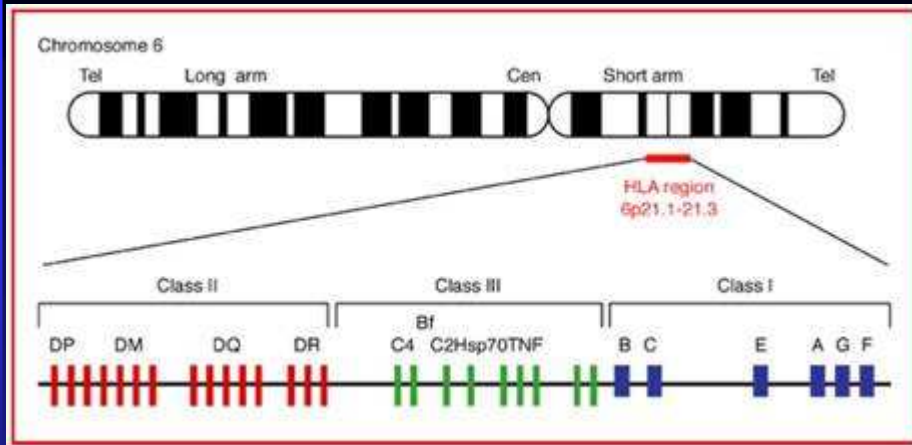


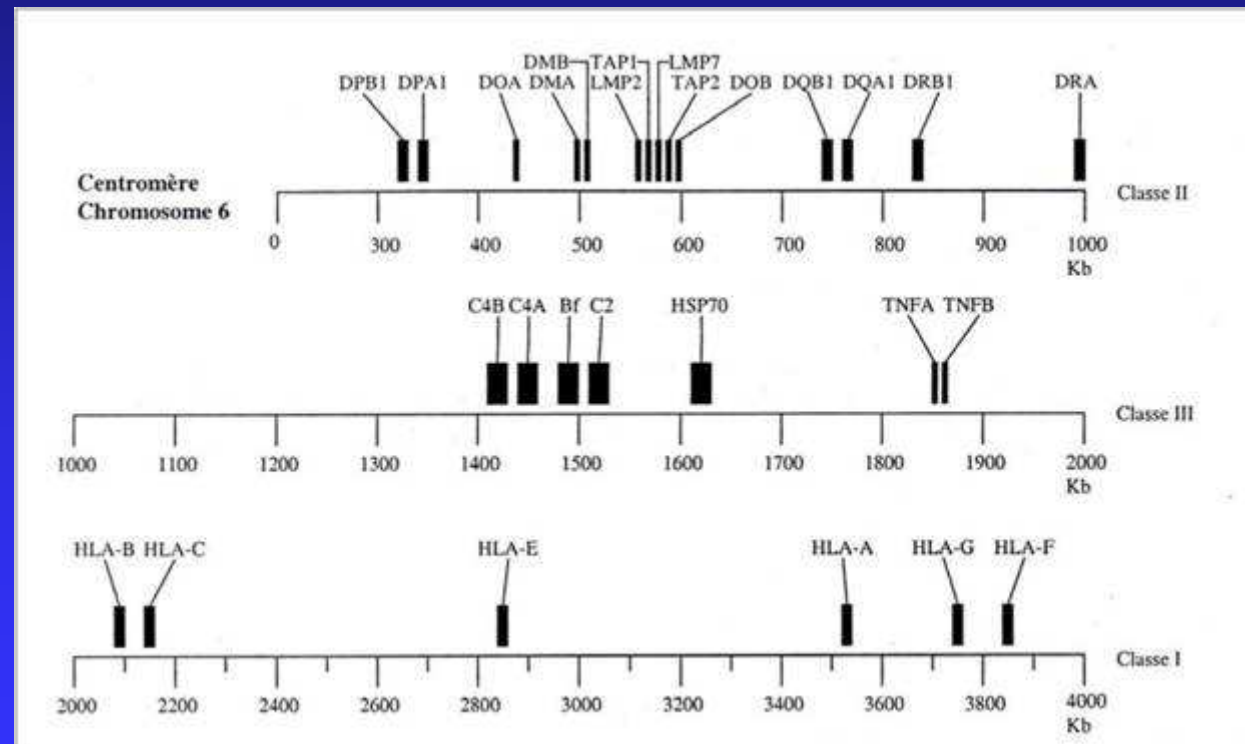
# Le complexe majeur d'HISTOCOMPATIBILITE

