

DISCIPLINE : SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE

NIVEAU : Terminales D

MODULE : BIOLOGIE

SOUS MODULE : IMMUNOLOGIE

SUPPORT PÉDAGOGIQUE N°5

OG 10 : COMPRENDRE LE PRINCIPE DE DÉFENSE DE L'ORGANISME

OS10-4: Identifier les problèmes actuels de l'immunologie :

I- Les transfusions sanguines :

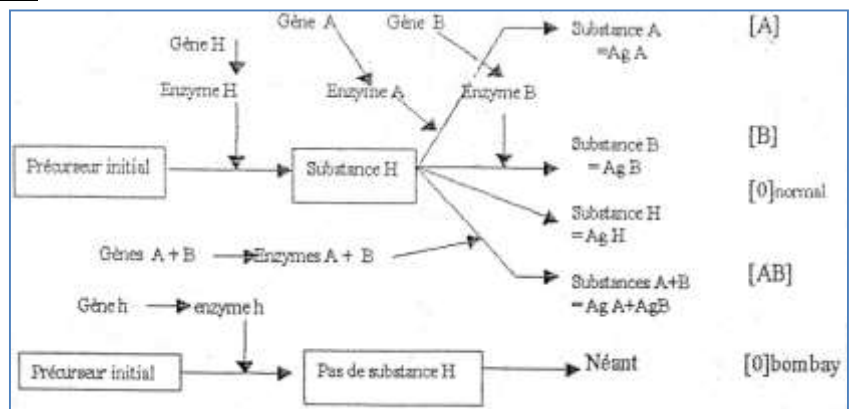
Les groupes sanguins :

Identifiés au XX^e siècle par le médecin américain d'origine autrichienne Karl Landsteiner (1868 – 1943), les quatre groupes sanguins sont déterminés par la présence ou non à la surface de la membrane plasmique des hématies, des antigènes appelés agglutinogènes qui sont des marqueurs de surface (polysaccharides) différents d'un individu à l'autre (sans parenté génétique). Les plus connus sont : le Système ABO et le Système rhésus.

A- Le Système ABO :

1- Les antigènes H, A, B et O Bombay :

L'antigène H est présent dans la presque totalité de la population contrairement aux antigènes A et B. Les AgA et AgB sont issus de la modification de l'AgH. La synthèse de ces trois antigènes est régie par deux gènes non alléliques (indépendants).



- Le 1^{er} gène composé de deux allèles H et h (H dominant ; h récessif) ;
- Le 2^e gène quant à lui a trois allèles : A, B et O.

L'absence de l'AgH empêche la manifestation des AgA et AgB, c'est-à-dire la manifestation de phénotype [h] masque l'expression de l'allèle A ou B. Il s'agit d'un cas d'épistasie récessive.

L'individu du phénotype [h] est du groupe O Bombay.

Quelques exemples de phénotypes et génotypes :

- Groupe A . Phénotype [HA] : génotypes possibles $\begin{pmatrix} A & H \\ A & H \end{pmatrix}$ $\begin{pmatrix} A & H \\ A & h \end{pmatrix}$ $\begin{pmatrix} A & H \\ o & h \end{pmatrix}$ $\begin{pmatrix} A & H \\ o & H \end{pmatrix}$

- Groupe O bombey. Phénotype : [Ah] , [Bh] , [Oh] , [ABh]

Quelques génotypes possibles : $\begin{pmatrix} A & h \\ A & h \end{pmatrix}$ $\begin{pmatrix} B & h \\ B & h \end{pmatrix}$ $\begin{pmatrix} A & h \\ o & h \end{pmatrix}$ $\begin{pmatrix} o & h \\ o & h \end{pmatrix}$ $\begin{pmatrix} A & h \\ B & h \end{pmatrix}$ $\begin{pmatrix} B & h \\ o & h \end{pmatrix}$

2- Universalité des antigènes du Système ABO et anticorps naturels :

Dans l'espèce humaine, tous les individus sont soit [A], soit [B], soit [AB], soit [O] : le système ABO est universel. Cependant le phénotype Bombay est rare.

