

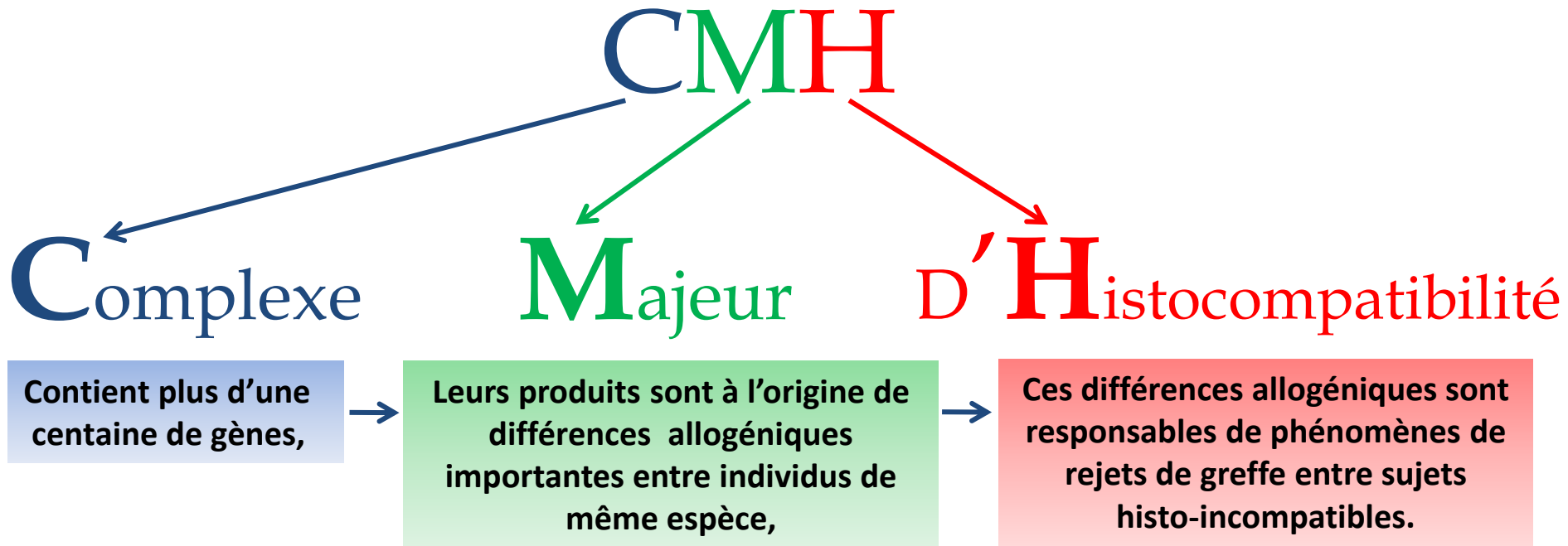
FACULTE DE MEDECINE D'ALGER
DEPARTEMENT DE MEDECINE
2^{ème} ANNEE DE MEDECINE

LE COMPLEXE MAJEUR d'HISCOMPATIBILITE

Pr Habiba AMROUN

ANNEE UNIVERSITAIRE: 2019/2020

I. INTRODUCTION



- ➔ Le système du CMH est décrit chez toutes les espèces de mammifères étudiées à ce jour.
- ➔ Chez l'Homme le système CMH est appelé **complexe HLA** (**H**uman **L**eukocytes **A**ntigen)

II. HISTORIQUE

Landsteiner a émis l'hypothèse que des analogues des groupes érythrocytaires pouvaient être impliqués dans le succès de greffe d'autres tissus.

Snell a découvert les gènes de la complexité humaine et les lois de la transplantation.

Dausset décrit le 1^{er} Ag CMH humain sur les leucocytes

.....1931.....1937.....1948.....1952.....1958

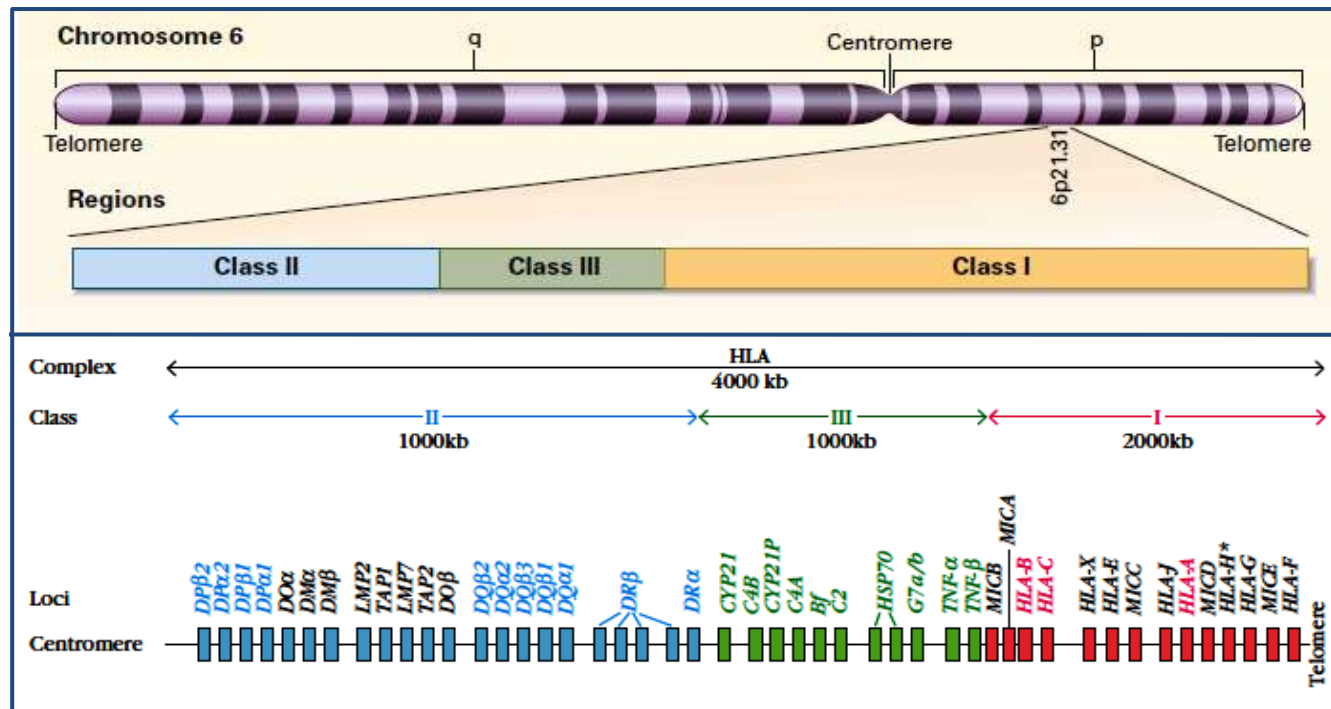
Gorer a montré qu'une transplantation d'une tumeur d'une souris à une autre pouvait être rejetée, ceci a conduit à la découverte du **CMH murin** ou **complexe H2**.

