



Hôpitaux
Universitaires
Genève



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

«Le système HLA»

13.03.2026

Jean Villard MD, PhD

**Plateforme des laboratoires de thérapie cellulaire et de transplantation
Département Diagnostic**

**Service de Néphrologie et Hypertension
Département de Médecine**

Le système HLA = human leucocytes antigen = CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) =MHC (majeur histocompability complex)

- 1952: découverte d'anti-sérum (anticorps) capable d'agglutiner les globules blancs
- Liens entre ces «anticorps» anti-globules blancs avec des transfusions
- Rappel la découverte des groupes sanguins mais système beaucoup plus complexe, lien très probable avec la transplantation
- Techniques de leucoagglutination utilisées par plusieurs laboratoires qui développent leurs propres «groupes leucocytaires» à partir de leur propre matériel biologique (anti-sérum = anticorps anti-globules blancs, en provenance de plasma de femmes ayant eu plusieurs grossesses)

Prix Nobel et HLA

1960: Peter Brian Medawar et Franck Macfarlane Burnet

Notion de compatibilité tissulaire



«découvertes de la tolérance immunologique acquise»

1980: Georges D. Snell, Baruj Benaceraff et Jean Dausset

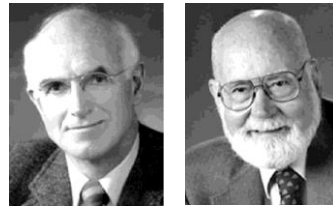
Système HLA



«découvertes des structures génétiquement déterminées sur la surface des cellules qui régule les réactions immunologiques»

1990: Joseph E. Murray et E. Donall Thomas

Rejet de greffe



transplantation des organes et cellules dans le traitement des maladies chez l'Homme»

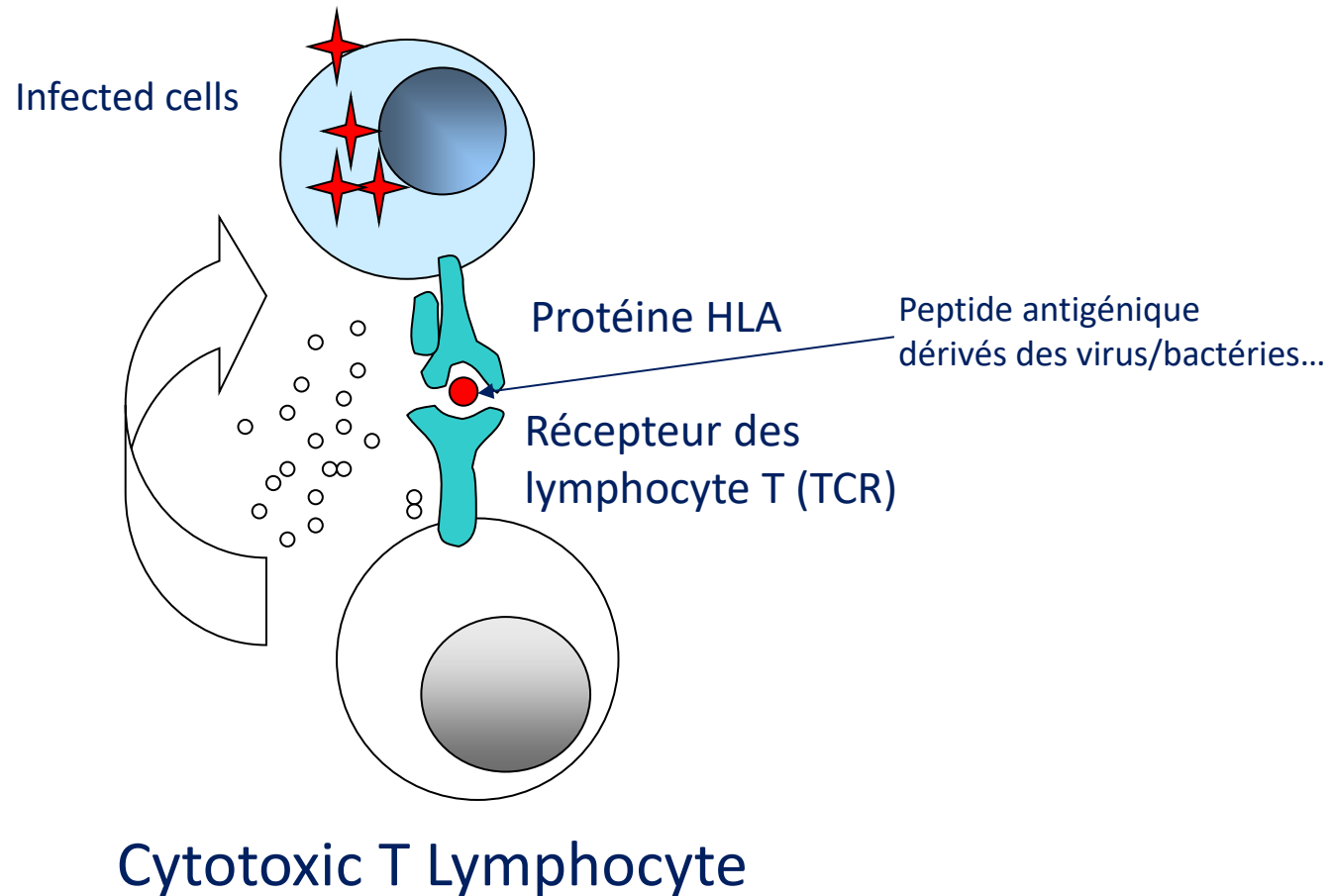
1996: Rolf M. Zinkernagel et Peter C. Doherty

Réponse anti-virale via le HLA

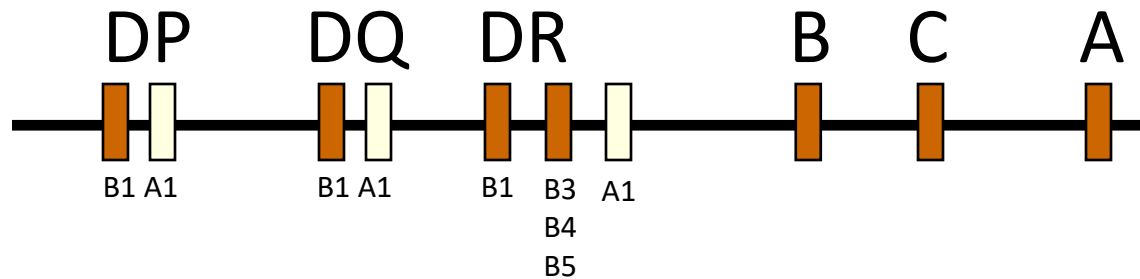
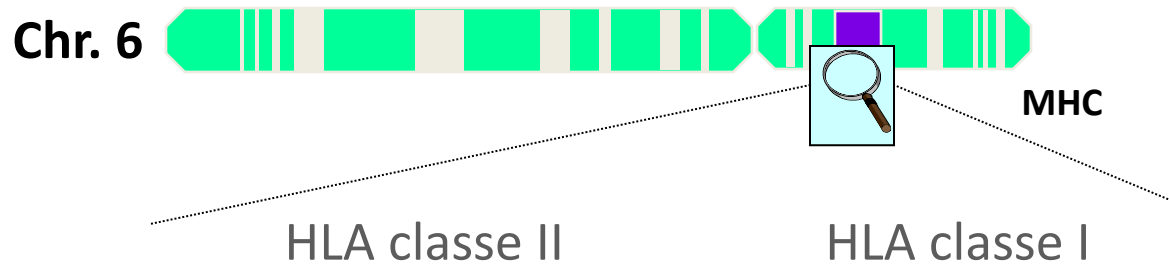


« défense immunitaire à médiation cellulaire »

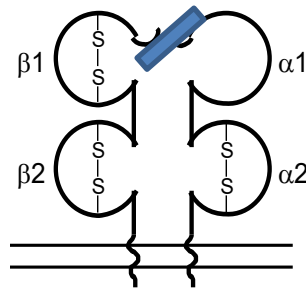
Activation des lymphocytes T pour se défendre contre les infections



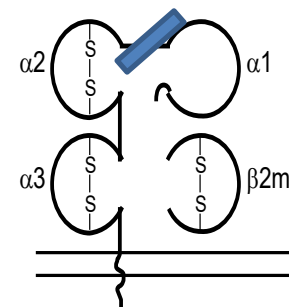
Le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA, CMH, MHC)



Expression sur des cellules spécialisées (APC; lymphos B..)