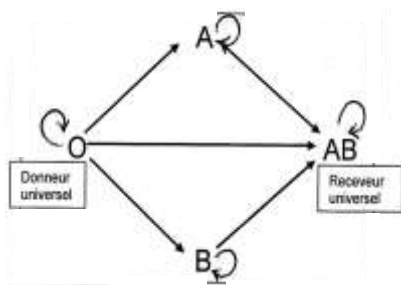
L'analyse du sang permet de mettre en évidence la présence ou non dans le plasma des anticorps anti-A, anti-B et anti-H. Ces anticorps sont des agglutinines : ce sont des anticorps dits naturels.

En effet, le début de vie foetale (jusqu'à 5 mois chez l'Homme) est une période pendant laquelle le contact avec un antigène induit un état de tolérance immunologique (le sujet est dit réfractaire) qui persiste indéfiniment. Le sujet acquiert une tolérance à l'égard de son groupe sanguin.

Groupes sanguins	Agglutinogènes présents sur les hématies (Ag)	Agglutinines (ou anticorps naturels) présents dans le plasma
[A]	A	Anti-B
[B]	B	Anti-A
[AB]	A et B	Néant
[O]	Néant	Anti-A et Anti-B

Les groupes sanguins du système ABO ont une origine héréditaire. Leur transmission dépend de trois allèles différents A, B et O d'un même gène situé sur un locus du chromosome n°9.

Règle de transfusion sanguine classique



Longtemps utilisée, cette règle est aujourd'hui caduque (périmée).

Actuellement, seules les transfusions sanguines **iso groupes** (entre les individus du même groupe) sont autorisées, car on sait par exemple que chez le donneur universel du groupe O, il existe dans son sang des agglutinines (anti-A et anti-B) pouvant provoquer une agglutination des hématies du receveur du groupe A ou B.

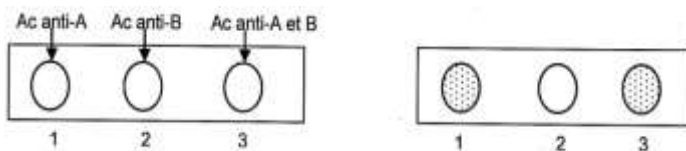


Transfusion iso groupe

3- Groupage ABO :

Pour déterminer le groupe sanguin d'un individu au laboratoire, on utilise les sérums-tests. Il s'agit du sérum contenant des anticorps anti-A ou anti-B.

On mélange une goutte de sérum-test connu à une goutte du sang à analyser.



Si l'on observe une agglutination des hématies, on démontre la présence de l'antigène correspondant à l'anticorps de sérum-test.

Résultat :

- Il y a agglutination en 1 et 3 : présence de l'antigène A
- Pas d'agglutination en 2 : absence de l'antigène B.

Conclusion : Le sujet est du groupe A.

Tableau général :

Résultat du Sérum-test			Conclusion
●	○	●	Groupe A
○	●	●	Groupe B
●	●	●	Groupe AB
○	○	○	Groupe O
○ : Pas d'agglutination			● : Agglutination

B- Le facteur rhésus :

C'est un agglutinogène commun à l'Homme et au singe du genre *Macacus rhesus*. Il est présent sur les hématies à côté des groupes sanguins.

Ce facteur est une protéine membranaire antigénique appelée substance D. L'allèle D dominant, code la protéine rhésus ou substance D, de phénotype [Rh⁺] ou [+].

L'allèle d, récessif, inactif ne permet pas la synthèse du facteur rhésus, d'où le phénotype [Rh⁻] ou [-].

N.B : Le gène D, situé sur le chromosome n°1, est autosomal et indépendant des gènes ABO.

Exemple : Un individu groupe A+ signifie qu'il est du groupe sanguin A rhésus positif.

Remarque : L'anticorps anti-rhésus n'est pas naturel, mais il apparaît chez le sujet [Rh⁻] ayant reçu le sang d'un sujet [Rh⁺].

1- Maladie hémolytique du nouveau-né :

Dans le cas d'un mariage entre un homme [Rh⁺] et une femme [Rh⁻], lors de la 1^{ère} gestation, les hématies Rh⁺ du fœtus passent dans la circulation sanguine maternelle lors de l'accouchement puis déclenchent la synthèse des anticorps anti-Rh⁺ (détectables après la naissance).

