

# Immunologie de la transplantation

**Dr AIT SI LARBI N.**

**Médecin spécialiste en Immunologie**

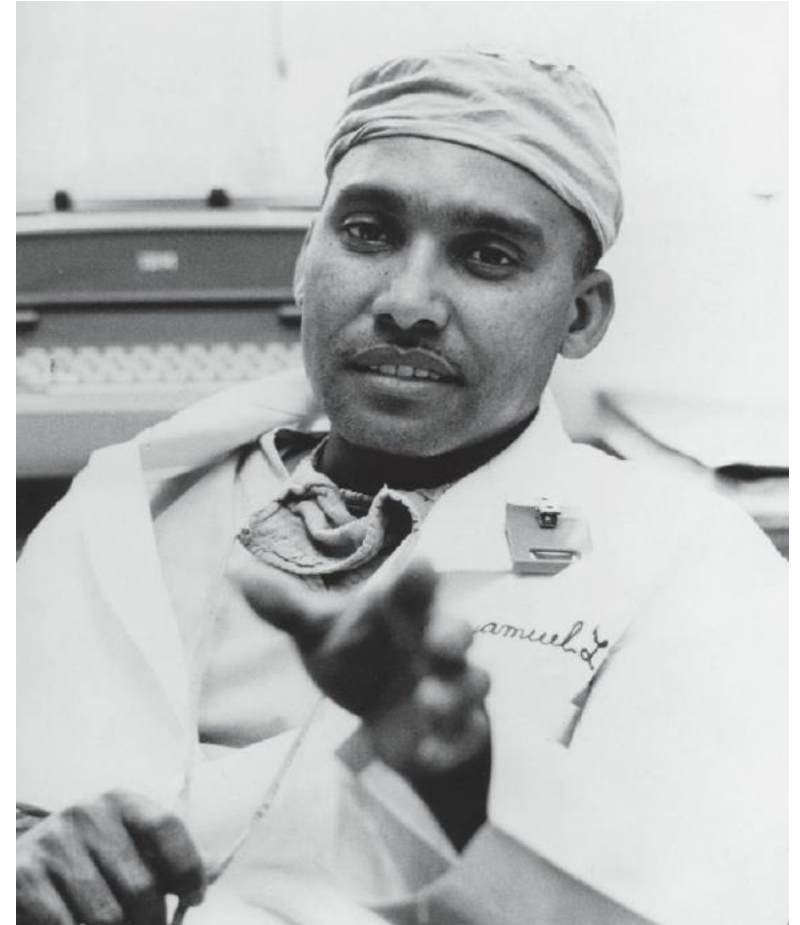
**17.03.2024**

# Introduction

- 1818 : Première transfusion sanguine d'homme à homme
- 1900-1902 : Découverte des groupes sanguins
- 1902-1908 : Alexis Carrel développe la technique de suture des vaisseaux sanguins, préalable à toute transplantation.
- 1940 : Peter Medawar
- 1947 : Tentative de transplantation rénale à partir d'un donneur décédé
- 1952 : Mise en évidence du système HLA

# Introduction

- En **1954**, Joseph Murray et ses collègues de Boston ont réussi à **transplanter** un **rein** entre des **jumeaux identiques**.
- En **1961**, Une équipe de chirurgiens dirigée par le Dr Samuel Kountz a réalisé la **première greffe humaine vivante chez des non-jumeaux**: un rein, de mère à la fille. (Barrière CMH, Immunosuppression)
- **Aujourd'hui**, le transfert de divers organes et tissus entre des **individus non identiques** est effectué avec une **fréquence** et un **succès** toujours plus importants.
- Actuellement, outre la nécessité de générer des **immunosuppresseurs plus spécifiques**, le plus grand obstacle est la **disponibilité des organes**.



# Introduction

Total	28,216
Deceased Donor	23,771
Living Donor	4,445

*Based on OPTN data as of 09/26/2021*

## **Transplants performed January - August 2021**

Total	13,737
Deceased Donor	9,301
Living Donor	4,436

*Based on OPTN data as of 09/26/2021*

## **Donors recovered January - August 2021**

[Data - OPTN \(hrsa.gov\)](https://www.hrsa.gov)

# Définitions

- La **transplantation** : Prélèvement d'un organe sur un donneur et implantation de ce dernier chez un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire.
- La **greffe** : Transposition de tissus ou de cellules chez un receveur sans rétablissement de la continuité vasculaire.
- Une **transplantation orthotopique**: l'organe est transplanté dans sa position anatomique naturelle.
- Une **transplantation hétérotopique** : l'organe est transplanté ailleurs que dans la position anatomique qu'il occupait chez le donneur.

# Selon la relation génétique liant le **donneur** et le **receveur** on distingue :

- L'autogreffe : le donneur et le receveur sont le même individu.
- L'isogreffe (syngénique) : transfère de tissus entre individus génétiquement identiques (jumeaux monozygotes).
- L'allogreffe : transfère de tissu entre deux individus de la même espèce mais génétiquement différents.
- La xénogreffe : le tissu est transféré entre différentes espèces.

Auto : Du grec autos,  
« soi-même »

Iso : du grec ancien ἴσος  
qui signifie « égal »

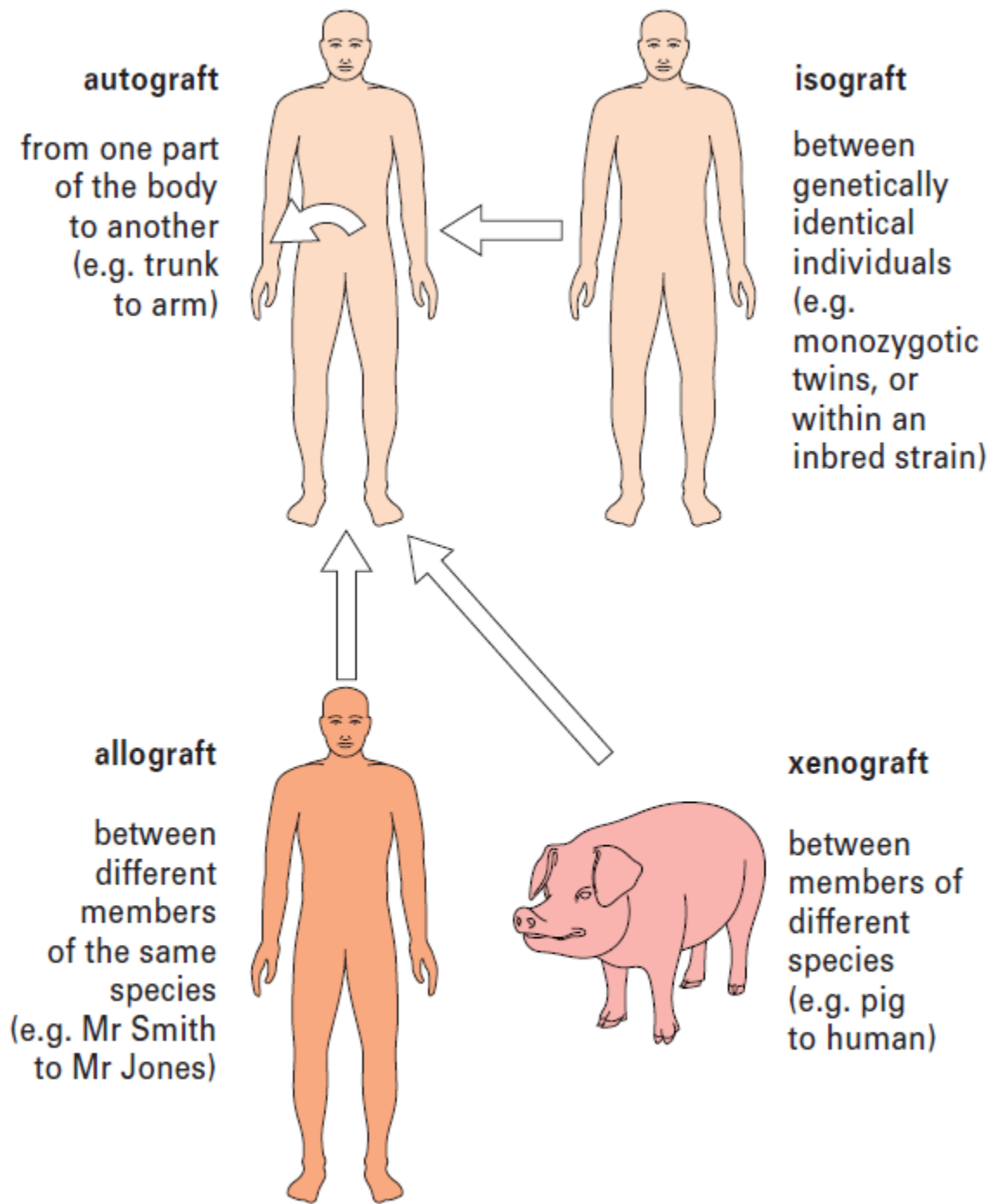
Allo : du grec signifiant  
« autre »

Xéno : du grec ancien  
ξένος, xénos  
« étranger »

**Acceptées**

**Acceptées avec**  
immunosuppression

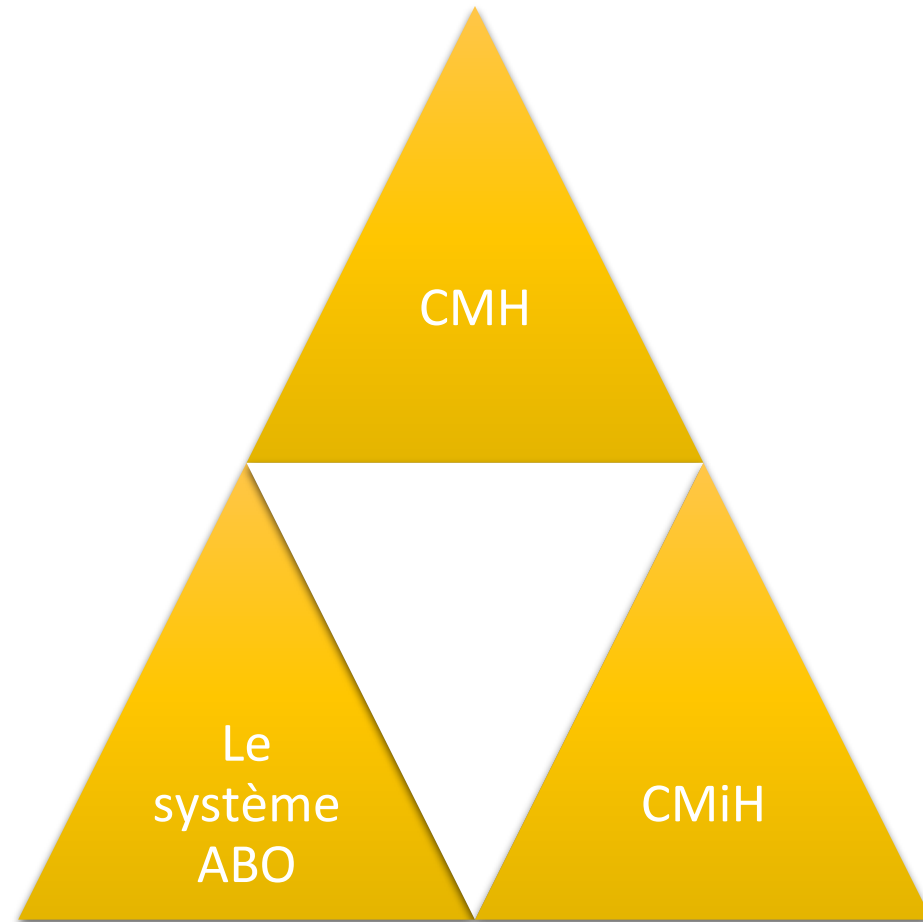
**Rejetées** même avec  
immunosuppression