Expression sur toutes les cellules

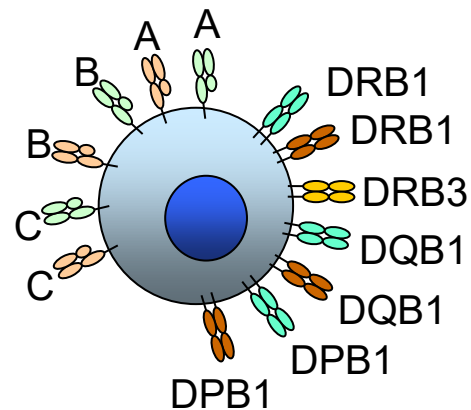


- Présentation de 10^{7-10} peptides/molécules HLA

Chaque individu hérite d'un set de gènes HLA portés par le chromosome 6 paternel et d'un set de gènes HLA portés par le chromosome 6 maternel

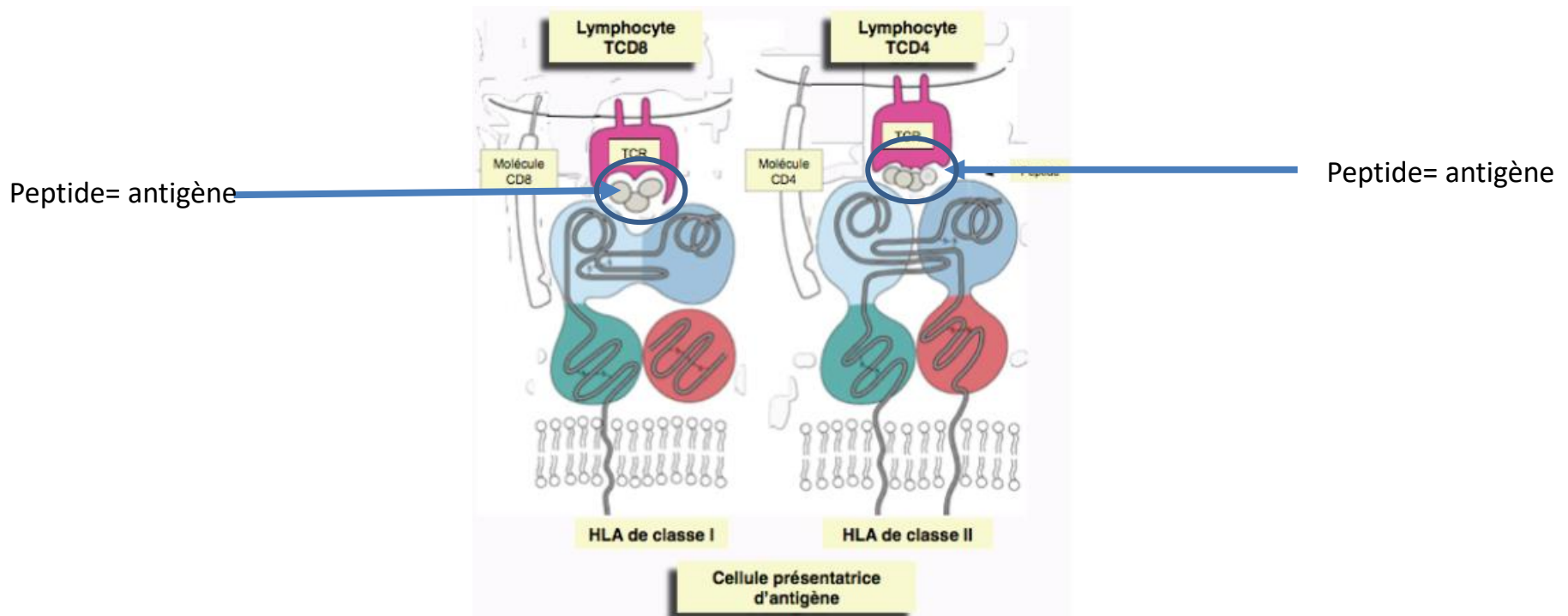
Expression co-dominante

Chaque individu peut exprimer 12-14 protéines HLA différents

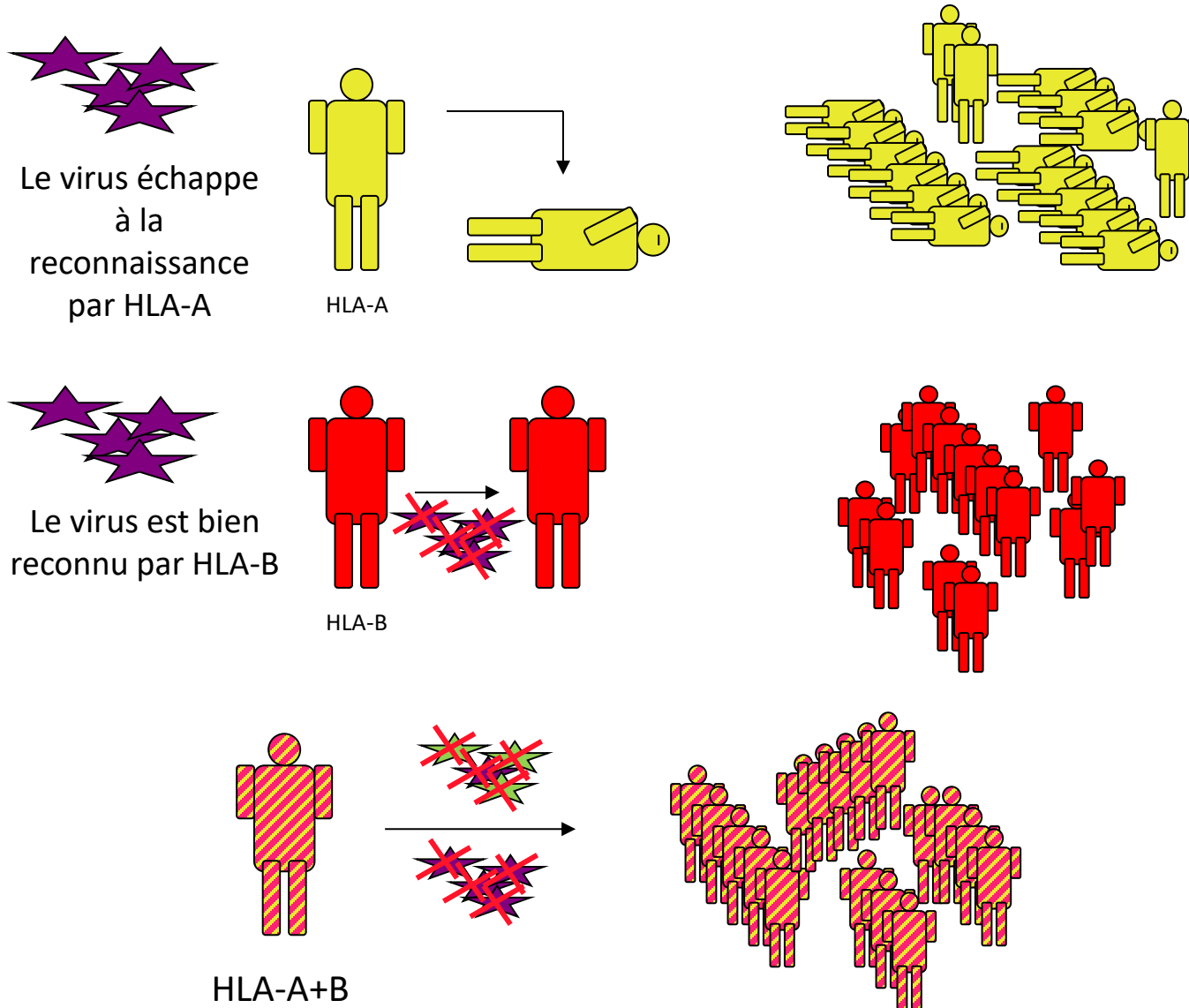


- 10'000 peptides antigéniques/cellules

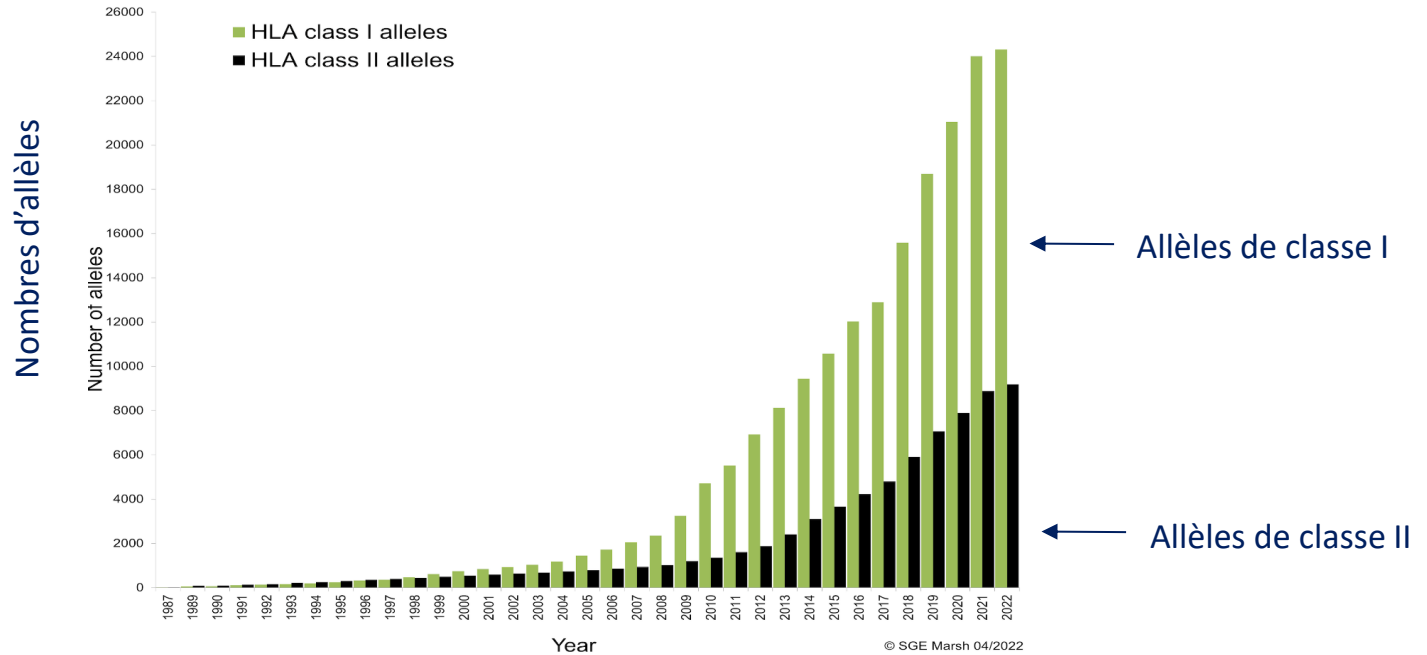
Reconnaissance de molécules de classe I et II par les lymphocytes T (LT)



Pourquoi avons-nous plusieurs allèles HLA différents ?



