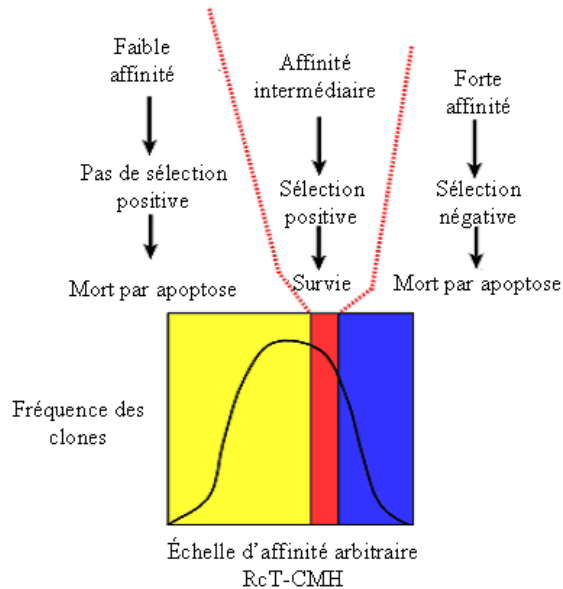


Le thymus:

Il permet la différenciation des précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes en lymphocytes T matures CD4 ou CD8 (3 stades : CD4-CD8-CD4+CD8+, CD4+ CD8- ou CD4- CD8+).

Il permet aussi la diversité par réarrangement des chaînes bêta puis des chaînes alpha pour avoir un récepteur T fonctionnel.

Ne pas oublier les 3 stades (elle nous fait grâce de tous les stades intermédiaires), :



Double sélection

1. positive : TCR qui possèdent une affinité suffisante pour les molécules CMH du soi

2. négative : TCR qui possèdent trop d'affinité pour les complexes CMH-peptides du soi (ou CMH sans peptide)

3. Simple positif juste avant la sortie vers la périphérie. (*tres bizarre mais elle le dit plusieurs fois*)

Notre système immunitaire choisit pour chaque cellule T, parmi le pool de gènes de région variable, de région jonctionnelle et de gènes de région constante quels sont ceux qui vont être associés. Ici on a la formation de la chaîne bêta, mais le récepteur T étant un dimère, le long processus d'association et de réarrangement va avoir lieu pour la chaîne bêta. Donc si on accumule le nombre de gènes de région variable alpha, ceux de gènes bêta de région constante, jonctionnelle et de la région D => on arrive en combinant les chaînes alpha et bêta, à un nombre tout à fait impressionnant de récepteurs T possibles pour l'antigène, qui peuvent exister dans le thymus et qui finiront dans le sang périphérique.

Il peut y avoir du gachis, parce que des gènes vont être utilisés moins fréquemment que d'autres mais in fine cette combinatoire permet à notre système immunitaire une très grande performance.

Les réarrangements des gènes du TCR sont permis par des enzymes très importants: **RAG-1 et RAG-2** (Recombination Activators Genes). Elles sont aussi utilisées pour le réarrangement des gènes d'immunoglobulines, qui elles aussi pour conduire à cette très grande variabilité de reconnaissance des antigènes, ne peuvent pas être formées d'un seul gène, mais comme le TCR sont réarrangées.

Le même système enzymatique: RAG-1 et RAG-2 permettent donc les réarrangements enzymatiques des gènes du TCR et des immunoglobulines.

Ca a été montré quand on utilise des souris qu'on rend déficientes de ces enzymes: il n'y a pas de réarrangement du TCR et pas de réarrangement des Ig. Cela prouvait donc bien que les deux systèmes utilisent les mêmes systèmes enzymatiques. (que de systèmes...)

Mais attention! Le réarrangement des Ig ne se fait pas dans le thymus, car les précurseurs sont totalement différents et n'ont pas du tout le même circuit: les LT restent dans la Moelle Osseuse et ne passent pas du tout dans le thymus.

Pour le TCR et le réarrangement des gènes, on procède comme pour les Ig par exclusion allélique: Quand un des deux allèles est utilisé, le suivant ne le sera pas et si le premier allèle sélectionné ne conduit pas à la formation d'un gène correct, un autre allèle peut être sélectionné. Donc si le premier allèle est fonctionnel, le second ne sera pas utilisé.

La diversité du TCR va résulter de 3 mécanismes différents:

1. Le réarrangement proprement dit des gènes, où on sélectionne les gènes différents
2. La flexibilité fonctionnelle, puisqu'on a plusieurs motifs J qui peuvent être utilisés
3. L'addition de nucléotides, qui peut jouer pour augmenter la diversité

En revanche, il y a une grande différence par rapport aux gènes d'Ig, c'est que l'on n'a pas d'hypermutation somatique, qui est une haute fréquence de mutation qui se produit dans les segments de gènes codant les régions variables des immunoglobulines

pendant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes productrices d'anticorps. **Elle permet les variations d'affinité et la diversité**

Le module de transduction du signal: on a pour habitude de parler du complexe CD3-TCR parce que les deux types moléculaires sont intimement liés: le récepteur T seul ne permet pas de

transmettre un signal vers l'intérieur de la cellule et ce sont seulement les motifs moléculaires présents sur ces trois étapes qui permettent la transduction du signal. Ils se complètent donc: un étant le complexe de reconnaissance et l'autre le complexe d'activation.
(elle ne posera pas de questions concernant cette différence, c'est vraiment beaucoup trop simple elle pense :))
C'est évident que cette petite région cytoplasmique du récepteur T ne permette pas la transduction d'un signal.

