

SYSTEMES DE GROUPES LEUCO-PLAQUETTAIRES ET CMH

- I. Introduction
- II. Méthodes d'étude
- III. Groupes plaquettaires spécifiques
- IV. Groupes leucocytaires spécifiques
- V. Complexe majeur d'histocompatibilité CMH
- VI. Implications cliniques

I. INTRODUCTION :

Les systèmes de groupes leuco-plaquettaires sont définis comme un ensemble d'Ag allotypiques, génétiquement transmis, présents à la surface des plaquettes et des leucocytes. Ces cellules portent à leur surface outre les Ag HLA (Human Leucocyte Antigen) qui sont communs, d'autres Ag qui sont restreints à chaque type cellulaire, indépendants des autres Ag, Il s'agit : des groupes plaquettaires (HPA : Human Platelet Alloantigen) et des groupes leucocytaires spécifiques : HNA pour les polynucléaires neutrophiles et CD pour les lymphocytes.

Ces systèmes sont impliqués dans les phénomènes d'allo-immunisations foëto-maternelles et transfusionnelles responsables de thrombopénie et de leucopénie.

Leur distribution varie d'une population à une autre d'où l'importance de l'étude de leur *polymorphisme*, car considérés comme des *marqueurs ethniques*.

II. METHODES D'ETUDE :

1. Phénotypage sérologique : ELISA, Cytométrie en flux, MAIPA (Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen), Microlymphocytotoxicité....

2. Typage moléculaire : PCR-RFLP, PCR-SSP, séquençage.

III. GROUPES PLAQUETTAIRES SPECIFIQUES :

1. Etude des Ag plaquettaires :

a. Nomenclature :

Les systèmes allo-antigéniques plaquettaire sont désignés par des abréviations HPA, puis numérotés par ordre chronologique de découverte au moyen des chiffres arabes : HPA1, HPA2, ...HPA15.

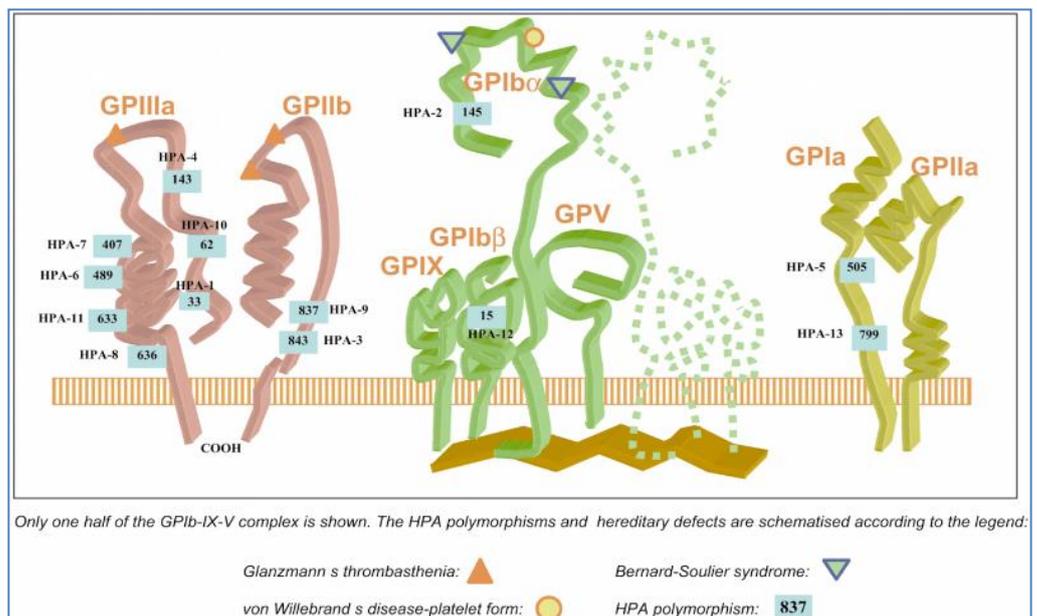
A ce jour, 35 Ag ont été décrits sérologiquement dont 12 sont groupés dans 6 systèmes bialléliques. Les formes alléliques seront indiquées alphabétiquement par ordre de fréquence dans la population : l'allèle **a** est le plus fréquent et l'allèle **b** est le plus faible (6 systèmes bi-alléliques (SNPs) : HPA-1a/b, -2a/b, -3a/b, -4a/b, -5a/b, et 15a/b). Une désignation W est ajoutée après le nom de l'Ag si un allo-Ac contre l'Ag antithétique n'a pas été rapporté (15 antigènes : HPA-6bw, -7bw, -8bw, 9bw (2% TNN).....29bw).