Polymorphisme HLA : univers en expansion (>37'000 allèles décrit en 2025)



1987----- années -----2025

HLA-A 8'556 alleles
HLA-B 10'346 alleles
HLA-C 8'657 alleles

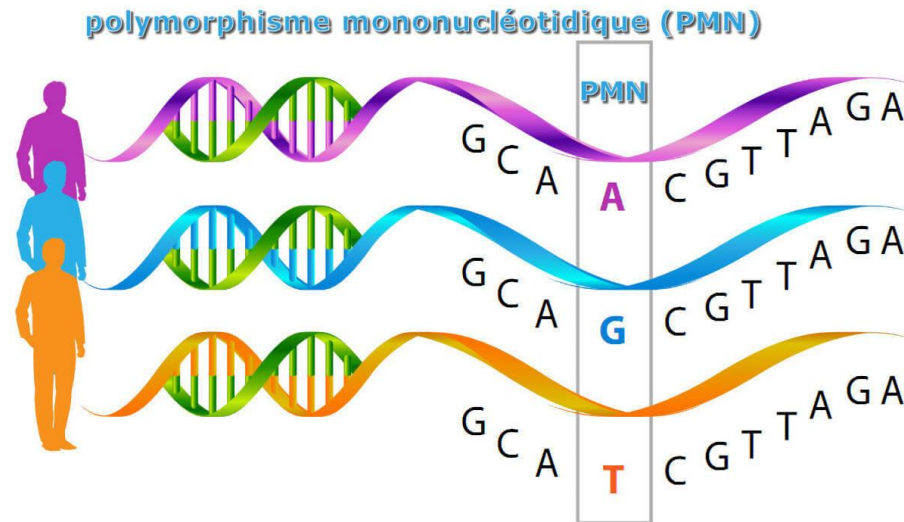
HLA-DRB1 4'812 alleles
HLA-DQB1 2'813 alleles
HLA-DPB1 2'795 alleles

Polymorphisme = version alternative d'un gène (allèle)

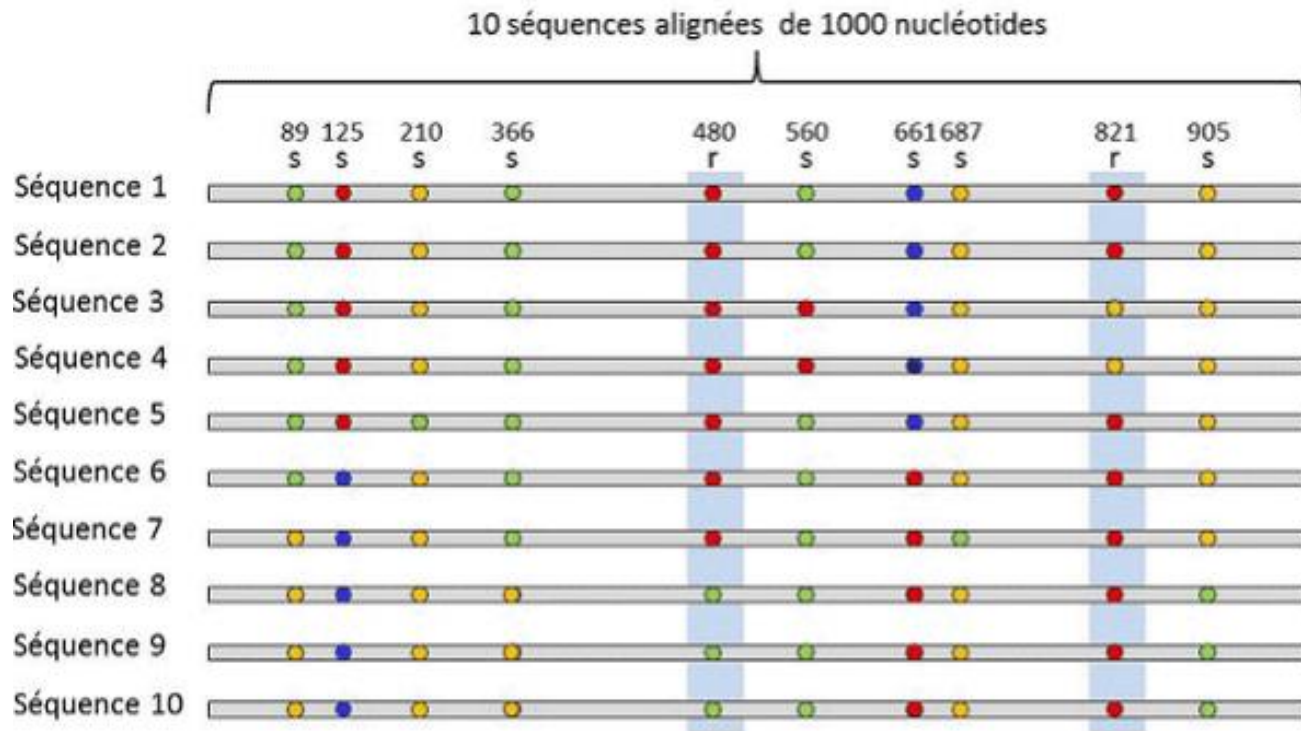
Zürich

Zuerich = polymorphisme (pas/peu de modification de la fonction)

Zürih = mutation (erreur, perte complète ou partielle de la fonction)

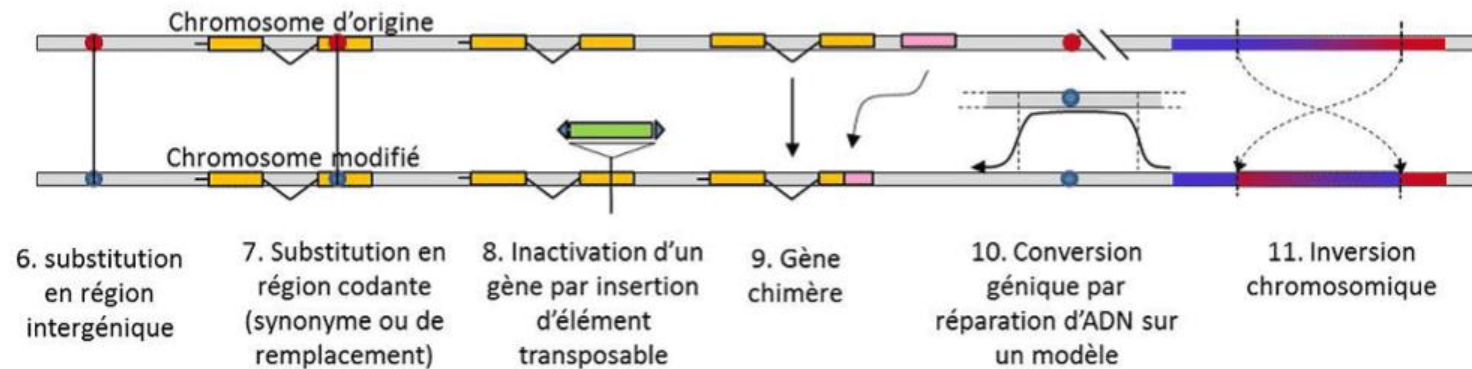
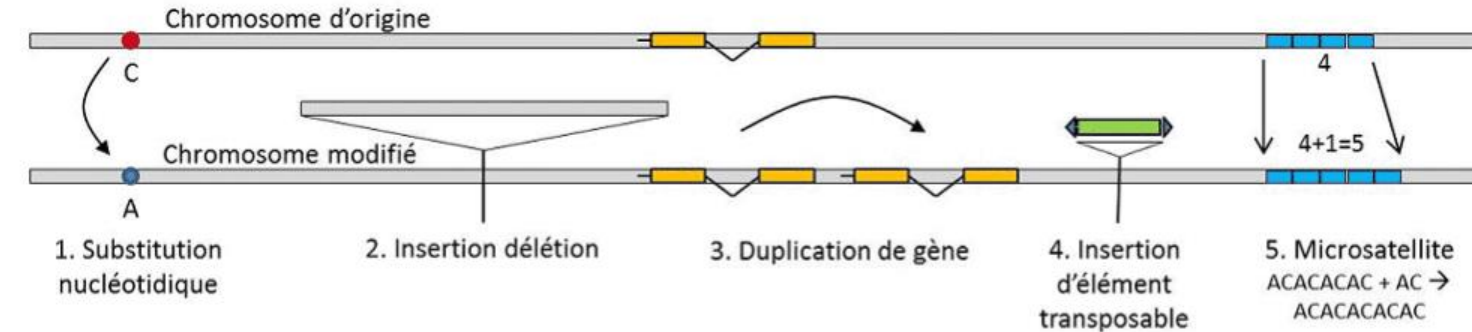


