

## Greffes et cellules souches, jusqu'où ira-t-on ?

Don d'organe et greffe : le cadeau d'une vie ?

### 1) Qu'est-ce qu'une greffe, une transplantation ?

Une greffe ou transplantation correspond à l'implantation chez un individu appelé « receveur » d'un organe ou d'un tissu prélevé chez un « donneur » [1]. L'organe/tissu implanté est appelé « greffon » [2,3].

### 2) Qui sont les donneurs ?

En Belgique, en cas de décès, tout le monde est présumé donneur potentiel sauf si la famille refuse ou s'il y a une déclaration de refus de don de la part du patient concerné durant son vivant [4].

Il existe 3 types de dons :

- Le don à la suite d'un diagnostic de mort cérébrale : Ce type de don est le plus courant car le patient est considéré comme en mort cérébrale (plus de fonction cérébrale de façon irréversible) mais son cœur fonctionne toujours. Le patient se trouve déjà à l'hôpital, les organes sont encore en parfait état.
- Le don après arrêt cardiaque : Parfois, les prélèvements peuvent se faire sur un patient qui arrive à l'hôpital et qui fait un arrêt cardiaque sur place. Si la tentative de réanimation échoue, une équipe médicale doit être rapidement disponible pour prélever les organes du patient. Dans ce cas, le prélèvement est plus difficile car tout est réalisé dans la précipitation. Dans un autre cas, si un patient qui est en état de mort cérébrale fait un arrêt cardiaque, il faut rapidement faire un massage cardiaque pour assurer la vascularisation des organes et le patient doit être rapidement acheminé vers le bloc opératoire, le prélèvement doit donc se faire avec rapidité.
- Le don d'organe de son vivant : Dans de nombreux pays, on peut donner une partie de son foie ou un de ses reins à un proche en attente d'une transplantation [5]. Pour donner un organe de son vivant, il faut avoir au minimum 18 ans [6]. On peut également faire des prélèvements de moelle osseuse en vue d'un don. A noter que dans certains pays, ce type de don est parfois plus fréquent que le don au départ de donneur décédé.

Depuis plus de 20 ans, la Belgique se trouve parmi les 3 pays du monde où sont prélevés le plus d'organes sur des donneurs décédés, entre 25 et 30 par million d'habitants. Ce chiffre est relativement élevé grâce à la loi de type « opting-out » (« qui ne dit mot consent ») [5].

En 2019, l'âge moyen des donneurs d'organes est de 50 ans pour les donneurs en mort cérébrale et de 56 ans pour les donneurs en mort cardiaque (Figure 1).

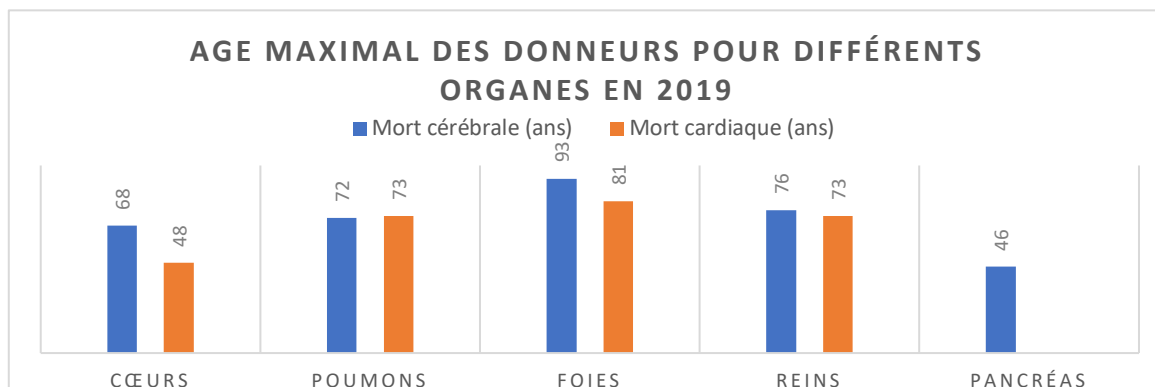


Figure 1 : Age maximal des donneurs pour différents organes en 2019 [7].

