



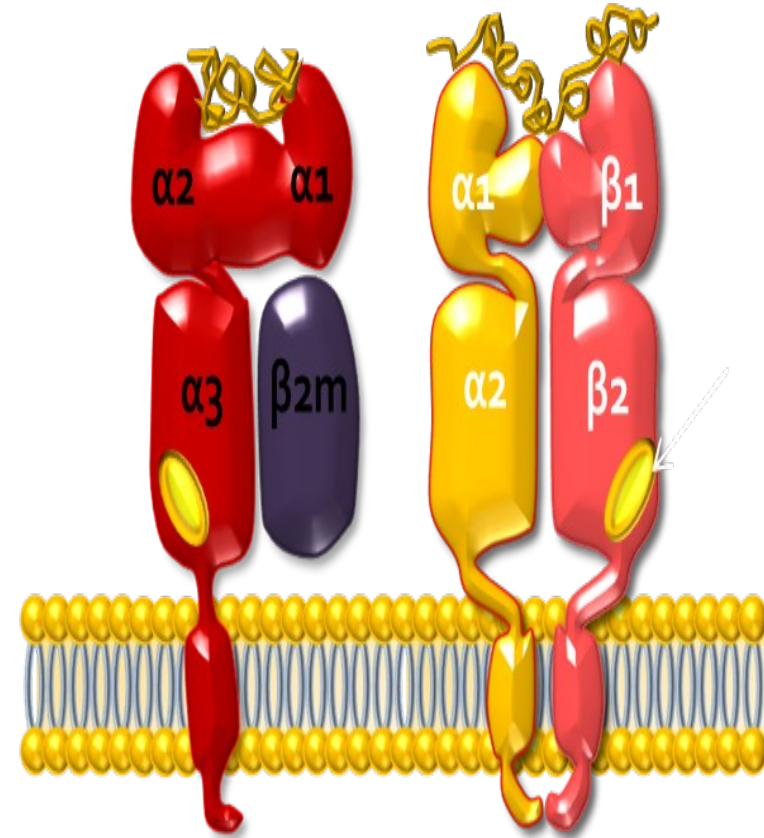
**Faculté de Médecine Taleb Mourad
Département de Médecine**

2^{ème} année de Médecine

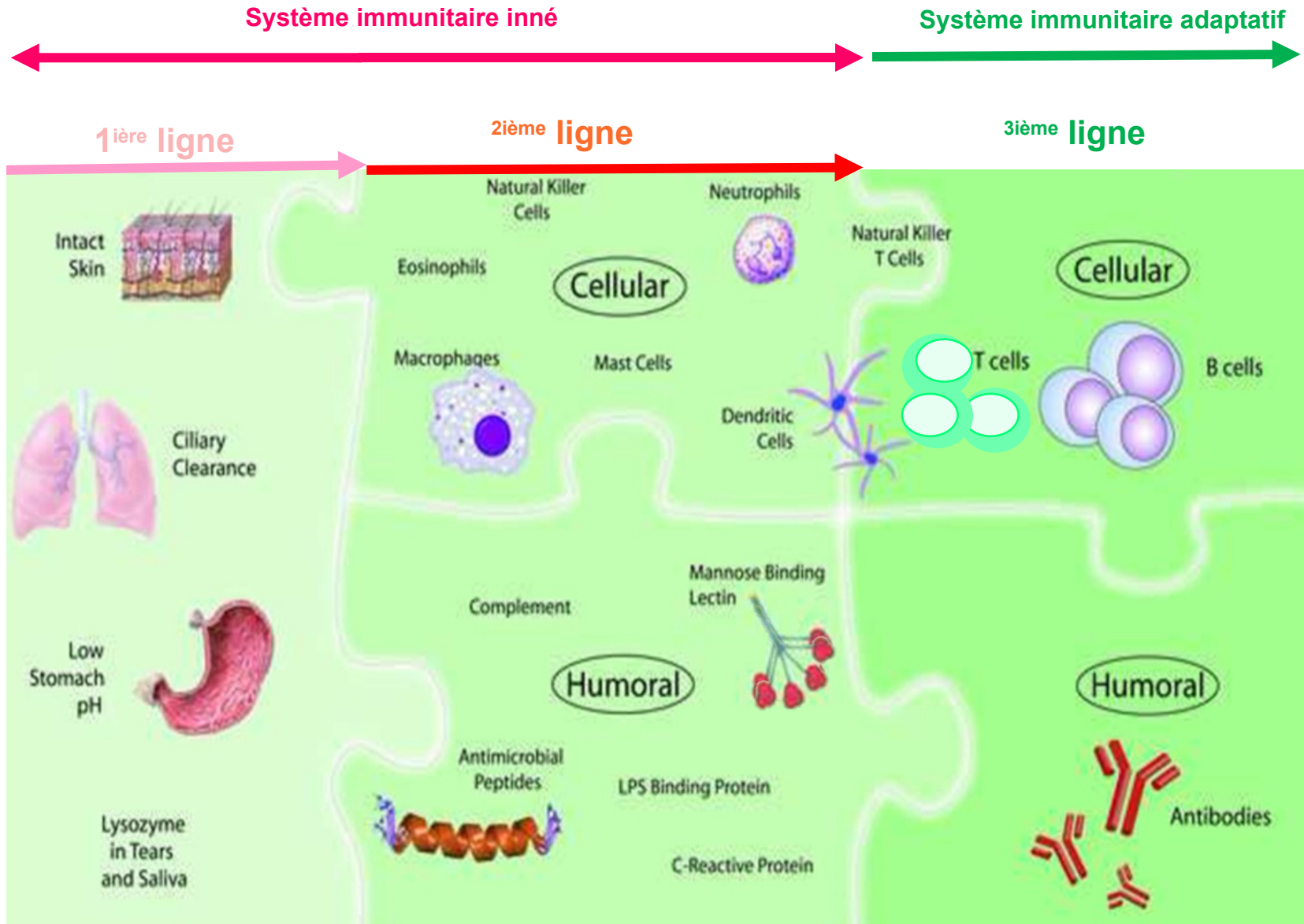
Présenté par Dr YAHIAOUI.A

Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

Le 02/06/2025

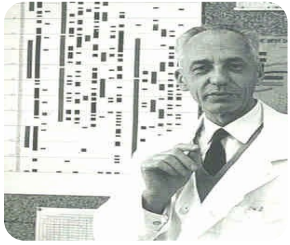


I. Introduction



Introduction

En 1958, découvert du CMH humain ou Système HLA (Human Leukocyte Antigen), suite à la description de l'antigène MAC (1^{er} antigène de ce complexe) sur les leucocytes



Marqueur moléculaire de l'identité cellulaire



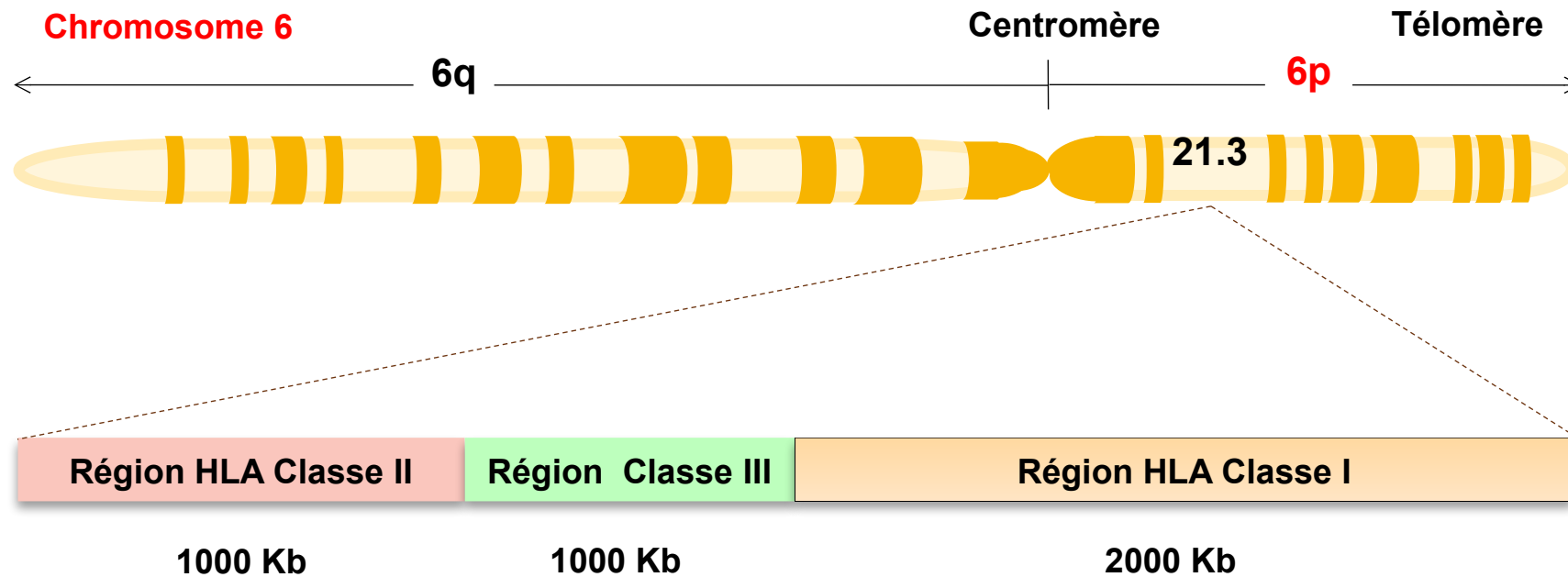
COMPLEXE : la région d'ADN contient plus d'une centaine de gènes codant pour des produits très divers

MAJEUR : ses produits sont à l'origine de **différences allo géniques importantes** entre individus de la même espèce

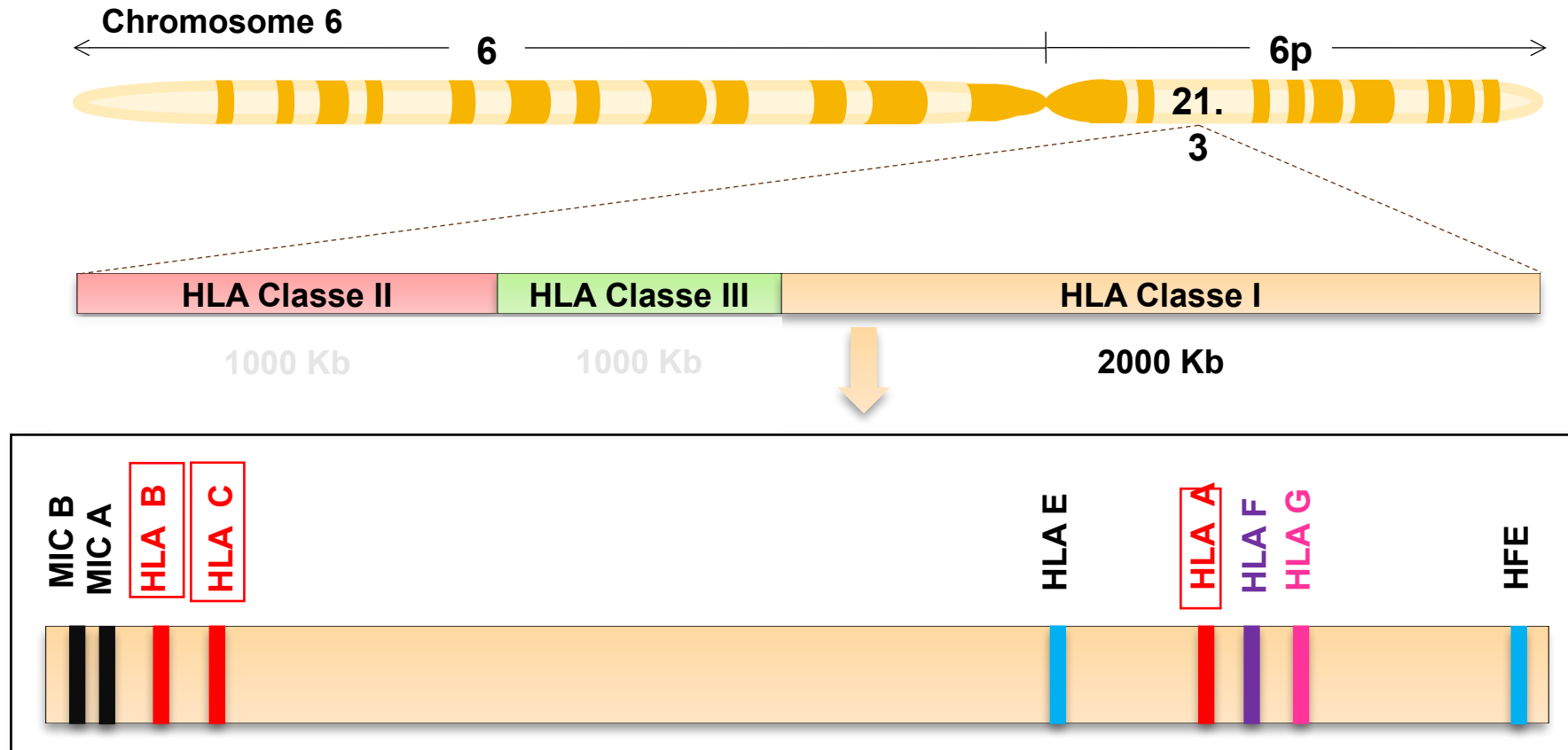
HISTOCOMPATIBILITE : « dicte » les règles de compatibilité tissulaire lors de greffe

Organisation génétique du CMH

**Complexe multigénique (plus de 224 gènes, dont 128 seraient exprimés)
d'environ 4000 kilobases (1/1000 du génome humain)**



