

5^{ème} PARTIE: L'IMMUNOLOGIE

THEME 11: L'IMMUNOLOGIE

Leçon 18 : L'IMMUNOLOGIE

INTRODUCTION :

L'organisme évolue dans un milieu peuplé par une infinité de corps étrangers inertes ou vivants susceptibles de l'envahir et de le déséquilibrer. Pour préserver son intégrité et la rétablir quand elle est perturbée, l'organisme développe un ensemble de réactions de défense qui constituent la réponse immunitaire.

I. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Il est constitué de molécules, de cellules et d'organes qui assurent l'intégrité de l'organisme.

I-1. Notion d'intégrité

L'organisme est exposé à des corps étrangers « **non soi** » responsables de maladies, pour pouvoir les éliminer, il doit être capable de les distinguer des éléments de l'organisme, le « soi ».

➤ Le « non soi »

C'est l'ensemble des micro-organismes ou molécules étrangères à l'organisme, appelés : les **antigènes**, qui déclenchent des réactions immunitaires lorsqu'ils entrent. Ces antigènes sont :

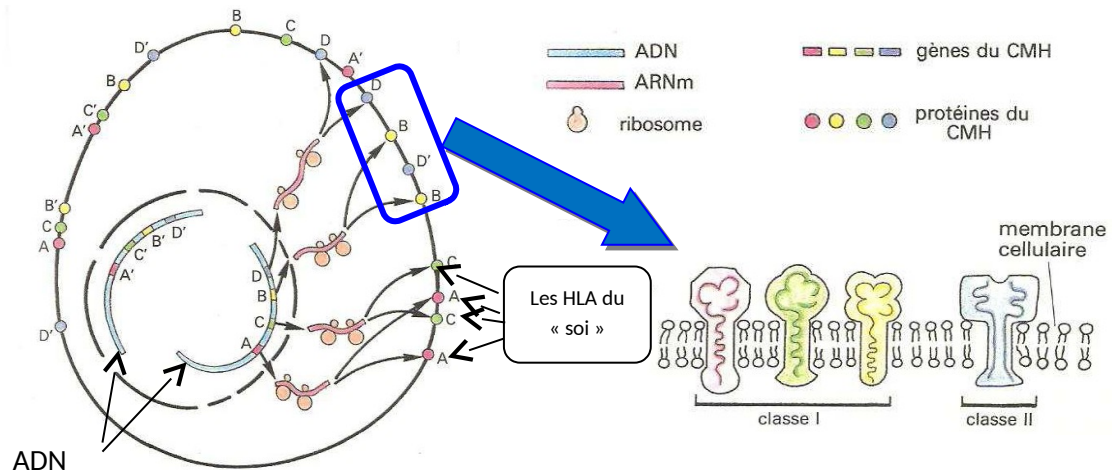
- des agents infectieux : virus, bactéries, protozoaires, champignons etc.,
- des greffes de tissus ou d'organes d'une autre personne,
- des cellules du « **soi** » mortes, altérées, vieilles, cancéreuses ou anormales reconnues comme du « **non soi** » et détruites par le système immunitaire.

NB : Ils existent des **antigènes particuliers** (microbes, virus...), des **antigènes solubles** (les **toxines** qui sont des substances) et des **allergènes** (responsables d'allergie).

➤ Le « soi »

Le « **soi** » est l'ensemble des organes, tissus, cellules et molécules issus de l'expression génétique de l'individu. Chaque être vivant a des molécules sur les membranes cellulaires ou le plasma qui constituent des marqueurs biologiques de son identité, ce sont les « cartes d'identité » de l'individu. Les marqueurs les plus connus sont :

- le système **ABO** (les agglutinogènes) et les **facteurs rhésus** portés par les hématies,
- le système **CMH** (complexe majeur d'histocompatibilité) encore appelé système **HLA** (human leukocyte antigens) qui sont regroupés en deux classes :
 - les **HLA de classe I** présents sur les membranes de toutes les cellules nucléées,
 - les **HLA de classe II** présents sur les membranes de certains leucocytes (macrophages et lymphocytes).



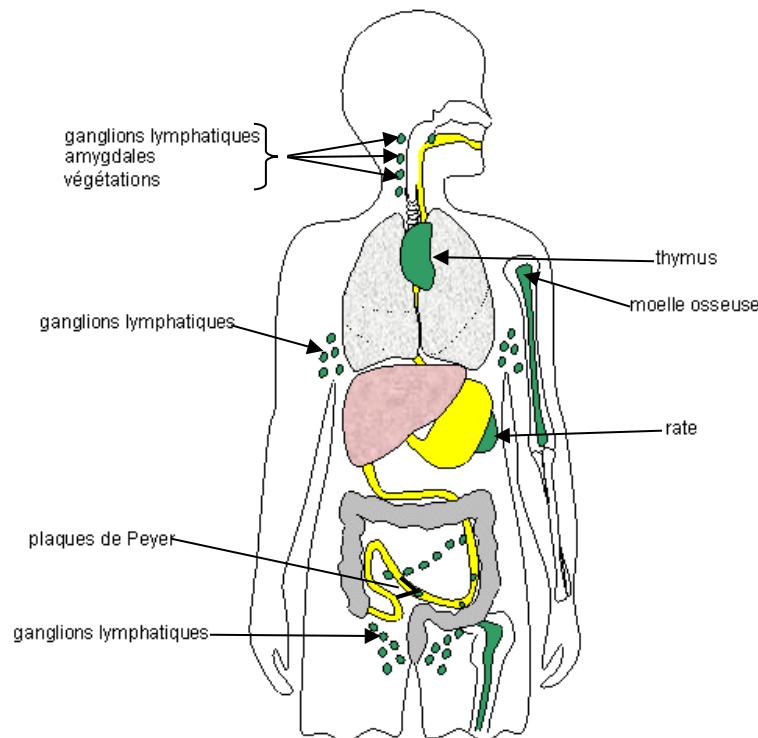
Localisation, transcription et traduction des gènes des HLA de classes I et II

I-2. Organes et cellules du système immunitaire

I-2-1. Organes

Ce sont :

- Les organes lymphoïdes primaires ou centraux : la moelle osseuse et le thymus.
- Les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques : les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales et les plaques de Peyer)