### 3) Quelles sont les parties du corps qui peuvent être transplantées ? Quels sont les effets sur le receveur ?

La liste de matériel corporel humain utilisé lors des greffes ou des transplantations est longue. En effet, le don d'organes (exemple : le cœur, les poumons, le foie, les reins, le pancréas) est le plus connu mais il existe d'autres cellules/tissus du corps qui peuvent être greffées, comme les cellules de la peau, les cellules souches ou les tissus musculosquelettiques, cardiovasculaires et ophtalmiques [8]. Les cellules souches sont greffées à partir de moelle osseuse. Ce type de greffe est courant car la moelle est facile à prélever et la perte de moelle est rapidement compensée par le corps [9]. La transplantation la plus fréquente est celle du rein, suivi du foie, du cœur, des poumons, du pancréas et des parties de l'intestin [5]. Ces transplantations sont indispensables pour certaines maladies qui ne peuvent être soignées autrement (Tableau a).

*Tableau a : Maladies qui nécessitent des transplantations d'organes [10].*

	Causes
Cœur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque grave et irréversibles</li> <li>• Cancer et chimiothérapies qui affaiblissent le cœur</li> </ul>
Poumon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies acquises ou génétiques qui entraînent insuffisance respiratoire irréversible (fibrose pulmonaire, mucoviscidose),</li> </ul>
Foie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance du foie à un stade terminal</li> <li>• Maladies auto-immunes</li> <li>• Cancer du foie</li> <li>• Hépatites</li> <li>• Déficit enzymatique</li> </ul>
Rein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies menant à l'insuffisance rénale terminale</li> </ul>
Pancréas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète de type 1</li> </ul>

Chaque fois qu'un organe est disponible, un organisme d'allocation des greffes, muni d'un algorithme et d'un programme informatique dans lequel sont inscrits tous les candidats, sélectionne le receveur le plus compatible avec le donneur. La compatibilité varie en fonction de l'organe :

- pour le cœur, les poumons et le foie, on tient uniquement compte du groupe sanguin et de la compatibilité morphologique.
- pour le rein et le rein-pancréas, il faut absolument respecter, en plus de la compatibilité du groupe sanguin, une compatibilité minimale dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, voir point 4) [5].

Divers autres critères interviennent également dans la sélection du receveur, mais les patients les plus prioritaires sont :

- les patients dont la vie est menacée à court terme.
- les patients hyperimmunisés (système immunitaire très sensible) : ces patients ne sont compatibles qu'avec un très faible nombre de donneurs donc quand on leur trouve un organe compatible, ils sont prioritaires
- les enfants de moins de 18 ans si le donneur a moins de 18 ans.
- les receveurs ayant aucune incompatibilité (au niveau du CMH) avec le donneur.

Le 1<sup>er</sup> Janvier 2020, en Belgique, il y avait en tout 1341 personnes sur la liste d'attente active d'organes (Figure 2). En 2019, on a compté 1225 enregistrements sur cette liste d'attente. Parmi ces patients, 984 transplantations d'organes provenant de donneurs décédés ont été réalisées, ce qui fait ~80,3% de patients transplantés parmi les patients enregistrés sur cette liste d'attente en 2019 [11].

