

MODELE EXPERIMENTAL

REJET D'ALLOGREFFE DE PEAU CHEZ L'ANIMAL

HISTOIRE NATURELLE DE LA GREFFE

Observations :

Situation syngénique ou autogreffe

- revascularisation rapide du greffon cutané (2-3 j)
- identité avec la peau du receveur

Situation allogénique

- revascularisation rapide du greffon (2-3 j)
- inflammation locale (7° j)
- nécrose (8° j)
- nécrose totale et rejet (10 - 12° j) -> cicatrice

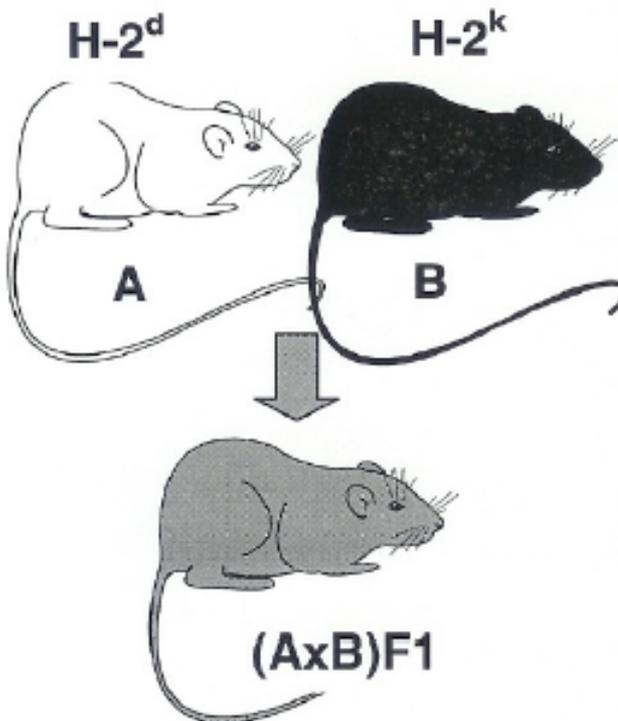
2° greffe dans la même situation allogénique (mêmes donneur et receveur)

- rejet accéléré
- rejet "normal" si donneur différent =>
SPECIFICITE

Individu hyperimmunisé

- greffe blanche
- rejet immédiat

LOIS DE LA TRANSPLANTATION

	Greffes tissus	Rejet
 <p>H-2^d H-2^k</p> <p>A B</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>(AxB)F1</p>	<p>A → A ou B → B</p> <p>A ou B → (AxB) F1</p> <p>A → B ou B → A</p> <p>(AxB) F1 → A ou B</p>	<p>0</p> <p>0</p> <p>+</p> <p>+</p>
	Greffes ç hématop	GVH
	<p>A ou B → (AxB) F1</p> <p>A → B n née</p> <p>(AxB) F1 → A ou B (rejet)</p>	<p>+</p> <p>+</p> <p>0</p>