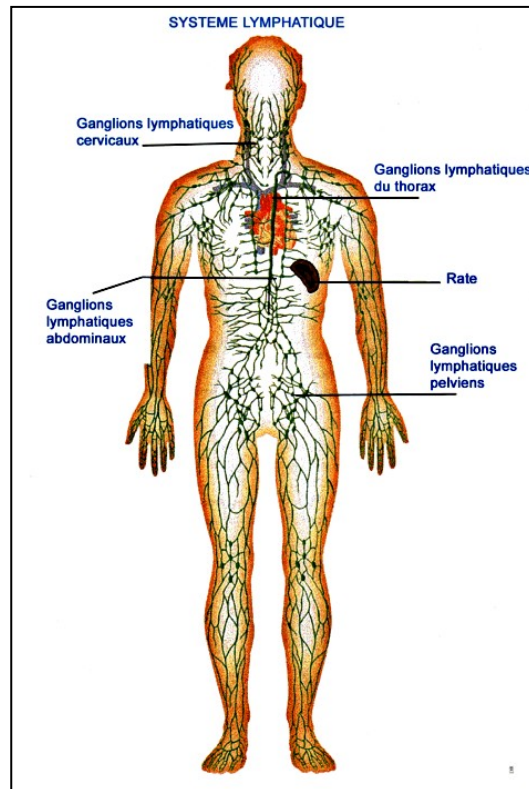
Organes et tissus lymphoïdes

I-2-2. Cellules immunitaires et leur origine

Les cellules immunitaires sont les globules blancs ou **leucocytes** qui sont tous produits dans la **moelle osseuse rouge** à partir de **cellules souches** : les **lymphoblastes**. Ces derniers se divisent pour donner plusieurs lignées de cellules :

- Les **granulocytes** ou **polynucléaires** : petite taille, cytoplasme granuleux, noyau multilobé, migrent dans les tissus pour phagocyter des éléments étrangers.
- Les **monocytes** : grande taille, noyau arqué, migrent dans les tissus pour donner de grosses cellules, les **macrophages** assurant aussi la phagocytose.
- Les **lymphocytes** : petite taille, noyau volumineux arrondi. On a :
 - Les **lymphocytes B (LB)** dont la maturation (ou acquisition de l'immunocompétence) se fait au niveau de la moelle osseuse. Ils peuvent donner des **plasmocytes** (gros lymphocytes) producteurs d'anticorps (**immunoglobuline (Ig)**) lorsqu'ils sont activés par un antigène.
 - Les **lymphocytes T (LT)** produits sous forme immature dans la moelle osseuse, passent dans le thymus pour achever leur maturation et donner des **LT4** (encore appelés **LTa** (auxiliaire), **LTh** (helper) ou **LTs** (suppresseur)) et des **LT8** (encore appelés **LTc**), c'est l'acquisition de l'immunocompétence.

NB : Après leur maturation, les lymphocytes vont dans le sang, rejoignent la lymphe et sont stockés en particulier dans les ganglions lymphatiques, lieu de rencontre avec les antigènes.



Circulation lymphatique

I-2. Notion d'immunité

L'immunité est la capacité d'un organisme à résister à un agent infectieux grâce à des réactions immunitaires. On distingue 2 types d'immunités : l'immunité naturelle et l'immunité acquise.

I-2-1. Immunité naturelle

Elle correspond aux barrières physiques (peau, muqueuse, cils...) et chimiques (salive, sueur, larmes, mucus...) neutralisant indifféremment divers agresseurs et les empêchant de pénétrer dans l'organisme. C'est une immunité naturelle, innée qui n'est pas dirigée vers un antigène particulier donc elle est **non spécifique**.

I-2-2. Immunité acquise

Certaines personnes peuvent développer une immunité à une maladie après l'avoir contracté ou après avoir reçu un vaccin contre cette maladie. C'est une **immunité acquise**, mais qui est dirigée contre les agents pathogènes de cette maladie seulement, on dira que c'est une **immunité spécifique**.

II. MÉCANISME DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

La reconnaissance par l'organisme des antigènes déclenche des réactions immunitaires qu'on peut classer en deux catégories :

- La réponse **non spécifique** qui est indépendante de la nature de l'antigène.
- La **réponse spécifique** qui est dirigée contre un antigène bien déterminé.

II-1. Réponse immunitaire non spécifique

La réponse immunitaire non spécifique fait appel à des facteurs tissulaires, cellulaires et humoraux qui ne sont pas dirigés vers un antigène déterminé, mais vers tout antigène tentant de pénétrer dans l'organisme ou ayant réussi à y entrer.

II-1-1. Les facteurs tissulaires

Ils constituent la 1^{ère} ligne de défense contre l'antigène. Ce sont les barrières physiques (peau, muqueuse...) et chimiques (sueur, mucus, larmes...).

II-1-2. Les facteurs cellulaires

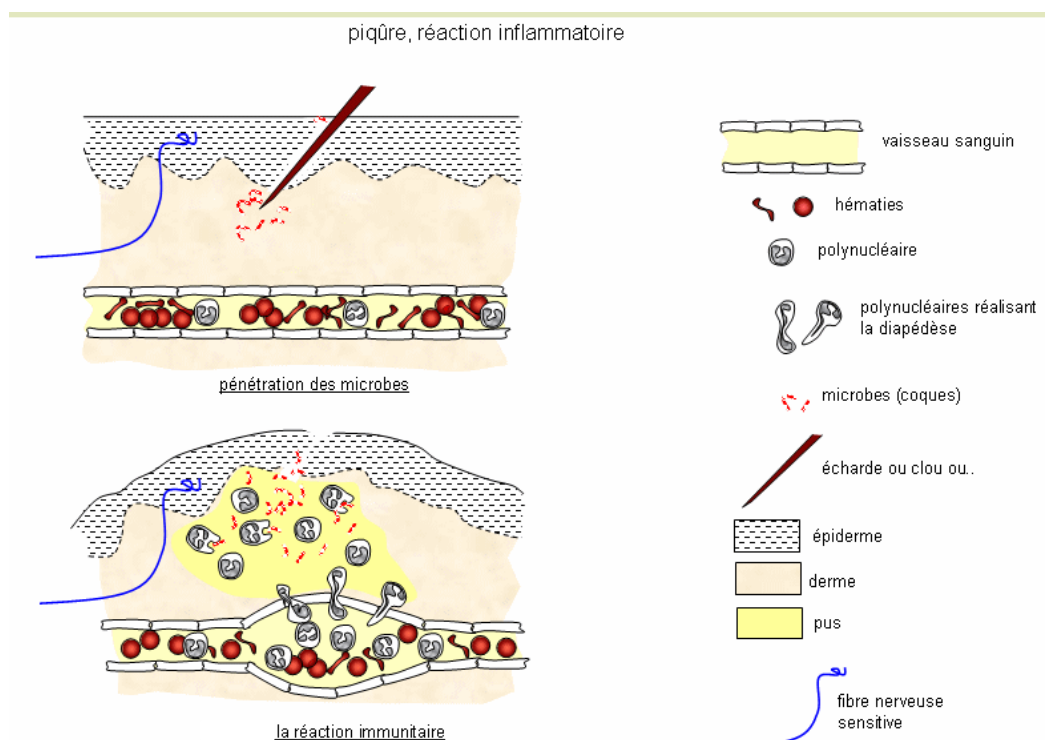
Ce sont : la réaction inflammatoire et la phagocytose.