Systèmes	Ag	GP	Systèmes	Ag	GP	Systèmes	Ag	GP
HPA-1	HPA-1a HPA-1b	IIIa	HPA-7W	HPA-7bw	IIIa	HPA-13bw		Ia
HPA-2	HPA-2a HPA-2b	Ib	HPA-8W	HPA-8bw	IIIa	HPA-14bw		IIIa
HPA-3	HPA-3a HPA-3b	IIb	HPA-9W	HPA-9bw	IIb	HPA-15	HPA-15a HPA-15b	CD109
HPA-4	HPA-4a HPA-4b	IIIa	HPA-10bw		IIIa	HPA -16bw		IIIa
HPA-5	HPA-5a HPA-5b	Ia	HPA-11bw		IIIa	HPA-17bw *		IIIa*
HPA-6W	HPA-6bw	IIIa	HPA-12bw		Ibβ			

La fréquence antigénique varie suivant l'ethnie.

b. Etude biochimique :

Les Ag plaquettaire sont localisés sur des GP transmembranaires. Six GP majeures polymorphiques et immunogènes sont identifiées à la surface de la membrane plaquettaire. Les Ag plaquettaire étant bien exprimés dès 16e à 18e SA.



c. Polymorphisme et transmission génétique :

Le polymorphisme est dû à la substitution d'un seul nucléotide au niveau du gène codant qui sera à l'origine de la substitution d'un seul aa au niveau de l'une des 06 GP majeures de la membrane plaquettaire.

Tous les allo-Ag spécifiques aux plaquettes sont hérités par codominance autosomale.

Systèmes	Antigènes	Polymorphisme nucléotidique	Polymorphisme d'aa
HPA-1	HPA-1 a HPA-1 b	T ¹⁹⁶ C ¹⁹⁶	Leucine ³³ Proline ³³
HPA-2	HPA-2 a HPA-2 b	C ⁵²⁴ T ⁵²⁴	Threonine ¹⁴⁵ Méthionine ¹⁴⁵
HPA-3	HPA-3 a HPA-3 b	T ²⁶²¹ G ²⁶²¹	Isoleucine ⁸⁴³ Serine ⁸⁴³
HPA-4	HPA-4 a HPA-4 b	G ⁵²⁶ A ⁵²⁶	Arginine ¹⁴³ Glutamine ¹⁴³
HPA-5	HPA-5 a HPA-5 b	G ¹⁶⁴⁸ A ¹⁶⁴⁸	A.glutamique ⁵⁰⁵ Lysine ⁵⁰⁵
HPA-15	HPA-15 a HPA-15 b	C ²¹⁰⁸ A ²¹⁰⁸	Serine ⁷⁰³ Thyrosine ⁷⁰³

2. Etude des Ac plaquettaires :

Les AC sont de nature immune, IgG cytotoxiques, fixant le complément, retrouvés chez les polytransfusés et chez les femmes homozygotes, immunisée contre l'Ag du fœtus.

La fréquence varie selon l'ethnie : caucasiens (Ac anti HPA 1a), asiatiques (Ac anti HPA 4b).