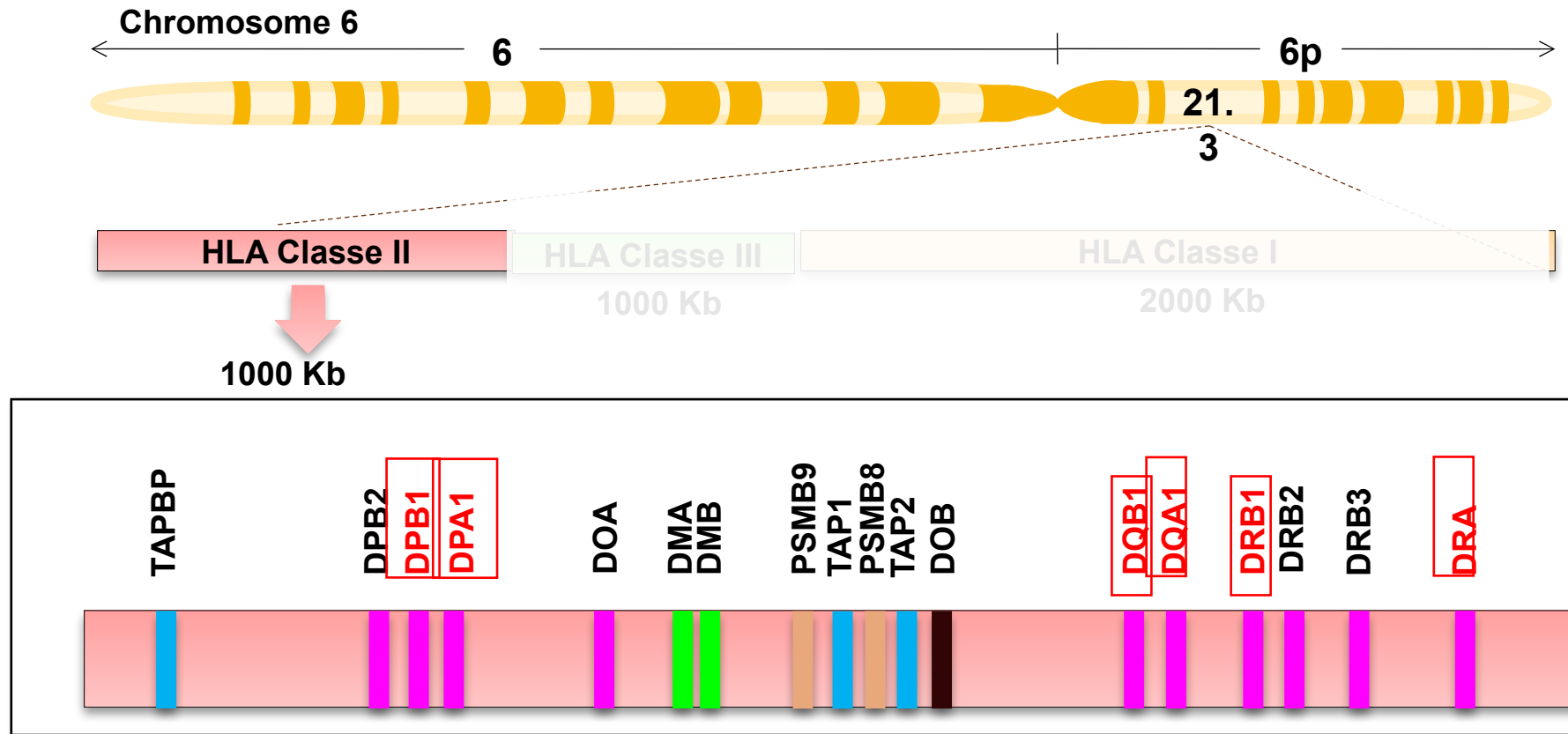
Région HLA de classe I



Gènes HLA-I :

- Des molécules de présentation HLA-I classique ou Ia : HLA-A, B, C
- Des molécules de présentation HLA-I non-classiques ou Ib : HLA-E, F, G: rôles dans la tolérance et la réponse NK
- HLA-I like : MIC A et B → rôle dans la réponse NK MICA/B : MHC class I associated antigen A/B

Région HLA de classe II



Gènes de classe II classiques : DR, DQ, DP

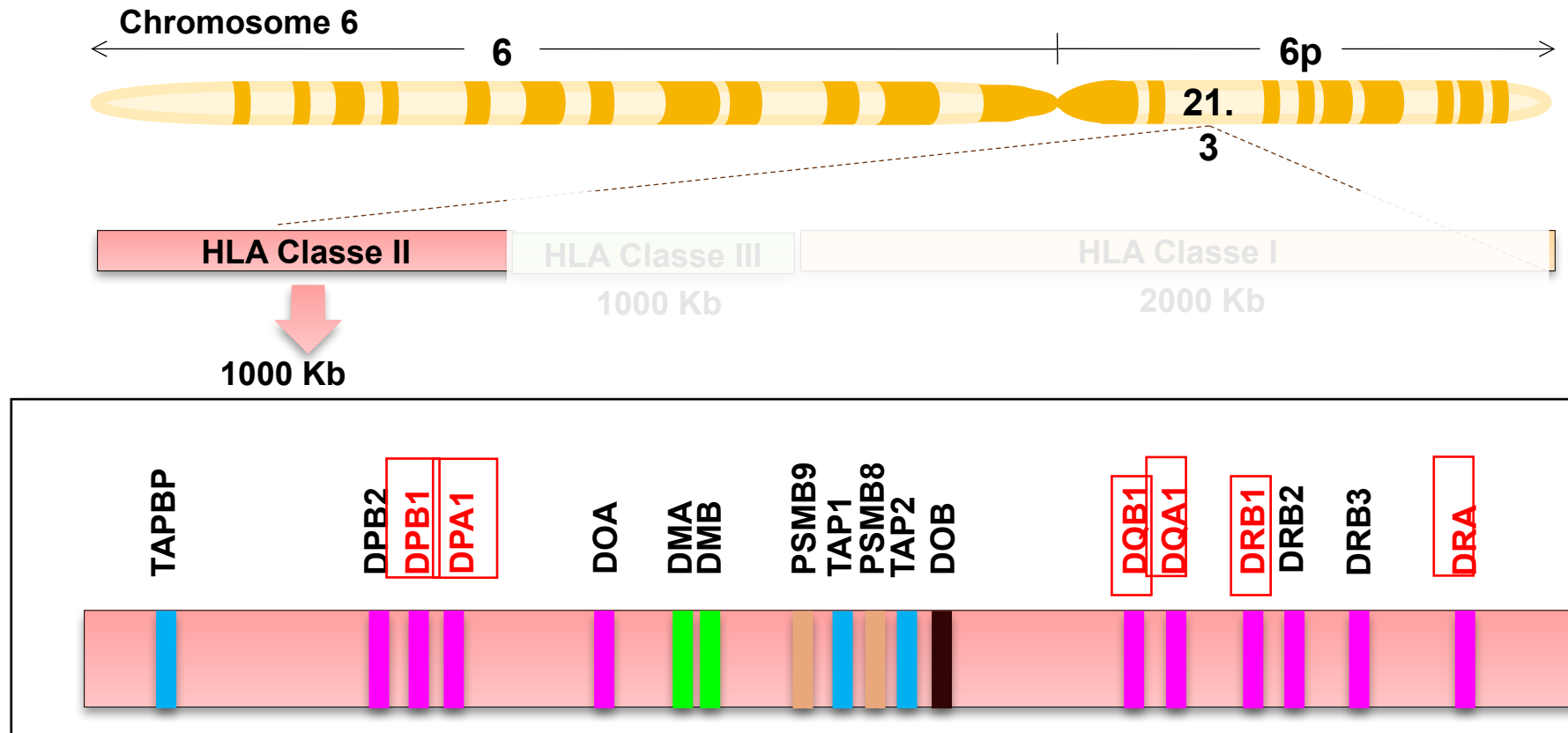
Pour les 03 loci il existe pour chacun d'eux:

- **Des gènes A** (DRA, DQA, DPA) qui codent pour une chaîne α
- **Des gènes B** (DRB, DQB, DPB) qui codent pour une chaîne β
- L'assemblage de ces deux chaînes constitue la molécule HLA de classe II

Locus HLA-DP/DQ :

Deux gènes fonctionnels :
DPA1/DQA1 et DPB1/DQB1

Région HLA de classe II

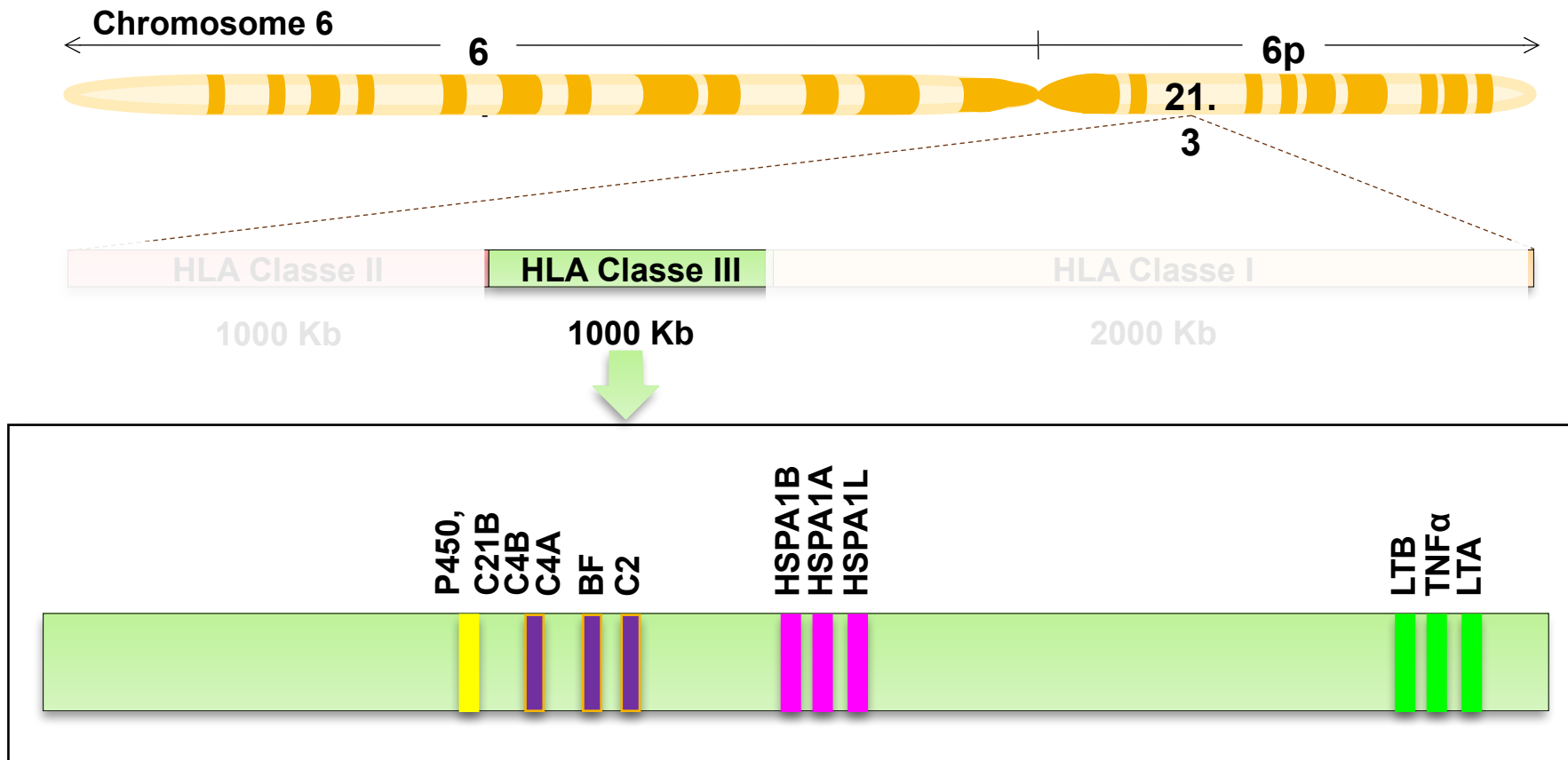


Autres gènes :

- LMP2 et LMP7: Production
- TAP1 et TAP2 : Transport
- Tapasine, DO, DM : Processus de charge

des peptides pour les présenter aux sein des molécules HLA de classe I ou II

Région HLA de classe III

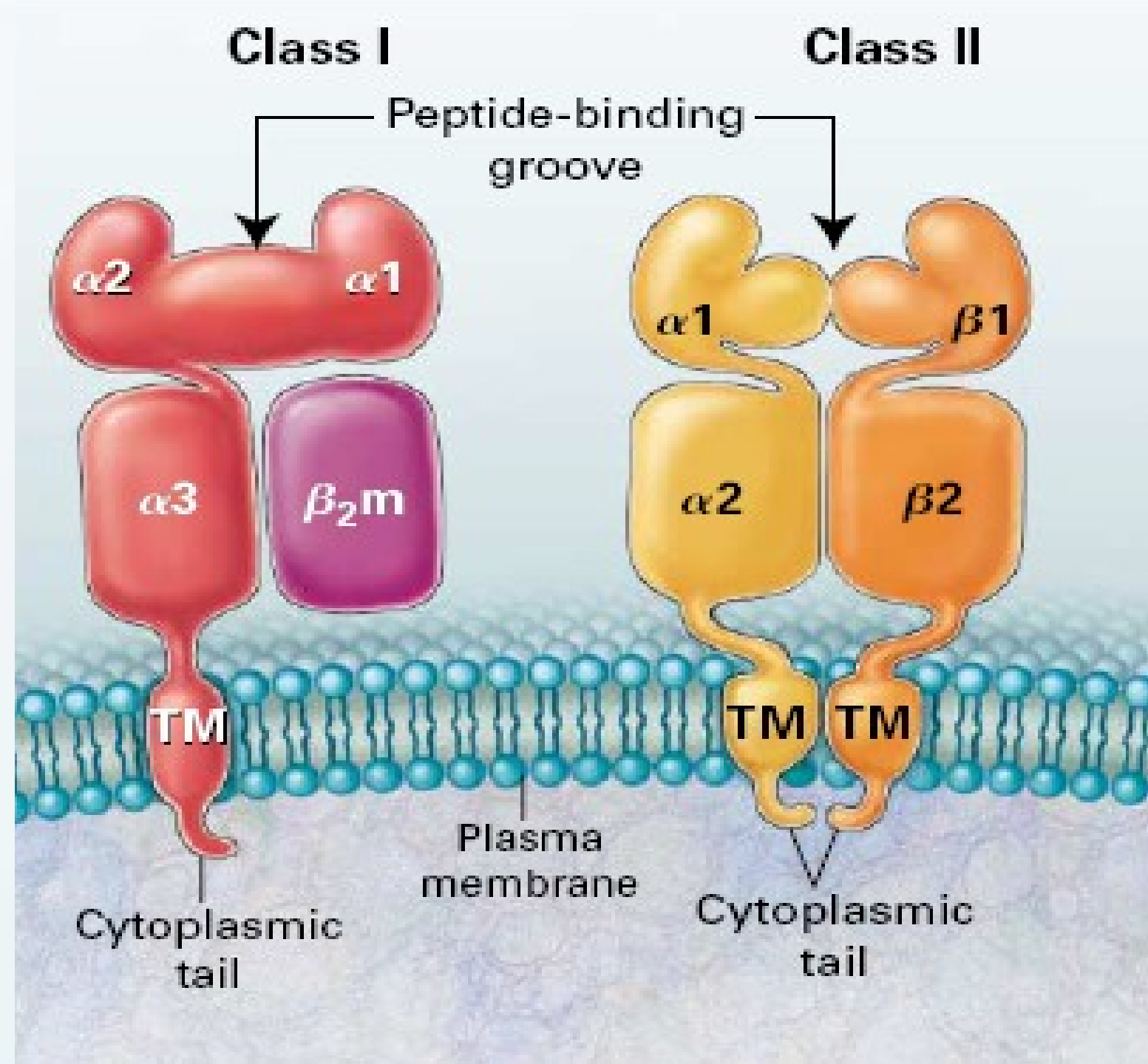


Gènes classe III : dont certains impliqués dans la réponse immune :