➤ La réaction inflammatoire

C'est une réaction de l'organisme suite aux lésions des tissus ou au franchissement de des barrières mucocutanées. Elle se manifeste dans la zone d'invasion par :

- Une rougeur et une chaleur dues à la dilatation des capillaires sanguins,
- Un gonflement (œdème) dû à la sortie du plasma et des phagocytes (granulocytes, monocytes et macrophages),
- Des douleurs dues à l'excitation de certaines terminaisons nerveuses.

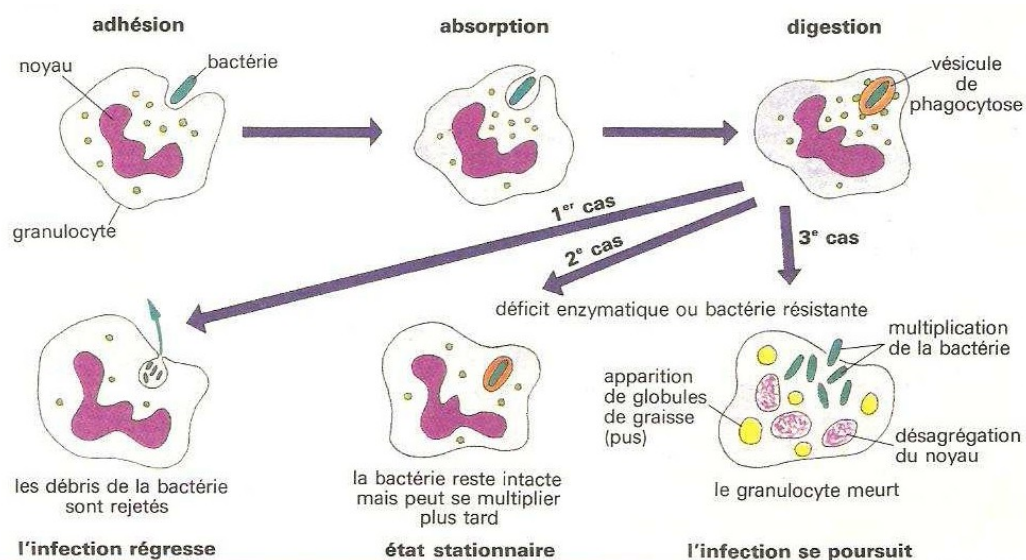
L'inflammation prépare la réparation des tissus lésés et constitue un signal qui oriente les phagocytes.



➤ La phagocytose

Elle est assurée par des phagocytes qui, attirés par chimiotactisme, traversent la paroi des capillaires par **diapédèse** pour se retrouver dans la zone envahie. La phagocytose se produit ensuite par une adhésion à l'antigène (bactéries ici), le macrophage se déforme pour piéger la bactérie dans une vésicule (la **phagosome**) et les lysosomes produits par l'appareil de Golgi déversent dans le phagosome leurs enzymes hydrolytiques pour digérer l'antigène. Lors de cette digestion, il peut se produire :

- soit une destruction des bactéries et libération des débris par exocytose, d'où une guérison rapide.
- soit une résistance des bactéries qui peuvent se multiplier ultérieurement d'où un état stationnaire de l'infection.
- soit le phagocyte est tué et déverse dans le sang les bactéries qui se sont multipliées, il se forme ensuite du pus signe de la mort du phagocyte. C'est l'infection généralisée.



La phagocytose et ses résultats

II-1-3. Les facteurs humoraux

Ce sont les interférons, le complément et les lysozymes qui ne sont pas spécifiques à un antigène.

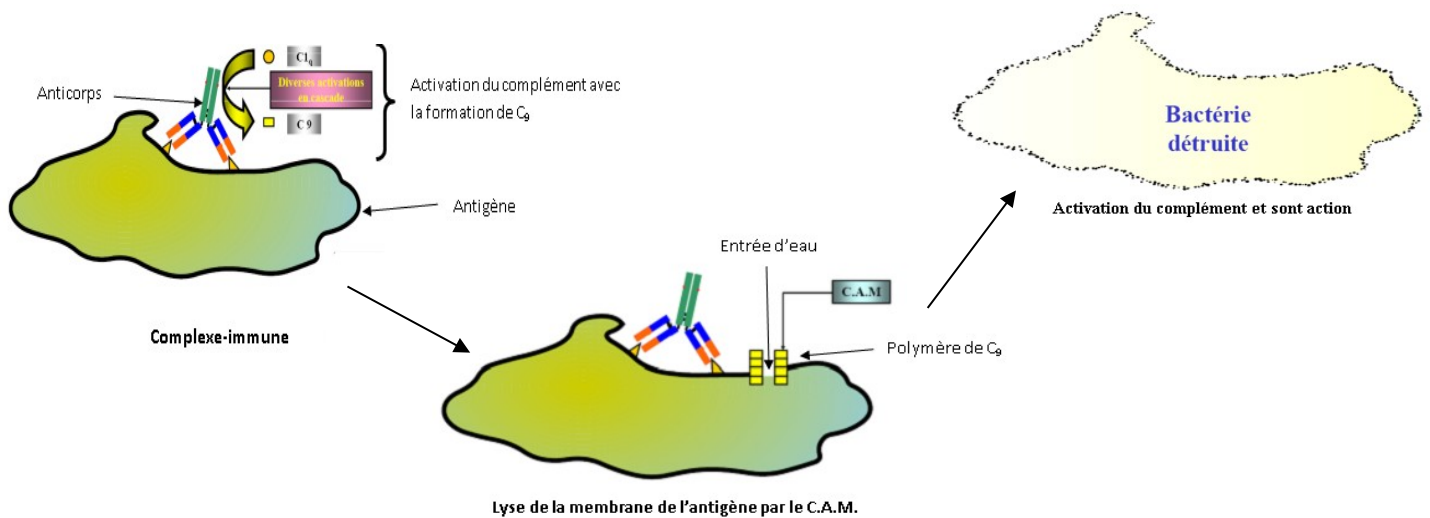
➤ Les interférons

Lorsqu'une cellule est parasitée par un virus quelconque, elle produit des interférons (des glycoprotéines) qui déclenchent chez les cellules voisines la synthèse de protéines antivirales pour se protéger du virus qui ne pourra pas se développer.