IV. GROUPES LEUCOCYTAIRES SPECIFIQUES :

1. Etude des Ag leucocytaires :

a. Ag granulocytaires spécifiques : Antigènes Neutrophiles Humains (HNA).

Leur nomenclature est basée sur l'emplacement des GP de ces Ag. Les différents polymorphismes d'une même protéine sont désignés par ordre alphabétique, dans un ordre séquentiel de découverte. Actuellement, le système HNA est composé de 7 Ag assignés à 5 GP.

Acronyme	Système	Antigène	glycoprotéine	Fréquence antigénique
HNA 1	HNA 1a	NA1	RFcγIIIb	46%
	HNA 1b	NA2	RFcγIIIb (CD16)	88%
	HNA 1c	SH	RFcγIIIb	5%
HNA 2	HNA 2a	NB1	CD177	97%
HNA 3	HNA 3a	5b	70-95 Kda GP	97%
HNA 4	HNA 4a	mart ^a	Chaîne α _M intégrine α _M β ₂ (Mac-1, CR3) CD11b	99%
HNA 5	HNA 5a	ond ^a	Chaîne α _L intégrine α _L β ₂ (LFA-1) CD11a	99%

Seuls les Ag des systèmes HNA-1 et HNA-2 sont spécifiques des neutrophiles.

Polymorphisme des Ag granulocytaires spécifiques :

Systèmes	Antigènes	Polymorphisme nucléotidique	Localisation gène
HNA-1	HNA-1 a HNA-1 b	cinq substitutions nucléotidiques (nucléotides 141, 147, 227, 277 et 349) associée à des polymorphismes HNA-1a / b	bras long du chromosome 1.
	HNA-1 c	Son gène codant diffère de celui qui code HNA-1b par une mutation ponctuelle : 266 C → A	
HNA-2	HNA-2 a	Le phénotype nul HNA-2a a été trouvé être le résultat d'un épissage incorrect, menant à l'ARNm brins contenant des séquences introns des codons stop.	Chr 19q13
HNA-3	HNA-3a	la structure primaire de HNA-3 reste non élucidée	Chr4
HNA-4	HNA-4 a	variante polymorphe de αM (CR3; CD11b) sous-unité à la suite d'un changement de nucléotide unique G302A, conduisant à une arginine au lieu d'une histidine en position 61	-
HNA-5	HNA-5 a	due à une substitution G2466C dans la séquence codante prédire le changement d'acide aminé Arg776Thr	

b. Antigènes lymphocytaires spécifiques : « cluster de différenciation »

Ces CD sont utilisés comme des marqueurs :

Stade B I (pro B)	CD19, CD22, CD79b	Stade T I (pro T)	CD2
Stade B II (préB)	+ CD10	Stade T II (pré T)	CD2, CD5,
Stade B III (B immature)	+ Cμ intracytoplasmique	Stade T III (T cortical)	CD2, CD5, CD4/CD8
Stade B IV (B mature)	+ Ig M en surface	Stade T IV (T mur)	CD2, CD5, CD3, TCR α/β, CD4/CD8

2. Etude des Ac leucocytaires :

Ils sont produits habituellement après une grossesse et/ou transfusion chez les femmes multipares et les polytransfusés. Ce sont le plus souvent des IgG, plus rarement des IgM ou IgA, ou même un mélange de plusieurs classes.

V. COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE CMH :

Système de reconnaissance du soi, Présent sur toutes les cellules ; Fonction de présentation de l'Ag, Rôle majeur dans l'histocompatibilité.

1. Organisation génétique :

Le système est situé au niveau de la bande p 21.3 du chromosome 6, les gènes sont regroupés en régions identifiées selon la structure biochimique des protéines qu'elles codent.