La quantité d'anticorps anti-Rh⁺ dans le sang maternel est faible : la mère a seulement développé une **réponse primaire**.

Une 2^e grossesse d'un fœtus Rh⁺ aboutit le plus souvent à un prématuré viable, souffrant de la maladie hémolytique. En effet, les anticorps anti-Rh⁺ fabriqués par la mère à la suite de la 1^{ère} grossesse peuvent traverser le placenta et entraîner une destruction des hématies du fœtus. Il en découle l'anémie hémolytique (jaunisse due à une hémolyse massive).

À la naissance du 2^e enfant [Rh⁺], un nouveau contact avec les hématies [+], provoque chez la femme une **réponse secondaire** avec une forte production d'anticorps anti-Rh⁺.

Toute nouvelle grossesse [Rh⁺] aboutit soit à un avortement, soit à la mort in-utéro du fœtus soit la mort du bébé à la naissance. Il n'y a plus que les grossesses [Rh⁻], qui restent viables pour cette femme.

2- Prévention immunologique :

- Réaliser une exsanguino-transfusion qui consiste à remplacer totalement le sang du fœtus ou du nouveau-né ;
- L'injection d'une quantité massive d'anticorps anti-rhésus⁺, dans les 72 heures, dans le sang maternel après chaque accouchement. Ces anticorps vont provoquer immédiatement la destruction de quelques hématies Rh⁺ d'origine fœtale avant que l'organisme maternel ait eu le temps de développer une réaction immunitaire.

II- Le VIH/SIDA :

Le SIDA est le Syndrome de l'Immuno-Déficiences Acquis.

Une maladie est dite :

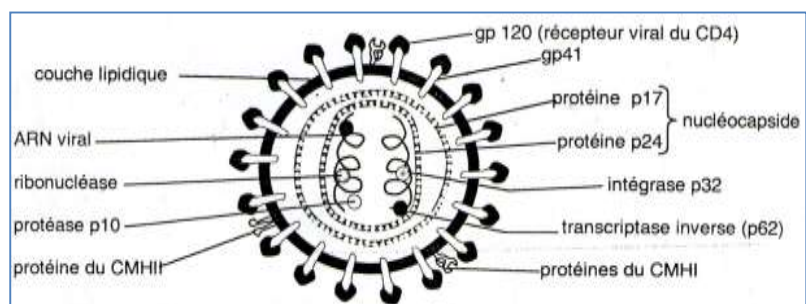
- Syndrome quand elle se manifeste par plusieurs signes ;
- Immunodéficiente lorsque le système immunitaire est affaibli, l'organisme devient incapable de lutter contre les attaques des autres agents pathogènes ;
- Acquis quand elle n'est pas héréditaire.

A- Etiologie :

Le virus qui est à l'origine du SIDA est le VIH (Virus de l'Immuno-déficiences Humaine).

Ce virus de petite taille (à 100 nm) est très fragile, ne résiste pas à la chaleur à l'air libre et aux antiseptiques courants.

B- Structure du VIH :

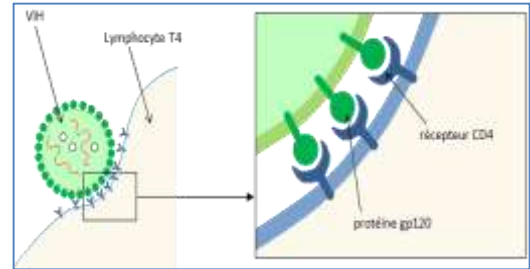


Structure du VIH :

C- Immunité du SIDA :

1- Les cellules cibles :

