

CHAPITRE IV : LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE (CMH)

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un ensemble de protéines membranaires se trouvant sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA), essentiel à la reconnaissance des antigènes par le système immunitaire adaptatif. La fonction principale du CMH est de lier les fragments peptidiques dérivés des pathogènes et de les présenter aux lymphocytes T. Les protéines du CMH ont été initialement identifiées sur leur capacité à entraîner de puissantes réactions lors de la transplantation d'organe entre différents membres d'une espèce. On distingue les complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I et de classe II. Chez l'homme, on parle d'antigène HLA (pour Human Leucocyte Antigen).

Le CMH de classe I et II ont une distribution cellulaire différente (Tableau I) qui reflète le rôle effecteur joué par ces cellules. Le CMH de classe II n'est exprimé que par les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B), alors que le CMH de classe I est pratiquement présent dans toutes les cellules nucléées, cette distribution permet au système immunitaire de surveiller presque toutes les cellules du corps pour pouvoir agir lors d'une infection par un pathogène intracellulaire en éliminant les cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques.

Tableau I. Expression des molécules de CMH classe I et II

Tissu	CMH de classe I	CMH de classe II
Lymphocytes T	+++	-
Lymphocytes B	+++	+++
Macrophages	+++	++
Cellules dendritiques	+++	+++
Neutrophiles	+++	-
Hépatocytes	+	-
Foie	++	-
Cerveau	+	-
Globules rouges	-	-

1. Structure des molécules du CMH

Chaque molécule de CMH-I est composée d'une chaîne α liée d'une manière non-covalente à une protéine appelée β -2 microglobuline, qui est codée par un gène se trouvant en dehors du locus du CMH. Les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la chaîne α forment le site de liaison au peptide antigénique (de 8 à 11 acides aminés) et contiennent les sites polymorphes des molécules de CMH de classe I. Le domaine $\alpha 3$ est constant et contient le site de liaison au corécepteur CD8 des lymphocytes T.

Les molécules du CMH de classe II sont composées de deux chaînes ; α et β . Les domaines les plus externes de ces chaînes, $\alpha 1$ et $\beta 1$ contiennent des résidus polymorphes et forment la cavité liant l'antigène peptidique (de 13 à 18 acides aminés). Le domaine $\beta 2$ constant contient le site de liaison au corécepteur CD4 des lymphocytes T.

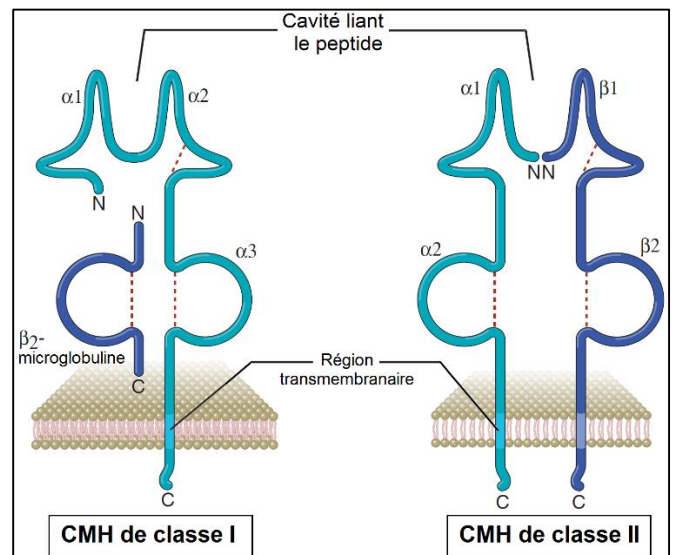


Figure 1. Structure des molécules du CMH de classe I et de classe II.

Tableau II. Caractéristiques des molécules du CMH classe I et II

Propriété	CMH de classe I	CMH de classe II
Chaînes polypeptidiques	Chaîne α + β 2-microglobuline	α + β
Cavité liant l'antigène (localisation des résidus polymorphes)	Domaines α 1 et α 2	Domaines α 1 et β 1
Domaine liant le corécepteur des LT	Domaine α 3 lie le CD8	Domaine β 2 lie le CD4
Taille du peptide lié	8 à 11 résidus	13 à 18 résidus
Nomenclature		
Homme	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
Souris	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

2. Gènes du CMH

Le locus du CMH comprend un ensemble de gènes localisés sur un segment du bras court du chromosome 6. Les protéines du CMH rencontrées chez l'homme portent le nom d'antigènes leucocytaires humains ou HLA car ces protéines ont été initialement découvertes dans les leucocytes en utilisant des anticorps spécifiques. Chez la souris, le CMH est appelé complexe H2.