• La région de classe I :

gènes HLA-A, B, C classiques qui codent des

MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP αβ	DQ αβ	DR αβ	C' proteins	TNF-α TNF-β	HLA-B	HLA-C	HLA-A

protéines ubiquitaires présentes à la surface de toutes les cellules nucléées ;

- **La région de classe II** : gènes codant les protéines HLA-DR, DQ, DP, exprimées à la surface de cellules jouant le rôle capital de CPA protéiques aux lymphocytes T ;

- **La région de classe III** : située chez l'homme entre les gènes de classes I et II, contient des gènes codant des protéines polymorphes du complément, et autres comme celui de TNF- α et β .

- Système polygénique composé de gène très polymorphiques ; -Les protéines HLA de classes I et II sont hautement polymorphes : chaque gène HLA-A, B, C, DR, DP, DQ a de nombreux allèles dans la population. Le polymorphisme est principalement localisé au niveau du site de liaison au peptide.

- Transmission « en bloc » (haplotype), -Expression codominante.

2. Structure :

Classe I :

- Dimères : une chaîne lourde glycosylée α (à 3 domaines) et une chaîne légère β (β_2 -microglobuline)

- Les domaines α_1 et α_2 forment le site de liaison du peptide antigénique.

Classe II :

- Dimères : une chaîne lourde glycosylée α et une chaîne légère β ;

- Les deux chaînes comprennent 3 domaines ;

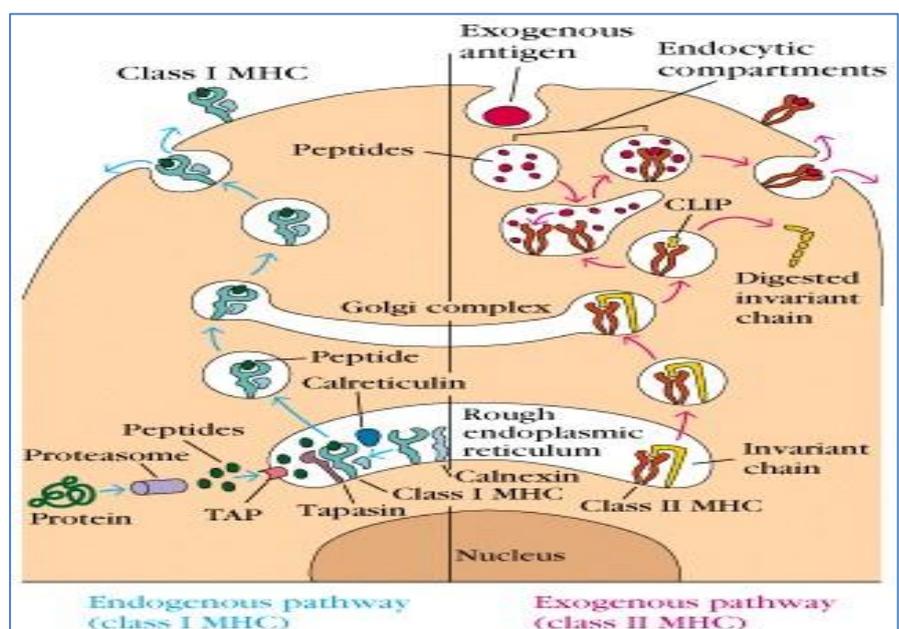
- Les domaines α_1 et β_1 forment le site de liaison du peptide antigénique.