Dr V. Dubois  
EFS Rhône Alpes Lyon



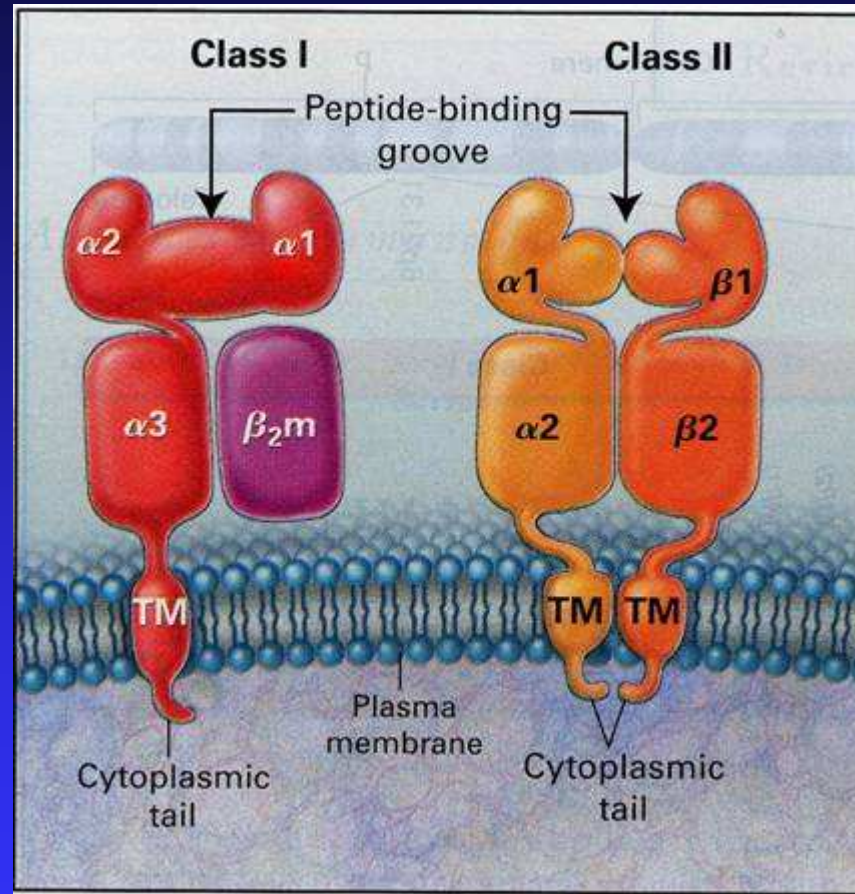


## Gènes du système HLA

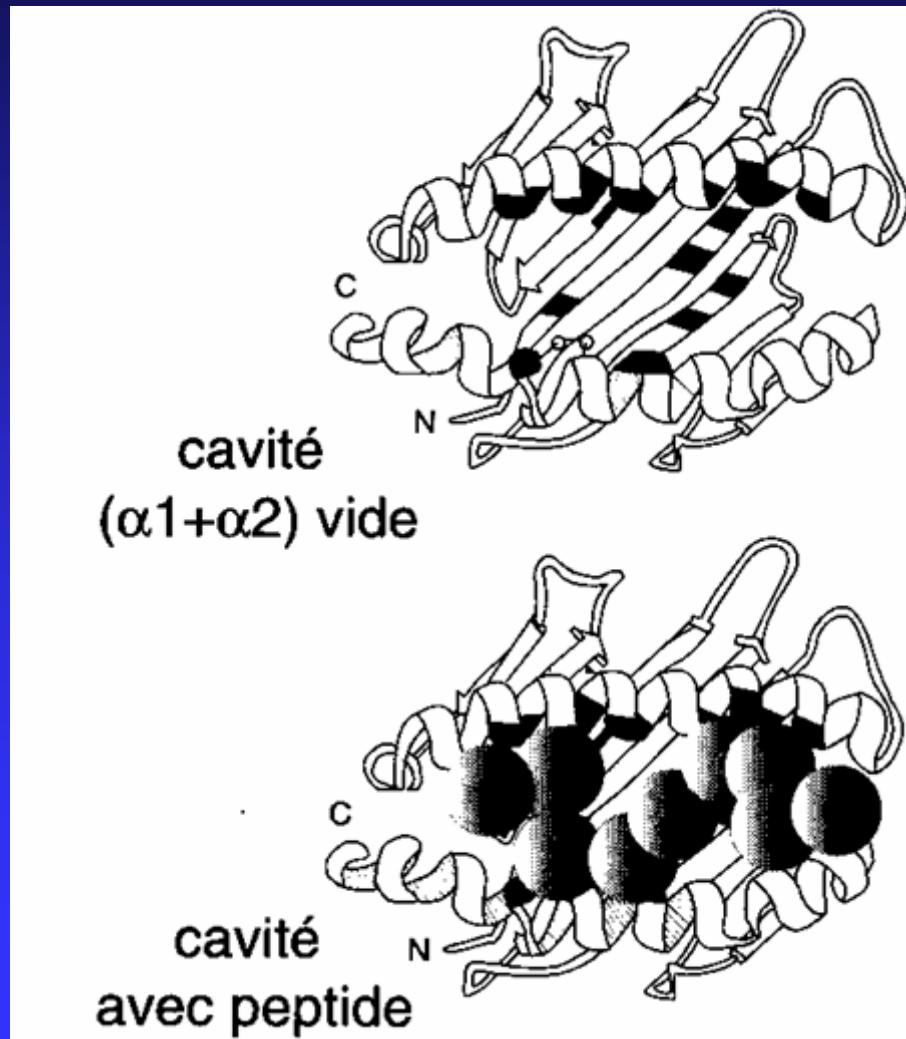


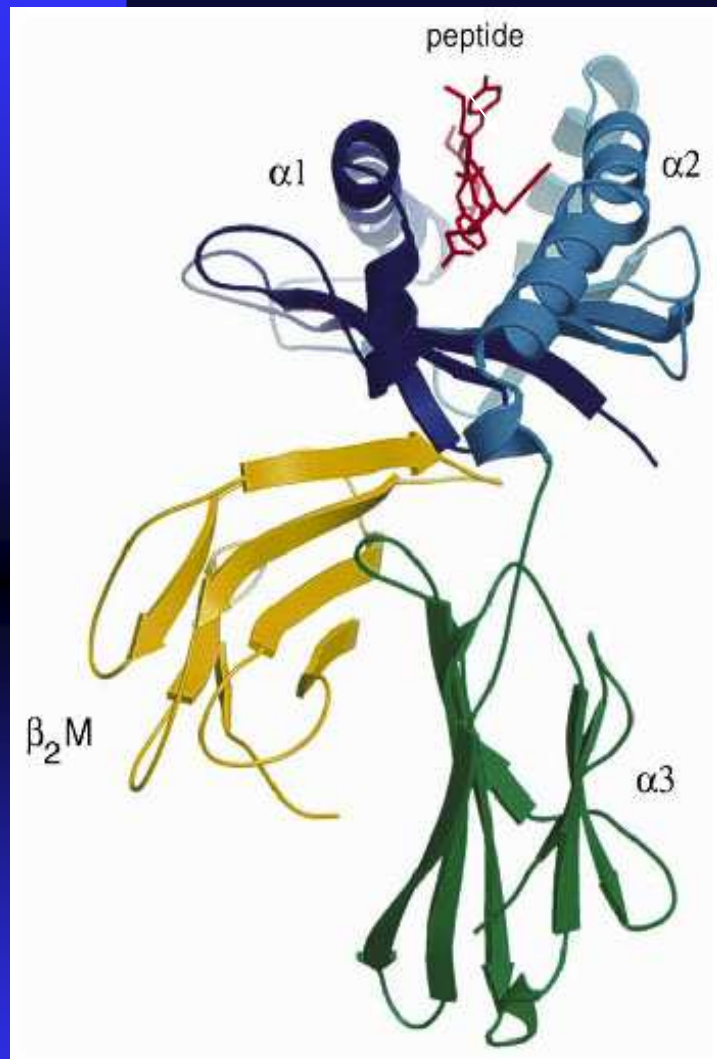
Carte physique de la région HLA

# Molécules HLA

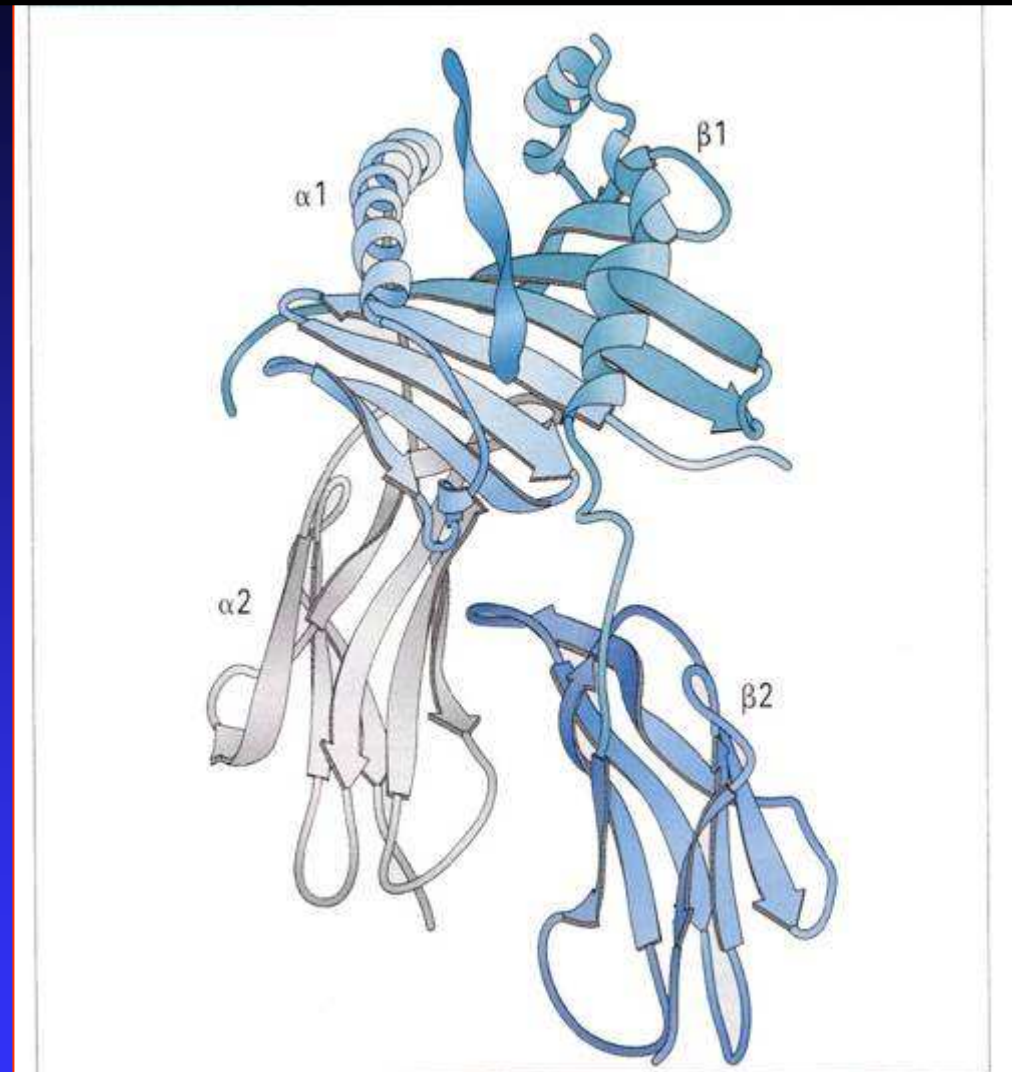


# Structure spatiale de la cavité peptidique de classe I





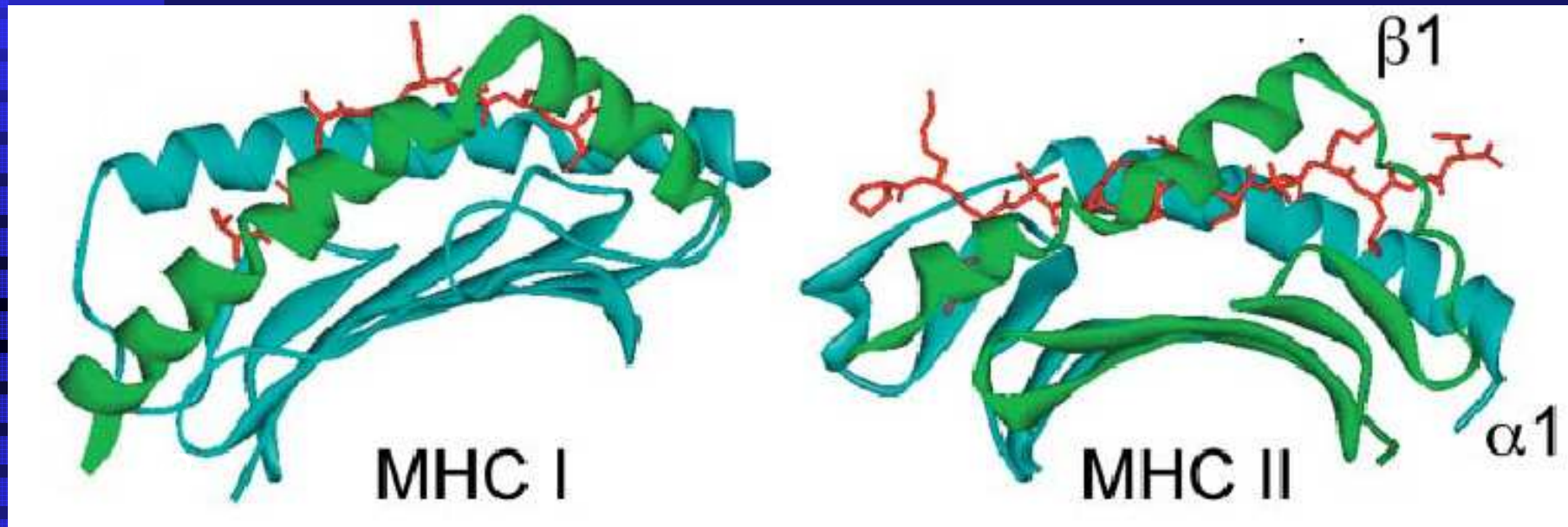
HLA I



HLA II



Les peptides de 8-10 amino-acides se logent dans les molécules du CMH de classe I sont profondément enfouis aux 2 extrémités

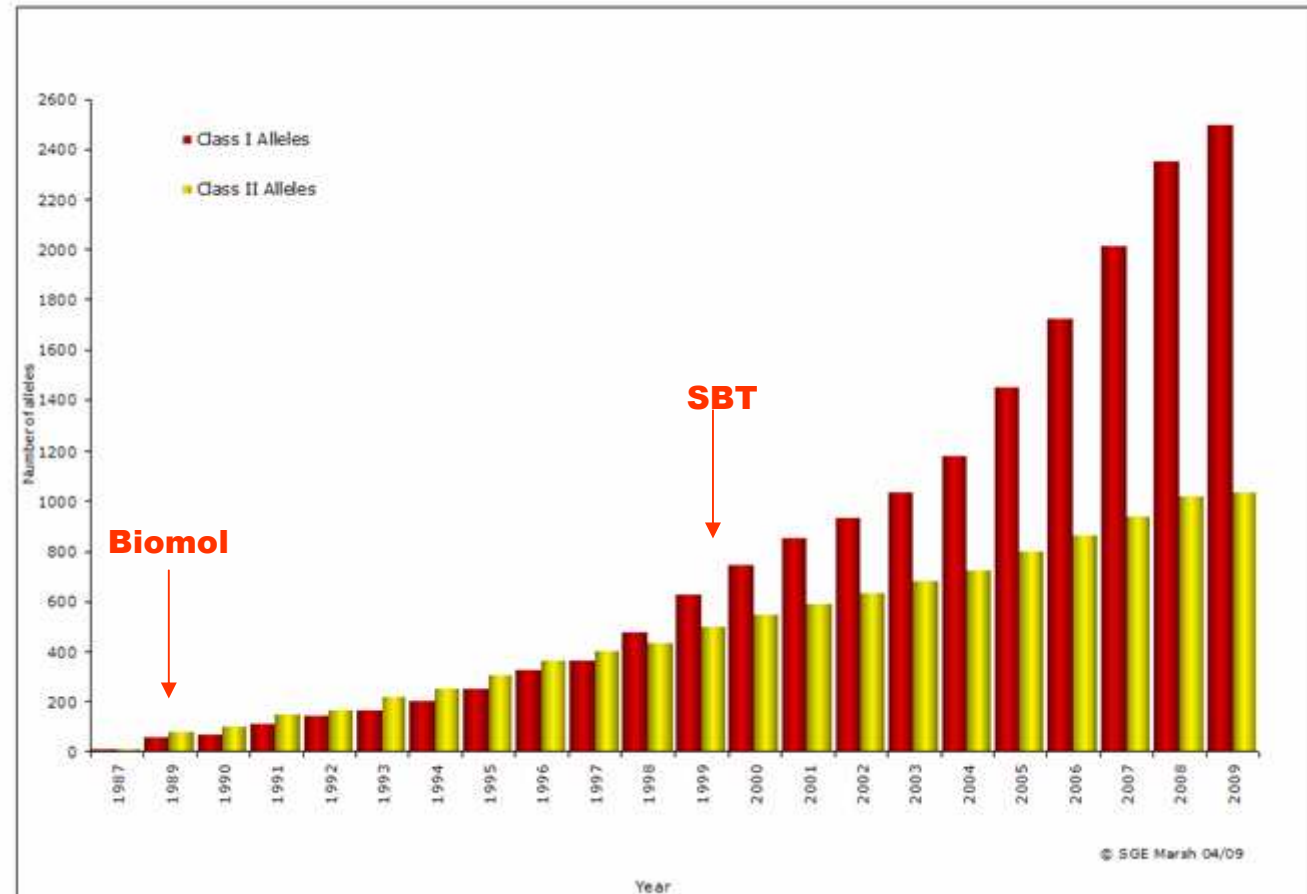


$\alpha 2$

Les peptides de 15 amino-acides ou plus se logent dans les molécules du CMH de classe II, débordent largement de leurs 2 extrémités

# Polymorphisme HLA

	Ag	allèles
A	28	893
B	59	1431
Cw	10	569
DR	24	722
DQ	9	106
DP	6	136
<hr/>		
	136	3857



# Localisation des Ag HLA

## ■ Ag classe I

- ◆ Exprimés sur la majorité des cellules nucléées et sur les plaquettes
- ◆ Présents sous forme soluble dans les liquides biologiques

## ■ Ag classe II

- ◆ Exprimés sur les cellules présentatrices d'Ag, Ly T activés, précurseurs hématopoiétiques, endothéliums