Dausset a mis en évidence une Leucoagglutinine dans le sérum de certains transfusés et de femmes multipares.

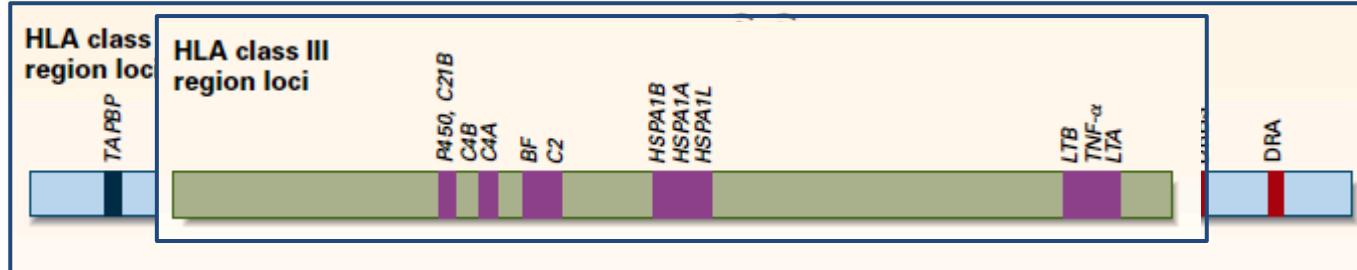
Les travaux de J.Dausset (chez l'homme) et ceux de G.Snell et B.Benaceraf (chez la souris) leur valurent le prix Nobel de Médecine en 1980.

III. STRUCTURE GENERALE DU COMPLEXE HLA

- ➔ Le complexe HLA est un ensemble de gènes localisés sur un segment du bras court du chromosome 6 « **bande p21.3** », qui représente environ 1/1000^{ème} du génome humain.
- ➔ Les gènes HLA sont regroupés en deux régions principales (régions HLA classe I et II) dont les produits diffèrent selon leur structure, leur expression et leurs fonctions.
- ➔ Entre ces deux régions existe une troisième région (région HLA classe III) dont les gènes ne codent pas pour des molécules HLA.



III. STRUCTURE GENERALE DU COMPLEXE HLA



Région HLA classe I

Position **télomérique**

Contient environ **20** gènes dont les principaux sont :

- **Les gènes HLA A, HLA B, HLA C**

codant pour les molécules HLA I classiques : HLA A, B et C

- **Les gènes HLA E, HLA F, HLA G**

Codant pour les molécules HLA I non classiques HLA E, F et G

Région HLA classe II

Position **centromérique**

Contient environ **32** gènes dont les principaux sont :

- **Les gènes HLA DR,**

- **Les gènes HLA DQ,**

- **Les gènes HLA DP**

Codant pour les molécules HLA II HLA DR, HLA DQ et HLA DP.

Région HLA classe III

Situé entre les loci **B** et **DR**

Contient environ 30 gènes codant pour des molécules qui interviennent dans la réponse immune (C2 C4, TNF α , TNF β ...) et pour les protéines du choc thermique (Hsp 70)

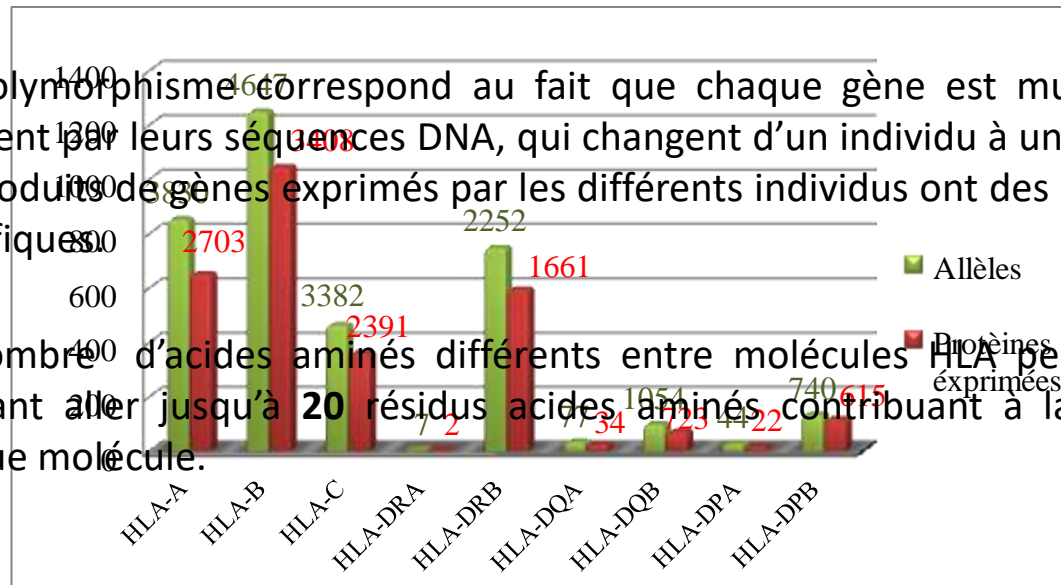
Ces gènes n'ont aucun rôle dans la présentation des peptides antigéniques et seuls les gènes de classe I et II codent pour les antigènes d'histocompatibilité.

IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

1- Le polymorphisme

- ➔ Le CMH est l'un des complexes génétiques les plus polymorphes connus chez l'homme.
- ➔ Plus de **100 spécificités** ont été définies par techniques sérologiques et cellulaires et au moins **3000 variants alléliques** (**3830** allèles HLA A, **4647** HLA B, **3382** HLA C, **2252** HLA DRB, **77** HLA DQB1 et **740** HLA DPB1) ont été identifiés par des techniques de biologie moléculaire jusqu'à ce jour.