REJET D'ALLOGREFFE DE PEAU CHEZ L'ANIMAL

HISTOIRE NATURELLE DE LA GREFFE

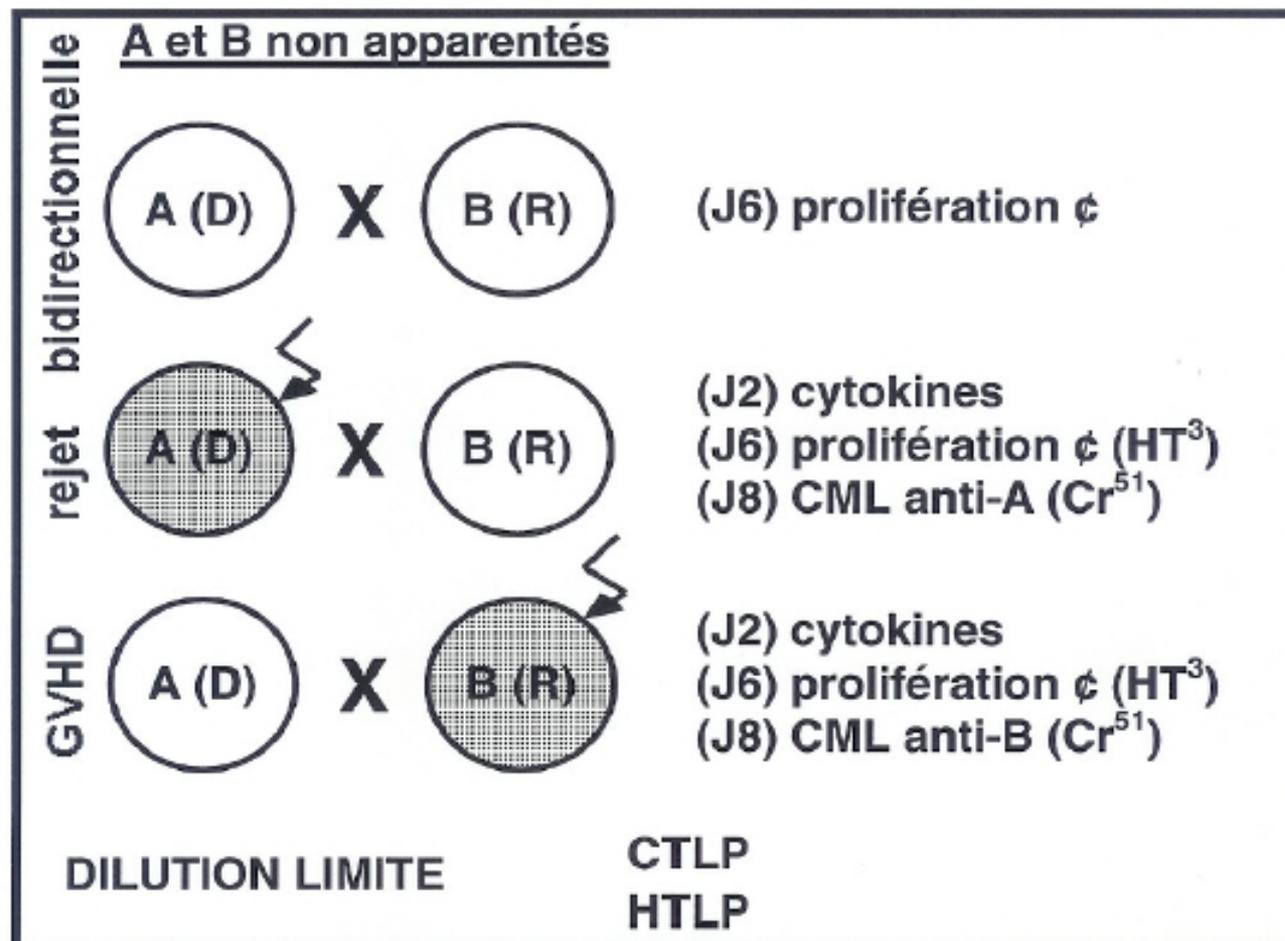
Phénomène immunologique :

- Mémoire : réponse I_{re}, II_{re}, ..
- Pas de rejet chez l'animal déplété en ϕ immuno-compétentes, les souris athymiques (*nu/nu*)
- Possibilité de transférer le rejet d'un animal sensibilisé à un animal "naïf" par les LYMPHOCYTES T
- Infiltrat de ϕ mononucléées disposé en manchons péri-vasculaires : macrophages, lymphoT CD4 et CD85 activés \leftrightarrow immunité à médiation cellulaire (4 - 7^oj)

MODELE EXPERIMENTAL

CULTURE MIXTE LYMPHOCYTAIRE

(MODELE IN VITRO DE LA GREFFE)



**Réponse allogénique = « extra-physiologique »
=> adaptation du système immunitaire**

Réponse immunitaire contre les allo-antigènes :

- **phase de reconnaissance :**
 - * **éléments reconnus**
 - * **cellules**
- **phase effectrice :**
 - * **cellules**
 - * **mécanismes**
 - * **destruction**

PHASE DE RECONNAISSANCE

Molécules sensibilisantes :

Complexe majeur d'histocompatibilité classe I et II

- Molécules de classe I présentes sur toutes les cellules du greffon
- Molécules de classe II exprimées par les APC du greffon
- Etendue du polymorphisme
- Très faible probabilité pour que deux individus non apparentés aient une complète identité au CMH

Le degré de compatibilité au MHC conditionne la survie du greffon et l'intensité du traitement

Autres allo-antigènes :

- Antigènes de groupe sanguin
- Rhésus, ...
- Antigènes mineurs d'histocompatibilité

PHASE DE RECONNAISSANCE

Nature des cellules sensibilisantes :