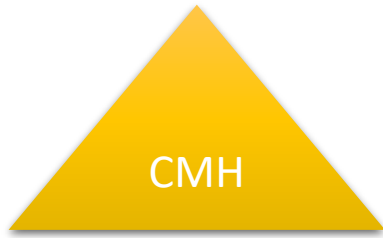


# La réaction d'allogreffe

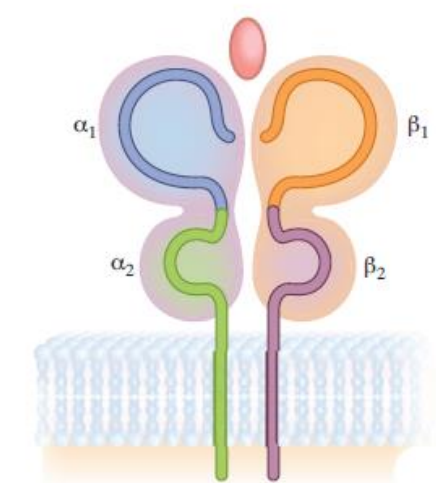
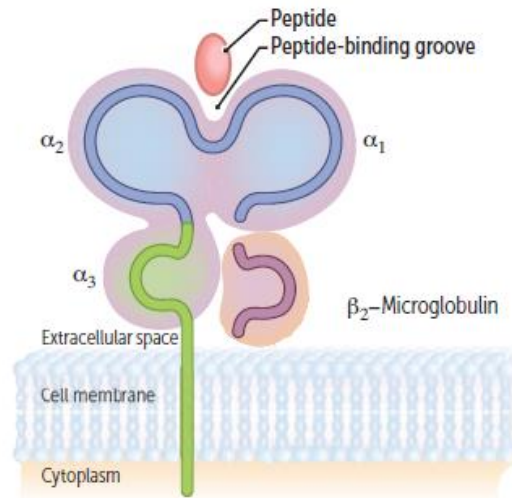
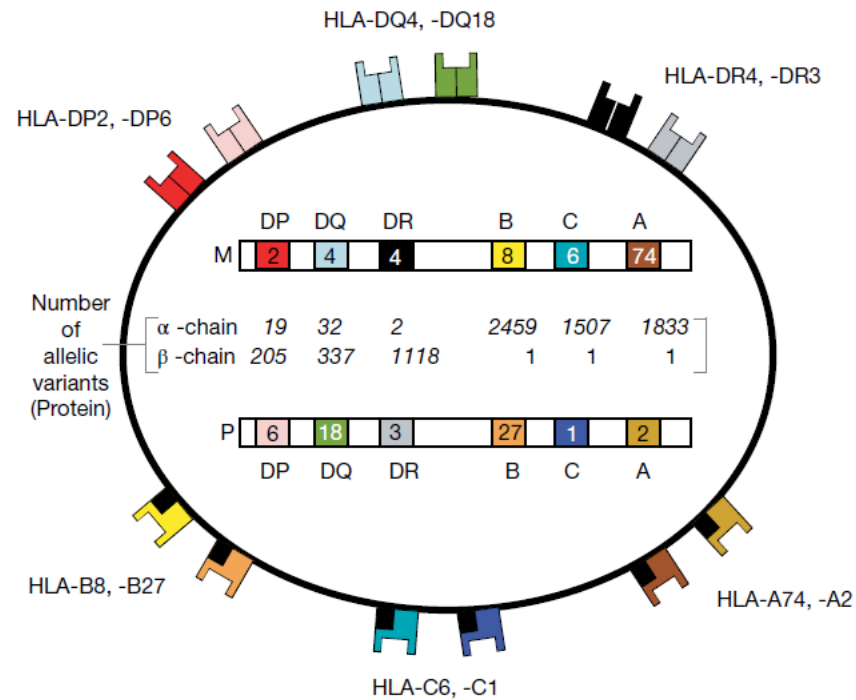
Point de vue immunologique

# Les antigènes de la transplantsations





# CMH

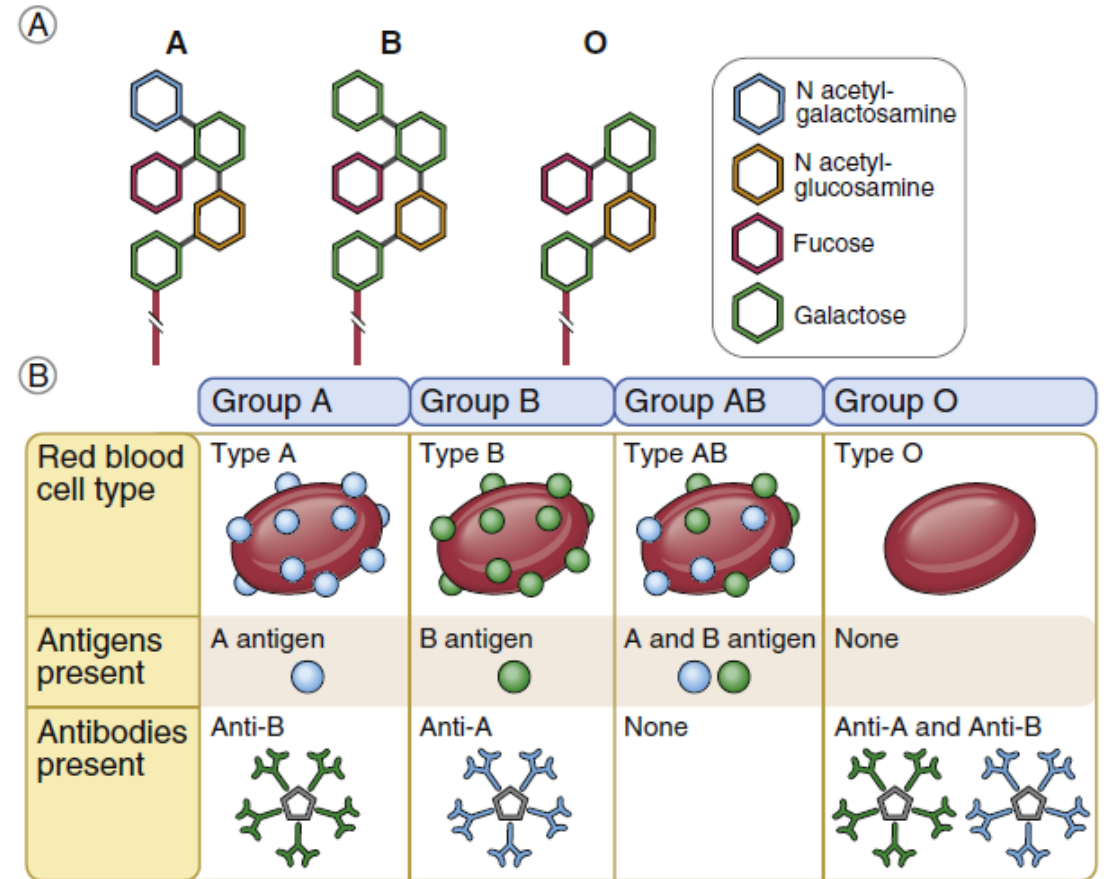


Pour la survie du greffon, la compatibilité **HLA-DR** est primordiale, suivie de **HLA-B** puis **HLA-A**



# Les antigènes du système ABO

- Présents sur les cellules endothéliales vasculaires du greffon ils sont responsables d'une forte réponse humorale du fait de l'existence d'anticorps anti A et anti B préformés.
- La compatibilité ABO doit être impérativement respectée pour toute transplantation d'organe.



# Antigènes mineurs d'histocompatibilité

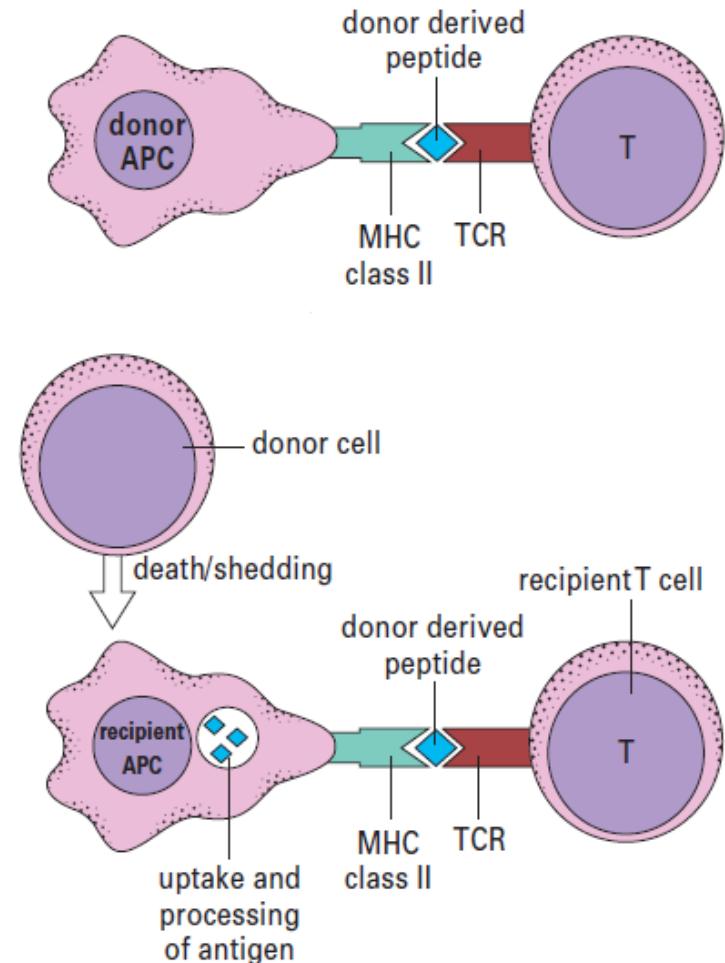
- Des fragments peptidiques issus de la dégradation de protéines intra-cellulaires pour lesquelles il existe un polymorphisme génétique.
- Les antigènes mineurs d'histocompatibilité ne jouent toutefois pas de rôle déterminant dans la transplantation d'organes.
- Rejet cellulaire,
- Moins rapides, moins violents,
- La présentation d'un antigène mineur est cependant restreinte par le CMH et fait intervenir l'alloréactivité indirecte.
- Les gènes codant les protéines présentant un polymorphisme allélique se situent sur divers chromosomes ce qui explique leur transmission autosomique ou gonosomique.
- L'antigène H-Y n'est exprimé que par les sujets de sexe masculin puisque le gène qui le code est localisé sur le chromosome Y.
- Il existe aussi un polymorphisme des cytokines et de leurs récepteurs, ainsi que des antigènes du système KIR (Killer Immunoglobulin Receptors) présents sur les cellules NK.
- Les antigènes mineurs d'histocompatibilité ont été découverts en raison de phénomènes de GvH survenus au décours de greffes entre donneur et receveur présentant le même CMH (greffe HLA-identique).