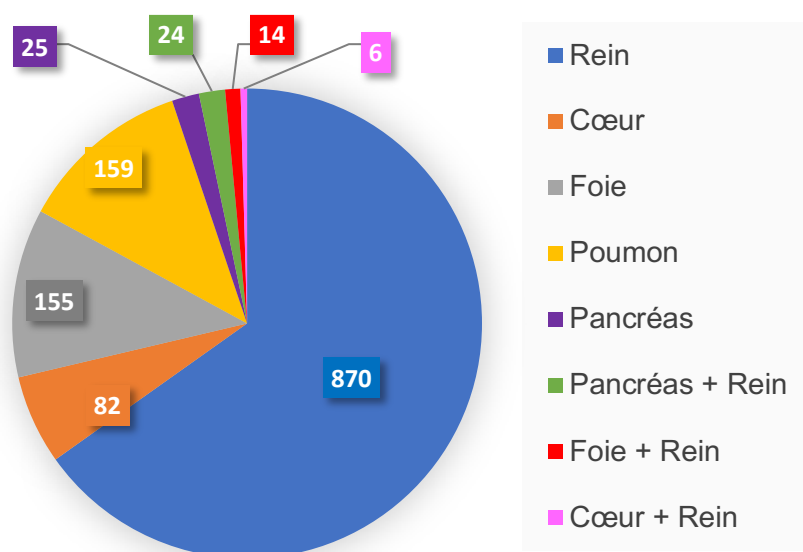


Figure 2 : nombre de personnes en attente d'un ou plusieurs organes en Belgique (fin de l'année 2019) [11].

Lorsque le bon receveur est sélectionné, la réussite de sa greffe dépendra de plusieurs facteurs : l'âge, le traitement utilisé, le sexe, le poids corporel, l'environnement, les différences génétiques entre le donneur et le receveur (l'hôte), etc. La survie des greffons et des receveurs varie selon les organes transplantés (

Figure 3).

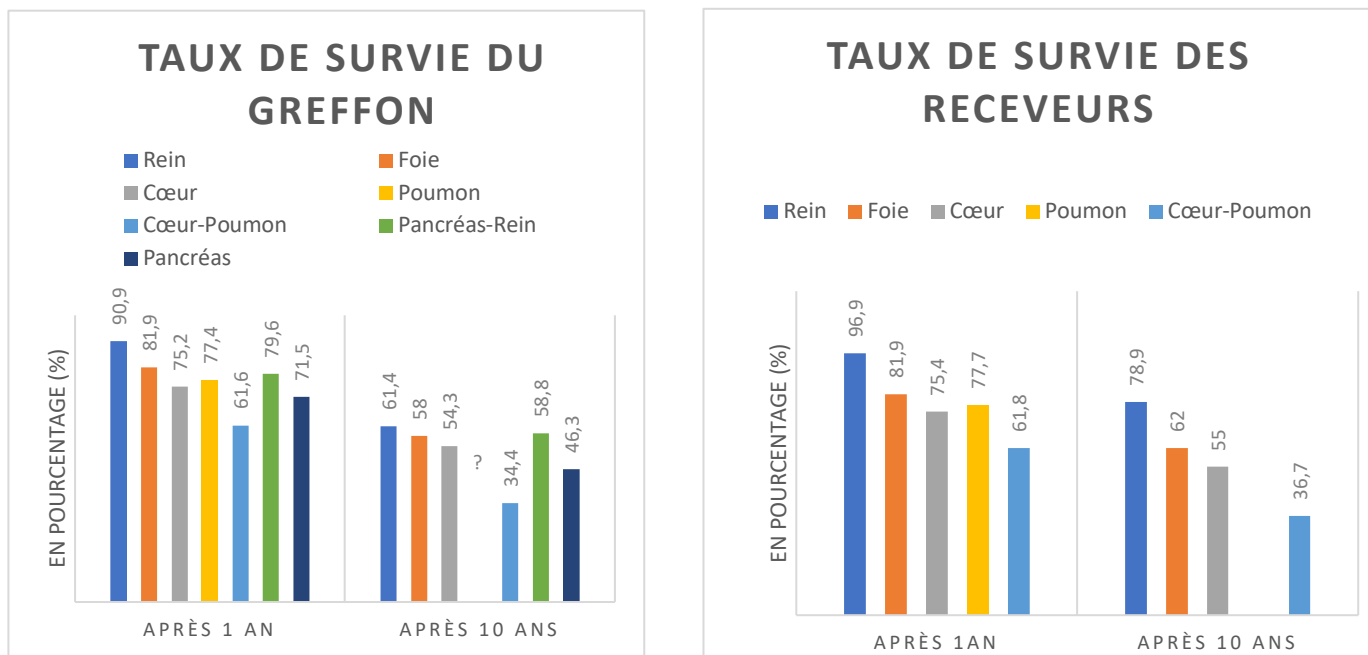


Figure 3 : taux de survie du greffon et des receveurs en fonction de l'organe transplanté en France (provenant d'un donneur décédé) (1993-2016) [10].