¢ dendritiques (DC) :

- résidant dans le greffon (interstitium)
- sensibilisent les lymphocytes T
- diminution de l'immunogénicité du greffon par déplétion préalable en DC *in vitro*

macrophages

lymphocytes B

Voies d'allo-sensibilisation :

Grefe non vascularisée :

migration des DC allo dans les gg de l'hôte

Grefe vascularisée :

sensibilisation des lympho de l'hôte dans le greffon

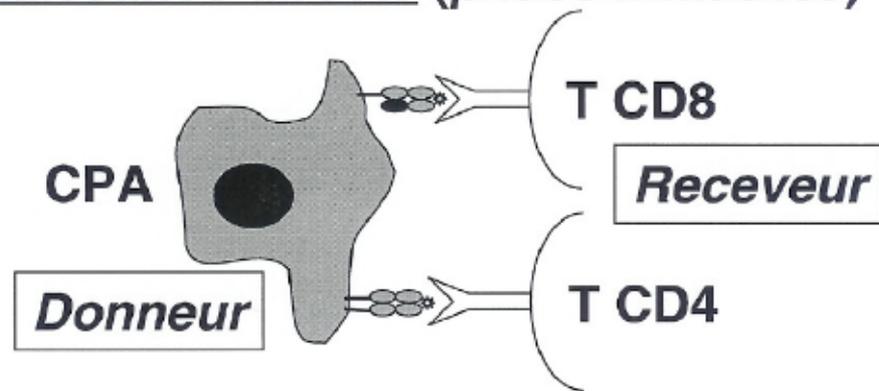
migration des DC allo dans la rate de l'hôte.

PHASE DE RECONNAISSANCE

Données du problème :

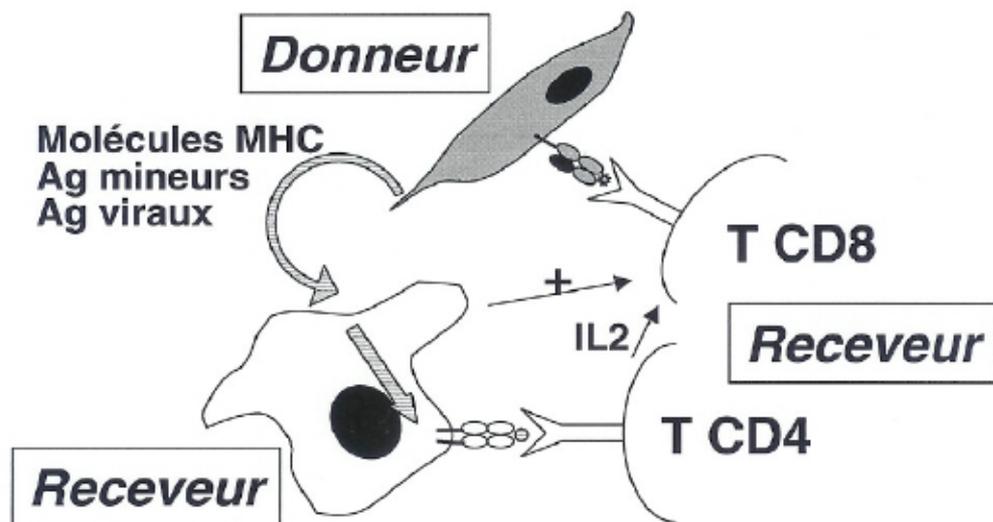
- Sélections + et - dans le thymus → lymphocytes T ayant un récepteur reconnaissant les antigènes étrangers dans le contexte du *soi*
- Les lymphocytes T ne reconnaissent que CMH du *soi* + X
- Fréquence des précurseurs alloréactifs : 1 à 5 % = 100 fois supérieure à la fréquence des cellules spécifiques d'un xéno-antigène
- Les lymphocytes T allo-réactifs ont le même récepteur $\alpha\beta$ que les lymphocytes T "xéno-réactifs"
- Clones de lymphocytes T ayant une spécificité anti-xéno ET anti-allo