➤ Le complément

Il est constitué d'une vingtaine de protéines (C_1 à C_9) (avec des sous unités comme C_{1q} , C_{2q} ...) présentes à l'état inactif dans le plasma et synthétisées dans le foie, la rate, l'épithélium intestinal...Elles sont activées par la formation d'un **complexe-immune**

(c'est-à-dire l'association entre un anticorps et un antigène ou une toxine produite par un antigène). C'est une activation en chaîne qui permet la formation d'un complexe d'attaque membranaire (C.A.M) composé d'un polymère de C_9 sur la membrane de l'antigène. Ce qui provoque une ouverture, une entrée d'eau par osmose et l'éclatement de l'antigène.



NB : La formation du complexe-immune facilite sa reconnaissance par les phagocytes et la phagocytose de l'ensemble antigène complément, c'est l'**opsonisation**.

➤ Les lysozymes

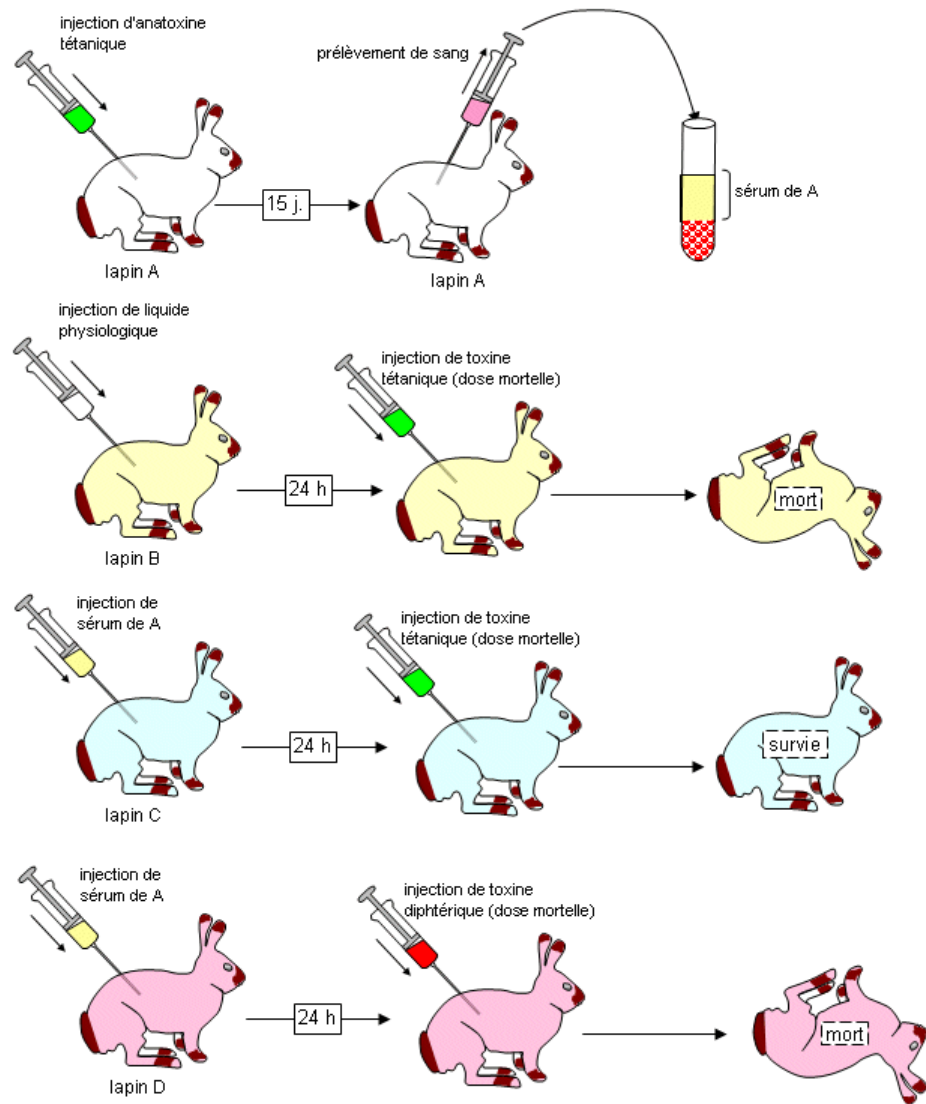
Ils sont produits dans différentes sécrétions (larmes, salives, mucus nasal et vaginal...) et hydrolysent les parois de certaines bactéries moins virulentes.

II-2. Réponse immunitaire spécifique

Lorsque les antigènes échappent aux réactions immunitaires non spécifiques, leur arrivée dans les organes lymphoïdes secondaires déclenche une réponse immunitaire spécifique. Parmi les réponses immunitaires on a : la réponse immunitaire à médiation humorale et la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

II-2-1. Réponse immunitaire à médiation humorale (RIMH)

➤ Expérience 1



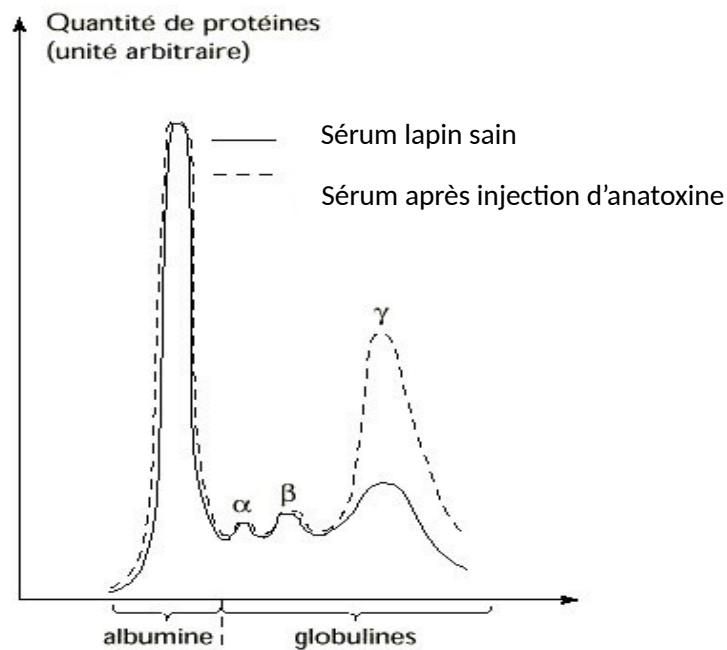
➤ Interprétation

L'anatoxine protège le lapin contre la toxine tétanique et non contre la toxine diphtérique. Cette immunité est **spécifique**, car dirigé uniquement contre la toxine tétanique.

➤ Expérience 2

Les éléments responsables de cette immunité se trouvent dans le sérum du lapin. Pour les identifier une électrophorèse du sérum a été effectuée avant et après injection d'anatoxine.