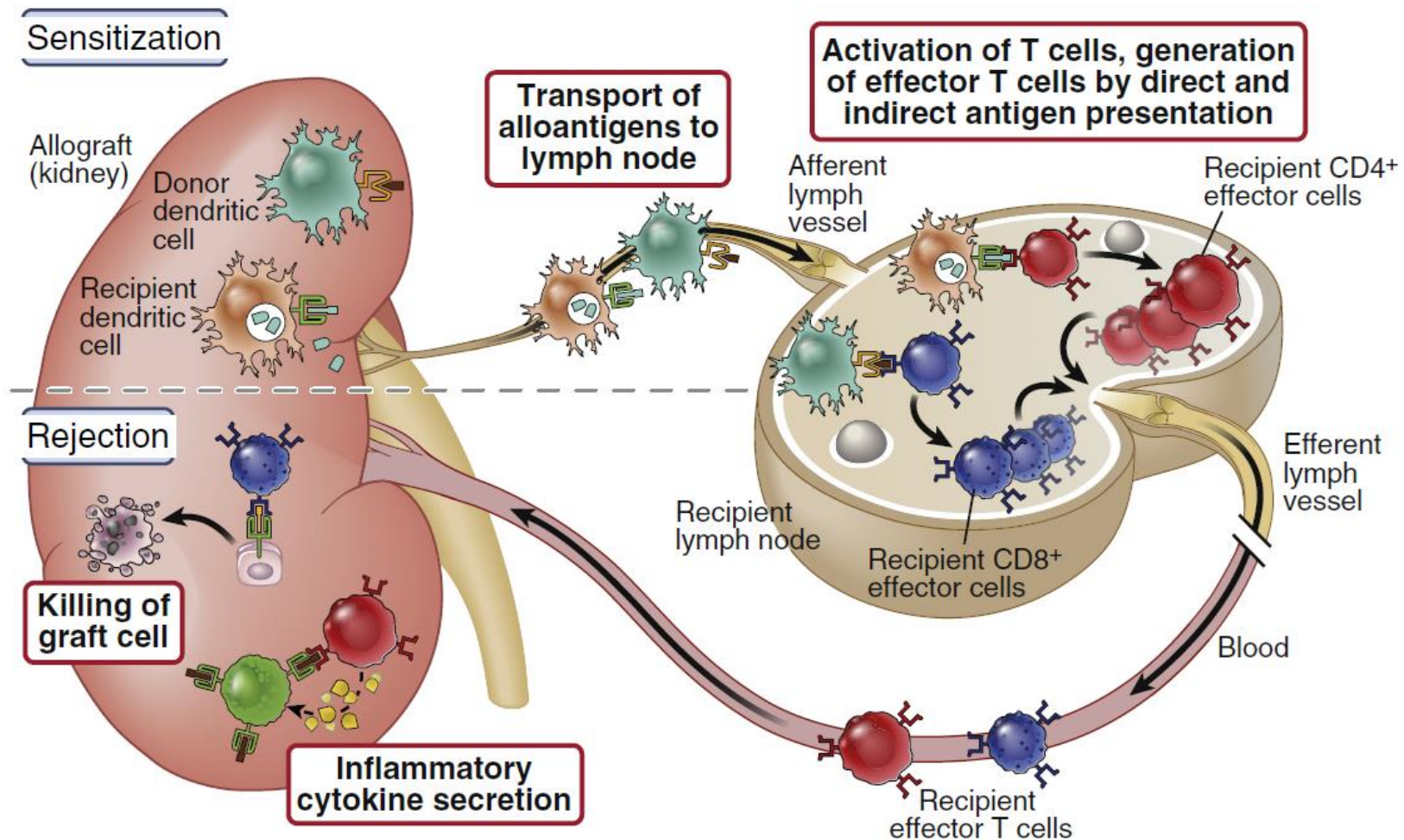
MIHA ID	MIHA peptide	Restricted HLA	Chromosome	Coordinate	SNP ID	Gene	Ensembl Gene ID
HA-1/A2	VL[H/R]DDLLEA	A*02:01	chr19	1068739	rs1801284	HMHA1	ENSG00000180448
HA-2	YIGEVLS[V/M]	A*02:01	chr7	44977022	rs61739531	MYO1G	ENSG00000136288
HA-8	[R/F]TLDKVLEV	A*02:01	chr9	2828785	rs2173904	KIAA0020	ENSG00000080808
HA-3	V[T/M]EPGTAQY	A*01:01	chr15	85579423	rs2081821	AKAP13	ENSG00000170778
C19ORF48	CIPPD[S/T]LLFPA	A*02:01	chr19	50798945	rs3745526	C19ORF48	ENSG00000167747
LB-ADIR-1F	SVAPALAL[F/S]PA	A*02:01	chr1	179082165	rs2298377	TOR3A	ENSG00000186283
LB-HIVEP1-1S	SLPKH[S/N]VTI	A*02:01	chr6	12123016	rs2228220	HIVEP1	ENSG00000095951
LB-NISCH-1A	ALAPAP[A/V]EV	A*02:01	chr3	52489389	rs887515	NISCH	ENSG0000010322
LB-SSR1-1S	[S/L]LAVAQDLT	A*02:01	chr6	7310028	rs10004	SSR1	ENSG00000124783
LB-WNK1-1I	RTLSPE[I/M]ITV	A*02:01	chr12	889199	rs12828018	WNK1	ENSG00000080237
T4A	GLTYWWSAG[A/E]	A*02:01	chr3	140888418	rs9876490	TRIM42	ENSG00000155890
UTA2-1	QL[L/F]NSVLT	A*02:01	chr12	31981704	rs2168807	KIAA1551	ENSG00000174718
PANE1	RWWDLPGLVK	A*03:01	chr22	41940188	rs5758511	CENPM	ENSG00000100182
SP110	SLR[R/G]GTSTPK	A*03:01	chr2	230207994	rs1365776	SP110	ENSG00000135899
ACC-1C	DYLQ[Y/C]VLQI	A*24:02	chr15	79971084	rs1138357	BCL2A1	ENSG00000140379
ACC-1Y	DYLQ[Y/C]VLQI	A*24:02	chr15	79971084	rs1138357	BCL2A1	ENSG00000140379
P2RX7	WFHHC[H/R]PKY	A*29:02	chr12	121167552	rs7958311	P2RX7	ENSG00000089041
ACC-4	ATLPLLC[A/R/G]	A*31:01	chr15	78944951	rs2289702	CTSH	ENSG00000103811
ACC-5	WATLPLLC[A/R/G]	A*33:03	chr15	78944951	rs2289702	CTSH	ENSG00000103811
LB-APOBEC3B-1K	[K/E]PQYHAEMCF	B*07:02	chr22	38985821	rs2078109	APOBEC3B	ENSG00000179750
LB-ARHGDI1-1R	LPRACW[R/P]EA	B*07:02	chr12	14942624	rs4703	ARHGDI1	ENSG00000111348
LB-BCAT2-1R	QI[R/T]RALLFVIL	B*07:02	chr19	48799813	rs11548193	BCAT2	ENSG00000105552
LB-EBI3-1I	RPRARY[I/V]QV	B*07:02	chr19	4238999	rs4740	EBI3	ENSG00000105246
LB-ECGF-1H	RF[H/R]AIRPLAL	B*07:02	chr22	50525826	rs112723255	TYMP	ENSG00000025708
LB-ERAP1-1R	HPRQEIQALLA	B*07:02	chr5	98803547	rs28653	ERAP1	ENSG00000164307
LB-FUCA2-1V	RLRQ[V/M]GSWL	B*07:02	chr6	143502020	rs3762002	FUCA2	ENSG00000001038
LB-GEMIN4-1V	FPALRFVE[V/E]	B*07:02	chr17	746285	rs4968104	GEMIN4	ENSG00000179409
LB-PDCD11-1F	GPSSSKT[F/L]LCL	B*07:02	chr10	103434329	rs2988014	PDCD11	ENSG00000148843
LB-TEP1-1S	APDGAKVA[S/P]L	B*07:02	chr14	20383870	rs1760904	TEP1	ENSG00000129588
LRH-1	TPNQQRQVC	B*07:02	chr17	3690983	rs3215407	P2X5	ENSG00000083454
ZAPHIR	IPRDSWWVEL	B*07:02	chr19	57492212	rs2074071	ZNF419	ENSG00000105138
HEATR1	ISKERA[E/G]AL	B*08:01	chr1	236554628	rs2275687	HEATR1	ENSG00000119285
HA-1/B80	KECVL[H/R]DDL	B*40:01	chr19	1068739	rs1801284	HMHA1	ENSG00000180448
LB-SON-1R	SETKQ[R/C]TVL	B*40:01	chr21	33553954	rs13047599	SON	ENSG00000159140
LB-SWAP70-1Q	MEQLE[Q/E]LEL	B*40:01	chr11	9748015	rs415895	SWAP70	ENSG00000133789
LB-TRIP10-1EPC	G[E/G][P/S]QDL[C/G]TL	B*40:01	chr19	6751268	rs1049229	TRIP10	ENSG00000125733
SLC1A5	AE[A/P]TANGGLAL	B*40:02	chr19	46787917	rs3027958	SLC1A5	ENSG00000105281
ACC-2	KEFED[D/G]INW	B*44:03	chr15	79970875	rs3828007	BCL2A1	ENSG00000140379
ACC-8	MEIFIEVFSHF	B*44:03	chr18	83953532	rs9945924	HMSD	ENSG00000221887
HB-1H	EEKRGS[L/H/Y]WW	B*44:03	chr5	143820488	rs181557	HIMB1	ENSG00000158497
HB-1Y	EEKRGS[L/H/Y]WW	B*44:03	chr5	143820488	rs181557	HIMB1	ENSG00000158497
DPH1	S[V/L]LPEVDVV	B*57:01	chr17	2040588	rs35394823	DPH1	ENSG00000108983
UTDP4-1	R[I/N]LAHFFCGW	DPB1*04	chr9	128721272	rs11539209	ZDHC12	ENSG00000180448
CD19	WEGEPPC[L/V]P	DQB1*02:01	chr6	28933075	rs2904880	CD19	ENSG00000177455
LB-PI4K2B-1S	SRSS[S/P]AELDRSR	DQB1*08:03	chr4	25234395	rs313549	PI4K2B	ENSG00000038210
LB-MTHFD1-1Q	SSIIAD[Q/R]ALKL	DRB1*03:01	chr14	84442127	rs2238225	MTHFD1	ENSG00000100714
LB-LY75-1K	LGITYR[N/K]KSLMWF	DRB1*13:01	chr2	159819918	rs12892588	LY75	ENSG00000054219
SLC19A1	[R/H]LVCYLCFY	DRB1*15:01	chr21	45537880	rs1051286	SLC19A1	ENSG00000173638
LB-PTK2B-1T	VYMN[D/T/K]SPLTPEK	DRB3*01:01	chr8	27451088	rs751019	PTK2B	ENSG00000120899
LB-MR1-1R	YFRLGVSDPI[R/H]G	DRB3*02:02	chr1	181049100	rs2238410	MR1	ENSG00000153029

# La réponse immunitaire allogénique

# La réponse immunitaire allogénique

- La réaction de rejet d'allogreffe est un phénomène dont la physiopathologie est de nature immunologique, en rapport avec le développement rapide chez le receveur de réponses allogéniques faisant intervenir aussi bien les mécanismes de l'**immunité cellulaire** que ceux de l'**immunité humorale**.
- Les réponses allogéniques diffèrent des réponses immunitaires habituelles sur deux points essentiels:
  1. Les réponses sont particulièrement intenses,
  2. Les réponses peuvent être initiées par deux types de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : CPA du donneur, CPA du receveur.

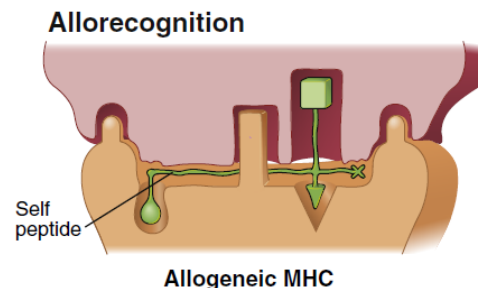




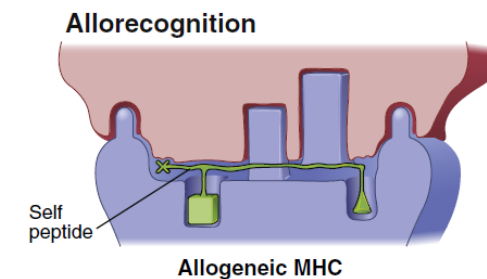
1. Les cellules du donneurs et du receveurs entrent en contact après rétablissement de la vascularisation.