Chez l'homme, le locus du CMH contient 3 gènes polymorphes de classe I (HLA-A, HLA-B et HLA-C) et plusieurs gènes polymorphes de classe II (HLA-DPA, DPB, DQA, DQB, DRA et DRB) (Figure 2). Il existe un troisième groupe de gènes dans le locus du CMH appelé CMH de classe III, ces gènes codent pour certains cytokines et composants du complément.

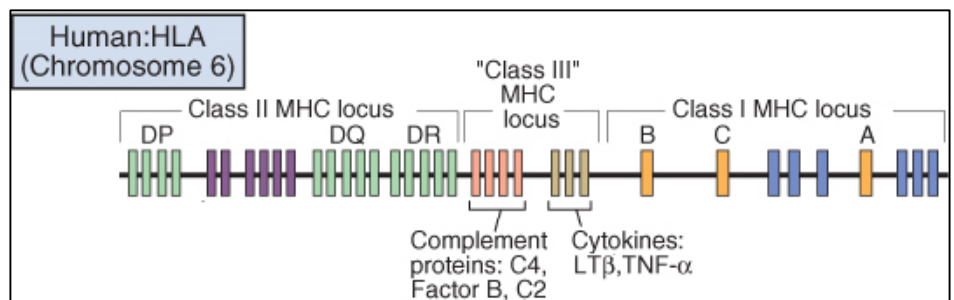


Figure 2. Organisation des gènes du CMH.

Les gènes du CMH sont les gènes les plus polymorphes du génome. Il existe donc plusieurs allèles du CMH au sein de la population humaine (Tableau III). Les gènes du CMH sont exprimés de manière co-dominante, ce qui signifie que les allèles hérités des deux parents sont exprimés de manière équivalente (Figure 3). Tout être humain exprime six allèles du CMH de classe I (un allèle HLA-A, B et C provenant de chaque parent) et au moins six allèles de CMH de classe II (un allèle HLA-DP, DQ et DR provenant de chaque parent et un certain nombre de combinaisons de ceux-ci). L'assortiment d'allèles du CMH présents sur chaque chromosome est appelé **Haplotype CMH**.

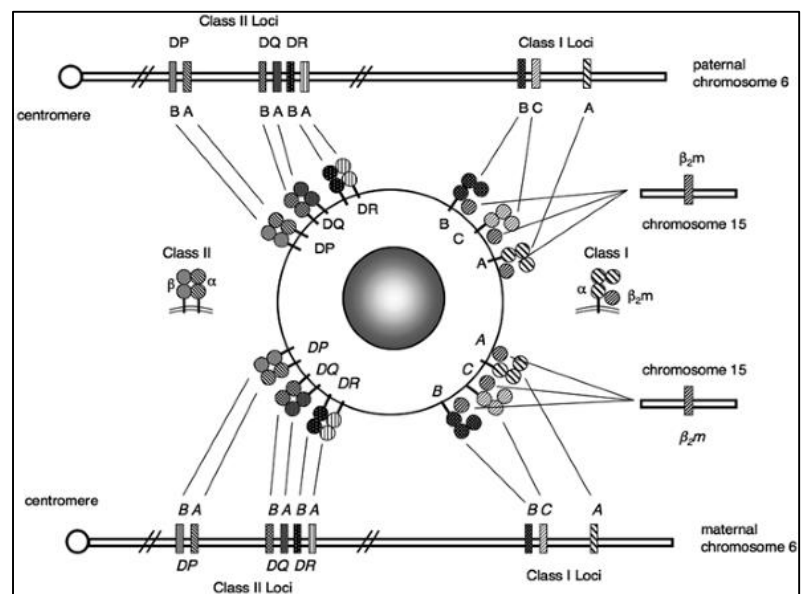


Figure 3. Expression codominante des antigènes HLA codés par les gènes du CMH

Les gènes du CMH sont étroitement liés, la distance entre les deux extrémités du locus du CMH est de 0,5 centimorgans, équivalent à une fréquence de recombinaison de 0,5%, ce qui fait qu'un individu hérite un haplotype entier de chaque parent.

