multiples, de grossesses répétées ou d'une greffe antérieure. Les cellules endothéliales sont les cibles. Ce type de rejet est devenu rare grâce à la recherche systématique, avant la transplantation, d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les globules rouges et les globules blancs du donneur. C'est le test de « cross matching ».

On admet que ces anticorps se fixent aux antigènes et déclenchent une réaction d'hypersensibilité de type II. Ils activent le complément et causent des lésions au niveau de l'endothélium vasculaire, entraînant des œdèmes, des hémorragies et des thromboses.

2. Le rejet accéléré.

Il survient quelques jours après la greffe. Comme dans le cas précédent, le receveur est sensibilisé contre des antigènes similaires à ceux présents dans le greffon, mais ici, il n'y a pas d'anticorps circulants au moment de la greffe : la trace de la sensibilisation se trouve en fait dans la mémoire du système immunitaire. Lorsque le receveur rencontre à nouveau les antigènes contre lesquels il est immunisé, il développe une réponse humorale secondaire précoce et importante. La présensibilisation contre les antigènes E du système endothélial, les antigènes A1 et B des groupes sanguins et les antigènes de classe I du CMH sont des causes fréquentes de ce type de rejet. Les cellules endothéliales sont les cibles. La sensibilisation s'est faite, comme dans le cas précédent, à la suite de transfusions multiples, de grossesses répétées ou d'une greffe antérieure.

On considère que le receveur développe des réactions d'hypersensibilité de type II et de type III. Elles entraînent des lésions de l'endothélium vasculaire et la formation de dépôts de complexes immuns dans la paroi des vaisseaux sanguins qui est le siège d'une nécrose fibrinoïde.

3. Le rejet aigu.

Il survient, au contraire des deux cas précédents, chez des receveurs qui ne sont pas sensibilisés aux antigènes du greffon. Dans un premier temps, la greffe est bien acceptée, mais le receveur s'immunise contre les antigènes d'histocompatibilité majeurs et mineurs du donneur. Les cibles sont les cellules endothéliales et les cellules de l'épithélium tubulaire. On pense que ce type de rejet est dû à la mise en route des mécanismes de l'immunité cellulaire avec participation de l'immunité humorale.

Les cellules endothéliales et les cellules de l'épithélium tubulaire sont détruites par l'action conjointe des cellules T et des anticorps qui recrutent différents effecteurs, notamment le complément, les cellules killer et les macrophages. Des thrombus qui représentent les complications vasculaires de la réponse inflammatoire achèvent de rendre le processus irréversible.

4. Le rejet chronique.

Il survient beaucoup plus tard. Le receveur développe une réaction de rejet contre les antigènes mineurs d'histocompatibilité du donneur; les cellules endothéliales sont les cibles. On pense que ce rejet est dû à une intervention de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale, dans une réaction d'hypersensibilité de type III.

Des dépôts de complexes immuns et des agrégats de plaquettes épaississent les membranes basales et l'intima des vaisseaux sanguins qui finissent par s'obstruer. L'activité des fibro-

blastest stimulée; ils synthétisent du collagène et entraînent une fibrose importante de l'organe.

Rejets cardiaques, hépatiques et médullaires

De façon générale, tous les mécanismes décrits sont, grosso modo, valables pour tous les organes transplantés, sauf, nous le verrons, pour le foie et la moelle. Nous illustrerons brièvement le rejet aigu cardiaque et hépatique. Après le rein et la moelle, ce sont en effet les organes les plus fréquemment greffés.

A. Greffes cardiaques

Le rejet aigu des greffes cardiaques est dû aux mêmes mécanismes que ceux qui entraînent le rejet des greffes rénales : les lymphocytes T en sont les principaux responsables. Les cellules cibles sont les cellules endothéliales et les fibres myocardiques.

On observe un œdème qui dissocie les fibres myocardiques. Des cellules inflammatoires, qui sont en majorité des cellules mononucléées, infiltrent le tissu interstitiel. La paroi des vaisseaux sanguins est épaissie : elle est infiltrée de cellules inflammatoires, l'endothélium prolifère; on observe des dépôts de matériel amorphe.

Ces phénomènes entraînent l'altération des fibres myocardiques : les faisceaux sont dissociés, le cytoplasme contient des vacuoles lipidiques, les fibres perdent leurs striations, elles se fragmentent.

Toutes ces lésions conduisent progressivement à la décompensation cardiaque.

Il existe, en fait, plusieurs critères histologiques du rejet cardiaque : l'œdème, les cellules inflammatoires, les lésions vasculaires et les altérations des fibres myocardiques. On peut juger de la sévérité du rejet en se basant sur leur intensité. Ce point sera illustré dans le cours de pathologie cardiaque.

B. Greffes hépatiques

Le cas de greffe de foie est un peu particulier. On ne constate jamais de rejet hépatique hyperaigu, même lorsque le receveur possède des anticorps préformés contre les antigènes de transplantation du donneur.

L'explication de ce phénomène n'est pas encore bien connue. Les études expérimentales suggèrent que les hépatocytes sécrètent des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité sous forme soluble. Ces antigènes, relargués dans la circulation, formeraient à distance des complexes avec les anticorps circulants et les empêcheraient ainsi d'exercer leur action cytotoxique au niveau du greffon.