1. Migration des cellules dendritiques

1. Présentation des alloantigènes



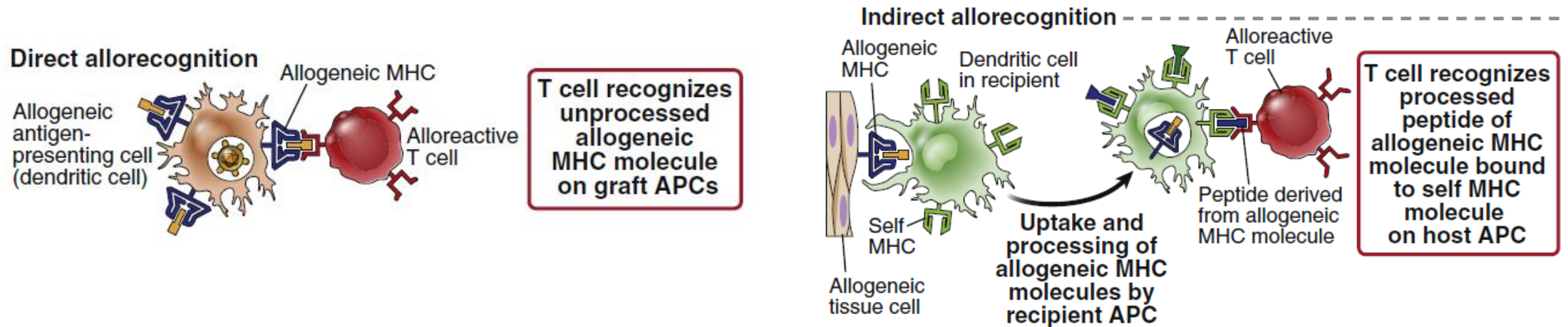
The self MHC-restricted T cell recognizes a structure formed by both the allogeneic MHC molecule and the bound peptide



The self MHC-restricted T cell recognizes the allogeneic MHC molecule whose structure resembles a self MHC-foreign peptide complex

# Présentation des alloantigènes

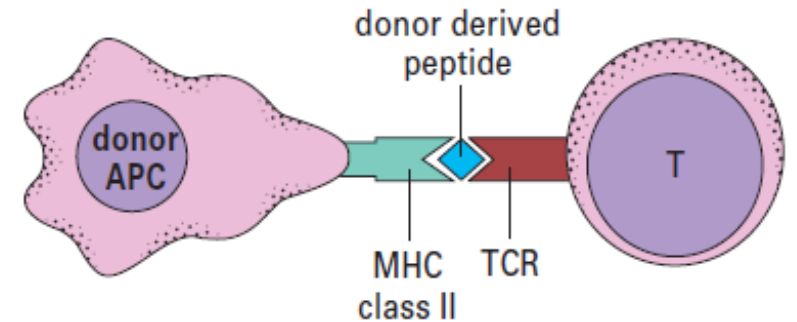
- En deux temps :
  1. Les cellules dendritiques du donneur (présentation directe)
  2. Les cellules dendritiques du receveur (présentation indirecte)



# La présentation directe

- Les cellules dendritiques du donneur activent directement les lymphocytes T du receveur.
- Le signal antigénique est donné par l'ensemble CMH-Peptide allogénique.
- Présentation aux T CD8 (CMH I)
- Présentation aux T CD4 (CMH II)
- Elle est responsable de la première vague de stimulation allogénique
- Elle est responsable de la génération de cellules cytotoxiques spécifiques de l'allogreffe
- Elle est responsable des réponses d'hypersensibilités retardées,
- Elle est principalement impliquée dans le rejet aigu cellulaire précoce

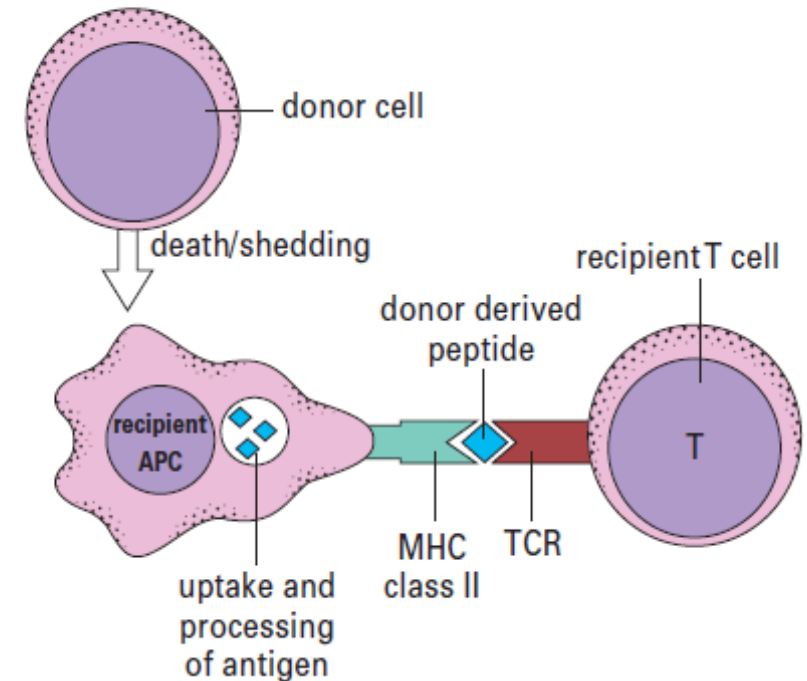
direct allorecognition



# La présentation indirecte

- Les cellules dendritiques du receveur présentent des peptides et des épitopes issus des molécules HLA du donneur qui sont processées.
- Elle se traduit par une réponse moins intense que celle induite après reconnaissance directe mais qui durera aussi longtemps que le greffon est en place
- Elle est responsable de la génération d'alloanticorps anti HLA
- Elle est principalement impliquée dans le rejet chronique (tardif).

indirect allorecognition



**Sensitization**

Allograft (kidney)