- ➔ Ce polymorphisme correspond au fait que chaque gène est multiallélique, ces allèles diffèrent par leurs séquences DNA, qui changent d'un individu à un autre. Par conséquent, les produits de gènes exprimés par les différents individus ont des différences structurales spécifiques.
- ➔ Le nombre d'acides aminés différents entre molécules HLA peut être très significatif pouvant aller jusqu'à **20** résidus acides aminés contribuant à la nature spécifique de chaque molécule.



IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

Nomenclature HLA

- **La nomenclature serologique** identifie le locus suivi d'un numero identifiant l'antigene (exemples : *HLA-A3*, *HLA-B51*, *HLA-DR15*).
- **La nomenclature genomique** place un astérisque entre la lettre définissant le gène étudié (Par ex. *HLA-A** ou *HLA-DRB1**) suivi d'un numéro à deux chiffres (définit la spécificité de l'allele) ou quatre a huit chiffres.
(précise le variant allelique d'un allèle donne).

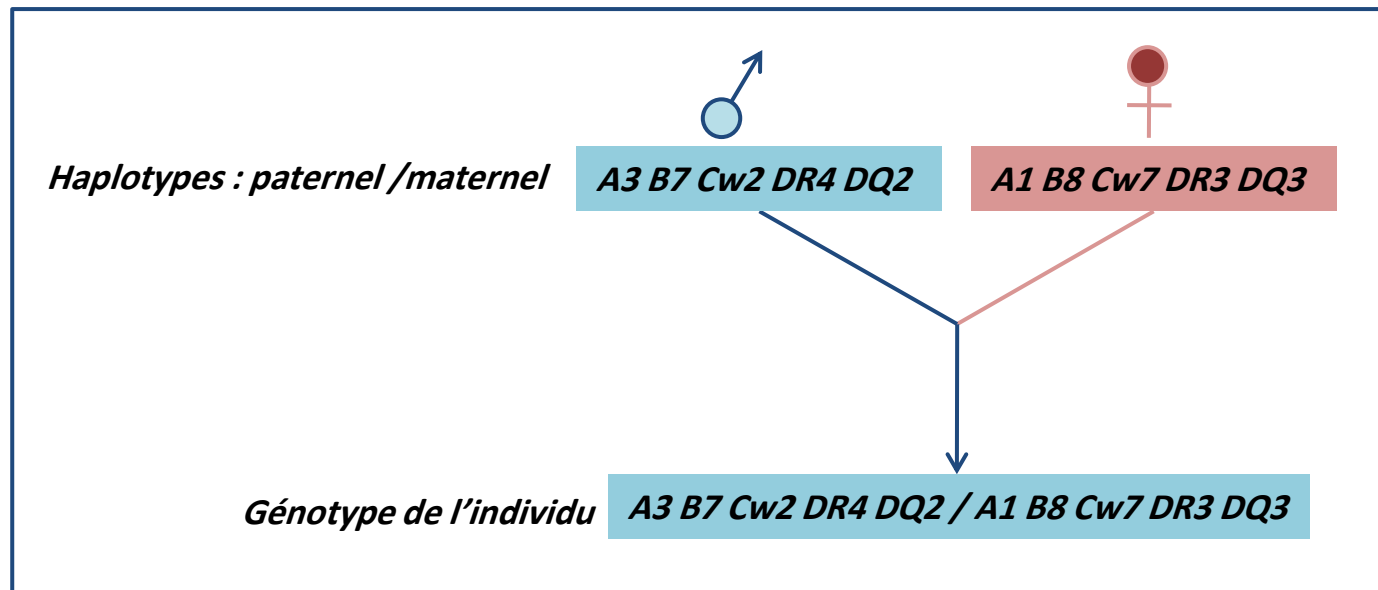
Un typage HLA avec deux chiffres correspond a une résolution générique ou **de basse résolution**. l'équivalent du résultat obtenu par sérologie.
ex. *HLA-A*03*, *HLA-B*51*, *HLA-DRB1*04*).

Un typage HLA avec quatre chiffres correspond a une résolution allelique ou spécifique ou de haute résolution, et donne l'allèle exact présent sur le chromosome de la personne à typer. Les sondes ou amorces utilisées reconnaissent des séquences d'ADN spécifiques d'un allèle donné. (Par exemple *HLAA*0201*, *HLA-B*2705*, *HLA-DRB1*0401*)

IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

2- Expression codominante

- ➔ L'expression codominante des gènes HLA implique que chaque allèle porté par chaque haplotype est exprimé et son produit protéique détecté.
- ➔ Chaque individu se caractérise par 2 haplotypes HLA : l'un d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle, la somme des 2 haplotypes définit **le génotype**.



IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

3- Liaison étroite

- ➡ Les loci HLA A, B, C, DR, DQ, DP sont distincts mais étroitement liés sur le même chromosome. La transmission des gènes se fait en bloc des parents aux enfants.
 - ➡ *Ainsi la probabilité pour 2 enfants d'une même fratrie d'être HLA identiques est de 25%, d'être HLA semi identiques de 50%, et d'être HLA différents est de 25%.*
- ➡ Cependant, dans de rares cas (moins de 1% des cas), une recombinaison entre 2 haplotypes paternels et/ou maternels « *Crossing over* » peut survenir, créant un nouvel haplotype dit *recombinant*.

IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

4- Déséquilibre de liaison

- ➡ Théoriquement tout allèle d'un locus HLA peut être associé à n'importe quel allèle d'un autre locus ; la diversité théorique est très grande (10^{14} probabilités) mais la diversité effective observée chez l'homme est beaucoup plus inférieure que celle prédite par les calculs théoriques.
- ➡ En effet, certaines combinaisons alléliques ont lieu plus fréquemment que celles prédites. Des associations préférentielles entre allèles sont rencontrées avec une fréquence plus grande que ne le voudrait le hasard. On parle de **déséquilibre de liaison**.