Polymorphisme suite.....



Polymorphisme toutes les 500 paires de bases environ

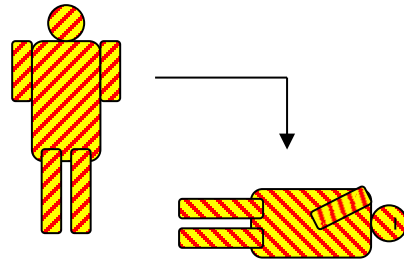
Autres types de polymorphisme.....



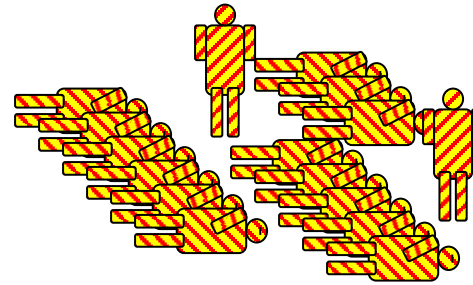
Avantage de la population sur l'individu



Le virus
vient de la
planète Mars et
échappe à la
reconnaissance
par HLA-A1+B1



HLA-A1-B1

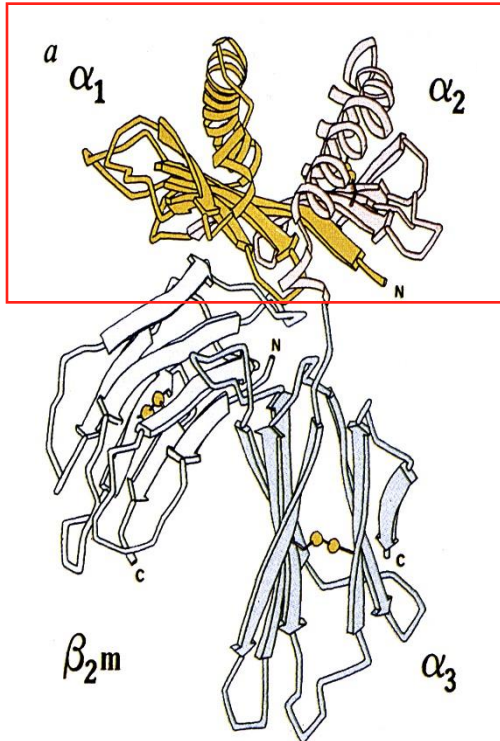


.....

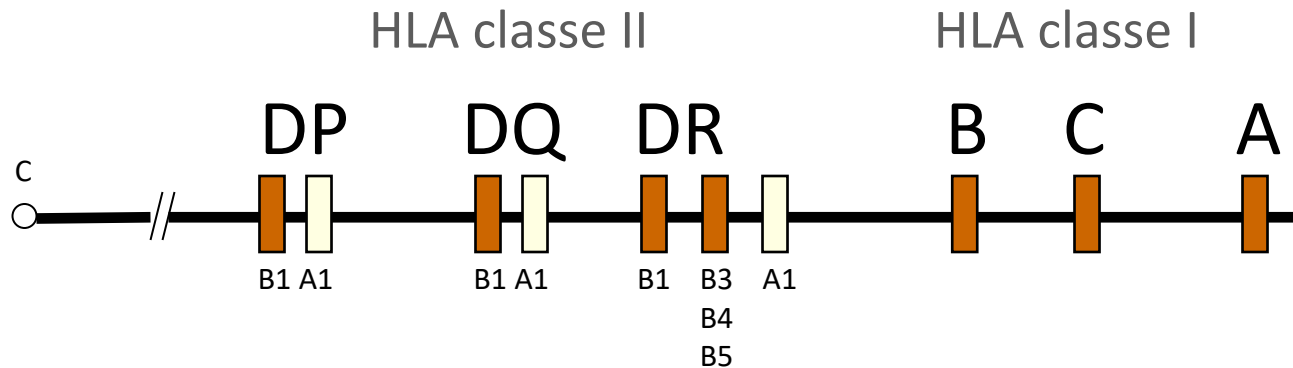
HLA-A3-B1

HLA-A2-B3



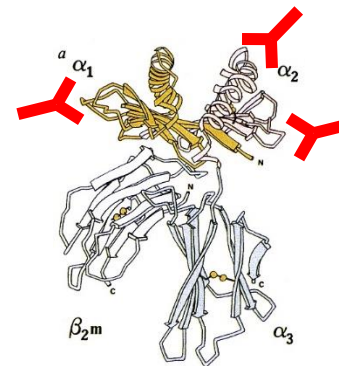
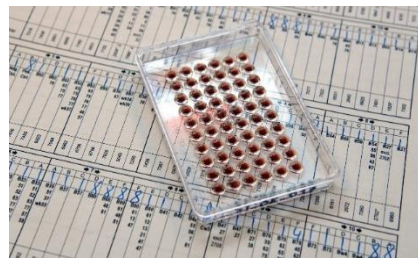


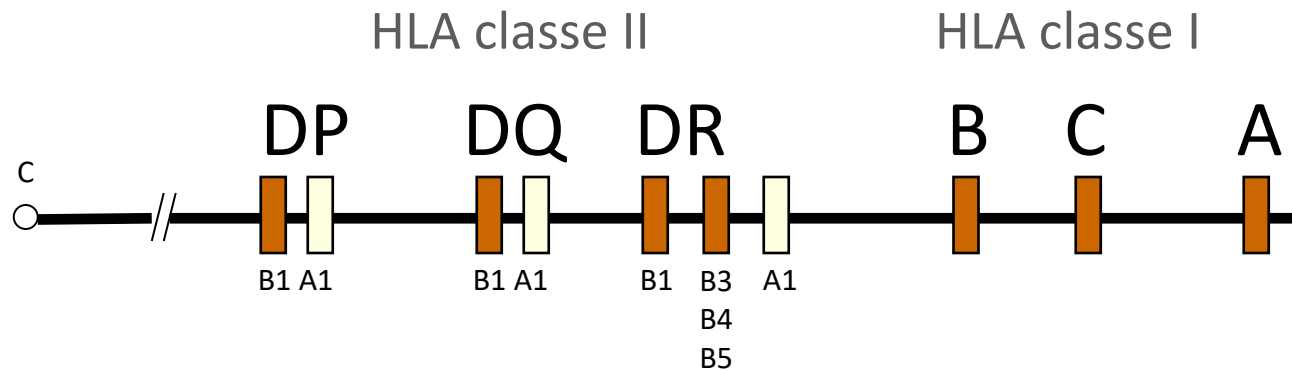
Polymorphisme localisé
dans les exons codant
pour le site de liaison des
peptides



sérotypes
(≈100)

6	9	19	46	10	21
---	---	----	----	----	----





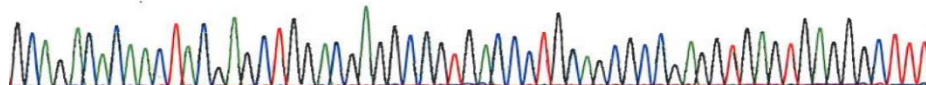
sérotypes
(≈100)

6	9	19	46	10	21
---	---	----	----	----	----

allèles
(>28'000)

2'795	2'813	4'812	10'346	8'657	8'556
-------	-------	-------	--------	-------	-------

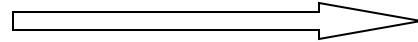
GCAGACACAAC TACGAGCTGGACGAGGCCG TGAC CCTG CAG C GCCGAGG TGAG TGAGGGC TTT
251 256 261 266 271 276 281 286 291 296 301 306 3



sérotypes

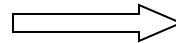
allèles définis par la
séquence ADN

A1



A*01:01
A*01:02
A*01:03
etc...