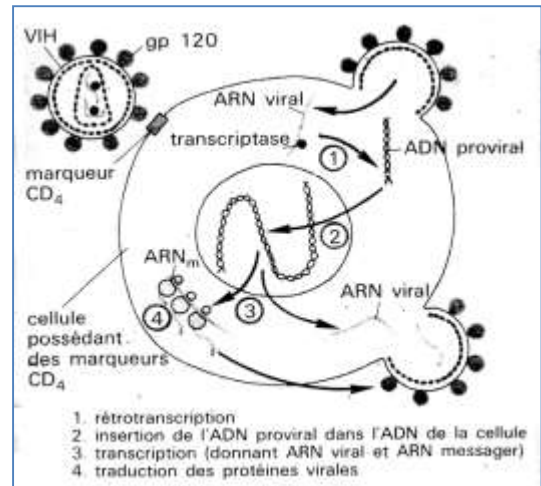
Le VIH dont l'enveloppe présente une protéine appelée GP120, ayant des affinités avec les récepteurs CD₄ (Cluster Designation), ne pénètre que dans les cellules possédant sur leurs membranes ces récepteurs (ou marqueurs membranaires CD₄), c'est-à-dire essentiellement les macrophages et surtout les LT₄ dont le rôle est primordial dans la réponse immunitaire. Par conséquent la production d'anticorps est diminuée, de même que la production des LTc. Les infections opportunistes s'installent.



2- Le mode d'action du virus (Physiopathologie) :

Le VIH est un rétrovirus (l'information génétique est inscrite sur l'ARN au lieu de l'ADN). Dans la cellule infectée, le virus injecte son matériel génétique et des enzymes dont (la transcriptase inverse ou rétro-transcriptase) qui oblige la cellule hôte à transformer la molécule d'ARN viral en molécule d'ADN viral qui s'intègre dans le génome de la cellule hôte.

La cellule infectée, par les mécanismes de la synthèse des protéines, élabore les protéines virales, les rassemble et fabrique un grand nombre de virus qui, à la lyse de la cellule hôte vont infecter d'autres LT₄ : c'est la dissémination.



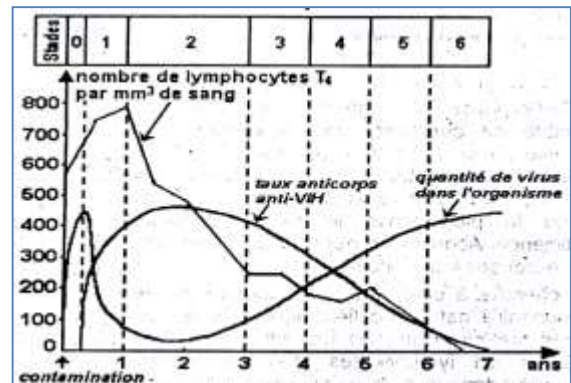
3- Réponses immunitaires au VIH et évolution de l'infection :

Interprétation du graphe :

- **Stade 0 :** Augmentation des virus et des LT₄ (RIMC), absence d'anticorps anti-VIH (RIMH) : c'est la primo-infection.
- **Stade 1 :** Le taux de LT₄ augmente jusqu'au 12^e mois (1an). Le taux d'anticorps anti-VIH s'élève à partir du 4^e mois de la contamination. La quantité de VIH diminue : neutralisation du VIH par les anticorps anti-VIH.

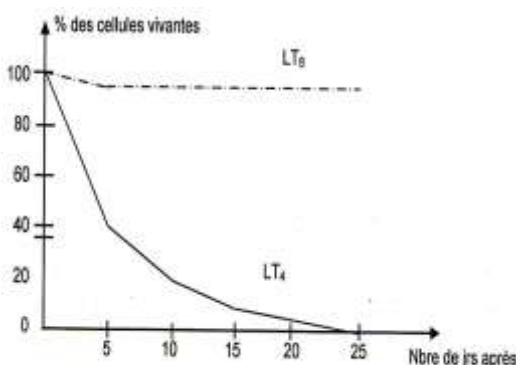
N.B : D'autres VIH présents dans les LT₄ ne peuvent pas être neutralisés par les anticorps.

- **Stade 2 :** Le taux de LT₄ et celui d'anticorps anti-VIH diminuent. Les virus se multiplient dans les LT₄ et les détruisent. Les LT₄ ne peuvent plus activer la multiplication des LB et LT₈ spécifiques : donc il ya affaiblissement du Système Immunitaire, d'où plus de réponse immunitaire.
- **Stades 3 et 4 :** Le taux de LT₄ devient faible alors que celui des virus augmente : le Système Immunitaire ne fonctionne plus normalement (affaiblissement du Système Immunitaire).
- **Stades 5 et 6 :** Le taux de LT₄ et d'anticorps anti-VIH s'annulent. Le Système Immunitaire devient déficient, donc incapable de neutraliser les microbes pathogènes, ce qui provoque l'apparition des maladies opportunistes conduisant ainsi à la mort.



