

IMMUNOLOGIE

Introduction:

L'homme vit constamment dans un environnement qui contient une multitude d'agents étrangers, notamment infectieux, capables d'envahir notre organisme et de menacer son intégrité. Ces agents constituent le non soi. Les constituants de l'organisme forment un tout compact et cohérent : le soi.

Généralement quand un élément étranger pénètre ou apparaît dans l'organisme, celui-ci répond par un ensemble de réactions appelées : réactions immunitaires qui lui permettent de neutraliser ou d'éliminer l'agent étranger et ainsi de maintenir son intégrité.

L'ensemble des cellules et tissus et des molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire.

- **Comment le système immunitaire arrive t-il à distinguer le soi du non soi ?**
- **Quels sont les éléments et les moyens qui permettent au système immunitaire de défendre le soi et d'éliminer le non soi ?**
- **Quels sont les constituants du système lymphatique ? et quelle est son importance dans les réponses immunitaires ?**
- **Quels sont les causes de dysfonctionnement du système immunitaire ?**
- **Quelles sont les méthodes et les techniques envisagées pour aider le système immunitaire ?**

Introduction:

La réponse immunitaire repose sur l'aptitude de l'organisme à reconnaître ses propres constituants (le soi) des éléments étrangers (le non soi) puis à éliminer sélectivement ces derniers.

- Comment l'organisme distingue-t-il un élément étranger de l'un de ses constituants propres ?
- Quelle est la nature moléculaire du soi et du non-soi ?

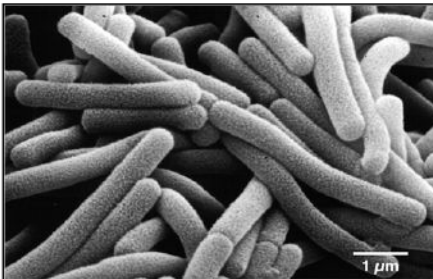
I – Les principaux constituants du non soi.

① Quelques exemples du non soi: (Voir document 1)

Document 1: Quelques exemples du non soi.

Le non soi, c'est ce qui est reconnu comme ne faisant pas partie du corps par le système immunitaire et devant être éliminé ou détruit.

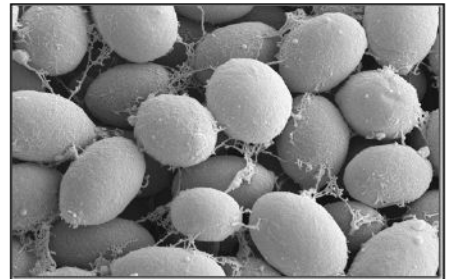
Les figures suivantes présentent quelques exemples d'éléments constituant le non soi :



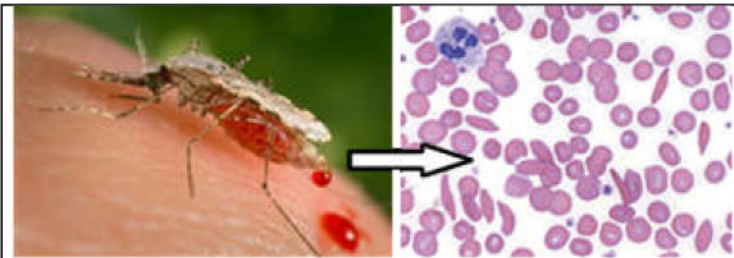
A : bacille de Koch
responsable de la tuberculose



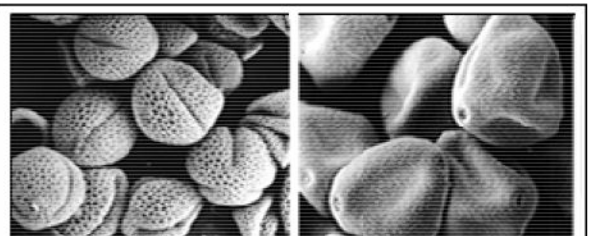
B : Virus de la poliomyélite



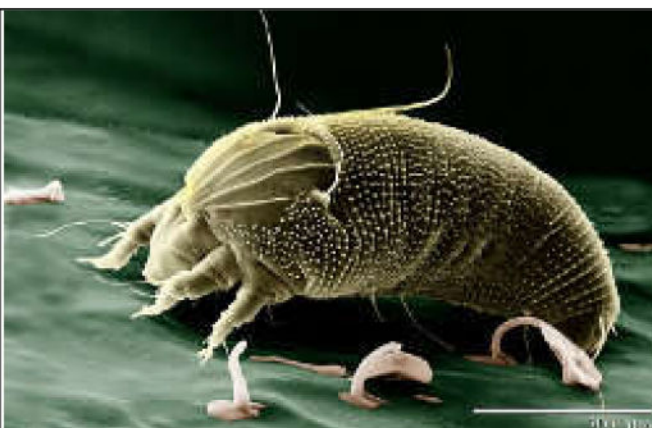
C : Candidas albicans
(champignon)