#### 4) Le système immunitaire : pourquoi il y a des rejets ?

On parle de « rejet » lorsque l'organisme cherche à se débarrasser de l'organe greffé. C'est le principal obstacle de la greffe et il est causé par une réaction immunitaire du receveur dirigée contre le greffon, donnant lieu à des lésions au sein de l'élément greffé qui peuvent avoir des conséquences à court ou à long terme [12].

Le système immunitaire est responsable de l'ensemble des réactions de résistance contre les pathogènes (tout facteur capable de causer une maladie) ou les éléments du « non soi » (par exemple, un tissu/organe provenant d'un donneur). Les cellules de chaque individu possèdent une « carte d'identité » qui est le CMH. Les molécules de CMH sont présentes à la surface de presque toutes les cellules. Toutes les cellules d'un même individu portent le même CMH (mêmes glycoprotéines), ce qui permet à notre système immunitaire de différencier les cellules qui nous appartiennent (le « soi ») de celles qui ne nous appartiennent pas (le « non soi ») [13].

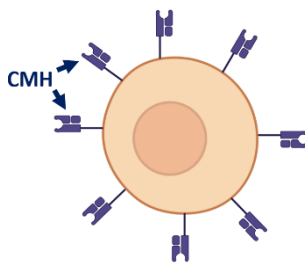


Figure 4 : Représentation d'une cellule avec ses CMH (voir texte)

Le système immunitaire comprend des cellules comme les lymphocytes T ( $L_T$ ) et B ( $L_B$ ) (voir ci-dessous), les monocytes (qui évoluent en macrophages et en cellules dendritiques qui sont les cellules présentatrices d'antigènes) et des molécules (anticorps) qui sont les effecteurs indispensables de l'immunité. Les lymphocytes reconnaissent les CMH du « non soi » nommés « allo antigènes » (« allo » = l'autre en grec). Après la greffe, les cellules dendritiques du donneur sont activées et migrent vers les organes lymphoïdes du receveur pour activer les  $L_T$  du receveur qui, à leur tour, migrent vers le greffon pour déclencher une réponse inflammatoire (rejet) [14].

Figure 6 : Représentation d'une lymphocyte T

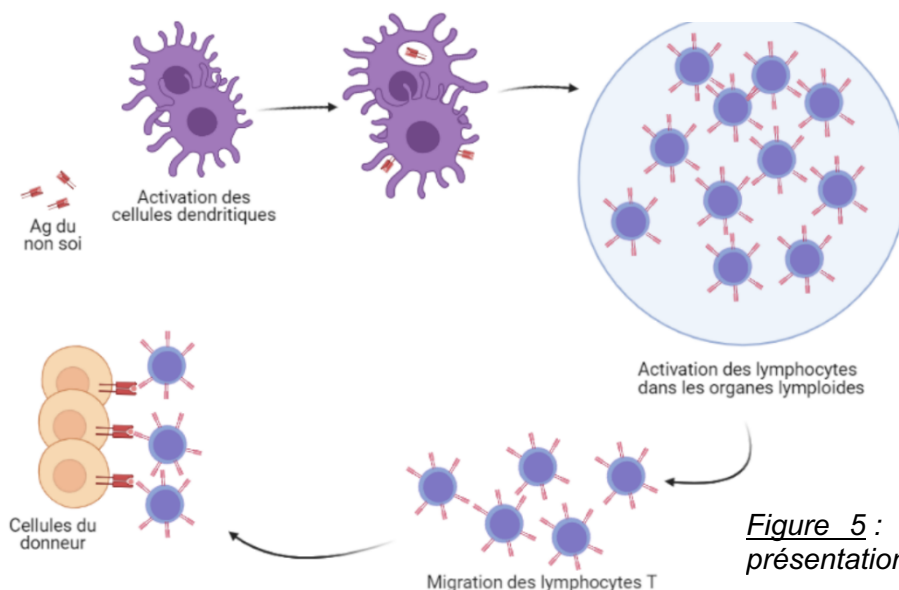
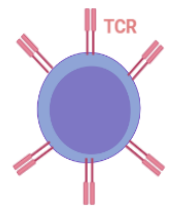