Donor dendritic cell

Recipient dendritic cell

**Transport of alloantigens to lymph node**

**Activation of T cells, generation of effector T cells by direct and indirect antigen presentation**

**Rejection**

**Killing of graft cell**

**Inflammatory cytokine secretion**

Afferent lymph vessel

Recipient CD4+ effector cells

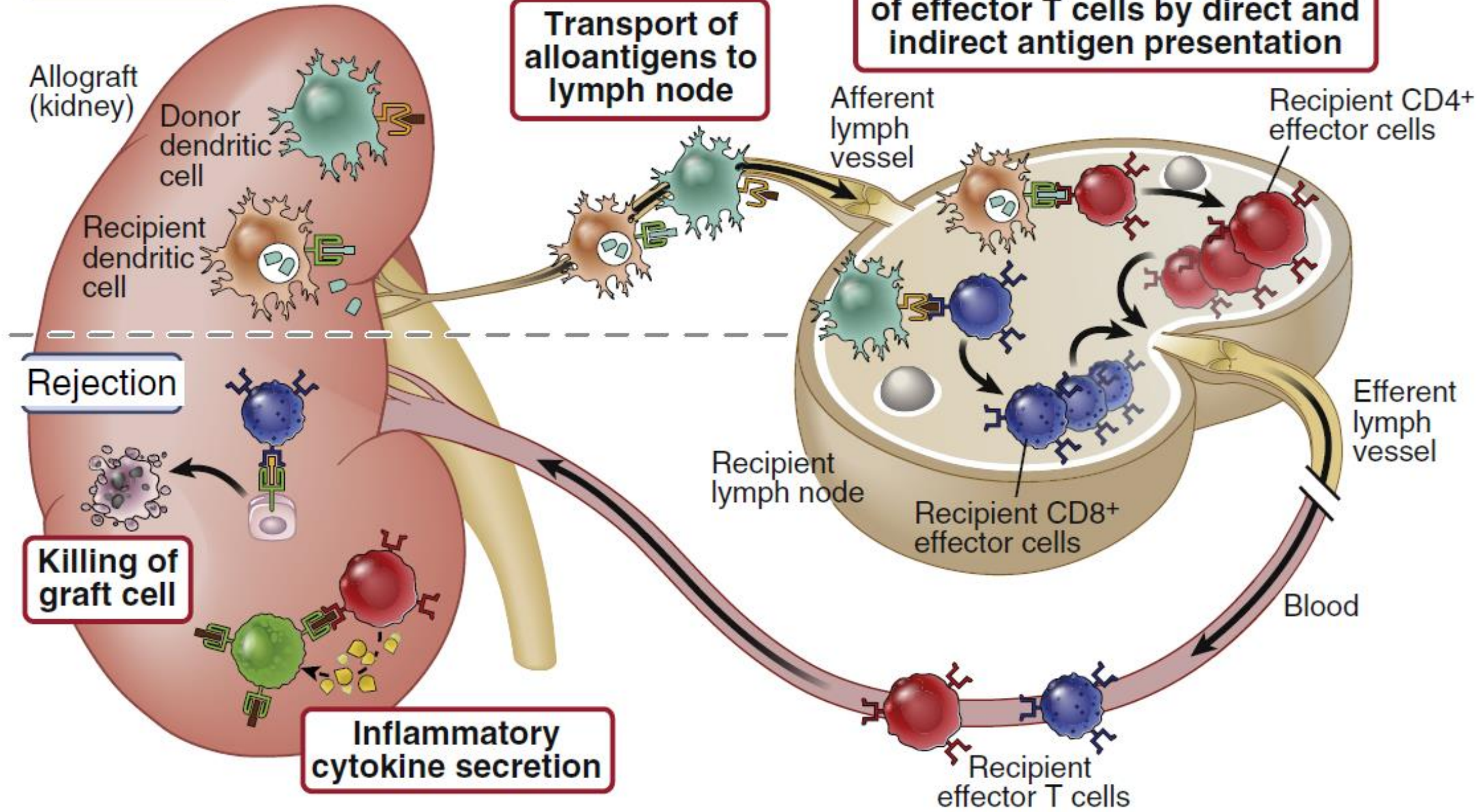
Recipient lymph node

Recipient CD8+ effector cells

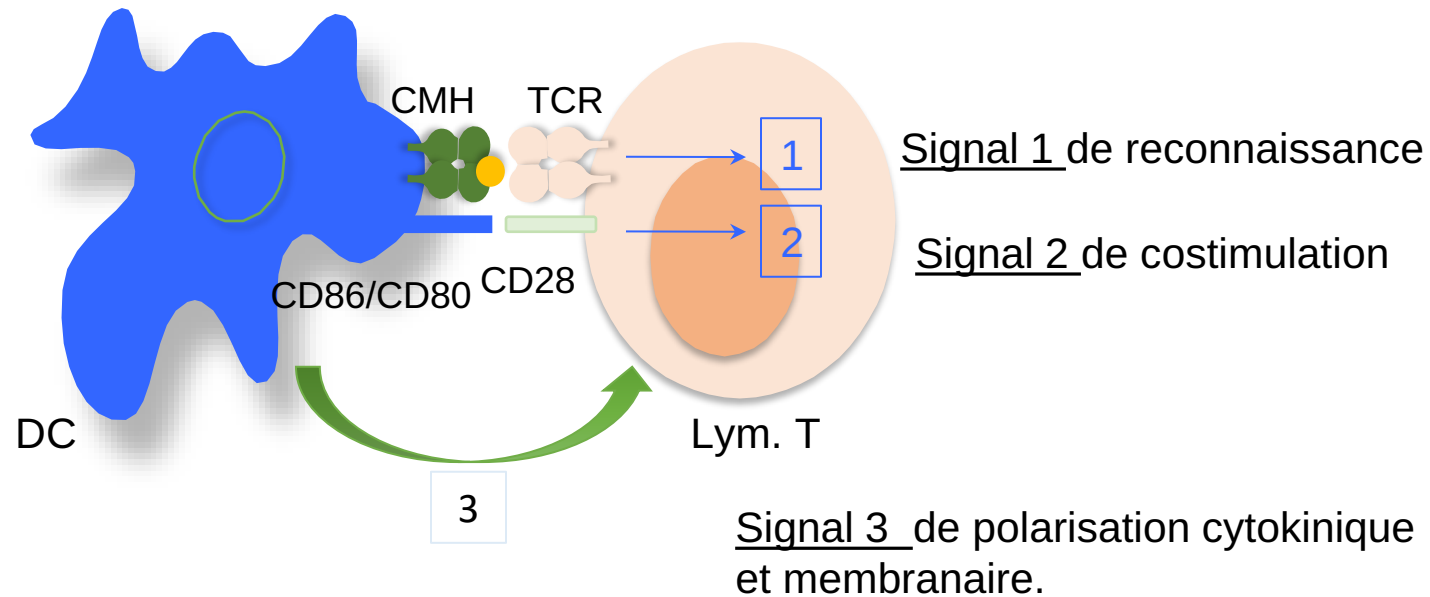
Efferent lymph vessel

Blood

Recipient effector T cells

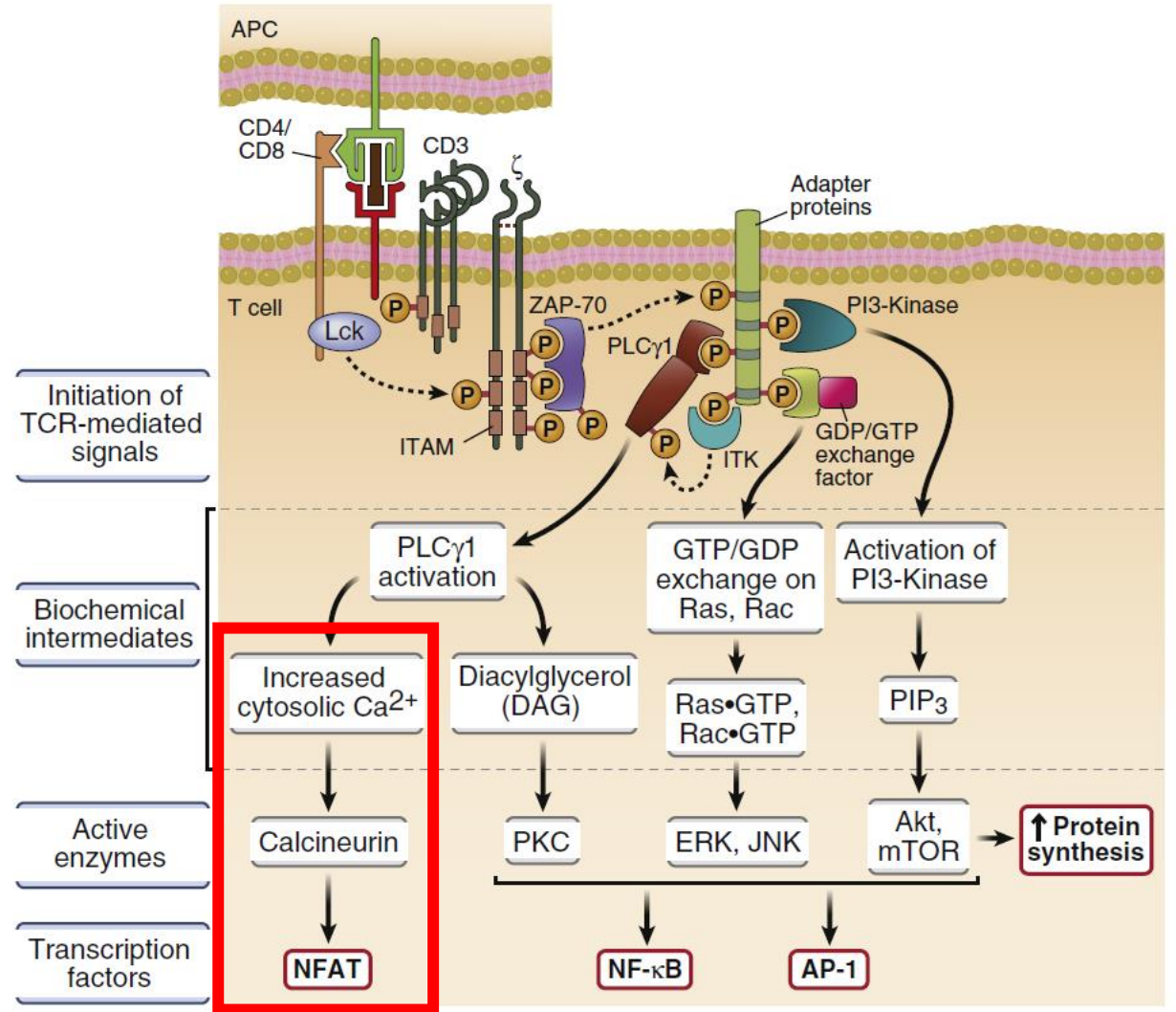


# Activation et prolifération des lymphocytes T alloréactifs

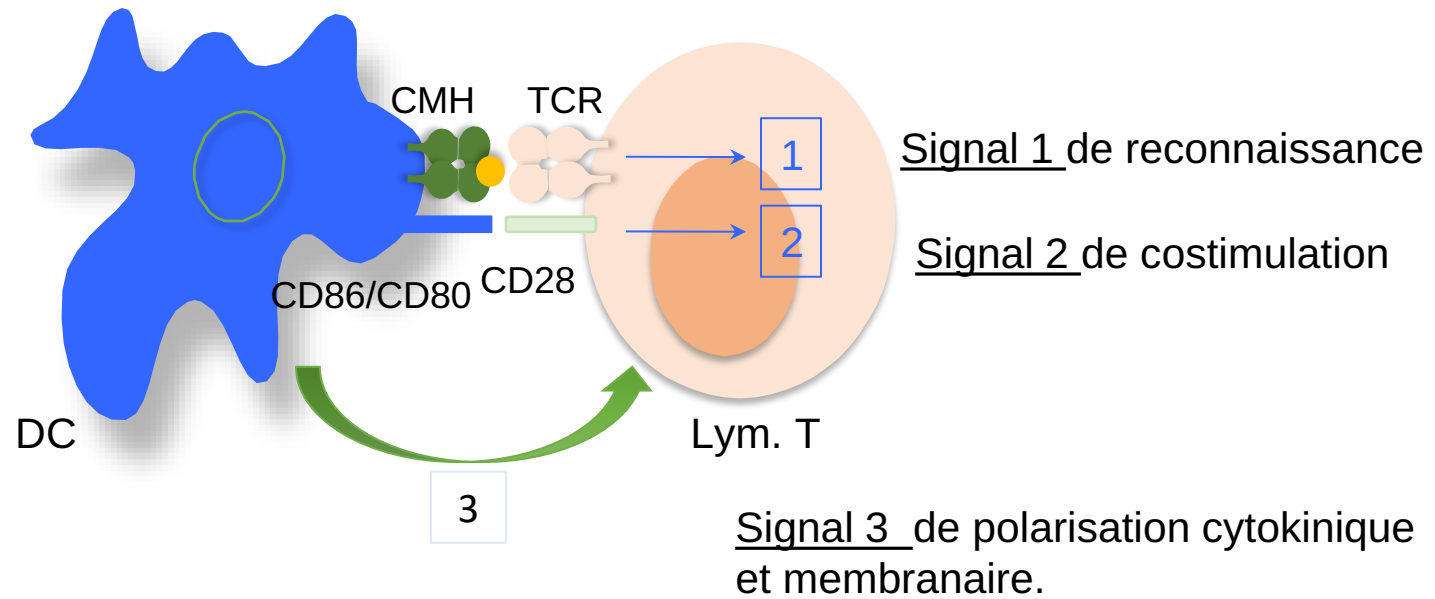


# Premier signal

- Dépendant du calcium et de la calcineurine.
- La reconnaissance par le TCR du CMH-Peptide aboutit aux signaux permettant le passage de G0 à G1 du cycle cellulaire.



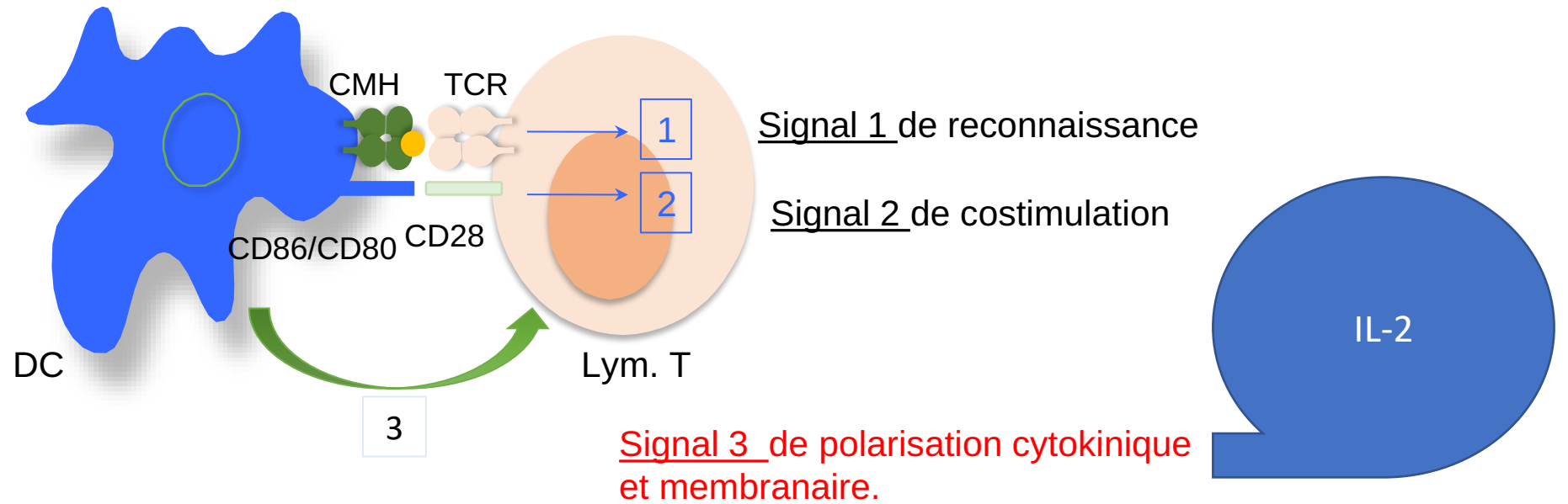
# Second signal



# Premier + Second signal

L'action conjointe du signal 1 et 2 aboutit à la synthèse de l'IL2 et de la chaîne alpha du récepteur à l'IL-2 (CD25)  
En absence du signal de co-stimulation les lymphocytes T deviennent anérgiques

