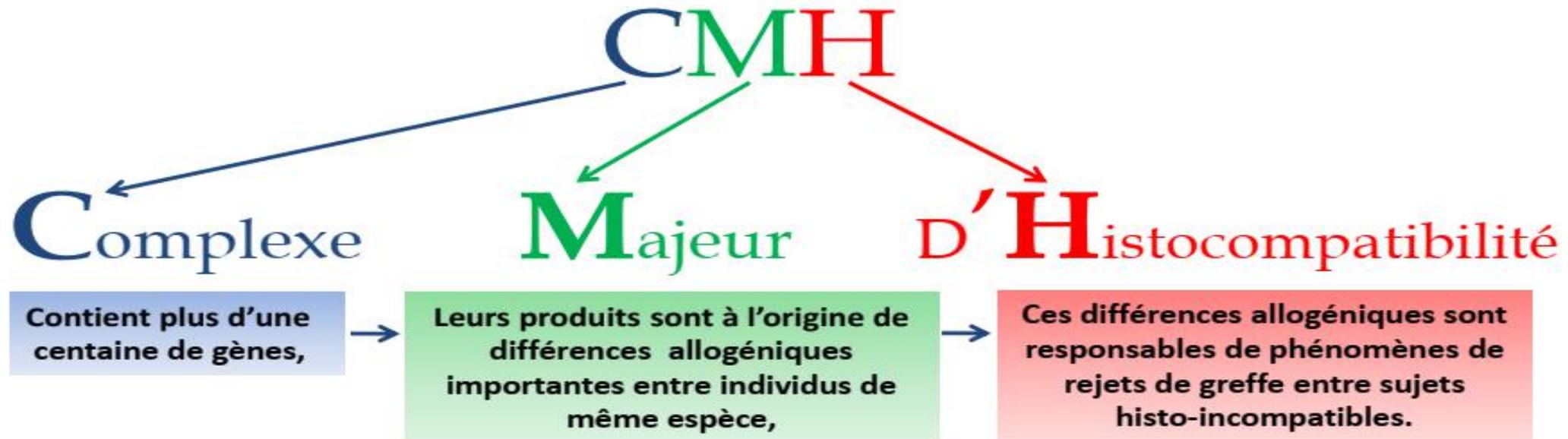


Faculté de médecine d'Annaba  
département de Chirurgie dentaire  
Année universitaire 2019-2020

