

LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

I- DEFINITION

C'est un ensemble de gènes, étroitement liés qui codent pour des protéines membranaires appelées: HLA (Human leucocyte antigen). Ces gènes sont situés sur le bras court du chromosome 6. Ils sont responsables de la discrimination entre le soi et le non soi et de la reconnaissance intercellulaire dans les réponses immunitaires humorale et cellulaire.

II- CARACTERISTIQUES ET PROPRIETES

1- Caractéristiques

Le CMH est divisé en trois régions classe I, classe II et classe III. Chaque région est formée par plusieurs gènes et donc plusieurs loci (localisation chromosomique spécifique d'un gène) et à chaque locus on connaît plusieurs allèles (formes d'un gène qui diffèrent par leur séquence de leur ADN d'un individu à un autre de 5 à 10%).

Les trois régions sont :

- Région classe I comprend des gènes principaux codant pour les molécules HLA A, HLA B, HLA C ainsi que d'autres gènes codant pour HLA E, F, G.
- Région classe II comprend des gènes principaux codant pour les molécules HLA DR, HLA DQ, HLA DP ainsi que d'autres gènes qui interviennent dans la présentation de l'Ag.
- Région classe III comprend des gènes codant pour des produits qui interviennent dans les réponses immunitaires : certaines fractions du complément (C4, C2, Bf).

2- Propriétés

Le CMH a trois propriétés principales :

- Transmission en haplotype:** un haplotype est un groupe de gènes étroitement liés qui sont transmis en bloc par les parents. Chaque enfant hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel.
- Polymorphisme:** existence d'un grand nombre de formes alléliques à chaque locus ce qui contribue à la diversité immunitaire.

Classe I : 1519 allèles pour le locus A, 2069 pour le locus B, 1016 pour le locus C.

Classe II : 966 allèles pour le locus DRB, 144 pour le locus DQ, 166 pour le locus DP.

- c- **Codominance**: les molécules codées par chaque haplotype sont co-exprimées sur la membrane cellulaire. Un individu hétérozygote exprime sur ses cellules les produits de 2 allèles donc 2 molécules HLA A, B, C, DR, DQ, DP.

III- STRUCTURE DES MOLECULES DU CMH

1- Classe I

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires exprimées à la surface de presque toutes les cellules nucléées de l'organisme.

C'est un hétérodimère formé par une chaîne alpha et la chaîne beta2 microglobuline qui sont associées de façon non covalente.

La chaîne alpha est organisée en 3 domaines externes, alpha 1, 2, 3, d'une partie transmembranaire hydrophobe et d'un court segment hydrophile puis d'un segment d'ancrage cytoplasmique.

Les domaines alpha1 et alpha2 forment une cavité de liaison où vient se loger le peptide apprêté par la cellule cible. C'est 2 domaines sont donc très variables. Le domaine alpha 3 est plus constant et contient une séquence qui entre en action avec la molécule CD8 des lymphocytes T cytotoxiques.

La beta2 microglobuline ressemble au domaine alpha 3 mais elle n'est pas ancrée dans la membrane.

2- Classe II

Ce sont des glycoprotéines trans-membranaires qui ont une expression restreinte aux CPA (monocytes, macrophages, cellules dendritiques), aux lymphocytes B, aux lymphocytes T activés, aux cellules endothéliales vasculaires.

C'est hétérodimère formé de 2 chaînes : alpha et beta qui sont associées de façon non covalente.

Chaque chaîne est organisée en 2 domaines externes (alpha1, 2, beta1, 2), d'une partie transmembranaire hydrophobe et d'un court segment hydrophile puis d'un segment d'ancrage cytoplasmique.

Les domaines alpha1 et beta1 forment une cavité de liaison où vient se loger le peptide apprêté par la CPA. C'est 2 domaines sont donc très variables. Le domaine beta2 contient une séquence qui entre en action avec la molécule CD4 des lymphocytes T helper.

IV- FONCTION DES MOLECULES DU CMH

La principale fonction des molécules HLA est la présentation de l'Ag aux lymphocytes.

1- Classe I

Dans toutes les cellules de l'organisme les protéines endogènes anormales synthétisées par les cellules du soi normales ou tumorales et les protéines exogènes des pathogènes à développement intracellulaire se lient aux molécules du CMH classe I et l'ensemble est présenté aux lymphocytes T cytotoxiques.

2- Classe II

Dans les CPA les protéines exogènes des pathogènes à développement extracellulaire et les protéines membranaires ou sécrétées se combinent aux molécules de classe II pour être présentées aux lymphocytes T helper

V- CONCLUSION

Le CMH peut être exploré par

- des méthodes de biologie moléculaire pour mettre en évidence les allèles que possède un individu : PCR
- des méthodes sérologiques à la recherche des molécules HLA exprimées sur les cellules de l'individu

Le typage HLA d'un individu peut être demandé dans plusieurs situations :

- appariement donneur receveur dans les greffes d'organes ou de tissus : rein semi-identité, GMO : identité
- association HLA et maladies : certaines pathologies sont associées à un allèle particulier du CMH de façon plus fréquente : risque relatif (Spondylarthrite ankylosante : B27). La recherche de cet allèle permet de conforter le diagnostic.