➤ Résultats



Electrophorèse du sérum de lapin avant et après injection d'anatoxine

➤ Analyse

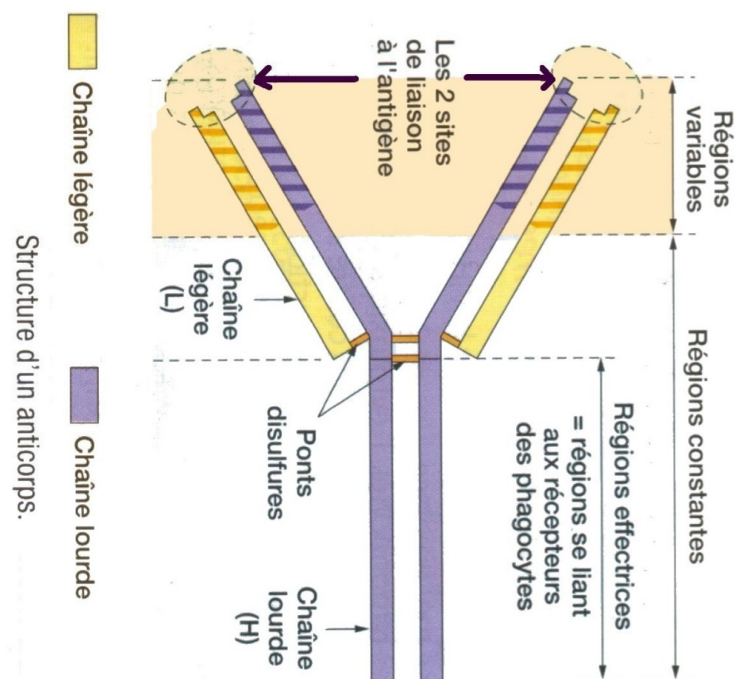
L'électrophorèse du sérum montre une augmentation de la quantité de **γ -globuline** après injection d'anatoxine.

➤ Interprétation

Donc la substance responsable de l'immunité à la toxine tétanique est la **γ -globuline** qui est un **anticorps**.

Parmi les anticorps, nous avons l'**immunoglobuline (IgG : Immunoglobuline Gamma)** dont la structure présente une zone variable (en fonction des types d'anticorps) où se fixe l'antigène appelée le **paratope** et une zone constante.

NB : Chez l'homme on a 5 classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, les IgE et les IgD.



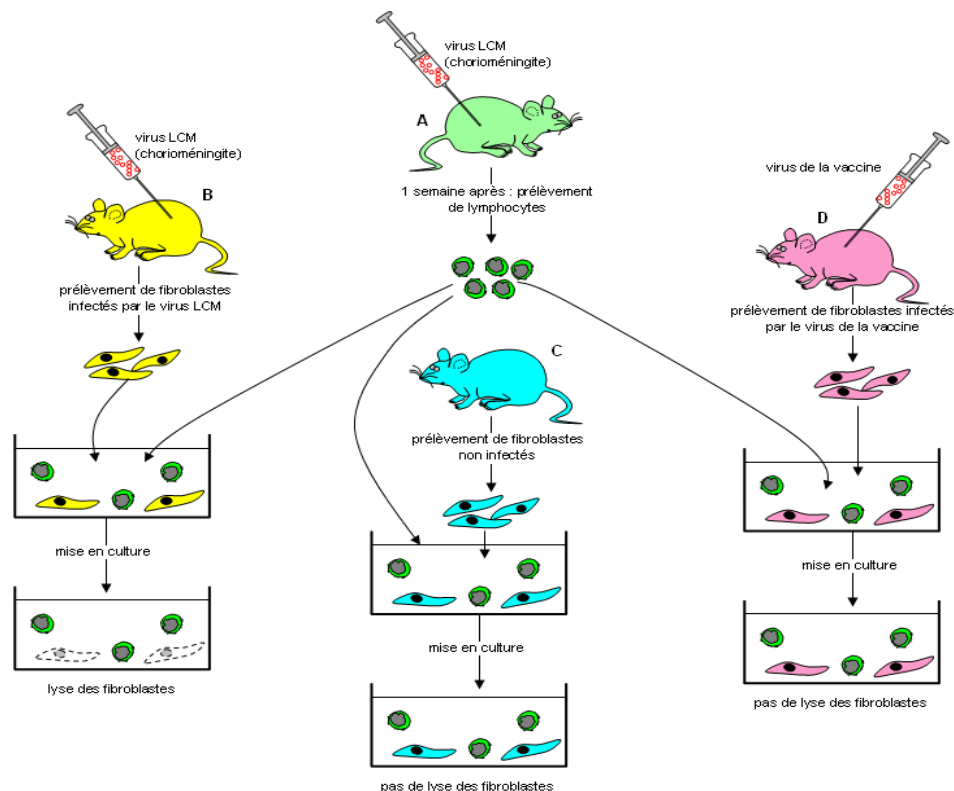
➤ Conclusion

Cette immunité est assurée par des substances synthétisées par l'organisme (les anticorps), donc on dira que c'est une **réaction immunitaire à médiation humorale (RIMH)**.

II-2-2. Réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC)

➤ Expérience

On dispose de 4 souris A, B, C et D. Sur les souris A et B on injecte le virus LCM (chorioméningite), sur la souris D le virus de la vaccine, alors que la souris C n'est pas infectée. Des fibroblastes (cellules) infectés des souris B, D et non infectés de la souris C, sont mis en culture dans un milieu adéquat en y ajoutant les lymphocytes de la souris A une semaine après infection.



Expérience de mise en évidence de la RIMC

➤ Résultats

Après des heures de culture, on constate que :

- Les fibroblastes infectés de la souris B meurent,
- Les fibroblastes de la souris D infectés par le virus de la vaccine ne meurent pas, ainsi que les fibroblastes de la souris C saine.

➤ Interprétation

L'injection du virus **LMC** à la souris A a conférée à ses lymphocytes la capacité d'identifier les fibroblastes infectés par ce virus et de les détruire. Cette réaction est spécifique et fait intervenir des cellules immunitaires (les lymphocytes), donc c'est une **réaction immunitaire à médiation cellulaire (RIMC)**.

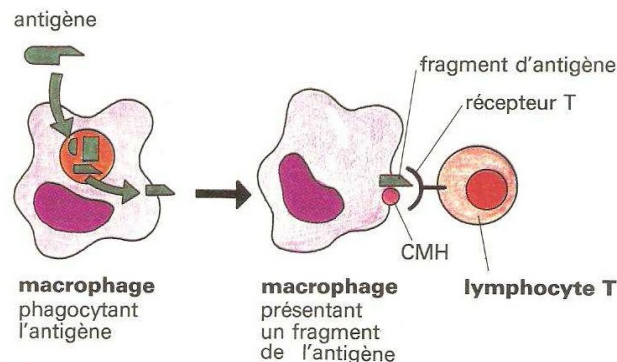
II-2-3. Mécanismes des réactions immunitaires à médiation cellulaire et humorale

II-2-3-1. Mécanisme de la réaction immunitaire à médiation cellulaire

Elle se déroule en 3 phases : les phases d'induction, d'amplification et effectrice.