Dans le foie, les cibles du rejet sont les cellules endothéliales et les cellules des canaux biliaires : elles expriment en effet des antigènes de classe II HLA DR.

Lorsque les cellules T rejettent le foie greffé de manière aiguë, on observe principalement un œdème et une réaction inflammatoire des espaces portes.

Les cellules inflammatoires envahissent la paroi des vaisseaux sanguins et des canalicules biliaires. Une cholestase importante s'installe, ainsi qu'en témoigne la présence de thrombus biliaires. En outre, on constate une nécrose progressive des hépatocytes.

Ces lésions entraînent une augmentation des taux sanguins des transaminases, de la bilirubine et des phosphatases alcalines. Elles évoluent vers l'insuffisance hépatique.

C. Greffes de moelle

Le problème des greffes de moelle est évidemment important et en plein développement. Cette transplantation est de plus en plus souvent pratiquée pour lutter contre les déficits immunitaires sévères, les aplasies, les anémies réfractaires et diverses hémopathies malignes. Il est très rare d'observer des phénomènes de rejet. On détruit en effet le système immunitaire du receveur par la radiothérapie et la chimiothérapie intensive qu'on lui applique au préalable.

Dans certaines situations cependant, le système immunitaire du receveur peut réagir. Cela se traduit par une non-restauration du système hématopoïétique. Les éléments greffés, détruits par les mécanismes de défense du receveur, sont incapables de donner naissance aux cellules sanguines. On admet généralement que des phénomènes d'immunité humorale et cellulaire sont responsables.

La complication la plus courante n'est pas le rejet, mais la réaction du greffon contre l'hôte. Les cellules greffées réagissent contre les antigènes du receveur et entraînent des lésions cutanées, hépatiques et digestives.

Ces lésions seront étudiées dans le cours d'anatomie pathologique spéciale, à propos de la greffe de moelle.

Survie à long terme des greffes

Heureusement toutes les greffes ne sont pas rejetées. Les immunosuppresseurs favorisent bien entendu leur survie. A la longue, le greffon est toléré par le receveur et on peut diminuer le traitement. Plusieurs mécanismes sont invoqués pour expliquer ce phénomène.

1. Les cellules passagères qui, rappelons-le, sont les cellules dendritiques du greffon qui présentent au receveur les antigènes de classe II du donneur, disparaissent progressivement. Ce phénomène entraîne une diminution de l'immunogénicité du greffon.

2. Chez certains patients, apparaît un phénomène de tolérance, les lymphocytes du receveur ne réagissent plus contre les lymphocytes du donneur, en culture mixte, mais continuent à être stimulés par des lymphocytes d'une autre provenance.

3. Enfin, le sérum contient des facteurs bloquants qui sont probablement des complexes antigènes-anticorps. *In vitro*, ils inhibent la fonction cytotoxique des lymphocytes du receveur.

A ce propos, il faut signaler une observation un peu paradoxale : nous avons vu que des patients sensibilisés par des transfusions multiples peuvent développer des rejets hyperaigus ou accélérés. Par contre, une transfusion du receveur réalisée peu de temps avant la greffe et, dans les meilleures conditions, avec le sang du donneur, favorise la survie de l'organe transplanté.

Les anticorps pourraient se fixer aux cellules passagères et les tuer en activant le complément : il n'y aurait donc plus de cellules capables de sensibiliser le receveur.

Une autre possibilité est que les antigènes libérés par le tissu greffé forment des complexes avec les anticorps correspondants. Ces complexes, en se fixant aux cellules T helper, entraînent leur élimination par les macrophages qui se lient aux fragments Fc des anticorps.

Conclusion

La compréhension de ces mécanismes de rejet implique toute une stratégie de la transplantation. Cette stratégie comporte quelques points importants.

a) Il est capital de sélectionner des donneurs et des receveurs en fonction de leurs similitudes au niveau des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Nous avons vu que l'identité des antigènes HLA DR est essentielle.

b) Il est important qu'il n'y ait pas d'immunisation préalable du receveur contre des antigènes du donneur, même contre des antigènes mineurs d'histocompatibilité. Cette sensibilisation, nous l'avons vu, peut être détectée dans un certain nombre de cas en recherchant chez le receveur la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes du donneur.

Les rejets hyperaigus et accélérés posent surtout le problème du choix des donneurs et des receveurs. Les rejets aigus et chroniques posent surtout des problèmes de contrôle de la réponse immunologique : la survie de l'organe transplanté est obtenue grâce à l'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives.

Remerciements

Je remercie le Professeur R. Limet, les Docteurs M. Baudrihay, M. L. Beaumariage, Ch. Dechenne, J. C. Demoulin, Cl. Jardon, Ph. Mahieu et G. Rorive de m'avoir fourni la documentation nécessaire à la préparation de cette leçon.

*
**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D' M. P. Defresne, Laboratoire d'Anatomie pathologique, Tour de Pathologie (1^{er} étage) (B23), Sart Tilman, 4000 Liège.