Y a une notion importante à avoir: on peut activer directement une cellule T (c'est expérimental mais il faut l'avoir à l'esprit) avec un anticorps de type CD3. Pourquoi? Parce qu'en se fixant sur le CD3, ces molécules et ces anticorps vont activer directement et court circuiter le TCR, la cellule. Si on utilise un Ac monoclonal dirigé contre le CD3 pour activer la cellule T, on peut s'attendre à ce que tous les lymphocytes T soient activés. (BRAVO MARC!)
C'est un mécanisme très puissant et très utilisé in vitro pour tester les molécules d'adhérence, les déficiences moléculaires...

Il y a d'autres utilisations de l'Ac monoclonal CD3, qui est paradoxal avec ce qu'on vient de dire -il serait donc un puissant activateur de la réponse T- :
Il a été utilisé pendant très longtemps comme immunosuppresseur, car in vivo on induit manifestement un phénomène d'activation qui conduit à la mort cellulaire. Cela permettrait donc de faire mourir les cellules T car on les attire très fortement. Y a quand même un petit bémol: les effets secondaires liés au relargage des cytokines, qui provoque frissons et fièvre chez les patients.
On s'en sert donc très facilement in vitro mais presque plus in vivo.

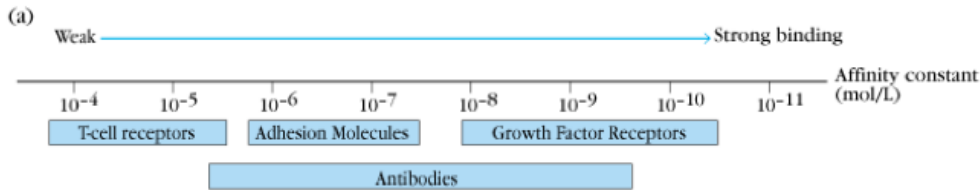
Les molécules ITAM ((immunoreceptor tyrosine-based activation motif), qui représentent ces motifs d'AA entourés de Leucine-Valine répétées entre des tyrosines un très grand nombre de fois. C'est le point commun des molécules des modules de transduction des immunorécepteurs. Ce sont des activateurs très puissants qui permettent de recruter d'autres motifs dans le cytoplasme cellulaire.
Réponse à une question: Les cytokines peuvent être relarguées par les LT, qui activés très fortement vont produire l'interféron gamma, l'interleukine 2, qui sont des cytokines qui auto-entretiennent l'activation cellulaire T et agissent sur d'autres sites cellulaires. D'autres sites vont donc être ciblés et activer les monocytes, qui vont entretenir la réponse immunitaire.

Les corécepteurs: on en a parlé tout à l'heure avec CD4 et CD8 mais il y en a d'autres. L'affinité de l'interaction TCR-CMH est faible, donc il faut des co-récepteurs pour pouvoir donner un signal d'activation suffisamment important.
Les corécepteurs vont donc intervenir dans l'activation cellulaire en augmentant l'affinité totale et en envoyant des signaux vers l'intérieur de la cellule. Ce n'est pas du tout univoque, les corécepteurs sont aussi très importants dans le signal d'activation.
CD4 et CD8, elles aussi des molécules de la IgSF qui vont interagir avec le CMH I et II. Le CD4 est un monomère, qui va se lier à une portion non polymorphique de la chaîne bêta du CMH II, et très à distance du site d'interaction avec le Récepteur T pour l'antigène. Ce sont encore les études de cristallographie de ces deux molécules qui ont permis de comprendre l'interaction entre ces molécules. Avant cela, on avait une idée sur l'importance de ces molécules car on modifiait le génome et donc les AA de ces molécules, et on observait une interaction CD4-CMH beaucoup plus faible. Le CD8 (longue chaîne et deux domaines) peut se présenter sous deux formes, elle se lie aussi à une portion non polymorphique du CMH I et toujours à distance du TCR. Elle insiste là dessus pour bien nous faire comprendre qu'en aucun cas ces molécules ne participent à la reconnaissance de quoi que ce soit, d'accord? Ni du CMH ni du peptide car elles reconnaissent des régions non polymorphiques.

Beau dialogue entre la prof et Marc sur l'expérience de Zinkernagel et Doherty, qui n'est donc que partiellement expliquée par cela. Car on est partis de leur conclusion pour montrer que les allèles du CMH ne présentent pas les mêmes peptides et on verra d'autres paradoxes.