# Le troisième signal



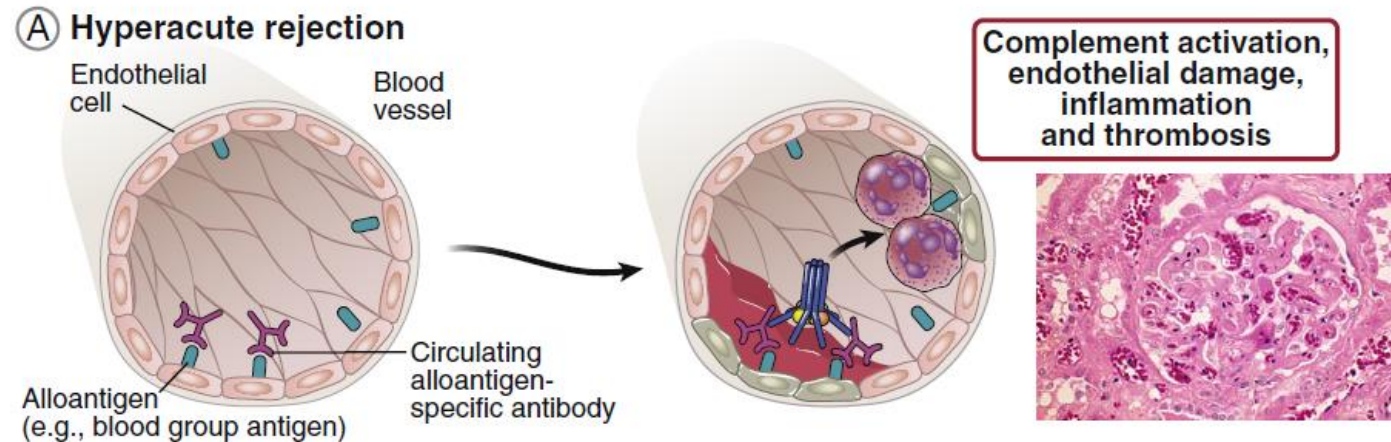
3. Migration des cellules effectrices et infiltration du greffon

4. Phase d'agression du greffon

# Les différents types de rejets

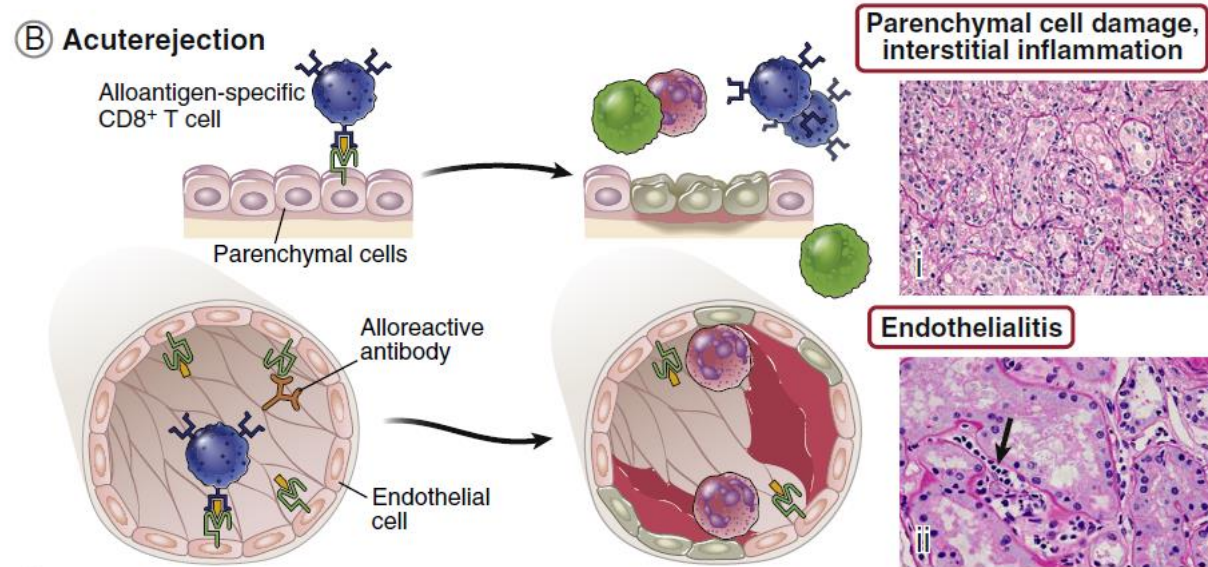
Graft rejection	Time course	Cause	Characteristics
Hyperacute	Minutes	Pre-existing antibodies due to either blood group incompatibility or presensitization to class I MHC through blood transfusion	Antibodies bind to blood vessel endothelium in the graft, resulting in complement activation, neutrophil recruitment, platelet aggregation, and blood clotting
Acute	Several days	Activation of lymphocytes	Cytotoxic T-cells attack the donor cells expressing foreign MHC. Helper T-cells and B-cells collaborate in production of antibodies to alloantigens
Chronic	Months to years	Multiple immune mechanisms or recurrence of the original disease	Mechanisms not fully understood. Can involve lymphocytes, phagocytes, antibody and complement

# A) Le rejet hyperaigu



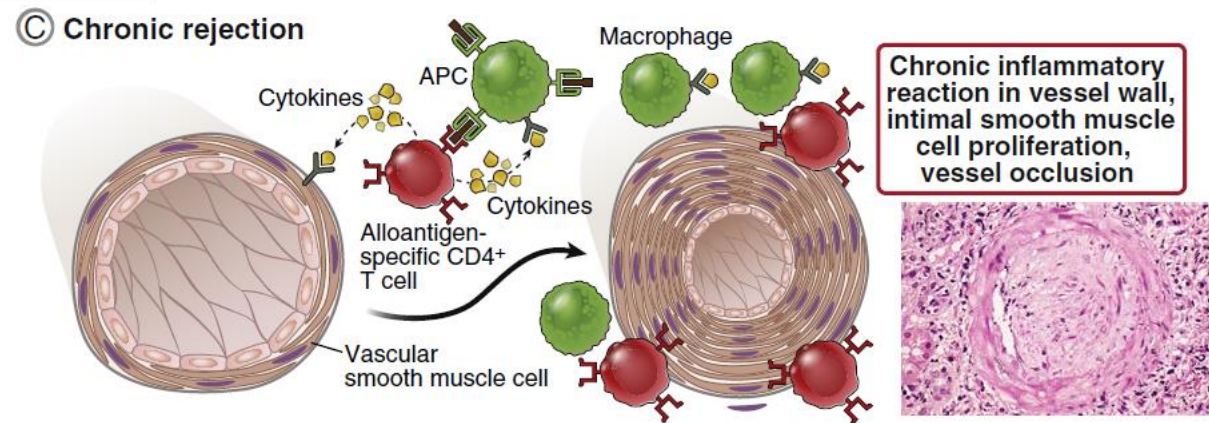
- Minutes
- Thrombose des vaisseaux du greffon
- Nécrose ischémique du greffon
- Causé par les anticorps préformés :
  - Spécifiques ABO
  - Spécifiques CMH (transfusion, grossesse, transplantation antérieure infections,
- Fixation des anticorps sur l'endothélium vasculaire du greffon □ activation du système de complément et du système de coagulation □ Lésions endothéliales et thrombose (prévention de la revascularisation)
- Rare actuellement car:
  - Groupage sanguin ABO,
  - Cross-match et recherche des DSA. (Bilan PréTransplantation).

# B) Le rejet aigu



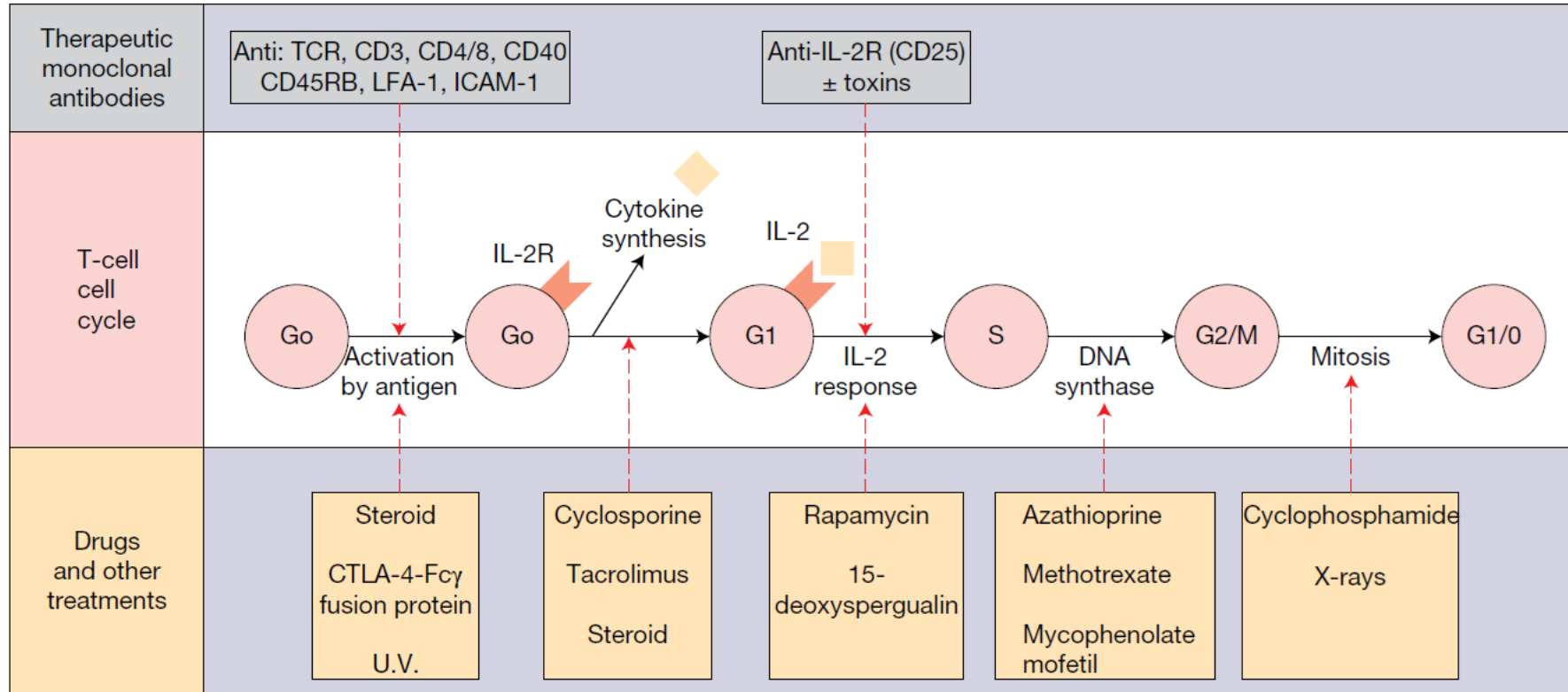
- Jours, semaines
- Deux phases : Sensibilisation et réaction
- Principale cause de rejet précoce
- Médiée par les lymphocytes T (parenchyme +++ ) et les anticorps spécifiques (Vaisseaux +++)
- CD8 ? Destruction directe de la cible
- CD4 ? Cytokines ? Inflammation
- Les T réagissent aussi contre les vaisseaux du greffon
- L'atteinte vasculaire par les anticorps est due principalement à l'activation de la voie classique du complément
- Implication des macrophage

# C) Le rejet chronique

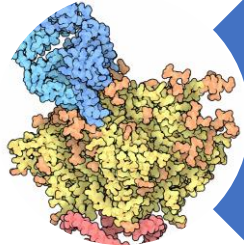


- Mois, années
- Perte progressive de la fonction rénale
- Se manifeste par un rétrécissement vasculaire (artériosclérose du greffon), fibrose du greffon
- Les T sont impliqués ? Activation des fibroblastes et des CML vasculaires
- Principale cause de rejet
- Résiste aux traitements