Expérience :

Des lymphocytes T en culture sont exposés au virus du SIDA, puis la survie de ces cellules est mesurée au fil des jours suivant l'exposition. Les résultats sont indiqués sur le graphe ci-dessous :



L'exploitation de ce graphe nous permet de conclure que les LT₄ sont les cellules cibles du VIH.

D- Méthode du diagnostic :

L'examen du SIDA se fait à partir du sérum du patient. La présence d'anticorps anti-VIH prouve que le sujet a été contaminé :

- un sujet est séronégatif lorsque son examen sérologique ne révèle pas la présence des anticorps anti-VIH ;
- le sujet est séropositif lorsque son examen sérologique révèle la présence des anticorps anti- VIH ;
- la séroprévalence est le taux ou pourcentage d'individus séropositifs dans une région, ville ou village ;
- la séroconversion est le passage de l'état de séronégatif à l'état de séropositif (ou passage de l'état de séropositif à l'état de séronégatif, exclusivement chez le nouveau-né) ;
- la primo-infection est la période où le sujet est au contact avec le VIH pour la première fois.

E- Transmission du SIDA :

Il existe trois modes possibles de transmission :

1- Les rapports sexuels :

Le VIH se transmet lors des rapports sexuels non protégés avec un partenaire infecté. C'est la voie la plus fréquente.

La transmission a lieu suite au contact du sperme ou des sécrétions vaginales avec une partie lésée.

Toute pénétration sexuelle : vaginale, rectale ou orale peut être contaminant.

2- La voie sanguine :

Par la transfusion sanguine, les seringues, les aiguilles ou matériel mal stérilisé, les scarifications, la transmission est possible.

3- La transmission foeto-maternelle :

La mère séropositive peut transmettre le virus à son fœtus par voie placentaire ou à la naissance. Le risque est de 50 à 60%.

Remarque : A la naissance, un enfant d'une mère séropositive est obligatoirement séropositif car il a reçu les anticorps anti-VIH de la mère à travers le placenta.

La présence du VIH est confirmée si la séropositivité persiste après six mois.

F- Moyens de lutte préventive :

Faute de moyens curatifs, la meilleure protection est la prévention. Il faut :

- porter systématiquement un préservatif au cours des rapports sexuels ;
- utiliser des seringues et lames rasoirs à usage unique;
- utiliser les instruments chirurgicaux parfaitement stérilisés ;
- utiliser des transfusions sanguines sûres (test de dépistage préalable) ;
- conseiller aux personnes séropositives de ne pas procréer sans avis médical.

Conclusion : Le SIDA est une maladie multi systémique pouvant atteindre tous les organes. Cette maladie fait parler d'elle parce qu'on ne dispose d'aucun traitement et surtout parce qu'elle fait intervenir le sexe.

III- Auto-immunité :

1- Maladies dues à des auto anticorps :

- Cas de la polyarthrite rhumatoïde : Les anticorps induits par les antigènes attaquent la membrane synoviale, ce qui entraîne la douleur des articulations.
- Cas de l'anémie hémolytique : C'est une maladie auto-immune des enfants nés d'un mariage entre un homme [Rh⁺] et une femme [Rh⁻].
- Cas du diabète insulino-dépendant : Les LT de l'organisme s'en prennent aux cellules des îlots de Langerhans sécrétrices d'insuline, et l'organisme ne peut produire cette hormone. Son absence élève la glycémie et entraîne le diabète.

2- Maladies dues à une infection :

Cas des allergies : Au contact de l'antigène (allergènes), l'organisme produit des anticorps, notamment des IgE qui se fixent sur les mastocytes qui libèrent une substance appelée histamine : c'est l'origine de l'allergie.