# **Le système HLA et le complexe majeur d'histocompatibilité**

**Dr. Ouadi  
CHU Annaba**

# Complexe majeur d'histocompatibilité

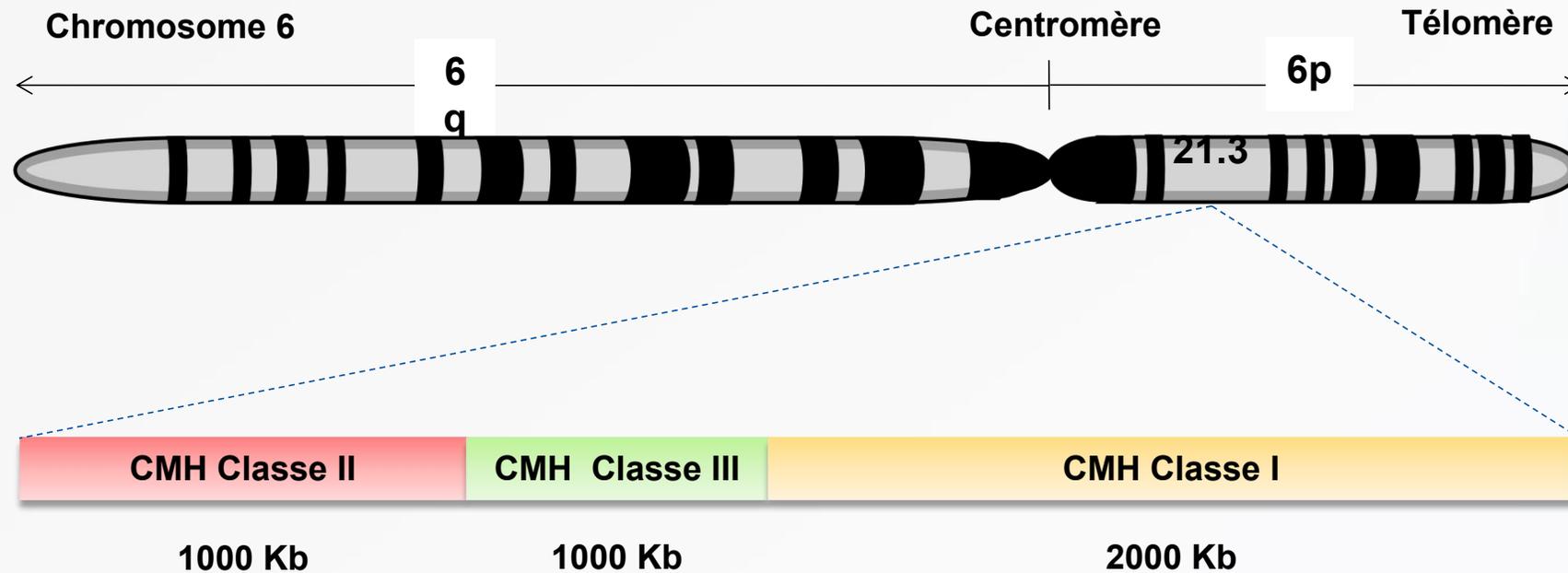


➤ Le système du CMH est décrit chez toutes les espèces de mammifères étudiées à ce jour.

➤ Chez l'Homme le système CMH est appelé **complexe HLA (Human Leukocytes Antigen)**

# Organisation génétique du complexe CMH

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



# Complexe majeur d'histocompatibilité

Région HLA classe I	Région HLA classe II	Région HLA classe III
<p>Position <b>téломétrique</b></p> <p>Contient environ <b>20</b> gènes dont les principaux sont :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Les gènes HLA A, HLA B, HLA C</b> <i>codant pour les molécules HLA I classiques : HLA A, B et C</i></li><li>▪ <b>Les gènes HLA E, HLA F, HLA G</b> <i>Codant pour les molécules HLA I non classiques HLA E, F et G</i></li></ul>	<p>Position <b>centromérique</b></p> <p>Contient environ <b>32</b> gènes dont les principaux sont :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Les gènes HLA DR,</b></li><li>▪ <b>Les gènes HLA DQ,</b></li><li>▪ <b>Les gènes HLA DP</b></li></ul> <p><i>Codant pour les molécules HLA II HLA DR, HLA DQ et HLA DP.</i></p>	<p>Situé entre les loci <b>B</b> et <b>DR</b></p> <p>Contient environ 30 gènes codant pour des molécules qui interviennent dans la réponse immune (C2 C4, TNF<math>\alpha</math>, TNF<math>\beta</math>...) et pour les protéines du choc thermique (Hsp 70)</p> <p><i>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.</i></p>



6p21.3

DPA

DQA

DRA

DPB

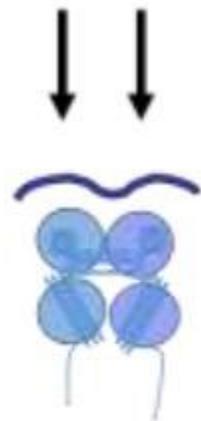
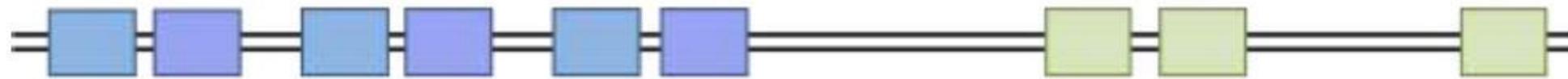
DQB

