

Le rôle du laboratoire dans la transplantation d'organes

Urs Nydegger

1^{re} partie: La transplantation d'organes vue par le laboratoire d'immunologie¹

pipette tient compte de l'entrée en vigueur le 1^{er} juillet 2007 de la nouvelle loi de la transplantation en Suisse. Le receveur d'un organe remplaçant un de ses organes défaillants sait bien que son organisme, sur le point d'éliminer tout ce qui ne lui est pas propre, pourrait rejeter la greffe. Avec 39–54 donneurs vivants et 41–55 donneurs décédés durant les six premiers mois des années 2001–2005 en Suisse et en vue de la survie à 5 ans de près de 80% des receveurs, la médecine a trouvé un bon moyen d'enrayer ce danger. Globalement, et notre pays ne fait pas exception, la fréquence de dons d'organes se traîne loin derrière le besoin. Une fois un donneur trouvé, le patient sera réticent à accepter le résultat du laboratoire néfaste sous certaines constellations, à savoir la découverte d'une incompatibilité dans le système HLA ou ABO. Mais le laboratoire intervient déjà au niveau de la sélection du receveur: les données MELD (Model for End Stage Liver disease) par exemple, les valeurs de laboratoire objectives permettent de calculer de manière équitable l'urgence pour attribution des foies: bilirubine, temps de prothrombine et créatinine. En effet, les examens de laboratoire constituent un des piliers importants dans la transplantation – pour signaler au clinicien d'aller de l'avant, c'est même le pilier principal. Et pour diagnostiquer le bon déroulement après la greffe, le laboratoire se joint à l'histologie et à l'observation de l'état clinique du receveur.

Dès les débuts de la transplantation, on savait qu'il ne fallait pas contourner le système de groupes histo-sanguins

ABO. En 1961, Starzl lave abondamment un rein du groupe A, en vue d'éliminer la dernière des hématies A pour le receveur 0, mais malgré tout l'organe est rejeté immédiatement: c'est le début de nos connaissances de la présence d'antigènes ABO dans les tissus. Une fois un donneur ABO identique/compatible trouvé, on procède à un test global de dépistage d'alloanticorps: le sérum du receveur est incubé avec un choix de lymphocytes de donneurs de sang typés pour leurs constellations HLA.

Grâce à la découverte de Jean Dausset du système HLA et au suivi des recherches de Gerhard Opelz, ce système d'histocompatibilité a pris le dessus sur toutes les considérations en matière de compatibilité.

Rejet de greffe induit par des anticorps non-HLA

Une réunion scientifique intitulée «Nicht-HLA assoziierte, antikörpervermittelte Abstossung nach Organtransplantation» [Rejet de greffe induit par des anticorps non-HLA] s'est tenue à Zurich en juin 2007 sous la direction du Dr Markus Weber, docent privé à la Clinique Universitaire de Chirurgie Viscérale et de Transplantation à l'Hôpital Universitaire de Zurich.

C'est le Pr Manuel Pascual du CHUV qui ouvrit les débats avec sa présentation «overview of antibody mediated rejection in solid organ transplantation» où il présenta son expérience en la matière. Sa présentation occupa la majeure partie de l'après-midi. Il apparaîtrait que les anticorps anti-HLA sont responsables de rejets de greffe chez 5–10% des patients greffés, et le dépôt de C4d dans les capillaires péri-tubulaires des reins dans 90% des cas est dû à la fixation d'anti-HLA activant le complément sur site. On distingue le rejet de greffe aigu de celui qui apparaît de manière chronique. La déposition de C4d dans les capillaires, découverte par Phil Halloran, Helmut Feucht et Manuel Pascual est associée dans

90% des cas plutôt à une infiltration de granulocytes neutrophiles qu'à une tubulite mononucléaire (65% des cas). Grâce au traitement maintenant standard «good clinical practice (GCP)» du rejet aigu, à savoir l'échange plasmatique complété par les immunoglobulines intraveineuses à forte dose, du tacrolimus, les stéroïdes et le mycophénolate mofétile (associé ou non au rituximab), le receveur bénéficie aujourd'hui d'un risque beaucoup moins important de réaction du greffon contre l'hôte. Pascual porte un intérêt considérable à l'outil innovant Lumindex[®] qui permet de quantifier simultanément jusqu'à 100 paramètres dans un même puits. Ce système, opérationnel en technologie dite xMAP, est basé sur des technologies existantes comme la cytométrie à flux continu, des microsphères, de lasers, d'immunochimie classique, le tout configuré en bioassay. En peu de temps, Lumindex permet d'évaluer une proportion importante de valeurs de laboratoire pour l'évaluation clinique de l'acceptation de la greffe par le patient.