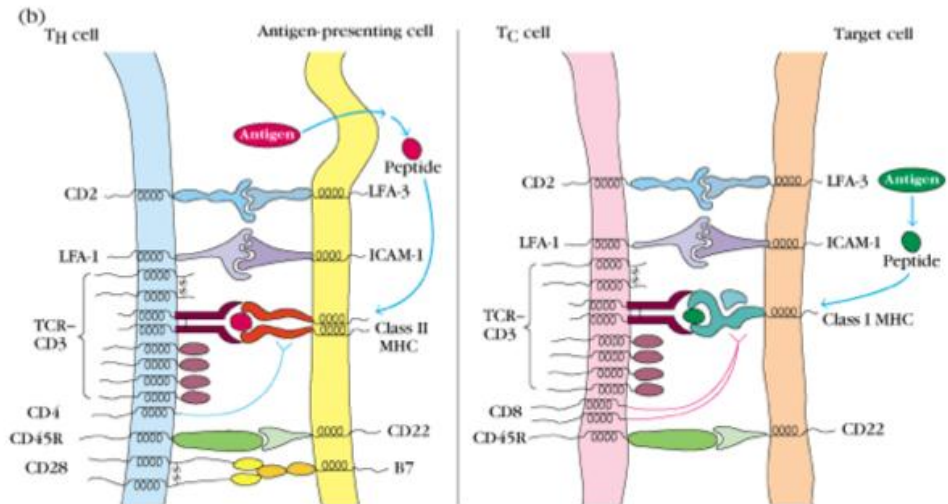
Le rôle de CD4 et CD8, est d'augmenter jusqu'à 100 fois l'activité globale de l'interaction. Elles sont donc fondamentales car sans elles, il n'y aura pas une activation correcte du lymphocyte T. En plus, on a vu tout à l'heure des motifs d'activation par exemple P56LCK, qui peuvent aussi transduire des signaux vers l'intérieur de la cellule. (P56LCK pour CD4)
Ces molécules ont donc un double rôle (Interviennent dans l'activation cellulaire soit en augmentant l'avidité globale de l'interaction du TCR pour le complexe CMH-peptide et/ou en

envoyant des signaux vers l'intérieur de la cellule) et ne sont pas du tout anodines.



Comme on le voit sur ce graphique, les affinités des interactions récepteur/ligand dans le système immunitaire sont naturellement très basses. Le rôle de ces molécules est donc primordial.

Nous voilà à la surface cellulaire: on est encombré car il y a beaucoup de molécules, mais elles ont chacune leur importance. La surface ici d'une cellule T helper avec le MHC de classe II qui présente un récepteur et on voit qu'on considère presque comme une seule et même entité le complexe TCR qui va permettre la reconnaissance et la transduction du signal.



On voit aussi CD4 qui fixe et augmente beaucoup l'affinité entre les deux. Il y a d'autres interactions importantes:

. **LFA-1 et ICAM-1**: ICAM1 est une IgSF et LFA1 une molécule d'intégrine. C'est particulièrement important car on a démontré qu'il existait des déficits immunitaires de LFA1 profonds qui nécessitent des greffes de cellules hématopoïétiques. Cela a deux raisons:

- rôle important lors du recrutement de cellules sur un endothélium
- rôle important dans le maintien de l'interaction cellulaire au moment où le signal d'activation doit être délivré.

On augmente donc beaucoup avec le CD4 et CD8 l'interaction mais sans les corécepteurs, on n'aura pas un très bon signal d'activation.

Question: on peut dire corécepteurs pour CD4 et CD8 mais celles-là on peut dire que ce sont des molécules de co-activation.

. **B7 et CD28**: CD28 est aussi un signal d'activation très important de la cellule T et peut permettre de décider du devenir de cette cellule car en fonction de la force du signal, la réponse peut être polarisée dans un sens inflammatoire ou dans un sens de régulation de la réponse immunitaire. La régulation est donc très fine. Elle est «comitogénique»: si je veux faire proliférer une cellule T, on peut utiliser un Ac monoclonal CD3 qui fera proliférer très largement les LT mais aussi un cocktail d'anticorps: CD2 et CD28 qui ne vont pas recruter tout à fait les mêmes voies d'activation car ils ne joueront pas sur les mêmes facteurs de transcription.

Mais encore une fois, c'est la force du signal qui est importante au-delà de la diversité des molécules à la surface. La différence de signaux peut conduire à une différenciation correcte, à l'anergie, à la mort ...

On a un peu le même genre de schéma avec le LT Cytotoxique et l'interaction récepteur T-CMH I où la molécule CD8 interagit avec la molécule de classe I....

Ces co-récepteurs il ne faut donc absolument pas penser qu'ils ne servent à rien. Lorsque les déficits sont importants, on a une mauvaise réponse immunitaire ou bien une mauvaise polarisation.

L'Alloreactivité

C'est très complexe et on n'a pas tout compris aujourd'hui mais on sait qu'elle existe. C'est la reconnaissance de l'autre, c'est le système qui se met en place lorsqu'on a un tissu étranger. Les molécules du CMH sont réellement conçues pour avoir une très bonne affinité pour les antigènes de l'autre par rapport aux antigènes du soi.

→ Mais cela pose un énorme problème: Comment notre système immunitaire répond à l'autre alors qu'il ne devrait en réalité s'activer que dans le contexte de son propre CMH.

