Le système H.L.A. Greffe et Rejet

Pr M.ACHOU

Objectifs :

L'objectif principal du cours d'immunologie vise à donner une formation fondamentale portant sur les principaux éléments et mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire : Le système immunitaire doit du point de vue physiologique reconnaitre et éliminer le non-soi mais tolérer le soi, tout dysfonctionnement provoque des pathologies. Parmi ces mécanismes biologiques permettant à un organisme de maintenir son intégrité le système H.L.A ou Complexe Majeur d'Histocompatibilité est responsable de l'acceptation ou du rejet des greffes entre donneur et receveur différents.

A l'issue du cours sur le système H.L.A. Greffe et rejet

L'étudiant doit impérativement :

1 : Connaitre la définition du système H.L.A, sa cartographie et son rôle

2 : La structure moléculaire des molécules de classe I et II

3 : Son organisation génétique et le degré de polymorphisme des gènes de classe I et II

4 : La définition de la greffe et la classification

5 : La compatibilité tissulaire

6 : Définition du rejet de greffe et les différents types

7 : Les moyens de prévention

Plan du cours :

I. Le système H.L.A
I.1.Définition
I.2.Structure moléculaire
I.2.1.Les molécules du C.M.H I
I.2.2.Les molécules du C.M.H II
I.2.3.La région du C.M.H III
I.3.Organisation génétique

II. Greffe et rejet
II.1.Définition
II.2. Compatibilité tissulaire
II.3.Rejet de greffe
II.3.1.Définition
II.3.2.Différents types de rejet
II.3.3.Prévention du rejet

I. Le système H.L.A.

I.1. Définition

Le système H.L.A (human leucocyte antigen) ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'Homme est une partie importante du système immunitaire et, est contrôlé par des gènes situés sur le chromosome 6. Il code pour les molécules de surface cellulaires spécialisées dans la présentation des peptides antigéniques au récepteur des lymphocytes T (TCR) sur les 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.

Les molécules du C.M.H qui présentent l'Ag sont classées en 2 grands groupes:

- Molécules du C.M.H de classe I
- Molécules du C.M.H de classe II

Les molécules du système H.L.A jouent un rôle dans :

- La sélection thymique
- La réponse immunitaire adaptative (tolérer le soi et rejeter le non soi)
- L'immuno-surveillance des lymphocytes Natural Killer (NK)
- Les greffes d'organes et de moelle

I.2. Structure moléculaire :

I.2.1. Les molécules du C.M.H de classe I sont exprimées en tant que glycoprotéines transmembranaires à la surface de **toutes les cellules nucléées et les plaquettes et sont présentes sous forme soluble dans les liquides biologiques.** Les molécules intactes de classe I ont une structure globulaire très compacte formée par l'association non covalente d'une chaîne lourde alpha polymorphique liée à une molécule non polymorphique la bêta-2-microglobuline dont les gènes qui la code sont situés sur **le chromosome 15**. La chaîne lourde se compose de 2 domaines sur lesquels se fixent les peptides, un domaine de type Ig et une région transmembranaire avec une terminaison cytoplasmique. La chaîne lourde des molécules de classe I est codée par des gènes des loci HLA-A, HLA-B ou HLA-C situés sur le **chromosome 6**. Les lymphocytes T qui expriment les molécules CD8 réagissent avec les molécules du CMH de classe I. Ces lymphocytes ont souvent une fonction cytotoxique, les obligeant à être capables de reconnaître n'importe quelle cellule infectée. Comme chaque cellule nucléée exprime les molécules du CMH de classe I, toutes les cellules infectées peuvent être des cellules présentatrices d'Ag aux lymphocytes T CD8 (les CD8 se lient à la partie non polymorphique de la chaîne lourde de classe I). Certains gènes de classe I du CMH non classiques codent les molécules du CMH, telles que HLA-G (qui peuvent jouer un rôle dans la protection du fœtus à partir de la réponse immunitaire maternelle) et HLA-E (qui présente des peptides à certains récepteurs des cellules NK [natural killer]) **(Figure 1).**

I.2.2.Les molécules de classe II du C.M.H sont des glycoprotéines transmembranaires généralement présentes sur les **cellules présentatrices de l'Ag** (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans). Les molécules de classe II du CMH se composent de 2 chaînes polypeptidiques (alpha [α] et

bêta [β]); chaque chaîne a un domaine sur lequel se lient les peptides, un domaine de type Ig et une région transmembranaire avec une terminaison cytoplasmique.