Exemples de déséquilibre de liaison entres allèles HLA :



- A1 B8 DR3 (Caucasoïdes)
- A3 B7 DR2 (Nord de l'Europe)
- A33 B14 (Sud de l'Europe, Maghreb)

V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

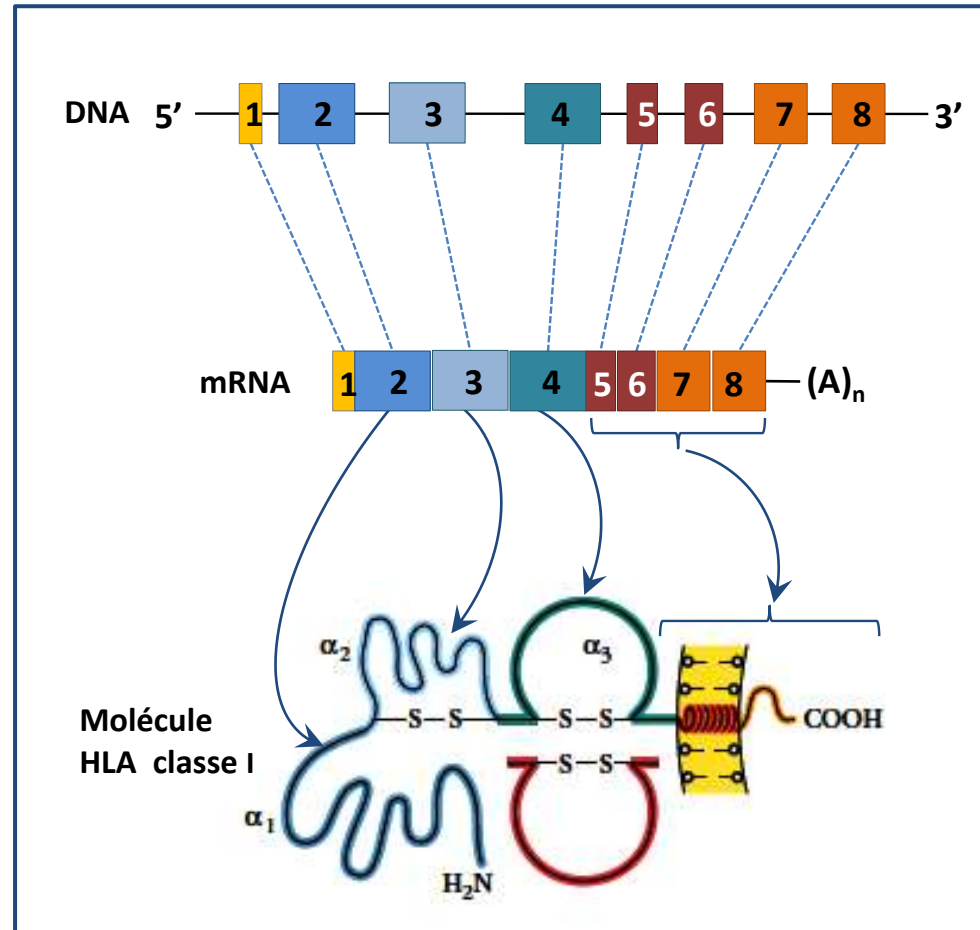
1- Gènes et molécules de classe I

a. Les gènes b. les molécules

➔ Les gènes HLA A, B, C, codent pour la **chaîne α** des molécules de classe I, la structure du gène est organisée en **8 exons** séparés par 7 introns :

- **L'exon 1** code pour le peptide signal clivé lors de transport intracellulaire de la molécule,
- **Les exons 2, 3 et 4** codent respectivement pour les domaines α_1 , α_2 et α_3 ,
- **Les exons 5, 6, 7 et 8** codent pour le peptide de connexion et la région transmembranaire.

➔ La majorité du polymorphisme est concentrée au niveau des exons **2 et 3**, qui codent pour les domaines **α_1** et **α_2** de la chaîne α .



V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

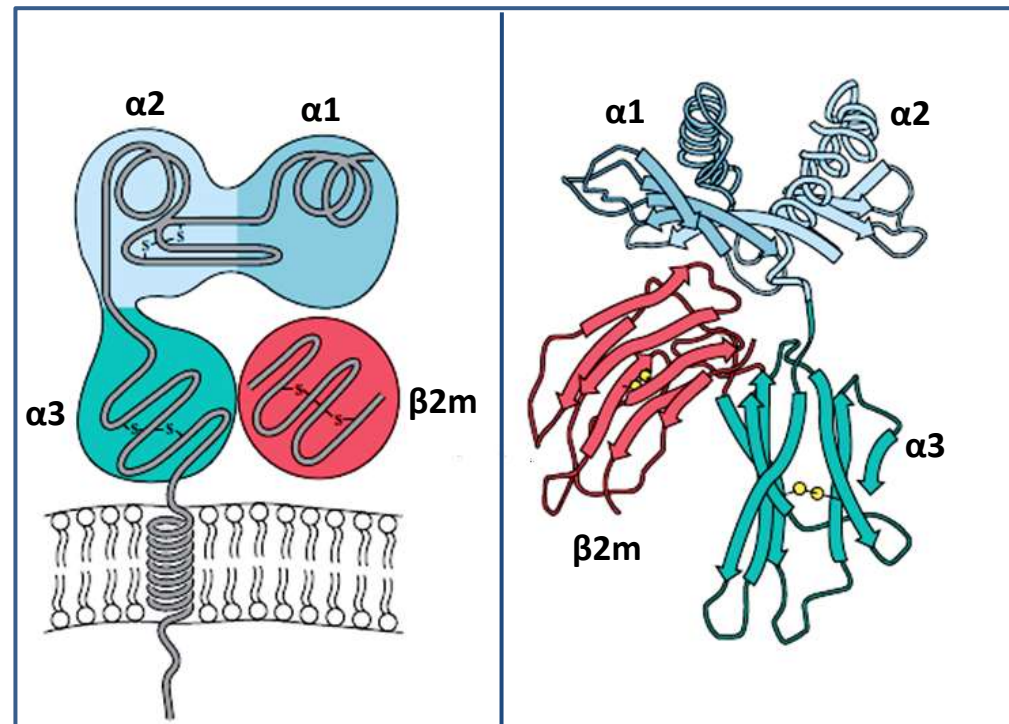
1- Gènes et molécules de classe I

a. Les gènes b. les molécules

➔ Les molécules HLA classe I ont une structure globulaire très compacte, formée par l'association non covalente d'une chaîne lourde α polymorphique et d'une chaîne légère β non polymorphique, la β 2microglobuline :

➔ La chaîne lourde α est une glycoprotéine transmembranaire, d'un poids moléculaire de 43 KD, formée de 3 domaines extracellulaires $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, d'une région transmembranaire et d'un domaine intra cellulaire ;

➔ La chaîne légère β 2microglobuline ($\beta 2m$) est codée par un gène localisé sur le chromosome 15, elle est monomorphique et non glycosylée.