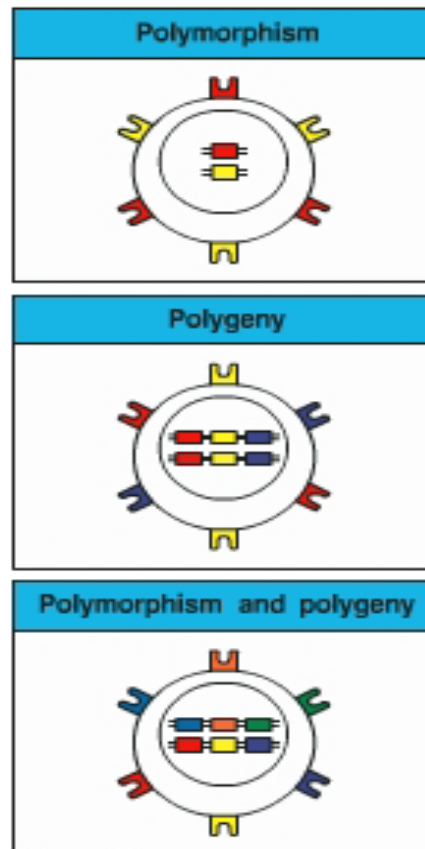
A2



A*02:01
A*02:02
A*02:03
etc...

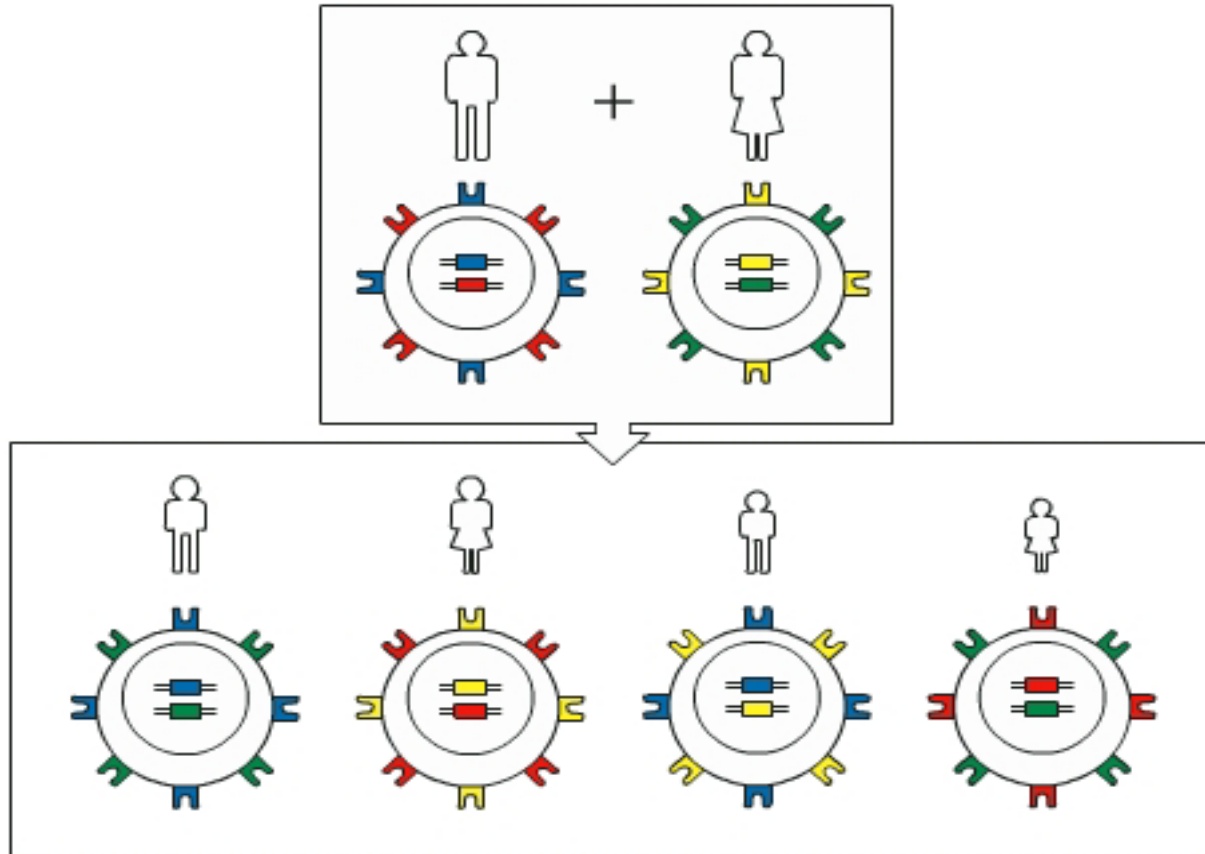
Le système HLA se caractérise par:

Polymorphisme et polygénie



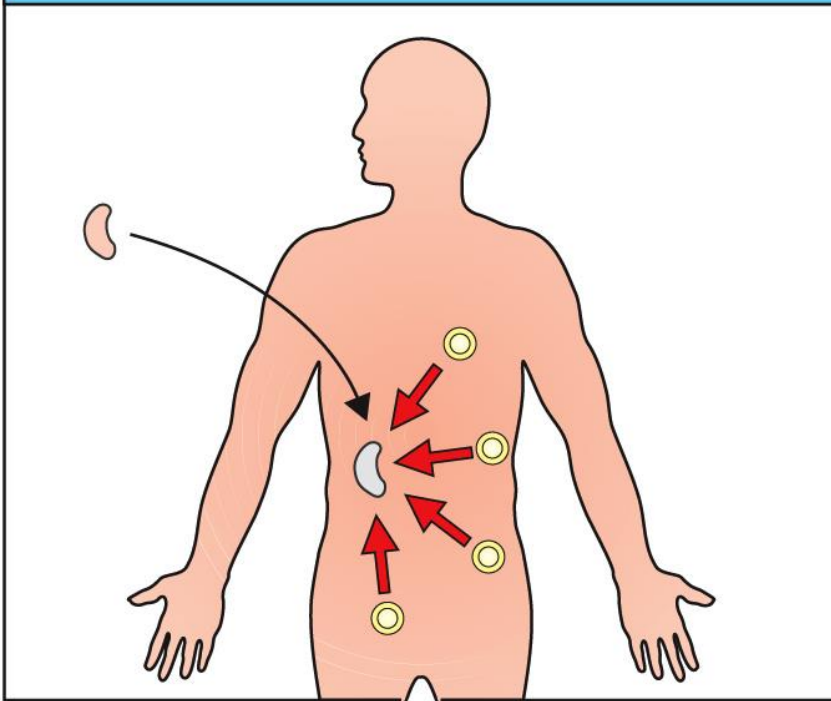
Le système HLA se caractérise par:

co-dominance



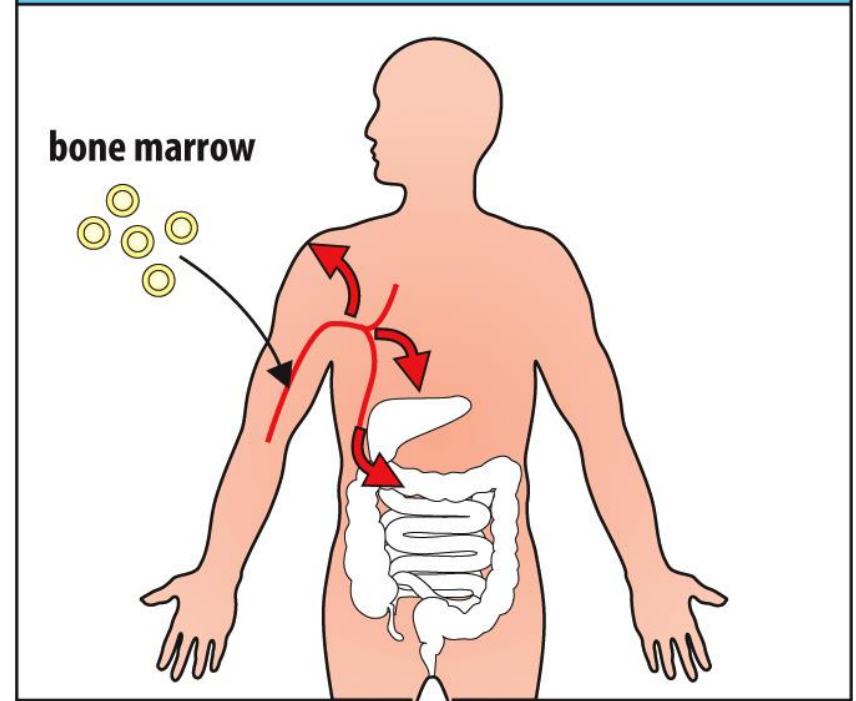
Transplantation d'organe et transplantation de cellules hématopoïétiques

