

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

Université de Jijel

Faculté des Sciences  
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



BC 13 / 08  
02/02

**Mémoire**

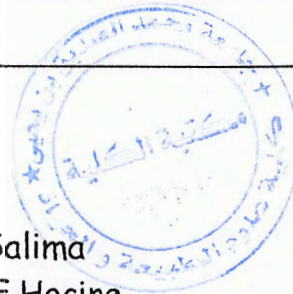
de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme d'Etudes Supérieures  
(D.E.S) en Biologie

Option : Biochimie

**Thème**



***L'intérêt du système HLA en  
transplantation rénale***



Membre du jury :

- ❖ Encadreur : BENSEGHIER Salima
- ❖ Examineur : Dr RECHRECHE Hocine

Présenté par :

- ❖ BERKAL Hanane
- ❖ BOUAZZA Hanane

Promotion Juin : 2008

## REMERCIEMENTS

*Nous remercions tous d'abord dieu qui nous éclairé le bon chemin.*

*Nous serons heureux d'exprimer nos plus vifs remerciements à notre encadreur M<sup>lle</sup> BEN SGHIER Salima, pour ces précieux conseils, sa collaboration, son aide et son grand soutien lors de la préparation de notre mémoire.*

*Nous remercions encors notre eximinateur, Dr RECHRECHE Hocine qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.*

*Nous adressons particulièrement nos vifs remerciements au Dr RUIBAH médecin général dans hôpital de Jijel, pour son aide.*

*Ainsi que Dr ABADA néphrologie à l'hôpital de Jijel et Dr BOUHI pour ces conseils précieux durant l'accomplissement de ce travail et, nous remerciant aussi Dr BERKAL Arifa et M. BOUZEKRI.*

*Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé de pré ou loi à élaborer ce travail.*

**HANANE, HANANE**

# Sommaire

# Sommaire

Introduction .....	1
--------------------	---

## Chapitre I: le complexe majeur d'histocompatibilité.

I.1. Définition.....	3
I.2. L'organisation chromosomique .....	3
I.2.1. La région de classe I.....	3
I.2.2. La région de classe II.....	5
I.2.3. La région de classe III.....	5
I.3. Caractéristique des gènes HLA de classe I et de classe II.....	5
I.3.1. Polymorphisme.....	5
I.3.2. Déséquilibre de liaison.....	6
I.3.3. Transmission en haplotype .....	7
I.3.4. La codominance .....	7
I.4. Gènes et structure des molécules HLA.....	9
I.4.1. Les gènes et structure de molécules de classe I.....	9
I.4.1.1. Gènes HLA-A, B, C.....	9
I.4.1.2. Structure primaire et secondaire .....	9
I.4.2. Les gènes et structure des molécules de classe II.....	11
I.4.2.1. Gènes HLA-DR, DP, DQ.....	11
I.4.2.2. Structure primaire et secondaire .....	11
I.4.3. La structure tridimensionnelle.....	13
I.5. La distribution tissulaire des molécules HLA.....	14
I.6. L'expression des molécules HLA.....	16
I.7. Les fonctions biologiques des molécules HLA.....	17

## Chapitre II: Le complexe HLA et le rejet de greffe

II.1. Transplantation rénale.....	20
II.1.1. Généralité.....	20
II.1.2. Définition.....	20
II.1.3. Indication de la transplantation rénale .....	21
II.1.3.1. Sélection de meilleur donneur .....	21
II.1.3.2. Donneur vivant apparent.....	22

II.1.3.3. Donneur vivant non apparenté.....	22
II.1.3.2.Receveur .....	23
II.2.Le complexe HLA et le rejet de greffe .....	24
II.2.1.Difinition.....	24
II.2.2. Les différents types de rejet .....	25
II.2.2.1.Le rejet hyperaigu.....	25
II.2.2.2. Le rejet accéléré.....	25
II.2.2.3. Le rejet aigu .....	25
II.2.2.4. Le rejet chronique.....	26
II.2.3. Les mécanismes immunologiques de rejet de greffe .....	26
II.2.3.1. La présentation d'Ag ou l'alloreconnaissance et l'activation des lymphocytes....	27
II.2.3.2. Les différents types d'alloreconnaissance.....	27
II.2.3.3.Le rôle de cytokine (IL2).....	29
II.2.3.3. La prolifération et la différenciation lymphocytaire.....	29
II.2.3.4. La destruction de greffon.....	30
II.2.3.4.1. L'immunité à médiation cellulaire.....	30
II.2.3.4.2. L'immunité à médiation humorale.....	31

### **Chapitre III: Préparation immunologique à la transplantation**

III.1. Les groupes ABO.....	32
III.2. Les groupes tissulaire.....	33
III.2.1.a compatibilité HLA .....	33
III.2.2. Technique de détermination de la compatibilité (typage HLA).....	34
III.2.2.1. Le typage HLA sérologique.....	34
III.2.2.2. Le typage HLA par la biologie moléculaire .....	34
III.2.2.3. L'intérêt de typage tissulaire.....	35
III.3. Le protocole transfusionnelle.....	35
III.4.La recherche d'alloimmunisation .....	36
III.4.1. Lors d'une grossesse.....	36
III.4.2. Lors d'une transfusion.....	36
III.4.3. Après l'échec d'une greffe antérieur .....	37
III.5.Cross match pré-transplantatde.....	37
III.5.1. Le principe .....	37
III.5.2. Résultats de test.....	37
III.6.Thérapie immunosuppressive post-greffe .....	38

Conclusion .....	41
Références bibliographiques.....	42

# Introduction

## Introduction:

Aujourd'hui, la transplantation d'organe constitue une arme thérapeutique à part entière à la disposition des médecins en cas de défaillance irréversible d'un organe (rein, foie, cœur...). Cependant, si des progrès considérables ont été réalisés tant en matière de techniques chirurgicales que dans le maniement des thérapeutiques immunosuppressives, l'un des problèmes majeurs rencontrés est celui de la réaction immunologique de rejet. Cette réaction est dirigée contre des antigènes dits d'histocompatibilité qui sont portés par les cellules des greffons.

Le complexe HLA est constitué d'un ensemble de gènes qui intervient dans le rejet d'une greffe. En effet, les travaux menés par Opelz, Terazaki et Van Rood en 1973, ont montré qu'une bonne compatibilité des groupes HLA entre donneur et receveur assure non seulement la survie de l'allogreffe mais favorise aussi la capacité fonctionnelle du greffon (Simon et al., 1999). Ce système a d'autres implications en clinique humaine, notamment en transfusion et en médecine légale (Dausset, 2000).

Les premières greffes du rein ont été pratiquées au début des années 1950 à Boston (équipe du médecin américain David Hume) et à Paris (équipe des médecins français René Küss et Jean Hamburger) (Bourillon et al., 2006).

La transplantation d'un rein humain est à présent une technique justifiée dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique avancée (Root et al., 1992), un seul rein est greffé, qui suffira à assurer la fonction rénale de tout l'organisme, le malade doit en principe avoir moins de 60 ans. Le donneur est le plus souvent un sujet en état de mort cérébrale qui représente 95% des cas plus rarement une personne vivante (souvent l'un des parents, un frère ou une sœur et éventuellement, des sujets non apparentés mari ou femme par exemple) qui représente 5% des cas (Boubchir, 2004; Bourillon et al., 2006).

Le donneur et le receveur doivent avoir actuellement une compatibilité allogénique dans le système ABO est jugée indispensable avant toute greffe (Blétry et al., 2002), alors que la compatibilité immunologique entre le donneur et le receveur a été étudiée



par comparaison de leur groupe tissulaire (HLA notamment) doit être la meilleur possible pour réduire au maximum le risque de rejet (Chapuis et al., 2006).

Dans le but de savoir l'intérêt du système HLA dans la transplantation rénale, nous sommes effectuée un travaille qui divise en 3 parties :

La première partie on a étudiée le système HLA alors que la 2<sup>ème</sup> partie on a noter la relation entre le système HLA et l'événement de rejet ainsi que les événements immunologiques de ce dernier, tandis que le dernier partie comment fait préparer le receveur pour effectuer la transplantation.

# Chapitre I

## Le complexe majeur d'histocompatibilité

## I.1. Définition du système HLA

Chez l'homme, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est appelé HLA (Human Leucocyte Antigen) (HLA), ce système est constitué d'une série de gènes codant pour les molécules antigéniques situées sur la membrane de différentes cellules et qui permettent au système immunitaire de chaque individu de faire la distinction entre les cellules du soi (qui appartiennent à l'organisme) et celles du non soi (étrangères à l'organisme) (Rochant et al., 1992 ; Olivier et al., 2000).

## I.2. Organisation chromosomique ou génétique du système HLA

Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme est une région du génome localisée sur le bras court du chromosome 6 aux niveaux de la région 2, bande 1 et sous bande 3 ou (6p21.3) (Muller, 2000), il comporte de nombreux gènes impliqués dans la réponse immunitaire, cette région se caractérise par une forte densité de gènes.

Classiquement, le complexe HLA occupe une région d'environ 3,6 Mb. Cette région étendue à 7,6 Mb car les séquences environnantes, en particulier celles situées sur la partie télomérique ont montré des gènes semblables aux gènes HLA (Horton et al., 2004).

Cette région étendue présente un intérêt dans les recherches d'association HLA et maladie (Horton et al., 2004). Elle se subdivise en 3 classes : La classe I, la classe II, la classe III (figure 1).

### I.2.1. Les gènes HLA de classe I

C'est la région la plus télomérique elle s'étend sur environ 2000Kb, et constituée de 17 gènes (figure 2) (Piette et al., 2000). On distingue 3 catégories de gènes :

Les gènes HLA-A, B, C dit de classe I classique ou classe Ia, sont bien définis et leur fonction est connue, ils constituent les gènes fonctionnels d'histocompatibilité (Meyer et al., 2000). Ils servent de marqueurs de soi pour les lymphocytes T Cytotoxiques (Degos, 1988). En dehors de ces loci classiques, il existe sur le chromosome 6 d'autres gènes de classe I (Les gènes non classiques ou Les gènes E, F et G dits de classe Ib parce qu'ils codent pour les structures de classe I qui ont des fonctions et une expression différentes de la classe traditionnelle (Muller, 2000). Les gènes HLA-H, J, K sont des pseudogènes. dans cette

région, on trouve notamment, le gène G, F, E impliquée dans l'hémochromatose et de nombreux gènes dont la fonction demeure (Pelique et al., 2000).

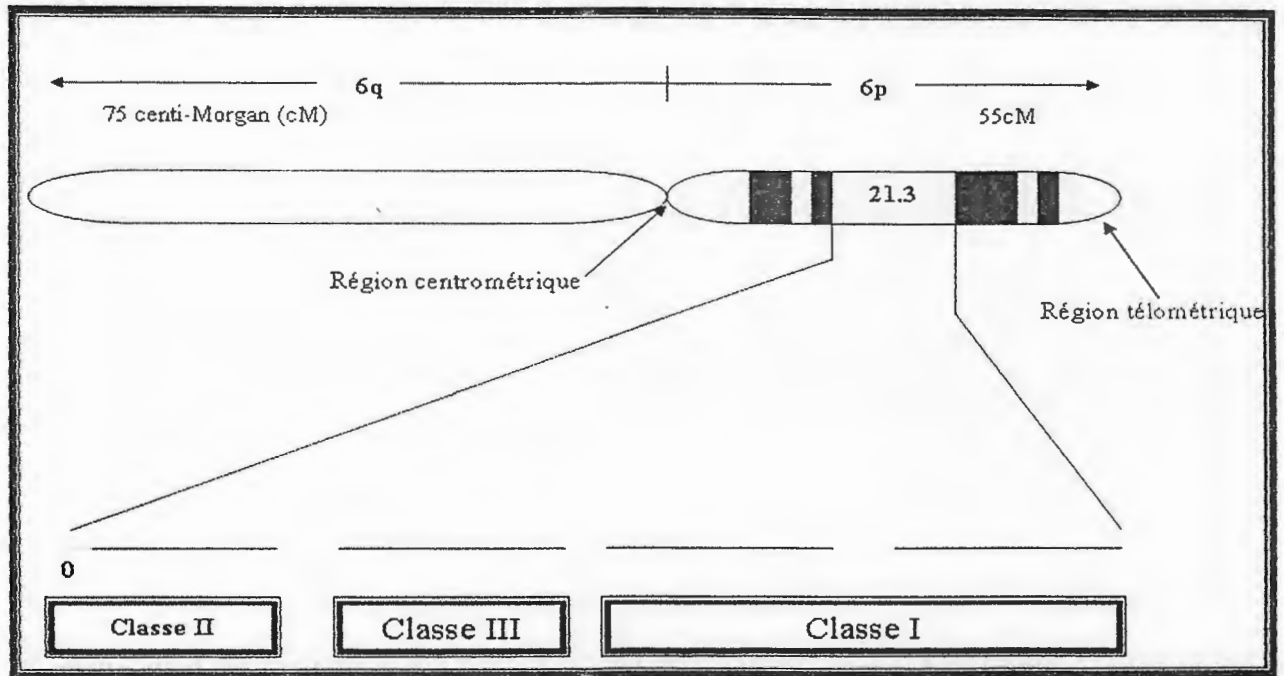


Figure 1 : Organisation chromosomique de molécule de l'HLA (Kahn et al., 2000).

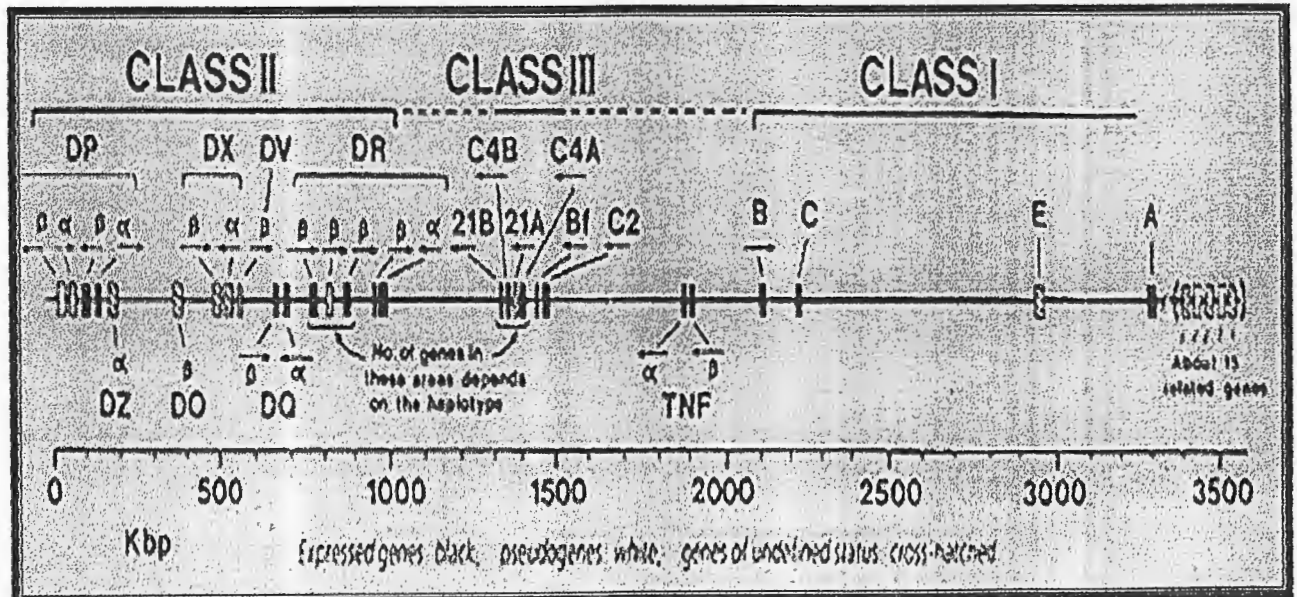


Figure 2: Les différents gènes de classe I, II et III (Passarge, 1995).