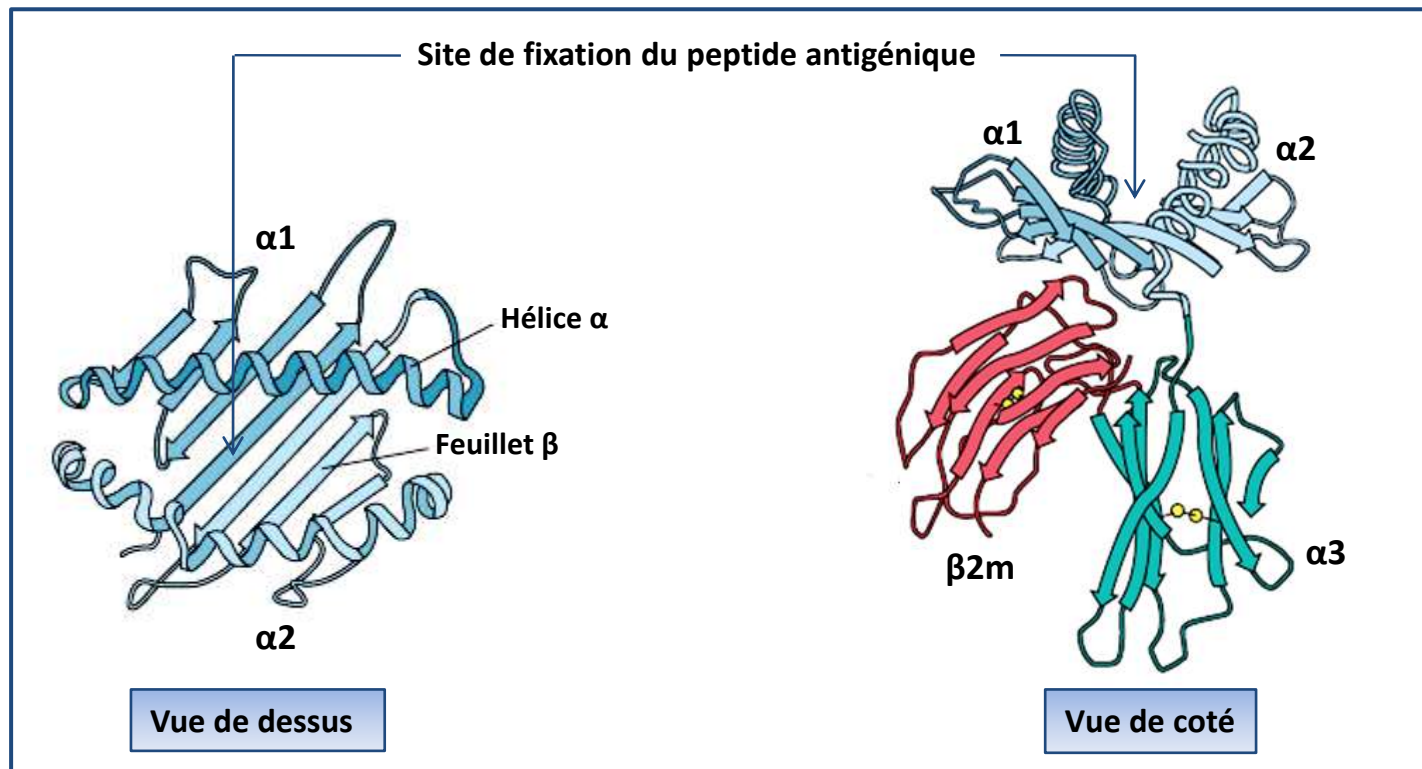


V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

1- Gènes et molécules de classe I

a. Les gènes b. les molécules

- ➔ La structure tridimensionnelle de la molécule fait apparaître une cavité entre les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ dont le fond est un feuillet β plissé et les bords des hélices α .
- ➔ C'est dans cette zone que se situent les résidus polymorphes qui vont interagir avec les peptides antigéniques.



V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

2- Gènes et molécules de classe II

a. Les gènes b. les molécules

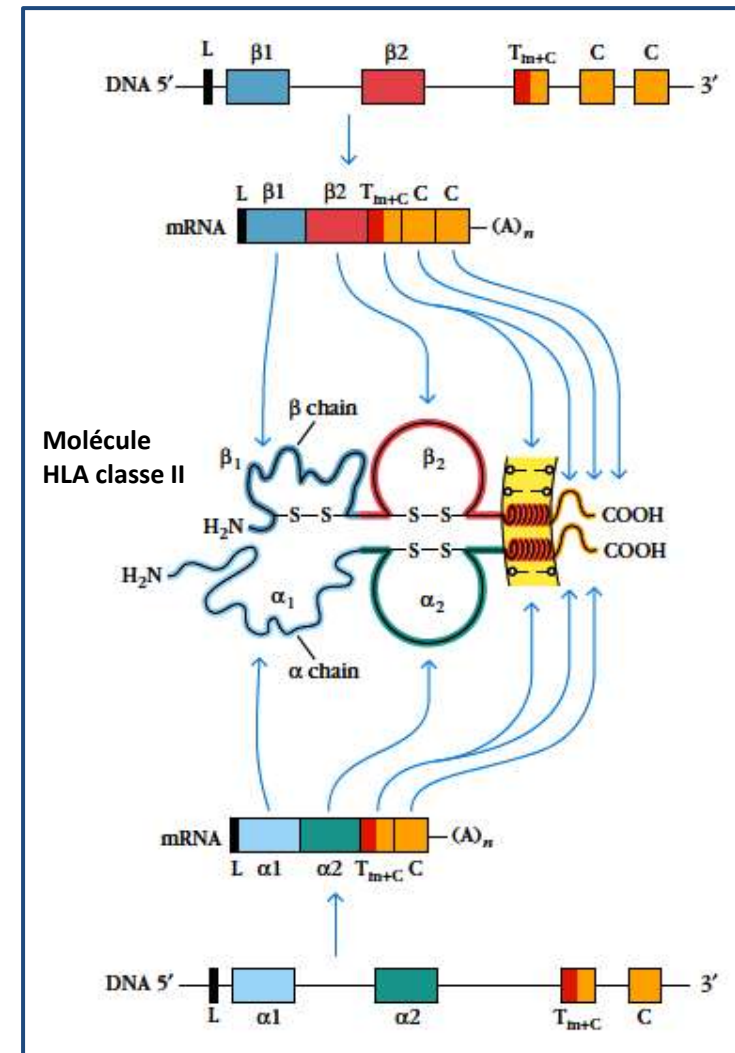
➔ La région HLA classe II comprend un grand nombre de gènes regroupés en **3** sous régions principales : HLA **DR**, HLA **DQ** et HLA **DP**. chacune d'entre elles contient :

➔ Des gènes A (DRA, DQA, DPA) qui codent pour la **chaîne α**

➔ Des gènes B (DRB, DQB, DPB) qui codent pour la **chaîne β**

➔ Les gènes A des 3 loci et le gène DQB1 possèdent 5 exons, les gènes DPB1 et DRB en possèdent 6.