**When a kidney is transplanted,
the recipient's T cells attack
the transplant**



Transplant rejection

**When hematopoietic cells are transplanted,
the T cells in the transplant attack
the recipient's tissues**

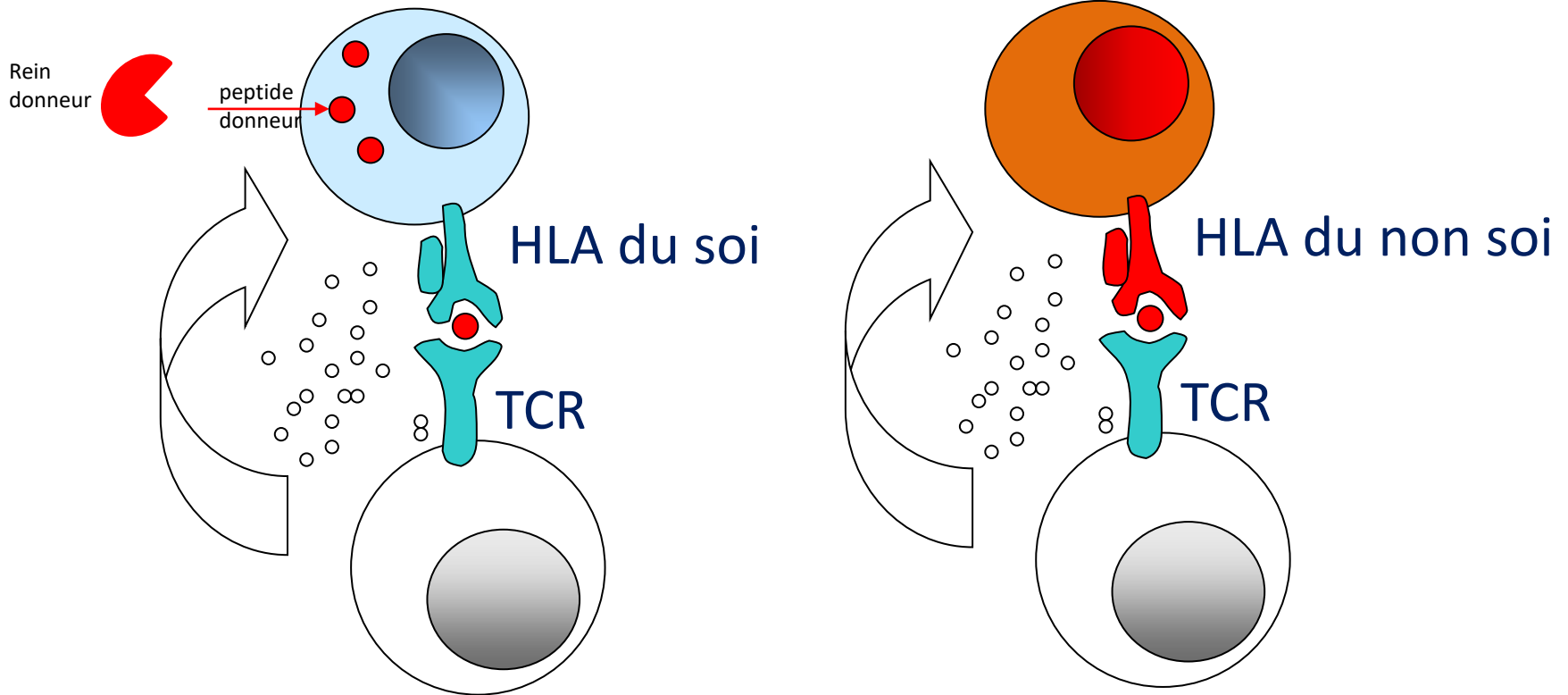


Graft-versus-host disease

Transplantation: activation des lymphocytes T par un HLA du non soi (+peptide)

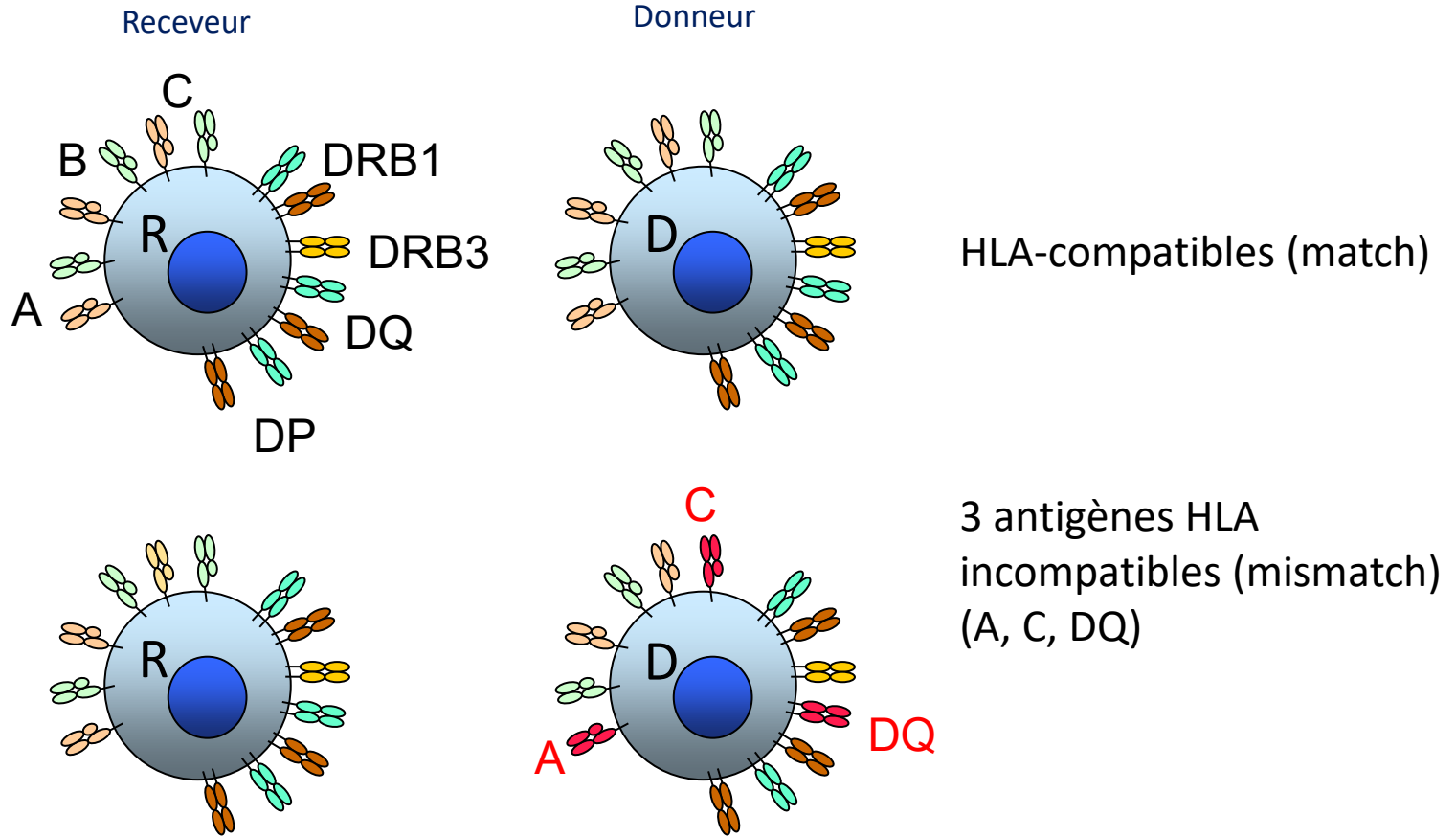
Lymphocyte spécifique pour un peptide antigénique 1/10e5-10e6