### **I.2.2. Les gènes de classe II**

C'est la région la plus centromérique, elle s'étend sur environ 900Kb et comporte 32 gènes. Elle est nommée souvent HLA-D et comprend respectivement les gènes : HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR.

D'autres gènes dans cette région tels que : LMP, TAP, DMet DO codent pour des produits qui interviennent dans les voies intracellulaires de la présentation antigénique (Reyes et al., 1992).

### **I.2.3. La région de classe III**

Les gènes de cette classe se situent entre les gènes de la classe I et ceux de la classe II, elle est d'environ 1100Kb. Actuellement le nombre de gène est d'au moins de 39, certaines gènes de cette classe impliquées dans le phénomène immunitaire. Ils codent des facteurs nécrosant des tumeurs (TNF $\alpha$  et TNF $\beta$ ), pour les composants du complément (C4 et C2 et le facteur  $\beta$ ) et pour des protéines de choc thermique (HSP70 : Heat shock protein) une vanyl-TRNA synthétase des chromosomes P450 (figure 2) (Janeway et Travers., 1997; Al Youssef., 2006)

Contrairement aux gènes précédents d'autres gènes codant pour des produits n'ayant aucun rôle dans la réponse immunitaire tels que le gène CYP21B codant pour le cytochrome 21 hydroxylase impliquées dans la biosynthèse de la progestérone.

Bien que cette région est fréquemment nommée classe III et malgré sa localisation au sein du système HLA, ces produits n'ont aucune similitude fonctionnelle ni homologie structurale avec les produits des gènes de la classe I et ceux de la classe II (Bidwell et al., 1988 ; Bneton-Gorius et al., 1992).

## **I.3. Caractéristique des gènes HLA classe I et II**

Les gènes HLA de classe I et II se caractérisent par quatre propriétés fondamentales; le polymorphisme, la codominance, la transmission en haplotype ou liaison étroite et le déséquilibre de liaison.

### **I.3.1. Polymorphisme**

Le système HLA est le système le plus polymorphe de l'homme: un gène est considéré polymorphe lorsqu'il existe deux allèles dans la population à une fréquence d'au

moins 0,01%. Le système HLA constitue une véritable carte d'identité biologique qui permet aux mécanismes de défense immunitaire de reconnaître "le soi" du "non soi".

Le polymorphisme des molécules HLA a été d'abord décrit par des techniques sérologiques (test de microlymphocytotoxicité complément dépendant) à l'aide d'allo-sérum initialement décrit par Terasaki et Cletland en 1964 (Bidwell et al., 1988). La connaissance du polymorphisme a été améliorée grâce à des techniques biochimiques d'isoélectrofocalisation (IEF) puis à des techniques cellulaires (cytotoxiques à médiation Cellulaire) et la culture mixte (cell mediated lympholysis) (Bidwell et al., 1988). Ce polymorphisme a été initialement décrit par sérologie. En effet, les techniques de biologie moléculaire ont conduit à mieux apprécier l'étendue du polymorphisme signalé (tableau 01).

**Tableau 1** : Nombre d'allèles spécifiques connus en 2005 pour chaque locus (AL Youssef, 2006)

Gènes	HLA classe I			HLA classe II		
	A	B	C	DQA1	DQB1	DRB1
Allèles	414	728	210	28	66	413
Protéines	328	628	166	21	51	348
Nulles	31	21	5	1	1	8

### I.3.2. Déséquilibre de liaison

Le déséquilibre de liaison est l'apparition d'association génétique préférentiellement entre un allèle d'un locus HLA de classe I et un allèle d'un deuxième locus (HLA de classe II) est parfois plus forte que ne le veut le hasard, ce déséquilibre de liaison est souvent spécifique d'une population. Par exemple, dans la population caucasienne (Européens), HLA-A1 est souvent associé à HLA-B8, HLA-B8 à HLA-DR3 (haplotype A, B8, DR3) ; de même HLA-A3 est souvent associé à HLA-B7, HLA-B7 à HLA-DR2 (haplotype A7, B7, DR2) (Letonturier, 1998).

### I.3.3. Transmission en haplo type (liaison étroite)

La liaison étroite sur le petit bras du chromosome 6 (p 21.3) signifie que tous ces gènes sont transmis ensemble, en bloc, de parents à enfants. Pour chaque parent il existe 2 séries de gènes (haplotypes) qui peuvent être transmis en bloc. Au total 4 haplotypes sont présents : 2 chez le père (a et b) et 2 chez la mère (c et d). Chaque enfant reçoit un haplotype venant du père et un venant de la mère (figure 3). Il existe donc 4 types d'enfants a/c, a/d, b/c, b/d. La probabilité pour 2 enfants d'une même fratrie d'être HLA identiques est de 25%, HLA différents de 25%, et HLA semi identiques 50%. La recombinaison entre 2 haplotypes peut survenir mais le taux de recombinaison est faible : 1% entre HLA-A et B et 1% entre HLA-B et D. HLA-C est très proche de HLA-B et il n'existe pratiquement pas de recombinaison entre HLA-B et C (Rochant et al., 1992 ; AL Youssef, 2006).

### I.3.4. La codominance

La codominance signifie que chaque allèle sur chaque chromosome a une expression et que ce produit peut être détecté en utilisant une technique adéquate. Si une personne est hétérozygote à un seul locus, les produits des 2 allèles de ce locus seront présents sur la surface cellulaire (figure 4). Cependant, cette codominance n'est pas toujours vraie comme nous le verrons pour certains gènes de la classe II où il existe des allèles nuls (ou silencieux) (Rosa et al., 1992).

Exemple: HLA-A1/HLA-B5 HLA-B27, cet individu est donc homozygote pour le locus HLA-

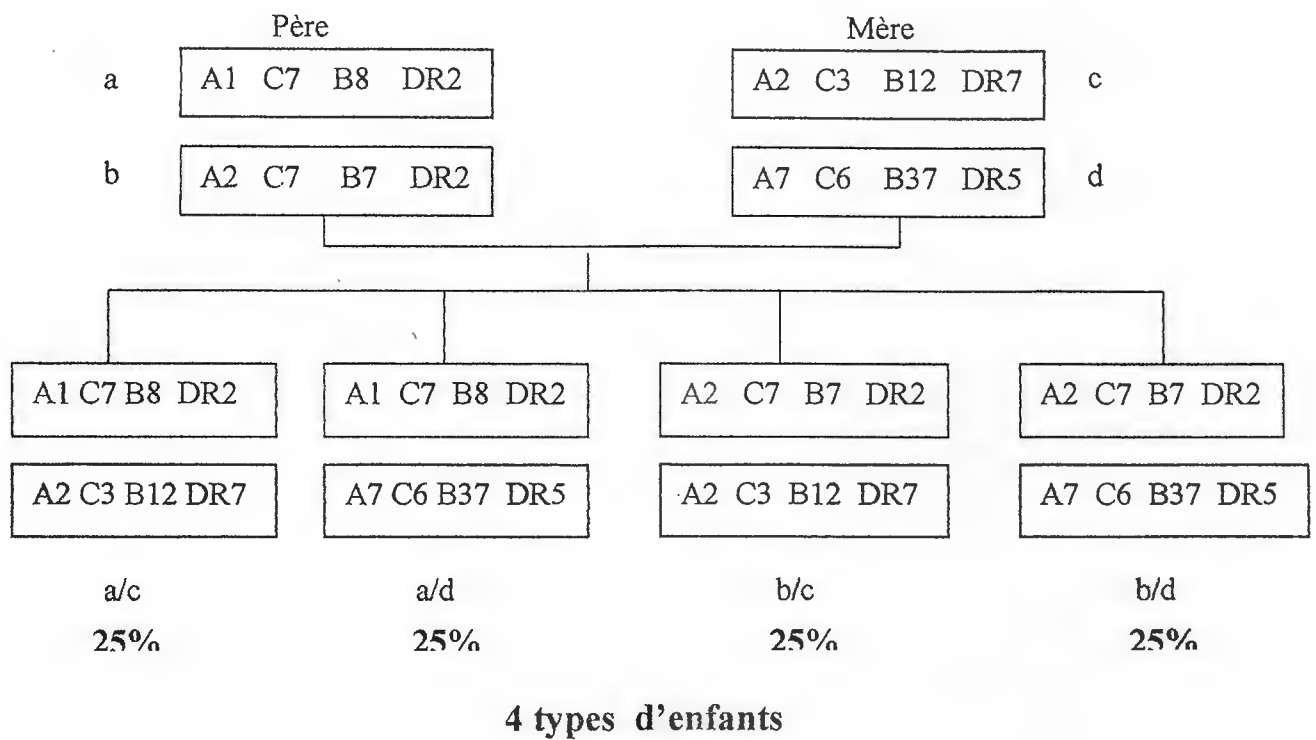


Figure 3 : Transmission de parent à l'enfant (Rosa et al., 1992)

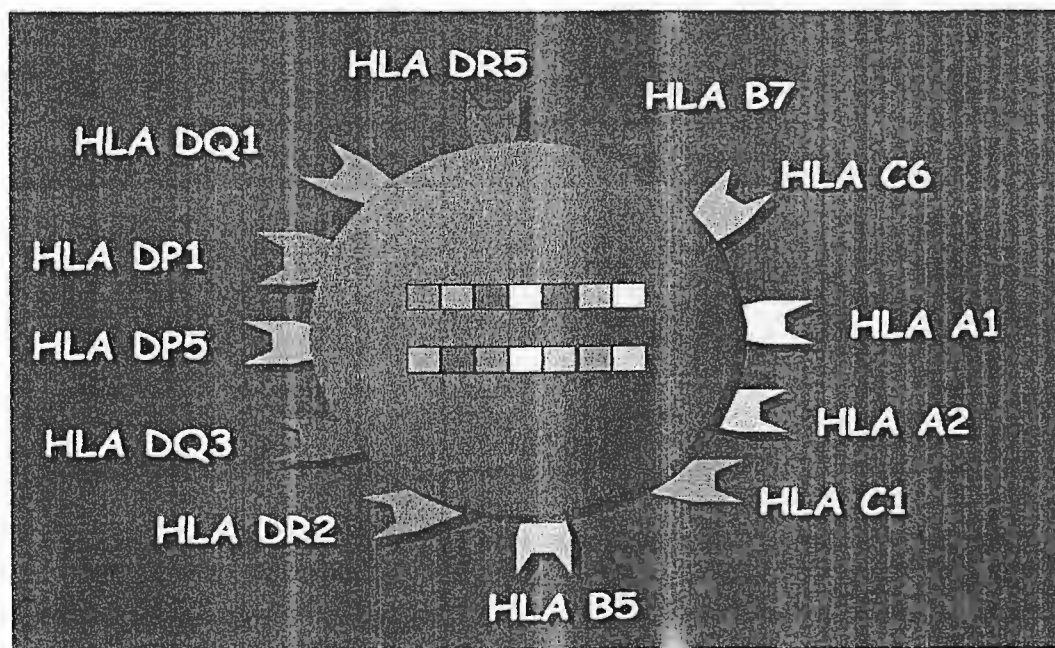


Figure 4 : Les gènes HLA sont codominante (Caillat-zusman, 2002).



## I.4. Gènes et structure des molécules HLA

### I.4.1. Gènes et structure des molécules HLA classe I

#### I.4.1.1. Gènes HL-A, B, C

La structure des gènes HLA de classe I, organisés en introns et en exons. Elle se compose de 8 exons séparés par 7 introns et engendrent un transcrit de 1,6Kb. Le premier exon correspond à la partie 5' non traduite et au peptide signal, les exons 2, 3, 4 codent pour les 3 domaines extracellulaire  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ . L'exon 5 code pour le début de la région intracytoplasmique, et enfin l'exon 8 correspond au reste de cette partie carboxyle terminal ainsi qu'à la partie 3' non traduite (Degos, 1988 ; Meyer et al., 2000).

#### I.4.1.2. Structure primaire et secondaire de HLA classe I

Les types classiques initiaux de HLA tissulaire sont maintenant appelés molécule de classe I. Chaque molécule de classe I est un hétérodimère (Male et al., 1993). Ont une structure globulaire très compacte que l'on retrouve dans les molécules de la superfamille des immunoglobulines (Meyer et al., 2000). Sont de 55-60Kb composé d'un chaîne lourde (44 KD) associée de façon non covalente à une chaîne légère (11,5 KD) non glycolyse (Al Youssef, 2006; Roitt., 1990). La  $\beta_2$ -microglobuline ( $\beta_2$ -m) qui n'est pas implantée dans la membrane cellulaire. La partie extra membranaire de la chaîne lourde comporte trois domaines: deux domaines  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  qui s'associent pour former un sillon reposant sur un feuillet  $\beta$  supportant deux hélices  $\alpha$ , et un domaine  $\alpha_3$  associé à la  $\beta_2$ m. Cette structure est le site de la présentation du peptide. L'ensemble de la molécule s'inscrit dans un cylindre de 7nm de long et 4 à 5nm de diamètre (figure 6) (Brostoff et al., 1993 ; Al Youssef, 2006).

La chaîne lourde H ou  $\alpha$  est composé de 348 acide aminés :

- 274 aa pour la partie extracellulaire.
- 27 aa pour la région transmembranaire qu'est riche en AA hydrophobes permettant l'ancrage solide de la molécule dans la membrane.

28aa pour la région intracellulaire. Cette région possède des sites de phosphorylation et constitue l'extrémité carboxy-terminal de la molécule. La  $\beta_2$ -m est un polypeptide de 99aa : Son rôle est de maintenir la structure de la chaîne Alpha par des liaisons chimiques faibles est sans doute d'en permettre l'expression extra cellulaire (Al Youssef, 2006).