Figure 5 : activation des cellules dendritiques et présentation des antigènes aux lymphocytes

Les lymphocytes sont l'une des familles de cellules effectrices de l'immunité. Ils sont capables de distinguer le « soi » du « non soi » par des interactions moléculaires très précises. Ces interactions sont rendues possibles grâce à des récepteurs à la surface des  $L_T$ , les TCR. On distingue 2 sous-familles de lymphocytes : les lymphocytes T ( $L_T$ ) qui sont principalement impliqués dans la cytotoxicité (« tuent » les cellules du « non soi » ou les cellules infectées) et les lymphocytes B ( $L_B$ ) responsables de la synthèse et de la sécrétion d'anticorps. Pendant une infection ou une transplantation, des petites fractions de « l'intrus » appelées « antigènes » sont détectées et neutralisées par les anticorps produits par les  $L_B$  ou directement tuées par les  $L_T$  cytotoxiques. Dans le cadre des transplantations d'organes solides, les anticorps anti-CMH sont responsables du rejet et de la dysfonction tardive du greffon [15].

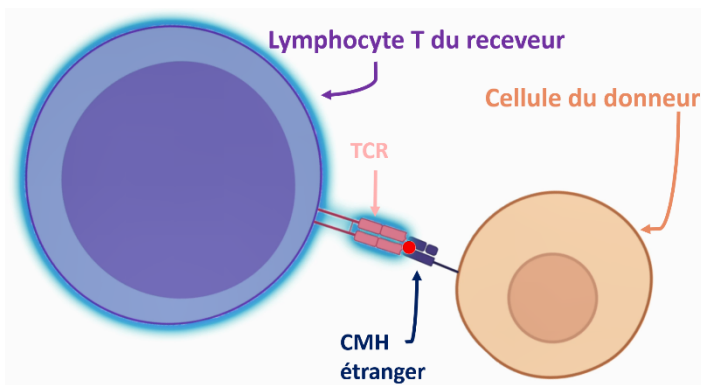


Figure 7 : Reconnaissance d'un CMH étranger par le lymphocyte T

### 5) Réaction du corps face à une greffe : les différents types de rejet

Il y a 3 catégories de greffes : les allogreffes lorsque le donneur et le receveur appartiennent à la même espèce (exemple : homme → homme), les autogreffes quand le donneur est le receveur, et les xéno greffes lorsque le donneur et le receveur n'appartiennent pas à la même espèce (exemple : cochon → homme) (**Error! Reference source not found.**) [16]. Les allogreffes et les xéno greffes sont concernées par les rejets (contrairement aux autogreffes qui ne sont évidemment pas reconnues comme étrangères par le système immunitaire) [14]. Le rejet aigu d'allogreffe et de xéno greffe reste un grand problème en transplantation d'organes solides, car il peut conduire à la dysfonction de la greffe.