Pour finir sur la reconnaissance par les récepteurs T/ les LT sont peu nombreux dans le sang et les organes lymphoïdes mais ils sont très nombreux dans les épithéliums. Ils ont beaucoup moins de diversité que les LT alpha/bêta et ils reconnaissent directement des Ag sans intervention du CMH. Ils n'ont souvent ni marqueur CD4 ni CD8. On pense qu'ils reconnaissent peut-être les protéines de choc mais on est vraiment très loin de tout connaître sur eux. Ils échappent en fait complètement au phénomène de sélection qui ont lieu dans le thymus. C'est une sous-population qui dérive des thymocytes précoces mais ils ne sont pas maturés dans le thymus. Cela justifie donc qu'ils n'interagissent pas avec le CMH pour faire leur travail.

Si on veut vraiment voir le système immunitaire en action, le meilleur modèle est de voir ce qu'il se passe lors d'une greffe d'un organe.

Chaque fois qu'on va tenter de greffer un organe étranger, en fonction du type de l'organe, on aboutira de toute manière à un rejet de cet organe. Aujourd'hui on a développé des traitements immunosuppresseurs très puissants et très spécifiques qui permettent que des patients gardent longtemps leur greffon. Le niveau de réponse immunologique est différent en fonction de l'organe qui est greffé. Le rein est l'organe qui a la plus haute susceptibilité de rejet par rapport au cœur et au foie. Il y a beaucoup d'interrogation pour comprendre ça, on parle beaucoup de la richesse en cellules dendritiques de ces organes qui pourrait justifier ces différences mais on sait très bien que ces cellules jouent un rôle important au début et non dans la réponse à long terme.

Le rejet de greffe peut être basé sur le délai de survenue après la greffe. Un rejet hyperaigu est très grave. Il correspond à une non prise du greffon car pas de vascularisation, dans les minutes suivantes la mise en place du greffon.

Le rejet aigu peut avoir lieu quelques jours à quelques années après la greffe

Lorsque le rejet est chronique: l'organe fonctionne mais pas parfaitement avec des détériorations et on sait qu'à terme il perdra sa fonctionnalité.

On peut aussi classer ces rejets selon la cause: Le rejet hyperaigu est dû à la présence d'anticorps seuls.

Si on fait le parallèle avec les groupes sanguins, les anticorps anti-groupes sanguins sont naturels et sont donc préexistants. En revanche, pour pouvoir être immunisés contre des molécules HLA, il faut déjà les avoir vues, donc si on n'a jamais eu d'enfant, si on n'a pas été transféré et pas greffé, il y a peu de chance pour que l'on ait des Ac anti HLA. Si l'on est dans une de ces situations en revanche, c'est très dangereux pour la greffe. Ils peuvent conduire immédiatement le patient au rejet aigu comme lors du choc transfusionnel: active très rapidement une thrombose des vaisseaux du greffon. C'est le pire.

Le rejet aigu est lié à la présence de cellules spécifiques et/ou d'anticorps. Les anticorps ne se voient pas mais on sait très bien que dans les sept à dix jours suivant la greffe, on va avoir une réponse cellulaire.

Le rejet chronique est lié à la présence simultanée d'anticorps et de cellules cytotoxiques.

Question: y aura-t-il jamais eu d'antigènes du greffon mais si on a un patient qui a été polytransfusé, il aura pu développer des anticorps contre des molécules HLA et il en aura développé contre différentes spécificités HLA. Si le travail est mal fait en laboratoire, on peut ne pas les voir (c'est très très grave) et qu'il possède des anticorps contre des antigènes HLA qui sont les mêmes, c'est le rejet. Pour la greffe de rein, on n'a pas assez de greffon pour faire des greffes HLA compatibles. On fait donc des greffes qui ont des mismatches en terme de groupe HLA. On essaie que ce soit le plus large possible.

Comment prévenir le rejet de greffe? Ce qui est très important, c'est de faire un suivi dynamique de ces patients, on ne peut pas se contenter de regarder leur état le jour avant la greffe mais il faut un suivi immunologique très rigoureux. Tous les 3 mois, on va prélever du sérum chez ce patient et on cherche à déterminer s'il a ou non des anticorps anti-HLA. Cela permet de savoir quels sont les patients à risque, et le jour où on a un donneur potentiel pour un patient on fait un **cross-match pré-greffe**: c'est une épreuve de compatibilité croisée. On prend des cellules mononuclées du donneur, qu'on récupère souvent dans un ganglion ou dans la rate, on les isole par gradient de centrifugation et on regarde si dans le sérum du patient, il n'y aurait pas par hasard des anticorps qui reconnaîtraient les déterminants présents chez le donneur.

· Si on trouve des Ac déjà préformés contre des Ag de classe I, de nature IgG, le jour de la greffe (si on a bien travaillé avant, le jour de la greffe il n'y a pas de surprise mais cela peut toujours arriver), la greffe est compromise alors que si la réponse est cross-match négative, cela donne le feu vert aux chirurgiens.