IV- Les cancers :

Ce terme désigne toute série de maladies qui touchent les organes variés. Les cancers se caractérisent par des proliférations anarchiques, formant des tumeurs. Ils sont dus à la transformation des cellules de l'organisme par diverses causes (radiations, substances chimiques, virus...). Ces cellules transformées deviennent des métastases (cellules en colonie) et forment des tumeurs.

A- Les types de tumeurs :

1- Les tumeurs bénignes :

Ce sont des tumeurs sans conséquences graves, les cellules cancéreuses restent localisées. L'ablation de cette tumeur est suivie de guérison.

2- Les tumeurs malignes :

Les cellules cancéreuses vont se disperser dans l'organisme et développer en des points très variés, de métastases. L'ablation d'une tumeur est suivie de récurrences, car il y restera toujours des cellules capables de former de nouvelles colonies.

Les cancers les plus fréquents sont : cancers de la peau (Sarcome de Kaposi), de l'utérus, du sein, des poumons, du sang (leucémie)...

B- Dépistage :

Il existe plusieurs méthodes de dépistage des cancers :

- L'examen du frottis sanguin ;
- Les examens endoscopiques (techniques d'exploration des cavités de l'organisme). Exemple, l'exploration du larynx et de l'œsophage ;
- L'échographie ;
- Le scanner ;
- La radiologie : observation des organes par les rayons X ;
- La scintigraphie : fixation de la radioactivité par les tissus de l'organisme infecté.

L'évolution d'un cancer s'effectue généralement chez les personnes ayant un déficit immunitaire.

V- Transplantation et rejet des greffes :

La greffe est le transfert d'un tissu ou d'un organe d'un donneur à un receveur.

Le terme « *transplantation* » désigne le transfert d'un organe entier (le cœur par exemple).

Dans les deux cas, les problèmes immunologiques sont les mêmes : l'acceptation ou le rejet dépend des relations immunologiques existant entre le donneur et le receveur.

N.B : Le tissu ou l'organe greffé est appelé greffon alors que l'organisme receveur se nomme porte-greffe.

A- Types de greffes :

On distingue :

- l'autogreffe : donneur et receveur sont le même individu : il ya succès ;
- l'isogreffe : donneur et receveur sont deux sujets génétiquement identiques (cas des vrais jumeaux) : il ya succès ;
- l'homogreffe ou l'allogreffe : donneur et receveur appartiennent à la même espèce mais sont génétiquement différents : il ya rejet lent ;

Remarque: si l'on renouvelle la greffe (la même), le rejet devient plus rapide : c'est la preuve d'une mémorisation de la réponse immunitaire.

- l'hétérogreffe ou xéno greffe : donneur et receveur appartiennent à des espèces différentes : il ya rejet.

B- Evolution d'une greffe :

Elle engendre deux moments :

1^{er} moment : On observe une vasodilatation du greffon (circulation sanguine effective) : 3 à 4 jours ;

2^e moment : Mise en place des mécanismes de rejet :

- à partir du 4^e jour : hypertrophie des ganglions lymphatiques régionaux ;
- au 8^e jour : arrêt progressif de la vasodilatation ;
- au 10^e jour : inflammation (aspect œdémateux) du greffon ;
- au 14^e jour : nécrose (mort d'un tissu vivant) et rejet du greffon.

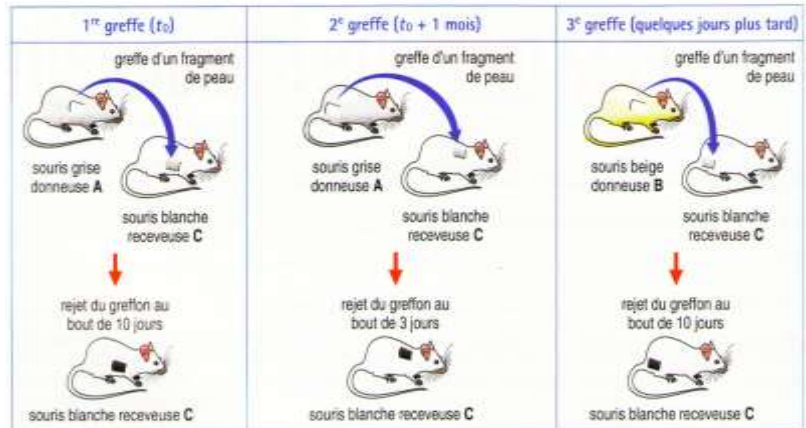
C- Mécanisme de rejet :

1^{ère} observation : Chez les animaux thymectomisés à la naissance (animaux nus), on n'observe pas de rejet du greffon même s'il s'agit d'une hétérogreffe.