- ✓ composants du complément (C2 ,C4, facteur B)
- ✓ TNFα, LTβ , protéines du choc thermique (HSP)

**Aucun rôle dans la présentation de peptides antigéniques,
ni dans l'histocompatibilité**

Molécules HLA



HLA de classe I

□ Classe I :

- **Classique** : HLA-A, HLA-B, HLA-C
- **Non classique** : HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H

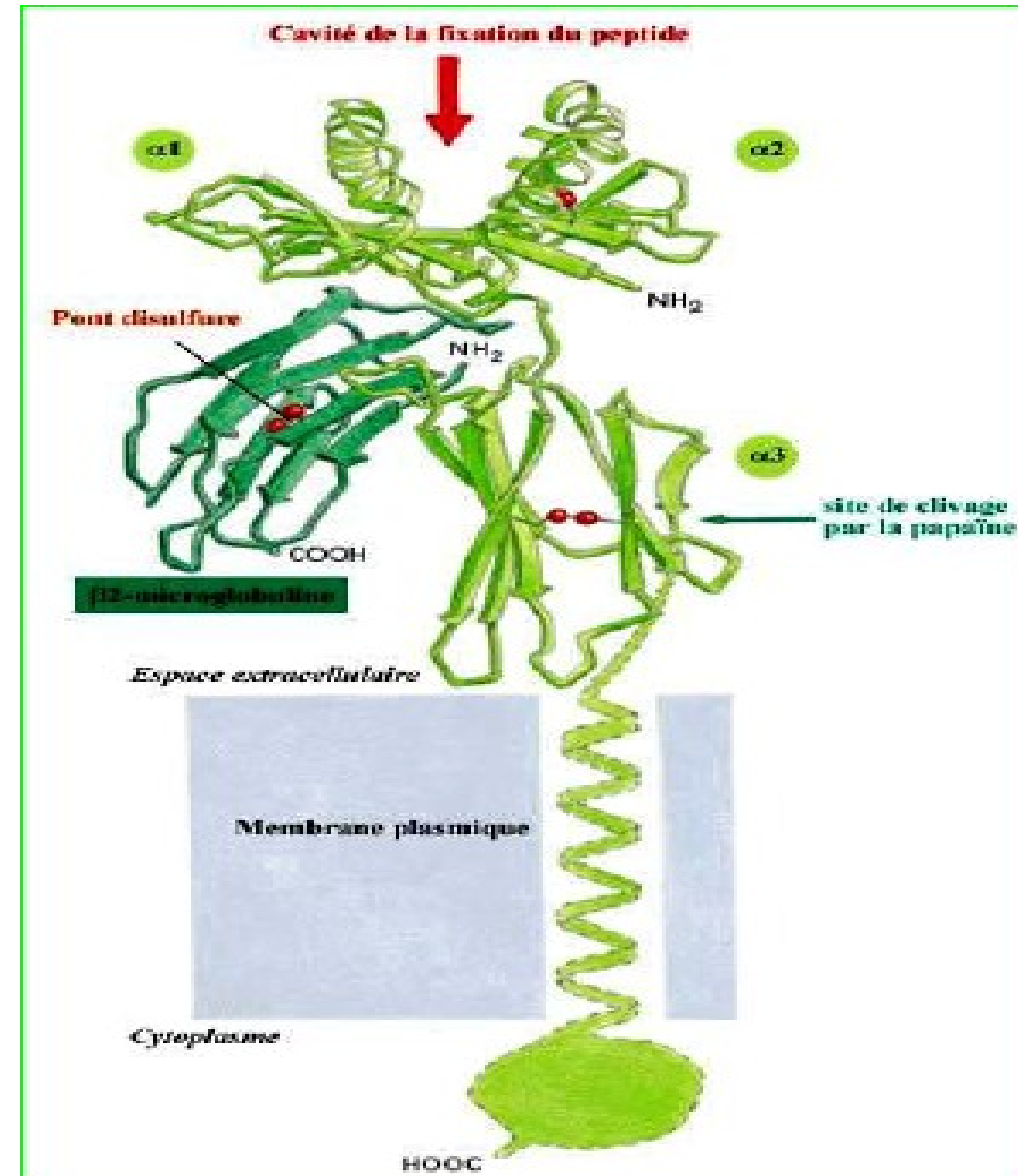
Chaîne α : $\alpha 1 + \alpha 2 + \alpha 3 + \text{TM} + \text{Cyto}$
45 kDa 345 aa
+

$\beta 2$ micro globuline monomorphe

- 12 kDa
- Expression de la chaîne α
- Conformation de la chaîne α

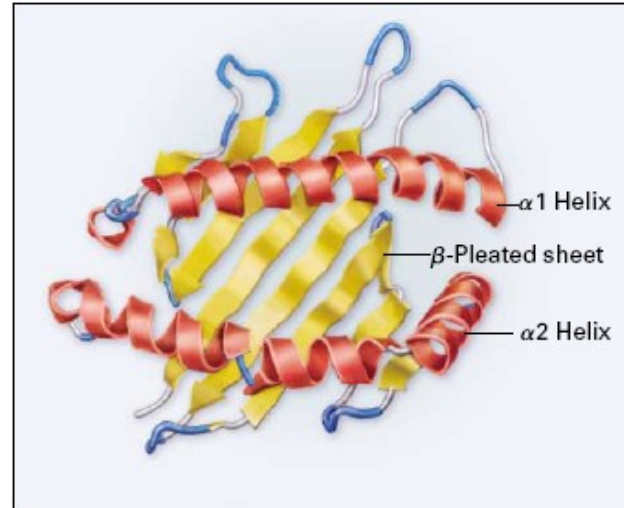
✓ **Polymorphisme** : $\alpha 1 + \alpha 2$

✓ $\alpha 3$ constant et interagit avec la CD8 & $\beta 2$ micro globuline

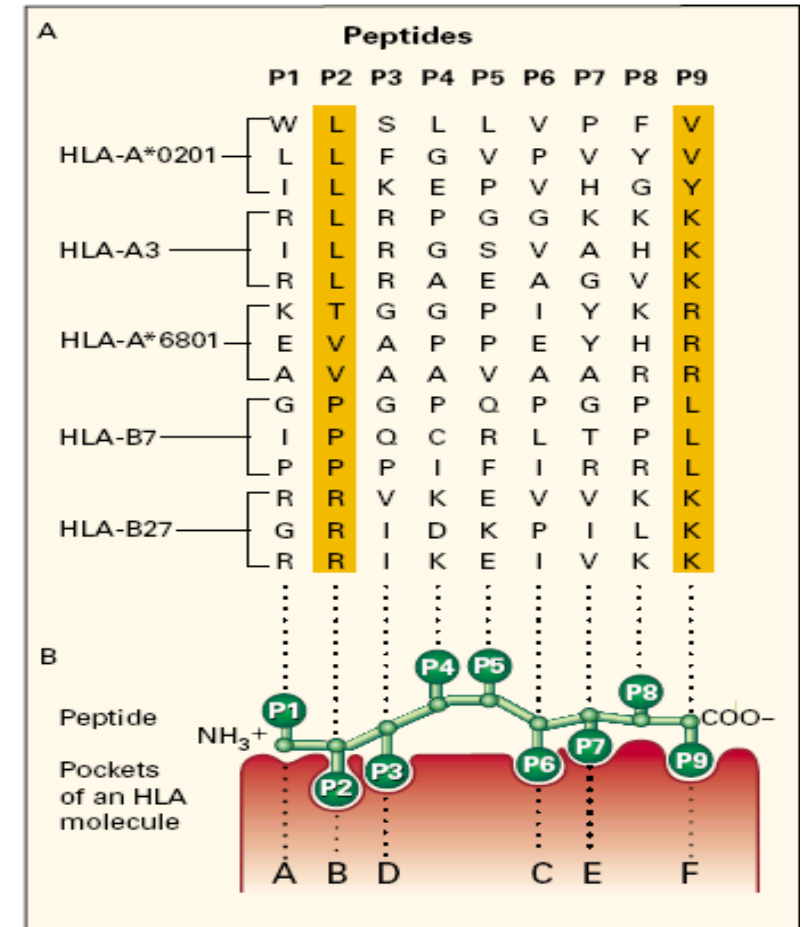


HLA de classe I

- Cavité de liaison au peptide: Fermée et fixe 1 Nanopeptide
- Résidus d'ancrage aux extrémités



- Expression: sur presque toutes les cellules nucléées et les plaquettes
- Au maxi 6 molécules différentes chez un individu : 2A, 2B et 2C
- expression augmentée par ; IFN; IL1, IL4



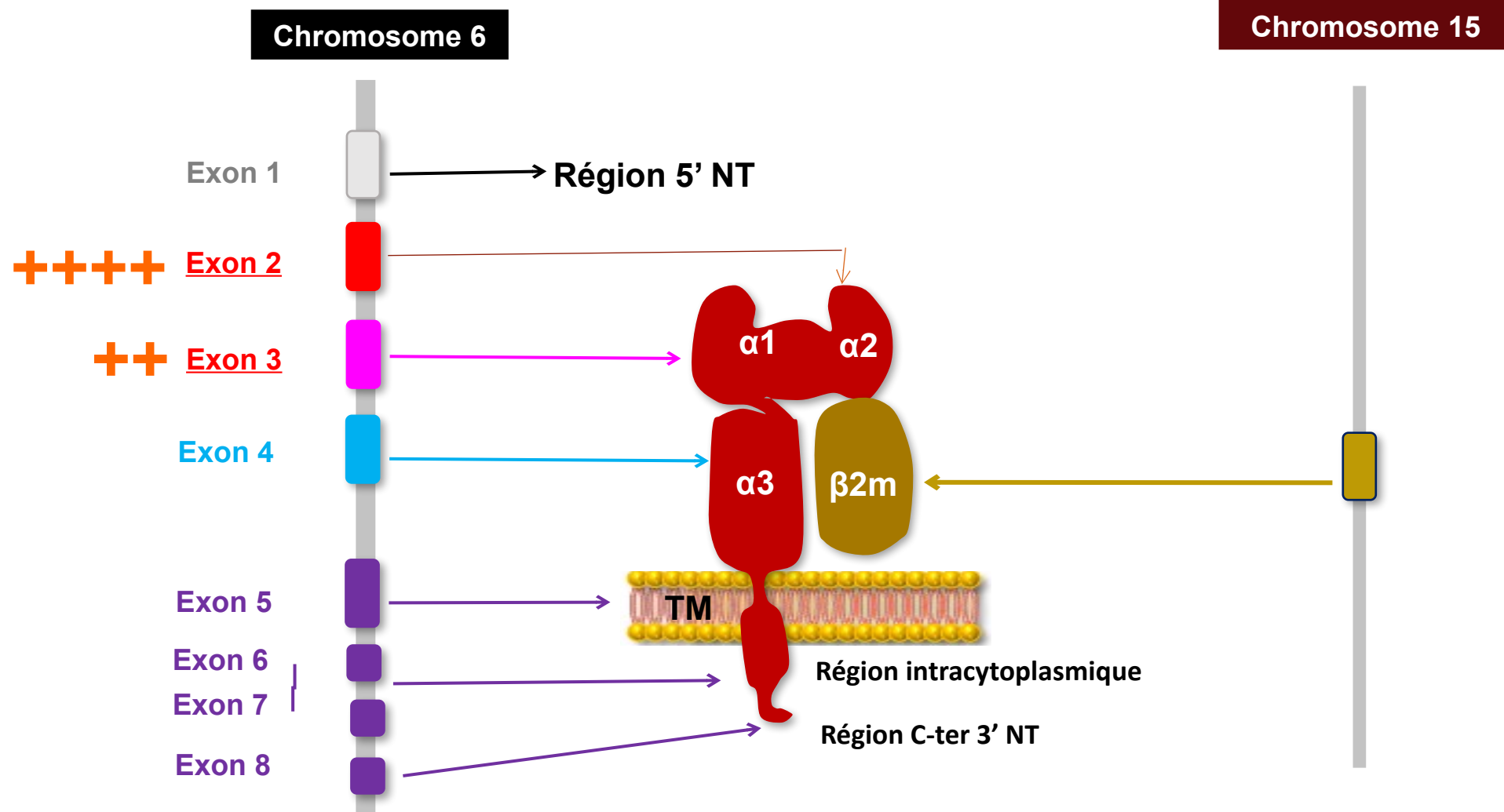
Gènes et molécules HLA de classe I

Produits des gènes A, B et C

Localisation et degré du polymorphisme

8 exons séparés
par 7 introns

Le polymorphisme de
séquences concentré dans les
exons 2 et 3 → les parties
correspondantes distales :
domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la
molécule