➔ Le polymorphisme est essentiellement porté par l'**exon 2**, qui code pour les domaines **$\alpha 1$** (gènes A) et **$\beta 1$** (gènes B).



- ❖ Le polymorphisme de la région DR est plus important. Tous les individus ont un gène DRB1, et la plupart un deuxième gène DRB (DRB3 ou DRB4 ou DRB5) ce qui augmente encore la diversité du système HLA.
Selon l'haplotype une ou deux molécules DR sont exprimées.
- ❖ La chaîne alpha identique chez tous les individus est codée par le gène **DRA monomorphe**.
- ❖ La chaîne beta est codée par le gène DRB1 pour la première molécule DR et par l'un des gènes DRB3, DRB4, DRB5.

Pour certains haplotypes DR1, DR8, DR10 ces trois gènes sont absents donc pas de deuxième molécule DR exprimée .

Au total un individu hétérozygote peut donc exprimer 12–14 antigènes HLA différents :

2 A, 2 B, 2 C, 2 a 4 DR, 2 DQ, et 2 DP

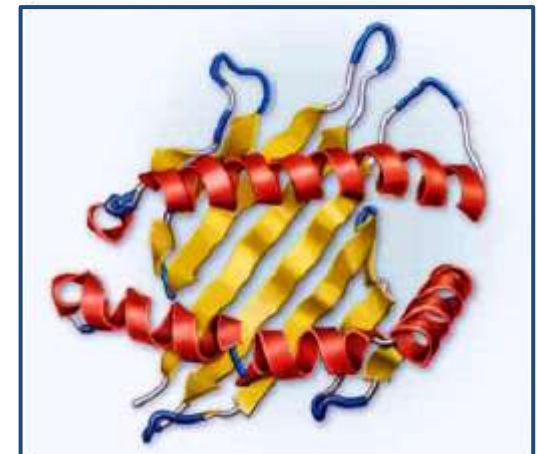
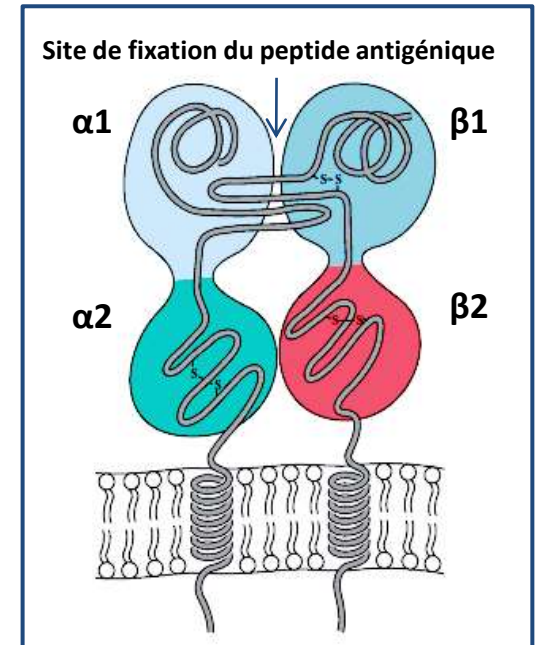
V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

2- Gènes et molécules de classe II

a. Les gènes b. les molécules

➔ Les molécules HLA classe II sont des glycoprotéines transmembranaires, formées de 2 chaînes polypeptidiques : α et β , comportant chacune 2 domaines extracellulaires, une région transmembranaire et un domaine intracellulaire.

➔ La structure tridimensionnelle de la molécule HLA II est semblable à celle des HLA I, les domaines $\alpha 1$, $\beta 1$ forment entre eux la cavité de liaison au peptide, qui est plus ouverte à ces extrémités que celles des molécules HLA I.



VI. DISTRIBUTION TISSULAIRE DES MOLECULES HLA

➡ **Les molécules HLA de classe I** ont une expression ubiquitaire ; elles sont exprimées à la surface des cellules nucléées (Lymphocytes) et des plaquettes.

➡ Leur expression est augmentée par L'INF α , β , γ et le TNF α .

➡ **Les molécules HLA de classe II** ont une expression restreinte à certaines cellules :

➡ Elles sont exprimées de façon constitutive sur :

- les cellules présentatrices d'antigène : cellules dendritiques, lymphocytes B et macrophages (leur densité d'expression est particulièrement élevée);
- les cellules myéloïdes, érythroblastiques et les cellules de l'épithélium thymique.

➡ Elles sont exprimées après activation sur l'endothélium vasculaire et les lymphocytes T

➡ Elles ne sont pas exprimées au niveau des plaquettes.

➡ Leur expression est augmentée par L'INF γ , le TNF α , IL-4, IL-13 et le GM-CSF et diminuée par le PGE-2.

VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA

1. Présentation de peptides antigéniques

- ➡ La principale fonction des molécules HLA est la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T :
- ➡ Les molécules HLA de classe I présentent des peptides issus de **protéines endogènes** aux **lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8+)** → Présentation selon la **voie endogène** ;
- ➡ Les molécules HLA de classe II présentent des peptides issus de **protéines exogènes** aux **lymphocytes T helper (LT CD4+)** → Présentation selon la **voie exogène**.