Conclusion : Le mécanisme du rejet fait intervenir les LT : la réponse est donc à médiation cellulaire.

2^e observation : Lorsqu'un animal subit deux fois de suite une greffe venant du même donneur, on observe une accélération du rejet du 2^e greffon (8 à 10 jours au lieu de 14).

Conclusion : Cette accélération de la réponse immunitaire peut être interprétée comme une réponse secondaire. Elle fait intervenir donc des LTm mis en place au cours de la première greffe.



- Rôle des anticorps :** Le rôle des anticorps des groupes sanguins (anti-A et anti-B) dans l'immunité des greffes paraît complexe. Certains anticorps peuvent faciliter la survie du greffon en recouvrant les cellules cibles et en protégeant les sites antigéniques de l'action des LT sensibilisés.
- Rôle des lymphocytes :** Ce sont les LT cytotoxiques producteurs des perforines qui détruisent les cellules cibles et provoquent la nécrose du greffon.
- Rejet de la greffe :** Dès que la vascularisation du greffon est établie entre le 2^e et le 3^e jour, il est rapidement infiltré par les lymphocytes et les macrophages. L'antigène étant reconnu, les LT et LB prolifèrent. Les lymphocytes sensibilisés quittent le greffon pour migrer dans les ganglions régionaux et retournent ensuite dans le greffon. Vers le 10^e jour les lymphocytes et les macrophages détruisent le greffon. L'afflux sanguin cesse, les artères s'obstruent, le greffon se nécrose complètement et tombent : c'est le rejet de la greffe.

Remarque : Le fœtus, considéré comme une allogreffe, est la seule greffe qui n'est pas rejetée grâce au placenta qui est une barrière entre la mère et le fœtus. En outre, le fœtus produit des substances toxiques anti-inflammatoires qui lui permettent d'être toléré par la mère.

D- Prévention des rejets de greffe :

1- Lois de SNELL :

Les lois de SNELL ont été énoncées par le généticien et immunologue américain Georges SNELL (1964). La destinée de la greffe dépend des antigènes d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur.

Lois de SNELL	Donneur	Receveur	Résultat
1	AA	AA	Tolérance
2	AA	BB	Rejet
3	AA	AB	Tolérance
	BB	AB	Tolérance
4	AB	AA	Rejet
	AB	BB	Rejet

1^{ère} loi : Une greffe entre donneur et receveur identique (même lignée pure) est tolérée.

2^e loi : Une greffe est toujours rejetée si le donneur et le receveur sont de lignées différentes.

2- Typage HLA (ou CMH) du donneur et du receveur :

Les cellules nucléées, sauf les hématies, portent à la surface de leur membrane des protéines. Ces protéines ou marqueurs membranaires sont des antigènes du Système HLA (Human Leucocyte Antigens) ou du Système CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) différents d'un sujet à un autre, sans parenté génétique.

N.B : Il ya rejet dès que le tissu greffé possède des antigènes absents chez le receveur.

On connaît plusieurs systèmes d'antigènes chez l'homme : le Système ABO et le Système HLA.

Conclusion : La greffe doit toujours être compatible dans le système ABO et le plus compatible possible avec le système HLA.

A part les vrais jumeaux, aucun homme ne ressemble totalement à un autre. Les gènes HLA sont les « *gènes du soi* ».