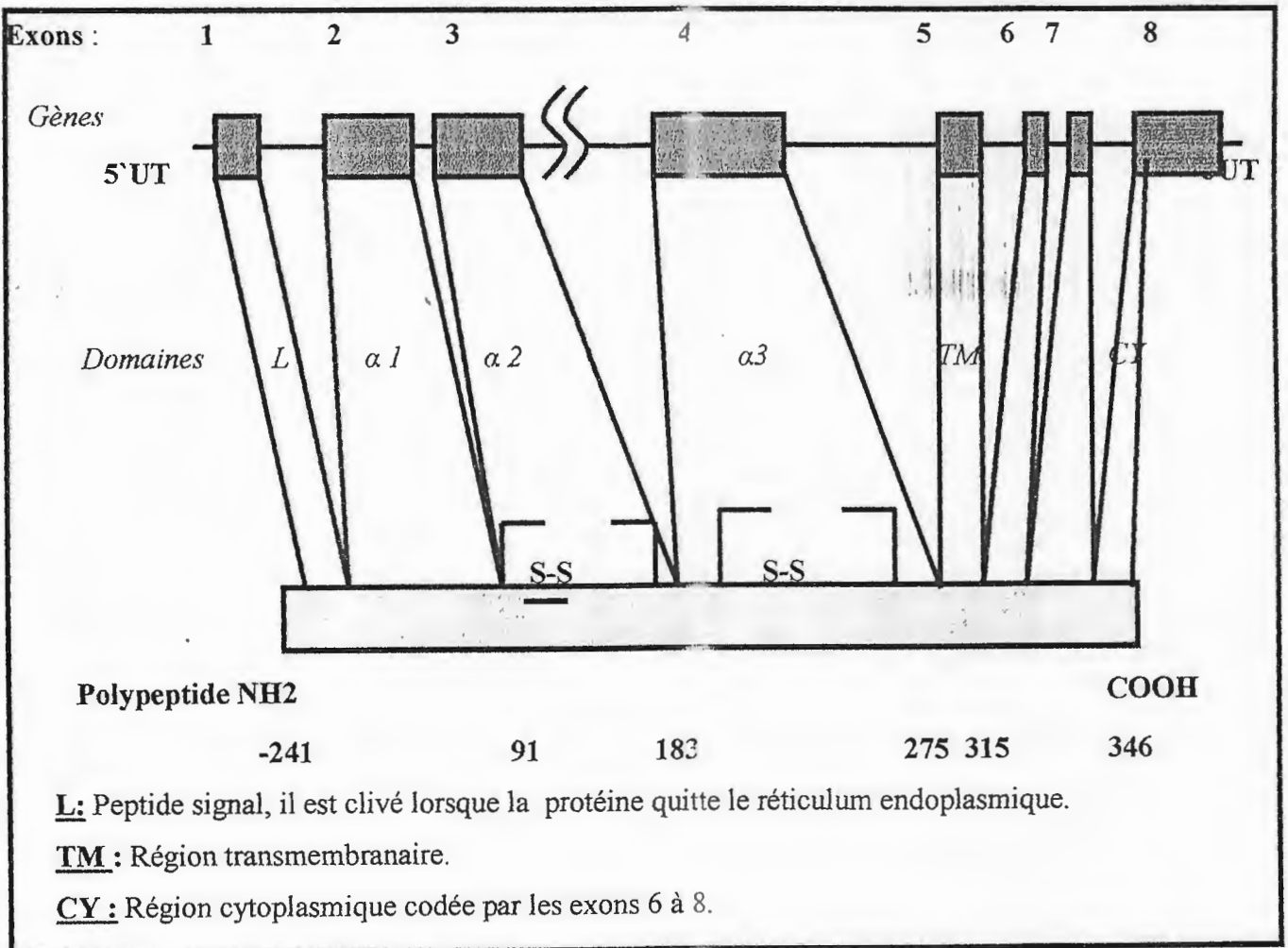


Figure 5: La structure des gènes de HLA classe I (Revillard, 1998).

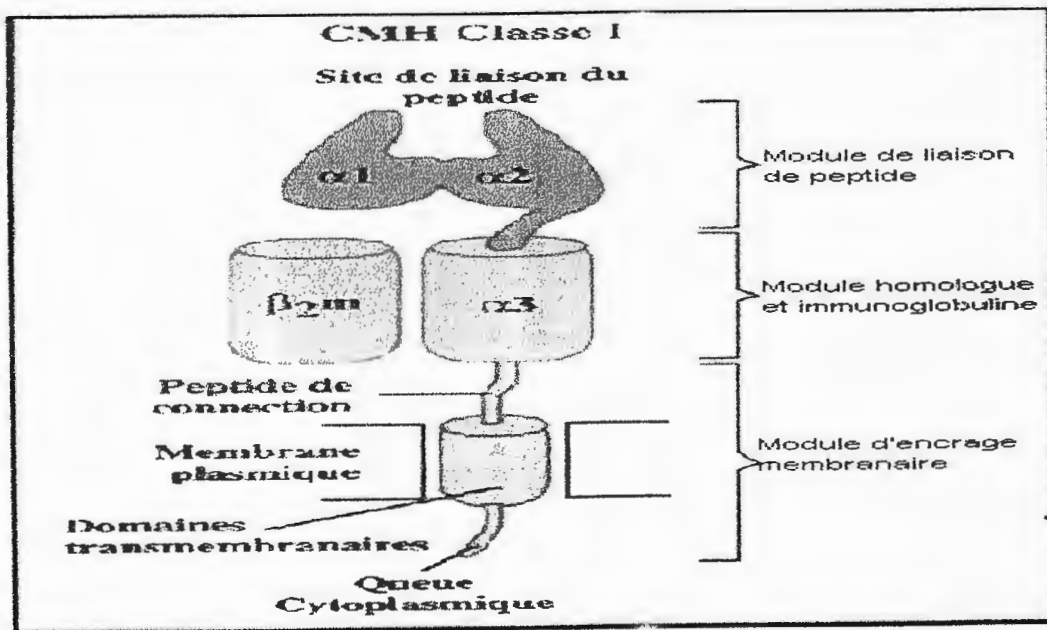


Figure 6 : La structure des molécules de classe I (Al Youssef, 2006).

## I.4.2. Gènes et structure des molécules HLA de classe II

### I.4.2.1. Gènes HLA-DR, DP, DQ

Les gènes de classe II ont comme les gènes de classe I, une structure exonique correspondant aux domaines moléculaires. Les gènes A et DQB1 comportent 5 exons. Les gènes DRB1 et DPB1 6exons. Les premier exon correspond à la région 5' non traduite, les exons 2 et 3 codent pour les principaux domaines extra cellulaires ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ). L'exon 4 code pour le peptide de connexion (la région transmembranaire et le début de la région cytoplasmique). Le cinquième exon code pour la fin de la région cytoplasmique et la région 3' non traduit. Les gènes DRB1 et DPB1 comportent un exon supplémentaire codant pour la région cytoplasmique (Petique et al., 2000).

### I.4.2.2. Structure primaire et secondaire de HLA classe II

Le second groupe de type tissulaire HLA est celui des antigènes de classe II. Il a été découverte lors de culture mixte des lymphocytes provenant d'individus différents: les antigènes allotypique induisent la prolifération de cellule T (Roitt et al., 1993).

Les molécules de classe II sont des glucoprotéines transmembranaire dimérique de 55-60 KD. Constituées pour leur part de deux chaîne polypeptidique  $\alpha$  et  $\beta$  associée de façon non covalente. La chaîne  $\alpha$  est lourde (31-34 KD $\alpha$ ) (Roitt., 1990 ; AL Youssef. 2006).

Les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  formée d'une région extracellulaire organisée en deux domaines en boucle ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$ ,  $\beta 1$  et  $\beta 2$ ) connecté par une courte séquence peptidique à une région transmembranaire et une région intra cytoplasmique. Ces domaines en boucle, sauf  $\alpha 1$ , sont stabilisés par des ponts disulfures (Olivier et al., 2000). La région amino-terminal (N-terminale) des deux chaînes portant le nom de domaine  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  contient des résidus polymorphes qui forment une gouttière suffisamment large pour recevoir des peptides de 10-30 résidus (Skadding et al., 1993) le domaine  $\beta 2$  non polymorphe contient le site de liaison au corécepteur CD4. Des lymphocytes T, dans la mesure où CD4 se lieux molécules de classe II de HLA (figure 8) (Al Youssef, 2006).

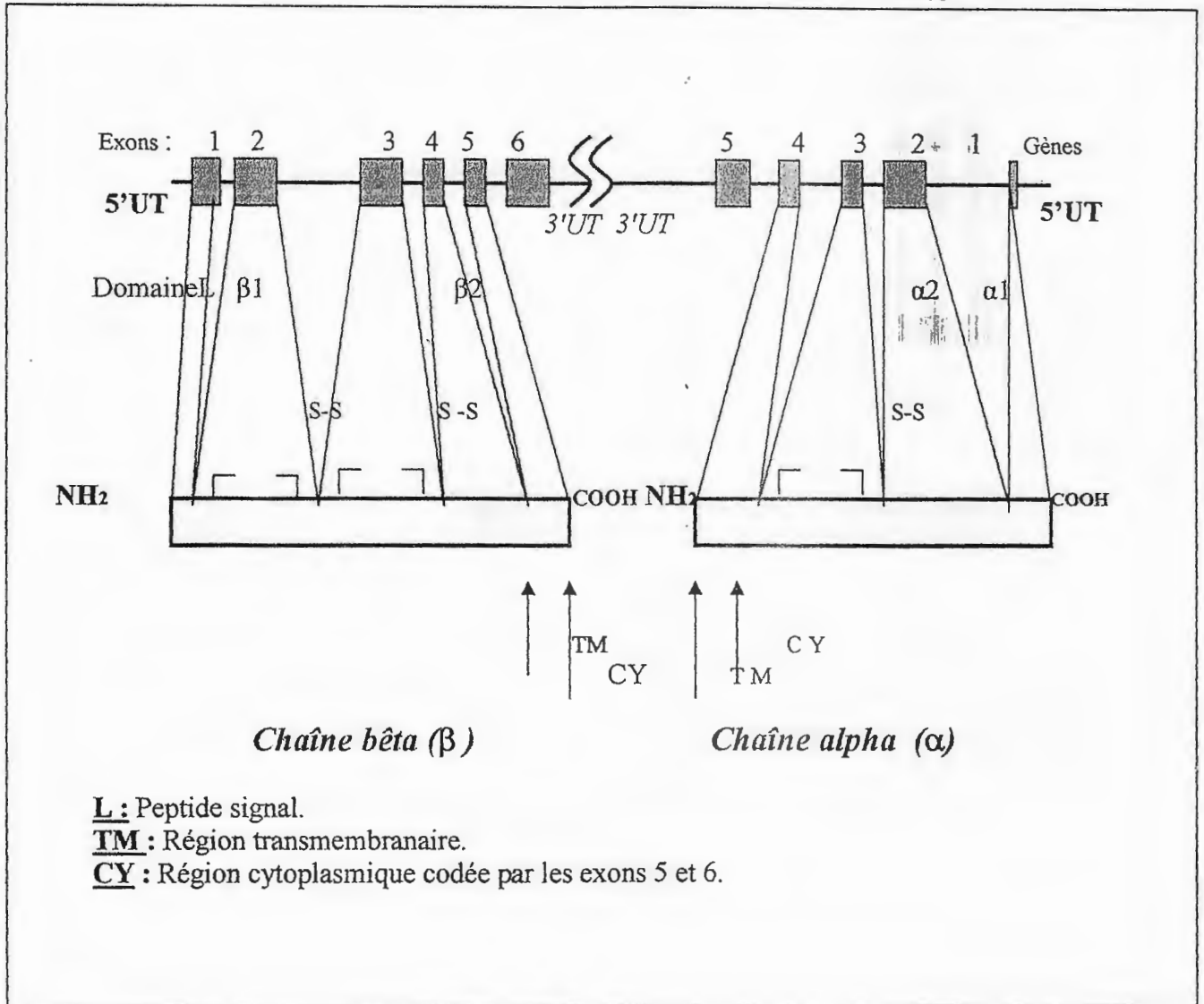


Figure 7: La structure des gènes de HLA classe II (Revillard, 1998).

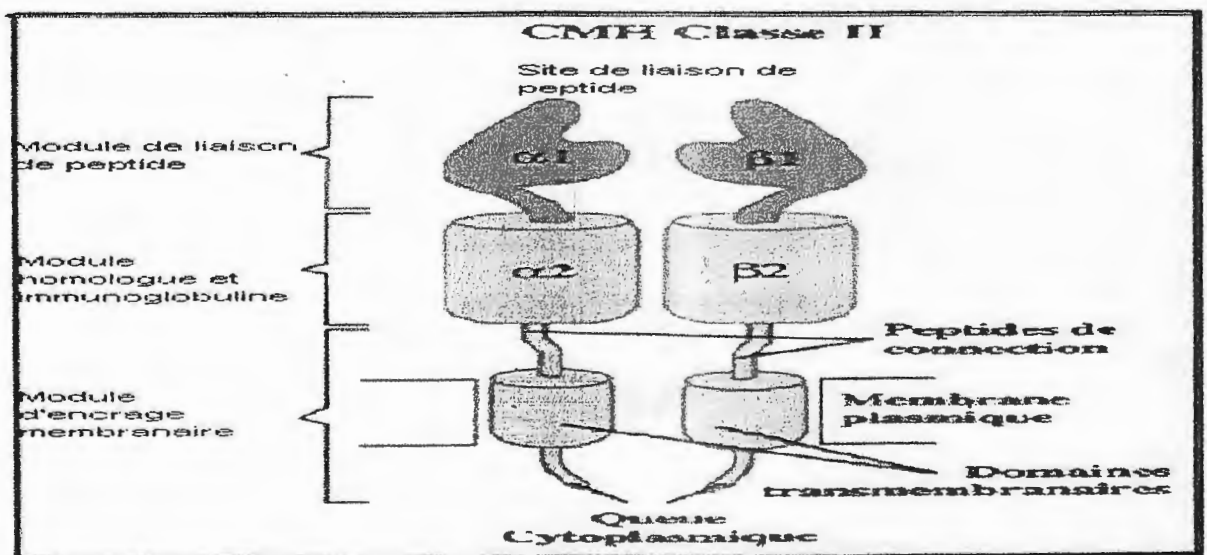


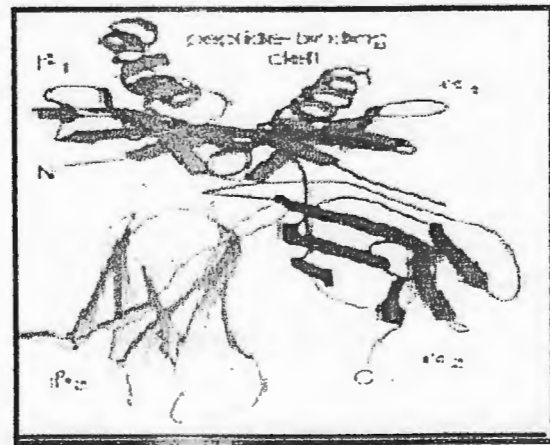
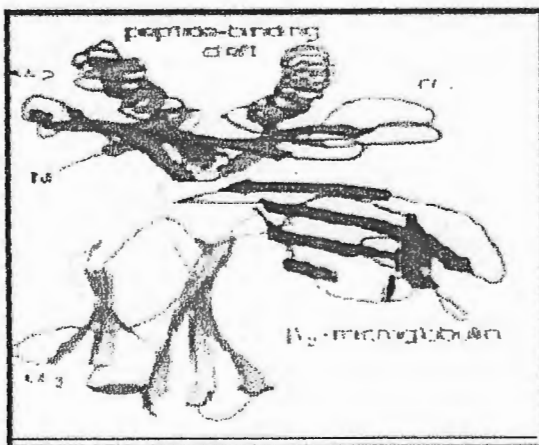
Figure 8 : La structure des molécules de classe II (Al Youssef, 2006).