3. Fonctions : Présentation des Ag aux cellules du système immunitaire sous forme d'un peptide.

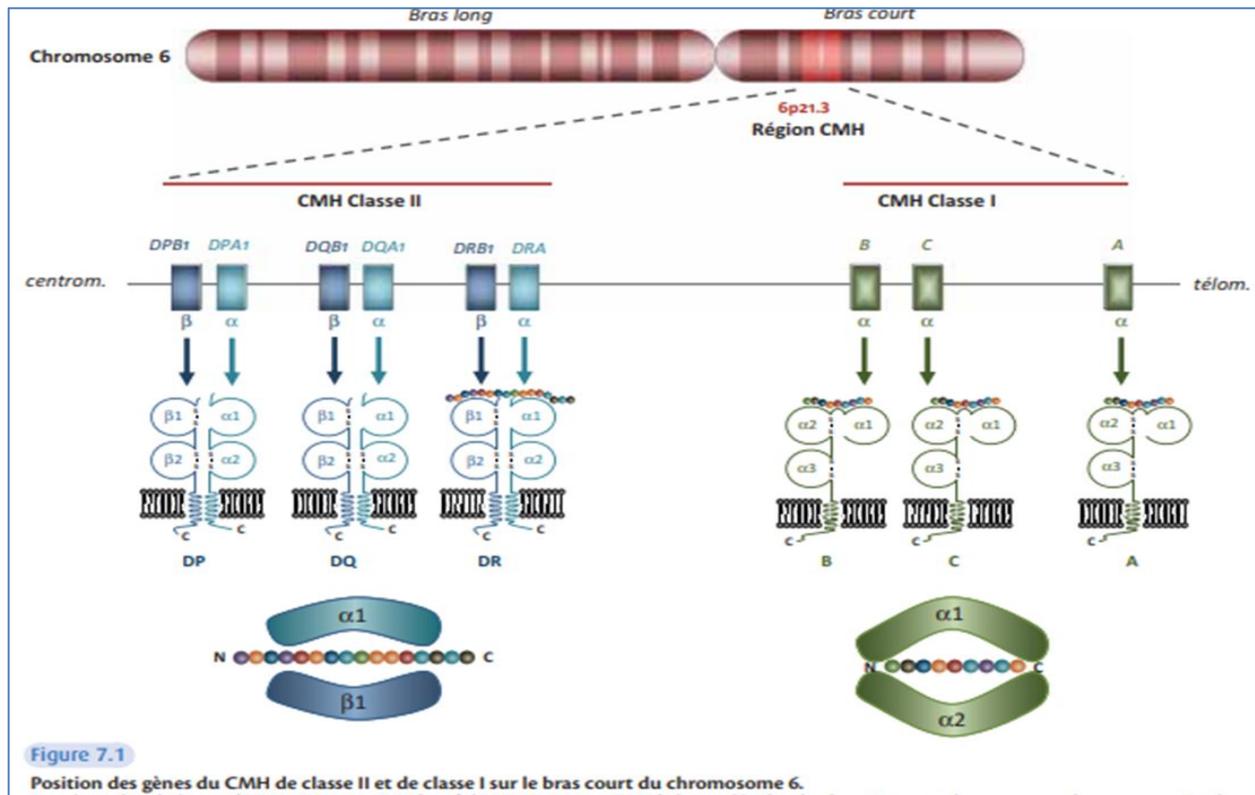
Le complexe CMH-Peptide sera reconnu par le TCR :

Les molécules HLA-I présentent des peptides issus de protéines endogènes d'origine cytoplasmique aux LT CD8+ ;

Les molécules HLA-II présentent des peptides



issus de protéines exogènes d'origine extracellulaire aux LT CD4+.



4. Ac anti-HLA : Ac immuns, anti-HLA I et/ou II (transfusion sanguine, grossesse, transplantation), Ac anti-HLA I (transfusion de plaquettes).

VI. IMPLICATIONS CLINIQUES :

Les implications cliniques de l'incompatibilité des systèmes leuco- plaquettaires sont dues au conflit Ag/Ac qui a lieu dans la circulation du sujet possédant l'Ac et qui reçoit l'Ag correspondant à cet Ac.

Auto-immunes : Purpura thrombopénique auto – immun idiopathique (PTI) ;

Neutropénie auto-immune.

Allo-immunes : Thrombopénies fœtales et néonatales allo-immunes ;

Purpura post transfusionnel ;

Etats réfractaires : rendement transfusionnel plaquettaire RTP <0.2

Neutropénie néonatale allo-immune ;

Réactions fébriles non hémolytiques ;

- Le TRALI (transfusion-related acute lung injury) : *Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu Post Transfusionnel.*

Rejet de greffe allogénique.