DRB

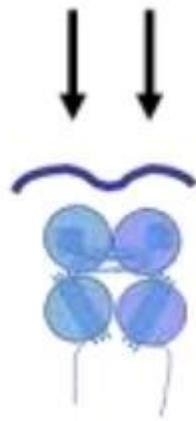
B

C

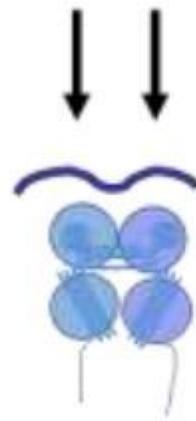
A



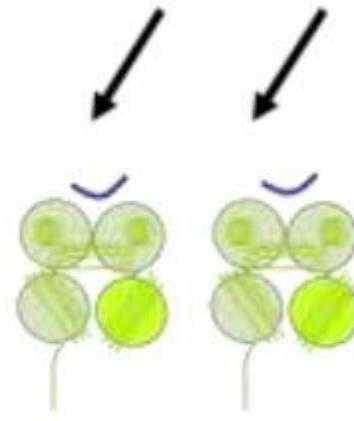
DP



DQ



DR



B

C



A

# **Caractéristiques des gènes du CMH**



## Caractéristiques des gènes du CMH

- ❑ Polymorphisme extrême
- ❑ Expression codominante
- ❑ Liaison étroite: transmission en bloc
- ❑ Déséquilibre de liaison

# 1- Polymorphisme extrême

- Il correspond au fait que chaque gène est **polyallélique**

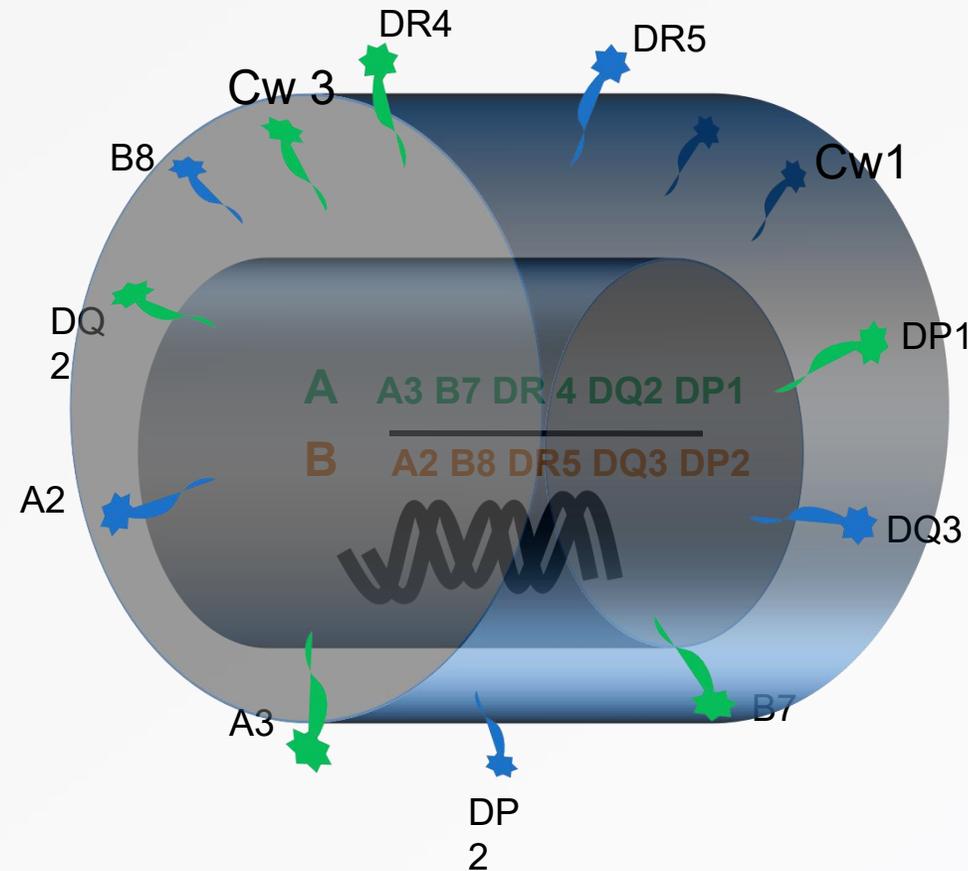
➔ Le CMH est l'un des complexes génétiques les plus polymorphes connus chez l'homme.

➔ Plus de **100 spécificités** ont été définies par techniques sérologiques et cellulaires et au moins **3000 variants alléliques** (853 allèles HLA A, 1249 HLA B, 463 HLA C, 748 HLA DRB, 99 HLA DQB1 et 135 HLA DPB1) ont été identifiés par des techniques de biologie moléculaire jusqu'à ce jour.

Tous les Hommes **possèdent** des molécules HLA, mais tous les Hommes **n'**ont pas les **mêmes** molécules HLA!!!!!!!