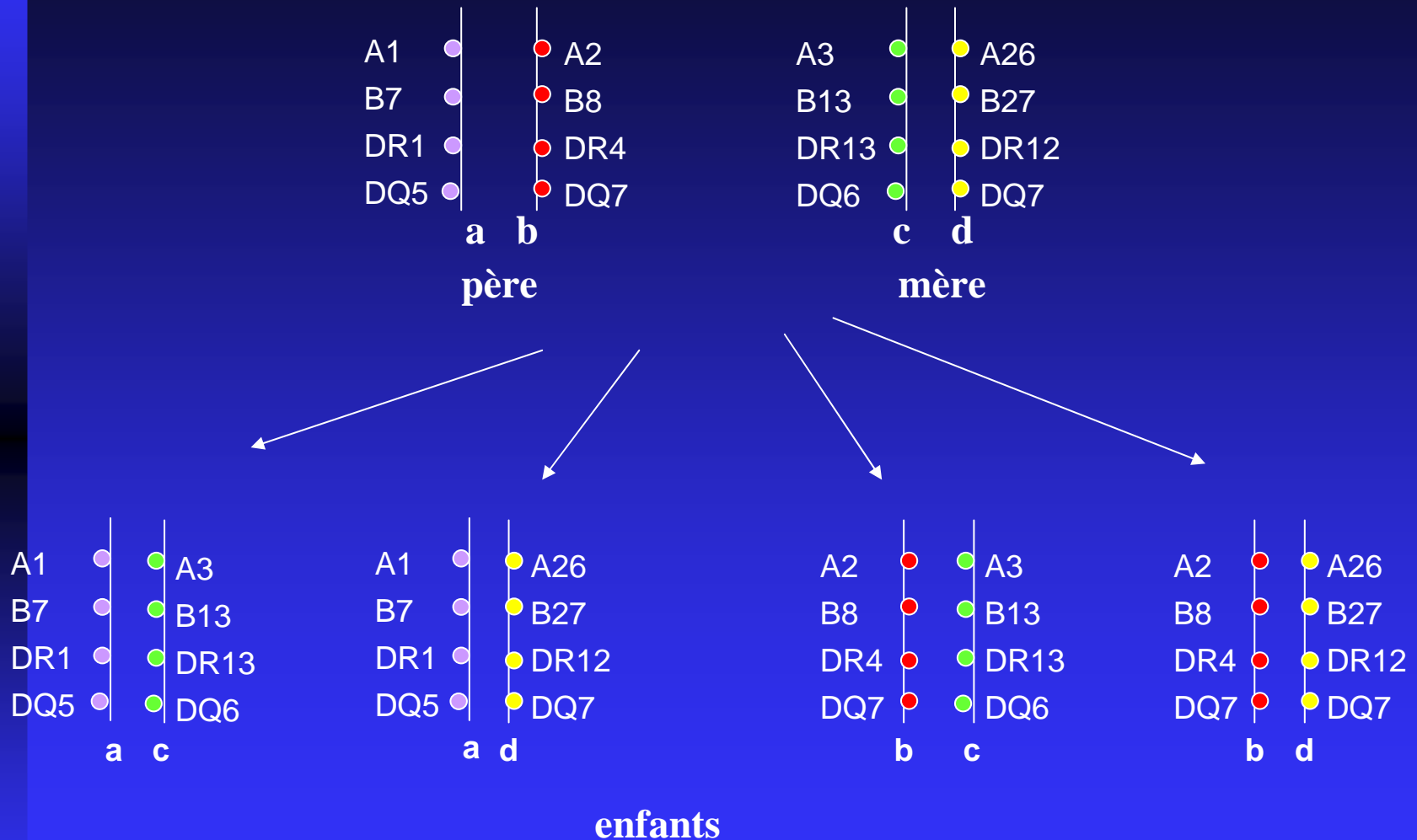
# Nomenclature HLA

Antigènes		Allèles
Sérologie	Biologie Moléculaire	Biologie moléculaire
A 2	A*02	A*0201
B 7	B*07	B*0705
	Cw*04	Cw*0401
DR 4	<b>DRB1*04</b>	DRB1*0408
DQ 5	DQB1*05	DQB1*0503
	DPB1*04	DPB1*0402

Duplication gène  $\beta$  du DR : DRB3, DRB4, DRB5 parfois associés à certains Ag DRB1: DRB3 pour DR3 DR5 DR6  
 DRB4 pour DR4 DR7 DR9  
 DRB5 pour DR2

# Autres propriétés

- Codominance
- Transmission en bloc
- Déséquilibre de liaison



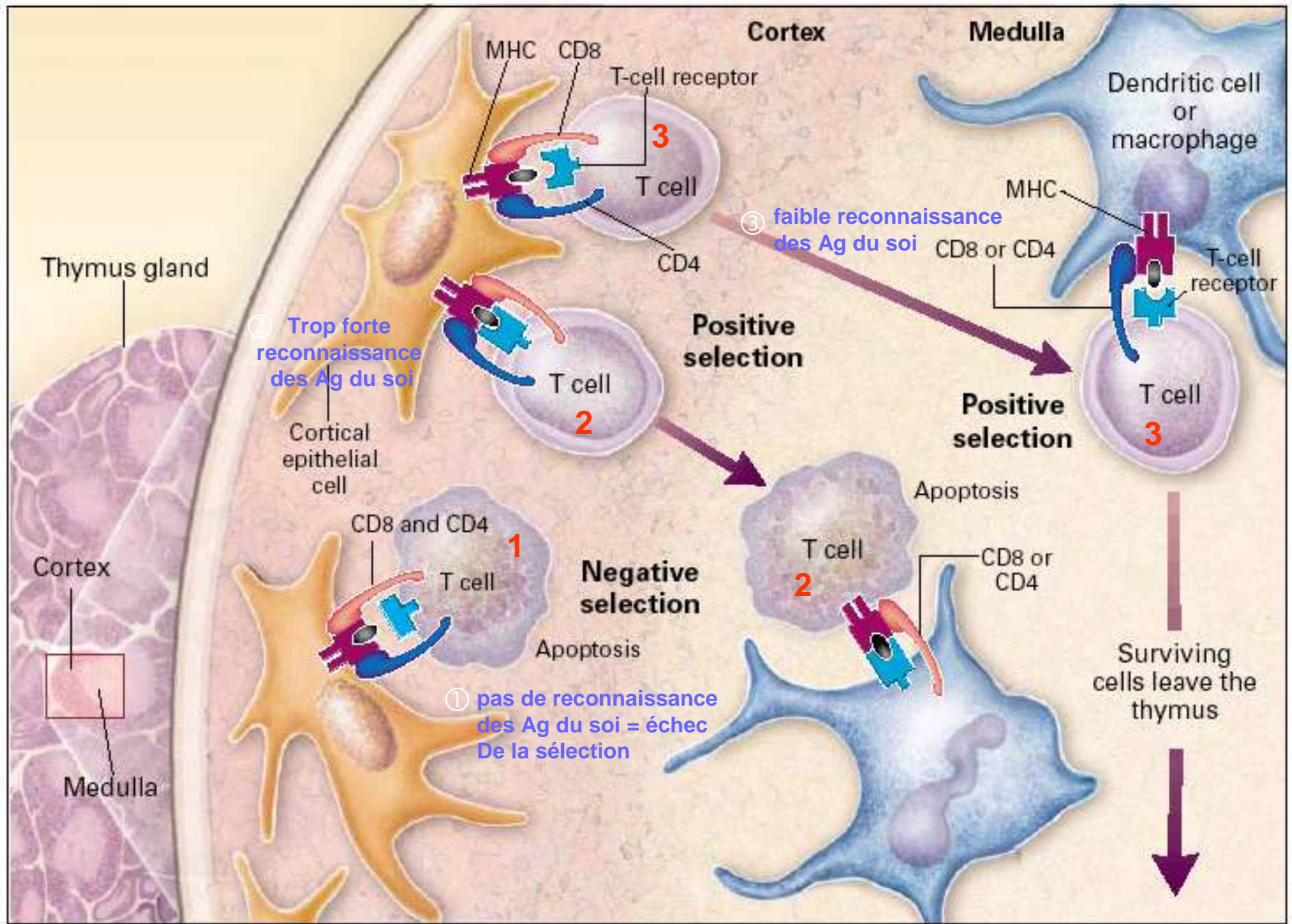
**CROSSING OVER** : 1% entre A et B, 1% entre B et DR et 1% entre DRDQ et DP

# Déséquilibres de liaison

- Associations entre plusieurs Ag
- Haplotypes ancestraux
- Variables selon les ethnies
  - ◆ Caucasoïdes A1 B8 DR3 (4%)
  - ◆ Africains A30 B42 DR3 (2%)
  - ◆ Asiatiques A24 B52 DR15 (8%)
  - ◆ Amérindiens A24 B35 DR4 (4%)

# Fonctions des molécules HLA

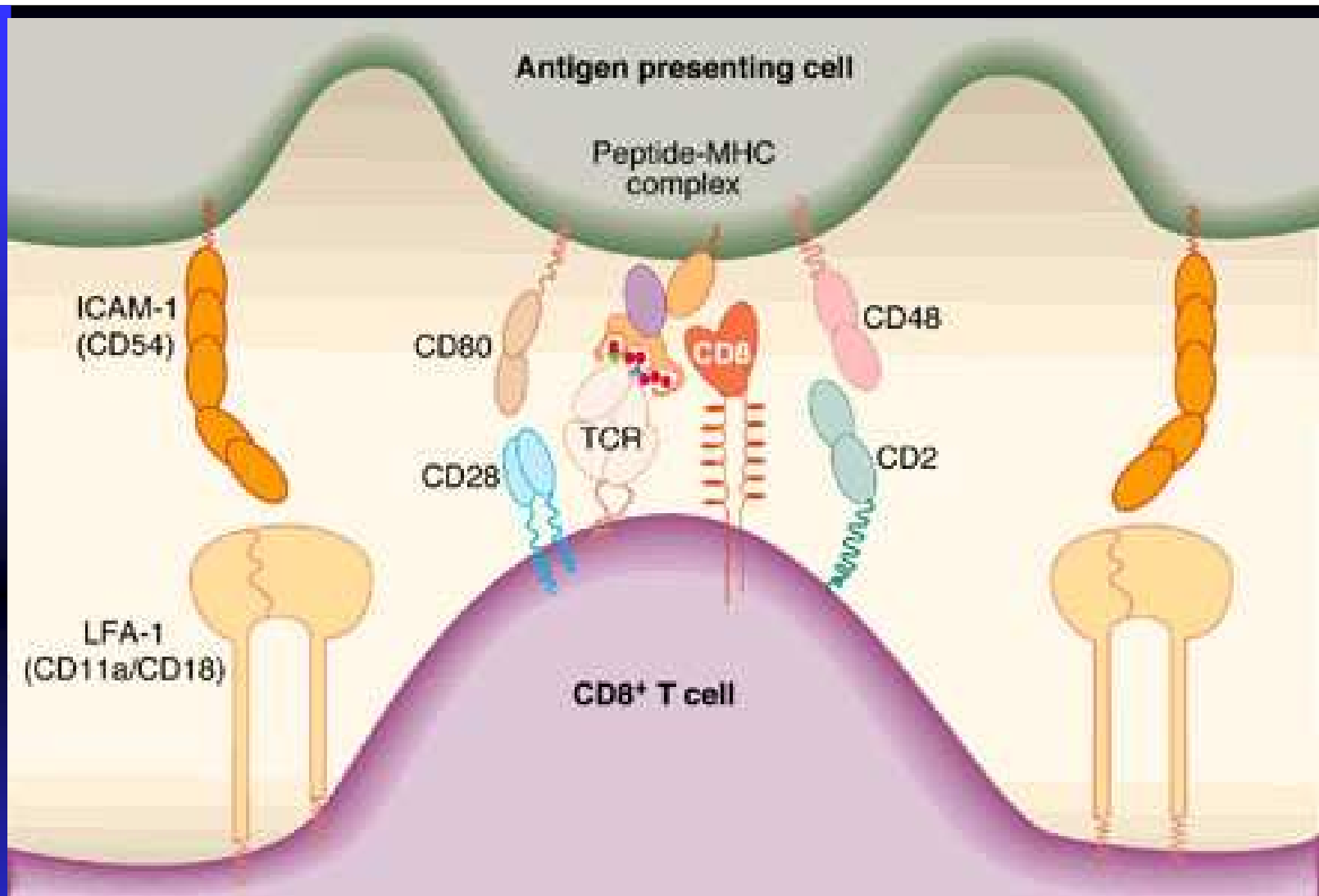
- Constitution du répertoire T
  - ◆ Maturation thymique des lymphocytes
  - ◆ Sélection positive
  - ◆ Sélection négative
- Présentation des Ag
  - ◆ Ag endogènes
  - ◆ Peptides exogènes





# Fonctions des molécules HLA

- Constitution du répertoire T
  - ◆ Maturation thymique des lymphocytes
  - ◆ Sélection positive
  - ◆ Sélection négative
- Présentation des Ag
  - ◆ Ag endogènes
  - ◆ Peptides exogènes