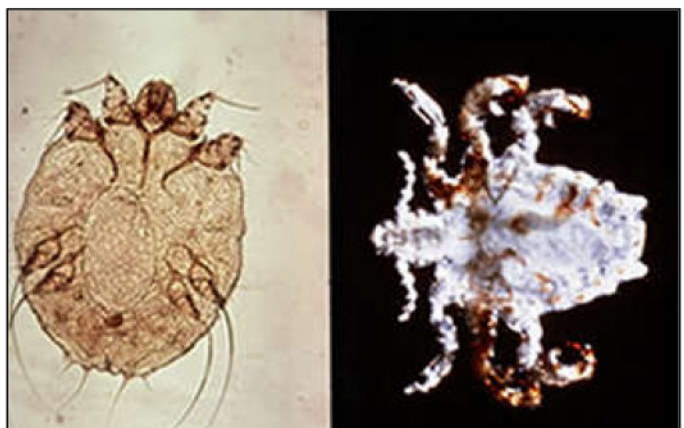
D: Anophèle vecteur du parasite du paludisme



E : Grains de pollen



F : acariens de la poussière de maison

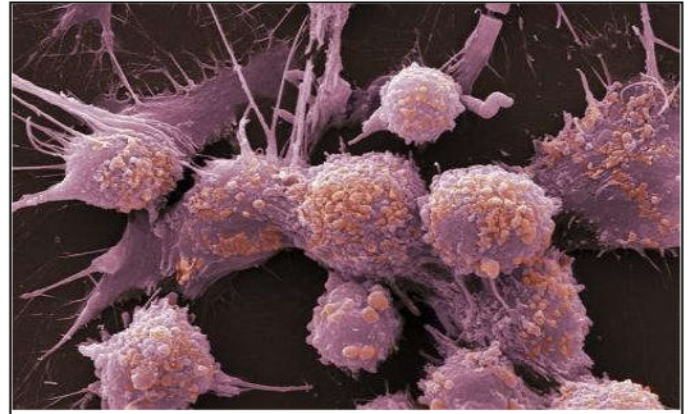


G : Sarcopites scabiei = La gale ou
Scabiose (Maladie de la peau)

Document 1(Suite):



H : Greffe d'organes



I : Cellules cancéreuses de prostate

En exploitant les données de ce document, définir le non soi.

Le non soi : c'est tout élément non reconnu comme faisant partie d'un organisme et qui de ce fait, devient la cible du système immunitaire de ce dernier.

⇒ Le non soi peut être externe pathogène:

- ✓ Des bactéries: Sont à l'origine de plusieurs maladies (La syphilis, la diphtérie, le tétanos...), du fait de leur grande vitesse de division et de multiplication ainsi que leur capacité à sécréter des toxines (substances toxiques).
- ✓ Les virus : Sont responsables de plusieurs maladies dangereuses tels que la rage, le SIDA, l'hépatite, la grippe.... Le danger des virus réside dans leur taille très réduite et leur nature comme parasites obligatoires.
- ✓ Les champignons microscopiques: ils peuvent toucher de nombreuses zones du corps, en particulier les voies digestives, génitales (les muqueuses), les ongles et plus généralement la peau, provoquant des mycoses.
- ✓ Les protozoaires : sont de petits organismes, approchant le qui vivent exclusivement dans l'eau ou dans les sols humides ou à l'intérieur d'un organisme. Ils sont connus pour être responsables de nombreuses maladies telles que le paludisme (la malaria), due à un protozoaire : le Plasmodium. Ce parasite se transmet d'une personne à l'autre par la piqûre de l'anophèle, vecteurs de la maladie.

⇒ Le non soi peut être externe non pathogène:

- ✓ Les grains de pollen.
- ✓ Les globules rouges et les greffons provenant des proches familiaux, surtout, les vrais jumeaux.

⇒ Le soi modifié est reconnu comme non soi:

- ✓ Les cellules cancéreuses (où l'expression du génome est fortement perturbée) ou bien les cellules subissant des mutations ou même les cellules mortes ou altérées ou encore les cellules infectées par un virus sont reconnus par le système immunitaire comme non soi.

② Définition du non soi:

Le non soi d'un individu est l'ensemble des molécules dont la synthèse ne résulte pas de l'information génétique propre à l'organisme et qui sont reconnues comme étrangères par le système immunitaire. Elles peuvent être issues du milieu extérieur (ex: vers, virus, bactéries, toxines...) ou être simplement des molécules du soi modifiées (ex: cancer).

II – Mise en évidence de la compatibilité tissulaire.

① Observations et données expérimentales:

a) Greffes de la peau chez l'Homme. (Voir document 2)

Document 2 : Observations cliniques chez l'Homme.

Une greffe est une intervention chirurgicale qui permet le transfert d'un tissu ou d'un organe (le greffon) d'un donneur vers un receveur.