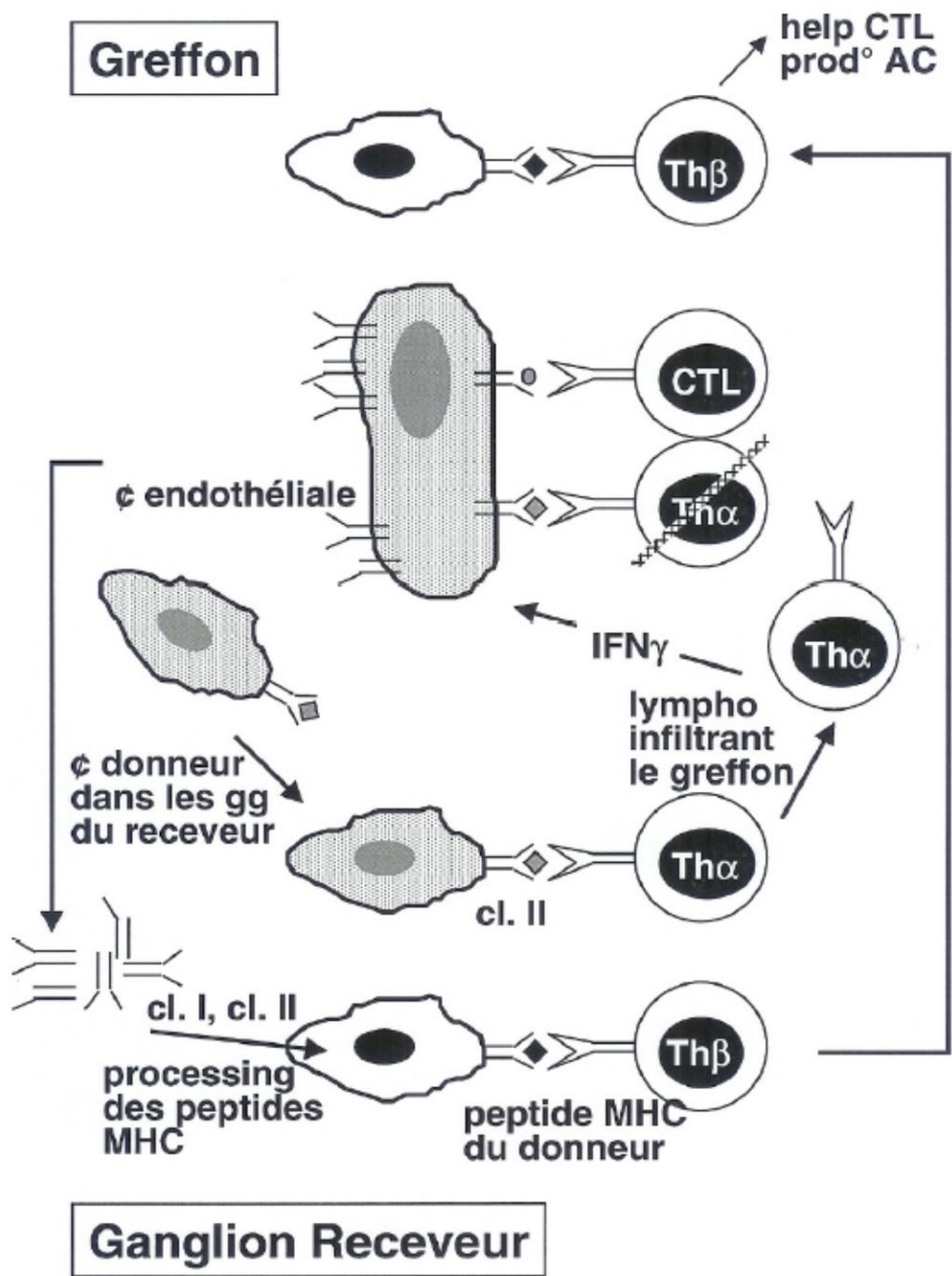
Reconnaissance directe (phase initiatrice)



Densité des Ag allo → reconnaissance par les TCR de haute et faible affinités
=> fréquence élevée des ϕ répondantes

Reconnaissance indirecte (phase tardive)





PHASE DE RECONNAISSANCE

Répertoire des lymphocytes T

Alloreconnaissance directe :

Hétérogénéité de la spécificité

Hétérogénéité de l'utilisation des TCR

Fréquence des précurseurs élevée

Alloreconnaissance indirecte :

Spécificité restreinte

Petit nombre de déterminants reconnus sur les molécules MHC du donneur : déterminants dominants

Mais :

- Possibilité de déterminants cryptiques
- Influence du processing (fonction du composant génétique du receveur)