La structure tridimensionnelle de la molécule CMH II est semblable à celle des CMH I. Les deux chaînes polypeptidiques sont codées par des gènes situés dans la région HLA-DP, -DQ ou -DR du chromosome 6. Les lymphocytes T stimulés par les molécules de classe II expriment des molécules CD4 et sont souvent des lymphocytes helper**.**

Les domaines α1 et β1 forment entre eux la cavité de liaison au peptide qui est plus ouverte à ses extrémités que celles des molécules CMH I **(Figure1).**

I.2.3 La région du génome du C.M.H de classe III code pour plusieurs importantes molécules de l'inflammation; elles comprennent les fractions du complément C2, C4 et le facteur B; le tumor necrosis factor (TNF)-alpha; lymphotoxine et 3 protéines de choc thermique.

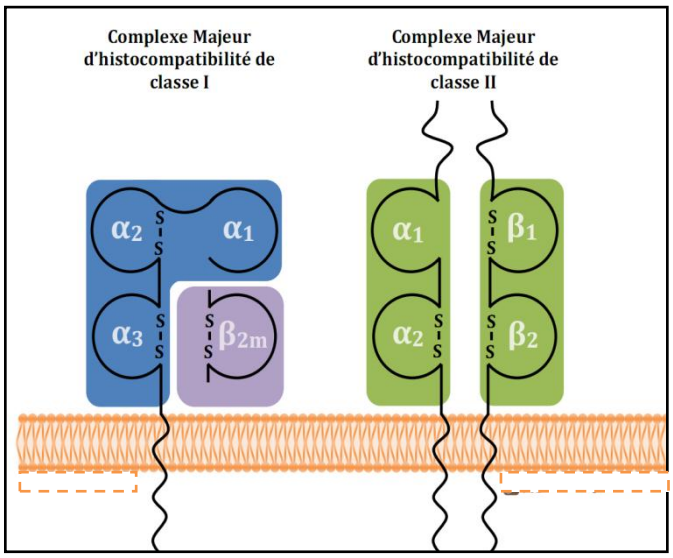

Figure 1 : Structure des molécules de classe I et de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité

I.3. Organisation génétique

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.**

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 α1, α2 et α3, 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 **α1** et **α2** de la chaine α.

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 chaine α, des gènes B (DRB, DQB, DPB) qui codent pour la chaine 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 **α1** (gènes A) et **β1** (gènes B) **(figure 3).**

Le polymorphisme d'une manière générale est localisé dans la zone de contact avec le peptide antigénique.