Gènes et molécules HLA de classe I

Génétique

Chromosome 6

Région ; 1500 pb

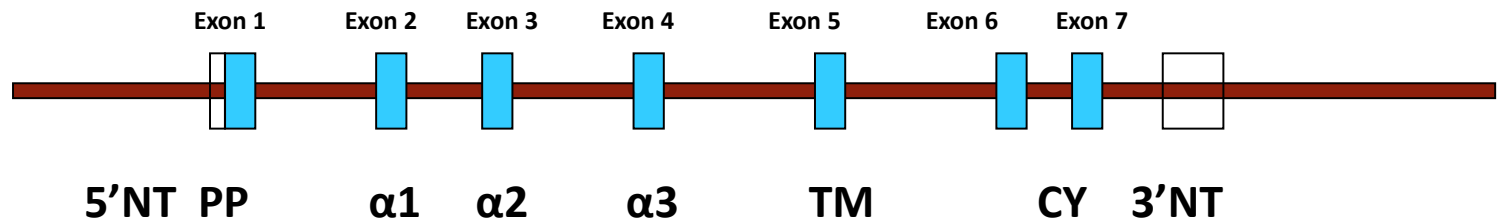
Gènes de 7 exons

Transmission en bloc : Haplotypes -> Génotype

Allèles codominants

Déséquilibre de liaison

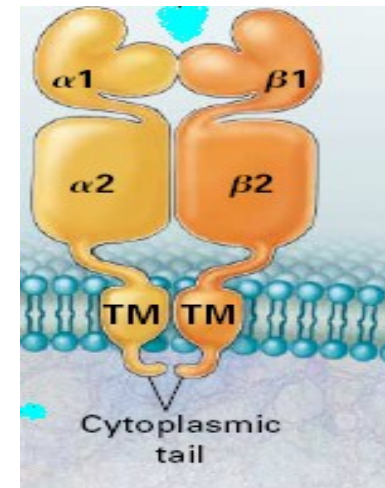
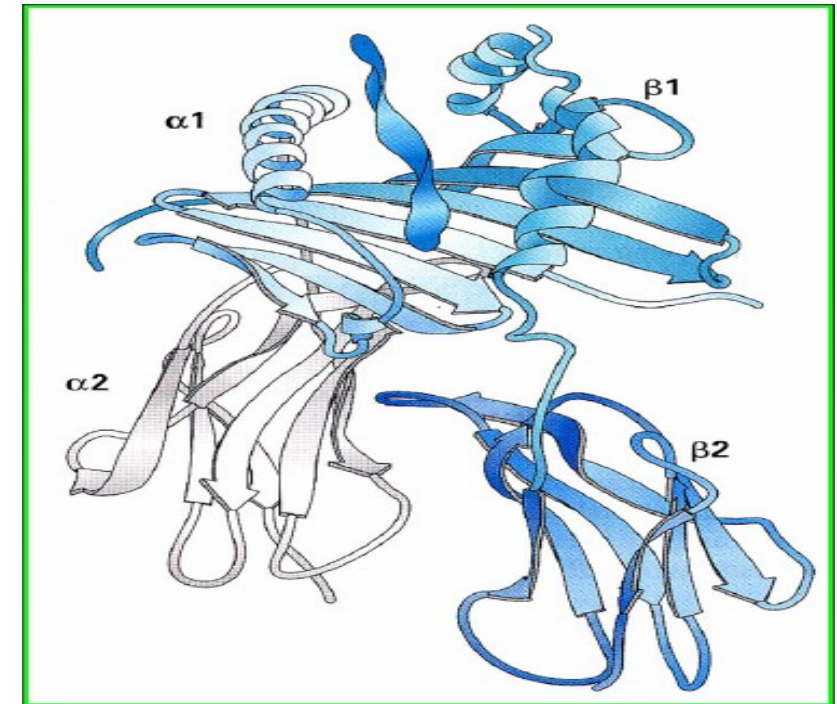
Polymorphisme: exons 2 et 3



HLA de classe II

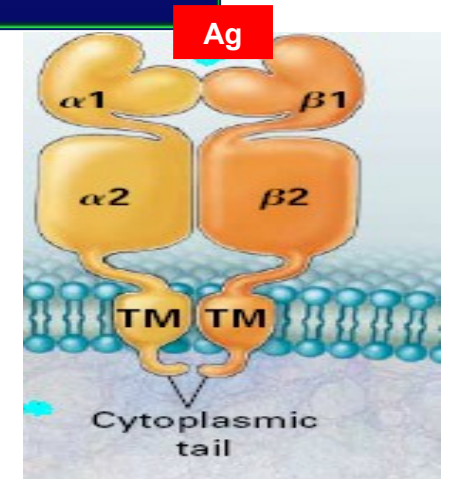
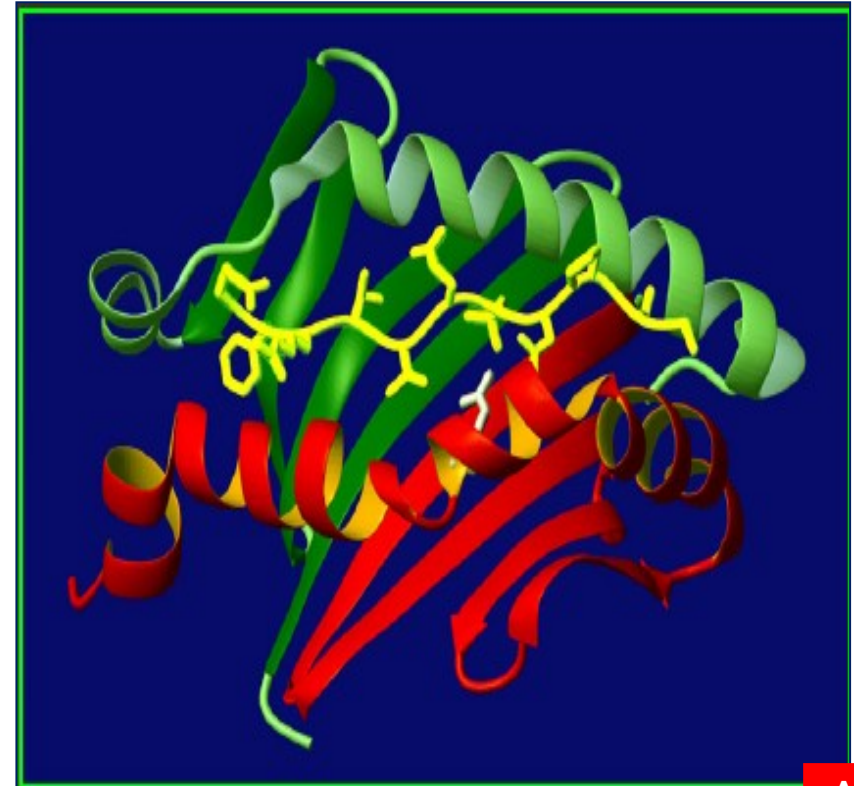
•STRUCTURES (suite)

- Molécules de classe II classiques: HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
- Molécules de classe II non classiques: HLA-DM, HLA-DO
 - Chaîne α :30-34 kDa
 - Chaîne β :26-29 kDa
- Polymorphisme : $\beta 1$ +++++
- $\beta 2$ site d'interaction avec CD4



HLA de classe II

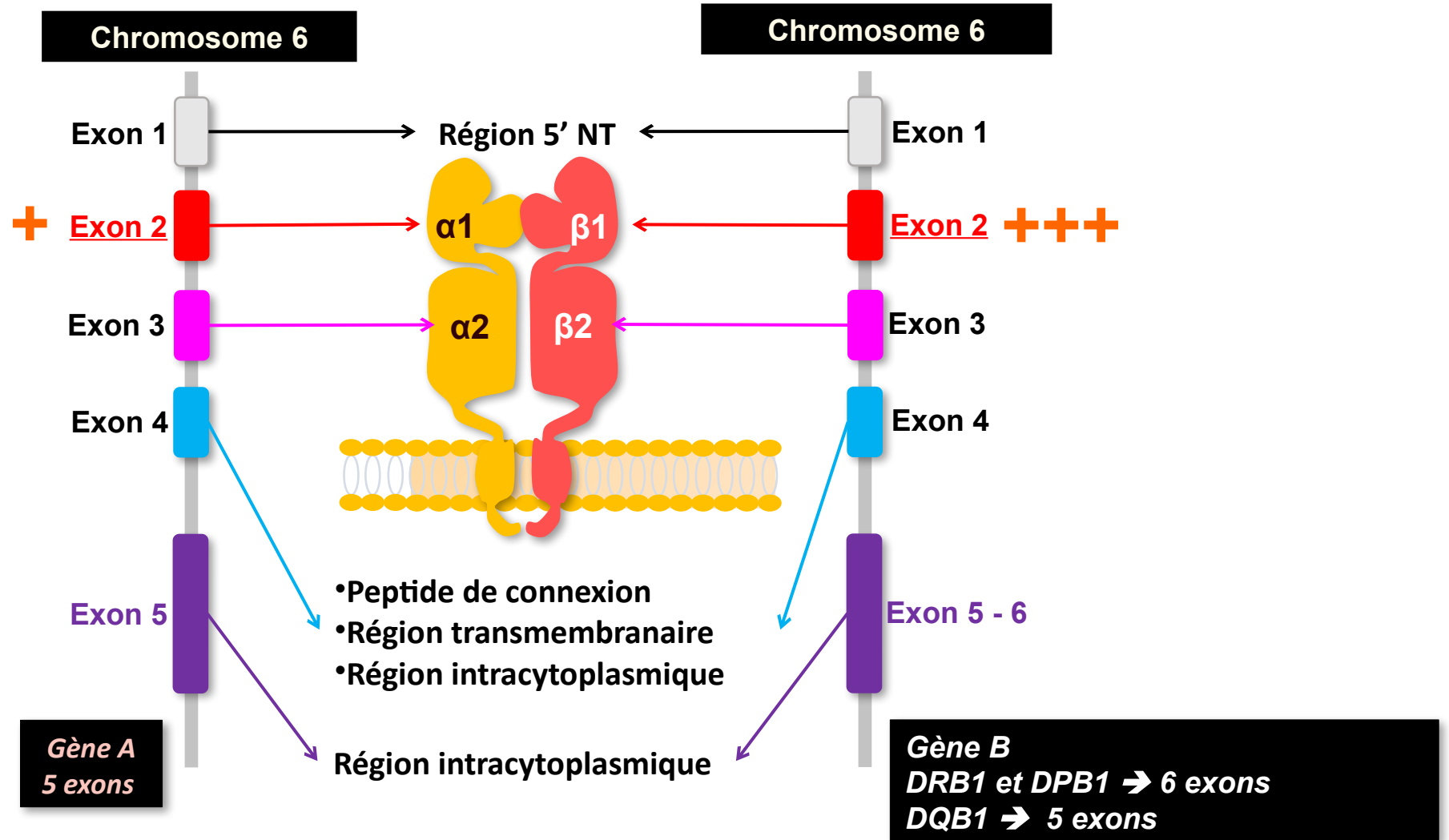
- Cavité de liaison au peptide Ouverte
 - Peptides de 12 à 25 aas
 - Résidus d'ancrage sur toute la longueur
- Expression: sur CPA (LB, DC, MØ)
- Après activation sur d'autres cellules: LT activé
- Synthèse favorisée par IFN
- Au maximum 8 molécules différentes chez un individu :
 - 2 à 4 DR, 2 DP et 2DQ



HLA de classe II

Produits des gènes DR, DQ et DP

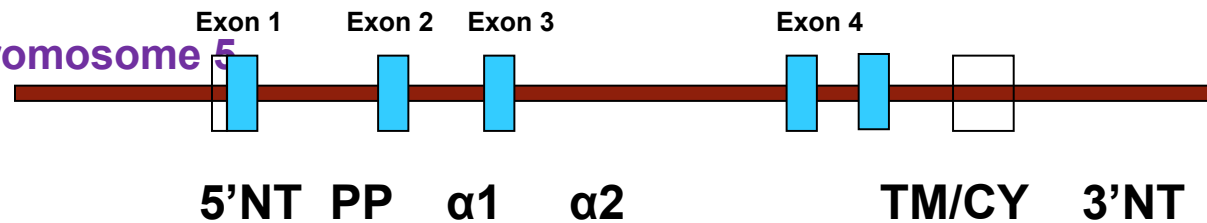
Localisation
et degré du
polymorphisme



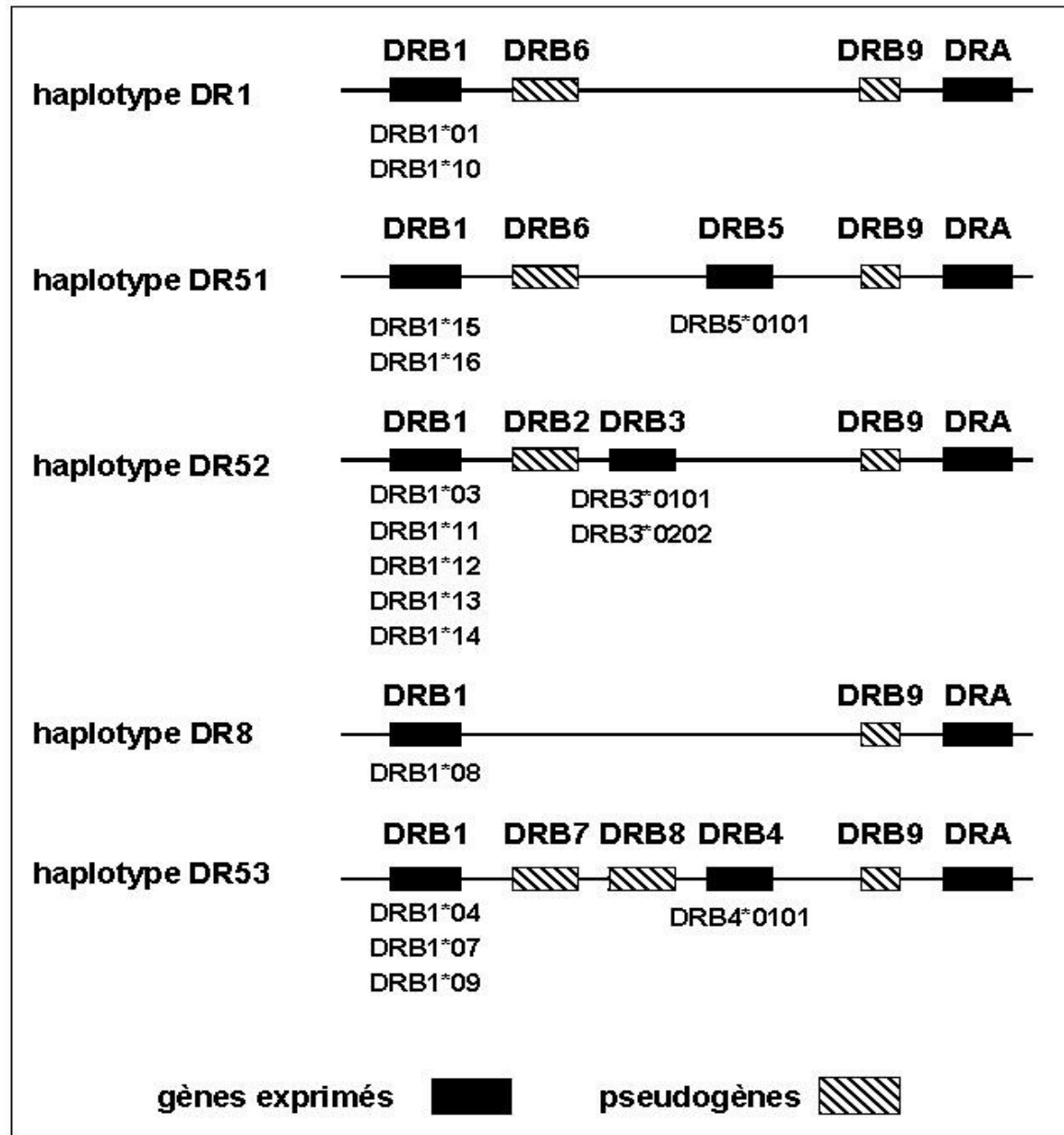
HLA de classe II

- Chromosome 6
- Région ; 1000 pb
- Genes de 4 exons
- Transmission en bloc : Haplotypes -> Génotype
- Allèles codominants
- Polymorphisme: exons 2