### I.4.3. La structure tridimensionnelle des molécules HLA classe I et II

La structure tridimensionnelle a été étudiée par cristallographie et a été établie par Bjorkman en 1985 sur une molécule HLA de classe II A2 (Bjorkman et al., 1985).

La première structure tridimensionnelle d'une molécule de CMH II résolue est celle de HLA-DR1 (DRA\* 0101/DRB1\*0101) complexé avec le peptide HA306-318 issu de l'hémagglutination du virus de la grippe (Al Youssef, 2006). Depuis, les structures tridimensionnelles de plusieurs autres molécules de CMH II ont été résolues: trois molécules humaines DRB1\* 0301 (Ghosh et al., 1995), DRB1\*0401 (Dessen et al., 1997) et DRB1\*1501 (Smik et al., 1998).

Toutes les molécules de classe II présentent une structure globale identiques chaque, domaine  $\alpha 2$  et  $\beta 2$  se replie en deux feuillets  $\beta$  antiparallèles plissés à quatre et trois brins les domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$ , structurellement très proches et symétriques, se replient en un feuillet  $\beta$  antiparallèles plissé à quatre brins, surmonté d'une longue région en hélice  $\alpha$  d'une trentaine de résidus. Les feuillets  $\beta$  de ces deux domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$  s'associent par liaison hydrogène pour former un unique feuillet  $\beta$  à huit brins surmonté par les deux domaines hélicoïdaux. Les domaines  $\alpha 2$  et  $\beta 2$  sont des glycoprotéines transmembranaires comportant 3 parties: extracellulaire, transmembranaire et intercytoplasmique et chaque domaine comporte deux domaines extracellulaires. La structure tridimensionnelle des molécules de classe I est comparable à celle de la molécule de classe II; elle fait apparaître une cavité entre les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  dont le fond est un feuillet  $\beta$  plissé et les bords des hélices  $\alpha$ . Cette cavité située aux sommets de la molécule a été identifiée comme un site de liaison des peptides endogènes (figure 8).



**I.5. La distribution tissulaire des molécules HLA**

La distribution tissulaire des produits de classe I et de classe II est totalement différente, les antigènes de classe I se trouvent en densité variable à la surface de la quasi-totalité des cellules nucléées de l'organisme (Chatenoud, 1997). Tandis que l'expression constitutive tissulaire des molécules de classe II est beaucoup plus restreinte que celle de classe I (Al Youssef, 2006).

Les principaux tissus qui s'expriment les molécules de classe I et II sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3:** L'expression des molécules de HLA de classe I et II (Ganeway et Travers, 1997)

Tissus	HLA de classe I	HLA de classe II
Tissus lymphoïdes		
Cellules T	+++	_*
Cellule B	+++	+++
macrophages	+++	++
Autres cellules présentatrices D'antigène	+++	+++
Cellules épithéliales du thymus	+	+++
Autre cellules nucléées		
neutrophiles	+++	-
hépatocytes	+	-
rein	+	-
cerveau	+	-□
Cellules non nucléées		
Globules rouges	-	-

(+++) : Forte expression.

(+): Faible expression.

(-) : Pas d'expression.

\*chez l'homme, les cellules T activées expriment des molécules du HLA de classe II.

□dans le cerveau, la plupart des types de cellules n'expriment pas de molécules HLA de classe II, mais les cellules de la microglie, qui sont apparentées aux macrophages, expriment des HLA de classe II.

## I.6. L'expression des molécules HLA

L'expression des molécules HLA de classe I et II fait intervenir l'assemblage de la chaîne lourde est nécessaire à l'expression d'une molécule fonctionnelle à la surface des cellules. Les molécules HLA de classe I sont mobiles dans la membrane cellulaire et elles peuvent être endocytées et recyclées à la surface de la cellule.

### • La procession

Ces molécules suivent la voie classique de biosynthèse des protéines membranaires. Synthétisés dans le reticulum endoplasmique (RE). Elles traversent en suite l'appareil de Golgi, puis elles sont dirigées vers la membrane plasmique par l'intermédiaire de vésicule de sécrétion constatives (figure 10).

Les protéines antigéniques sont dégradées en peptides dans le cytoplasme des cellules présentatrices l'Ag (CPA). Les peptides sont transportés du cytoplasme dans le réticulum endoplasmique (RE) par des molécules produites des gènes RING4 ou TAP1 (Trowsdale et al., 1990) et RING11 ou TAP2 (Pöwis et al., 1992). La dégradation du peptide se poursuit dans la lumière du RE pour aboutir à des séquences peptidiques de 8 à 9 aa. Les peptides obtenus par dégradation des protéines cytoplasmiques sont transportés dans le RE par le transporteur TAP. Ce transporteur est localisé sur les membranes du golgi. Il réalise le transport actif du cytoplasme vers le RE de court peptide qui se liera aux molécules aux classes I (Al Youssef, 2006).

Les chaînes  $\alpha$  et  $\beta_2m$  nouvellement synthétisé sont simultanément disposés dans le RE et également s'associent pour former un hétérodimère stable à l'intermédiaire des molécules accessoires puis transporté dans l'appareil de golgi puis à la surface de la cellule (Degen et al., 1992).

Les molécules de classe II sont synthétisées dans RE où elles s'associent avec des trimères de la chaîne invariante (Pi), formant ainsi un nanomère qui sont exportés vers l'appareil de golgi (Gresswell et al., 1992) la majorité des molécules de classe II s'agrège dans RE et n'est pas transportée vers l'appareil de golgi. Elle facilite leur transport du RE vers le golgi puis vers les endosomes grâce à des signaux d'adressage localisés dans la région cytoplasmique de la chaîne Li.



En fin, la chaîne invariante empêche le chargement des molécules de HLA de classe II par les peptides endogènes présents dans le RE et l'appareil de Golgi, et permet donc la séparation des voies de présentation HLA de classe I et HLA de classe II. La chaîne invariante est donc clivée rendant la molécule du CMH de classe II libre de lier un peptide et de le transporter à la surface cellulaire (AL Youssef., 2006 ; Janeway et Travers., 1997).

## **I.7. Les fonctions biologiques de molécule de HLA**

### **I.7.1. Présentation de l'Ag**

Les molécules de classe I présentent les antigènes aux lymphocytes T cytotoxiques. Tandis que les molécules de classe II présentent les antigènes aux cellules T auxiliaires. Cette spécificité reflète une autre différence selon le type d'Ag présenté. Les molécules de classe I présentent des peptides issus de la dégradation, par le protéasome de protéine

cytoplasmiques "endogènes". Tandis que les molécules de classe II permettent aux CPA comme les cellules dendritiques de présenter aux lymphocytes T CD4+ des peptides issus de n'importe quelle protéine extra cytoplasmique qui peut se concentrer dans les compartiments d'endocytose "exogènes". L'activation des cellules T pourrait activer des cellules B pour produire d'Ac qui mènerait à la destruction du pathogène (figure 11).

### **I.7.2. Contrôle génétique et régulation de la réponse immunitaire**

Le caractère "répondeur" ou "non répondeur" d'un individu à un antigène donné est déterminé par des gènes localisés sur le complexe HLA exerçant un contrôle génétique de la réponse immunitaire (relation HLA/maladie). De plus, lors de la différenciation des lymphocytes T dans le thymus, les molécules du système HLA interviennent dans les étapes de la sélection thymique (Sebahoun, 1998):

- La sélection positive permet le tri des lymphocytes capables de reconnaître les molécules du complexe HLA.
- La sélection négative conduit à l'élimination des lymphocytes autoréactifs ou non immunologiquement compétents.



**Figure11:** La présentation d'Ag par les molécules de classe I et II (Al Youssef, 2006).

### **I.7.3. Le rejet de greffe**

Les allo antigènes de HLA de classe I jouent un rôle important dans les réactions de rejet de greffe car ce sont eux principalement qui sont reconnus (probablement comme des antigènes autologue modifiés) par les anticorps et les lymphocytes cytotoxiques effecteurs du rejet de greffe.

- Les antigènes HLA-A et HLA-B sont responsables des rejets aigus d'allogreffes, le HLA-C sont responsables des rejets chroniques.
- Les antigènes d'histocompatibilité de classe II, probablement reconnus comme des autos antigènes modifiés, contribuent également de façon active à l'induction des réactions de rejet de greffe (Ponvert et al., 1991).

### **I.7.4. Autres fonctions**

Il semble que les molécules de classe I soient fortement associées à des récepteurs de surface comme les récepteurs de l'insuline, et peut être aussi le récepteur de facteur de croissance de l'épiderme (EGF) (Dogos, 1988).

# Chapitre II

## Le complexe HLA et le rejet de greffe

**II.1. Transplantation rénale****II.1.1. Historique**

L'histoire de la transplantation rénale est celle d'une fantastique accélération du progrès médical. En 1902 à Lyon, Alexis Carrel met au point la technique des anastomoses vasculaires et oppose le succès des autogreffes aux échecs des allogreffes. À partir de 1950, la technique chirurgicale est progressivement mise au point (Kuss, Hume) et la première transplantation entre jumeaux vrais réalisée en décembre 1954 à Boston (Murray) s'avère un succès (Fournier et al., 1992). On pratique chaque année en France près de 1700 transplantations de rein, 40 transplantations de cœur, 650 transplantations de foie, 600 allogreffes et 2000 autogreffes de moelles osseuse (Reuillard, 1998).

Aujourd'hui, la transplantation d'organe constitue une arme thérapeutique à la disposition des médecins en cas de défaillance irréversible d'un organe (rein, foie, cœur...).

**II.1.2. Définition**

Le greffe ou la transplantation c'est le prélèvement à partir d'un organisme donneur le rein, que l'implante dans un organisme receveur en espérant leur survie et le maintien de leur fonction physiologique. Une transplantation consiste à établir une connexion vasculaire entre le rein greffé et le receveur (Charlemagne, 1989; Ponvart et al., 1998). Lorsque le donneur et le receveur sont génétiquement identiques (jumeaux homozygotes), la greffe est dite syngénique ou isogreffe. Dans le cas contraire, elle est appelée allogreffe et représente chez l'homme la quasi-totalité des transplantations pratiquées (Paupé et al., 1985 et 1991)

### II.1.3. Indication de la transplantation rénale

La transplantation rénale occupe une place de plus en plus importante dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

On estime que 70% des malades insuffisants rénaux chroniques devraient pouvoir bénéficier d'une transplantation rénale (Fournier et al., 1992). Le donneur sélectionné doit être en parfaite santé. L'âge limite du donneur ou du receveur qui était autre fois de 50 à 55 ans, a pu être reculé jusqu'à environ 65 ans. En quelques années, l'âge physiologique compte en réalité, plus que l'âge réel (Charmes et al., 1998; Legendre et al., 1998).

Les différentes contre-indications que ce soit relatives ou absolues ou bien temporaires, sont résumées dans le tableau (tableau 04).

**Tableau 04 :** Contre-indication à la transplantation rénale (Fournier et al., 1992).

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• contre-indication absolues :<ul style="list-style-type: none"><li>Cancer évolutif.</li><li>Insuffisance cardiaque irréductible.</li><li>Maladie vasculaire extensive (coronaire, cérébrale, périphérique).</li><li>Etats psychiatriques graves.</li></ul></li><li>• contre-indication temporaire :<ul style="list-style-type: none"><li>Glomérulonéphrite en activité.</li><li>Intoxication (alcool, toxicomanie).</li><li>Infection chronique tuberculeuse.</li></ul></li><li>• Contre-indication relatives :<ul style="list-style-type: none"><li>Déficience psychique intellectuelle, socioculturelle.</li><li>Antécédents de cancer.</li><li>Patients trop âgés (âge physiologique avancé).</li><li>Cirrhose hépatique.</li><li>VIH positif.</li><li>Maladie de Fabry.</li><li>Amylose.</li><li>Oxalose.</li></ul></li></ul> |
|--|

#### II.1.3.1. Sélection du meilleur donneur

Le but de toute transplantation est d'une façon générale, d'obtenir la guérison définitive, tout du moins la plus durable possible du receveur. Il convient donc de prendre

des mesures précises, destinées à prévenir tout rejet de l'organe ou du tissu transplanté. et lorsque celui-ci survient, de le détecter précocement, de façon à le traiter le plus efficacement possible (Ponvert et al., 1991).

Il ressort de ce qui précède que le succès d'une allogreffe dépend essentiellement de l'importance des différences qui existent entre les antigènes d'histocompatibilité du donneur et du receveur. Plus la similitude en molécule HLA est grande plus les chances de succès sont élevées, au prix de traitements immunodépresseurs relativement modérés. Inversement, plus la différence est grande plus les risques d'échec sont élevés (même au prix de traitements immunosuppresseurs puissants est souvent dangereux) (Ponvert et al., 1991). En transplantation rénale, il existe deux sources de greffons rénaux : les donneurs vivants apparentés et les donneurs non apparentés vivant ou en état de mort cérébrale.

#### **II.1.3.1.1. Le donneur vivant apparenté**

La transplantation rénale à partir d'un donneur vivant apparenté reste un sujet controversé comme en témoignent les études très différentes d'un pays à l'autre: alors que le pourcentage de greffes de ce type reste inférieur à 5 % en France, il dépasse 30% dans certains états des Etats-Unis et dans les pays scandinave (Paillard et al., 1992; Fries, 2004). Les résultats réels à partir de ce donneur sont meilleurs que ceux obtenus à partir de rein de cadavre: actuellement 95% contre 85% pour la survie du greffon à 1 an (Druet et al., 1992).

#### **II.1.3.1.2. Le donneur non apparenté vivant ou en état de mort cérébrale**

Les protocoles de transplantations spécifiques et les progrès de l'immunosuppression ont permis depuis quelques années d'envisager ce type de greffes. Il existe actuellement un consensus pour admettre le don de rein à partir d'un sujet "émotionnellement motivé", en pratique entre conjoints, mais que ce don devait être catégoriquement refusé dans toutes les circonstances où la relation affective est remplacée par l'argent (Fournier et al., 1992).

Dans les greffes avec donneur cadavre (mort cérébrale), un seul donneur est disponible et l'on recherche le meilleur receveur. Les lois de la sélection sont admises par la plupart des spécialistes, mais parfois difficiles à appliquer en pratique (Mion et al., 1982).

### II.1.3.2.Receveur

Les principales étapes de la préparation du futur receveur à la transplantation rénale sont les suivant:

➤ **L'information du patient :**

Elle doit s'efforcer d'être la plus objectif possible quant aux différentes possibilités de la transplantation et ses avantages mais sans cacher ses risques.