Entra en scène ensuite le Dr Per Grufmann, de la firme Absorber AB (Stockholm), qui présenta le thème «Experience with endothelial crossmatch testing at the Karolinska University Hospital». Grufmann fit cette présentation en remplacement du Prof. Gunnar Tyden qui, ayant un empêchement de dernière minute, invita l'auditoire à lui poser des questions par mail (Gunnar.Tyden@karolinska.se). Son système utilise des HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) qui sont les cellules cibles de certains anticorps trouvés chez le sujet transplanté.

Ensuite, le Pr Duska Dragun de la clinique neurologique, Charité Universitätsmedizin Berlin, parla sur le thème «vascular receptor agonistic antibodies and renal allograft dysfunction». En effet, la nécrose fibrinoïde des artères avec des occlusions secondaires thrombosantes ne montrent

1 2^e partie (en cours de préparation): Le suivi du donneur d'organes par les examens de laboratoire.

aucun dépôt de C4d dans 50% des cas et pourtant cette nécrose reflète le plus mauvais pronostic de toutes les lésions vasculaires. On a supposé que des anticorps n'activant pas le complément et réagissant contre des antigènes spécifiques aux artères seraient à l'origine de ces thromboses induisant des lésions vasculaires sévères. C'est ainsi que Dragun et al. ont trouvé des anticorps réagissant contre le récepteur de l'angiotensine II (AT(1)R-AA) chez 16 receveurs de reins souffrant de rejet de greffe vasculaire et d'hypertension maligne. Si les procédés diagnostiques y compris les analyses de laboratoire pouvaient être poussés plus loin, les auteurs pourraient espérer améliorer le destin de ces malades.

La firme AbSorber AB, Stockholm (www.absorber.se) a développé un test cross-match XM-ONE™, permettant la détection d'anticorps anti-endothéliales ainsi que les anti-HLA I et II représentés eux aussi sur ces mêmes cellules endothéliales. La présence d'anticorps IgM et IgG receveur anti-endothéliaux du donneur sera ensuite décelée par XM-ONE™ lui aussi cross-match utilisant la cytométrie en flux continu produisant des résultats en moins de 3 heures; le flux continu est utilisé aujourd'hui par de nombreux laboratoires spécialisés en typage tissulaire.

Commentaires de pipette

Les critères pour la sélection de plasma frais congelé furent adoptés par le Service de Transfusion en Suisse dès le 1^{er} janvier 2007. Ne seront obtenus pour le plasma sous quarantaine que les dons d'hommes, de femmes sans aucun ATCD de grossesse, ou avec un test non-réactif pour les anticorps anti-HLA et anti-granulocytaires. L'absence d'anti-HLA dans le plasma frais congelé vise à améliorer le risque de rejet en cas de besoin en plasma dans la période immédiate suivant la transplantation.

L'existence d'antigènes mineurs d'histocompatibilité se focalise de plus en plus sur des spécificités histo-groupes sanguins. C'est ainsi que le groupe de recherche clinique autour de Evelyne Lerut, B-Louvain, rapporte la présence d'une incompatibilité dans les systèmes Duffy et Kidd favorisant la surve-

nue de réactions de rejet mis en évidence en examen histo-pathologique. Une amélioration de la mise en évidence d'anticorps anti-endothéliaux par des moyens en flux continu (XM-ONE) est à apprécier. Selon des informations officieuses, le prix de revient d'un seul test se situe entre 1000 et 2000 francs.

Le rôle des tests par génie génétique (www.bloodgen.com) pour l'instant, est d'améliorer et de préciser les études cliniques au niveau de la recherche appliquée.

Remerciements

L'auteur est reconnaissant au Dr Françoise Driss, Hôpital du Kremlin-

Bicêtre, rue du Général Leclerc, Paris, d'avoir bien voulu contrôler ce texte pour les aspects linguistiques.

Prof. Urs Nydegger
Transfusion Therapy Consultancy TTC
Case postale 784
CH-3000 Berne 9
info@immune-complex.ch

Référence recommandée

- 1 Seiler C. Labormedizin in der Organtransplantation. pipette 2005;2:10-1.