- Chaîne invariante (CD74) chromosome 5



HLA de classe II



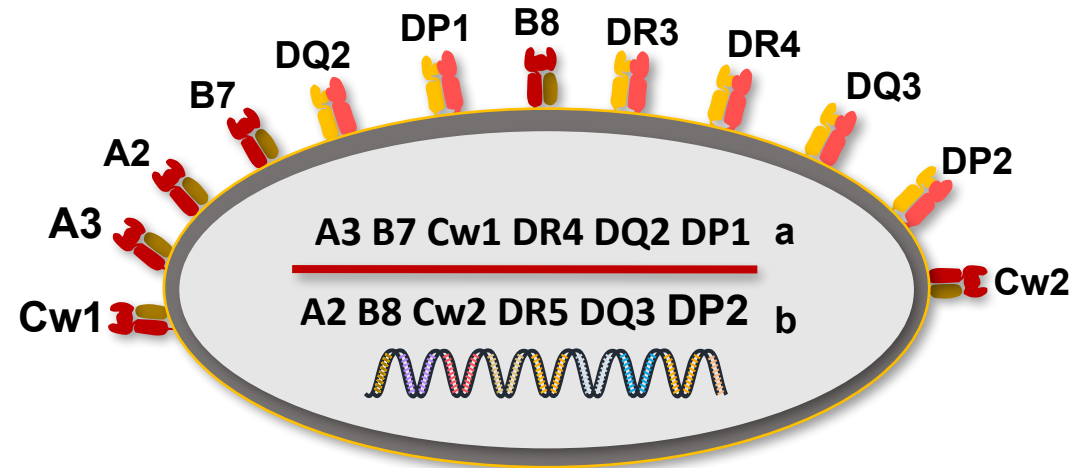
- Dans certains cas, présence de deux locus DRB:
 - Soit seulement DRB1
 - Soit DRB1 et DRB3
 - Soit DRB1 et DRB4
 - Soit DRB1 et DRB5



Caractéristiques des gènes HLA de classe I et II

Expression codominante

- Les molécules codées par chaque haplotype sont **co-exprimées** à la surface cellulaire



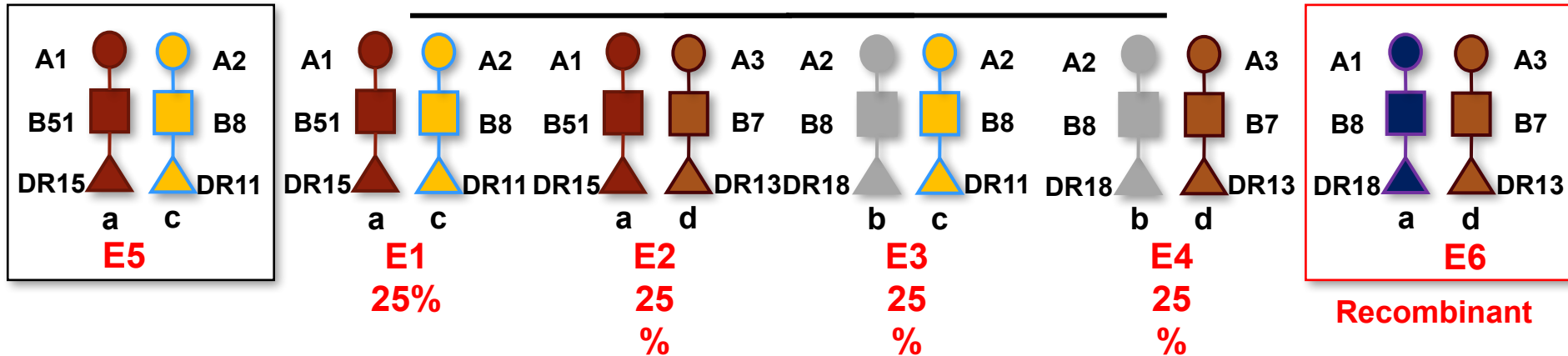
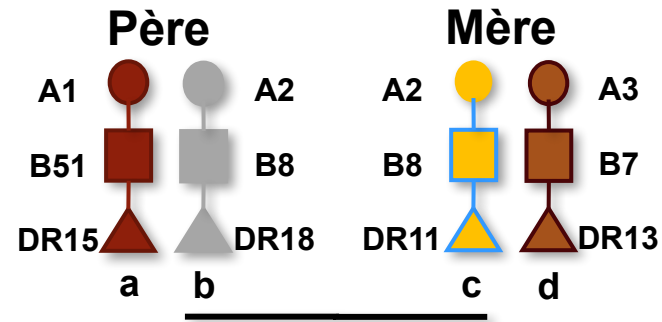
- Au total, un individu hétérozygote peut exprimer 12 à 14 molécules HLA:
 - 2 molécules HLA-A, 2 B, 2 C, 2 à 4 DR, 2 DQ, et 2 DP.

Exemple phénotype HLA:

A2 A3; B7 B8; Cw1 Cw2; DR3 DR4; DP1 DP2; DQ2 DQ3

Etroite liaison

Transmission en haplotypes, des parents aux enfants



4 combinaisons haplotypiques possibles

La probabilité pour deux enfants d'une même fratrie d'être:

- HLA identiques est de 25%: deux haplotypes en commun.
- HLA semi-identiques est de 50%: un haplotype en commun.
- HLA différents est de 25%: aucun haplotype en commun.

Crossing over : 0,8% entre A et B, 1% entre B et DR.

Déséquilibre de liaison

Certains allèles d'un locus sont associés, préférentiellement ,avec des allèles d'un autre locus

➔ Association plus fréquente que ne le voudrait le hasard : ➔ Déséquilibre de liaison.

⊕ Variables selon les ethnies:

- Caucasoïdes A1 B8 DR3 (4%)
- Africains A30 B42 DR3 (2%)
- Asiatiques A24 B52 DR15 (8%)
- Amérindiens A24 B35 DR4 (4%)

⊕ D'autant plus forts que les loci sont proches : Ex : CW4 B35

⊕ Très fort entre DR et DQ : Ex : _

DQ2 ➔ DR7 , DR9 , DR17

DQ4 ➔ DR4 , DR8 , DR18

⊕ Des marqueurs utiles pour l'anthropologie.

⊕ Entraînent une réduction du polymorphisme

Polymorphisme HLA vu par sérologie

A	B		Cw	DR	DQ
A1	B5	B49(21)	Cw1	DR1	DQ1
A2	B7	B50(21)	Cw2	DR103	DQ2
A203	B703	B51(5)	Cw3	DR2	DQ3
A210	B8	B5102	Cw4	DR3	DQ4
A3	B12	B5103	Cw5	DR4	DQ5(1)
A9	B13	B52(5)	Cw6	DR5	DQ6(1)
A10	B14	B53	Cw7	DR6	DQ7(3)
A11	B15	B54(22)	Cw8	DR7	DQ8(3)
A19	B16	B55(22)	Cw9(w3)	DR8	DQ9(3)
A23(9)	B17	B56(22)	Cw10(w3)	DR9	
A24(9)	B18	B57(17)		DR10	
A2403	B21	B58(17)		DR11(5)	
A25(10)	B22	B59		DR12(5)	
A26(10)	B27	B60(40)		DR13(6)	
A28	B2708	B61(40)		DR14(6)	
A29(19)	B35	B62(15)		DR1403	
A30(19)	B37	B63(15)		DR1404	
A31(19)	B38(16)	B64(14)		DR15(2)	
A32(19)	B39(16)	B65(14)		DR16(2)	
A33(19)	B3901	B67		DR17(3)	
A34(10)	B3902	B70		DR18(3)	
A36	B40	B71(70)		DR51	
A43	B4005	B72(70)		DR52	
A66(10)	B41	B73		DR53	
A68(28)	B42	B75(15)			
A69(28)	B44(12)	B76(15)			
A74(19)	B45(12)	B77(15)			
A80	B46	B78			
	B47	B81			
	B48	Bw4			
		Bw6			

100 spécificités
sérologiques

21

46

10

18

9

Polymorphisme HLA vu par biologie moléculaire

A	B	DR	DQ
<p>A1</p> <p>A2</p> <p>A3</p> <p>A23(9)</p> <p>A9</p> <p>A10</p> <p>A11</p> <p>A19</p> <p>A24(9)</p> <p>A25(10)</p> <p>A26(10)</p> <p>A28</p> <p>A29</p> <p>A30</p> <p>A31</p> <p>A32</p> <p>A33</p> <p>A34(10)</p> <p>A36</p> <p>A43</p> <p>A66(10)</p> <p>A68(28)</p> <p>A69(28)</p> <p>A74</p> <p>A80</p>	<p>B5</p> <p>B7</p> <p>B8</p> <p>B16</p> <p>B12</p> <p>B13</p> <p>B15</p> <p>B17</p> <p>B18</p> <p>B21</p> <p>B22</p> <p>B27</p> <p>B35</p> <p>B37</p> <p>B38(16)</p> <p>B39(16)</p> <p>B40</p> <p>B41</p> <p>B42</p> <p>B44(12)</p> <p>B45(12)</p> <p>B46</p> <p>B47</p> <p>B48</p> <p>B49(21)</p> <p>B50(21)</p> <p>B51(5)</p> <p>B52(5)</p> <p>B53</p> <p>B54(22)</p> <p>B55(22)</p> <p>B56(22)</p> <p>B56(17)</p> <p>B58(17)</p> <p>B59</p> <p>B60(40)</p> <p>B61(40)</p> <p>B62(15)</p> <p>B63(15)</p> <p>B63(15)</p> <p>B64(14)</p> <p>B65(14)</p> <p>B67</p> <p>B70</p> <p>B72(70)</p> <p>B73</p> <p>B75(15)</p> <p>B76(15)</p> <p>B77(15)</p> <p>B78</p> <p>B81</p> <p>B82</p> <p>B83</p> <p>BW4 BW6</p>	<p>DR1</p> <p>DR2</p> <p>DR7</p> <p>DR3</p> <p>DR4</p> <p>DR5</p> <p>DR6</p> <p>DR8</p> <p>DR9</p> <p>DR11(5)</p> <p>DR12(5)</p> <p>DR13(6)</p> <p>DR14(6)</p> <p>DR17(3)</p> <p>DR18(3)</p> <p>DR15(2)</p> <p>DR16(2)</p> <p>DR51</p> <p>DR52</p> <p>DR53</p>	<p>DQ1</p> <p>DQ2</p> <p>DQ7(3)</p> <p>DQ3</p> <p>DQ4</p> <p>DQ5(1)</p> <p>DQ6(1)</p> <p>DQ8(3)</p> <p>DQ9(3)</p>
<p>A2.... A*02</p> <p>A*02:01</p> <p>A*02:02</p> <p>A*02:03</p> <p>A*02:04</p> <p>A*02:05</p> <p>A*02:06</p> <p>A*02:07</p> <p>A*02:08</p> <p>A*02:09</p> <p>A*02:10</p> <p>A*02:11</p> <p>A*02:12</p> <p>A*02:13</p> <p>A*02:14</p> <p>A*02:15</p> <p>A*02:16</p> <p>A*02:17</p> <p>A*02:18</p> <p>A*02:19</p> <p>.....>100</p> <p>allèles</p>	<p>B15... B*15</p> <p>B*15:01</p> <p>B*15:02</p> <p>B*15:03</p> <p>B*15:04</p> <p>B*15:05</p> <p>B*15:06</p> <p>B*15:07</p> <p>B*15:08</p> <p>B*15:09</p> <p>B*15:10</p> <p>B*15:11</p> <p>B*15:12</p> <p>B*15:13</p> <p>B*15:14</p> <p>B*15:15</p> <p>B*15:16</p> <p>B*15:17</p> <p>B*15:18</p> <p>B*15:19</p> <p>.....>100</p>	<p>DR11...DRB*11</p> <p>DRB*11:01</p> <p>DRB*11:02</p> <p>DRB*11:03</p> <p>DRB*11:04</p> <p>DRB*11:05</p> <p>DRB*11:06</p> <p>DRB*11:07</p> <p>DRB*11:08</p> <p>DRB*11:09</p> <p>DRB*11:10</p> <p>DRB*11:11</p> <p>DRB*11:12</p> <p>DRB*11:13</p> <p>DRB*11:14</p> <p>DRB*11:15</p> <p>DRB*11:16</p> <p>DRB*11:17</p> <p>DRB*11:18</p> <p>.....</p>	

HLA : nomenclature

Reference Guide to HLA Nomenclature

Nomenclature	Interpretation	
HLA-A	Identification of HLA locus	
HLA-A24	Serologically defined HLA antigen	
HLA-A*	Asterisk denotes HLA alleles defined by analysis of DNA	
HLA-A*24	2-digit resolution	Denotes the allele group (corresponds where possible to the serological group; often termed "low resolution")
HLA-A*2402	4-digit resolution	Sequence variation between alleles results in amino acid substitutions (Coding variation, or nonsynonymous changes)
HLA-A*240201	6-digit resolution	Noncoding variation; sequence changes are synonymous, do not result in amino acid substitution
HLA-A*24020102	8-digit resolution	Sequence variation occurs within introns, or 5'/3' extremities of the gene
HLA-A*24020102L	Alphabetical suffice	Letters (see below) may be used as a suffix to describe the biological expression of the encoded molecule
		A Aberrant expression
		C Molecule present in the cytoplasm only
		L Low levels of expression
		N Null allele (not expressed)
		S Secreted molecule present only as soluble form