➤ **Etude du dossier médicale**

Le dossier de chaque patient est étudié soigneusement par l'équipe médico-chirurgicale de transplantation pour définir avec précision: la nature de la maladie responsable de l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'existante d'une hépatite B et /ou les antécédent psychiatriques ou gynécologiques chirurgicale et notamment les allergies connues à des médicaments (Jungers et al., 1998).

➤ **Examens immunologiques**

Bien entendu, le bilan immunologique est primordial. Les groupes érythrocytaires doivent être déterminés, la compatibilité dans le système ABO entre donneur et receveur étant impérative, tandis que le système Rhésus n'intervient pas. La détermination des groupes tissulaires d'histocompatibilité (groupe HLA-A, B et DR) (Jungers et al., 1998: Boubchir, 2004).

➤ **Les examens complémentaires**

Les examens complémentaires sont résumés dans le tableau 05.



**Tableau 05 :** Examen complémentaire pré transplantation (Fries et al., 1992; Man et al., 1998).

Etat étudié	examens
Cardio-vasculaire	ECG, échographie cardiaque examen doppler des axes Artériels.
Phosphocalcique	Calcémie : phosphorémie, phosphatase alcaline. PTII : radiographies osseuses. (échographie parathyroïdienne).
Infectieux	Examen ORL et stomatologique. Sérologies VIH-1 et 2, HTI-V-1et2, EBV, VHB, VHC. Toxoplasmose, syphilis (recherche de parasitose).
Urologique	Cystographie sus-pubienne (homme). Cystographie rétrograde (femme). Examen cyto bactériologique de urine.
Digestif	Fibroscopie gastroduodénale. (recherche d'hélicobacter pylou).

## II.2. Le complexe HLA et le rejet de greffe

### II.2.1. Définition

Le rejet d'allogreffe désigne l'ensemble des mécanismes pathogéniques qui aboutissent au dysfonctionnement du transplant (élévation de la créatininémie; de la glycémie; apparition d'une cholestase ou d'une cytolysse, anomalies radiologique pulmonaire ou gazométrique, ou échographique pour évaluer une dysfonction du ventricule gauche) (Somogyi et al., 2002).

Le rejet de greffe repose sur le mécanisme immunologique (Ponvert et al., 1985). Il s'observe essentiellement dans le cas des greffes allo géniques, la réponse immunitaire aboutissant au rejet étant dirigée contre des déterminants antigéniques qui diffèrent entre le donneur et le receveur, notamment les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (Ponvert et al., 1991; Semana et al., 1997). Cette réaction accélérée de défense immunitaire est caractérisée par une destruction du rein histocompatibilité.

### II.2.2. Les différents types de rejet

Chez l'homme, à la fois les lymphocytes T et les anticorps participent aux mécanismes immunologiques du rejet. En expérimentation animale ont été identifiés 4 types de rejet hyper aigu (humoral), aigu accéléré, aigu (cellulaire), chronique (Weill et al., 1997) se trouvent en transplantation rénale humaine, mais seront modifiés par les protocoles d'immunosuppression (Fournier et al., 1992).

#### II.2.2.1. Le rejet hyperaigu ou suraigu

Le rejet hyperaigu ou suraigu est caractérisé par une thrombose des vaisseaux irriguant le rétablissement de la continuité vasculaire. Cette thrombose aboutit à un infarctus du transplantant avec des lésions ischémiques irréversibles pour l'organe (Semana et al., 1997).

Le rejet hyper aigu est dû à l'action directe d'Ac pré formés de spécificité de plus souvent anti-HLA de classe I. La prévention d'un rejet suraigu doit se faire systématiquement par la pratique d'une épreuve de compatibilité lymphocytaire appelée "cross match". Il n'existe pas actuellement de traitement capable de combattre de tels rejets, leur prévention repose sur la recherche du meilleur appariement entre le groupe immunologique du donneur et celui du receveur à l'aide d'examen réalisés juste avant l'intervention (Druet et al., 1992 ; Morin, 2002).

#### II.2.2.2. Le rejet aigu accéléré

Ce type de rejet survient généralement entre le deuxième et cinquième jour après la greffe. Ce délai est trop court pour être dû à une activation de lymphocytes naïfs entraînant une réponse immune primaire. Ils correspondraient à une réaction de clones anti-HLA préexistants non détectés par la technique du cross match (Somogyi et al., 2002; Ponvert et al., 1999). Le contrôle de ces rejets accélérés nécessite une immunosuppression massive, avec tous ces risques. On notera la rareté de ce type de rejet chez les sujets qui reçoivent comme traitement d'induction des anticorps.

#### II.2.2.3. Le rejet aigu

Le rejet aigu est un phénomène quasi constant, d'intensité variable dû à l'action des lymphocytes T cytotoxiques. Il survient en général le 7<sup>ème</sup> jour après la

transplantation (Morin, 2002). La fréquence de survenue de ce rejet a sensiblement diminué depuis l'utilisation des nouveaux immunosuppresseurs et des traitements dits d'induction. En transplantation rénale, le choix du receveur en fonction de critères immunologiques de compatibilité tissulaire permet des meilleurs résultats, l'incidence des rejets aigus était de 52% au cours des six premiers mois dans le début des années quatre-vingt-dix, 24 % en 1996 et entre 10 et 20% actuellement (Bletry et al., 2002). Il se traduit par des signes généraux (fièvre, malaise), des signes fonctionnels ou biologiques qui dépendent de l'organisme transplanté: hypertension artérielle, diminution de la natriurèse, l'élévation de la créatinémie. Le mécanisme essentiel est une infiltration du greffon par les cellules T du receveur avec réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire et œdème interstitiel visible à l'échotomographie la biopsie du transplant montre l'infiltration périvasculaire de cellules mononucléées (Reuilland., 1998).

#### **II.2.2.4. Le rejet chronique**

Il est d'autant plus précis que le rejet aigu. Le rejet chronique est défini par la persistance d'une réaction immunitaire chez le receveur plusieurs mois, voire plusieurs années après la greffe et s'accompagne d'une détérioration progressive des capacités fonctionnelles du greffon malgré la poursuite du traitement immunosuppresseur (Malassagne et al, 1997 ; Morin., 2002).

Le rejet chronique constitue aujourd'hui la principale cause d'échec en transplantation malgré les progrès considérables réalisés en matière d'immunosuppression de conservation d'organes et des techniques chirurgicales. L'incidence de ce rejet chronique explique que 100 ans après la greffe seulement 20% des greffes rénales demeurent fonctionnelles (Semana et al., 1997). Classiquement, le rejet chronique se caractérise par les lésions histologiques associant une fibrose périvasculaire et interstitielle et des lésions vasculaires (Reuilland., 1998).

#### **II.2.3. Les mécanismes immunologiques de rejet de greffe**

Les mécanismes immunologiques du rejet de greffe ont tout d'abord été étudiés sur les greffes de peau, dont le comportement est simple à observer tant macroscopiquement qu'histologiquement. L'étude de rejet d'organe (rein notamment) a fourni des résultats comparables à ceux fournis par l'étude des greffes de peau (Ponvert et

al., 1991). Ces mécanismes du rejet font intervenir différents effecteurs qui vont agir chacun de façon autonome ou en association en fonction du type du rejet observé. Parmi ces effecteurs, les lymphocytes T (CD4 et CD8) et les anticorps qui sont capables de participer à une réaction de rejet (Weill et al., 1997).

### **II.2.3.1. La présentation d'Ag ou l'allo reconnaissance et activation des lymphocytes**

Les lymphocytes T jouent un rôle primordial dans le phénomène d'allo reconnaissance et dans les réactions de rejet. Les lymphocytes B, synthétisent les anticorps après leur différenciation en plasmocytes et les autres cellules de l'immunité interviennent également au cours des phénomènes de rejet.

L'activation des lymphocytes T se produit lorsque le peptide présenté par la molécule de CMH ou bien la molécule de CMH elle-même est reconnu comme étrangers par le TCR. Le TCR est couplé à un complexe de transduction de signal, le complexe CD3 et des signaux de costimulation sont cependant nécessaires (Druet et al., 1992).

#### **II.2.3.1.1. Les différents types d'allo reconnaissance**

##### **II.2.3.1.1.1. Allo reconnaissance directe**

Les lymphocytes T allo réactifs du receveur sont capables de reconnaître les molécules du donneur associées à des peptides antigéniques. En effet les molécules du CMH diffèrent essentiellement au niveau des résidus qui constituent le sillon dans lequel se trouve le peptide présenté, mais beaucoup moins au niveau des résidus qui entrent en contact avec le TCR (Roitt et Delves, 2001).

Les TCR des lymphocytes CD4 et CD8 du receveur interagissent par réaction croisée avec des complexes peptides-CMH du greffon et fait intervenir des cellules présentatrice d'Ag du donneur (figure 12). La fréquence des lymphocytes T alloréactifs stimulés par la reconnaissance directe est de l'ordre de 1 à 5% ainsi que le répertoire des lymphocytes T alloréactifs recoupe largement celui de lymphocytes T reconnaissent un peptide du "non soi" associé à une molécule du CMH du "soi" (Pierre Reuilland, 1998). Cette forme de reconnaissance est propre à la réaction allocentriste et n'est pas retrouvé ailleurs dans le fonctionnement du système immunitaire (Moulin et Peraldi, 2005)

### II.2.3.1.1.2. L'allo reconnaissance indirecte

Fait intervenir les cellules présentatrices d'Ag du receveur, les peptides associés aux molécules de classe II de CMH provient des protéines solubles et des protéines cellulaires du greffon. Les peptides associés aux molécules de classe I de CMH proviennent en général des protéines synthétisées par des cellules de greffon (Pierre Reuilland., 1998).

L'alloreconnaissance directe joue un rôle majeur lors du rejet aigu d'allogreffe, tandis que la voie d'activation indirecte est une composante essentielle du rejet chronique, qu'est en partie au moins entre tenu par un conflit allogène évoluant à bas bruit (figure 13)(Moutin et Peraldi, 2005).

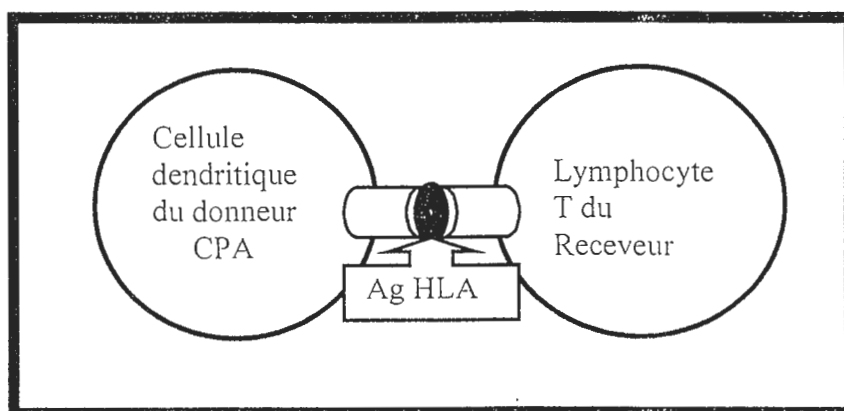


Figure 12: Mécanisme de reconnaissance directe (Moulin et. Peraldi, 2005).

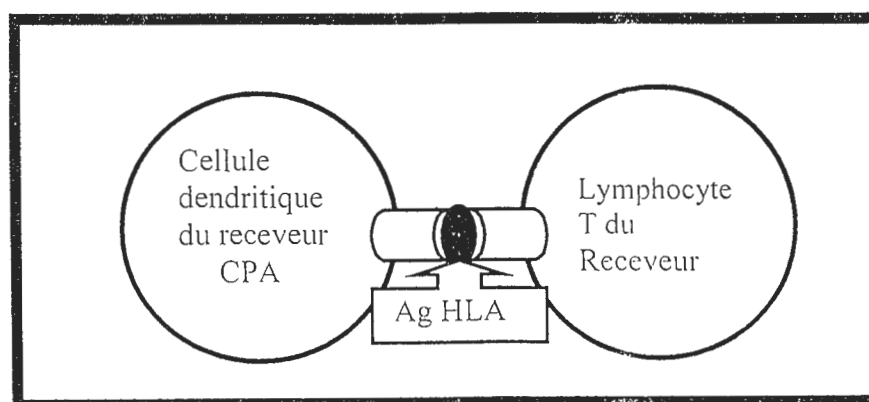


Figure 13: Mécanisme de reconnaissance indirecte (moulin et Peraldi, 2002).

### II.2.3.1.2. Rôle de IL-2 dans l'activation des lymphocytes

L'activation des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> est suivie de la prolifération clonale et de la différenciation des lymphocytes B et T en élément fonctionnellement actifs, grâce à la sécrétion d'interleukine, dont l'IL2. En effet, le rôle majeur des molécules de costimulation est d'induire la synthèse d'IL-2, donc l'IL-2:

- Est le promoteur de l'expression de son propre récepteur sur les lymphocytes TCD4<sup>+</sup>.
- En se fixant sur son récepteur, provoque la prolifération clonale des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> eux-mêmes. La prolifération et la différenciation des lymphocytes CD8<sup>+</sup> cytotoxiques.
- Déclenche la sécrétion en cascade des autres interleukines.
- Elle stimule par exemple, la production par certains lymphocytes T de BCGF et BCDF, ce qui induit la maturation des lymphocytes B activés et la sécrétion d'Ac. De même, elle stimule la production d'INF $\gamma$ , qui lui-même active les macrophages et augmente l'expression des antigènes HLA à la surface du greffon. Ce qui rend ce dernier plus vulnérable aux mécanisme effecteurs (Dausset et Merikape., 1989; Brostoff et al., 1993; Moulin et Perald, 2005).

### II.2.3.2. La prolifération et la différenciation lymphocytaire

Quelle que soit la voie d'action (directe ou indirecte), les lymphocytes TCD4<sup>+</sup> activés sont à l'origine de la prolifération et la différenciation d'autres cellules engagées dans la réaction de rejet (Roitt et al., 1997). Ainsi, en répondant aux antigènes par leur prolifération et par la synthèse de cytokines dont l'IL-2, les lymphocytes TCD4<sup>+</sup> aident les lymphocytes TCD8<sup>+</sup> et les lymphocytes B activés par la reconnaissance de l'allo antigène à proliférer et à se différencier. Ces mélanges était autre fois appelé: facteur d'activation des macrophages ou MAF. Les lymphocytes CD4<sup>+</sup> activés sont répartis en deux sous populations (Th1 et Th2) en fonction des cytokines qu'ils synthétisent (Chtenoud, 1996; Lecilerc, 1996; Revillard, 1995). Les lymphocytes TCD8<sup>+</sup> peuvent également sécréter des cytokines (IL-2 et IFN $\gamma$ ) (Revillard, 1995; Tizard, 2000), même si ces cellules sont essentiellement des lymphocytes T cytotoxique (CTL) et des lymphocytes T suppresseurs.