## 2- Expression Codominante

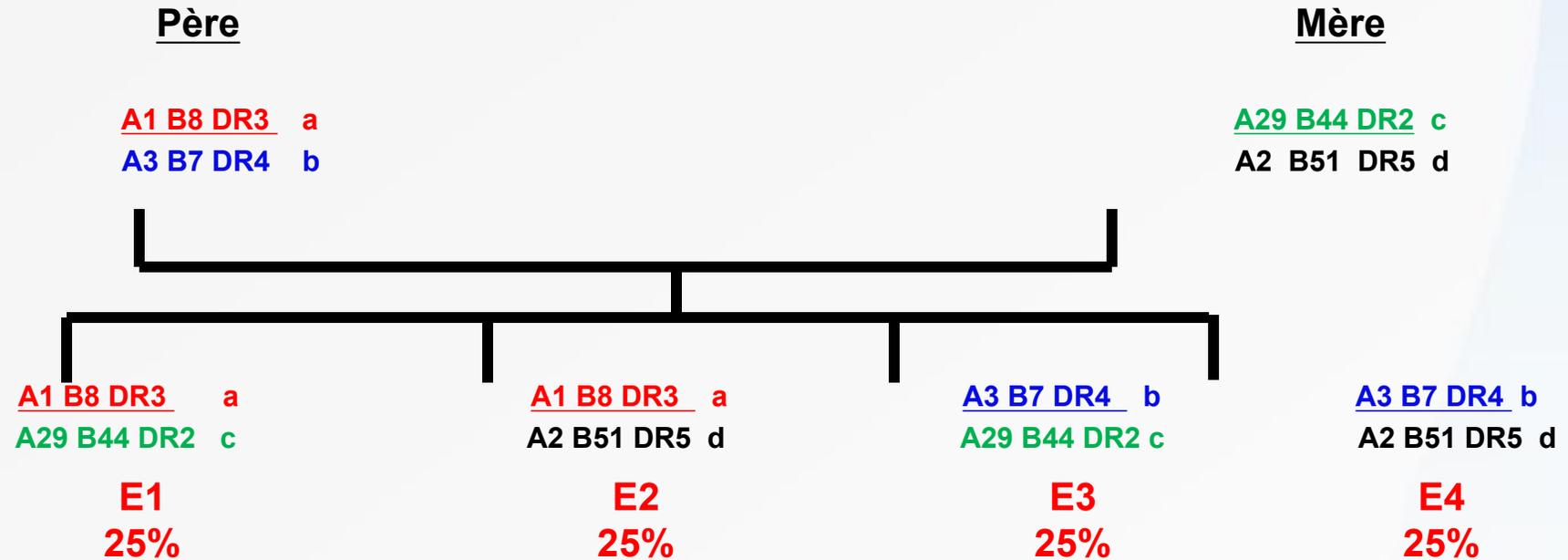
➡ Chaque enfant hérite des deux haplotypes parentaux dont l'expression est codominante.



→ chaque individu exprime 2 molécules A, 2B, 2C, 2 à 4 DR, 2DQ 2DP

# 3- Transmission en bloc

Transmission des gènes HLA en bloc des parents aux enfants (sauf rares recombinaisons  $\approx$  0,8 à 1%)



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

- partager deux haplotypes en commun est de 25% : HLA génoidentique
- partager 1 haplotype en commun est de 50 % : HLA haploidentique
- ne partager aucun haplotype est de 25% : HLA différent