HLA : nomenclature

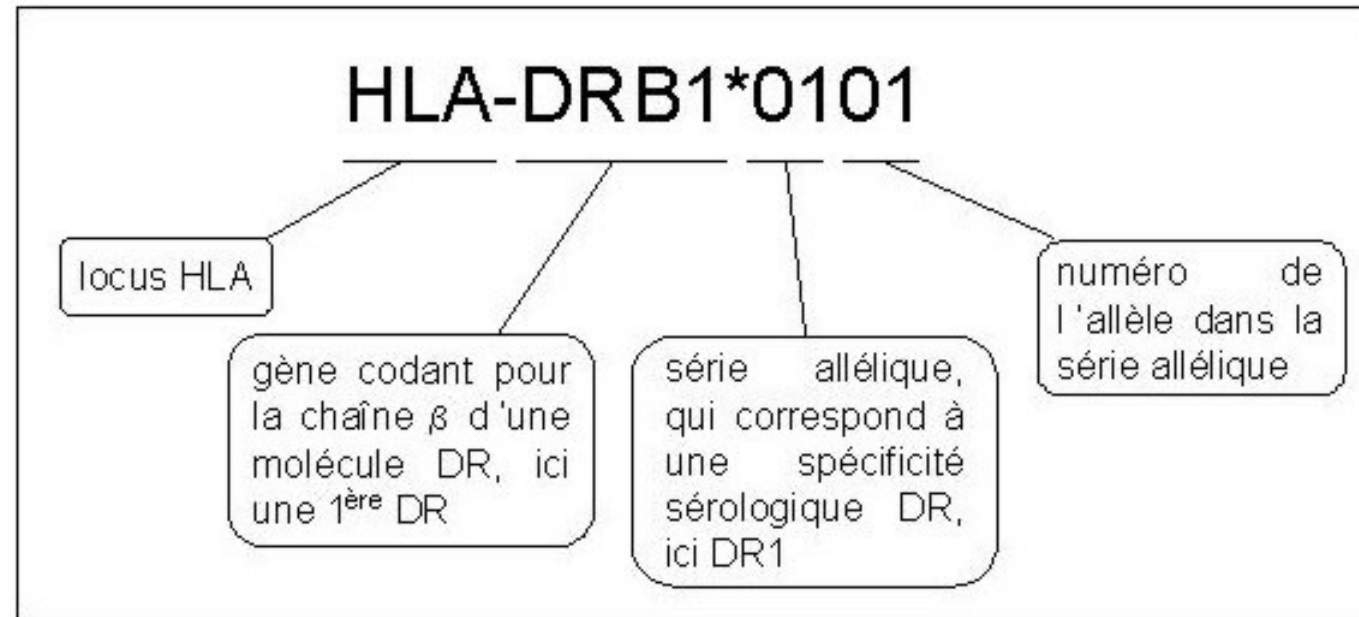


TABLE 18.5

HLA Specificities Identified by Serology Versus Molecular Methods (as of February 2007)

Gene	Serology	Molecular
HLA class I		
HLA-A	28	506
HLA-B	62	851
HLA-C	10	276
HLA class II		
HLA-DRA1	0	3
HLA-DRB1	25	476
HLA-DRB3	1	44
HLA-DRB4	1	13
HLA-DRB5	1	18
HLA-DQA1	0	34
HLA-DQB1	9	81
HLA-DPA1	0	23
HLA-DPB1	6	126

TABLE 18.4
Serologically Defined HLA Specificities

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
A1	B5	Cw1	DR1, DR103	DQ1	DPw1
A2, A203, A210	B51(5), B5102, B5103	Cw2	DR2	DQ5(1)	DPw2
A3	B52(5)	Cw3	DR15(2)	DQ6(1)	DPw3
A9	B7, B703	Cw9(w3)	DR16(2)	DQ2	DPw4
A23(9)	B8	Cw10(w3)	DR3	DQ3	DPw5
A24(9), A2403	B12	Cw4	DR17(3)	DQ7(3)	DPw6
A10	B44(12)	Cw5	DR18(3)	DQ8(3)	
A25(10)	B45(12)	Cw6	DR4	DQ9(3)	
A26(10)	B13	Cw7	DR5	DQ4	
A34(10)	B14	Cw8	DR11(5)		
A66(10)	B64(14)		DR12(5)		
A11	B65(14)		DR6		
A19	B15		DR13(6)		
A74(19)	B62(15)		DR14(6), DR1403, DR1404		
	B63(15)		DR7		
	B75(15)		DR8		
A29(19)	B76(15)		DR9		

HLA : nomenclature

Serologically Defined HLA Specificities

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
A30(19)	B77(15)		DR10		
A31(19)	B16		DR51		
A32(19)	B38(16)		DR52		
A33(19)	B39(16),		DR53		
A28	B3901,				
A68(28)	B3902				
A69(28)					
A36	B17				
A43	B57(17)				
A80	B58(17)				
	B18				
	B21				
	B49(12)				
	B50(12)				
	B22				
	B54(22)				
	B55(22)				
	B56(22)				
	B27, B2708				
	B35				
	B37				
	B40, B4005				
	B60(40)				
	B61(40)				
	B41				
	B42				
	B46				
	B47				
	B48				
	B53				
	B59				
	B67				
	B70				
	B71(70)				
	B72(70)				
	B73				
	B7801				
	B81				

Rôle physiologique:

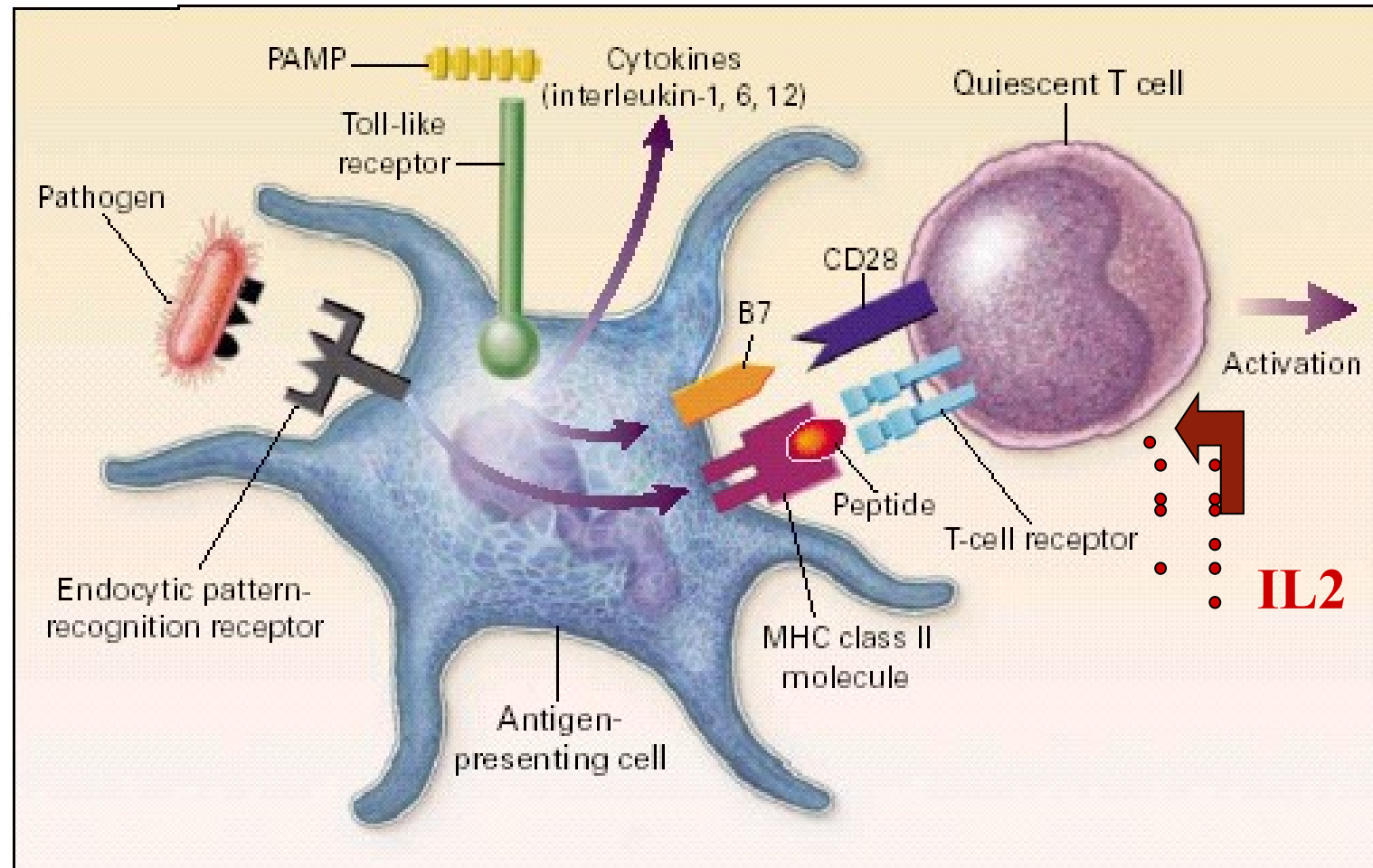
- **Présentation des peptides antigéniques**
- **Sélection positive & négative des thymocytes**
- **Régulation de l'activité des NK**
- **Compatibilité foeto-maternelle**



Rôle pathologique :

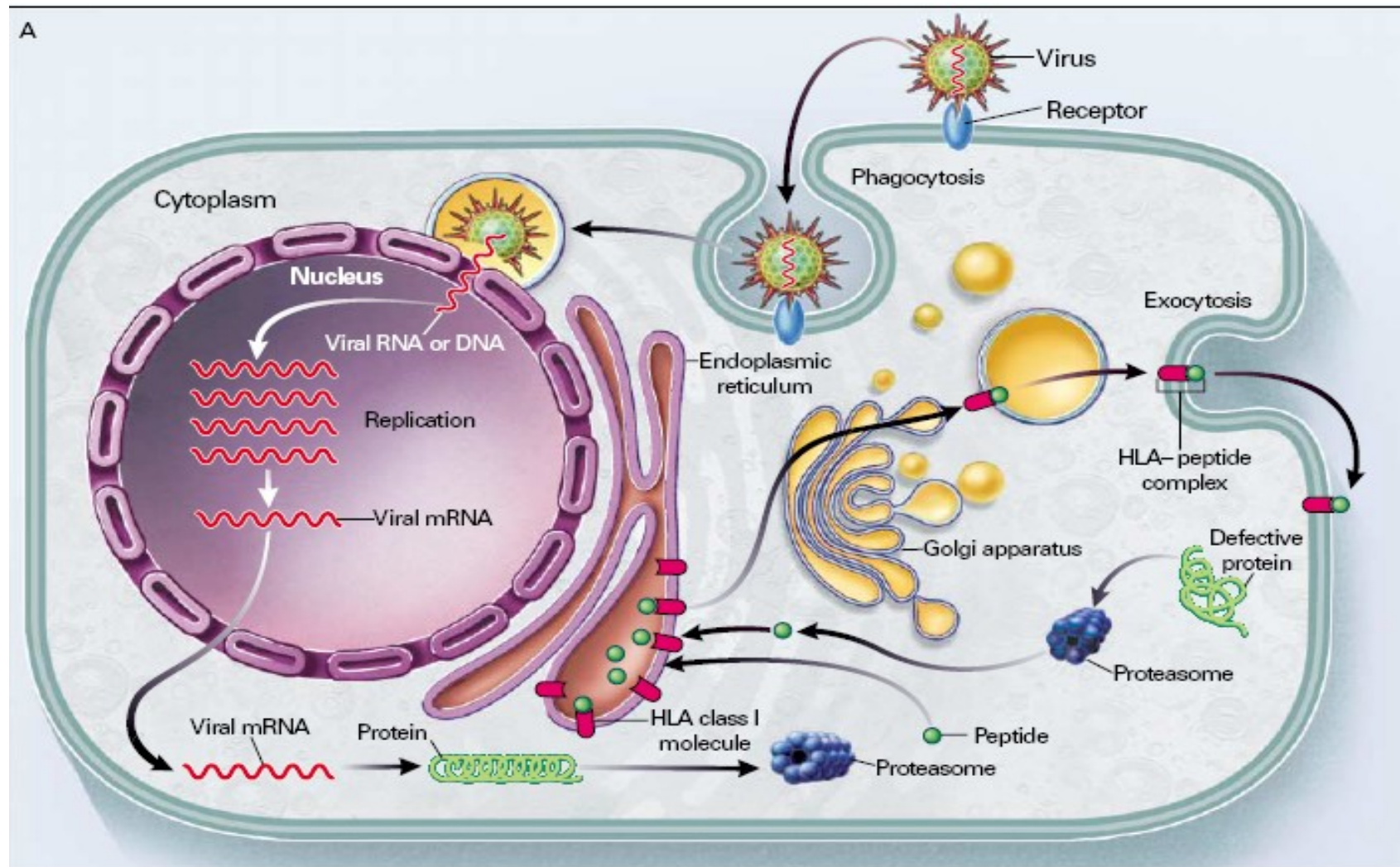
- **Responsables de du rejet de greffes tissulaires**
- **Maladies auto-immunes**