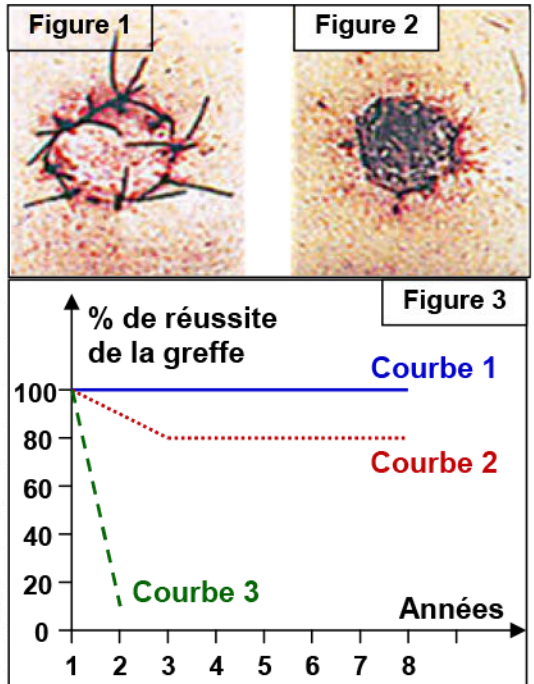
Les observations cliniques chez l'Homme, montrent que dans le cas d'une greffe de la peau entre un donneur A et un receveur B, le greffon évolue d'une façon normale: il est vascularisé à partir des tissus environnants et ses cellules se multiplient d'une façon normale (figure 1). Mais après 12 jours, le greffon est détruit et rejeté (figure 2).

- 1) Analysez ces résultats puis proposer une explication à la réaction du corps envers le greffon.

Lors d'un incident dans un restaurant scolaire, trois enfants ont été gravement brûlés. Afin de traiter ces blessures, les opérations suivantes ont été effectuées:

- ✓ Le premier enfant, il a été greffé avec la peau de son frère jumeau (Courbe 1).
- ✓ Le deuxième enfant, il a été greffé avec la peau de l'un de ses parents (Courbe 2).
- ✓ Le troisième enfant, il a été greffé avec la peau d'un donneur qui n'a pas de relation de consanguinité avec l'enfant (Courbe 3).

- 2) Quels sont les facteurs qui interviennent dans la réussite ou le rejet des greffes?
- 3) Que peut-on déduire de ces observations?



- 1) Pendant les premiers jours, la greffe est acceptée aisément, elle est vascularisée et se confond avec les tissus environnants. Mais après quelques jours, des points de nécrose apparaissent ainsi que des signes inflammatoires périphériques et vers le 12^{ème} jour, la nécrose du greffon aboutit au rejet de ce dernier.

Le rejet de greffe peut être expliqué par le fait que le corps humain reconnaisse les structures qui lui sont spécifiques et qui constituent le soi, et les distingue des structures qui ne lui appartiennent pas et qui constituent le non-soi.

- 2) Le pourcentage d'acceptation du greffon atteint 100% lorsqu'il existe une forte relation de consanguinité entre le donneur et le receveur (courbe 1), tandis que ce pourcentage diminue jusqu'à devenir nul, lorsqu'il n'y a aucune relation de consanguinité entre le donneur et le receveur (courbe 3).

Dans le premier cas, le receveur a reconnu et accepté les constituants cellulaires et moléculaires du greffon (des jumeaux ayant même identité biologique)

Donc la réussite ou le rejet des greffes dépendent de la compatibilité génétique, à l'échelle cellulaire et moléculaire, entre le donneur et le receveur.

- 3) On peut déduire de ces observations que chaque être humain se définit, biologiquement, par un groupe tissulaire qui lui est propre. Quand le donneur possède le même groupe tissulaire que le receveur ou un groupe très voisin, on dit qu'il y a compatibilité: le greffon est accepté, la greffe réussit. Dans le cas contraire, il y a rejet du greffon, donc échec de la greffe. Donc les constituants de soi possèdent des molécules marquant l'identité de chaque individu (Les marqueurs de soi).

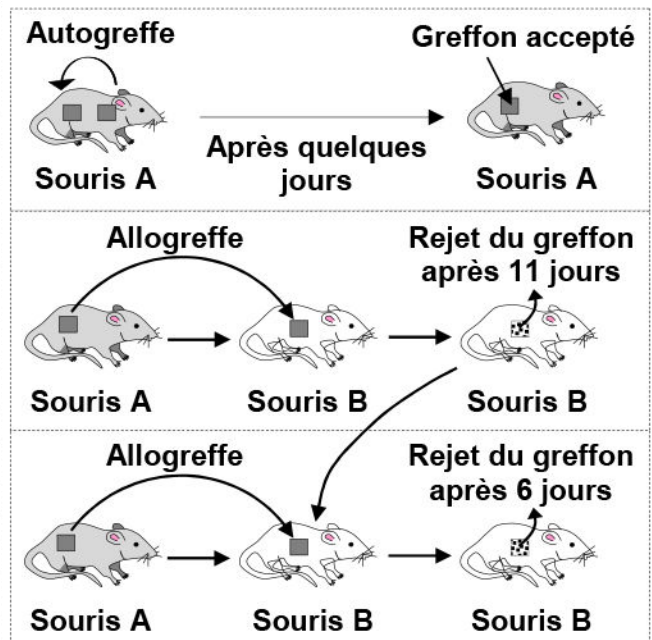
b) Expériences de greffes chez la souris. (Voir document 3)

Document 3 : Expériences de greffes chez la souris.