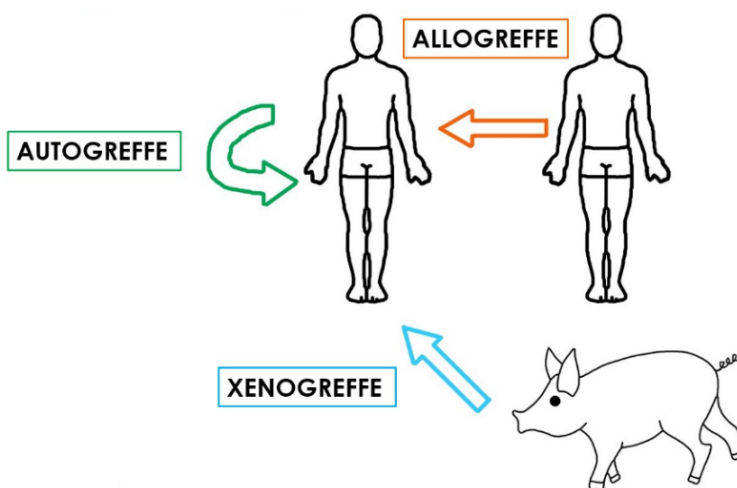


Figure 8 : schématisation des différents types de greffe

### **5.1 Rejet aigu :**

Les rejets aigus sont liés à une réponse immunitaire humorale ou cellulaire (lymphocytes B et T). Aujourd'hui, moins de 15% des transplantations font l'objet d'un rejet aigu grâce à des traitements de type « immunosuppresseur », c'est à dire « qui diminue l'action des cellules immunes » afin de permettre à la greffe d'être tolérée par le corps [14]. Le risque de rejet aigu est maximal dans les semaines suivant la greffe, c'est pourquoi il est nécessaire d'instaurer un traitement immunosuppresseur en commençant par des doses élevées dès la veille de la greffe et de continuer le traitement jusqu'à 12 jours après. Ensuite, on met en place un traitement d'entretien composé le plus souvent de 3 molécules immunosuppressives différentes (les immunosuppresseurs sont décrits au point 6) à doses plus faibles pour une durée non définie (cela dépend de la qualité de la greffe et de la tolérance du corps envers celle-ci) [17].

### **5.2 Rejet hyper aigu :**

Le rejet hyper aigu, quant à lui, concerne seulement les transplantations vascularisées (connectées aux vaisseaux sanguins et aux nerfs du receveur) et survient dans les minutes suivant la transplantation du greffon dans l'organisme. C'est donc un type de rejet très rapide qui va induire une thrombose (obstruction par un caillot ou infarctus) des vaisseaux dans le greffon, provoquant sa nécrose (c'est-à-dire la mort des cellules) [14]. Dans le rejet hyper aigu, il y a plusieurs types d'anticorps qui peuvent être impliqués : les anticorps naturels dirigés contre les antigènes de groupe sanguin ABO, les anticorps dirigés contre des CMH ou contre des antigènes de l'endothélium (= couche la plus interne des vaisseaux sanguins) [12]. De nos jours, ce type de rejet est évité dans la majorité des cas par la recherche d'anticorps dirigés contre le CMH du donneur et par un test de réactivité au moment de la greffe entre donneur et receveur (cross-match) [14]. De plus, une condition essentielle à la transplantation est la compatibilité ABO pour les donneurs décédés. Des greffes ABO incompatibles peuvent être réalisées au départ de donneurs vivants et après épuration des anticorps anti-A ou anti-B [12].

### **5.3 Rejet chronique :**

Le rejet chronique est dû à un dysfonctionnement chronique de l'organe transplanté qui mène peu à peu à la perte de celui-ci. Ce dysfonctionnement organique peut être dû soit à une agression immunologique, soit non-immunologique telle que la toxicité des médicaments immunosuppresseurs et d'autres phénomènes biologiques ou infectieux. Ce rejet peut survenir plusieurs mois ou plusieurs années après la greffe. La difficulté majeure est d'établir l'équilibre entre une immunosuppression efficace à long terme et la limitation de la toxicité [18].

## **6) Immunosuppresseurs :**

Les immunosuppresseurs sont des médicaments qui permettent d'atténuer la réponse immunitaire du receveur contre les molécules du non-soi du greffon. Les principaux immunosuppresseurs utilisés dans le cadre de transplantations sont :

- Les anticalcineurines : on y retrouve principalement la ciclosporine et le tacrolimus. Les médicaments à base d'anticalcineurines interagissent avec un grand nombre de médicaments et de voies métaboliques, ce qui explique les nombreux et préoccupants effets indésirables qui peuvent se manifester, comme l'hypertension artérielle et le diabète sucré. De plus, elles sont très toxiques pour le foie. L'action des

anticalcineurines inhibe l'activation des lymphocytes T, diminuant ainsi la réponse immunitaire responsable du rejet [14]. Cependant, la ciclosporine est devenue l'immunosuppresseur le plus utilisé dans de nombreuses transplantations d'organes et pour la greffe de moelle osseuse, autant en prévention qu'en traitement anti-rejet, en raison de sa grande efficacité. Le tacrolimus, quant à lui, est également utilisé en prévention du rejet pour certaines greffes ainsi que contre le rejet des greffes résistantes aux autres traitements immunosuppresseurs [17]. En général, les immunosuppresseurs ont de nombreux effets secondaires sévères dont la formation de tumeurs souvent induites par des virus, des infections opportunistes, des réductions très importantes de globules rouges et une importante diminution des globules blancs accompagnée d'ulcères à la bouche, de fièvre et d'infections [19].