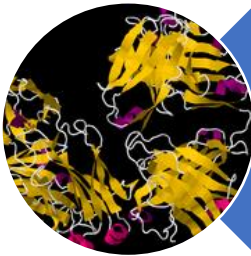
# Immunosuppression



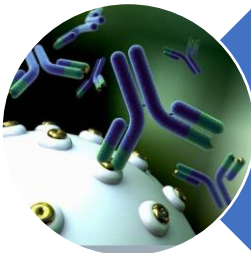
# Immunosuppression



Thérapie d'induction



Thérapie de maintenance



Traitement du rejet

# La thérapie d'induction

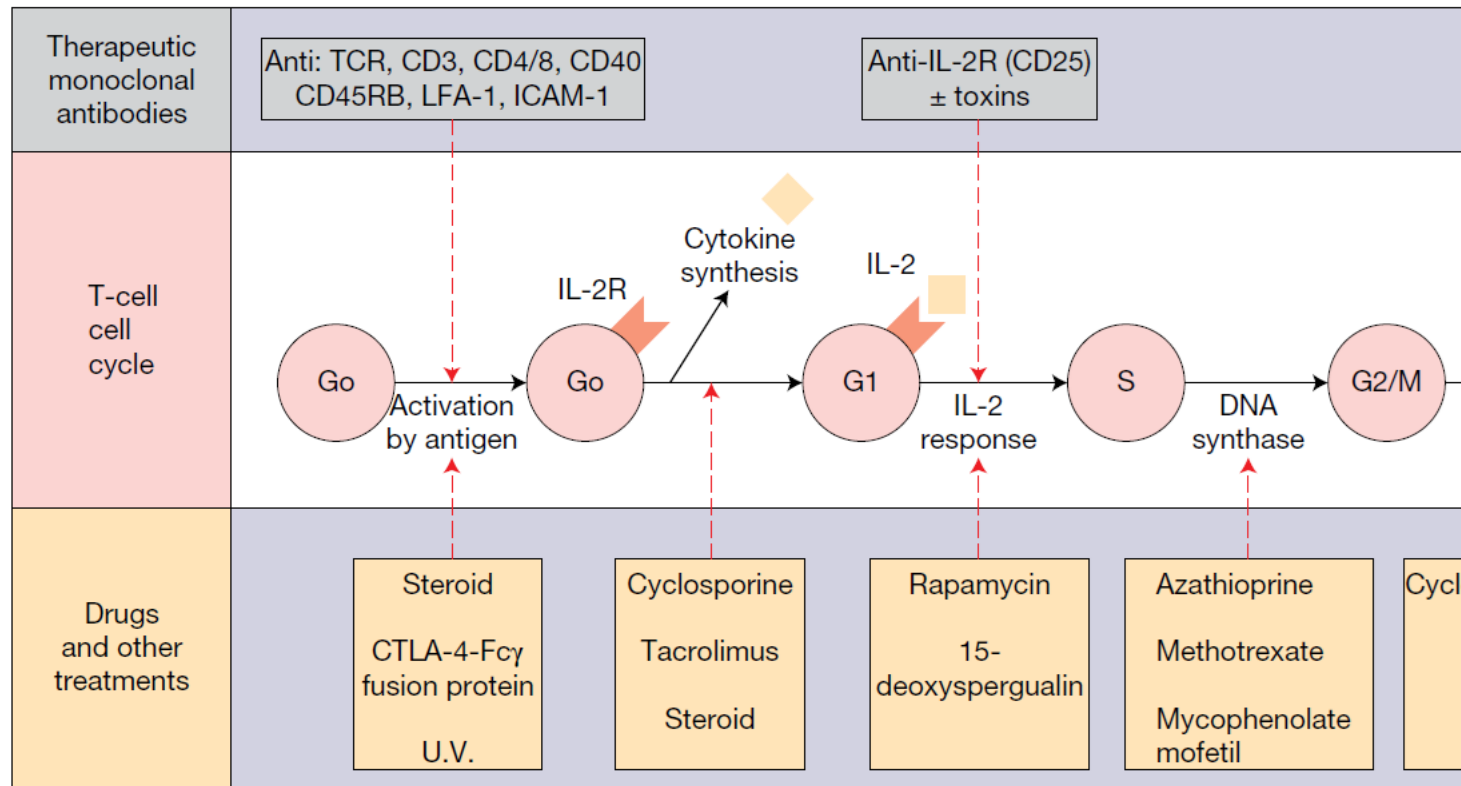
- Le but est de délivrer une immunosuppression intensive au moment de la transplantation pour s'assurer que le système immunitaire est « en arrêt » en ce qui concerne les voies de signalisations lors de l'arrivée du greffon étranger.
- Des anticorps anti-lymphocytes T et / ou des antagonistes des récepteurs de l'IL-2 sont généralement utilisés.

# La thérapie de maintenance

- **Si l'immunosuppression est rompue, le transplant sera immunologiquement rejeté.**
- Par conséquent, les receveurs de greffe doivent généralement être maintenus sous médicaments immunosuppresseurs pour le reste de leur vie.
- Un équilibre doit être atteint entre un amortissement adéquat de la réponse immunitaire pour empêcher le rejet du greffon tout en limitant la toxicité du médicament et également le maintien d'une réactivité immunitaire suffisante pour que le patient puisse faire face aux infections.
- En règle générale, les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus ou cyclosporine), les inhibiteurs du métabolisme des purines (azathioprine ou mycophénolate mofétil) et les inhibiteurs de mTOR (rapamycines) sont souvent utilisés en association avec des stéroïdes.

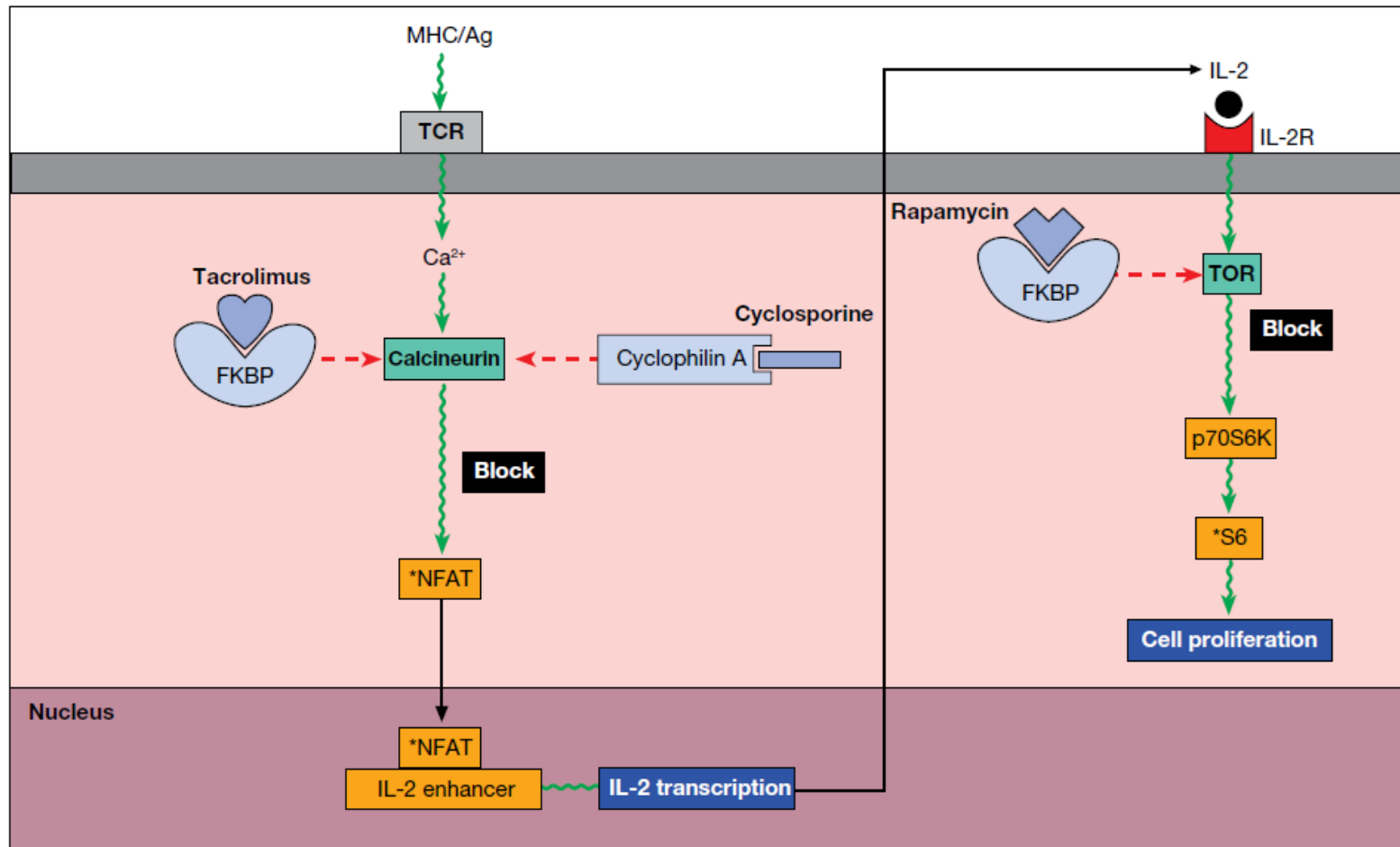
# Le traitement des épisodes de rejet

- Le rejet humoral peut être traité avec :
  - L'immunoglobuline intraveineuse,
  - La plasmaphérèse
  - L'anticorps anti-CD20 « rituximab ».
- Une variété d'agents anti-lymphocytes T immunosuppresseurs sont également couramment utilisés.



Cyclosporine and tacrolimus	Blocks T cell cytokine production by inhibiting the phosphatase calcineurin and thus blocking activation of the NFAT transcription factor
Mycophenolate mofetil	Blocks lymphocyte proliferation by inhibiting guanine nucleotide synthesis in lymphocytes
Rapamycin (sirolimus)	Blocks lymphocyte proliferation by inhibiting mTOR and IL-2 signaling
Corticosteroids	Reduce inflammation by effects on multiple cell types
Antithymocyte globulin	Binds to and depletes T cells by promoting phagocytosis or complement-mediated lysis (used to treat acute rejection)
Anti-IL-2 receptor (CD25) antibody	Inhibits T cell proliferation by blocking IL-2 binding; may also opsonize and help eliminate activated IL-2R-expressing T cells
CTLA4-Ig (belatacept)	Inhibits T cell activation by blocking B7 costimulator binding to T cell CD28
Anti-CD52 (alemtuzumab)	Depletes lymphocytes by complement-mediated lysis

L'azathioprine, souvent utilisée, elle inhibe la synthèse des acides nucléiques et a un effet p...  
 Unes...  
 de...  
 la...  
 une...  
 avec...  
 Dans...  
 trans...  
 né...  
 capacité à cibler les lymphocytes T. Elle fonctionne comme un inhibiteur de la calcineurine transcription de l'IL-2 dans les lymphocytes T activés.



Les rapamycines (sirolimus et évérolimus) sont également des macrolides, mais contrairement au tacrolimus, elles bloquent encore un autre groupe d'immunosuppresseurs sont les promédicaments mycophénolate mofetil et mycophénolate sodique, qui, lorsqu'ils sont métabolisés en acide mycophénolique, inhibent l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase nécessaire à la prolifération des lymphocytes. Le sirolimus est un produit de *Streptomyces hygroscopicus* tandis que l'évérolimus est un dérivé 2-hydroxyéthyle substitué du sirolimus.