Pour le foie, le délai est beaucoup plus court car c'est beaucoup plus urgent, on ne prend donc pas autant de précautions et d'autre part, le foie est un organe beaucoup mieux toléré on fait donc des greffes sans tenir compte du typage HLA et sans tenir compte de l'éventuelle présence

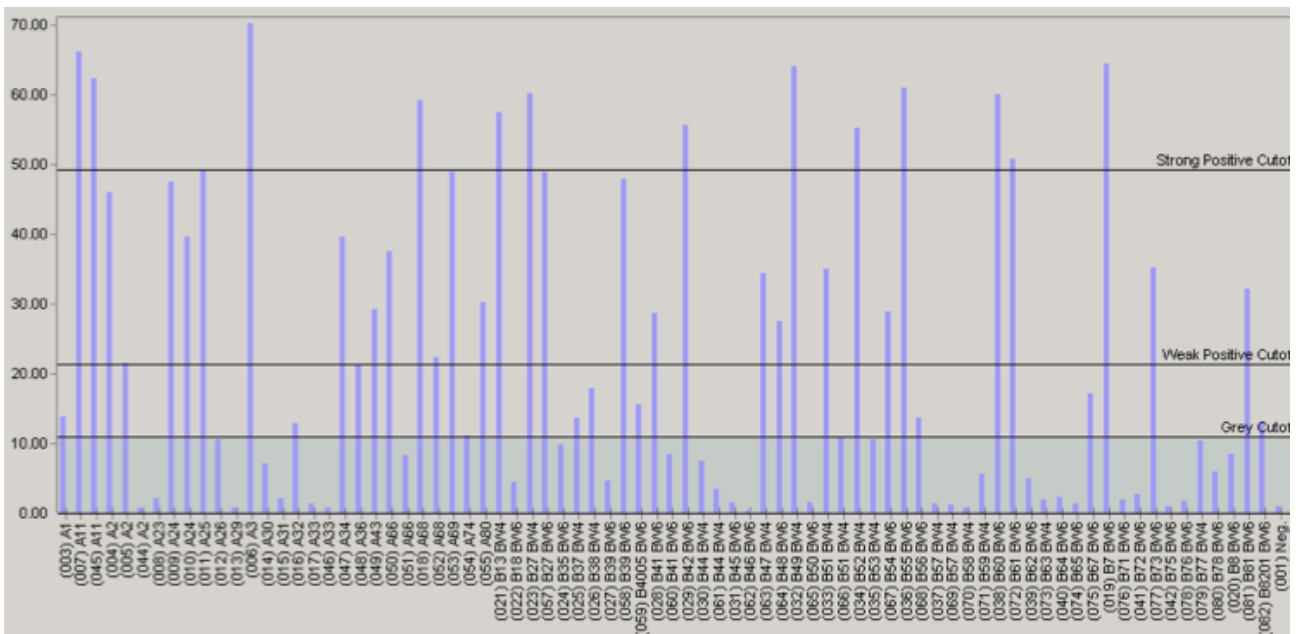
d'anticorps chez le receveur. Effectivement, de manière paradoxale, le foie tolère beaucoup mieux la présence d'anticorps chez le receveur.

On fait donc le cross-match uniquement pour le rein, mais maintenant on sait que pour les greffes coeur-poumons, il est très important de rechercher la présence d'anticorps anti-HLA (on n'en fait pas à Nice).

L'idéal pour un immunologiste est un homme qui n'a jamais été transfusé, et jamais greffé.

Elle nous montre l'exemple d'un patient qui revient en attente de 3eme greffe rénale: ce n'est pas du tout exceptionnel, il est même fréquent d'avoir des greffes de rein après une greffe de foie.. Les patients sont donc immunisés, et ça devient compliqué de les greffer. Mais la complexité atteint son maximum quand on obtient ce genre de résultat avec une cytométrie en flux (voir plus loin un graphique)

Ce genre de tableau infâme nous dit que ce patient porte énormément de spécificités. On devrait réagir parce que ce patient est A2. (merci Marc d'avoir réagi!!) mais ce patient d'origine malgache porte en fait des Antigènes A2 (03). C'est rare chez nous mais bcp moins rare dans d'autres zones géographiques. Entre A2 (01) et A2 (03), il n'y a que deux AA différents. Il avait donc reçu 2 précédents reins A2 (01) (l'Ag le plus fréquent dans notre sens géographique). Il ne suffit donc pas d'avoir une compatibilité à un niveau large des spécificités HLA mais que si on s'intéresse aux variants de chaque spécificités, on explique pourquoi le système immunitaire peut s'immuniser et provoquer un rejet de greffe. Comme on a très peu de chances de lui trouver ici un rein A2(03), on a décidé de lui trouver un rein qui porte des spécificités contre lesquelles la réactivité in-vitro est très faible comme le A29, A33...



→ Un autre cas de figure nous montre le système immunitaire dans toute sa splendeur: **MAIS ON N'EST PAS OBLIGES DE LE GRATTER GRATTER C'EST SURTOUT POUR VOIR LA DYNAMIQUE DU SYSTEME IMMUNITAIRE...**