- Le Belatacept® : est injecté par voie intra-veineuse et bloque la costimulation des lymphocytes en se liant aux clusters de différenciation CD86 et CD80 (la costimulation est un signal donné à une cellule par une autre cellule et qui régule son activation, sa prolifération, sa survie ou sa différenciation). Ces clusters sont des molécules présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et qui permettent de reconnaître les lymphocytes ; il est très efficace dans le cas des transplantations rénales car il n'est pas néphrotoxique (c'est-à-dire qu'il n'est pas dangereux pour les reins). Il constitue donc une alternative aux anticalcineurines très prometteuse. Les effets indésirables sont très peu fréquents et surviennent après de longues thérapies, mais peuvent néanmoins induire des infections sévères, notamment des voies urinaires, ou des lymphomes induits par le virus EBV [20].
- Les inhibiteurs du signal de prolifération mTOR : ils sont capables de cibler la protéine mTOR impliquée dans le contrôle de la réplication et de la survie des lymphocytes T. La désactivation de cette protéine permet donc d'empêcher les lymphocytes T de compléter leur cycle cellulaire et donc leur prolifération, ce qui diminue l'immunité. Un des effets secondaires les plus fréquents lors de leur utilisation est l'anémie [17].
- Les antimétabolites : ils empêchent les lymphocytes de commencer leur multiplication en sabotant leur processus de réplication de l'ADN, car pour qu'une cellule puisse se multiplier, il faut d'abord qu'elle réplique son ADN à l'identique (le plus possible). L'ADN est composé de petites briques collées les unes aux autres appelées « nucléotides ». Les antimétabolites vont empêcher une réplication correcte de cet ADN dans les lymphocytes en remplaçant les nucléotides originaux qui devraient être utilisés pour la synthèse du nouvel ADN par des nucléotides modifiés et inutilisables. Les lymphocytes vont donc se retrouver avec un ADN défectueux après réplication qui ne permettra plus à la cellule de proliférer. Les antimétabolites sont notamment toxiques pour le sang (ils vont tuer une partie des globules rouges et blancs) [17].
- Les corticoïdes : ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseuses et peuvent être prescrits en prévention du rejet de greffe. Ils influent sur l'expression de gènes codant pour des cytokines. Les cytokines sont des molécules qui permettent aux cellules de communiquer entre elles, notamment dans le cadre des réactions immunitaires et inflammatoires. Après la détection d'antigènes provenant d'un corps étranger dans l'organisme, des cytokines sont sécrétées et vont aller prévenir les lymphocytes pour qu'ils se développent et

deviennent actifs. En empêchant la synthèse de ces cytokines, on diminue donc la réponse immunitaire contre la greffe [17].

L'effet indésirable le plus fréquent est l'immunodépression face aux agents pathogènes, quelle que soit la famille de molécules utilisée. Les patients sous immunosuppresseurs sont également plus susceptibles de développer des cancers.

Par exemple, il y a régulièrement des infections au cytomégalovirus, un virus responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues et qui menace surtout les patients dont les défenses immunitaires ont été affaiblies, justement tels que ceux traités par immunosuppresseurs [20].

En complément des immunosuppresseurs, afin d'éviter des infections, des antibiotiques agissant sur un grand nombre de bactéries sont administrés au receveur.

Il existe également d'autres stratégies pour diminuer la réponse immunitaire du patient face aux greffes qui sont à l'étude, notamment l'utilisation d'anticorps qui ciblent le CD3, une protéine présente à la surface des  $L_T$ . Il a été observé, chez des souris, que ces anticorps éliminaient les  $L_T$  responsables de l'attaque contre le greffon mais pas ceux permettant l'apparition d'une tolérance du système immunitaire envers le greffon, ce qui est très intéressant et encourageant [21].