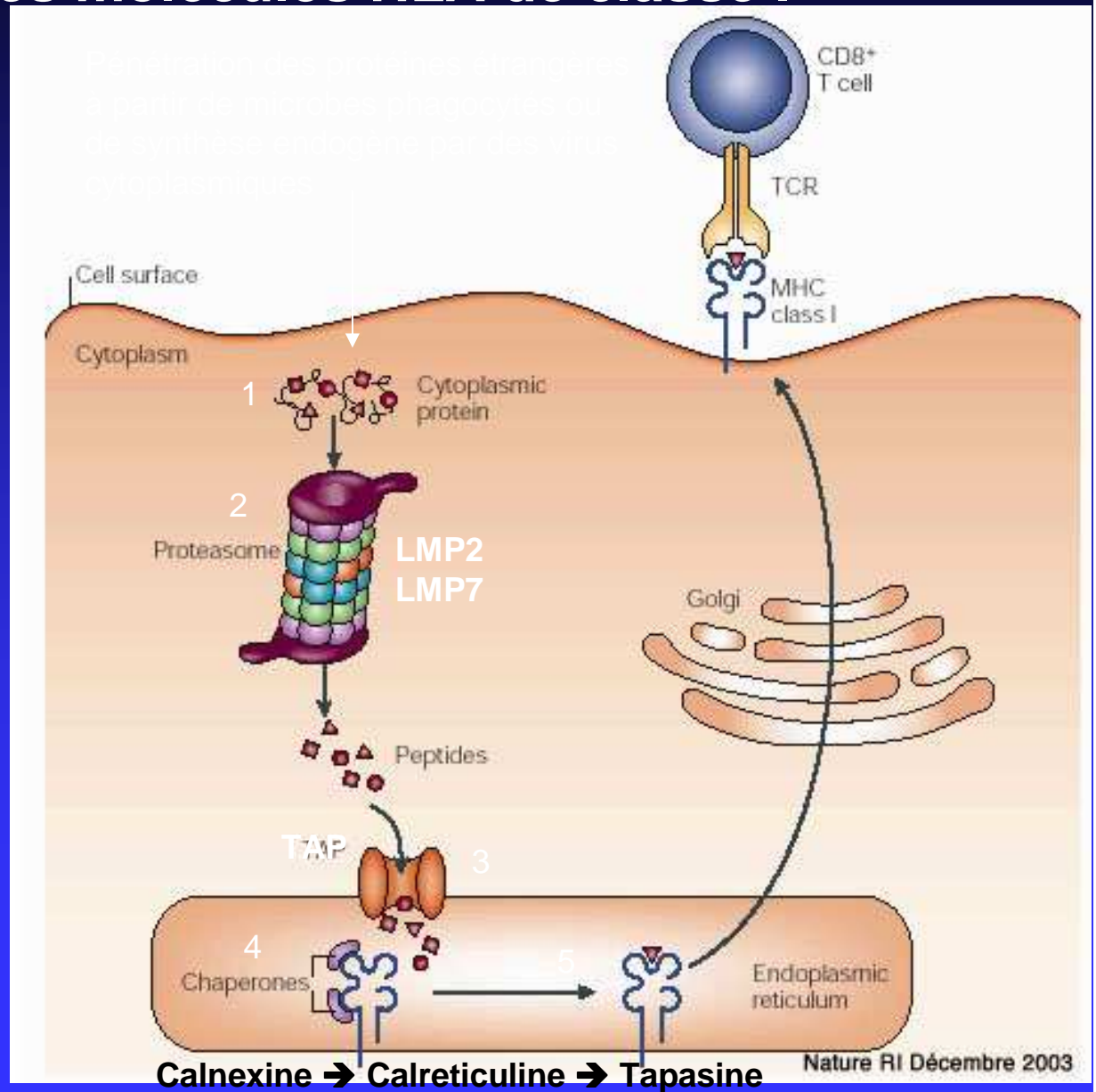


Un lymphocyte T ne perçoit un antigène via son récepteur (TCR) que lorsque celui-ci est présenté par une molécule du CMH, elle-même portée par une cellule présentatrice d'antigène fournissant des signaux co-activateurs. Pourquoi une telle contrainte: c'est la garantie que les lymphocytes T principaux initiateurs et régulateurs de la réponse immunitaire adaptative ne seront activés que par des antigènes ayant été évalués au préalable pour leur dangerosité par des cellules phagocytaires

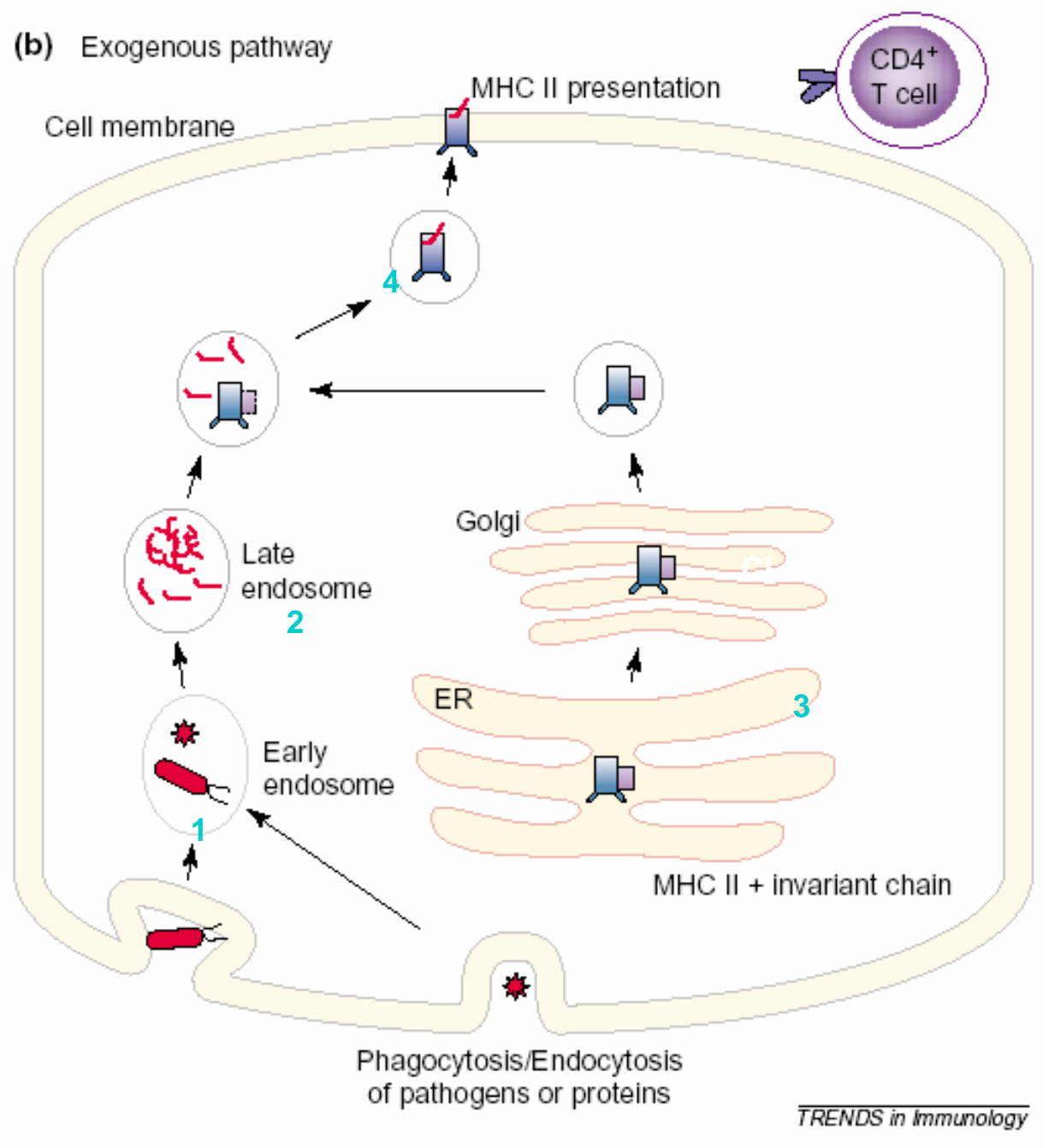
# Schéma général de la voie endogène de présentation peptidique par les molécules HLA de classe I



- 1 Greffe d'une queue ubiquitine aux protéines non conformes
- 2 Prise en charge par le protéasome (dégradation des protéines cytosoliques)
- 3 transport des peptides du cytoplasme vers le RE via TAP
- 4 Arrivée des peptides sur le complexe de chargement
- 5 Libération des molécules HLA-I convenablement chargées et routage vers la surface via l'appareil de Golgi



# Chargement peptidique des molécules du CMH de classe II



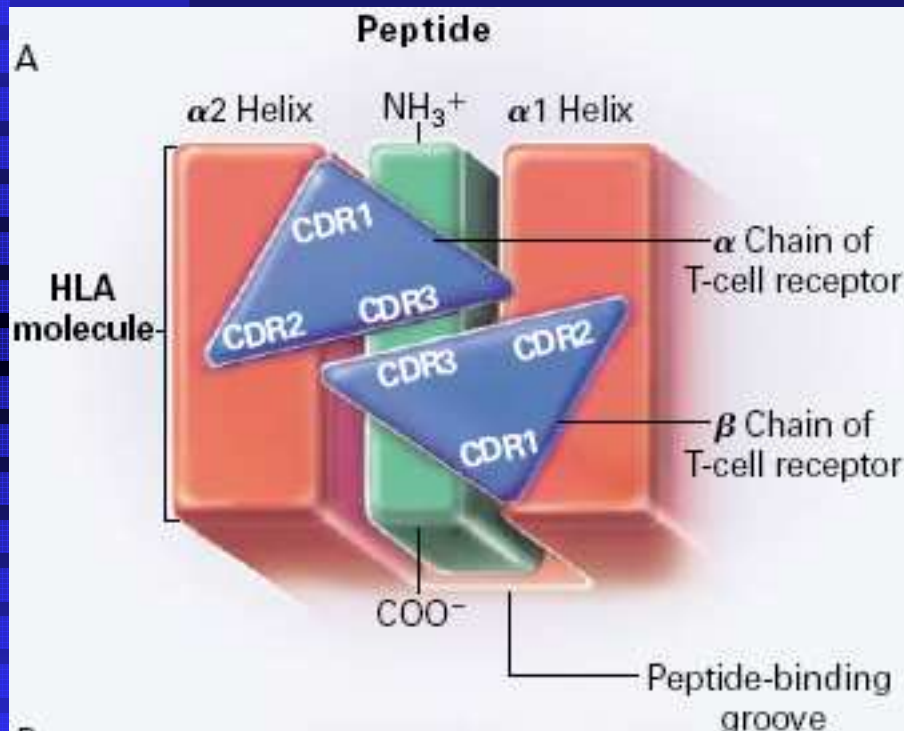
4 – dissociation du CLIP et fixation du peptide

3 – molécule classe II liée à chaîne invariante (Ii) qui empêche la fixation de peptides pdt le transport dans le RE. Le CLIP est fixé dans la gorge.