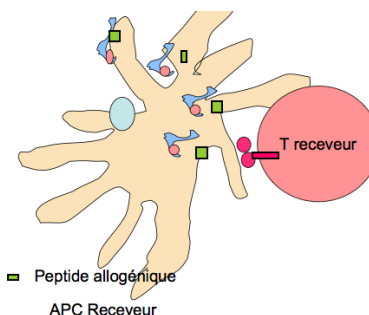
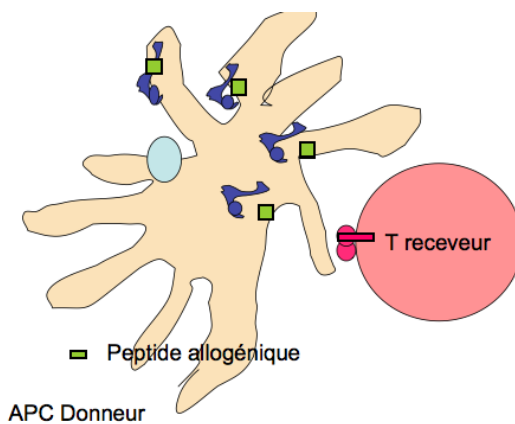
Réaction du greffon contre l'hôte GvHD

Complication principale et limitante de la greffe de CSH (Cellules Souches Hématopoïétiques). Observée dans 30% des cas greffes familiale géno-identique et plus de 80 % des greffes phéno-identiques. C'est une réaction extrêmement grave qui survient dans les 100 jours après la greffe : atteinte cutanée (paume des mains, plante des pieds) tube digestif (diarrhées ++++) foie et poumon. Les Risques de survenue et le grade sont d'autant plus grave que la situation de compatibilité est défavorable, c'est donc totalement corrélé à la différence d'histocompatibilité. On cherche donc à faire des greffes HLA compatibles mêmes pour des greffes réalisées avec des individus non apparentés.

Elle survient parce que le greffon, donc ces CSH sont immunocompétentes (elles peuvent donner lieu à une réaction immunitaire). Ce sont des lymphocytes T et B, des monocytes et des cellules présentatrices de l'antigène que l'on va trouver dans tous les greffons de CSH utilisées. L'autre problème est qu'on a à faire à un receveur qui est immunodéprimé très gravement car c'est souvent à la suite d'une hémopathie maligne, où le patient a subi une chimiothérapie qui a détruit ses cellules malignes mais aussi ses cellules saines. Il doit donc être placé dans une chambre stérile pour éviter toute contamination par le milieu extérieur.

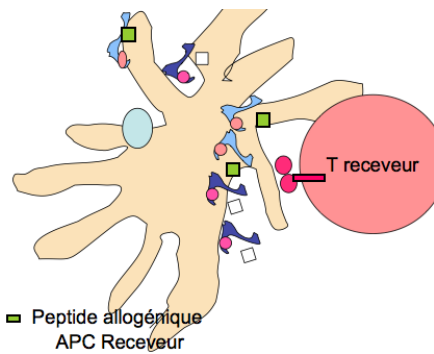
- Lorsqu'on préleve de la moelle osseuse, l'inconvénient est qu'il faut hospitaliser le patient car cela nécessite une anesthésie générale.
- La greffe de CSH périphériques est beaucoup plus intéressante bien qu'il faille injecter des facteurs de croissance, comme de l'EGCSF plusieurs fois au donneur avant la récupération des CSH. Cela permet que ses cellules souches passent de la moelle osseuse jusqu'au sang périphérique.
- La troisième source est le sang de cordon après l'accouchement. C'est très bien car ça ne nécessite pas de traitement préalable mais le nombre de cellules disponibles est fini. On les congèle ensuite et lorsqu'on les décongele, on aura donc perdu un peu de leur nombre et peut-être de leur activité.

Les cellules immunitaires du receveur n'étant pas réactives, il n'y a pas de rejet. En revanche, les cellules du greffon peuvent réagir contre leur hôte et c'est le développement de la maladie du greffon contre l'hôte. On en revient ainsi à la **réaction allogénique**, qui intervient évidemment aussi pour la greffe d'organe. Elle peut prendre plusieurs formes pour que les tissus greffés soient reconnus.



- Voie directe : prédomine dans le rejet aigu. Elle induit une réponse immune intense. Il y a une haute densité de déterminants : 1 à 10% de LT allo-réactifs reconnaissent principalement les marqueurs allogéniques. Les cellules dendritiques qui présentent des peptides aux LT receveurs, sont les cellules présentatrices du donneur. Cela montre donc le paradoxe de la réponse immunitaire par rapport à la présentation d'un virus par exemple : une cellule qui présente un CMH différent avec des peptides du soi, ici considérés comme étrangers, le récepteur T du receveur peut reconnaître ce complexe comme étant étranger. Dans une réponse normale, ce devrait être seulement dans le contexte de son propre CMH que les peptides seraient reconnus. Quand on utilise ceci dans la greffe d'organe expérimentalement, on prend le soin de retirer les cellules dendritiques du tissu rénal par exemple. C'est une sorte de lavage de l'organe pré-reimplantation. Ça a permis de montrer que ce type de voie allogénique directe était prédominant dans le rejet hyperaigu.