Des greffes de peau ont été réalisées chez deux lignées génétiquement différentes de souris: une lignée A et une lignée B. La figure ci-contre représente les résultats de ces expériences:

- ★ Un greffon de peau issu d'une souris de lignée A, implanté à cette souris de lignée A.
- ★ Un greffon de peau issu d'une souris de lignée A, implanté à une souris de lignée B.
- ★ Un greffon de peau issu d'une souris de lignée A, implanté à une souris de lignée B ayant précédemment rejeté un premier greffon issu d'une souris de lignée A.

Déduisez de l'analyse des données de ce document le rôle des facteurs héréditaires dans la réussite ou le rejet des greffes.



- ★ A partir de l'expérience 1, on voit que lors de la greffe de peau, si la souris donneuse est la même que la souris receveuse, il n'y a pas de rejet de greffe: les deux souris sont donc compatibles d'un point de vue immunitaire.
- ★ A partir de l'expérience 2, on voit que lors La greffe de peau d'une souris donneuse de la lignée A à une souris receveuse de la lignée B est fonctionnelle pendant quelques jours mais est totalement rejetée au bout de 11 jours. Le greffon est considéré dans ce cas comme étranger par le système immunitaire, donc il y'a rejet. Les souris de deux lignées différentes ne sont pas compatibles d'un point de vue immunitaire.
- ★ A partir de l'expérience 3, on voit que lors de la greffe d'un fragment de peau de la souris A, à une souris B ayant précédemment rejeté un premier greffon issu de A, le rejet de greffe se fait en moins de 6 jours, cela s'explique par La propriété de la

mémoire immunitaire : le système immunitaire garde en mémoire les éléments du non soi auxquels il a été confronté.

On déduit de cette analyse que l'organisme reconnaît les protéines du tissu reçu comme des molécules étrangères. Une réaction immunitaire se met donc en place et aboutit au rejet du greffon. Donc la réussite ou le rejet du greffon est lié à la nature du matériel héréditaire du donneur et du receveur.

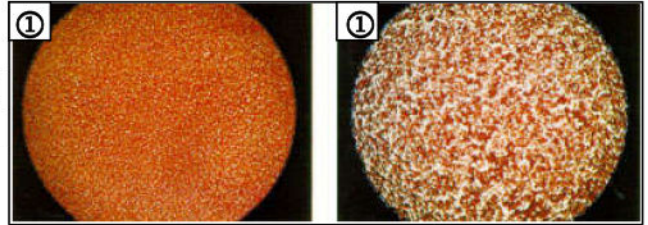
c) La détermination des groupes sanguins. (Voir document 4)

Document 4 : Détermination des groupes sanguins.

En 1873, les chercheurs, Landois et Muller ont montrés que du sang humain mélangé à du sang animal s'agglutine en amas visibles à l'œil nue, qui entraînent la mort du sujet transfusé:

Figure ①: Mélange de 2 sangs compatibles.

Figure ①: Mélange de 2 sangs non compatibles.



En 1900, Karl Landsteiner, médecin et biologiste autrichien, montre que le mélange de divers sangs humains peut aussi entraîner une agglutination.

En 1901, Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins A, B et O tandis que Alfred Von Decastello et Adriano Sturli découvrent le groupe.

En 1911 des lois régissant la transfusion sanguine ont été mises en place par l'américain Reuben Ottenberg.

En exploitant les données de ce document, déterminez les conditions nécessaires lors de transfusion sanguine, et les problèmes soulevés si ces conditions ne sont pas respectées.

Des réactions transfusionnelles hémolytiques graves surviennent lorsque du sang est transfusé à un sujet dont le groupe sanguin est incompatible, c'est-à-dire à un sujet qui possède les agglutinines anti-globules rouges du sang donné. Donc la transfusion sanguine nécessite une compatibilité entre le groupe du donneur et du receveur.

Les connaissances sur les groupes sanguins ont permis la réalisation, sans danger, de la transfusion sanguine en ajustant la compatibilité entre le donneur et le receveur.

② Conclusion:

La réussite d'une transplantation ou d'une transfusion sanguine, dépend du degré de consanguinité entre donneur et receveur, donc dépend du fond génétique de chaque individu.

Les interactions cellule-cellule dans la réponse immunitaire sont d'une importance capitale pour différencier le soi du non soi. Cette identification se fait à l'aide de molécules d'histocompatibilité, présentes à la surface de cellules chez tous les vertébrés. Ces molécules sont codées par une région du génome de l'individu, et sont nommées complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou bien Human Leukocyte Antigen (HLA).

III – Les marqueurs du soi.

Le soi d'un individu est l'ensemble des molécules propres à cet individu et résultant de l'expression de son génome.

Quels est la nature des déterminants moléculaires du soi?