Alloréactivité (directe)
1-10% des lymphocytes T

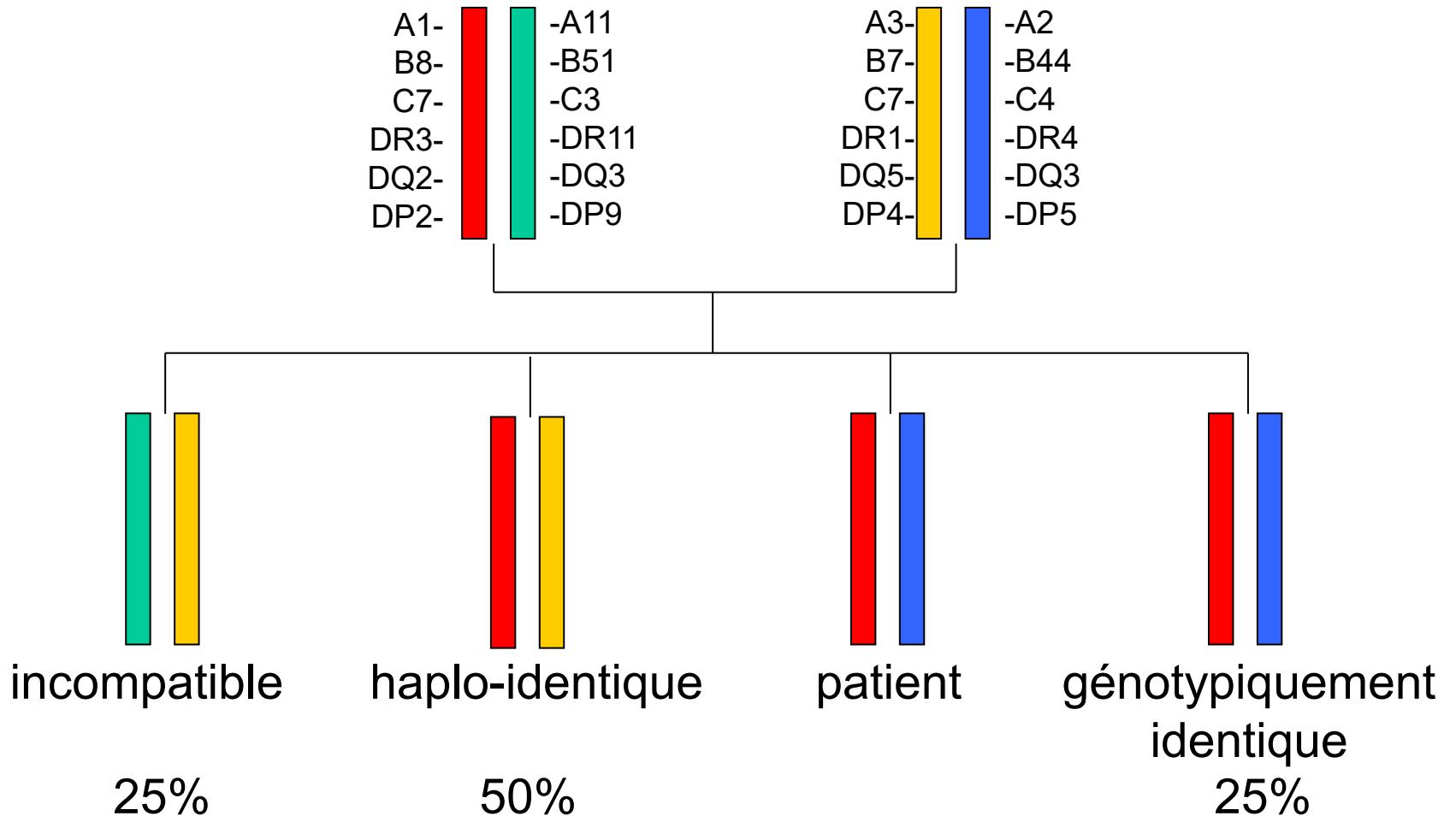


Cytotoxic T Lymphocyte

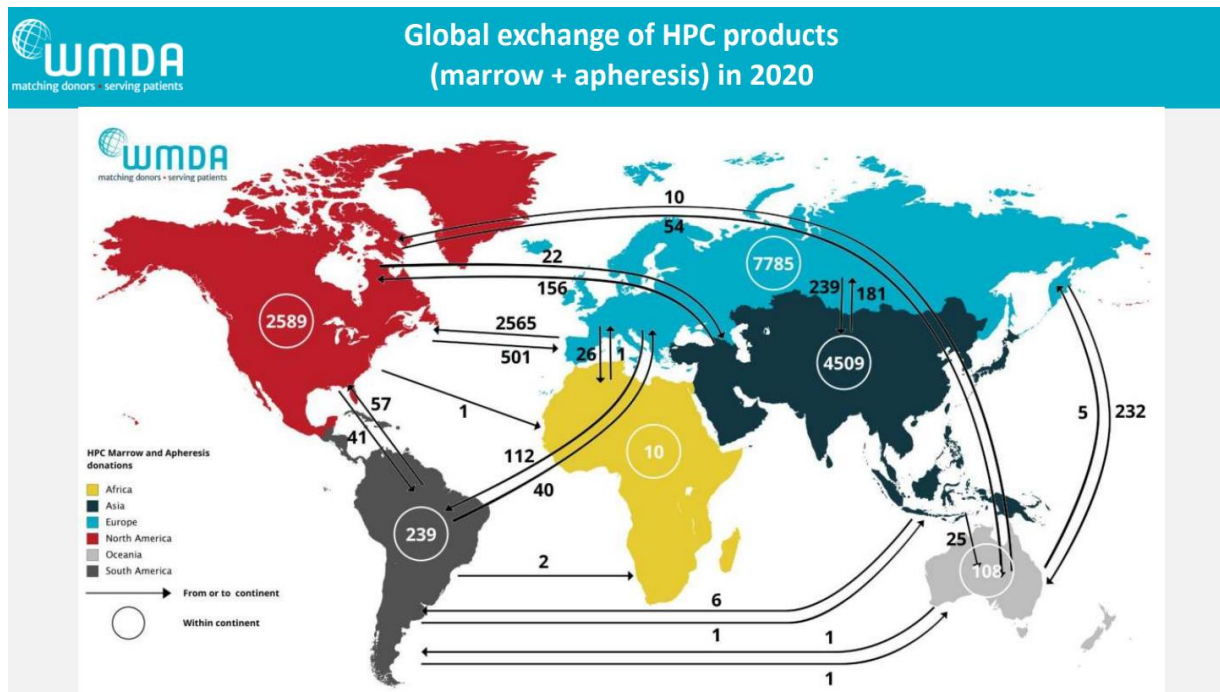
Incompatibilités HLA en transplantation (mismatch)



Groupage familial

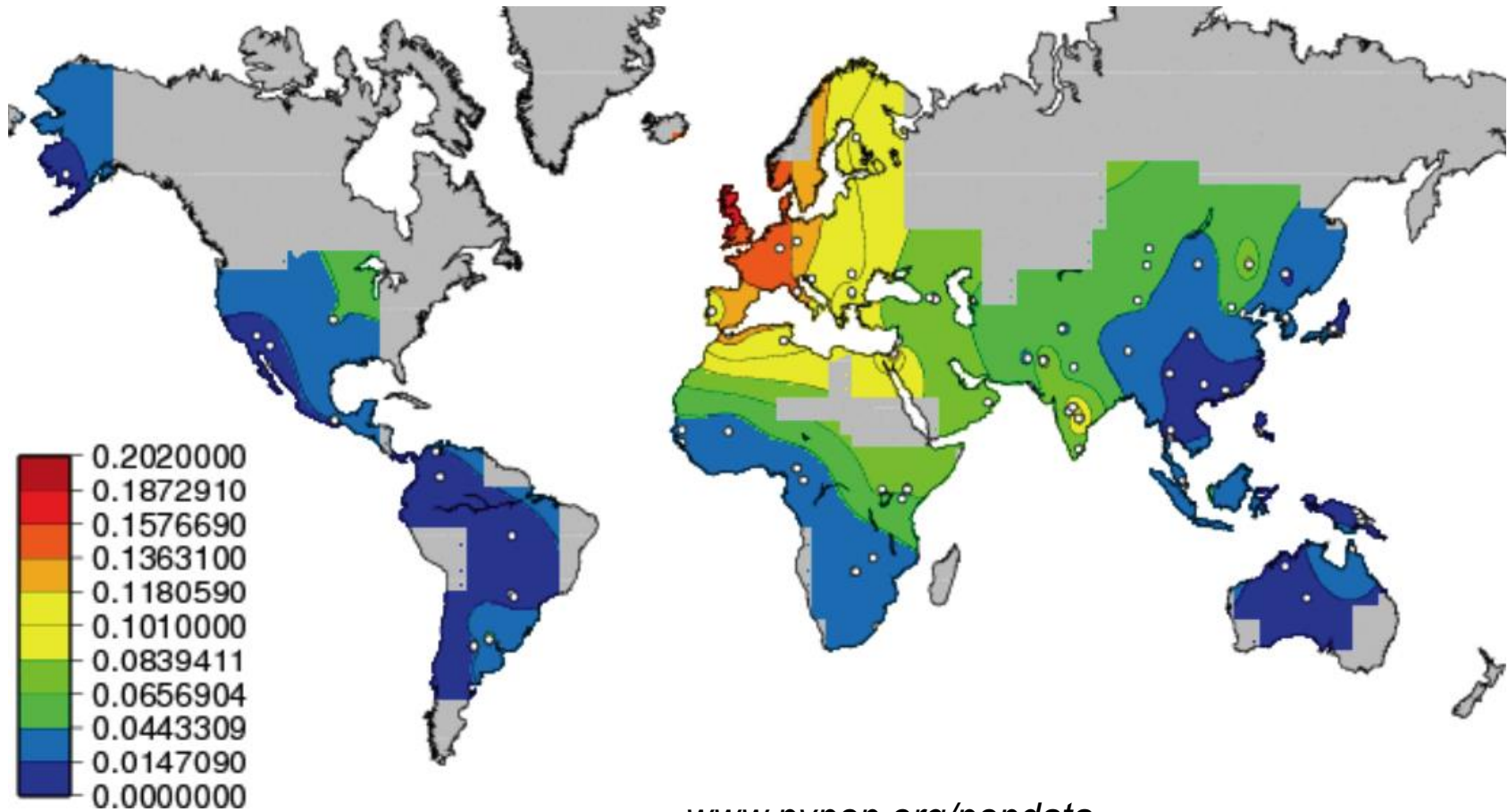


- 39'894'000 donneurs volontaires (55 pays)
- 806'000 unités de sang foeto-placentaires