Présentation antigénique



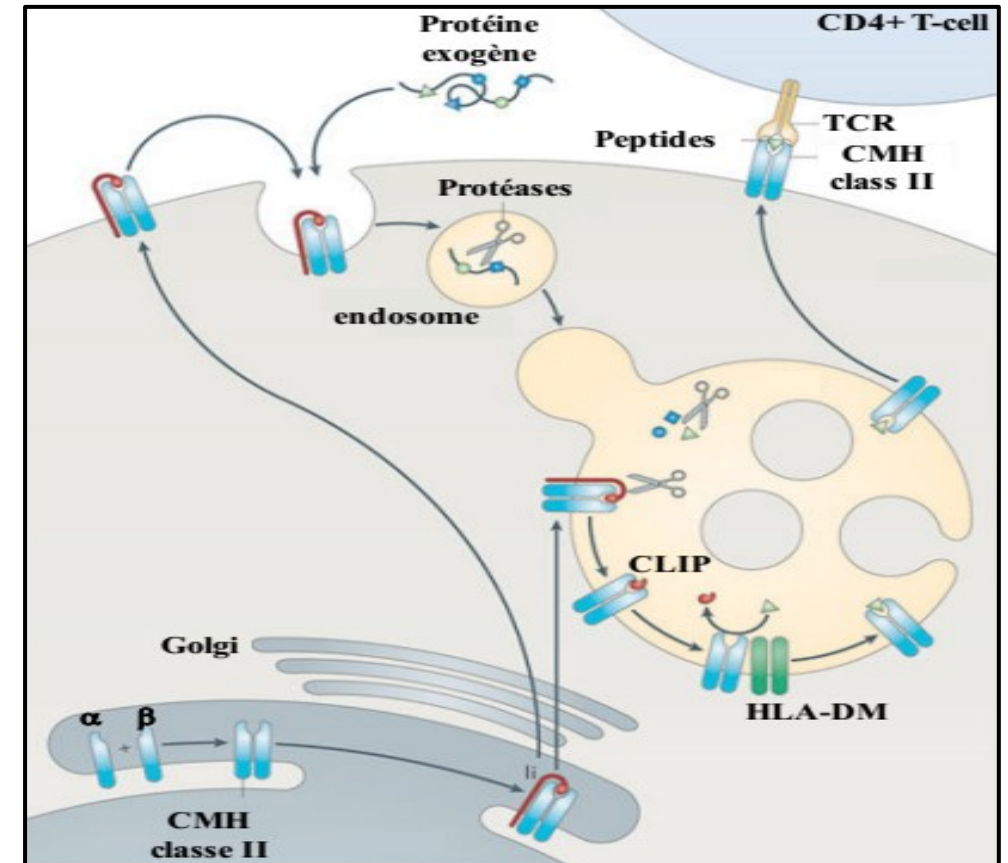
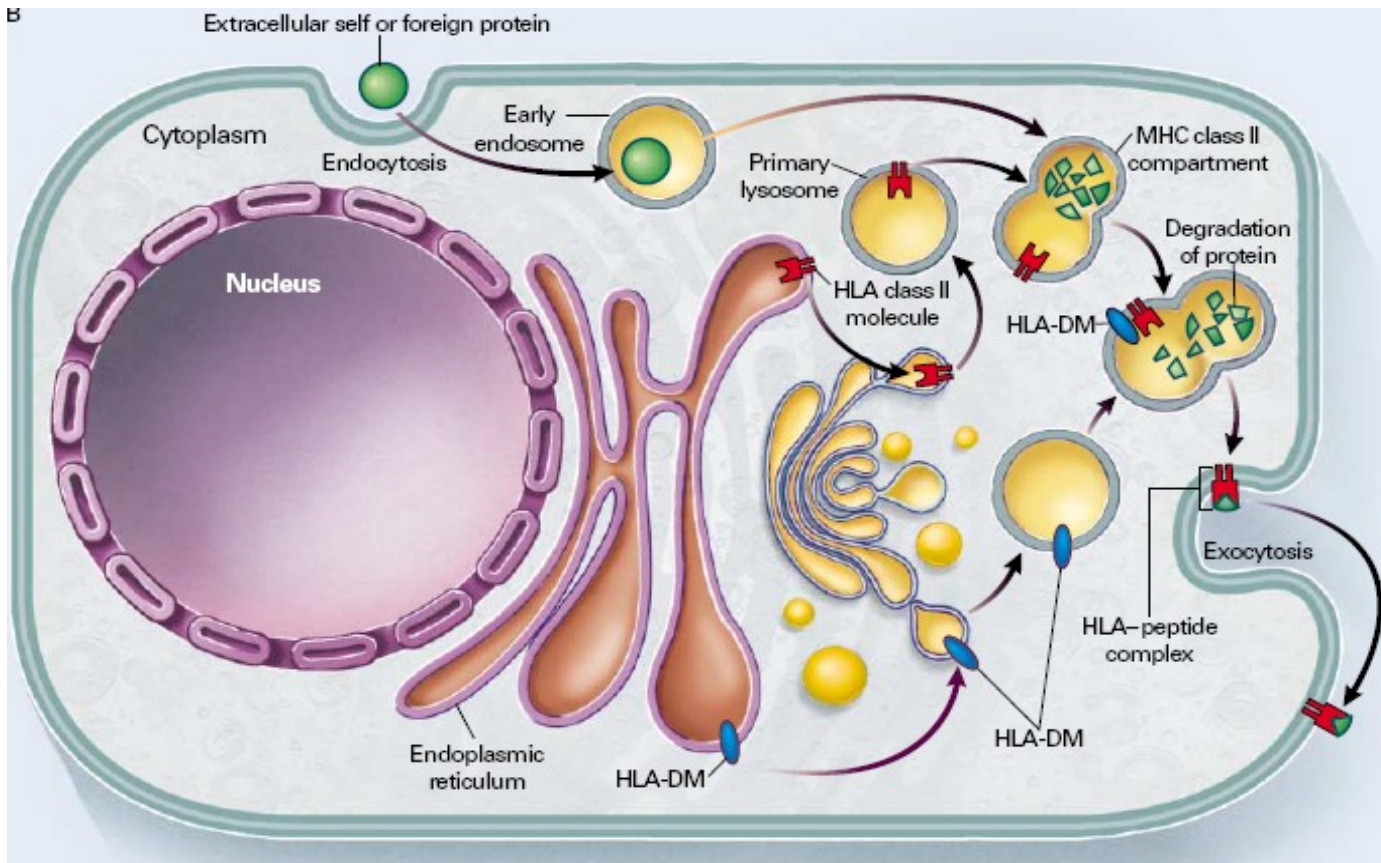
Présentation antigénique

Voie endogène

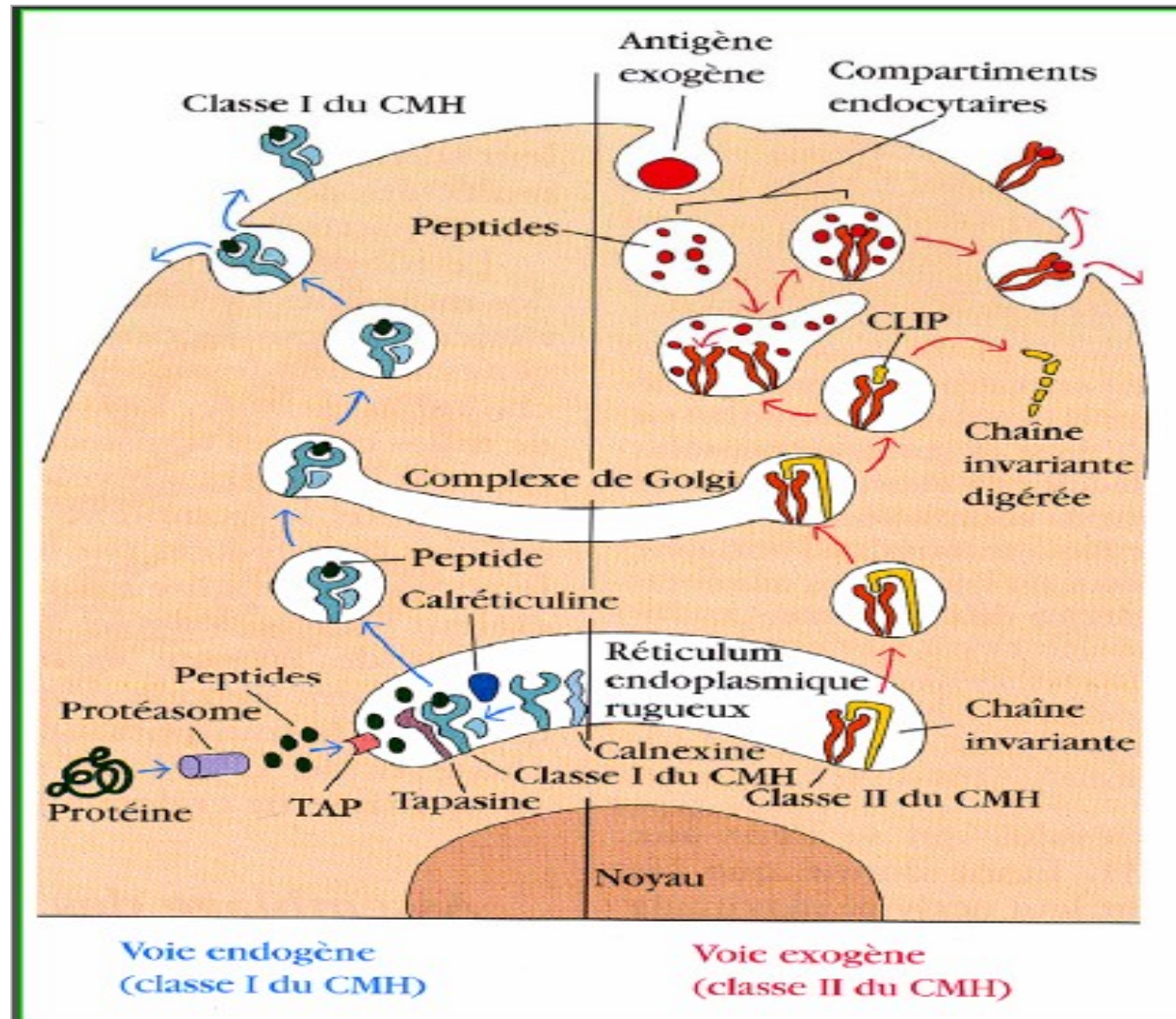


Présentation antigénique

Voie exogène



Sélection positive & négative



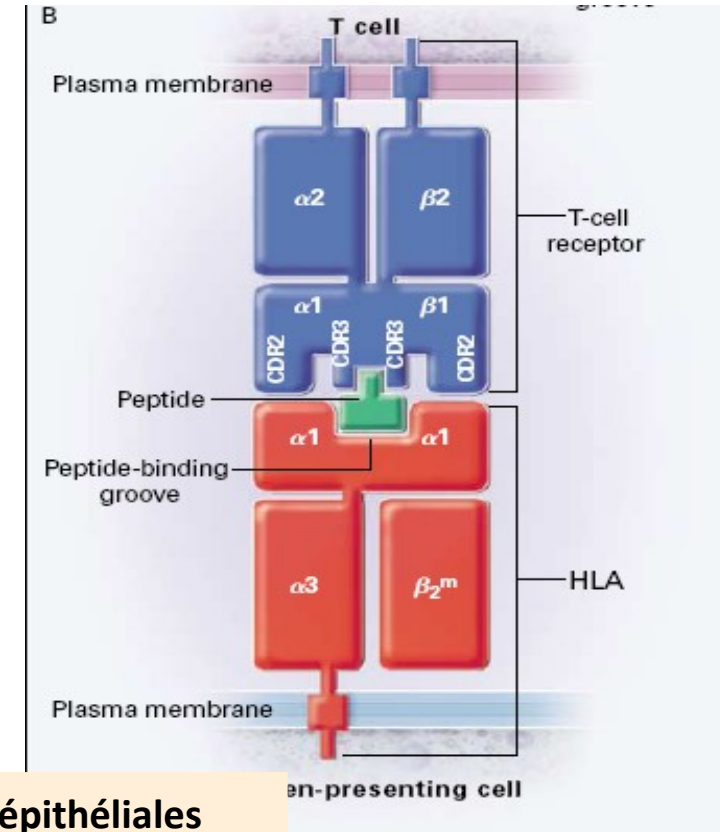
Sélection positive & négative

- **Sélection positive: zone corticale du thymus**

- les thymocytes doivent reconnaître les molécules HLA du soi (présentées par les cellules épithéliales thymiques) avec une affinité intermédiaire
 - le thymocyte survit et poursuit sa maturation
 - Sinon, il meurt par apoptose
- Cela permet de garder les thymocytes capables de reconnaître le soi dans le contexte HLA c'est ce qu'on appelle la restriction aux molécules HLA du soi

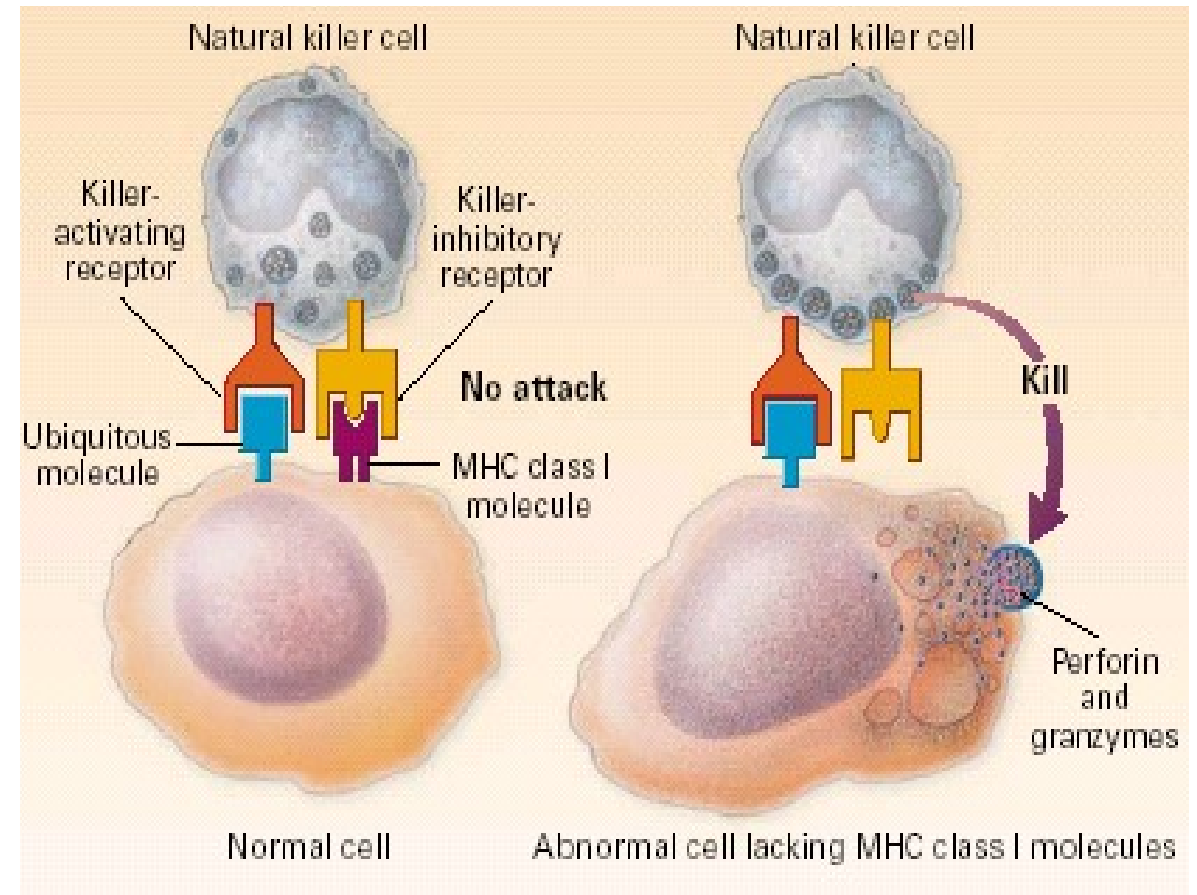
- **Sélection négative: zone médullaire du thymus**