➤ Phase d'induction, de reconnaissance de l'antigène ou de sélection clonale

Les macrophages ayant une fois phagocyté l'antigène (**CPA** = cellules présentant l'antigène) développent sur leur membrane un fragment de l'antigène associé à un **HLA** qui peuvent être reconnus par certains **LT4** et **LT8** ayant des récepteurs capables de s'y fixer. Les cellules cancéreuses et de greffe allogénique sont également reconnues par ces **LT**.



➤ Phase d'amplification et de différenciation

Les **LT4** fixés au **CPA** se divisent par mitoses successives pour donner de nombreux clones de **LT4**, les **LT4 auxiliaires (LTa)**. L'association entre les **LT4** et la **CPA** provoque la production d'**interleukine 1 (IL1)** par la **CPA** qui stimule d'avantage la division des **LT4**. Certains des **LTa** se différencient en **LTa sécréteurs** et d'autres en **LTa mémoires**.

Les **LTa sécréteurs** produisent de l'**interleukine 2 (IL2)** qui stimule la différenciation des **LT8** fixés sur les **CPA** en **LT8 cytotoxiques** ou **LTc**.

➤ Phase effectrice

Les **LTc** reconnaissent les cellules infectées par l'antigène (ainsi que cancéreuse ou de greffe), s'y fixent et sécrètent une substance, la **perforine** qui perce la membrane de l'antigène et entraîne leur destruction.

Les **LT4 supprimeurs (LTs)** interviennent à la fin pour bloquer la réponse immunitaire.

NB : Outre les **LTc**, il existe d'autres cellules tueuses capables de lyse cellulaire, ce sont **cellules K** (Killer) et les **cellules NK** (Naturel Killer)

II-2-3-2. Mécanisme de la réaction immunitaire à médiation humorale

Elle se déroule également en 3 phases : les phases d'induction, d'amplification et effectrice.

➤ Phase d'induction, de reconnaissance de l'antigène ou de sélection clonale

Au cours de cette phase certains **LB** peuvent reconnaître directement à travers leur récepteur, les antigènes (bactéries, virus ou toxine) et s'y fixent.

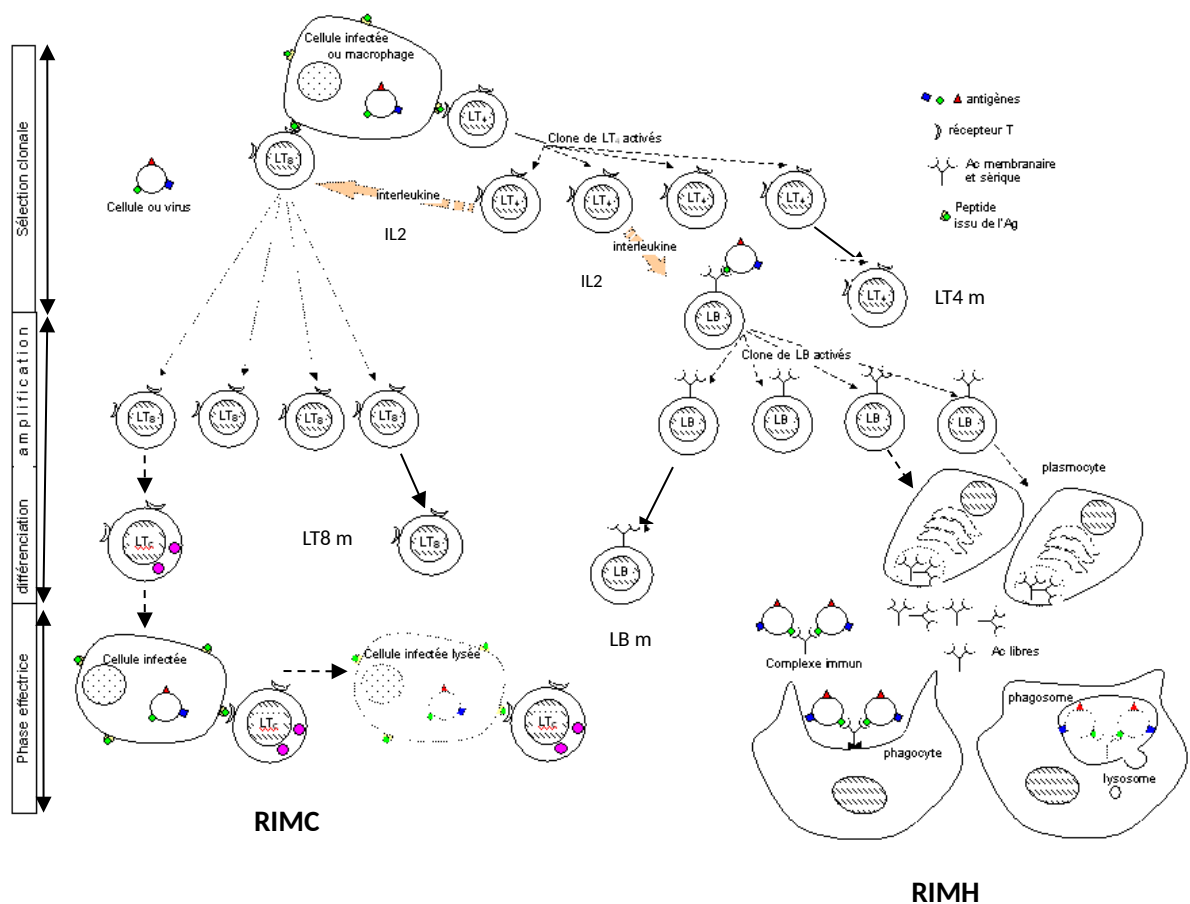
➤ Phase d'amplification et de différenciation

L'**IL2** sécrété par les **LTa** sécréteurs, stimule la division successive par mitose des **LB** fixés sur l'antigène, pour donner plusieurs clones **LB**. Certains **LB** vont se différencier en **plasmocytes** et d'autres en **LB mémoire**.

➤ Phase effectrice

Les **plasmocytes** sécrètent des anticorps spécifiques à l'antigène, qui vont s'y fixer pour former des **complexe-immunes** qui sont phagocytés par les phagocytes, c'est l'**opsonisation**.