#### 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 entre allèles HLA :***



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

# Les molécules HLA



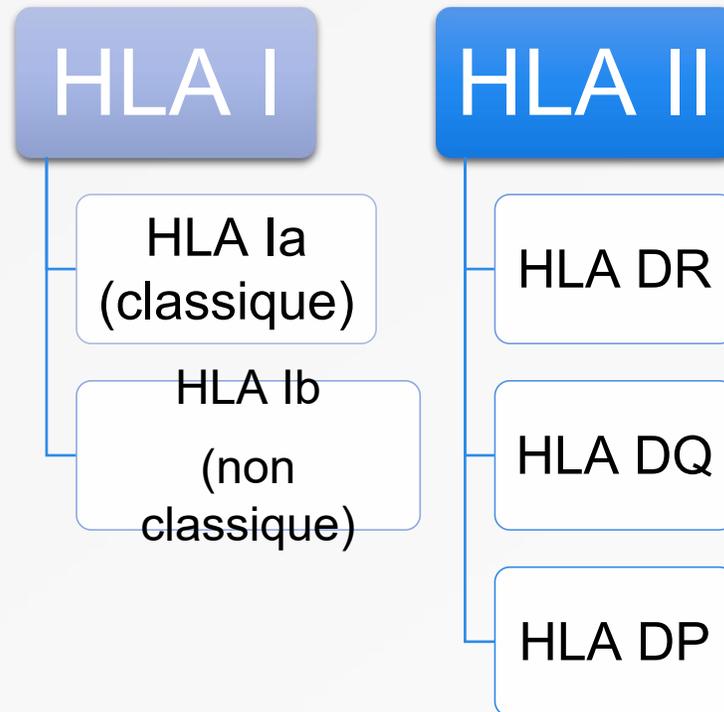
## ❖ les produits du CMH

❖ Protéines membranaires spécialisées dans la présentation antigénique.

❖ Codées par des gènes localisés sur le bras court du chromosome 6 chez l'Homme. Ces gènes sont regroupés sous forme d'un cluster appelé: **C**omplexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité (CMH).

❖ Deux classes: HLA de classe I et HLA de classe II.

# Les molécules HLA



❑ HLA Ia: A, B, Cw

❑ HLA Ib: E, F, G

# Nomenclature HLA

Une protéine HLA est désignée:

**HLA** + le nom du locus + un nombre formé de un à deux chiffre

**HLA** A2

**HLA** B27

**HLA** DQ2

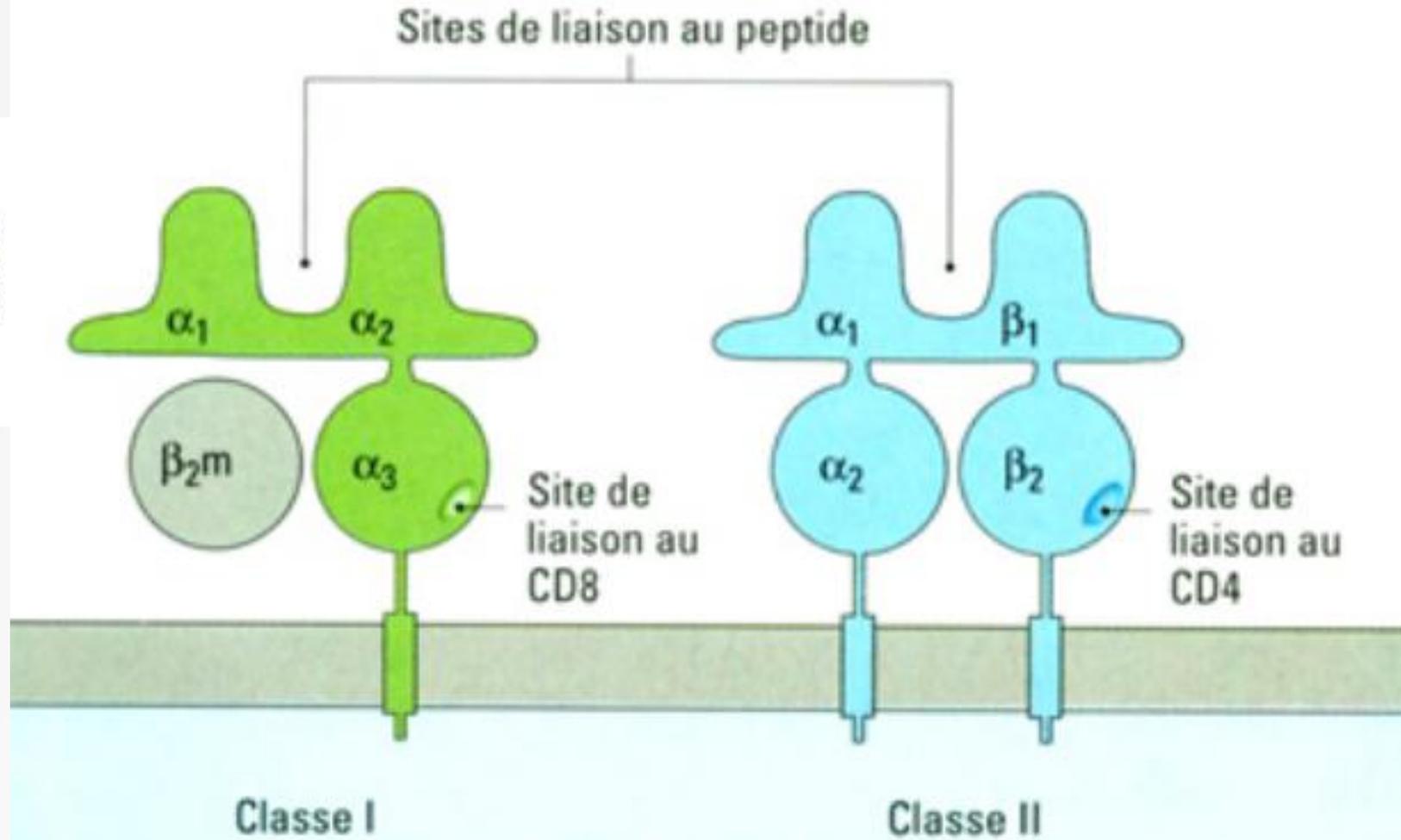
# **Structure des molécules HLA**



## Structure :

- Les molécules HLA de classe I et II sont des glycoprotéines membranaires apparentées par leur structure et leur fonction.
- Les molécules HLA de classe I et de classe II sont des **dimères**. Chaque chaîne est organisée en **domaine** appartenant à la superfamille des immunoglobulines