3- Immunosuppresseurs :

Un traitement immunosuppresseur est nécessaire pour toutes les homogreffes. On distingue :

a) Les moyens non spécifiques :

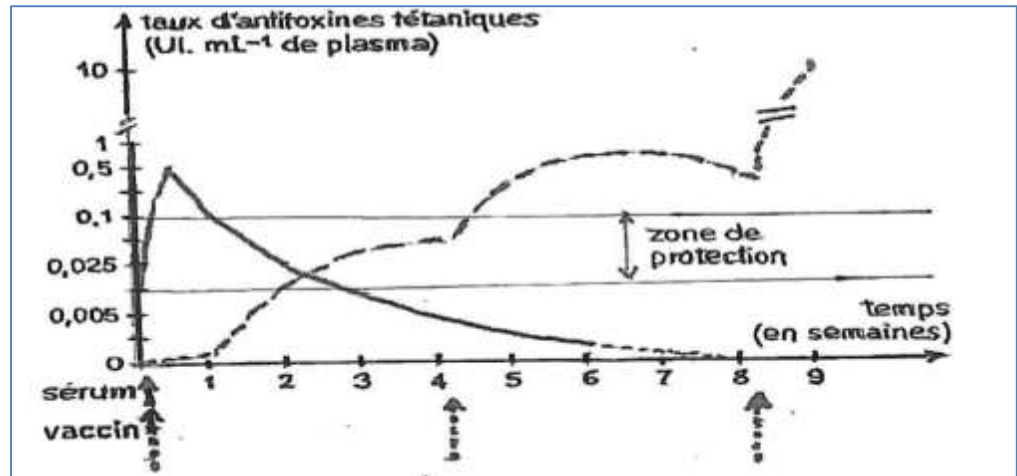
- La chimiothérapie : Injection des substances chimiques agissant sur les cellules lymphoïdes. Exemple la cytosporine qui inhibe l'activité des LT₄.
- Les sérums anti-lymphocytaires : Ils agissent sur les LT, mais leur action est temporaire.

b) Les moyens spécifiques : On procède à une inhibition de la réaction immunitaire vis-à-vis d'un antigène donné.

Exercices d'entraînement.

Exercice 1 :

Une personne n'ayant pas subi de rappel antitétanique depuis plus de 15 ans, s'est profondément blessée sur de vieux fils de fer barbelés souillés de terre. Afin d'enrayer le développement éventuel du tétanos, le médecin procède à une sérovaccination qui sera suivie d'une 2^{ème} puis d'une 3^{ème} injection du vaccin seul.



Document 1

Le graphe du document 1 présente l'évolution du taux des anticorps antitoxine tétanique dans le plasma du blessé en fonction du temps.

1. Que contiennent respectivement le sérum et le vaccin utilisés ?
2. Expliquez les variations du taux d'anticorps observées à la suite de chacune des trois injections vaccinales.
3. En utilisant les données du graphique, comparez l'action du sérum à celle du vaccin dans la prévention du tétanos. Quel est l'intérêt de la combinaison des deux procédés ?

Exercice 2 :

On se propose de rechercher le rôle des lymphocytes dans le mécanisme de rejet de greffe. Chez l'Homme, on sait qu'une greffe de peau d'un sujet sur un autre conduit le plus souvent à un échec : le greffon est éliminé en 2 ou 3 semaines. Le document ci-après indique les résultats d'expériences réalisées avec des Souris nues et normales.

Sujets d'expériences	Expériences	Résultats
Souris nues adultes	N°1 : Greffe de peau prélevée sur une Souris normale	Survie du greffon de peau
Souris nues très jeunes	N°2 : Greffe de thymus prélevé sur des Souris normales grises de même âge.	Survie du greffon de thymus
Souris nues ayant subi la greffe de thymus (exp. N°2)	N°3 : Greffe de peau de Souris normales blanches	Rejet de la greffe de peau en une dizaine de jours
Souris nues (exp. N°3) et Souris normales	N°4 : Dosage des Ac du plasma	Le taux de Ac des Souris normales est supérieur à celui des Souris nues.
Souris nues ayant subi la greffe du thymus puis la greffe de peau	N°5 : Prélèvement de cellules au niveau de la greffe de peau puis mise en culture	Cytolyse des cellules de peau greffée.

1°/ Quelles informations sont apportées par les résultats des expériences 1 ; 2 et 3 ? Qu'en déduisez-vous ?

2°/ D'après les résultats des expériences 4 et 5, quelle est la nature de la réponse immunologique de la Souris nue ayant subi la greffe de thymus puis de peau ?

3°/ Quel rôle attribuez-vous alors au thymus dans le rejet de greffe ?