Tableau III. Nombre d'allèles recensés dans la population humaine pour chaque locus (données IMGT et EMBL 2005).

CMH de classe I		CMH de classe II	
Locus	Nombre d'allèles	Locus	Nombre d'allèles
HLA-A	338	HLA-DPA	22
		HLA-DPB	111
HLA-B	617	HLA-DQA	28
		HLA-DQB	59
HLA-C	179	HLA-DRA	3
		HLA-DRB	463

Dans leur ensemble, les gènes HLA possèdent quatre caractéristiques importantes :

- Polygénisme : existence de plusieurs gènes codant CMH I et II (I: HLA-A, B et C ; II: HLA-DPA, DPB, DQA, DQB, DRA et DRB)
- Polymorphisme : chaque gène est multi-allélique au sein de la population.
- Codominance : chez un sujet hétérozygote, les deux allèles d'origine paternelle et maternelle sont exprimés.
- Liaison étroite : tous les gènes situés sur un même chromosome se transmettent en bloc à la descendance sous forme d'haplotype.

3. Apprêtement et présentation des antigènes peptidiques sur les molécules du CMH

Les molécules du CMH ont le rôle fondamental de présenter les peptides de l'antigène dégradé aux lymphocytes T auxiliaires (CD4⁺) ou T cytotoxiques (CD8⁺). Dans cette communication intercellulaire mettant en contact 2 cellules, il faut une reconnaissance du complexe HLA-peptide antigénique par le TCR (Récepteur des lymphocytes T).

3.1. Apprêtement et présentation des peptides d'origine endogène

Les protéines d'origine endogène, synthétisés dans la cellule (protéines virales par exemple) sont dégradées dans le cytosol par le protéosome, et les peptides générés pénètrent dans le réticulum endoplasmique (RER) où ils se lient avec le CMH de classe I. Les peptides antigéniques complexés au CMH sont transportés vers la membrane plasmique pour être présentés aux lymphocytes T CD8⁺. Ces dernières sont dotées de propriétés cytotoxiques et ont la capacité de détruire la cellule cible anormale (infectée ou cancéreuse) (Figure 4).

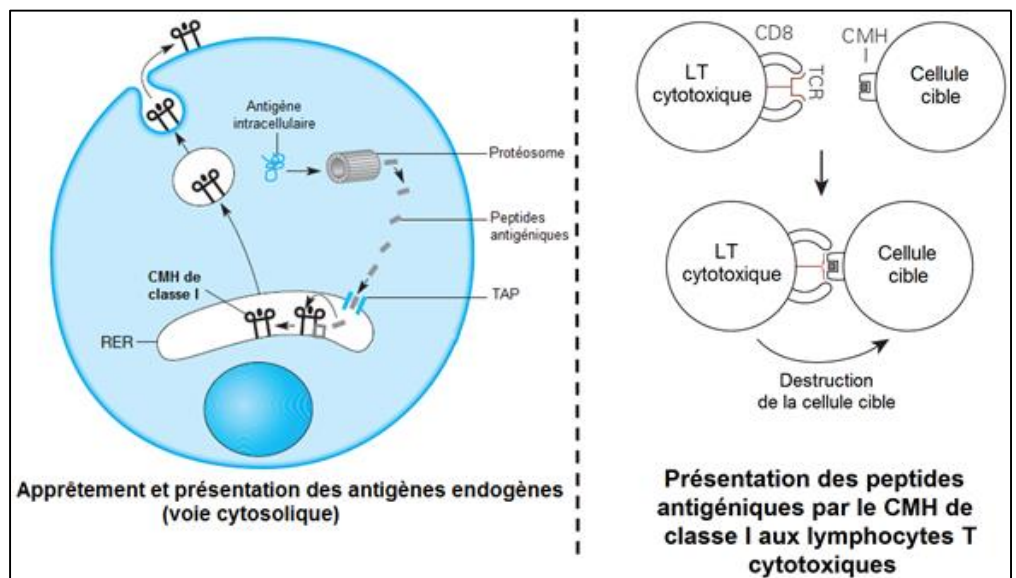


Figure 4. Rôle du CMH de classe I dans la présentation des antigènes peptidiques d'origine endogène aux lymphocytes T cytotoxiques.