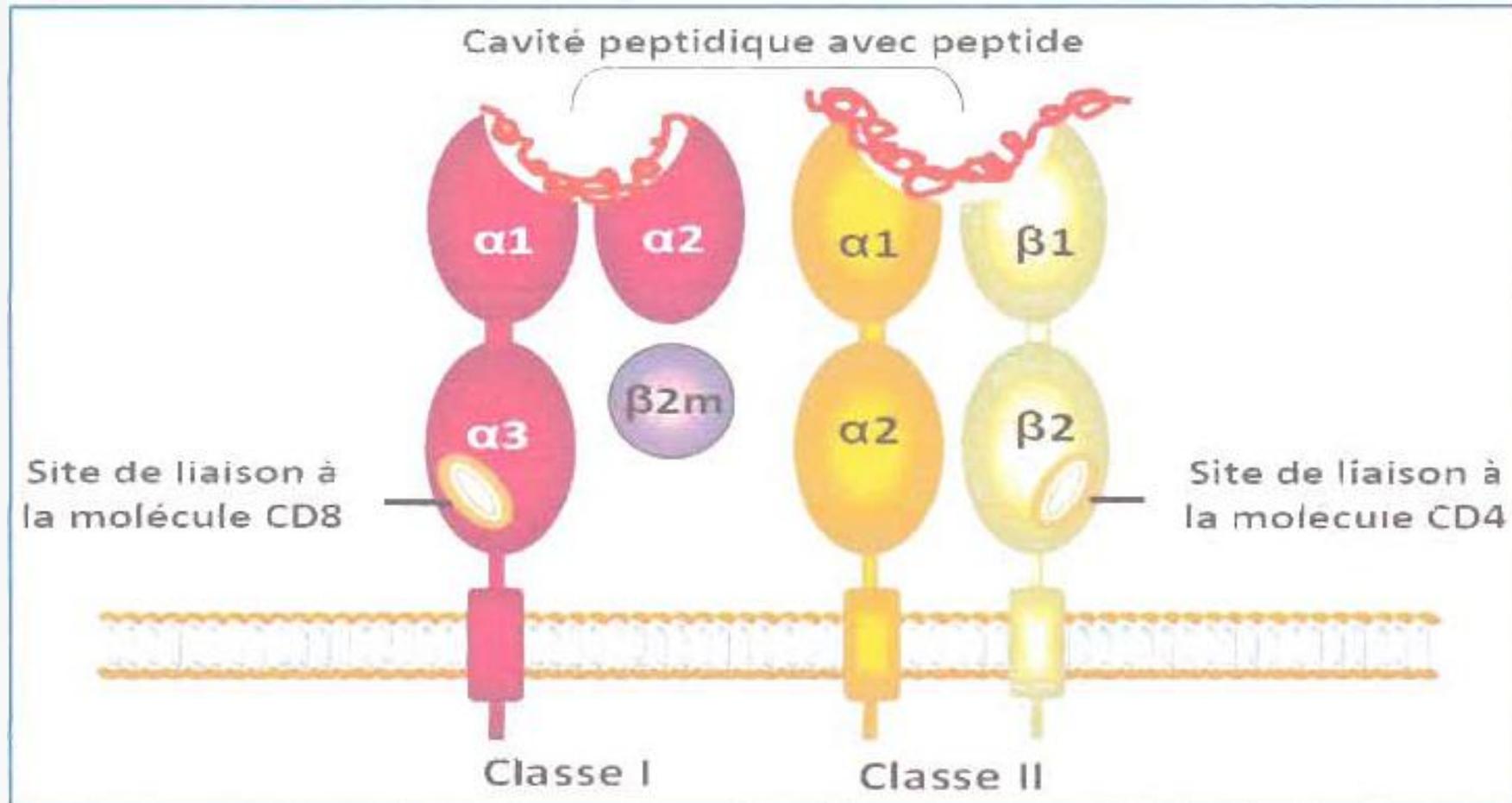
## STRUCTURE DES MOLECULES DU CMH



→ La chaîne légère  $\beta_2$ microglobuline ( $\beta_2m$ ) est codée par un gène localisé sur le chromosome 15, elle est monomorphique et non glycosylée.

# Niche à peptide

- **HLA I**: cavité à extrémités fermées permettant le logement des peptides de faibles tailles (environ 9 aa)
- **HLA II**: cavité à extrémités ouvertes permettant le logement de peptides de taille plus grande (jusqu'à 30 aa)



# Répartition des molécules HLA



# Répartition cellulaire des molécules HLA de classe I

❖ Ubiquitaire

❖ La majorité des cellules nucléées de l'organisme **sauf**:

les cellules du système nerveux central, la cornée, les cellules épithéliales pancréatiques et salivaires, les cellules du trophoblaste

❖ Les érythrocytes ne possédant pas de noyau n'expriment pas ces molécules

# Répartition des molécules HLA II

## ❖ Restreinte

❖ Constitutive sur les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques (les cellules présentatrices d'antigènes), les cellules myéloïdes et érythroblastiques, les cellules épithéliales thymiques.

❖ Après activation: sur les lymphocytes T et les cellules endothéliales

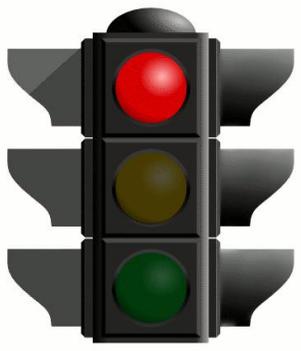
# **Rôles biologiques des molécules HLA**



# Rôle du CMH



Rôle **physiologique** fondamental dans la **réponse immunitaire**:  
***LA PRESENTATION D'ANTIGENES PROTEIQUES.***

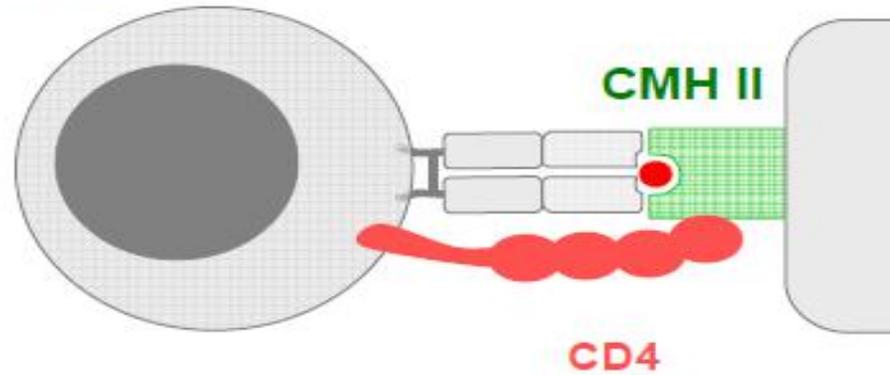


Rôle **« pathologique »**:  
**RESPONSABLE DU REJET DE GREFFES TISSULAIRES.**

# Fonction biologique des molécules HLA

## Présentation des peptides antigéniques aux LT

Lymphocyte T **CD4<sup>+</sup>**



Lymphocyte T **CD8<sup>+</sup>**