① Les marqueurs des groupes sanguins:

a) **Observations et données expérimentales.** (Voir document 5)



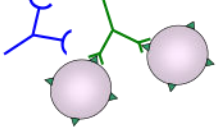
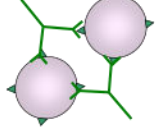
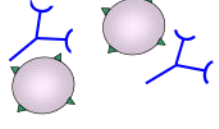

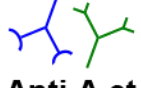
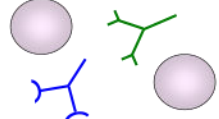
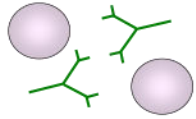
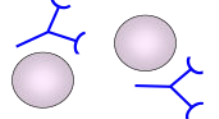


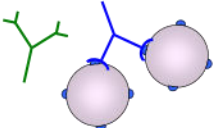
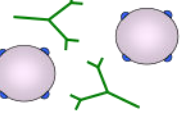
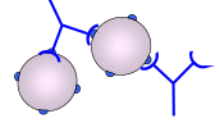

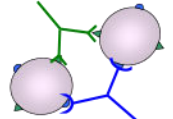
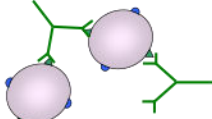
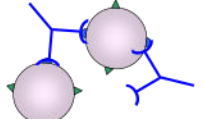
Document 5 : Les marqueurs des groupes sanguins.

Les groupes sanguins ont été découverts vers 1901 par Karl Landsteiner qui a pu ainsi expliquer les accidents qui résultaient de transfusions sanguines effectuées au hasard. Les globules rouges sont des cellules du sang, qui portent à leurs surfaces des glycoprotéines, qui sont des marqueurs d'identité appelées antigènes. Le groupe sanguin est l'un de ces antigènes, il en existe deux versions différentes, une que l'on appelle "A", et l'autre que l'on appelle "B".

Le plasma qui entoure les globules peut contenir deux types d'anticorps (Agglutinines): agglutinines-anti A et agglutinines-anti B.

Lorsqu'un anticorps (agglutinine) est placé dans un milieu contenant son antigène spécifique (agglutinogène), les deux finissent par s'associer entraînant une agglutination.

Les données du tableau ci-dessous permettent de déterminer les groupes sanguins ABO chez l'Homme en utilisant des sérums tests:

Groupe	Agglutinogène de l'hématie (Antigène)	Agglutinine plasmique (Anticorps)	Sérum test anti AB	Sérum test anti A	Sérum test anti B
A	 A	 Anti B			
O	 Pas d'antigène	 Anti A et Anti B			
B	 B	 Anti A			
AB	 A et B	Aucun			

En se basant sur les données de ce tableau, déterminez les caractéristiques des marqueurs des globules rouges et précisez pourquoi elles sont considérées, en tant que marqueurs du soi et comment elles contrôlent les transfusions du sang ?

b) Exploitation des données.

Les marqueurs des groupes sanguins du système ABO, sont des glycolipides présents sur la membrane des hématies. Ce sont des agglutinogènes (antigène), Il en existe

deux types de marqueurs (antigène): des marqueurs de type A et des marqueurs de type B.

- ✓ Pour le groupe A : l'individu présente sur ses globules rouges des antigènes A (ainsi que des anticorps anti-B dans son sérum).
- ✓ Pour le groupe B : l'individu présente sur ses globules rouges des antigènes B (ainsi que des anticorps anti-A dans son sérum).
- ✓ Pour le groupe AB : l'individu présente sur ses globules rouges à la fois des antigènes A et des antigènes B (mais pas d'anticorps dans son sérum).
- ✓ Pour le groupe O : l'individu ne présente aucun antigène (mais possède dans son sang des anticorps anti-A et anti-B dans son sérum).

Dans la majorité des cas, les receveurs sont transfusés avec les globules rouges d'un donneur du même groupe sanguin. En effet, la transfusion d'un sang de groupe différent peut avoir des conséquences sérieuses. Ceci est dû à la présence des anticorps qui vont s'attaquer aux antigènes qui ne sont pas présents dans le sang de l'individu.

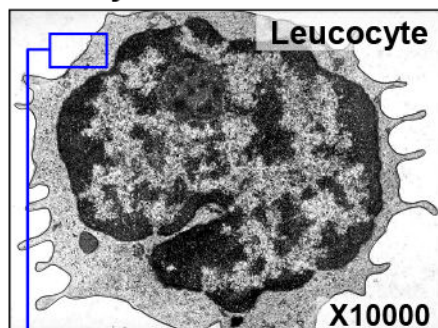
Les groupes sanguins sont déterminés génétiquement. Le gène impliqué dans la détermination des groupes sanguins est localisé sur le chromosome 9 et se présente sous 3 allèles: A, B sont codominants et l'allèle O récessif. Il existe alors six génotypes différents possibles : OO, OA, OB, AA, BB et AB, ce qui explique le nombre limité de groupes sanguins et qui peuvent être identiques chez plusieurs individus. On parle de complexes mineurs d'histocompatibilité.

② Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH):

a) Structure du complexe majeur d'histocompatibilité. (Voir document 6)

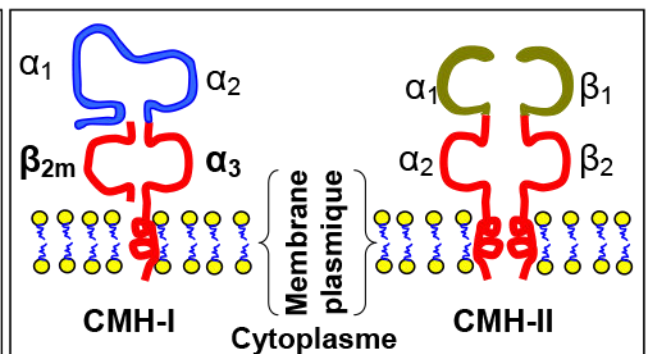
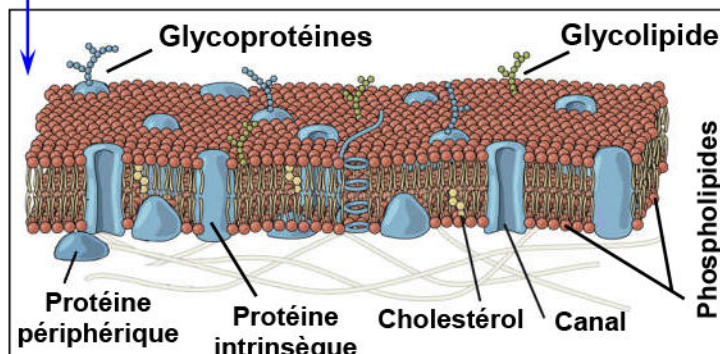
Document 6 : Structure du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), dénommé aussi HLA (Human Leukocyte Antigen) car la première molécule identifiée avait été repérée comme un antigène leucocytaire.



Les molécules du CMH existent accrochées aux membranes plasmiques de toutes nos cellules nucléées. Le rôle de ces molécules est d'aider le système immunitaire à différencier le soi du non soi, donc des marqueurs d'histocompatibilité. En exploitant les données présentées par les différentes figures de ce document:

Déterminez la nature chimique et la structure des molécules du CMH, et comparez la structure des deux types de CMH.



Les marqueurs du soi sont des glycoprotéines transmembranaires exprimées à la surface de presque toutes les cellules nucléées de l'organisme. On parle de Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

On distingue deux types de complexes majeurs d'histocompatibilité:

⇒ Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I):

Cette glycoprotéine existe sur toutes les cellules nucléées de l'organisme (pas au niveau des hématies, moins bien au niveau des cellules germinales, du cerveau, de la cornée). Cette molécule est composée d'une chaîne β (β_2 microglobuline) intracytoplasmique non ancrée dans la membrane, et une chaîne α organisée en 3 domaines (α_1 , α_2 et α_3): une partie intracytoplasmique et une partie transmembranaire.

Les domaines α_1 et α_2 forment une cavité de liaison où vient se loger le peptide antigénique. Le domaine α_3 se lie aux molécules CD_8 des Lymphocytes T.

⇒ Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II):

Cette glycoprotéine n'existe que sur quelques cellules du système immunitaire comme les CPA «Cellules Présentatrices de l'Antigène». Parmi elles: cellules dendritiques, Lymphocytes et les macrophages. Cette molécule est composée de deux chaînes polypeptidiques α avec deux domaines α_1 et α_2 , et deux chaînes β avec deux domaines: β_1 et β_2 . Chaque chaîne est composée d'un segment transmembranaire hydrophobe et une partie hydrophile cytoplasmique.

Les domaines α_1 et β_1 forment une cavité de liaison d'où vient se loger les peptides apprêtés par la CPA.

Le domaine β_2 peut se lier à la molécule CD_4 des Lymphocytes T helper.

b) Caractéristiques génétiques du CMH : (Voir document 7)

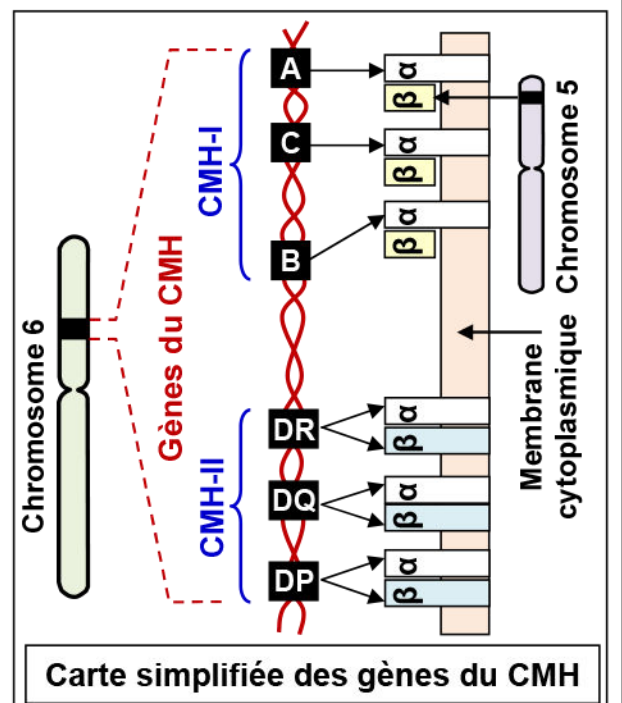
Document 7 : Caractéristiques génétiques du CMH.