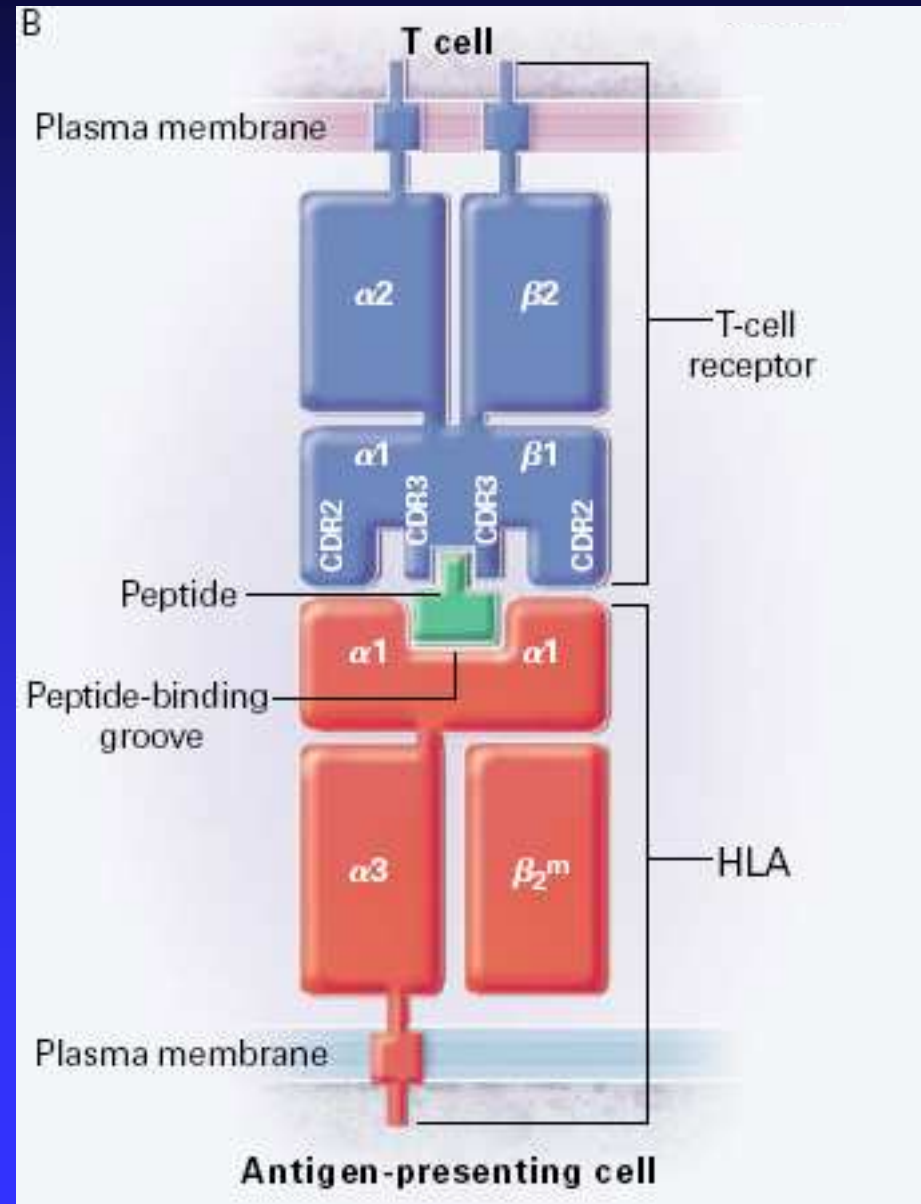
2 – dégradation en peptides

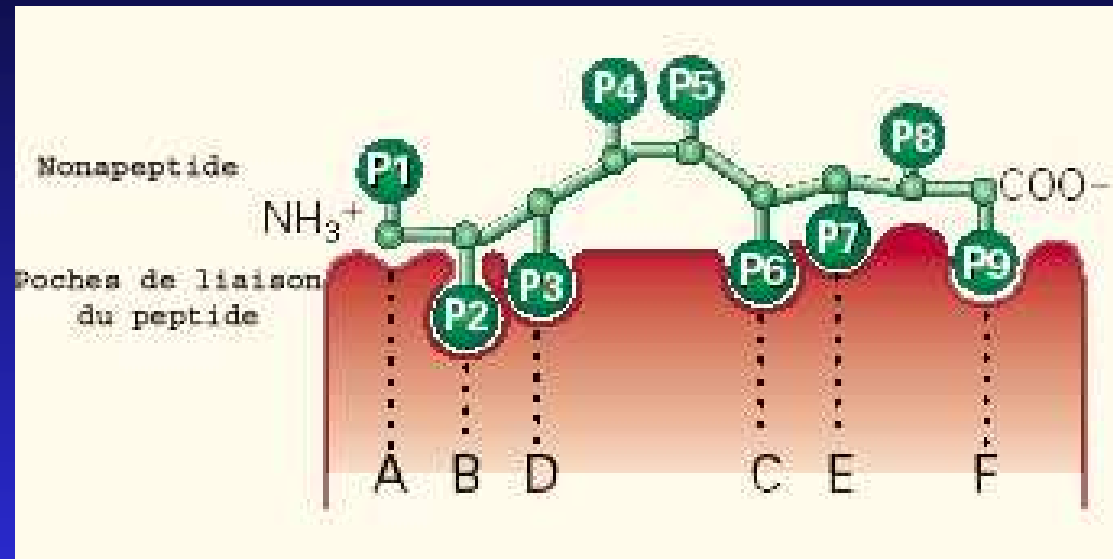
1- pénétration des Ag protéiques extra cell dans des vésicules (endosomes)

# Le récepteur d'antigène des lymphocytes T est spécifique de complexes peptide-HLA du soi



La partie la plus variable du TCR (CDR3) prend contact avec le peptide, les parties moins variables (CDR1 et 2) se lient au CMH



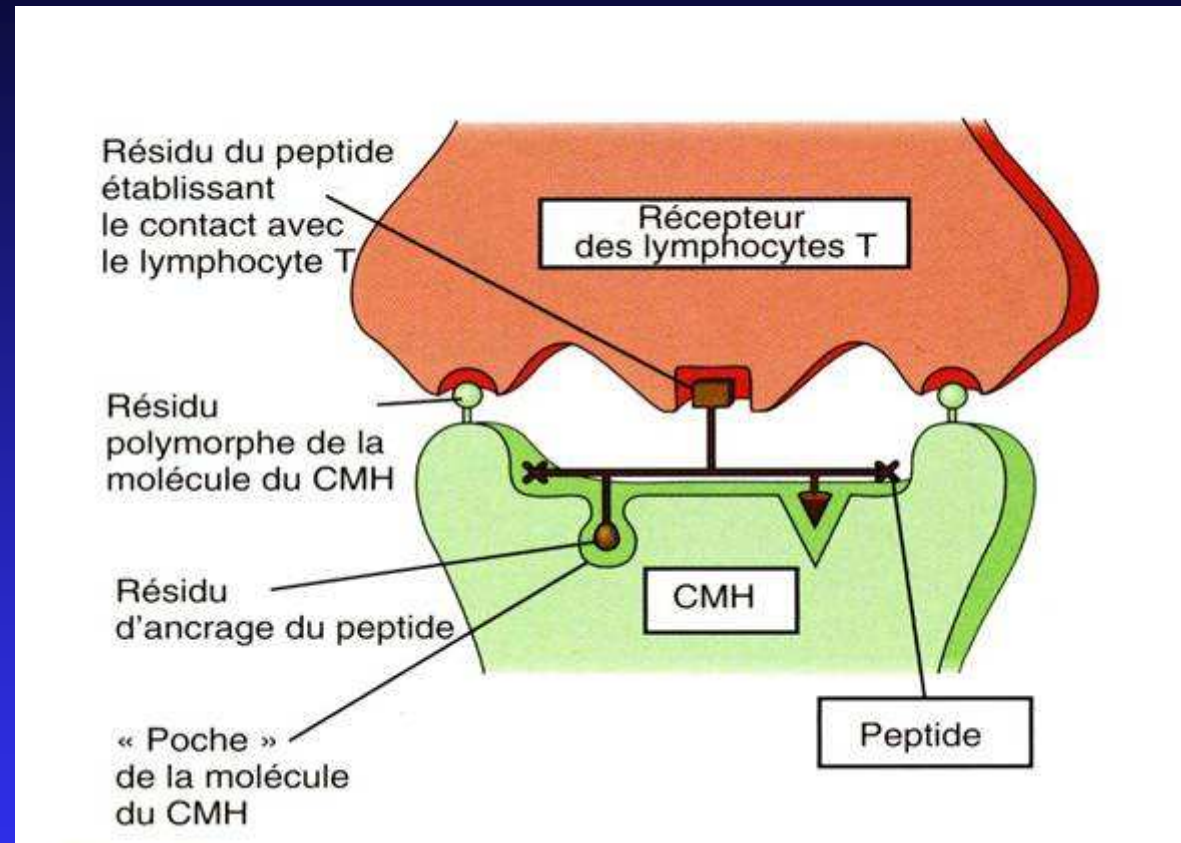


Les positions d'ancrage peptidique des molécules de classe I sont l'**amino-acyl C terminal**, habituellement en **P9** et celui situé en **P2**. Les autres positions qui interagissent également avec la molécule du CMH par leurs chaînes latérales ne sont pas distribuées au hasard mais présentent des **préférences** ou des **exclusions**. Ces sites secondaires attachent les résidus amino-acyls de façon plus lâche

Les amino-acides centraux (P4,P5) pointant vers le haut entrent en contact avec le TCR



# Interaction TCR – Complexe MHC peptide



Abbas AK, Lichtman AH.  
Les bases de l'immunologie  
fondamentale et clinique,  
Elsevier

# HLA et clinique

- Associations HLA et maladies
- Greffe d'organes
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques

# HLA et maladies

## ■ Diabète

- ◆ allèles DRB1, DQA1 et DQB1 prédisposants :
  - ◆ DRB1\*03 et DRB1\*04, DQB1\*0302 et DQB1\*0201 confirmés
  - ◆ DQA1\*0301 seulement
- ◆ allèles DRB1, DQA1, DQB1 protecteurs :
  - ◆ meilleure protection liée à DRB1\*15, DQB1\*0602 et DQB1\*0301, DQA1\*0102
- ◆ C'est la **combinaison DR3/DR4** qui confère le risque maximum de DID chez les Caucasoïdes (RR = 41)

## ■ Narcolepsie

- ◆ Caucasoïdes DRB1\*1501 DQA1\*0102 DQB1\*0602 mais 5 à 10% des malades ne sont pas DR2
- ◆ RR = 135

## ■ Spondylarthrite ankylosante

- ◆ B27 présent chez 88-96% des malades contre seulement 4-8% dans le groupe contrôle sain
- ◆ existence de spondylarthrites B27 négatives
- ◆ RR = 88

## ■ Maladie de Behcet

- ◆ Etiologie inconnue mais forte association avec HLA-B51

## ■ Rétinopathie de Birdshot

- ◆ Association avec HLA-A\*2902 (RR = 100)

## ■ Maladie coeliaque

- ◆ Association avec le DQ2 (RR = 60) ou DQ8

## ■ Polyarthrite rhumatoïde

- ◆ forte association avec certains **Ag HLA-DRB1: 0401, 0404, 0405, 0408, 0101, 0102 et parfois 1001 et 1402**
- ◆ PR sévères : DRB1\*0401 en association avec DRB1\*0404 ou DR1
- ◆ calcul du RR en fonction des différents variants alléliques :
  - ◆ risque le plus élevé (RR = 49) avec la combinaison DRB1\*0401 ou 0404 ou 0408/DR14
  - ◆ risque diminue en fonction du 2<sup>o</sup> allèle exprimé avec DRB1\*0401 : DR4/DR1 (RR = 21) DR4/DRX (RR = 6) DR1/DRX (RR = 3)

## ■ HLA et maladies infectieuses

### ◆ Paludisme

- ◆ L 'Ag HLA-B53 est protecteur contre les formes sévères de paludisme, confirmé par la distribution géographique de cet Ag qui atteint 25% dans les régions d 'Afrique où sévit le Plasmodium

### ◆ VIH

- ◆ **B27 et B57** sont **protecteurs** par rapport à l'évolution de la maladie (phase de séroconversion prolongée)
- ◆ **B35 = Ag de susceptibilité responsable d'une évolution accélérée vers le stade maladie**



# HLA et greffes d'organes

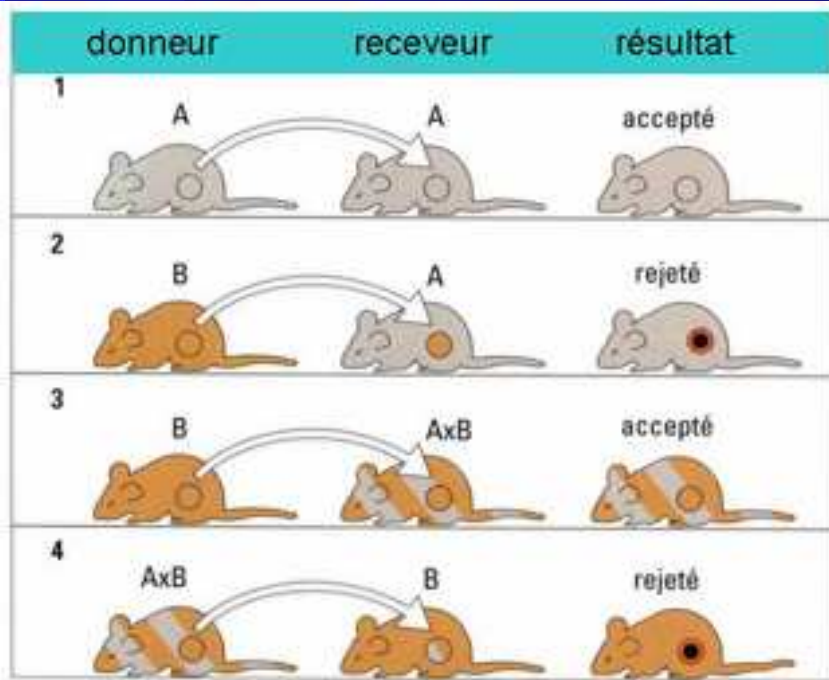
## ■ Quels organes ?