C'est la présentation de peptides exogènes via les molécules CMH I

Concerne principalement la CD

considérée comme un mécanisme essentiel à la médiation des réponses immunitaires contre les agents infectieux et les tumeurs

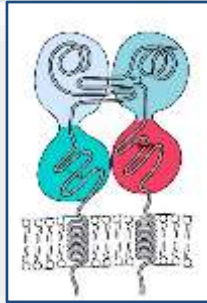
La présentation croisée concerne

- Complexes Antigènes-Anticorps
- Corps apoptotiques
- AGs solubles ou particulaires exogènes captés par la DC

3 mécanismes majeurs ont été déterminés

- 2 voies TAP dépendantes (cytosoliques)
- 1 voie TAP indépendante (vacuolaire)

VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA

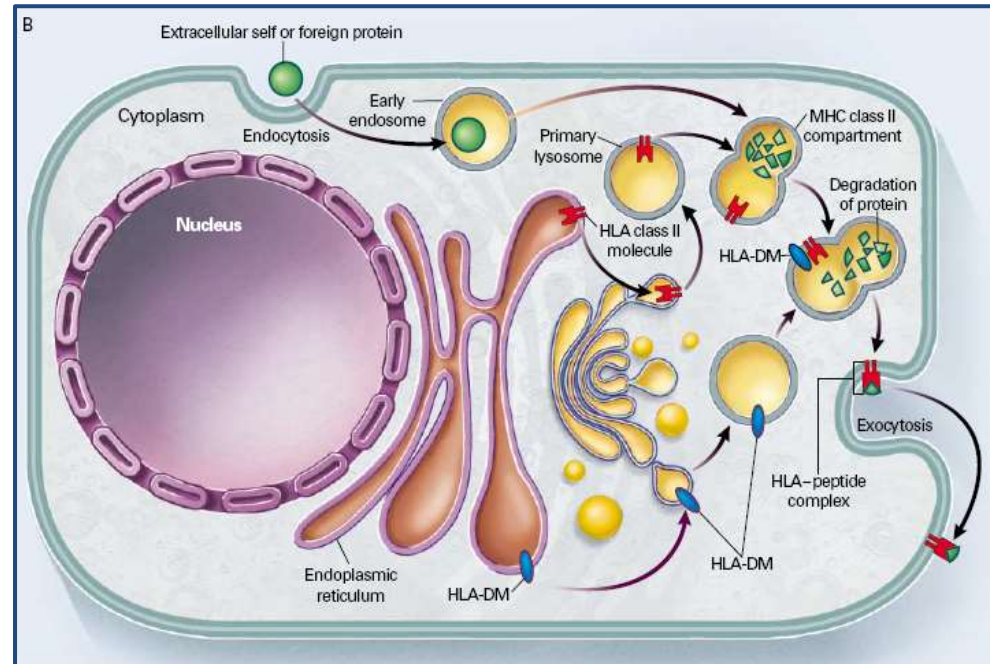


1. Présentation de peptides antigéniques

a. Molécules HLA I b. Molécules HLA II

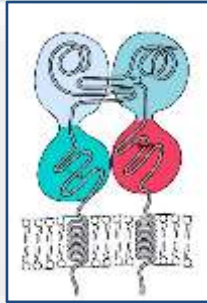
Les antigènes exogènes, internalisés par phagocytose (ou endocytose), sont dégradés par diverses enzymes hydrolytiques au sein de compartiments endocytaires acides.

Au sein du RE, les molécules du CMH de classe II nouvellement formées s'associent avec la chaîne invariante (qui bloque la liaison des peptides endogènes).



La fusion des compartiments endocytaires et de ceux contenant les complexes HLA classe II-chaînes invariantes, permet la rencontre des peptides issus des Ag exogènes hydrolysés avec les molécules HLA de classe II (**10 - 34 aa**).

VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA

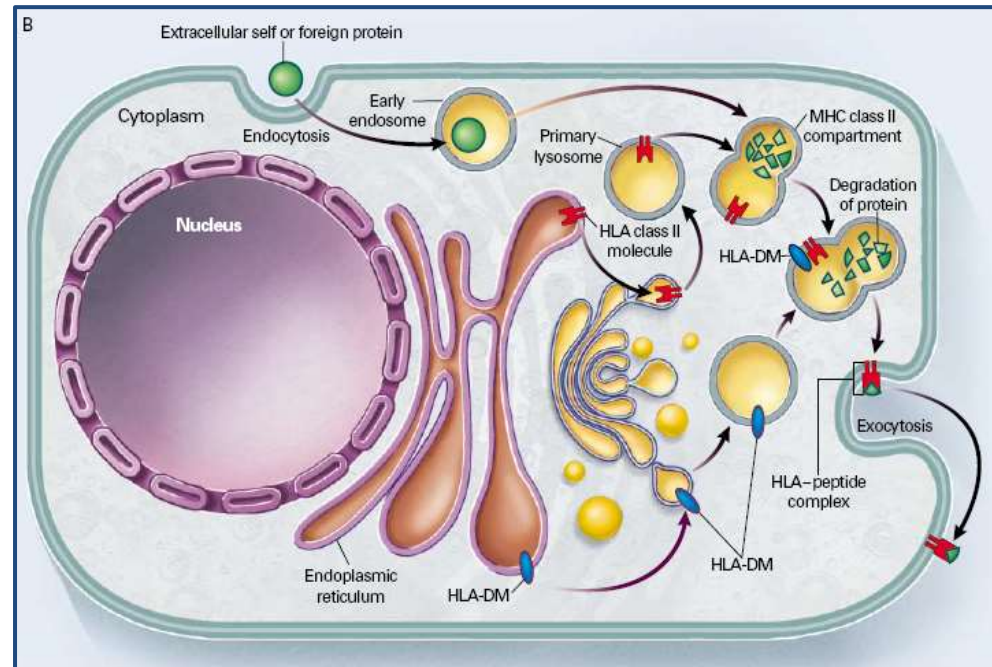


1. Présentation de peptides antigéniques

a. Molécules HLA I b. Molécules HLA II

Le peptide issu de la chaîne invariante est délogé de la cavité de liaison au peptide, ce qui va permettre la fixation du peptide antigénique exogène.