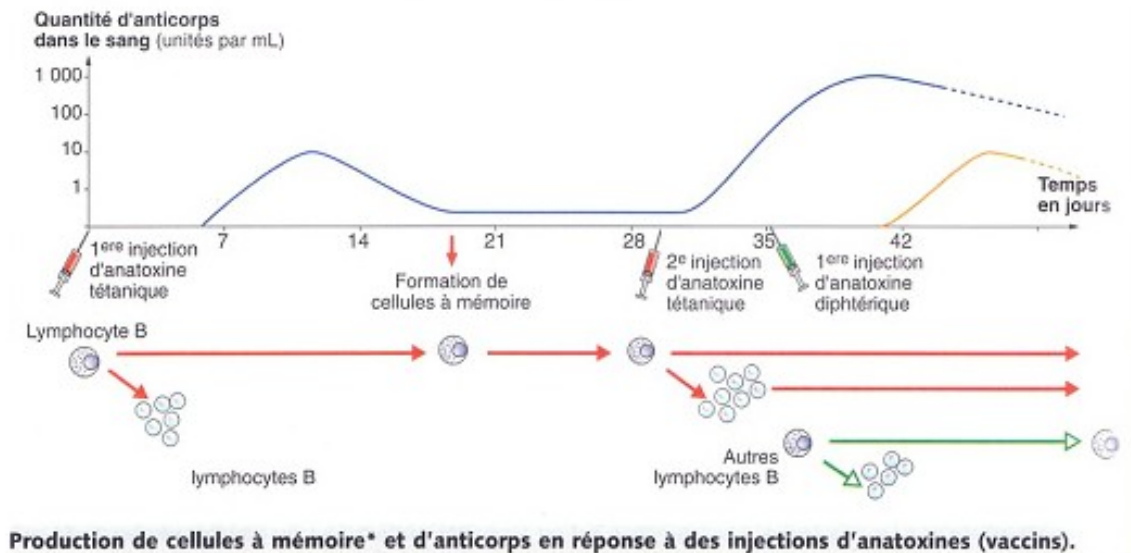
NB : On peut en déduire qu'il existe une coopération entre les lymphocytes **LT** et **LB**, car les **LTa** interviennent dans la multiplication et la différenciation des **LT8** et des **LB**.



Bilan des réponses immunitaires spécifiques

II-2-3-2. Intérêt de lymphocytes mémoires

Lors d'un 1^{er} contact avec un antigène l'organisme régit par une réponse immunitaire spécifique lente. On note également que certains lymphocytes LB et LT sont gardés en mémoire. Ce qui leur permet de répondre immédiatement lors d'un second contact avec l'antigène de façon plus rapide, plus intense et plus efficace. La mise en mémoire confère donc à l'organisme une immunité spécifique durable.



III. UN EXEMPLE DE DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : LE SIDA

III-1. Quelques informations sur le SIDA :

III-1-1. Définition

Le **SIDA** (Syndrome d'immunodéficience acquise) est une maladie causée par le **VIH** (virus d'immunodéficience humaine) qui entraîne un dysfonctionnement du système immunitaire, permettant ainsi l'apparition de maladies opportunistes.

III-1-2. Données épidémiologiques

Ce tableau montre l'évolution du SIDA au Sénégal de 2004 à 2010. Il montre que le nombre de personnes atteintes du SIDA augmente chaque année.

Nombre de personnes infectées par le VIH		
Année	Hommes (15-49 ans)	Femmes (15-49ans)
2004	20 590	25 340
2005	21 440	26 280
2006	22 480	27 360
2007	23 070	28 090
2008	23 900	29 100
2009	24 420	29 710
2010	25 200	30 640

III-2. Présentation du virus

Le VIH est un virus sans ADN, mais ayant deux molécules d'ARN associées à une protéine virale, la **transcriptase réverse** (cette protéine permet la synthèse d'ADN à partir d'ARN). Elle porte sur son enveloppe lipidique des protéines **GP120**.

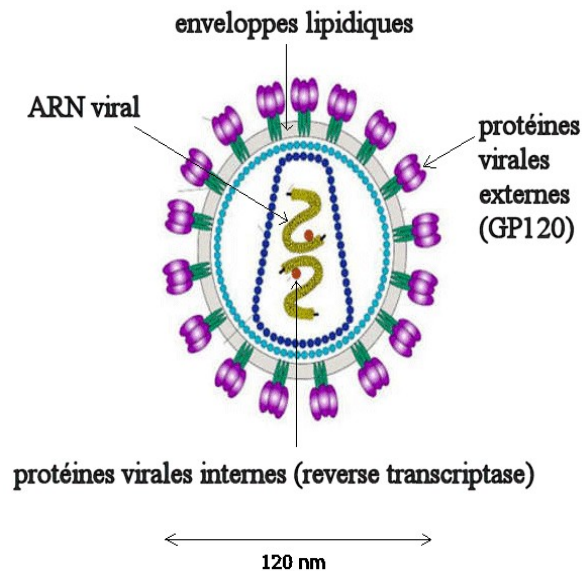


Schéma d'un VIH

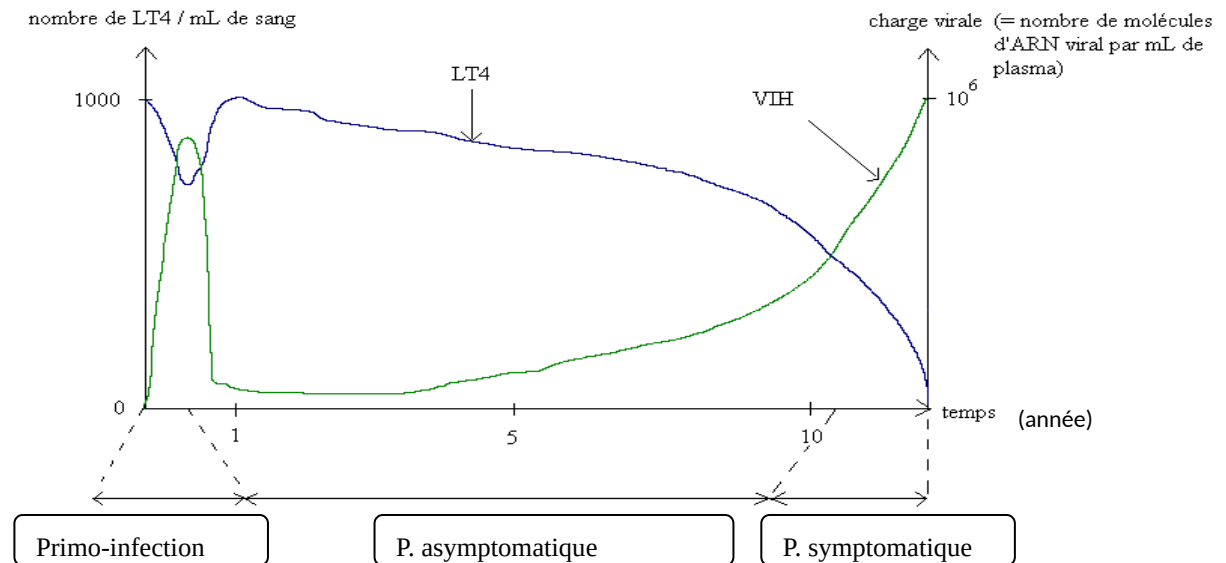
III-3. L'infection à VIH

III-3-1. Mode de contamination

Il existe trois modes de transmissions : sexuel, sanguine et de la mère à l'enfant (au cours de l'accouchement ou pendant l'allaitement).