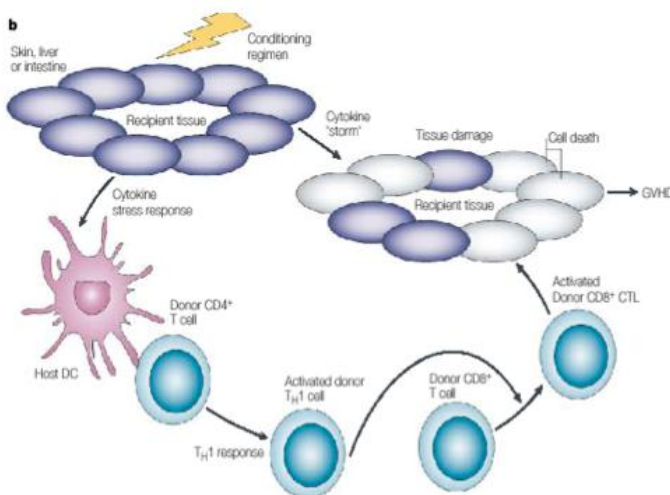
- Voie indirecte : plus à distance de la greffe car à ce moment-là les cellules présentatrices du donneur ont disparu, donc un relai est pris pour la présentation du peptide étranger par les propres cellules du receveur. Les cellules dendritiques du receveur vont circuler dans l'organe qui a été greffé et aller s'y loger. Elles vont récupérer des protéines autologues du greffon et réexprimer ces protéines comme si c'était des protéines du soi. On est ici dans le cas orthodoxe qu'on veut montrer Z et D, donc dans le cadre d'une réponse immune normale entre guillemets.



- **Voie semi-directe:** où coexisteraient une présentation du CMH du donneur avec un peptide et le CMH du receveur + le peptide étranger qui serait présenté. Ceci parce que des cellules du donneur seraient phagocytées, et les protéines de dégradation pourraient être réexprimées sur les cellules présentatrices du donneur. C'est un système très complexe dont on n'a pas toutes les réponses. C'est encore plus paradoxal car les deux CMH cohabiteraient.

On ne connaît pas encore les mécanismes moléculaires mais on sait juste que ça a été démontré et donc que ça existe. Il faut voir que la réponse allogénique n'avait pas du tout été considérée quand Z&D ont fait leurs expériences et en plus cela concernait des virus. Depuis, beaucoup de modèles animaux ont permis de regarder ce qu'il se passe in-vivo grâce à des knock-out de certaines molécules. On ne peut donc pas rester sur le postulat que le système immunitaire ne reconnaît que dans le contexte du CMH, il y a l'alloréactivité. Bref, c'est compliqué.

Il faut comprendre pourquoi la réaction du greffon contre l'hôte peut se mettre en place. On se remet donc dans la situation du patient qui reçoit des CSH.



- Il y a un traitement que l'on appelle «un conditionnement», c'est ce qu'il se passe lors de la chimio et radiothérapie pré-greffe. Pendant cette période, on lèse en fait beaucoup de tissu et pas seulement les cellules hématopoïétiques (peau, foie et intestin notamment). On provoque en lésant la muqueuse intestinale un relargage très important de cytokines : «cytokine storm» = tempête cytokinique qui va faire que des tissus sont endommagés, modifiés. Elle est importante et active ainsi les cellules dendritiques de l'hôte. Toutes n'étant pas éliminées par le conditionnement, on a une activation très importante de ces cellules dendritiques à tel point qu'elles vont pouvoir présenter des antigènes aux cellules T du donneur grâce à l'allo-reconnaissance. Donc nos cellules dendritiques du receveur présentent des antigènes aux cellules T du donneur. C'est donc typiquement allogénique. Dans le cas de la greffe de moelle, cette réponse allogénique peut être dans le cadre du CMH qui va être le plus proche de celui du receveur et on ne peut ainsi donc pas faire de greffe totalement incompatible.

On sait en revanche que lorsqu'on fait des greffes non apparentées, les systèmes sont différents et qu'ils peuvent conduire à une allo-reconnaissance extrêmement puissante. Donc si on a une allo-reconnaissance et une bonne présentation des antigènes aux cellules T du donneur, on a une activation de la réponse immunitaire, qui permet d'activer des cellules T cytotoxiques. Elles se retournent contre les cellules T de l'hôte.

Cela a été prouvé de 2 manières :
 · Muqueuses des individus qui ont subi une réaction du greffon contre l'hôte contiennent des lymphocytes T du donneur, qui appartiennent donc au greffon.
 · Dans des essais faits y a fort longtemps lorsqu'on s'est rendu compte que la réaction du greffon contre l'hôte était une réponse cellulaire T qui dépendait du greffon, on s'est dit qu'en éliminant les cellules T du greffon, on éviterait cette réaction. Cela marche très bien mais lorsqu'on fait ce type de greffe pour des hémopathies malignes, le nombre de rechutes est très supérieur à celui obtenu lors de greffe sans élimination des cellules T. Donc en fait, les cellules T qui sont à haut risque de faire développer une réaction du greffon contre l'hôte, elles sont aussi fondamentales pour le développement d'une immunité anti-tumorale chez le patient. On ne peut donc pas se passer des cellules T présentes dans le greffon. Il faut donc jouer sur une juste **balance** pour éviter le plus de problèmes possibles.

Cette phase de conditionnement est donc tout à fait importante car on détruit les tissus et libère des cytokines. Elle est donc responsable de l'intensité de la réaction du greffon contre l'hôte et surtout des cibles données avec notamment la muqueuse intestinale, le foie et tous les autres tissus ciblés. Cela a fait remettre en cause l'intensité du conditionnement des patients. On parle donc maintenant d'un conditionnement plus léger, de façon à faire que la réaction soit moins intense mais il faut quand même être sûr de pouvoir éliminer assez les cellules tumorales.