### II.2.3.3.Mécanisme de destruction de greffon

Des mécanismes immunologiques à médiation cellulaire ou humorale peuvent en principe aboutir à la destruction du greffon. Il est important de souligner seuls certains des mécanismes effecteurs immunitaires sont Spécifiques, c'est-à-dire qu'ils nécessitent l'expression de l'allo antigène stimulant sur les cellules cibles (figure 14).

#### II.2.3.3.1. L'immunité à médiation cellulaire

Les lymphocytes TCD8+ allo réactifs vont se différencier en lymphocytes T cytotoxiques spécifiques des antigènes de classe I du CMH des cellules stimulantes. Une incompatibilité en antigènes de classe I suffit à induire à elle seule des CTL allogéniques. Il s'en suit l'adhérence de ces CTL aux cellules du transplant et la synthèse de perforine et d'enzymes aboutissant à la destruction des cellules du greffon (Revillard, 1995; Roitt et al., 1997). Les lymphocytes TCD4+ de phénotype Th1 sont capables de présenter une activité destructrice envers les cellules du transplant exprimant des molécules de classe II du CMH, en libérant des cytokines cytotoxiques comme le TNF $\beta$  par exemple (Roitt et Delves, 2002; Tizard, 2000). Par ailleurs, l'expansion clonale des lymphocytes T allo réactifs est à l'origine d'une mémoire immunologique. Cette mémoire a pour conséquence l'obtention d'un rejet accéléré lorsque les lymphocytes T sont réactivés par de nouvelles cellules allogène ayant des stimulantes (Revillard, 1995; Roitt et al., 1997). Les cellules de l'hypersensibilité retardée interviennent dans les phénomènes de rejet. Les lymphocytes TCD4+ exercent rapidement une action vasoactive sérotonine dépendante via la libération de cytokines. La sérotonine, libérée par les mastocytes, altère l'intégration de cytokines par les lymphocytes activés provoque une infiltration du greffon par des cellules mononuclées ainsi des cellules tueuses non spécifiques pourraient participer à la destruction des cellules du transplant. Il s'agit des cellules NK, des cellules LAK (Lymphokine Activated Killer) qui seraient en grande partie des cellules NK activées par l'IL-2 (Chatenoud, 1993), des monocytes, des polynucléaires neutrophiles et des polynucléaires éosinophiles (Revillart, 1995). Cette réaction de rejet est amplifiée par les cytokines synthétisées tant par les cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages activés) (Chatenoud, 1999).

### II.2.3.3.2. L'immunité à médiation humorale

De nombreux anticorps sont produits chez le receveur d'allogreffe. Les alloanticorps cytotoxiques de type IgG activent la voie classique du complément et entraînent ainsi la lyse des cellules cibles. En règle générale, ces anticorps cytotoxiques apparaissent tardivement après le rejet de greffe, dans un délai de 15 jours à 3 semaines (Chatenoud, 1999). D'autres alloanticorps agissent par l'intermédiaire de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps ou ADCC (Antibody- dépendant cell Cytotoxicity) en faisant intervenir les cellules NK, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Si les anticorps ne jouent qu'un rôle secondaire au cours du rejet aigu, ils sont en revanche importants pour expliquer les lésions observées lors du rejet suraigu.

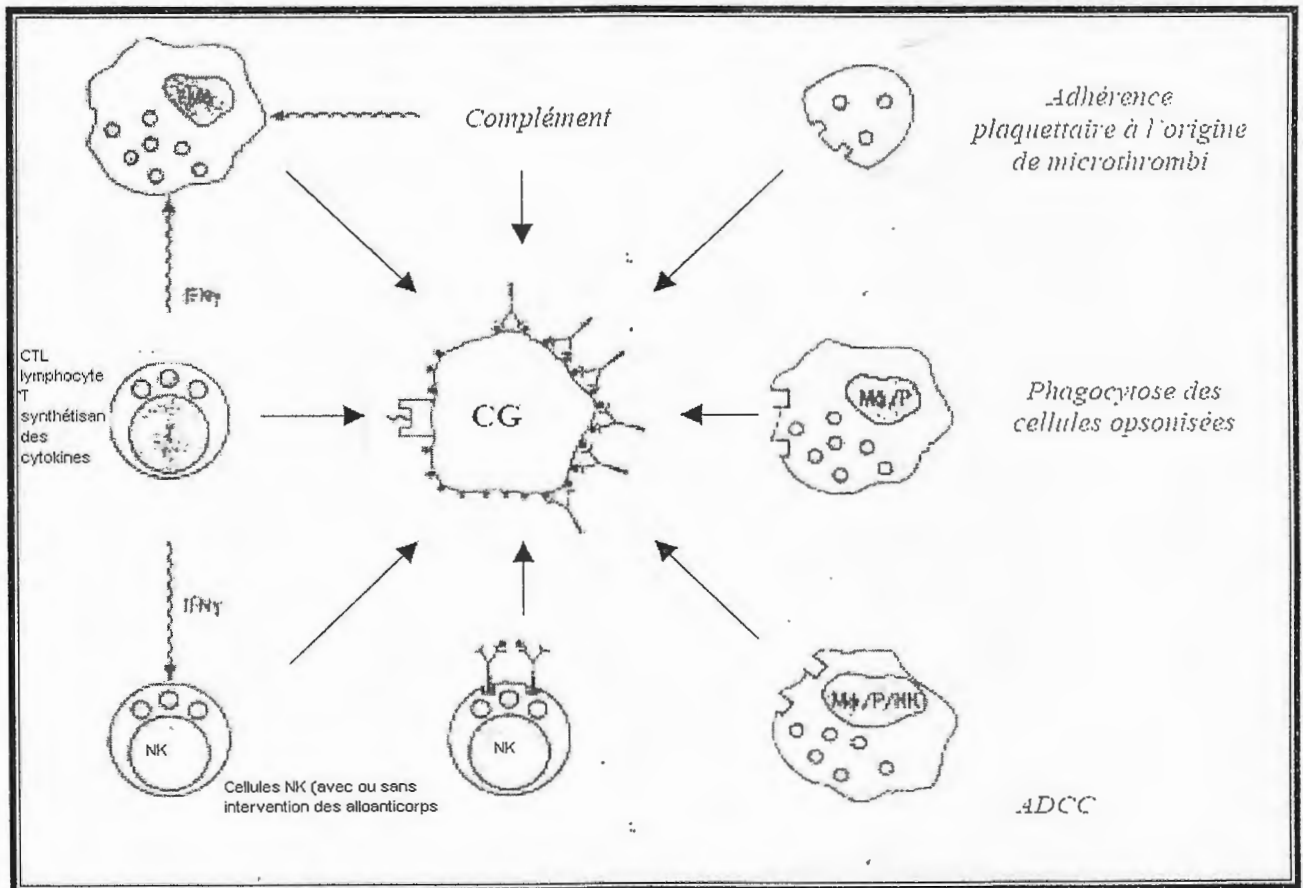


Figure 14 : L'ensemble de mécanisme responsable du rejet d'allogreffe (Roitt et Delves, 2001).



## Chapitre III

Préparation immunologique à la transplantation rénale

Plusieurs examens immunologiques sont nécessaires, en urgence, pour la décision de Transplantation, d'autre peuvent être utiles pour le suivi postopératoire et à plus long terme. La préparation des malades à la greffe nécessite le diagnostic précis du malade initial pour connaître le risque de récurrence sur le transplant par la reconstitution précise de l'histoire transfusionnelle, du nombre de grossesses et la recherche d'Ac Anti-HLA (Revillard, 1998). Dans la sélection immunologique des donneurs et celui des receveurs en transplantation rénale, plusieurs Ag sont à considérer: les Ag ABO et les Ag HLA (Seignalet et al., 1982).

### **III.1. Le groupe sanguin ABO**

Gleason et Murray, en 1964, prouvent que la compatibilité pour les groupes sanguins ABO est un élément fondamental pour la réussite des greffes (Seignalet et al., 1982), donc c'est le premier système qui doit être respecté en suivant les lois de transfusion sanguine, leur transgression entraîne un échec immédiat. Les antigènes A et B des globules rouges sont également présents sur l'endothélium des vaisseaux du rein et en cas d'incompatibilité. Les anticorps naturels vont entraîner une agglutination des érythrocytes ainsi qu'un rejet hyperaigu ou accéléré avec une intense vasculaire (Fournier et al., 1992). ainsi, théoriquement, un greffon :

- ❖ O convient à un receveur de groupe O, A, B, AB.
- ❖ A convient à un receveur de groupe A, AB.
- ❖ AB convient à un receveur de groupe AB (Braunwald et al., 1992 ; Dausset et al., 1989).

L'antigène RH n'intervient pas, car il n'est pas présent sur les cellules endothéliales du greffon: l'action néfaste d'une incompatibilité n'est pas retrouvée chez les sujets transfusés (Pruet et al., 1992).

Plusieurs examens immunologiques sont nécessaires, en urgence, pour la décision de Transplantation, d'autre peuvent être utiles pour le suivi postopératoire et à plus long terme. La préparation des malades à la greffe nécessite le diagnostic précis du malade initial pour connaître le risque de récurrence sur le transplant par la reconstitution précise de l'histoire transfusionnelle, du nombre de grossesses et la recherche d'Ac Anti-HLA (Revillard, 1998). Dans la sélection immunologique des donneurs et celui des receveurs en transplantation rénale, plusieurs Ag sont à considérer: les Ag ABO et les Ag HLA (Seignalet et al., 1982).

### **III.1. Le groupe sanguin ABO**

Gleason et Murray, en 1964, prouvent que la compatibilité pour les groupes sanguins ABO est un élément fondamental pour la réussite des greffes (Seignalet et al., 1982), donc c'est le premier système qui doit être respecté en suivant les lois de transfusion sanguine, leur transgression entraîne un échec immédiat. Les antigènes A et B des globules rouges sont également présents sur l'endothélium des vaisseaux du rein et en cas d'incompatibilité. Les anticorps naturels vont entraîner une agglutination des érythrocytes ainsi qu'un rejet hyperaigu ou accéléré avec une intense vasculaire (Fournier et al., 1992). ainsi, théoriquement, un greffon :

- ❖ O convient à un receveur de groupe O, A, B, AB.
- ❖ A convient à un receveur de groupe A, AB.
- ❖ AB convient à un receveur de groupe AB (Braunwald et al., 1992 ; Dausset et al., 1989).

L'antigène RH n'intervient pas, car il n'est pas présent sur les cellules endothéliales du greffon: l'action néfaste d'une incompatibilité n'est pas retrouvée chez les sujets transfusés (Pruet et al., 1992).

III.2. Les groupes tissulaires

III.2.1. La compatibilité HLA

L'étude de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur fait intervenir plusieurs étapes: avant la greffe, pendant la greffe et après la greffe. Tout patient en attente de transplantation doit être inscrit et son typage HLA doit être réalisé au moins deux fois sur le prélèvement biologiques différents. La connaissance du typage HLA permettra en cas de disponibilité d'un greffon de sélectionner les receveurs qui présentent de phénotypes HLA le plus proche de celui de donneur (Weill et al., 1997).

Cette compatibilité des antigènes HLA à été prise pendant longtemps comme un critère idéal de sélection des donneurs pour les allogreffes rénales (Wilson et al., 1992).

De nombreuses études multicentriques objectivent une amélioration de 10% de survie des greffes à un an, lorsque la compatibilité pour les antigènes HLA-A, B et DR est respectée, les résultats sont comparable à ceux des germains HLA identique. D'Aure analyse montre que la compatibilité HLA-DR possède l'influence la plus puissante , suivi par HLA-B et à un moindre degré HLA-A (figure15) (Dausset et Merika, 1989; Wilson et al., 1992).

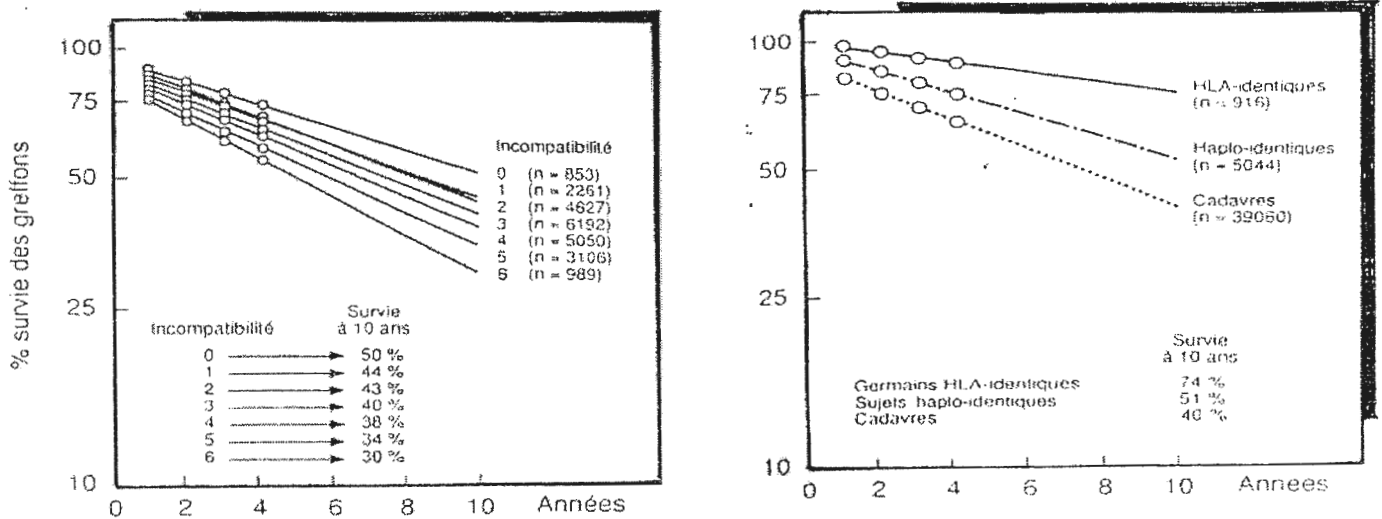


Figure 15 : a/ l'influence du nombre d'incompatibilité human leucocyte antigène (HLA) sur la survie d'allogreffes rénale. b/ l'influence de compatibilité human leucocytes antigènes (HLA) sur la survie d'allogreffe rénale(Candon, 2007).