Fréquence des allèles dans la population mondiale

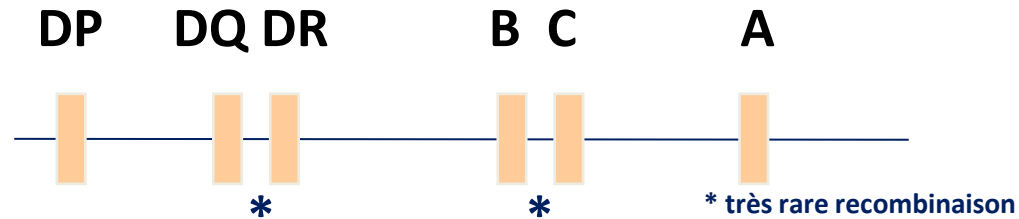
ex: HLA-A*01:01



www.pypop.org/popdata

Haplotype HLA

(**haplotype** = groupe d'allèles de différents loci situés sur un même chromosome et habituellement transmis ensemble)



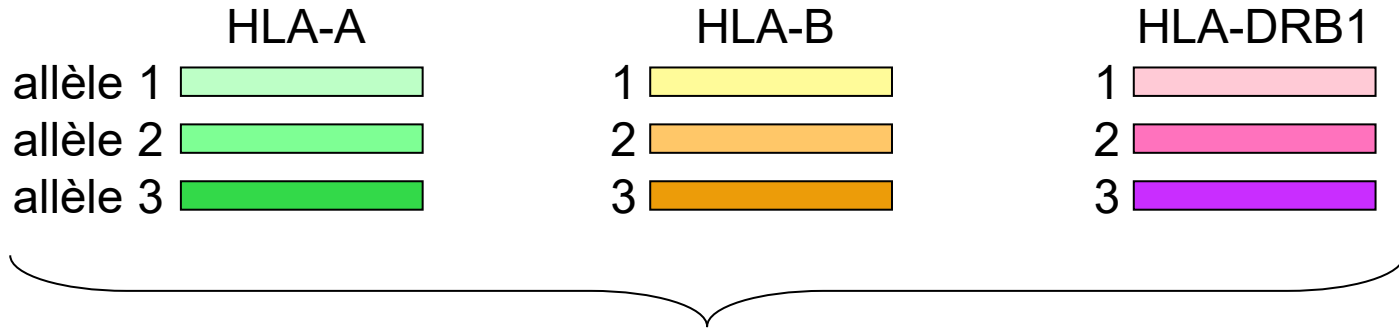
ex: HLA: B*35:01-C*04:01 ou DRB1*07:01-DQB1*02:02

Haplotype fréquent: A*01-B*08-DRB1*03

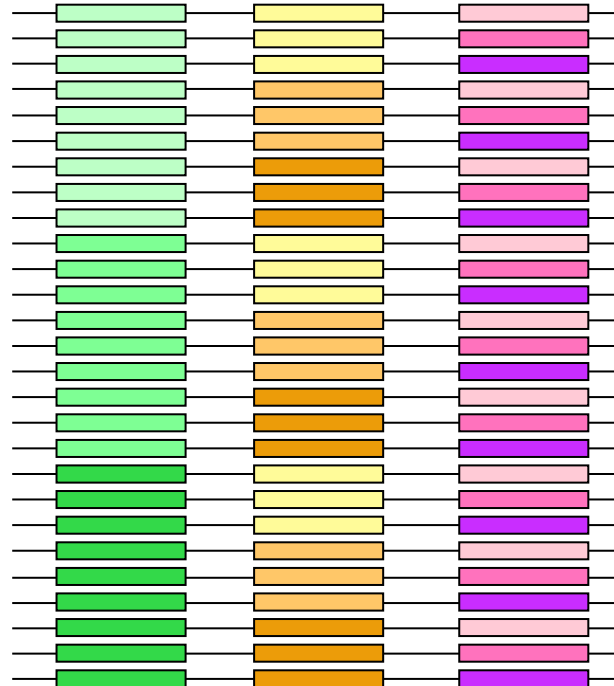
Haplotype fréquent: A*29-B*44-DRB1*07

Haplotype rare: A*30-B*42-DRB1*03

complexité des haplotypes HLA

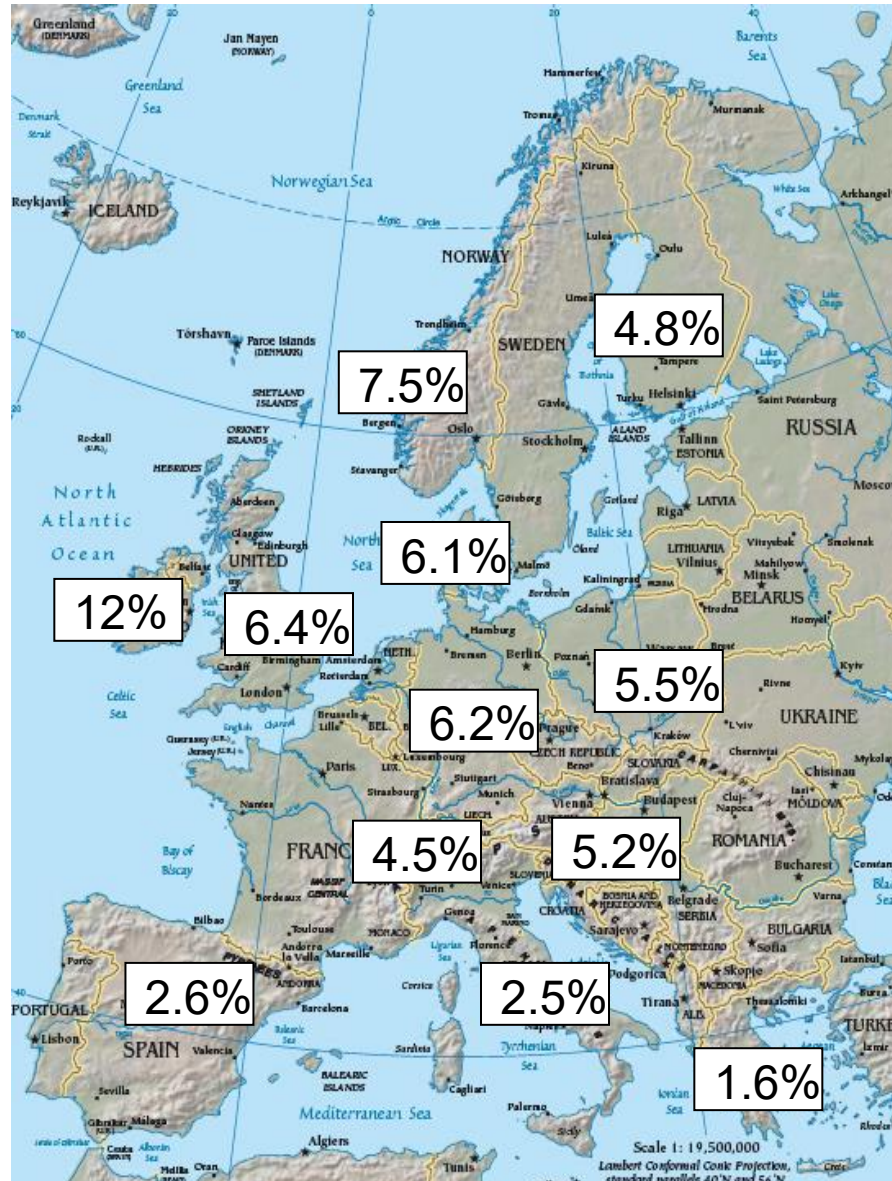


haplotypes = allèles
qui ségrègent sur le
même chromosome



27 haplotypes

Fréquence de l'haplotype A1-B8-DR3



Tous semblables, tous différents