# Le groupage sanguin ABO

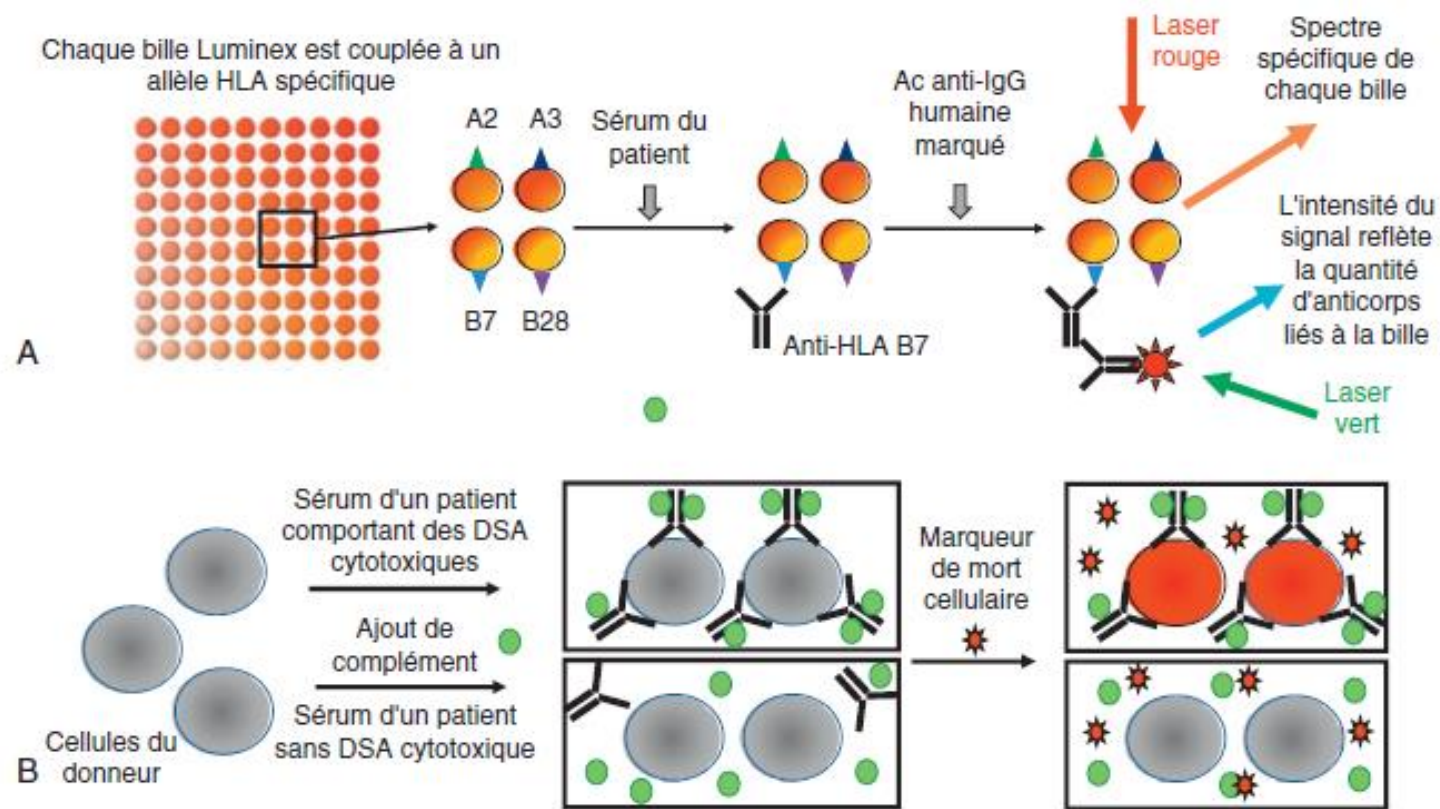
- La première greffe rénale humaine, tentée en 1933 par un chirurgien russe, a échoué à cause d'une discordance de groupe sanguin entre le donneur et le receveur a provoqué un rejet presque immédiat.
- En effet, les réactions de rejet de greffe les plus intenses sont souvent dues aux différences de groupe sanguin ABO entre le donneur et le receveur. Les antigènes des groupes sanguins sont exprimés sur les globules rouges (GR), les cellules épithéliales et les cellules endothéliales...
- **De ce fait, cela nécessite que le donneur et le receveur soient d'abord testés pour la compatibilité ABO.**
- Si le receveur porte des anticorps dirigés contre l'un des antigènes du groupe sanguin du donneur, le tissu transplanté subira une lyse rapide médiée par des anticorps dans un processus appelé rejet hyperaigu (voir les planches précédentes)
- Pour cette raison, la plupart des transplantations sont effectuées entre des individus avec un groupe sanguin ABO correspondant.

# Compatibilité CMH entre donneur et receveur

- En fonction du type de tissu et de la difficulté de conservation, la compatibilité CMH entre les donneurs potentiels et un receveur doit être évaluée.
- Le premier choix des donneurs est généralement les parents ou les frères et sœurs de premier degré, suivis des autres membres de la famille.
- Les tests CMH les plus rigoureux sont menés dans les greffes de moelle osseuse
- Des tests sérologiques ou moléculaires peuvent être utilisés pour déterminer la compatibilité HLA, appelés : typage tissulaire. Le choix dépend quelque peu de l'organe ou du tissu en question et du temps disponible.
- Les tests moléculaires offrent une plus grande spécificité et une résolution plus élevée que les tests qui caractérisent sérologiquement les molécules du CMH.
- Même lorsque les antigènes du CMH sont identiques, le tissu transplanté peut être rejeté en raison de différences à divers autres locus, y compris le locus mineur d'histocompatibilité.
- Le rejet basé uniquement sur des différences d'histocompatibilité mineures est généralement moins vigoureux, mais peut encore conduire au rejet du greffon. Par conséquent, même dans les cas d'appariements identiques au HLA, un certain degré de suppression immunitaire est généralement encore nécessaire.

# Compatibilité croisée ou Cross-Match

- La présence de tout anticorps préformé contre les alloantigènes de donneurs potentiels doit être évaluée chez le receveur.
- Ce type de test est appelé cross-match et constitue le niveau le plus important de test de compatibilité qui se produit avant le transfert d'organes solides;
- Un cross-match positif signifie que le receveur a des anticorps contre les protéines HLA exprimées par le donneur et que ceux-ci sont susceptibles de conduire à un rejet hyperaigu.
- Le statut peut changer chez un individu. (transfusion, grossesse, infection, transplantation)
- Pour cette raison, les cross-matches sont toujours effectués peu de temps avant le transfert d'un tissu de donneur potentiel.
- La technique la plus couramment utilisée aujourd'hui est via le Luminex. Qui permet aux cliniciens de déterminer plus précisément quels anticorps anti-HLA spécifiques au donneur sont présents chez le receveur avant la transplantation.
- L'importance d'un appariement croisé soigneux a été montrée dans une étude fondamentale de 1969, où jusqu'à 80% des patients transplantés rénaux avec un appariement croisé positif ont connu un rejet de greffe presque immédiat, alors que seulement 5% des patients avec un appariement croisé négatif en avaient résulté.



- A. Luminex single antigen : chaque microsphère, identifiable par un spectre d'émission unique lors d'une excitation par le laser rouge, est couplée à un allèle HLA spécifique. Après incubation avec le sérum du patient, la fixation d'anticorps anti-HLA sur une ou plusieurs microsphères est révélée par un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome (la phycoérythrine). L'intensité du signal, après excitation de la phycoérythrine par le laser vert, reflète le titre de l'anticorps dirigé contre l'allèle HLA porté par la microsphère.
- B. Crossmatch cytotoxique : le sérum du patient est mis en présence des cellules du donneur, avec du complément. Si le titre élevé et les propriétés physicochimiques de l'anticorps ( $IgG3 \gg IgG1 > IgG2 > IgG4$ ) permettent l'activation du complément *in vitro*, celui-ci induit la lyse des cellules du donneur, révélée par un marqueur de mort cellulaire. Un crossmatch cytotoxique positif avec un sérum récent ou du jour contre-indique formellement la transplantation.
- DSA : donor specific antibody.

Diagnostic	Circonstances de survenue	Histologie	Diagnostic différentiel
Hyperaigu	Oligoanurie dans les heures qui suivent la transplantation chez un patient très pré-immunisé (fort titre d'anticorps anti-HLA ou greffe non ABO compatible)	Thrombose inflammatoire et nécrose de l'arbre vasculaire de l'organe avec ses conséquences ischémiques immédiates et irréversibles.	Thromboses de l'artère ou de la veine du greffon
Aigu humoral	Manifestations cliniques (insuffisance rénale aiguë, protéinurie) ou non (rejet infraclinique). DSA identifié chez un patient immunisé connu ou non (DSA <i>de novo</i> ) Précoce ou tardif chez des patients non observants	Lésions capillaires : – glomérulaires ou péri-tubulaires – inflammation (capillarite) – ± souffrance des épithéliums tubulaires – ± microthrombose – ± dépôts de C4d – ± associées à des lésions des plus gros vaisseaux (artérite)	Récidive d'une glomérulonéphrite Glomérulite CMV Microangiopathie thrombotique non inflammatoire
Aigu cellulaire	Manifestations cliniques (insuffisance rénale aiguë) ou non (rejet infraclinique) Précoce ou tardif chez des patients non observants	Infiltration par lymphocytes T (en particulier CD8 <sup>+</sup> ) : – interstitium et tubes (grade I) ou vaisseaux (grade II) – ± souffrance tissulaire (fibrose, atrophie tubulaire, endartérite fibroproliférative)	Néphrite à BK virus

Diagnostic	Circonstances de survenue	Histologie	Diagnostic différentiel
Chronique humoral	DSA persistant Inflammation microvasculaire sur biopsies itératives Protéinurie glomérulaire Dégradation de la fonction du greffon	Remaniement chronique des parois capillaires et vasculaires Lésion typique de glomérulopathie d'allogreffe (dédoublage des membranes basales glomérulaires)	Microangiopathie thrombotique non inflammatoire Récidive d'une glomérulonéphrite membranoproliférative

CMV : cytomégalovirus; DSA : *donor specific antibody*.

- Indication :
  - insuffisance rénale chronique terminale (débit de filtration glomérulaire < 15 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>).
- Contre-indications :
  - espérance de vie très limitée en rapport avec une autre morbidité;
  - affection maligne évolutive ou sans recul sur la rémission;
  - infection non contrôlée;
  - troubles psychiatriques ou de compliance majeurs;
  - impossibilités chirurgicales (obésité extrême, état vasculaire).
- Bilan avant inscription :
  - éliminer une contre-indication (cœur, vaisseaux, cancers, infection);
  - groupe sanguin, typage HLA, recherche d'Ac anti-HLA;
  - sérologies virales;
  - imagerie abdominopelvienne et consultation avec urologue.
- Chirurgie :
  - fosse iliaque, implantation sur vaisseaux iliaques;
  - anastomose urinaire urétéro-urétérale ou urétérovésicale.
- Type de donneurs :
  - donneur vivant;
  - donneur en mort encéphalique;
  - donneur après arrêt cardiocirculatoire.
- Traitement :
  - induction (basiliximab ou *antithymocyte globulin* [ATG]) ou non;
  - maintenance (stéroïdes, tacrolimus, acide mycophénolique).
- Suivi :
  - très rapproché initialement, puis espacé;
  - tolérance du traitement, fonction rénale, dosage des immunosuppresseurs, anticorps contre le donneur (DSA), PCR pour BK virus.
- Rejets aigus :
  - cellulaire : infiltration par lymphocytes T CD8<sup>+</sup> (tubes, interstitium);
  - humoral : Infiltration mononucléées du lit capillaire glomérulaire et péri-tubulaire ± microthromboses ± dépôts de C4d.
- Autres complications :
  - chirurgicales (fuites d'urine, lymphorrhée, thrombose, hémorragie);
  - toxicité des immunosuppresseurs (en particulier rénale);
  - récurrence néphropathie;
  - infectieuses et néoplasiques;
  - cardiovasculaires et métaboliques;
  - dysfonction chronique du transplant (souvent multifactorielle).
- Résultats à 10 ans :
  - survie patient : 85 %;
  - survie greffon : 62 % (première cause de perte : rejet chronique humoral).