## 7) Conclusion :

Le don d'organe ou de greffe est primordial pour la qualité de vie ou pour la survie de beaucoup de patients. Il est donc important de sensibiliser la population. Grâce à l'évolution continue de la médecine, les critères de compatibilité sont de mieux en mieux compris et bien identifiés, ce qui permet de les contourner.

## Bibliographie:

- [1] «Définition de greffe,» [En ligne]. Available: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/179-greffe/>. [Accès le 20 11 2020].
- [2] «Grefe/implant/prothèse/transplantation,» [En ligne]. Available: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/266-greffe-implant-prothese-transplantation/>. [Accès le 20 11 2020].
- [3] A.-C. Squifflet, Prélèvement et transplantation d'organes : droits national, européen et international face à la pénurie, Anthemis, Éd., Limal, 2016, p. 19.
- [4] «Don d'organes - De nouvelles modalités depuis le 1er juillet 2020,» 26 juin 2020. [En ligne]. Available: <https://www.health.belgium.be/fr/>. [Accès le 20 novembre 2020].
- [5] «Centre Hospitalier Universitaire de Liège - transplantation d'organes,» [En ligne]. Available: <http://transplantation.be/>. [Accès le 22 11 2020].



- [6] T. Dounia, «Le don d'organes - entre productivisation et mise en relation,» 05 2017. [En ligne]. Available: <https://www.cpcp.be/wp-content/uploads/2019/05/don-organes.pdf>. [Accès le 22 11 2020].
- [7] «health belgium,» [En ligne]. Available: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/frs\\_bts\\_st\\_ats\\_2019.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/frs_bts_st_ats_2019.pdf). [Accès le 21 11 2020].
- [8] «Service public fédéral - Santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement,» [En ligne]. Available: <https://www.health.belgium.be/fr/don-dorganes-differents-types-de-don>. [Accès le 23 11 2020].
- [9] «le site du don de moelle osseuse,» agence de la biomédecine, [En ligne]. Available: <https://www.dondemoelleosseuse.fr/savoir-don>. [Accès le 13 02 2021].
- [10] C. U. D. E. D. NÉPHROLOGIE, «TRANSPLANTATION D'ORGANES,» chez *Néphrologie*, ellipses, 2018, pp. 399-422.
- [11] «eurotransplant,» [En ligne]. Available: <https://www.eurotransplant.org/>. [Accès le 21 11 2020].
- [12] M.-N. e. a. Kolopp-Sarda, «Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides,» *Revue Francophone des Laboratoires*, n° %1403, p. 23 30, juin 2008.
- [13] L. Pichon, T. Giffon, B. Chauvel, J. Le Gall et V. David, La région HLA de classe I du CMH : une des régions les plus complexes du génome humain ?, Paris: Med Sci, 1996, Vol. 12, N° 11 ; p.1209-18.
- [14] INSERM, Transplantation d'organes : quelles voies de recherche ?, 2009.
- [15] D. e. a. Anglicheau, «Anticorps non-HLA et transplantation d'organe : une vision critique,» *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 15, p. 53-59, Avril 2019.
- [16] ARCAGY-GINECO, «INFOCANCER,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/greffes/les-lois-de-la-transplantation.html/>. [Accès le 21 11 2020].
- [17] N. Clere, «Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale,» *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 58, n° %1584, pp. 26-30, Mars 2019.
- [18] J.-Y. S. G. Lesèche, «Immunologie des cellules endothéliales et rejet de greffe,» *midecineSciences*, vol. 10, n° %19, pp. 1094-1101, 1993.
- [19] «BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS,» 11 04 2019. [En ligne]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61887218&typedoc=N&fbclid=IwAR3IsctNNAQEEo3jMSDN1xxJV9q0WVYeZyglOH5HTgLepoelFmatLvdS5U>. [Accès le 10 12 2020].
- [20] Perez, C. P. et al., «Belatacept in Solid Organ Transplant: Review of Current Literature Across Transplant Types,» *Transplantation*, vol. 102, n° %19, pp. 1440-52, Septembre 2018.
- [21] Inserm, «Une nouvelle piste contre le rejet de greffe,» 30 octobre 2014. [En ligne]. Available: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/nouvelle-piste-contre-rejet-greffe>. [Accès le 14 février 2021].