Pourquoi ça s'attaque qu'aux muqueuses du receveur? Au moment du conditionnement, on élimine beaucoup de la flore intestinale du receveur car en éliminant les cellules tumorales on élimine aussi les cellules du système hématopoïétiques, qui sont très sensibles à ces traitements. En réponse il y a une décharge très importante de lipopolysaccharides provenant des bactéries gram- qui interviennent pour faire répondre l'intestin et la réponse inflammatoire. L'intensité de la réaction du greffon contre l'autre est corrélée au niveau de LPS. Donc plus il y en a plus la réaction est importante.

L'immuno-dépression est donc une conséquence. On veut premièrement éliminer les cellules malignes mais les cellules hématopoïétiques sont très sensibles à ce genre de traitement. En réponse à l'agression réalisée par le conditionnement, il y a donc la cytokin storm, qui provoque une modification complète de tout cet ensemble moléculaire (chémokines...) qui fait qu'on délivre des signaux très puissants au système immunitaire avec le TNF, les molécules de classe I et II. Le rôle des LPS est ainsi très important, il vient des lésions de la flore intestinale et intervient pour augmenter la réponse immunitaire puisque les cellules dendritiques, les macrophages et les polynucléaires ont des récepteurs qui permettent de leur répondre. Cette histoire de ciblage des muqueuses a donné lieu à beaucoup d'études car c'est la réponse la plus dramatique de la GvDH mais on a montré que l'intensité de la réaction contre l'hôte est complètement proportionnelle à la quantité de LPS. La décontamination bactérienne faite au moment du conditionnement doit donc être très bien faite de manière à limiter les LPS libérés. C'est assez dramatique, car très rapide, très ciblé et très difficile à arrêter. Tous les germes de cette réaction sont là parce qu'on a ce relargage de cytokines qui préactive les cellules dendritiques du receveur avant même qu'il y ait la greffe. Les cellules T du greffon sont donc toutes prêtes à être activées par les cellules dendritiques du receveur.

On n'a pas réellement trouvé de solution à part celle de limiter le plus possible le conditionnement, pour éviter la tempête de cytokines.

- La deuxième phase est celle de l'activation des lymphocytes T du donneur parce qu'on a une présentation par les cellules dendritiques du receveur qui ont été activées par tout ce qui a été relargué post tempête cytokinique. On va donc retrouver toutes les phases de l'activation de la réponse immunitaire: activation des LT, toutes les cytokines qui sont importantes, les molécules accessoires, etc.. pour aboutir à une orientation de la polarisation de la cellule T qui est plutôt une orientation vers une réponse de type Th2. Cela serait favoriser une GvDH chronique qui peut être à terme nocive même si elle est moins nocive que la réponse aiguë.

- La 3ème phase, est une réponse inflammatoire.

On veut surtout prévenir le rejet de la greffe d'organe et plus la compatibilité HLA bonne, plus la GvDH sera limitée. Donc quand les greffes sont faites avec des jumeaux génétiques, qui signifie que les HLA sont identiques et que les autres systèmes mineurs sont parfaitement identiques, on limite les risques de rejet.

D'autre part, si on veut qu'il y ait par la suite un bon fonctionnement du système immunitaire, notamment avec les cellules qui sont restées dans les tissus du receveur, on sait qu'il vaut mieux avoir une bonne compatibilité HLA, comme l'ont prouvé Z&D. C'est un point important mais l'autre point important est que si on enlève les cellules T et qu'on arrive très bien à limiter les risques de GvDH, en revanche, on augmente les risques de rechute de maladies malignes. Cela signifie que les cellules T du donneur sont efficaces au plan anti-tumoral. Notre SI est donc tout à fait fondamental pour limiter la survenue des tumeurs et des cancers. Si des marqueurs nous permettent de dire qu'on a une réapparition des lymphocytes T du receveur, on va jusqu'à infuser les LT du donneur chez le receveur de façon à stimuler une réaction du greffon contre la tumeur. On dope ainsi le système immunitaire. On l'utilise ainsi comme une biothérapie.

*Marc, en tant que bon révolutionnaire de ce cours voulait attendre un peu avant de réinjecter ces LT mais la prof n'est pas d'accord, enfin la science plutôt n'est pas d'accord, car on serait vraiment maintenus trop longtemps dans une faiblesse intense de défense immunitaire. La phrase de la fin pour exprimer cette situation: « **on doit faire au mieux mais on est un peu pris par tous les bouts.** » Voilà, elle s'arrête là pour aujourd'hui... Après 4H10 de cours, elle a encore trouvé le foi de nous dire qu'elle continuerait au prochain cours ...*

Merci à Guillaume et Samantha pour la contrée relaxante, à Marc pour ses questions passionnantes.. A Gabriel pour nous faire croire que l'immuno est à la portée de tous et à Matt pour m'avoir fait miroiter le bonheur de l'esclavagisme! Plus sérieusement, je suis désolée de pas pouvoir mieux expliquer mais c'est pas trop trop mon domaine encore l'immuno...