- Les thymocytes sont exposés aux peptides du soi présentés sur HLA par des CD, et cellules épithéliales médullaires++++
 - Si un thymocyte reconnaît trop fortement un peptide du soi, il est éliminé par apoptose
 - Ceci élimine les lymphocytes T auto-réactifs



Régulation de l'activité des NK

- NK surveillent l'expression **HLA I** sur les cellules cibles
- HLA I servent de "**signal d'inhibition**" pour les NK :
 - Quand les molécules **HLA-I** sont présentes normalement, les NK sont inhibées et ne tuent pas la cellule
- ✓ Si une cellule perd ou diminue l'expression de HLA-I les NK sont **activées** pour détruire cette cellule "anormale"
- **HLA-E**, sont impliquées dans cette inhibition des NK par interaction avec leurs récepteurs inhibiteurs



Applications:

- Transplantation
- Exclusion de paternité
- Transfusion
- Anthropologie

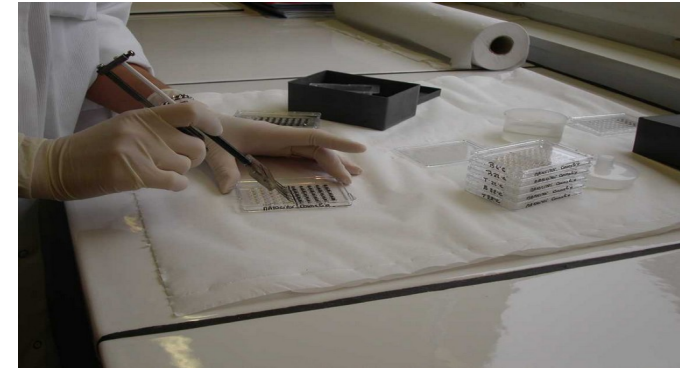
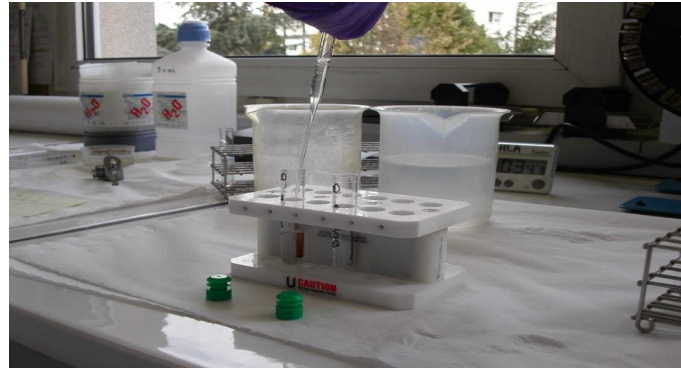
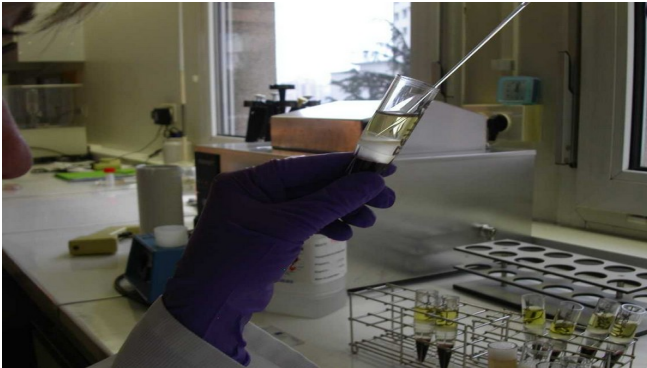
Transplantation:

- Les molécules HLA I et II sont responsables du rejet violent de greffes entre donneur et receveur qui sont HLA incompatibles
 - HAL du donneur différent des HLA du receveur
- Donc lors de transplantation ou greffe des tissus ou des organes on cherche un donneur qui est compatible avec le receveur pour les molécules HLA (donc ayant des molécules HAL identiques ou semi identiques)
- la compatibilité HLA est déterminé par le test appelé **Typage HLA**
- Il existent deux types de typage HLA:
 1. Typage HLA sérologique utilisant des anticorps
 2. Typage génomique ou génotypage: analyse les allèles des gènes les plus polymorphes

Applications:

Transplantation:

Typage HLA par sérologie



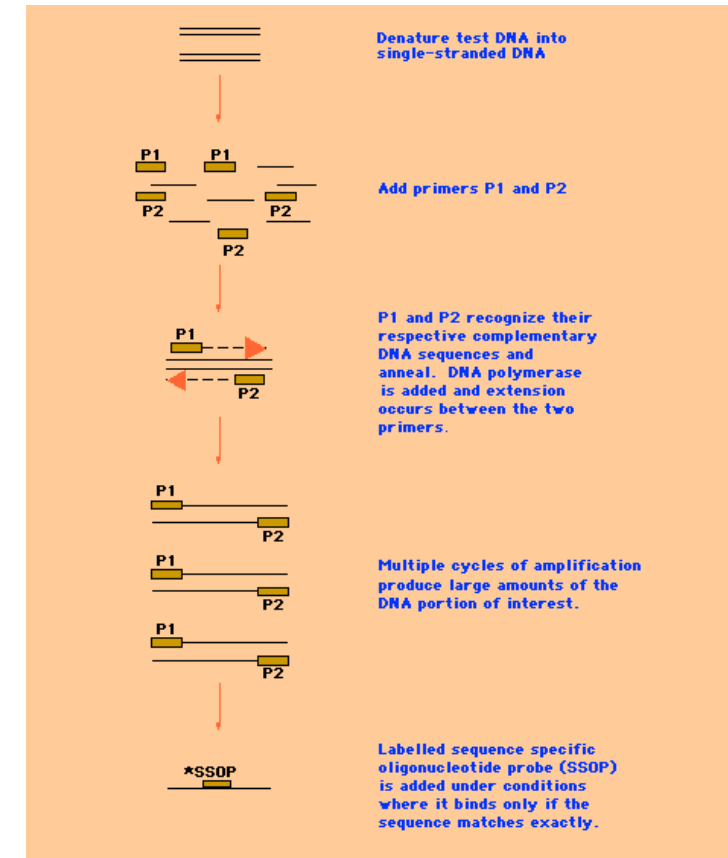
- Permet de déterminer les protéines HLA I et II exprimées à la surface des cellules
- Donc il définit le phénotype HAL
- La technique utilisée: microlymphocytotoxicité (dépendante de l'activation du système du complément par IgG et IgM)

Applications:

Transplantation:

Analyse génétique(génotypage) : DNA typing

- par différents techniques: sso ou ssp
- ces différentes techniques en commun une étape précédente: PCR
 - But: amplifier les exons les plus polymorphes
 - ✓ EXON 2 ET EXON 3 codant pour HLA-I
 - ✓ EXON 2 codant pour HLA-II
- Ensuite les produits amplifiés seront analysés pour déterminer le génotype (allèles)



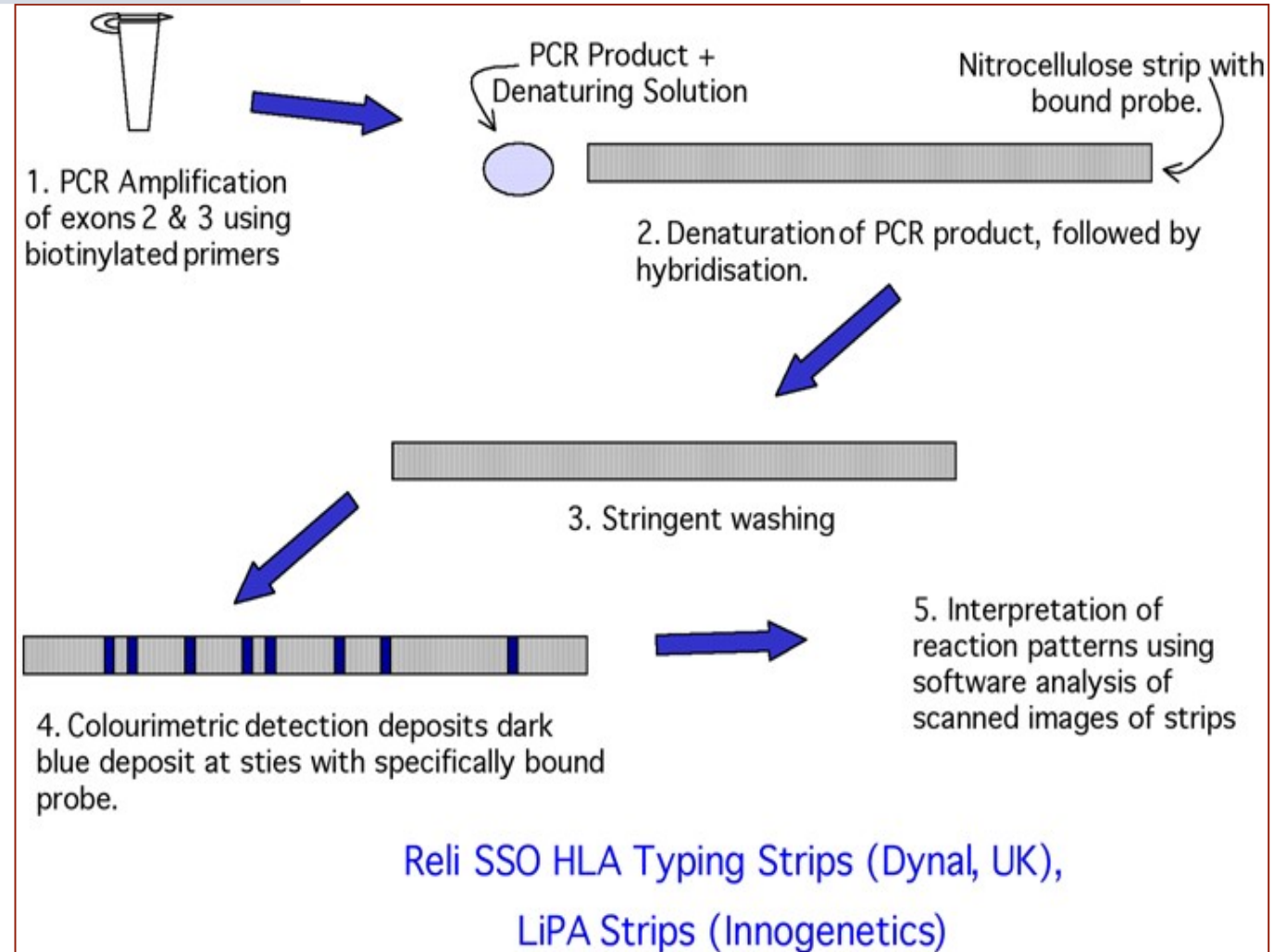
DNA based method of HLA typing Summary of DNA-based method of HLA typing, showing the main steps of DNA denaturation per amplification, and specific sequence detection by sequence specific oligonucleotide probe. Courtesy of Barbara S Nepom, MD.

Applications:

Transplantation:

SSO: specific sequences oligonucleotides

- Cette technique utilise des oligonucléotides (probes)
- Ces oligonucléotides s'hybrident avec les exons amplifiés par PCR
- Analyse puis déduction du génotype
- donc il donne un génotype

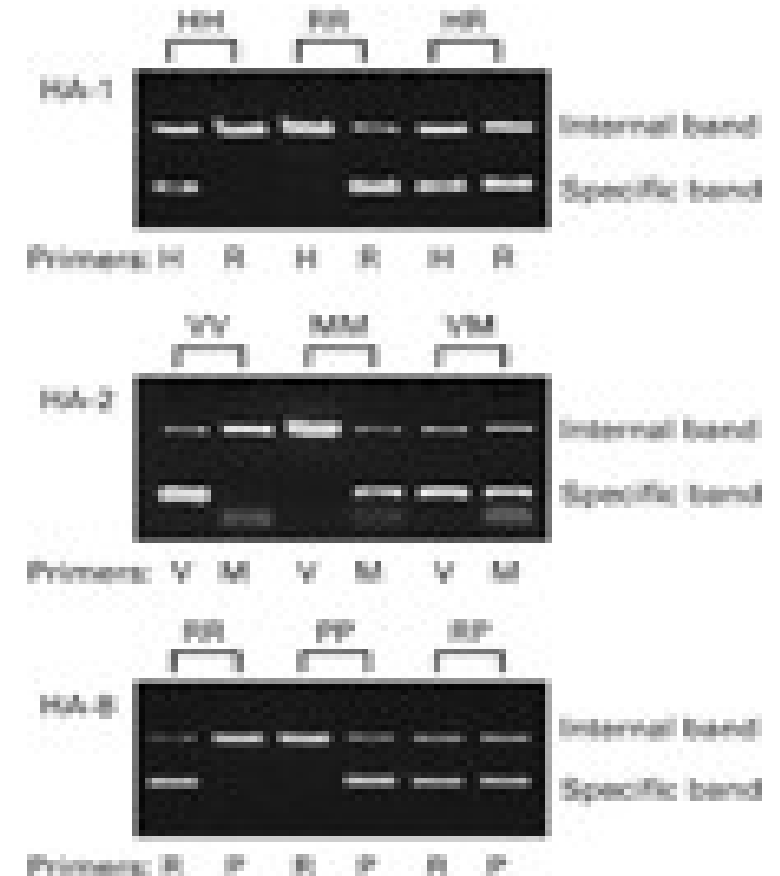


Applications:

Transplantation:

SSP: specific sequence primer

- Cette technique utilise des amorces (primer)
- les amorces sont des courts segments géniques synthétiques fournies par le fabricant
- ces amorces s'hybrident avec les exons(si ya une complémentarité nucléotidiques) amplifiés par PCR
- Analyse puis déduction du génotype
- donc il donne un génotype



Applications:

Anthropologie:

- Le polymorphisme des gènes HLA permet d'étudier les relations entre populations humaines
- ✓ Mélange migratoire
- ✓ Ethnies



Applications:

Transfusion sanguine:

les plaquettes sanguines expriment les antigènes HLA de classe I

- ❑ Si on transfuse des plaquettes avec des HLA différents, le receveur peut développer des anticorps
 - Ces anticorps détruisent les plaquettes transfusées

- ❑ On doit donc transfuser le patient avec des **plaquettes compatibles en fonction des HLA** pour que la transfusion soit efficace



Pour éviter ça, on fait un typage HLA du receveur pour trouver des plaquettes compatibles

Exclusion de paternité:

- En comparant les haplotypes HLA d'un enfant (exp C/F), de sa mère (exp haplotypes C/D), et d'un père (exp A/B) supposé, on peut confirmer ou exclure la paternité avec un très haut degré de certitude
- Cette technique est très précise car la probabilité que deux individus non apparentés aient le même profil HLA est très faible