3.2. Apprêtement et présentation des peptides d'origine exogène

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont les seuls à exprimer les molécules du CMH classe II. Ces cellules capturent l'antigène du milieu extracellulaire par phagocytose ou endocytose par intermédiaire d'un récepteur. L'antigène est dégradé dans l'endosome sous l'action des lysozomes, et les fragments peptidiques générés s'associent aux molécules du CMH de classe II. Le complexe peptide-CMH est transporté à la membrane plasmique afin de présenter l'antigène aux lymphocytes T CD4⁺ (ou LT auxiliaires). Cette interaction cellulaire entraîne la production des cytokines par le lymphocyte T, qui peuvent activer les LB pour sécréter les anticorps qui éliminent les pathogènes extracellulaires (Figure 5).

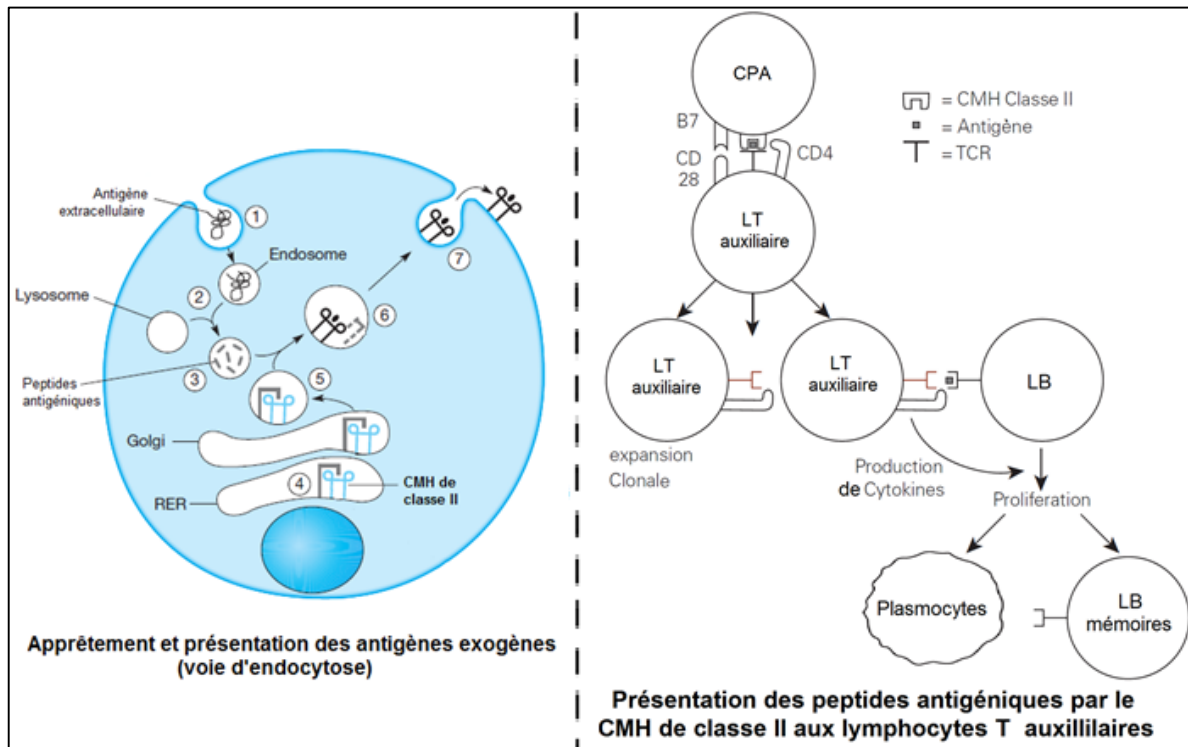


Figure 5. Rôle des molécules du CMH de classe II dans la présentation des antigènes peptidiques d'origine exogène aux lymphocytes T auxiliaires.