Les gènes qui codent pour les molécules CMH sont caractérisés par leur polymorphisme extrême, leur expression codominante et leur liaison étroite. Ils sont situés sur le bras court du chromosome N°6, et sont regroupés en 2 régions principales:

★ **La région CMH de classe I:** Elle comprend plus de 20 gènes dont les principaux sont les gènes A, B et C qui codent pour la chaîne α des molécules CMH-I. (La chaîne invariante (β_2 -globuline) est codée par le chromosome 5).

★ **La région CMH de classe II:** Elle comprend environ 32 gènes dont les principaux sont les gènes DR, DQ et DP qui codent pour les chaînes α (gènes A) et β (gènes B) des molécules CMH-II.

En exploitant les données de ce document, expliquez l'origine de la diversité des molécules du CMH.



Le chromosome 6 chez l'Homme renferme les gènes responsables de la synthèse des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité.

Chaque individu se caractérise par deux groupes d'allèles CMH (deux haplotypes), l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle. La somme des deux haplotypes définit le génotype de cet individu (Exemple : $A_1 B_7 C_1 D_3 // A_{23} B_{44} C_6 D_7$).

La transmission des gènes se fait donc en bloc des parents aux enfants, entraînant l'apparition d'un nouvel haplotype dit recombinant.

Comme les empreintes digitales, les marqueurs du CMH ont une très grande variabilité. Personne n'a les mêmes marqueurs, sauf les vrais jumeaux. En effet, vu la multitude des allèles de chaque gène, il existe des milliards de combinaisons possibles, ce qui explique l'immense diversification de ces marqueurs et leur variation d'une personne à l'autre. Chaque individu a une combinaison unique.

Dès le stade fœtal, les gènes du CMH sont transcrits et traduits en marqueurs qui viennent se fixer dans la membrane plasmique des cellules.

La combinaison des protéines codées par les gènes du CMH est caractéristique de chaque individu: elle constitue une sorte de « carte d'identité cellulaire ».

c) Rôles du CMH dans la détermination du soi : (Voir document 8)

Document 8 : Rôles du CMH dans la détermination du soi.

L'antigène est une substance naturelle ou synthétique qui, reconnue par le système immunitaire d'un organisme, est capable de déclencher chez celui-ci une réponse immunitaire.

- ⇒ Pour induire une réponse immunitaire les Antigènes doivent être reconnus par les cellules effectrices du système immunitaire: les Lymphocytes.
- ⇒ Pour être reconnus par les lymphocytes, les antigènes doivent être pris en charge et présentés par des molécules membranaires spécialisées.

Les figures de ce document représentent des schémas explicatifs illustrant le rôle des molécules du CMH dans la présentation des peptides du soi et du non soi.

Commentez ces données en précisant le rôle des molécules du CMH dans chaque cas.

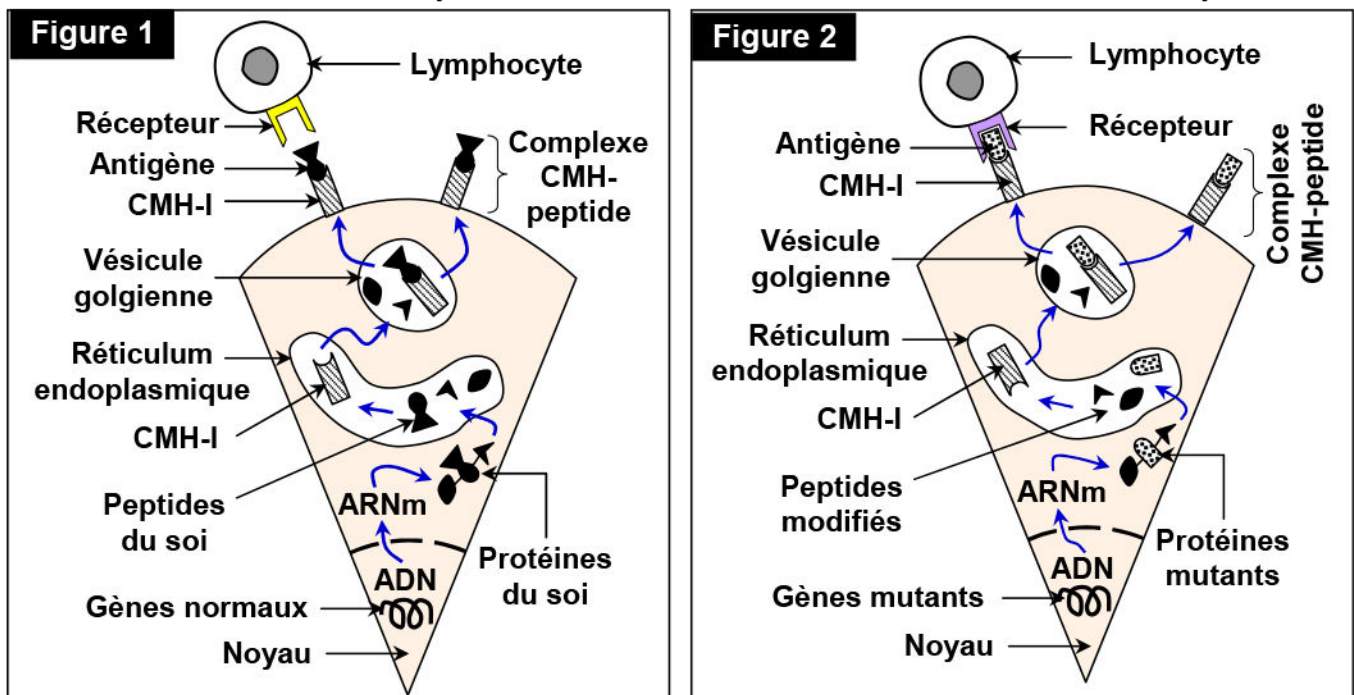
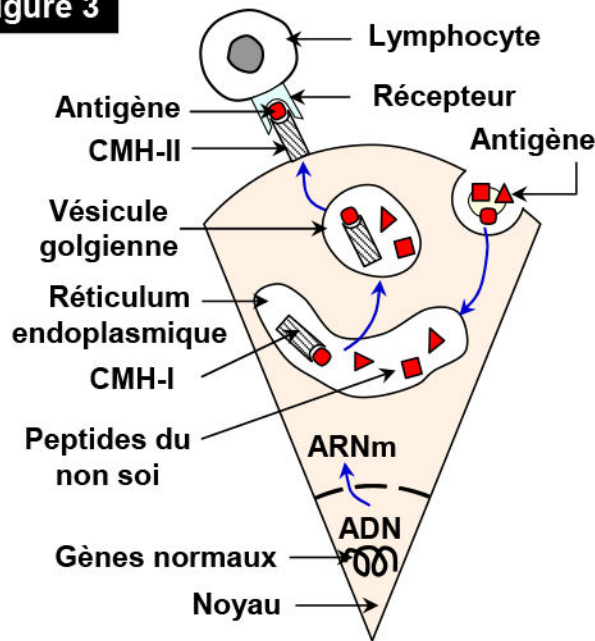