Greffon	greffes	Inscrits au 010109	Pathologies
CŒUR	360	300	Myocardopathies
CŒUR/POUMONS	19	33	Mucoviscidose, HTAP
POUMONS	196	176	Déficit $\alpha$ 1AT, BPCP, fibrose, mucoviscidose
FOIE	1011	669	Hépatites
REIN	2937	6859	Diabète, GNC, NAS, NIC, polykystose
PANCREAS	84	154	diabète
INTESTIN	13	25	Malabsorption
<b>TOTAL 2008</b>	<b>4620</b>	<b>8216</b>	

# HLA et greffes d'organes

- La compatibilité HLA a une forte corrélation avec la survie des transplants de rein et de cœur
- Toutefois, 50% des patients ne présentent jamais de rejets aigus bien que greffés avec des allèles incompatibles du CMH
- Taux de greffons fonctionnels à 1 an : 85%
- Complication la plus fréquente = le rejet

# Les lois de la transplantation



**Une greffe n'est acceptée que si les antigènes du donneur sont présents chez le receveur**

**Importance capitale des antigènes d'histocompatibilité qui sont les antigènes cible dans le rejet des greffes**

# Les mécanismes impliqués dans le rejet

- Le rejet est un phénomène immunitaire qui fait intervenir les deux versants de l'immunité adaptative
  - Immunité humorale : fabrication d'anticorps
  - Immunité cellulaire : réaction dite d'alloréactivité (ou réponse allogénique) médiée par les lymphocytes T

# 3 types de rejet

## ■ Rejet hyper aigu (< 4h)

- ◆ rejet à médiation humorale lié à la présence d'anticorps pré-existants reconnaissant des déterminants Ag sur les cellules endothéliales

## ■ Rejet aigu (> J4)

- ◆ Environ 15% (surtout 6 premiers mois)
- ◆ Favorisé par le stress, immunisation antérieure
- ◆ Rejet à médiation cellulaire (LyT) et humorale (Ac, C4d)

## ■ Rejet chronique (néphropathie d'allogreffe)

- ◆ 50% de perte de greffons
- ◆ Mécanisme mixte
- ◆ Apparition inéluctable, survient plus vite en cas de rejets aigus itératifs

# Rejet hyper aigu

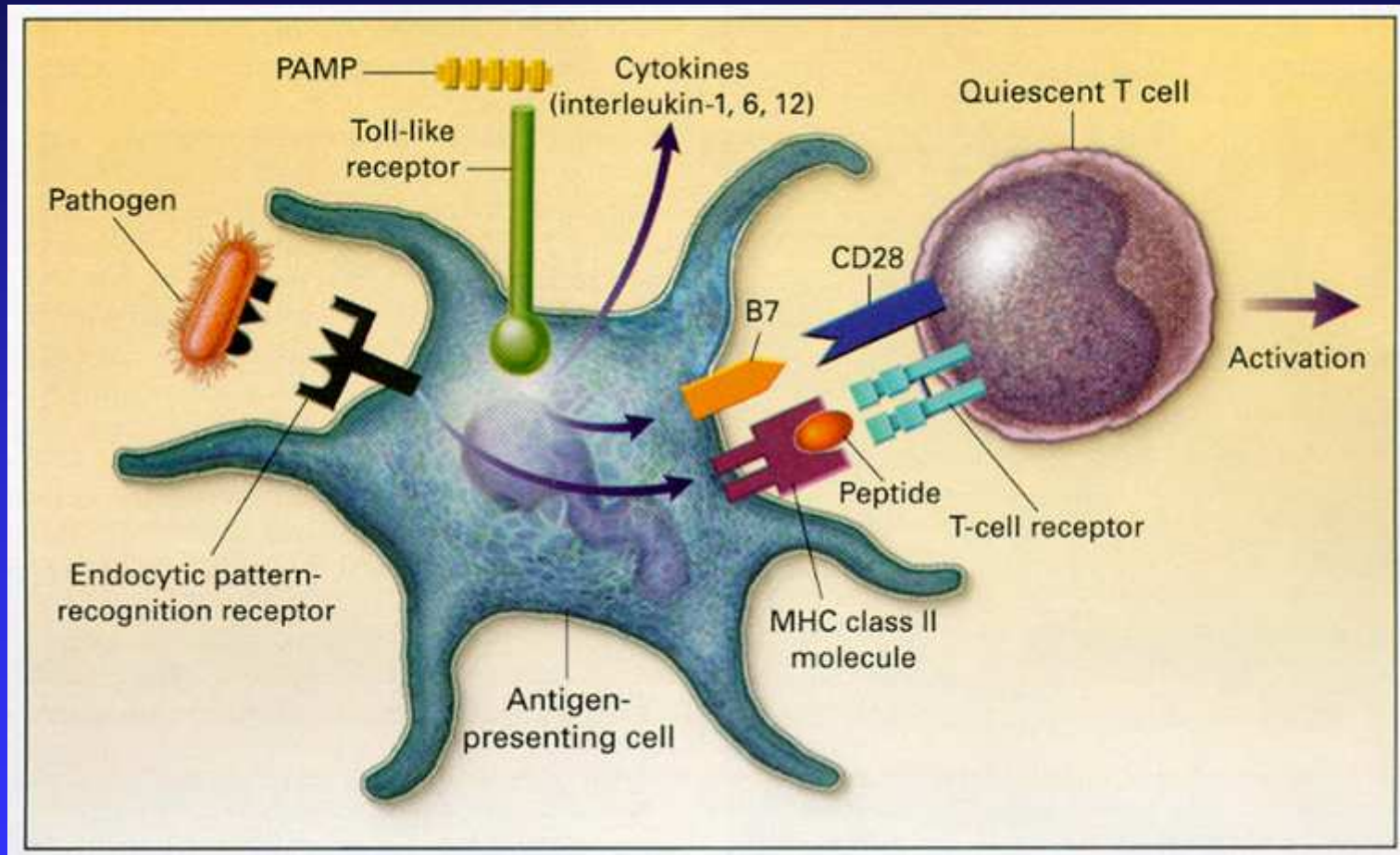
- Kissmeyer Nielsen 1966
- Prévention
  - ◆ Suivi de l'immunisation des receveurs
  - ◆ Recherche de causes d'évènements immunisants
  - ◆ Cross match pré greffe



# Rejet de greffe

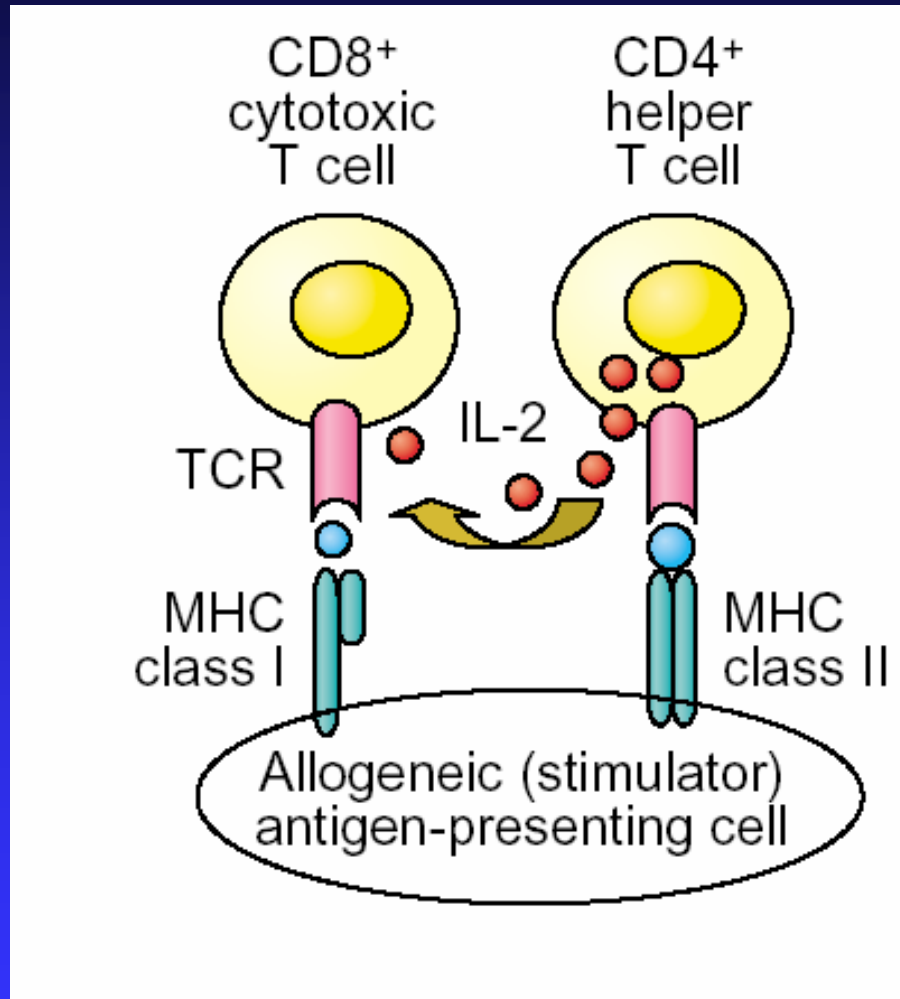
- La base de l'allo réactivité et du rejet de greffe est l'interaction entre les molécules du CMH du donneur et les LyT du receveur.
- 4 étapes principales :
  - ◆ **la reconnaissance des allo-Ag** : présentation du complexe HLA-peptide par les CPA aux récepteurs des LyT (TCR)
  - ◆ **l'activation lymphocytaire** sous la dépendance de deux signaux, activation du récepteur T et activation des molécules de co-stimulation, et **la prolifération clonale** par l'intermédiaire de l'IL2
  - ◆ **l'infiltration du greffon** par diapédèse, avec la coopération des molécules d'adhésion
  - ◆ **l'agression des cellules parenchymateuses et endothéliales**, par les mécanismes de cytotoxicité et d'apoptose

# Initiation de la réponse immune



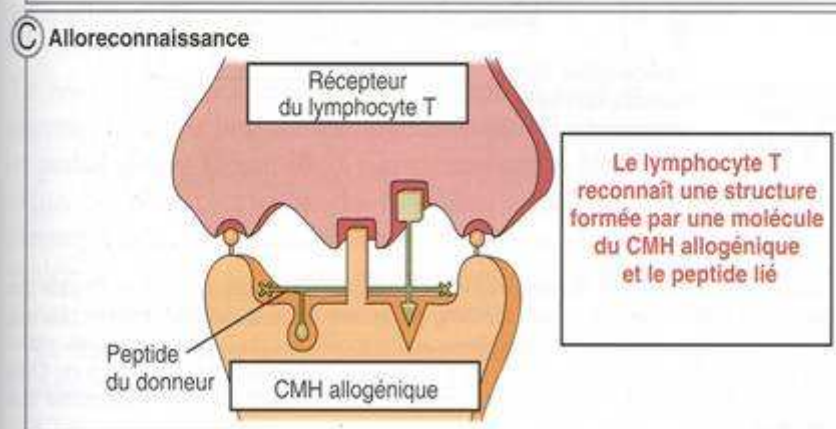
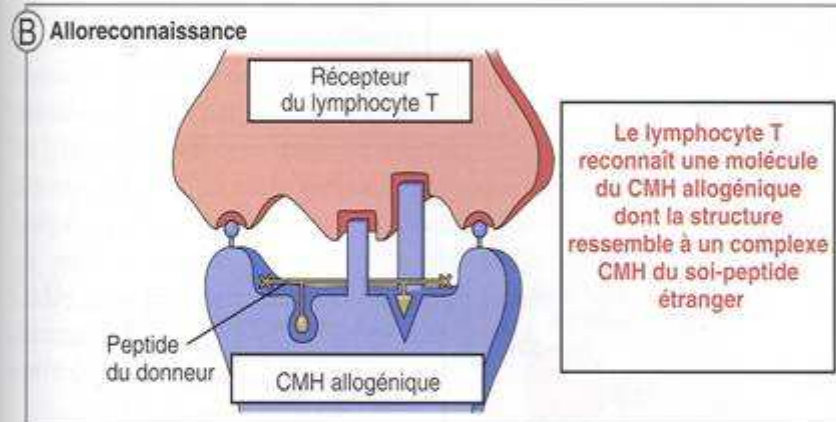
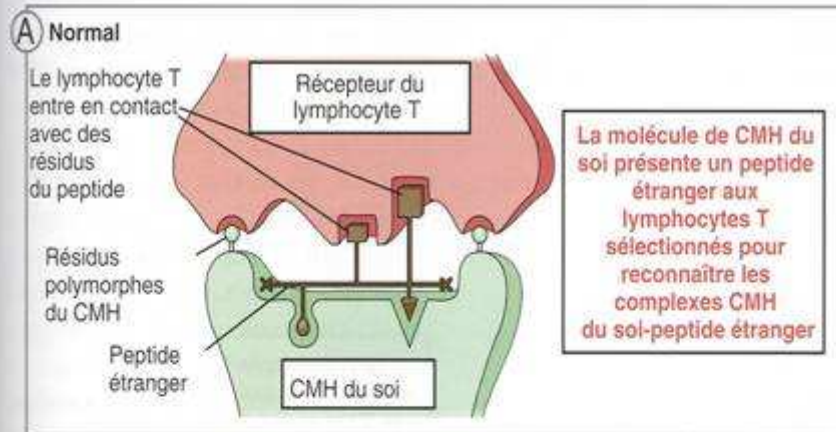
PAMP: pathogen-associated molecular pattern