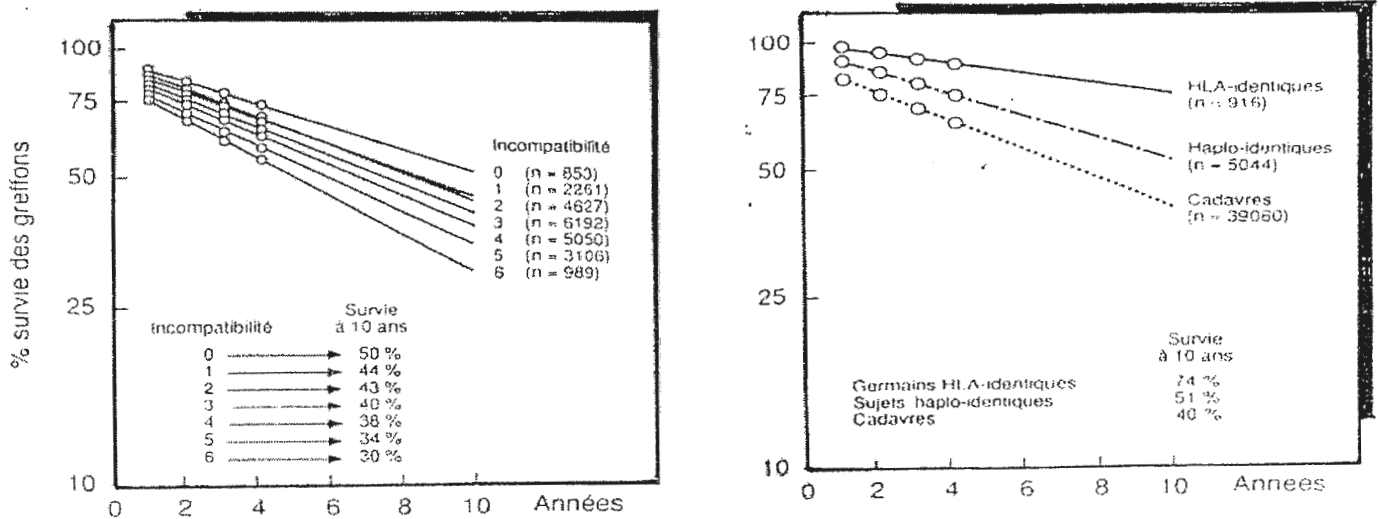
III.2. Les groupes tissulaires

III.2.1. La compatibilité HLA

L'étude de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur fait intervenir plusieurs étapes: avant la greffe, pendant la greffe et après la greffe. Tout patient en attente de transplantation doit être inscrit et son typage HLA doit être réalisé au moins deux fois sur le prélèvement biologiques différents. La connaissance du typage HLA permettra en cas de disponibilité d'un greffon de sélectionner les receveurs qui présentent de phénotypes HLA le plus proche de celui de donneur (Weill et al., 1997).

Cette compatibilité des antigènes HLA à été prise pendant longtemps comme un critère idéal de sélection des donneurs pour les allogreffes rénales (Wilson et al., 1992).

De nombreuses études multicentriques objectivent une amélioration de 10% de survie des greffes à un an, lorsque la compatibilité pour les antigènes HLA-A, B et DR est respectée, les résultats sont comparable à ceux des germains HLA identique. D'Aure analyse montre que la compatibilité HLA-DR possède l'influence la plus puissante , suivi par HLA-B et à un moindre degré HLA-A (figure15) (Dausset et Merika, 1989; Wilson et al., 1992).



**Figure 15 :** a/ l'influence du nombre d'incompatibilité human leucocyte antigène (HLA) sur la survie d'allogreffes rénale. b/ l'influence de compatibilité human leucocytes antigènes (HLA) sur la survie d'allogreffe rénale(Candon, 2007).

**III.2.2. Aspects techniques de la détermination de la compatibilité**

En raison du rôle essentielle joué par le système HLA dans le rejet de greffe, d'énorme effort ont tendu vers une définition correcte des antigènes HLA par typage des tissus des donneurs et des receveurs : cette démarche se rapproche assez du typage des groupes sanguines permettant d'effectuer les transfusion sanguines (Roitt, 1990).

Deux approches sont possible si les techniques de typage sérologique restent les techniques de base utilisé en routine dans les laboratoires, et les méthodes de la biologie moléculaire (Malassagne et al., 1997 ; Meyer et al., 2002).

**III.2.2.1. Le typage HLA sérologique**

Les méthodes sérologiques de typage sont basées sur les réactions de microlymphocytotoxicité (technique introduite par Paul Terasaki en 1984). Le principe du test consiste à mettre en présence les lymphocytes portant à leur surface. Les Ag du système HLA avec une batterie d'Ac HLA spécifique et du complément. Il s'agit d'un test de lyse, lorsqu'un A se liee à un épitope sur la membrane d'un lymphocyte. La fixation du complément active la formation du complex lytique et il en résulte une perforation de la membrane. La réaction Ag/Ac est visualisée par la coloration des cellules lysées soit par une coloration vital soit par un fluorochrome. La coloration observée en microscope résulte à la pénétration du colorant par la parformation de la membrane. Les Ac utilisés sont soit des Ac d'alloimmunisation foeto-maternelle, soit de plus en plus souvent d'Ac mono clonaux (Semana et al., 1997).

**III.2.2.2. Le typage HLA par la Biologie moléculaire**

Un polymorphisme de la taille des fragments de restriction (restriction fragment length polymorphisme ou RFLP) à été défini en utilisant la technique dit southern, dans cette technique, l'ADN est digéré par une enzyme appelé : TAP I qui reconnait une séquence spécifique de nucléotide. Les fragments, ordonnés suivant leur taille, sont hybridés avec une sonde spécifique de classe I, suivant la structure des gènes de chaque individu, l'enzyme de restriction à coupé des fragments plus ou moins grands. La corrélation entre ces bandes polymorphiques caractérisées par leur taille (RFLP).quelque nouveaux polymorphisme ont

**III.2.2. Aspects techniques de la détermination de la compatibilité**

En raison du rôle essentielle joué par le système HLA dans le rejet de greffe, d'énorme effort ont tendu vers une définition correcte des antigènes HLA par typage des tissus des donneurs et des receveurs : cette démarche se rapproche assez du typage des groupes sanguines permettant d'effectuer les transfusion sanguines (Roitt, 1990).

Deux approches sont possible si les techniques de typage sérologique restent les techniques de base utilisé en routine dans les laboratoires, et les méthodes de la biologie moléculaire (Malassagne et al., 1997 ; Meyer et al., 2002).

**III.2.2.1. Le typage HLA sérologique :**

Les méthodes sérologiques de typage sont basées sur les réactions de microlymphocytotoxicité (technique introduite par Paul Terasaki en 1984). Le principe du test consiste à mettre en présence les lymphocytes portant à leur surface. Les Ag du système HLA avec une batterie d'Ac HLA spécifique et du complément. Il s'agit d'un test de lyse, lorsqu'un A se liee à un épitope sur la membrane d'un lymphocyte. La fixation du complément active la formation du complex lytique et il en résulte une perforation de la membrane. La réaction Ag/Ac est visualisée par la coloration des cellules lysées soit par une coloration vital soit par un fluorochrome. La coloration observée en microscope résulte à la pénétration du colorant par la perforation de la membrane. Les Ac utilisés sont soit des Ac d'alloimmunisation foeto-maternelle, soit de plus en plus souvent d'Ac mono clonaux (Semana et al., 1997).

**III.2.2.2. Le typage HLA par la Biologie moléculaire**

Un polymorphisme de la taille des fragments de restriction (restriction fragment length polymorphisme ou RFLP) à été défini en utilisant la technique dit southern, dans cette technique, l'ADN est digéré par une enzyme appelé : TAP I qui reconnait une séquence spécifique de nucléotide. Les fragments, ordonnés suivant leur taille, sont hybridés avec une sonde spécifique de classe I, suivant la structure des gènes de chaque individu, l'enzyme de restriction à coupé des fragments plus ou moins grands. La corrélation entre ces bandes polymorphiques caractérisées par leur taille (RFLP).quelque nouveaux polymorphisme ont

été décrits par cette méthode, la technique est très utile notamment dans le diagnostic prénatale de maladies liées au HLA, ou lorsque HLA n'est pas exprimé (Degos, 1988; Weill et al., 1997; Piette et al., 2000).

### **III.2.2.3. L'intérêt de typage tissulaire**

Dans le but d'optimiser les résultats de la transplantation rénale, les Ag codées par les locus HLA-A, HLA-B, HLA-DR, sont systématiquement déterminés avant toute transplantation. La principale caractéristique du HLA du receveur et du donneur du greffon permettent ainsi de déterminer le meilleur couple donneur –releveur en établissant le nombre de compatibilité HLA (Barral et al., 1990). On pourrait aussi accroître les chances de compatibilité en utilisant des organes stockés à long terme dans «des banques d'organes» cependant, de telles techniques ne sont pas encore suffisamment au point pour être utilisées, sauf pour la moelle osseuse qui reste viable après décongélation, lorsque l'organe est double comme le rein par exemple, on peut utiliser des donneurs vivants, les frères et les sœurs d'une même famille sont en générale alors la sources permettant d'avoir la meilleur compatibilité ( Roitt, 1990).

### **III.3. Le protocole transfusionnel**

A l'époque où il semblait que la sensibilisation induite par les transfusions contre un panel de lymphocytes puis au hasard permettait de prévoir un taux élevé d'échecs de la greffe, beaucoup d'unités de transplantation ont choisi d'éviter autant que possible de transfuser les dialysés (Petersdorf et al., 1992).

En 1973, Opelz, frappé par la stagnation des résultats des transplantations rénales malgré l'amélioration des techniques chirurgicales et de l'immunosuppression (Fournier et al., 1992). Les résultats d'expérience globale chez les patients non transfusés ont été catastrophiques, ces patients présentent le plus haut risque d'échec de la greffe. Depuis les années 1980, cependant, l'effet de la transfusion a progressivement disparu et le préjudice des patients non transfusés est devenu faible voire nul (Martin, 1992).

Le nombre de transfusions intervient, les résultats des greffes s'améliorent lorsque l'on passe de 1 à 10 transfusions, mais un effet additif n'apparaît pas au-delà. Ainsi,



été décrits par cette méthode, la technique est très utile notamment dans le diagnostic prénatale de maladies liées au HLA, ou lorsque HLA n'est pas exprimé (Degos, 1988; Weill et al., 1997; Piette et al., 2000).

### **III.2.2.3. L'intérêt de typage tissulaire**

Dans le but d'optimiser les résultats de la transplantation rénale, les Ag codées par les locus HLA-A, HLA-B, HLA-DR, sont systématiquement déterminés avant toute transplantation. La principale caractéristique du HLA du receveur et du donneur du greffon permettent ainsi de déterminer le meilleur couple donneur –releveur en établissant le nombre de compatibilité HLA (Barral et al., 1990). On pourrait aussi accroître les chances de compatibilité en utilisant des organes stockés à long terme dans «des banques d'organes» cependant, de telles techniques ne sont pas encore suffisamment au point pour être utilisées, sauf pour la moelle osseuse qui reste viable après décongélation, lorsque l'organe est double comme le rein par exemple, on peut utiliser des donneurs vivants, les frères et les sœurs d'une même famille sont en générale alors la sources permettant d'avoir la meilleur compatibilité (Roitt, 1990).

### **III.3. Le protocole transfusionnel**

A l'époque où il semblait que la sensibilisation induite par les transfusions contre un panel de lymphocytes puis au hasard permettait de prévoir un taux élevé d'échecs de la greffe, beaucoup d'unités de transplantation ont choisi d'éviter autant que possible de transfuser les dialysés (Petersdorf et al., 1992).

En 1973, Opelz, frappé par la stagnation des résultats des transplantations rénales malgré l'amélioration des techniques chirurgicales et de l'immunosuppression (Fournier et al., 1992). Les résultats d'expérience globale chez les patients non transfusés ont été catastrophiques, ces patients présentent le plus haut risque d'échec de la greffe. Depuis les années 1980, cependant, l'effet de la transfusion a progressivement disparu et le préjudice des patients non transfusés est devenu faible voire nul (Martin, 1992).

Le nombre de transfusions intervient, les résultats des greffes s'améliorent lorsque l'on passe de 1 à 10 transfusions, mais un effet additif n'apparaît pas au-delà. Ainsi,

l'intervalle entre chaque transfusion et la transplantation a été discuté après que de meilleur résultat aient été signalée avec un intervalle de 3 à 6 mois, justifiant la pratique d'une transfusion de rappel tous les 6 mois. Chez les sujet n'ayant pas développé d'Ac, ce paramètre ne semble plus devoir être retenu actuellement (Fries et al., 1992). Le bénéfice des transfusions prétransplantation doit être évalué en fonction de leur inconvinient, le risque de contamination virale doit naturellement être présent à l'esprit même s'il est évalué comme très faible (Druet et al., 1992; Martin et al., 1992).

### **III.4.La recherche d'allo immunisation**

Pour éviter la survenu d'un rejet suraigu, avant toute transplantation, le suivi impératif d'un pré immunisation permet de vérifier l'absence d'Ac anti-HLA préformés dans le sérum du receveur. Ces Ac appelé également «cytotoxique» ou «lymphocytotoxique», Peuvent se développer dans les cas suivants :

#### **III.4.1.Lors d'une grossesse**

Environ 30% des femmes enceintes multipares développent des Ac anti-HLA contre les antigènes HLA de classe I ou de classe II d'origine paternelle portés par le fœtus.

Ces Ac ne jouent pas le rôle néfaste connu vis-à-vis du fœtus, ces Ac disparaissent rapidement dans les semaines qui suivent la grossesse dans la majorité des cas. Ils peuvent, en revanche réapparaître lors d'une grossesse ultérieure ou d'une transfusion sanguin y compris de produits cellulaires déleucocytés, plus rarement il persiste à un titre significatif pendant des années (Muller, 2000).

#### **III.4.2. Lors d'une transfusion**

L'allo immunisation anti-HLA transfusionnelle est bien connu, le système HLA étant considéré comme le système d'allo-antigène le plus immunogène. L'immunogénicité des cellules sanguine est variable selon les lignées, dans les produits sanguines, l'immunogénicité a été attribuée à la présence des leucocytes et des plaquettes.

En, pratique il semble que seules les cellules sanguines nucléés soient susceptibles de declanchet une réponse immunitaire anti-HLA primaire (Muller., 2000).

Les individus qui ont des Ac anti-HLA sont appelés répondeurs ou immunisés, ceux qui n'en possèdent pas sont appelés non répondeurs (Lemur et al., 1998).

### **III.4.3. Après l'échec d'une greffe antérieure**

Les Ag HLA portés par le greffon sont susceptibles de provoquer une immunisation chez le receveur lorsqu'il y a une incompatibilité dans le système HLA de classe I ou de classe II, ces Ac ne sont en règle détectés qu'après retrait du transplant (Muller, 2000).

### **III.5. Cross match pré-transplantation**

Le cross match est un test de microlymphocytotoxicité réalisé en présence du sérum du receveur, et des lymphocytes du donneur, c'est-à-dire contre les antigènes tissulaires du donneur; mais pour que le test soit valide, il faut que 95% des lymphocytes récupérés soient vivants. Donc, le cross match est fait avec un sérum récent du receveur, mais aussi avec tous les sérums anciens positifs (Sasaki et al., 1993; Lemur et al., 1998).