Figure 3



Les protéines d'une cellule (du soi ou du non soi) subissent une fragmentation dans le cytoplasme. Les fragments obtenus (peptides) sont ensuite transportés vers la lumière du réticulum endoplasmique où les molécules du CMH vont pouvoir finir leur synthèse. On obtiendra au final une molécule du CMH associée à un peptide (Complexe CMH-peptide).

Une vésicule va se former et transporter le complexe CMH-peptide, elle va se diriger vers la membrane plasmique, avec laquelle elle va fusionner, ce qui permettra à terme de retrouver le complexe CMH-peptide exposé à la surface de la cellule.

- ✓ Une cellule saine n'exprime à sa surface que des protéines du soi.
- ✓ Une cellule infectée ou génétiquement modifiée exprimera des protéines du soi et des protéines du non soi.

Par rapport à ce qui apparaît à la membrane cytoplasmique, il y aura réaction ou non de la cellule par les lymphocytes (des leucocytes qui ont un rôle majeur dans le système immunitaire).

Les lymphocytes (des leucocytes qui ont un rôle majeur dans le système immunitaire) vont être à la recherche d'antigènes spécifiques à leurs récepteurs.

- ✓ Si le récepteur est spécifique, il y aura reconnaissance Antigène-Récepteur puis activation.
- ✓ S'il n'est pas spécifique, la reconnaissance Antigène-Récepteur ne se fait pas.

Suivant le type de molécules de CMH nous allons avoir différentes activations :

La figure 1: les peptides qui entrent dans la constitution de tous les composants de l'organisme seront présentés par les molécules du CMH-I, aux cellules du système immunitaire, pour les reconnaître comme constituants de soi.

Le domaine variable du récepteur spécifique du lymphocyte va reconnaître et se lier au complexe CMH-I-peptide. Cette reconnaissance va induire l'activation du lymphocyte ce qui déclenche une réponse immunitaire.

La figure 2: Lors d'une modification des structures moléculaires du soi = soi modifié (ex: cellules cancéreuses), ces cellules expriment des peptides modifiés qui seront présentés par les molécules du CMH-I, aux cellules du système immunitaire. Le domaine variable du récepteur spécifique du lymphocyte va reconnaître et se lier au complexe CMH-I-peptide modifié. Cette reconnaissance va induire l'activation du lymphocyte ce qui déclenche une réponse immunitaire spécifique.

La figure 3: Lors de l'infection d'une cellule de l'organisme par un virus, ce dernier détourne les mécanismes de la cellule à son profit et synthétise les diverses protéines virales. Le CMH-I s'associe aux peptides viraux et les présente à la surface de la cellule infectée pour qu'ils soient reconnus par les constituants du système immunitaire comme éléments étrangers «non soi».

Remarque:

Les molécules du CMH-II à l'inverse des molécules du CMH-I ne seront synthétisées et exposées que par certaines cellules du système immunitaires nommées cellules présentatrices de l'antigène (CPA), comme les monocytes, les phagocytes, les lymphocytes, les cellules de langerhans.

Les protéines exogènes, qui sont phagocytées par les CPA, sont également dégradées en peptides. Ces peptides s'associent aux molécules du CMH-II, et les complexes ainsi formés vont se fixer au niveau de la membrane cellulaire. L'ensemble est reconnu par les lymphocytes comme faisant partie du "non-soi" ce qui entraîne l'activation et le début de la réaction immunitaire.