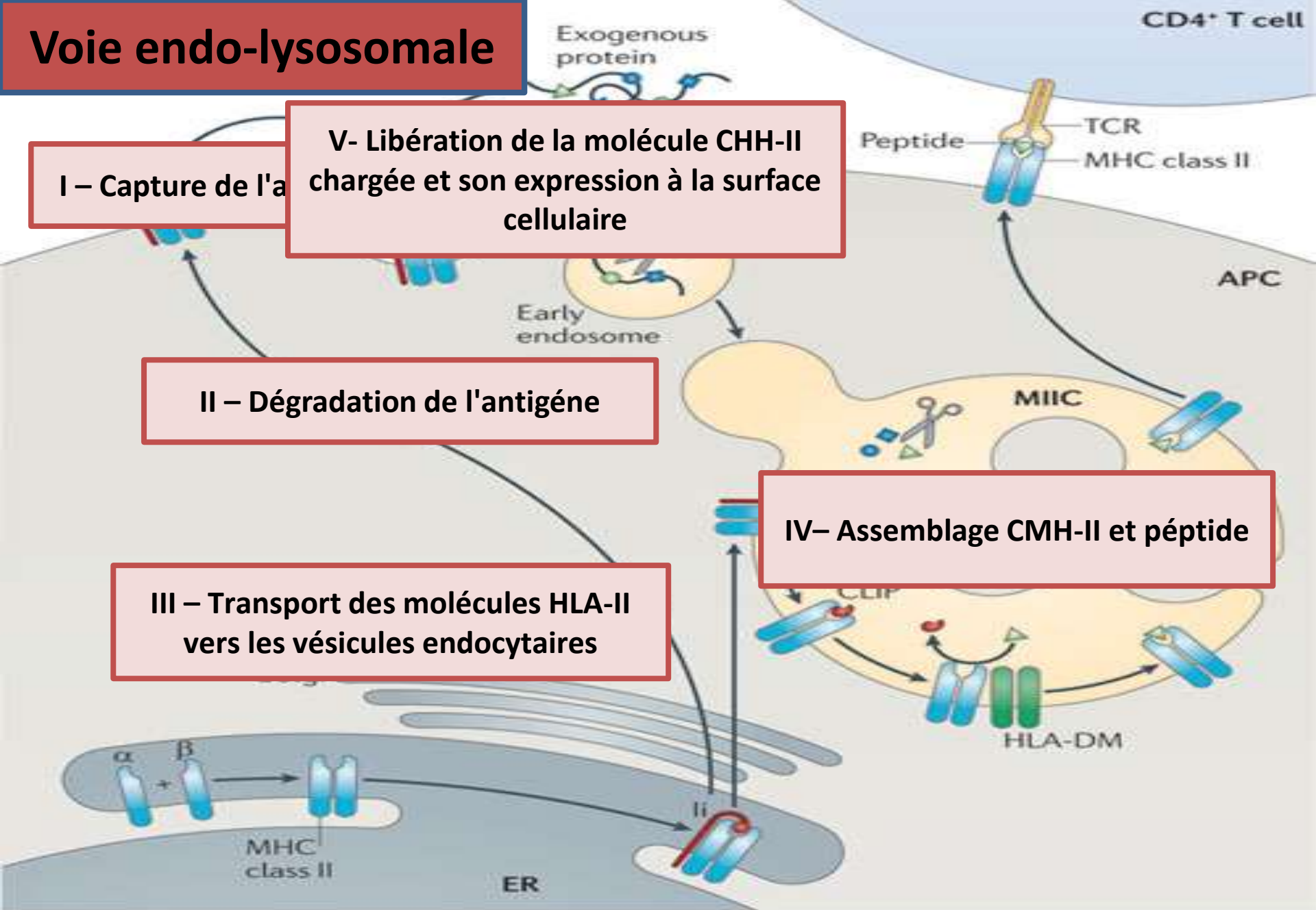
Les complexes peptide-CMH classe II sont ensuite transportés vers la membrane plasmique où ils seront reconnus par les lymphocytes T helper.



Les cellules qui apprêtent et présentent les peptides antigéniques associés aux molécules de classe II du CMH sont appelées cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Trois types cellulaires sont classés comme CPA : Cellules dendritiques, Lymphocytes B, Macrophages.

Voie endo-lysosomale



VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA

2. Autres fonctions

- ➡ Sélection thymique pour le répertoire T ;
- ➡ Rôle dans l'immunosurveillance anti-tumorale.

XIII. HLA ET MALADIES

Près d'une quarantaine de maladies sont associées au complexe HLA, à la suite d'études de populations où l'on détermine le risque relatif et d'études de familles où l'on suit la ségrégation du gène de susceptibilité.

➔ *Exemples d'associations HLA / Maladies :*

Maladie	Spécificité HLA
Spondylarthrite ankylosante (SPA)	B27
Maladie de Behçet	B51
Narcolepsie	DR2
Choriorétinopathie	A29
DID	DR3, DR4

IX. MOYENS D'ETUDE

La connaissance du polymorphisme HLA s'est développée sur la base de différentes techniques :

- **les techniques sérologiques** basées sur l'analyse des déterminants antigéniques des molécules HLA, permettant de définir les différentes spécificité HLA,
- **les techniques cellulaires** basées sur l'étude fonctionnelle des molécules HLA dans des cultures lymphocytaires mixtes (Réaction lymphocytaires mixtes ou MLR)
- **Les méthodes biochimiques** qui reposent sur l'étude de la structure moléculaire des molécules HLA,
- **Les techniques de biologie moléculaire** qui permettent de définir les gènes HLA.

IX. MOYENS D'ETUDE

Méthodes	Principe
Les techniques sérologiques	<p>Basées sur les réactions de microlymphocytotoxicité où les lymphocytes, portant à leurs membranes les Ag HLA, sont mis en présence d'AC et de complément.</p> <p>Les sources d'Ac sont soit des alloantisérums obtenus par immunisation inter-humaine (grossesse, transfusion, ou allogreffe), soit des anticorps monoclonaux.</p>
Les techniques cellulaires	<p>Basées sur l'interaction spécifique entre les molécules HLA et récepteurs des LT. Lorsqu' on mélange en culture les cellules mononuclées de 2 personnes qui diffèrent par la région HLA D. Les molécules de classe II induisent l'activation des LT allo réactifs et leur prolifération qui peut être mesurée par l'incorporation d'un précurseur radioactif la "thymidine tritiée" : Réaction lymphocytaire mixte.</p>
Les techniques de biologie moléculaire	<p>Reposent sur l'amplification par réaction de polymérisation en chaine « PCR » de segments géniques, en présence d'amorces spécifiques d'allèles ou d'un groupe d'allèles.</p> <p>La mise en évidence du polymorphisme peut se faire par différentes techniques, qui ont en commun une étape d'amplification enzymatique in vitro par PCR du locus HLA polymorphe, dont les plus fréquentes sont : PCR- SSO, PCR- SSP, PCR- RFLP.</p>

X. CONCLUSION

➡ Le système HLA est un système **multigénique, multiallélique, très polymorphe**.

➡ Ces propriétés sont à l'origine de ses fonctions :

➡ **En physiologie** : grâce à leur fonction principale de présentation, les molécules HLA sont impliquées dans l'immunité antivirale et antitumorale (**HLA I**) ainsi que dans les réponses immunes aux antigènes exogènes infectieux et autres (**HLA II**).

➡ **En pathologie** : le système HLA est à l'origine des réactions de rejet au cours des greffes entre individus histo-incompatibles.

de par son association avec certaines maladies, il constitue l'un des critères qui permettent de poser le diagnostic .