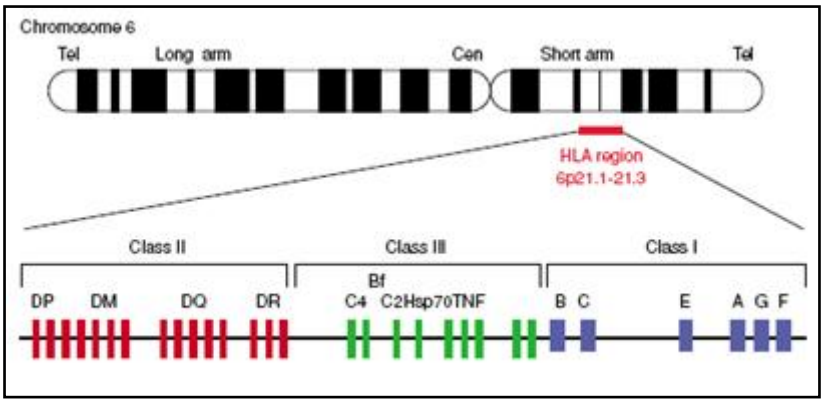

Figure 2 : Cartographie du Système H.L.A

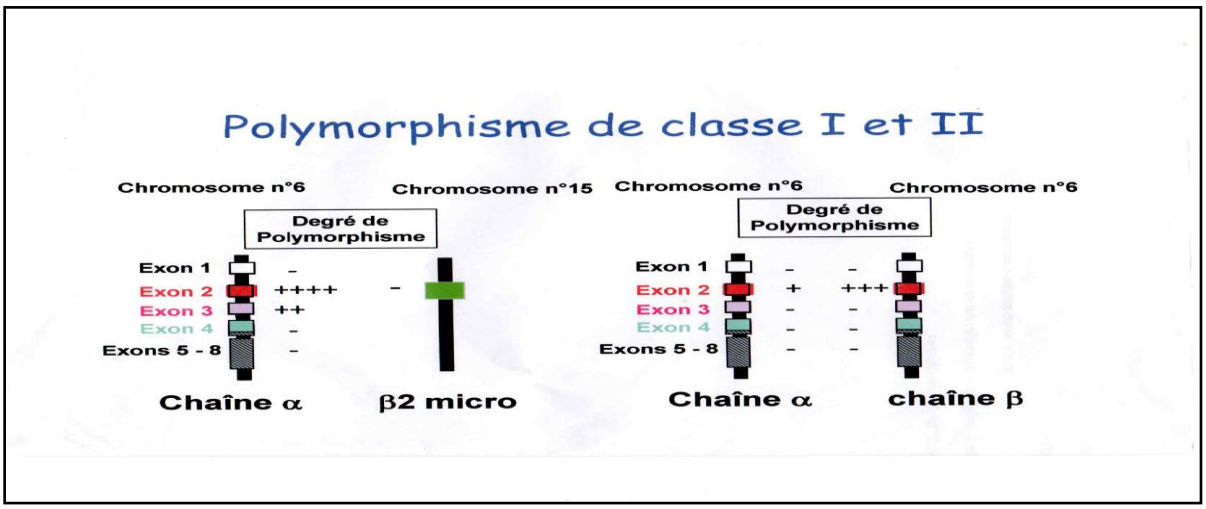

Figure 3 : Degré de polymorphisme des gènes de classe I et II

II. Greffe et rejet

II.1. Définition :

Une greffe est le prélèvement d'un tissu ou d'un organe chez un **donneur** et sa transplantation chez un **receveur** sans établir chirurgicalement de connections (anastomoses vasculaires) exemple : la peau, la cornée, la moelle osseuse..... Une **transplantation** est le prélèvement d'un tissu ou d'un organe chez un donneur et sa transplantation chez un receveur avec **rétablissement chirurgical** de la continuité vasculaire (rein, cœur, foie, pancréas, poumon.....)

Du point de vue immunologique, on distingue :

- ✓ Les **autogreffes**, des greffes réalisées avec des tissus du **receveur**
- ✓ Les **allogreffes**, greffes entre individus de la même **espèce**
- ✓ Les **xénogreffes**, des greffes entre individus **d'espèces différentes**

II.2. Compatibilité tissulaire :

En général, pour qu'une greffe de tissu fonctionne, il faut que donneur et receveur partagent des gènes d'histocompatibilité. Il existe un grand nombre de gènes d'histocompatibilité, parmi lesquels ceux qui codent pour :

- ✓ Les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité **(CMH)** ou **antigènes** HLA. On distingue des antigènes **HLA** de classe **I** portés par la plupart des **cellules nucléées** de l'organisme et des antigènes **HLA** de classe **II** portés par des cellules du **système immunitaire présentatrices d'Ag ;**
- ✓ Les marqueurs des globules rouges (système ABO) ;
- ✓ Des antigènes mineurs d'histocompatibilité ;

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et II sont les molécules antigènes les plus immunogènes reconnues au cours du rejet d'une **greffe allogénique.** Le facteur le plus déterminant est le HLA-DR, suivi du HLA-B et -A. Ces 3 loci sont donc les plus importants pour établir une correspondance entre donneur et receveur.

II.3. Rejet de greffe

II.3.1.Définition

Le <u>rejet de greffe</u> est dû à une réaction immunitaire de l'organisme contre un corps jugé étranger. Il fait intervenir les deux types d'immunité adaptative : l'immunité humorale avec fabrication d'Ac et l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T.

Une réaction de rejet est due aux cellules **T4** ou T helpers du receveur qui reconnaissent un CMH étranger sur les cellules du donneur. Les cellules **T4** activent d'autres cellules du système immunitaire qui peuvent ensuite s'attaquer au **greffon.** Les lymphocytes **T8** ou **T cytotoxiques** peuvent détruire les cellules du greffon.

Certains tissus expriment peu d'antigènes du CMH, comme le **foie**, ce qui explique qu'ils soient moins sujets au rejet de greffe que d'autres tissus. De la même façon, la **cornée** qui est isolée du système immunitaire, est un site de greffe privilégié.

II.3.2. Différents types de rejets de greffe

On distingue plusieurs types de rejets de greffe :

- ✓ Le rejet **hyper aigu**, qui intervient dans les minutes qui suivent la **transplantation,** il est dû à la présence **d'anticorps** dirigés contre les cellules du greffon.
- ✓ Le rejet **aigu** qui se déroule dans les semaines suivant la transplantation.
- ✓ Le rejet **chronique**, plus tardif, qui est causé par une sensibilisation progressive aux antigènes du donneur ou par un arrêt du **traitement immunosuppresseur**

Remarque :

Une **allogreffe** de la peau chez l'Homme peut être rejetée dans les dix à quatorze jours suivant la transplantation. Si on réalise une seconde allogreffe, à partir du même donneur, le rejet peut avoir lieu plus rapidement (cinq à sept jours) : c'est un rejet de seconde intention, qui est plus rapide à cause de la mémoire immunitaire.

II.3.3.Prévention du rejet

- ❖ **Typage tissulaire :**

Identifier le meilleur donneur en effectuant des tests d'histocompatibilité.

- ❖ **Traitement avec des immunosuppresseurs et des corticoïdes:**

Les Immuno suppresseurs sont des molécules qui touchent le **système immunitaire** pour empêcher toute réaction de rejet contre le greffon (exemple de la Cyclosporine).