#### **III.5.1. Le principe**

Les anticorps lymphocytotoxiques du receveur sont recherchés avant toute transplantation de rein par l'épreuve du cross match de lymphocytotoxicité (Chatenoud, 1993). Le cross match est systématique et devra préciser les paramètres suivantes:

- ❖ La spécificité des anticorps: auto anticorps, anticorps anti-HLA de classe I (anti-T) ou de classe II (anti B).
- ❖ La classe d'immunoglobuline IgG ou IgM déterminée par le dithiothéitol qui dépolymérise les IgG.
- ❖ La date à laquelle ces anticorps sont détectés (sérum « historique », récent ou du jour qui précède la greffe) (Fournier et al., 1992).

#### **III.5.2. Les Résultats de test**

Si le sérum du receveur contient des Ac dirigés contre les Ag HLA du donneur, ces anticorps vont détruire les lymphocytes. Dans ce cas, on dit que le cross match est positif et la transplantation ne doit pas être faite car elle serait un échec quasi immédiat (Tableau 6). Le temps nécessaire pour faire le cross match est de 4 heures (Lemur et al., 1998).

**Tableau 06** : Score de lymphocytotoxicité (Sasaki et al., 1993) .

Résultats du test	Score	Ratio de cellule morte
Négatif	1	<10%
±Négatif	2	11-12%
±Positif	4	21-40%
positif	6	41-80%
Fortement positif	8	>80%

### III.6. Thérapie immunosuppressive post greffe

Quand il existe des différences d'histocompatibilité entre donneur et receveur, il est nécessaire de modifier ou de supprimer la réponse immunitaire, afin de rendre le receveur apte à accepter la greffe. En générale, le traitement immuno supprimeur supprime toutes les réponses immunitaires. Y compris celles à l'égard des bactéries, des champignons et même du tumeurs malignes, dans les années 50, quand la transplantation rénale à de bute en clinique on utilisant l'irradiation total sublétales, l'immunosuppression pharmacologique est actuellement moins dangereuses (Root et al., 1992).

Les principaux médicaments immunosuppression utilisé en transplantation rénale sont résumés dans le tableau 07.

**Tableau 7** : principaux médicaments immunosupprimeurs utilisé en transplantation rénale (Wilson et al., 1992; Bach, 1999; Somagyi et al., 2002; Saemann et al., 2002).

Médicaments	Mode d'action	Récepteurs	Population cellulaire ciblée
<b>Immunosuppresseur chimique</b>			
- corticostéroïde 1. a forte doses 2. a faible doses	-lyse cellulaire.  -Inhibition la capacité fonctionnelle.	- récepteur cytosolique associée à une molécule HSP90 (Heat shock protein)	-Divers type cellulaire parmi lesquelles les cellules immunitaires et cellules inflammatoires.
-Azathioprine.	-Effet antiprolifératif inhibiteur synthèse purines.	-Analogue de la purine.	-Divers type cellulaire parmi lesquelles les cellules immunitaires et cellules inflammatoires.
-Acide myco-phényloxyque.	-Inhibe l'activité de l'inosine mono phosphate déshydrogénase (inhibe la synthèse de novo purine).		-Divers type cellulaire parmi lesquelles les cellules immunitaires et cellules inflammatoires.
-Cyclosporine.	-Inhibition de la capacité fonctionnelle (production de cytokine IL2).	-Intra cellulaire cyclophiline (protéine de la famille d'immunophilines).	-Effet sélectif sur les lymphocytes T auxiliaires.
-Le tacrolimus ou FK506.	-Inhibition de la transcription de cytokines	-Intra cellulaire immunophilines (FKBP: FK binding protéin).	-Effet sélectif sur les lymphocytes T.
-Rapamycine.	-Inhibition de la capacité fonctionnelle (bloque la transduction des signaux intra cellulaire).	-Intra cellulaire immunophilines (FKPB-12).	-Effet sur les lym T et lym B. cellule musculaire lisses. des fibroblastes et des cellules endothéliales.

-Cyclophosphamide.	-Effet alkylant: inhibition de la réplication de l'ADN.	-Bloque le cycle cellulaire ou phase G2.	
<b>Immunosuppresseur biologique</b>			
-Immunoglobulines poly clonale ou anti thymocytes (produits chez le lapin ou le cheval).	-Lyse cellulaire partielle et inhibition capacité fonctionnelle.	-Différents récepteurs de membrane des cellules lymphocytaires (CD2, CD3, LFA-1...).	-Effet sélectif sur les lymphocytes T.
-OKT3: AC mono clonale (anti CD3).	-Lyse cellulaire partielle et inhibition capacité fonctionnelle (modulation antigénique).	-Chaîne $\alpha$ du complex CD3 humun	-Effet sélectif sur les lymphocytes TCD3+.
-AC mono clonaux humanisés anti-CD25.	-Lyse cellulaire partielle et inhibition capacité fonctionnelle	-Chaîne $\alpha$ du récepteur d'IL2 humain.	-Effet sélectif sur les lymphocytes T activés exprimant le récepteur d'IL2.

# Conclusion

## **Conclusion:**

De tous les traitements de l'insuffisance rénale chronique, la transplantation rénale demeure la thérapie la plus efficace qui confère au patient une vie quasi-normale, cela nécessite une bonne compatibilité HLA entre donneur et receveur.

Plusieurs types d'observations permettent de mettre en évidence le rôle de la compatibilité HLA dans le devenir de greffe rénale, cette compatibilité entre le donneur et le receveur exerce une influence sur le taux de survie du transplant, même à long terme. Chez les frères ou sœurs HLA identique, c'est-à-dire ayant hérité de leurs parents les deux mêmes haplotypes, le taux de survie de greffon est de 74% à 10 ans. Ce taux est ramené à 51% pour les individus semi identique (Chatenoud, 1993 ; Chatenoud, 1999) . Alors que, chez les receveurs de reins prélevés sur des cadavres, la compatibilité HLA influence également le taux de survie du transplant. Selon le nombre d'identités HLA partagées entre le couple (donneur et le receveur), le taux de survie d'intransplant provenant d'un cadavre et partageant 6 compatibilité ( A, B, DR) est de 50% à 10 ans contre 30% pour celles totalement incompatible( Chatenoud,1993 ; Chatenoud, 1999).

Il est donc confirmé que la compatibilité HLA améliore les résultats des greffes de reins, en particulier à long terme même sous le traitement d'immunosuppresseur.



# Références bibliographiques

## *Références bibliographiques*

- Al Youssef A. (2006) Anticorps anti BP180 et le système HLA dans les pemphigides des auto-immunes, mémoire pour obtenir le grade de doctorat. Université de Limoges.
- Bjorkman PJ, Strominger JL. et Wiley DC. (1985) Crystalization and X-ray diffraction studies on the histocompatibility antigène HLA-A2 and HLA-A28 from human cell membrane. *J Mol Biol.* 5; **186** (1): 205-10.
- Bidzell J, LmBidzell EA, Savage D-Middleton P, Blétry v, Kahn JE et Somagyi A.(2002) Immunopathologie réaction inflammatoire. Ed, Masson, Paris, P289-299.
- Boubchir M. (2004) Monographie de l'insuffisance rénale chronique. Ed, Chibani Messons, Alger, P238-247.
- Bourrillon A, Cabanis EA, Chapuis Y, Christoforov B, Frydman R, Gentipini Y et Uino P. (2006) Larousse médicale N<sup>elle</sup> édition. Ed, Larousse, Paris, P445-521.
- Breton GJ, Reyes F, Rochant H, Rosa Jet Vernant JP. (1992) L'hématologie de Bernard Dreyfus 2<sup>ème</sup> édition. Ed, Médecine Science Flammarion, Paris, P187-194.
- Brostoff J, Scadding KG, Mald D et Roitt I M. (1993) Immunologie clinique. Ed, De Boeck université, Paris, P9 -28.
- Caillat-Zucman S.(2002) Génétique du système HLA. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie.* 5(1),54-58.
- Charlemagne J. (1989) Le système immunitaire. Ed, Méthode Harmann, Paris, P189.
- Chatenoud L. (1993) Immunité de greffe .In: Bach J-F : Traité d'immunologie 1<sup>ère</sup> édition. Ed, Médecine Science Flammarion, Paris, P696-710.
- Chatenoud L. (1996) Cytokine et transplantation 2<sup>ème</sup> édition. Ed Masson, Paris, P75.
- Chatenoud L. (1997) Transplantation rénale:Aspect immunologique. Ed, Elsevier, Paris, En cycl. *Med. Chir.*, **65**(18), P1-8.
- Chatenoud L. (1999) Immunité de greffe 3<sup>ème</sup> édition. Ed, Médecine Science Flammarion, Paris, P696.

- Colombani J. (1993) HLA le complexe majeur de présentation et l'histocompatibilité humain.fonction immunitaire et application médicale 1<sup>ère</sup> édition. Ed, John libey eurotext, Paris, P16.
- Dausset Jet Merika J. (1989) HLA complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Ed, Médecine Science Flammarion, Paris, P15-81.
- Degen E, Cohen-Doyle M Fet Williams DB.(1992) Efficient dissociation of the P88 chaperone from majeur d'histocompatibility complex class I molécules requièrs both béta-2m and peptide. *Jexp Med.* **176**(6),P61.
- Degoss L. (1988) ABCD de HLA. Ed, Masson, Paris, P10-53.
- Fries D, Druet PH, Fournier A. et Paillard. (1992) Maladie rénale. Ed, Hermann Editeur. P546-553.
- Fries D. (2004) transplantation.P1.
- Janeway et Travers (1997) Immunobiologie 2<sup>ème</sup> édition.Ed, de boeck & larcier, Paris, P162-173.
- Jungers P, Man NK et Legendre C. (1998) L'insuffisance rénale chronique prévention et traitement.Ed, Flammarion, Paris, P155-158.
- Horton R, Wilining L, Rand V, Loverning RC, Poveys S et Back. (2004) Gene map of the extended humun MHC. *Nat Revgent.* **5** (12):889-99.
- Ghosh A, Joshi VD et Shaida MS. (1995) Characterization an in vitro transcription system from rinder pest virus .*Vet Microbiol.***44** (2-4):165-73.
- Gresswell P.(1992) Cheemistry and functional role of the invariant chain. *Curropin Immunol.* **4**(1), P87-62.
- Khouda PT et Bradley BA (1988) A DNA-RF typing system that positively identifies sérologicaly well-defined DRW10. *Transplantation* .**45**(3):640-6 .
- Lemeur Y, Lagarde C, Charmes JP, Benevent D et Leroux RC. (1998) L'insuffisance rénale chronique du diagnostic a la dialyse. Ed, Doin éditeur, Paris, P163-167.

- Malassagne B, Semana G, Weill B. (1997) Biologie-immunologie 3<sup>ème</sup> édition. Ed, Médicale internationales, P409-419.
- Meyer O, Kahn MF, Pettique AP et Diatte JC .(2000) Maladie et syndrome systémique 4<sup>ème</sup> édition. Ed, Médecine Science Flammarion, Paris, P39-43.
- Morin Y. (2002) Petit Larousse de la médecine N<sup>elle</sup> édition. Ed, Ellipses, Paris, P338-340.
- Moulin B et Peraldi MN. (2005) Néphrologie N<sup>elle</sup> édition. Ed, Ellipses, Paris, P238-340.
- Muller JV. (2000) HLA et transfusion sanguines. Ed, Laboratoire d'immunologie, *Hématologie*, 6(5), P376-380.
- Passarge E. (1995) Atlas de poche génétique. Médecine Science Flammarion, Paris, P252-256.
- Ponvert C, Paupe J et Griscelli C. (1985) Immunologie fondamentale et immunopathologie. Ed, Ellipses, Paris, P201-207.
- Ponvert C, Paupe J et Griscelli C. (1991) Immunologie fondamentale et immunopathologie. Ed, Ellipses, Paris, P225-415.
- Revillard JF. (1998) Immunologie, Paris, Médecine Science Flammarion, P37-318.
- Revillard JP. (1995) Immunologie 2<sup>ème</sup> édition. Ed, De Boeck Université, Bruxelles, P309-29.
- Powis SJ, Deverson EV, Coadwell WJ, Ciruela A , Huskisson NS, Smith H, Bitcher GW et Howard JC.(1992) Effect of polymorphisme of an MHC-Linked transporter on the peptides assembled in a class I molécule. *Nature*. 357(6375), P21.
- Roitt I.M. (1990) Immunologie 6<sup>ème</sup> édition. Ed, Ellipses, P220-223.
- Roitt IM, Brostoff J et male DK. (2001) Transplantation 4<sup>ème</sup> édition. Ed, De Boeck & larcier, Paris, P406.
- Roitt IM et Delves PJ. (2001) Transplantation 10<sup>ème</sup> édition. Ed, Blackwell science, oxford, P349.

Sebahoun G. (1998) Hématologie clinique et biologique. France, Arnette édition : 471-413.

Seignalet J, Moured G et Mion C. (1982) Transplantation. *Néphrologie*, **73** (5). P78.

Tizard I.R. (2000) Type IV Hypersensibility, Philadilphia, P351-6.

Trowsdale J, Hanson , Bech S, Mockridge et Kelly A. (1990) Sequence en coded in the class II région of the MHC related to the “ABC” superfamily of transporteurs. *Nature*. **348** (6303), P20-27.

Wilson JD, Braun WE, Bacher JI, Petersdorf R, Martin J, Fauci A. et Root R. (1992) Principe de médecine interne 5<sup>ème</sup> édition. Ed, Médecine Science Flammarion, Paris, P1160-1163.

## Thème

L'interet du système HLA en transplantation rénale.

### Présentés par:

- BERKAL Hanane
- BOUAZZA Hanane

### Les jurys:

- Examineur: Dr RECHRECHE H
- Encadreur: BENSEGHIERR S

### Résumé

Le système HLA constitue une véritable carte d'identité biologique qui permet aux mécanismes de défense immunitaire de reconnaître "le soi" du "non soi".

En raison du rôle essentielle joué par le système HLA dans la transplantation rénale. Il est donc confirmé que la compatibilité HLA améliore les résultats des greffes de rein, en particulier à long terme même sous le traitement d'immunosuppresseur.

**Mots clés:** système HLA, transplantation rénale, compatibilité, l'immunosuppresseur.

### Summary

HLA system is real biological identity card that allows the immune defense mechanisms to recognize the "self" from the "non self".

Because of the essential role that the HLA system plays in renal transplantation, it is obvious that compatibility between the giver and the receiver improves the results of renal transplantation, especially after a long time, and even when an immunosuppressing treatment is carried out.

**Keys words:** HLA system, renal transplantation, compatibility, immunosuppressing.

### الملخص

نظام HLA يمثل بطاقة هوية بيولوجية حقيقية التي تسمح لآليات الدفاع المناعي من معرفة الذات و اللادات

بالنظر إلى الدور الأساسي الذي يلعبه نظام HLA في الزرع الكلوي .

ادن تم التأكد من أن التوافق في نظام HLA بين المستقبل و المتبرع تطور نتائج الزرع الكلوي ,نخص بالذكر على مدى

طويل حتى تحت العلاج بالمثبطات المناعية

**الكلمات المفتاحية:** نظام HLA, الزرع الكلوي, التوافق, المثبطات المناعية