III-3-2. Evolution dans l'organisme

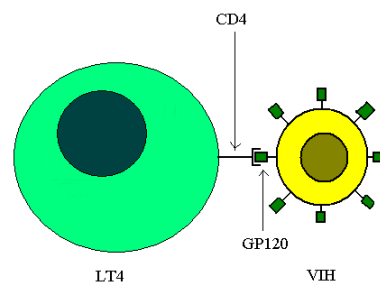
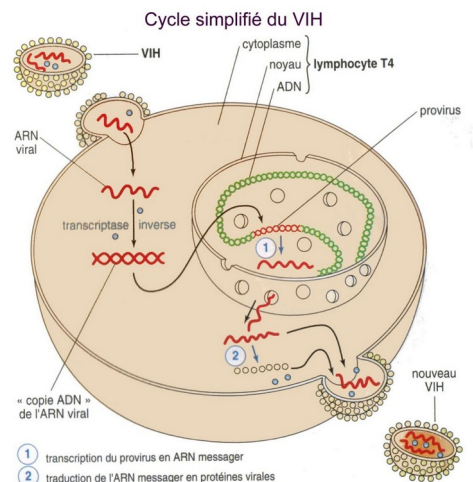
L'analyse des courbes de variation du nombre de LT4 et de la charge virale dans le sang en fonction du temps chez un sujet contaminé, montre l'existence de trois phases : la primo-infection, la phase asymptomatique et la phase symptomatique ou sida déclaré.



Courbes de variation du nombre de LT4 et de la charge virale dans le sang en fonction du temps chez un sujet contaminé

➤ La primo-infection

Les **LT4** ont un récepteur membranaire, appelé **CD4**, qui est reconnu par la protéine **GP120** du **VIH** qui s'y fixe et pénètre dans le lymphocyte. La transcriptase réverse copie l'ARN viral en ADN qui s'intègre dans l'ADN de la cellule infectée. Le virus devient un **provirus** dans la cellule infectée. Il s'y reproduit et donne de nombreuses particules virales infectieuses, qui sont alors disséminées dans l'organisme entraînant une mort des LT4 infectés. (L'ADN du provirus peut aussi y rester sans s'exprimer pendant de nombreuses années).



➤ Phase asymptomatique ou sida déclaré

Au cours de cette phase des anticorps Anti-VIH sont produits par le LTc en forte quantité pendant les 1^{er} mois, ainsi que le nombre de LT4, puis diminuent au fur du temps, alors que la quantité de VIH augmente. Donc pendant cette période asymptomatique de

plusieurs années, les défenses immunitaires restent actives mais les virus se multiplient et le nombre de LT4 diminuent. En ce moment l'individu est « **séropositif** ».

➤ **Phase symptomatique**

Elle est caractérisée par une forte destruction des LT4 (ou des CD4) suite à la prolifération du VIH. Ce qui entraîne une baisse significative de la production d'anticorps. Le système immunitaire est affaibli et ne peut lutter efficacement contre des infections courantes. L'individu est atteint du SIDA lorsqu'il a déclaré une maladie opportuniste (pneumonies, tuberculose, cancer du tissu conjonctif, méningites...)

III-4. Prévention du SIDA

Il n'y a toujours pas de vaccin ou de médicaments contre le sida, le seul moyen de l'éviter c'est la prévention avec l'abstinence, les préservatifs et la fidélité. Cependant, ils existent pour les personnes atteintes des antirétroviraux qui bloquent le développement du VIH pendant un certain temps.

IV. LES AIDES À LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

IV-1. La vaccination ou la prévention

➤ **Expérience et résultats**

Pasteur réalise sur quatre lots de poules de 20 des injections de bactéries du choléra :

- Lot 1 : il injecte la bactérie virulente et toutes les poules meurent.
- Lot 2 : il injecte la bactérie dont la virulence est atténuée à l'étuve (37°C pendant plusieurs jours), aucune ne meurt, quelques jours après il injecte leur injecte le microbe virulent, 1/3 tombe malade, mais ne meurt pas.
- Le lot 3 : il injecte le microbe atténué, une semaine après il fait une 2nde injection du microbe atténué. Toutes les poules survivent et il n'y a aucune qui tombe malade.

➤ **Interprétation**

- Lot 1 : les poules n'ont pas eu le temps de fabriquer suffisamment d'anticorps contre cet antigène.
- Lot 2 : il y a eu synthèse d'anticorps contre cette bactérie lors du contact avec la bactérie atténuée, mais pas suffisamment et la production de lymphocytes mémoires.
- Lot 3 : le renouvellement du contact avec la bactérie atténuée permet la synthèse d'un nombre plus important lymphocytes mémoires rendant l'immunité plus efficace et durable.

Donc le vaccin permet de créer chez un sujet une immunité contre un antigène avec lequel il a été en contact, mais sous une forme moins virulente. Et le rappel du vaccin rend l'immunité plus efficace.

IV-2. La sérothérapie

Elle consiste à apporter à un organisme malade des anticorps (spécifiques à l'antigène responsable de cette maladie) synthétisés chez un animal ou une personne. Mais il y a un risque de contamination de virus.

IV-3. La chimiothérapie

Elle consiste à utiliser des substances chimiques (naturelles ou synthétisée au laboratoire) dans des médicaments pour soit :

- attaquer directement l'antigène et le détruire,
- stimuler la production de lymphocytes spécifiques ou inhiber cette production.

NB : La **vaccination** est active, retardée, durable et spécifique, alors que la **sérothérapie** et la **chimiothérapie** sont passives, immédiates, passagères et spécifiques.

CONCLUSION

Les systèmes immunitaires se complètent, mais présentent des limites contre certains antigènes dont le VIH. Il peut tolérer certains antigènes par la production d'anticorps **IgE** par les plasmocytes, ce qui provoque des réactions d'allergie. Le système immunitaire peut être également complètement dérégulé en produisant des anticorps contre le « **soi** » qu'ils attaquent et détruisent. Cependant, il peut être aidé à travers la vaccination, la sérothérapie et la chimiothérapie.