# Reconnaissance directe



LyT receveur

CPA du donneur



Abbas AK, Lichtman AH.  
 Les bases de l'immunologie  
 fondamentale et clinique.  
 Elsevier

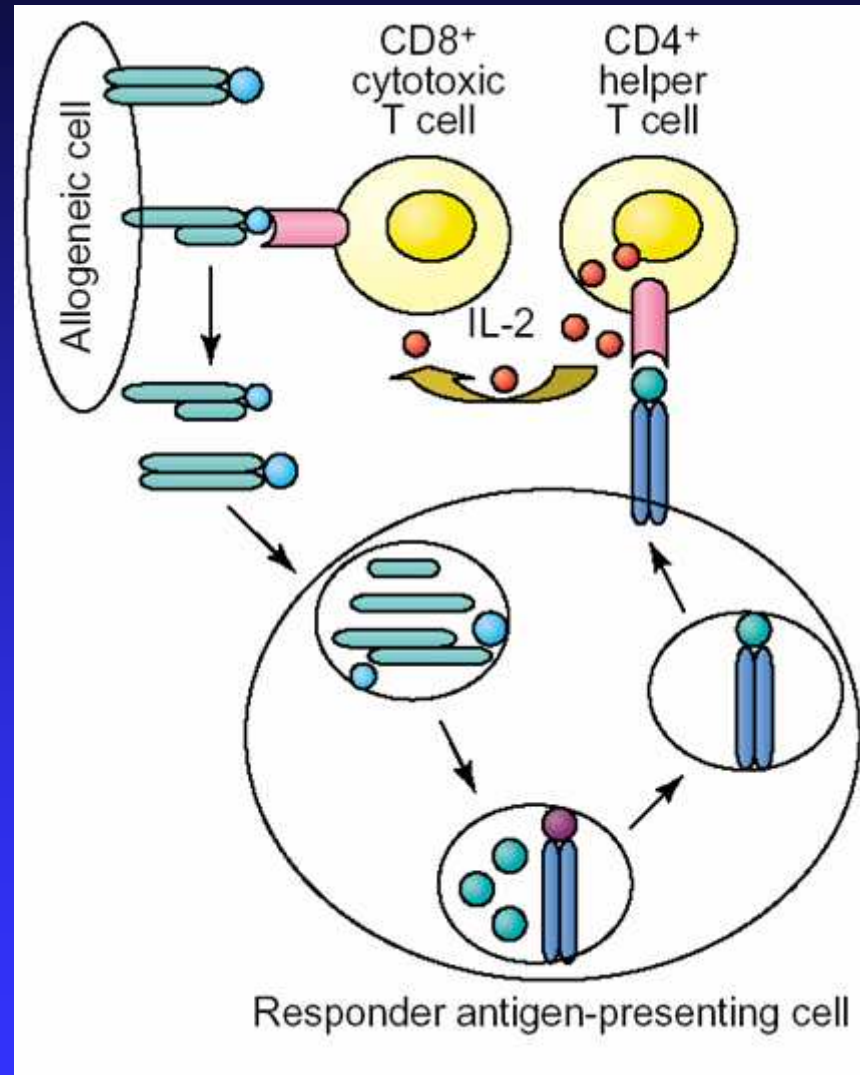
La reconnaissance directe qui correspond à la phase de rejet aigu a pour conséquence la destruction des cellules du donneur.

Or, on constate que la destruction de l'organe greffé persiste pendant le rejet chronique.

Que se passe t'il lorsque les CPA du donneur sont épuisées ?

# Reconnaissance indirecte

Greffon



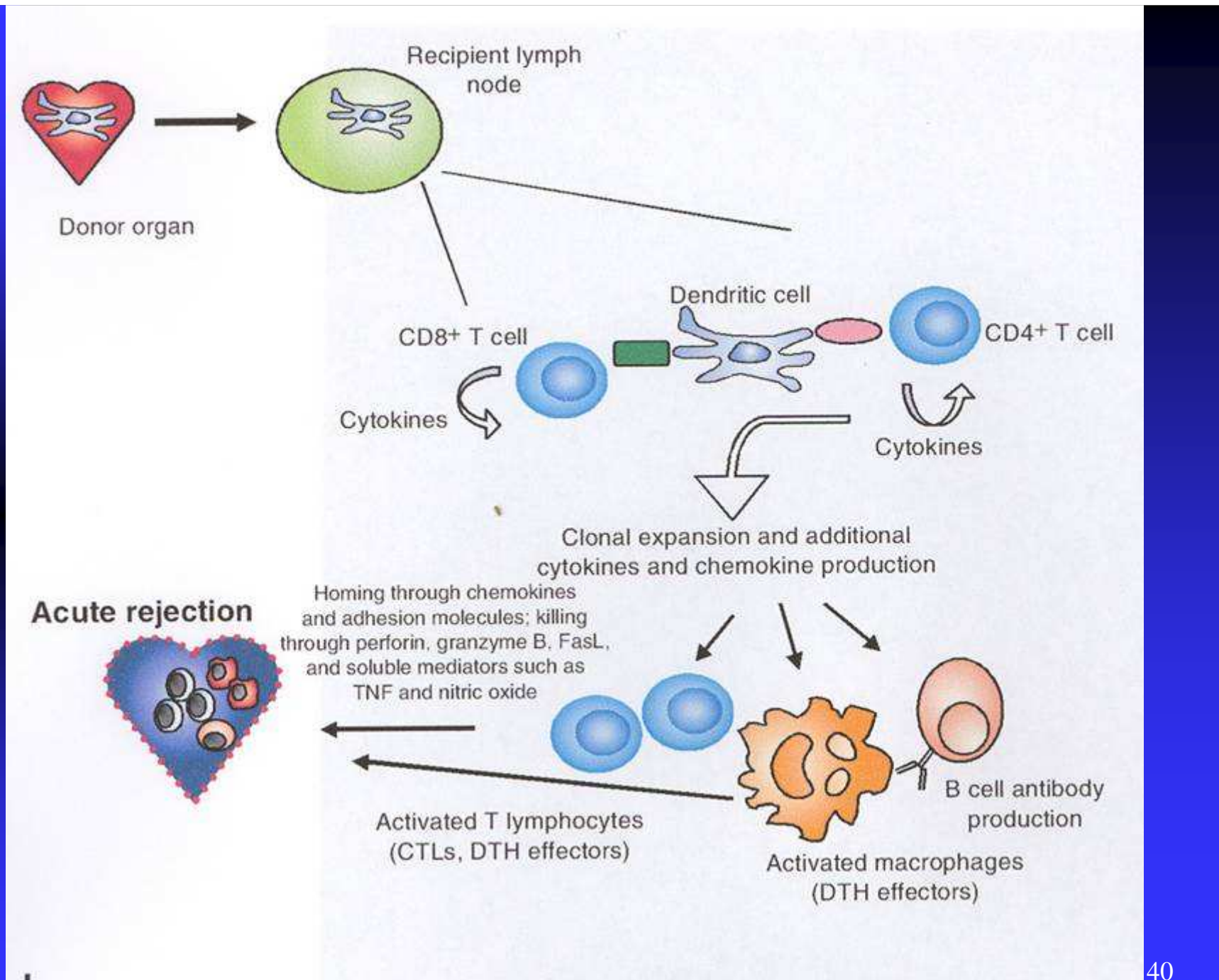
CPA du receveur



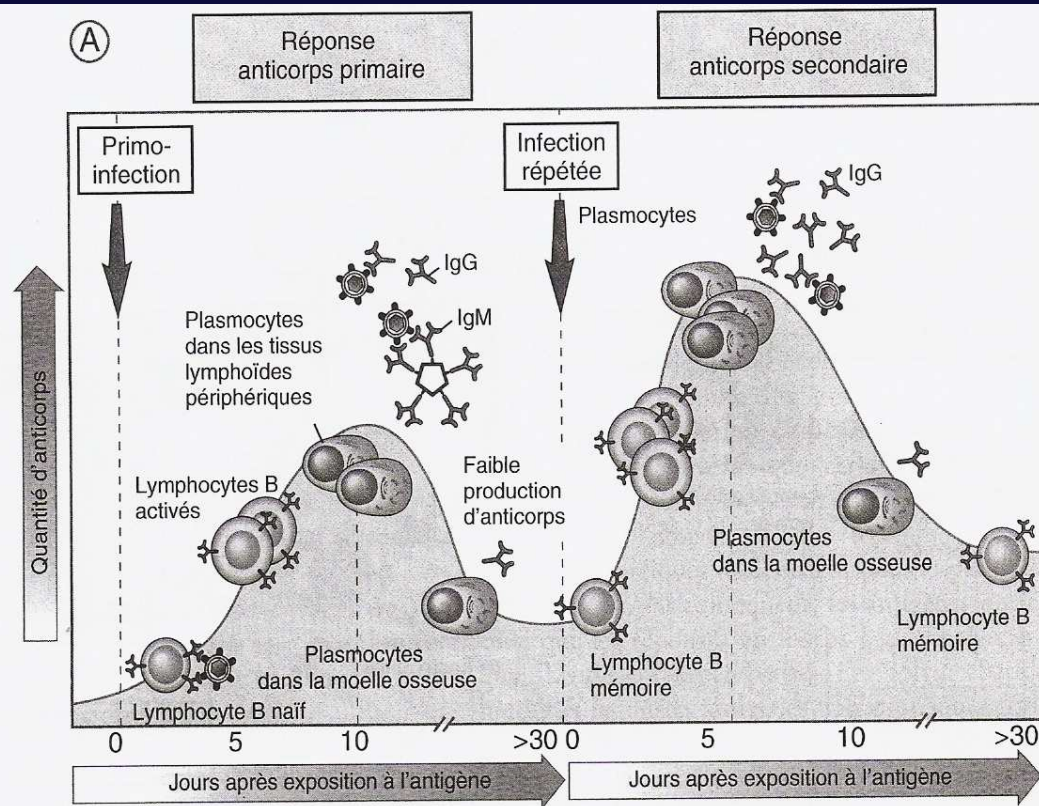
# Une reconnaissance semi-directe?

- Une « acquisition » par les cellules dendritiques du receveur de complexes « molécule HLA de classe I - peptide du donneur » tout en présentant des peptides provenant du donneur sur ses propres molécules HLA de classe II (Liang et Lechler, Curr Opin Immunol, 2004)





# Mécanisme humoral



(B)

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Délai après immunisation	Généralement 5 à 10 jours	Généralement 1 à 3 jours
Réponse maximale	Réduite	Importante
Isotype de l'anticorps	Généralement IgM > IgG	Augmentation relative des IgG et, dans certaines situations, d'IgA ou d'IgE (commutation isotypique)
Affinité de l'anticorps	Affinité moyenne faible, plus variable	Affinité moyenne élevée (maturation d'affinité)

# Prévention rejet

- **INHIBITION DE L'ACTIVATION DES LYMPHO T** par l'Ag : anticalcineurines (1er signal Ca dépendant, médié par le CMH)
  - ◆ Ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®)
  - ◆ Tacrolimus (Prograf®)
- **INHIBITION DE LA PROLIFERATION DES LYMPHOCYTES T** (3ème signal IL2 dépendant)
  - ◆ Anti-mTOR : Rapamycine (Sirolimus®)
  - ◆ Anti-CD25 : anti-RIL2 (Zénapax®, Simulect®, Leucotak®)
- **DEPLETION LYMPHOCYTES B**
  - ◆ Anti-CD20 : Rituximab®

## ■ ANTIMETABOLITES

- ◆ Anti-purines : Azathioprine (Imurel®)

- Mycophénolates (Cellcept®, Myfortic®)

- Anti-pyrimidique : MTX (pas en greffe d'organe)

## ■ LYMPHO-ABLATIFS

- ◆ Sérum anti-lymphocytaire :

- ◆ lymphoglobuline (Ig de cheval)

- ◆ thymoglobuline (Ig de lapin)

- ◆ Anti-CD3 : OKT3®

- ◆ Intercalants : alkylants (Endoxan®)

## ■ CORTICOSTEROIDES



# HLA et greffe de moelle

- 80% leucémies et maladies malignes du système hématopoïétique
- 20% maladies non malignes : maladies de surcharge, anomalies de l'Hb, déficits immunitaires

# Greffe de moelle

- **Objectif : éliminer les cellules leucémiques.**
- **Chimiothérapies** : détruisent sélectivement les cellules en forte prolifération, mais n 'aboutissent pas toutes à la guérison du patient
- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques** : méthode de remplacement de la moelle malade par celle d 'un donneur compatible, familial ou non apparenté, après destruction des cellules souches du patient (conditionnement).

# Recherche de donneur

En cas de greffe allogénique, il est nécessaire pour le receveur d'avoir un donneur identique pour les antigènes du système majeur d'histocompatibilité (HLA).

**\* 30% des receveurs trouvent un donneur familial**

(frère / sœur génotypiquement HLA identique + situations familiales particulières)

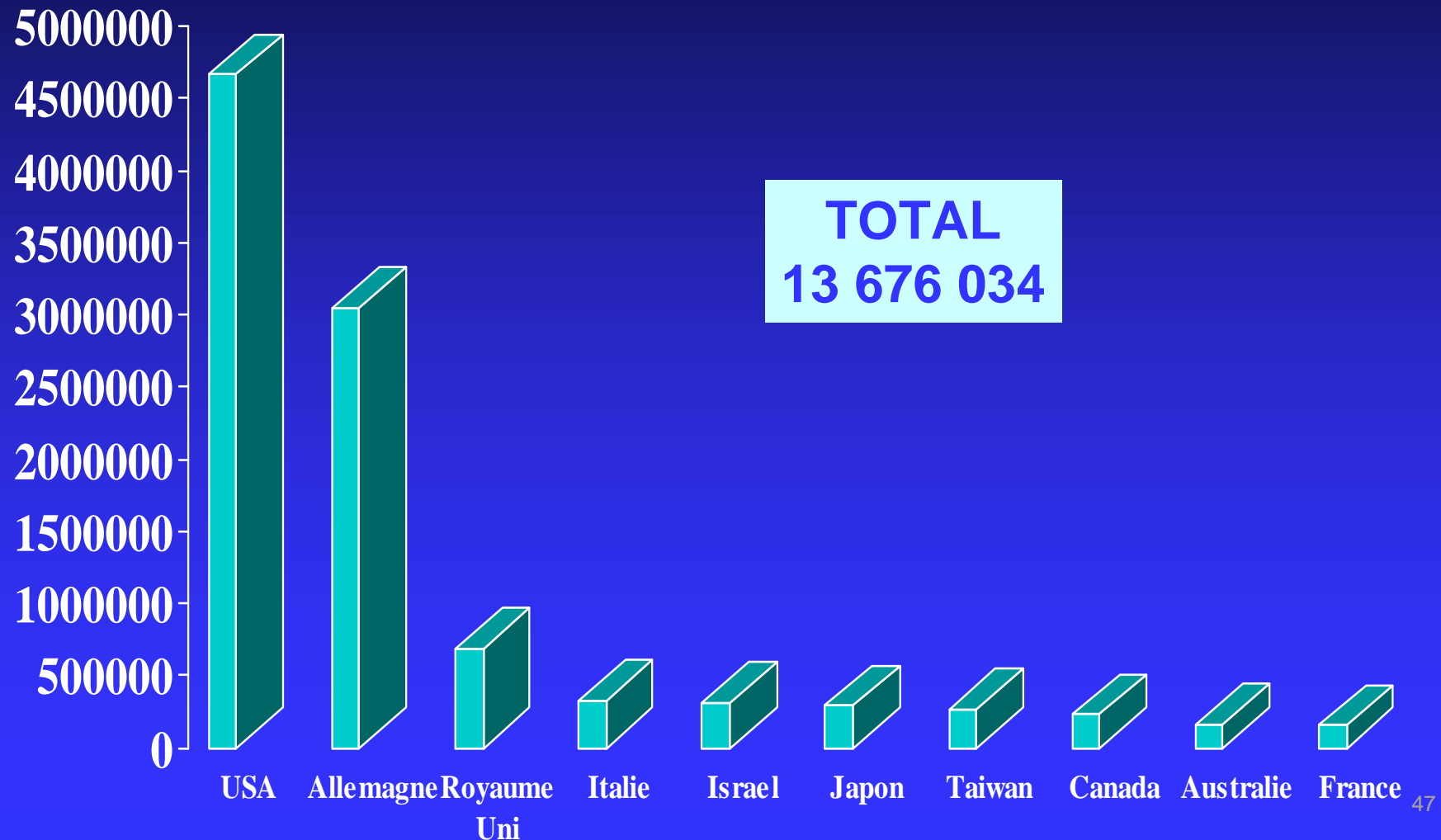
**\* 70% n'ont pas de donneur familial**

**Parmi ces 70%, certains seront inscrits en vue d'une recherche de donneurs non apparentés à partir :**

- des fichiers nationaux et internationaux
- des fichiers de sang cordonaux



# Les fichiers de donneurs non apparentés dans le monde



# Sources cellulaires

- Cellules médullaires
- Cellules périphériques
- Cellules placentaires

# Grefe

## ■ Conditionnement préalable

- ◆ Réalisé dans les jours qui précèdent la greffe
- ◆ Double but :
  - ◆ Assurer une immunosuppression suffisante du receveur pour empêcher le rejet de greffe
  - ◆ Viser l'éradication de la maladie tumorale
- ◆ Plusieurs protocoles

## ■ Injection des cellules du donneur

## ■ Complication la plus fréquente = GVHD

# Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

- Receveur très immunodéprimé, incapable de rejeter les cellules allogéniques transfusées
- Greffon riche en cellules allogéniques immunocompétentes (T) qui vont identifier les cellules et tissus du receveur comme « étrangers » au donneur

## ■ GVHD aigue

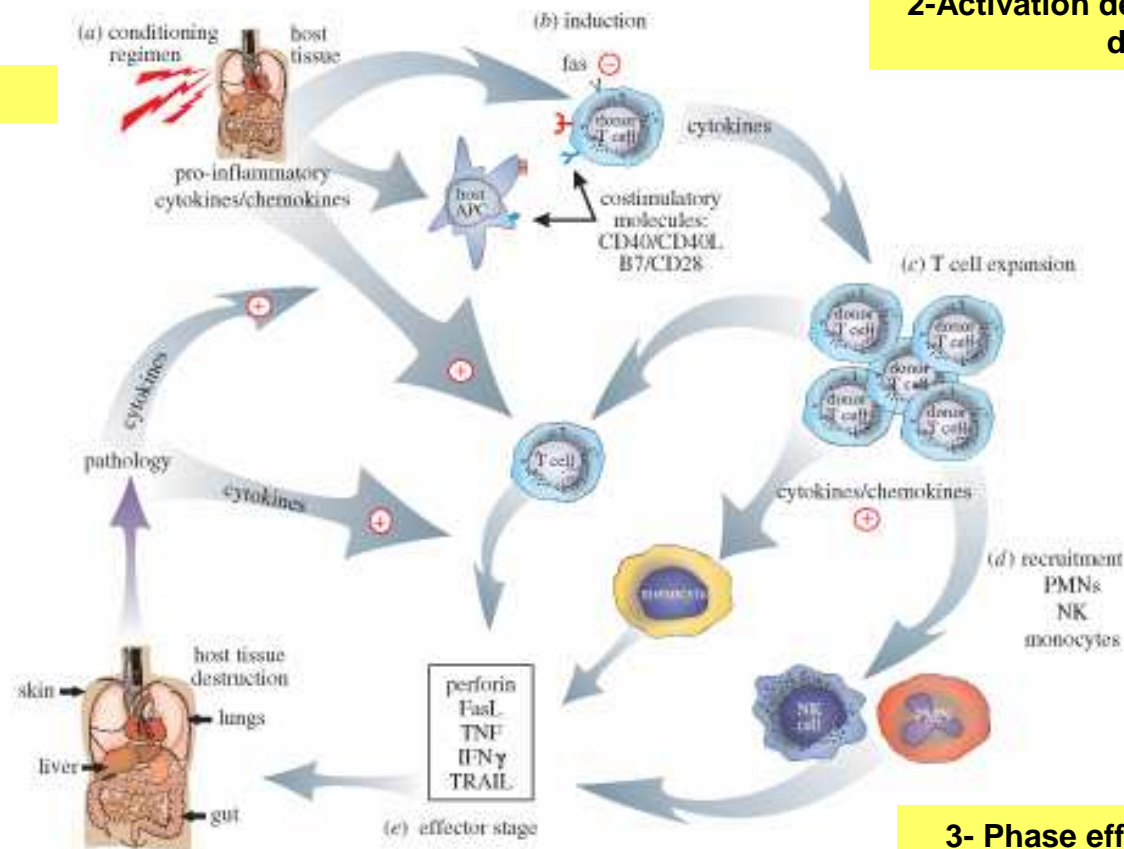
- ◆ Survient dans les 3 mois post greffe
- ◆ Incidence 30% des greffes geno-identiques, 50 à 75% des greffes pheno-identiques
- ◆ Manifestations cutanées, hépatiques et digestives
- ◆ 4 grades de sévérité (I à IV)

## ■ GVHD chronique

- ◆ Survient au delà de 100 jours post greffe
- ◆ Généralement précédées d'une GVH aigue
- ◆ Formes limitées ou extensives
- ◆ Symptomatologie évoquant une maladie systémique auto immune (Gougerot Sjogren, sclérodermie ...)
- ◆ Entraîne la persistance d'un déficit immunitaire responsable d'infections graves parfois tardives

1- Conditionnement

2-Activation des lymphocytes T du donneur



3- Phase effectrice : destruction tissulaire

Figure 1. Overview of GVHD pathophysiology.

# Traitement préventif

- Déplétion du greffon en lymphocytes T
  - ◆ Diminution de l'incidence de la GVHD grave
    - ⇒ Disparition des cellules immunocompétentes induisant la GVH
  - ◆ Augmentation de l'incidence des rejets
    - ⇒ disparition des cellules immunocompétentes capables de détruire les Ly T résiduels
  - ◆ Risque de rechute post greffe important
    - ⇒ disparition des cellules immunocompétentes capables de détruire les cellules malignes résiduelles



## ■ Ciclosporine :

- ◆ action dirigée contre la prolifération des LyT en intervenant sur la production d'IL 2
- ◆ Prescription pour une durée de 6 mois environ

■ Meilleure prévention = respect de la compatibilité HLA

- Le risque potentiel de conflits immunologiques entre les cellules du greffon et les cellules ou tissus du receveur est toujours présent même en situation de compatibilité HLA
- Plus on s'éloigne de la situation de compatibilité HLA, plus le risque de conflit existe

# Compatibilité HLA

Receveur

A1 A3 B8 B35 DR3 DR15 DQ2 DQ6

Donneur familial  
identique

A1 A3 B8 B35 DR3 DR15 DQ2 DQ6

Receveur

A\*0101 A\*0301 B\*0801 B\*3503 C\*0701 C\*1203 DRB1\*0301 DRB1\*1501 DQB1\*0201 DQB1\*0602

Donneur non apparenté 10/10 identique

A\*0101 A\*0301 B\*0801 B\*3503 C\*0701 C\*1203 DRB1\*0301 DRB1\*1501 DQB1\*0201 DQB1\*0602

Donneur non apparenté 9/10 identique

Mismatch antigénique

A\*0101 A\*2301 B\*0801 B\*3503 C\*0701 C\*1203 DRB1\*0301 DRB1\*1501 DQB1\*0201 DQB1\*0602

Donneur non apparenté 9/10 identique

Mismatch allélique

A\*0101 A\*0301 B\*0801 B\*3501 C\*0701 C\*1203 DRB1\*0301 DRB1\*1501 DQB1\*0201 DQB1\*0602

USP

A1 A3 B8 B35 DRB1\*0301 DRB1\*1501

# Conclusion

## ■ CMH

- ◆ Marqueur du soi
- ◆ Molécules HLA interviennent dans la reconnaissance du soi et du non soi
  - ◆ Détermine la prise ou le rejet de greffons tissulaires entre des individus
  - ◆ Présente les peptides dérivés d'Ag protéiques aux lymphocytes T spécifiques de ces Ag
    - Phénomène de restriction par le CMH aux lymphocytes T