Chapitre 1 : LE SOI ET LE NON SOI

Au début

Après 2 semaines

Grefe de peau : certaines greffes ne réussissent pas, elles sont suivies par un rejet du greffon

Dans l'espèce humaine, on peut avoir recours aux transfusions sanguines et aux greffes de tissus et d'organes (peau, rein, cœur, ...) pour remplacer un tissu ou un organe vital en défaillance sévère.

Dans le cas de transfusions sanguines, il faut d'abord s'assurer que le sang du donneur est compatible avec celui du receveur, sinon, il se produit une réaction d'agglutination qui peut être mortelle.

Dans le cas de greffe de tissus ou d'organes, deux résultats sont possibles:

- le greffon se développe : il se vascularise et se confond avec les tissus environnants : on parle d'une acceptation de greffon.
- le greffon se dessèche et dégénère : on parle d'un rejet de greffon.

Ainsi, dans les greffes de peau, il y a toujours acceptation du greffon lorsque celui-ci est prélevé sur la même personne opérée. Par contre, il y a risque de rejet lorsque le greffon est prélevé sur une autre personne. Ceci montre que l'organisme tolère ce qui lui appartient, appelé le «soi» et refuse ce qui lui est étranger, appelé le «non soi».

OBJECTIFS

- Identifier les marqueurs moléculaires du soi au niveau des groupes sanguins et au niveau des tissus.

S'INTERROGER

A un accidenté de groupe B⁺, il est recommandé de lui transfuser du sang B⁺. Pourquoi ?.

Les transfusions de sang sont employées pour sauver la vie à des personnes ayant subi des hémorragies graves. Toutefois, ces interventions doivent répondre à des règles précises : les groupes sanguins du donneur et du receveur doivent être compatibles.

Les greffes de peau, adoptées dans le traitement des brûlures, ne réussissent pas toujours. Le taux de réussite de greffe augmente avec le degré de parenté entre le donneur et le receveur, comme le montre le tableau ci-dessous :

Degré de parenté	Nombre de greffes	succès	échecs
Vrais jumeaux	23	23	0
Apparentés	612	303	309
Non apparentés	12	0	12

- Quelles sont les caractéristiques des différents groupes sanguins ?
- En quoi consiste la compatibilité entre les groupes sanguins ?
- Qu'est ce qui permet au système immunitaire de reconnaître le soi et le non soi ?

S E RAPPELER

1. **Antigène** : élément étranger à l'organisme, (microbe, substance...) dont l'introduction entraîne une réponse immunitaire.

2. **Les microbes** : ce sont les êtres vivants invisibles à l'œil nu. Ce terme recouvre :

- Les virus: virus de la grippe, VIH, virus de la rubéole, virus de la grippe aviaire,...
- Les bactéries: le bacille de Koch, le tréponème, le staphylocoque,...
- Les champignons microscopiques : le Pénicillium, le trichophyton, ...
- Les protozoaires: l'hématozoaire, le trypanosome, l'amibe dysentérique,...

3. **Maladie infectieuse** : maladie d'origine essentiellement bactérienne ou virale qui peut être contagieuse.

4. **La composition du sang** : le sang est constitué de globules rouges ou hématies, de globules blancs ou leucocytes, et de plasma.

5. **Sérum**: partie liquide qui surnage au dessus du caillot dans le sang coagulé et qui contient tous les constituants du plasma, à l'exception du fibrinogène (protéine).

6. **Immunité naturelle** : ensemble de moyens innés dirigés contre toute agression de l'organisme, elle est assurée par des barrières biologiques : la peau qui recouvre tout le corps et les muqueuses qui tapissent les orifices (bouche, nez, anus,...) et les cavités internes du corps (tube digestif, poumons...); ainsi que leurs sécrétions (sueur, mucus,...) constituent une première ligne de défense qui s'oppose à la pénétration des microbes dans l'organisme.

Réaction inflammatoire

7. **Réaction inflammatoire** : réaction caractérisée par un œdème, une fièvre, une rougeur et des douleurs suite à l'intrusion d'un germe dans les tissus.

8. **Phagocytose** : absorption et digestion de microorganismes par les phagocytes.

9. **Phagocyte** : cellule capable de phagocytose, il s'agit des leucocytes comme les polynucléaires, les monocytes et les macrophages.

Rechercher et construire

I Les marqueurs des groupes sanguins

I- Les marqueurs du système ABO

I-1. L'hémagglutination (l'agglutination des hématies)

Activité 1 : dégager la notion d'agglutination

A- Quand on mélange une goutte de sang d'un sujet avec celle d'un autre sujet, on observe, parfois, des amas formés de globules rouges (ou hématies). On dit qu'il se produit une agglutination (documents 1 et 2) et que les deux sangs sont incompatibles.

L'observation microscopique montre, que l'agglutinat a un aspect grumeleux caractérisé par des amas formés d'hématies accolées par leurs membranes.

Cette réaction d'agglutination provoque des troubles de la circulation sanguine chez le receveur et peut entraîner sa mort.

- Proposer une hypothèse permettant d'expliquer l'agglutination.

B- Pour identifier les éléments impliqués dans l'agglutination, on a réalisé une expérience :

- Analyser les résultats de cette expérience. Que peut-on en déduire ?
- Ces résultats confirment-ils l'hypothèse proposée précédemment ?

1-2. Nature des marqueurs des groupes sanguins

Activité 2 : identifier la nature des marqueurs des différents groupes sanguins

L'agglutination est due à une réaction entre des éléments des globules rouges du donneur et des éléments du plasma du receveur. Les facteurs plasmatiques, contenus dans le sang du donneur, sont sans danger pour le receveur parce qu'ils se trouvent dilués dans le sang de celui-ci. Deux questions se posent :

- * Quelle est la nature de ces facteurs globulaires et plasmatiques ?
- * Comment se répartissent ces facteurs dans les différents groupes sanguins ?

L'observation au microscope électronique, les expériences de marquage radioactif et l'étude biochimique ont permis de localiser sur les membranes des hématies des glycoprotéines (substances constituées de protéines combinées à des glucides) dont la partie terminale diffère d'un groupe à l'autre (document 4) : ce sont les marqueurs sanguins.

Marquage radioactif : technique d'utilisation d'atome radioactif permettant de localiser la molécule dans laquelle il s'est incorporé.

En déterminant quels plasmas (ou quels sérums) agglutinent quels globules rouges, on a montré que :

- Il existe 2 types de glycoprotéines membranaires appelées **agglutinogène A** et **agglutinogène B**. Ce sont des antigènes.
- Il existe dans le plasma deux types d'anticorps appelés **agglutinines** : **agglutinines anti-A** et **agglutinines anti-B** ; Ce sont des anticorps.
- l'agglutination se produit lorsque l'agglutinogène A rencontre l'agglutinine anti A ou lorsque l'agglutinogène B rencontre l'agglutinine anti B.
- dans le même sang, un agglutinogène ne peut pas coexister avec l'agglutinine correspondante.
- Il existe 4 groupes sanguins qu'on désigne par A, B, AB et O.
- Les quatre groupes sanguins se caractérisent comme suit :

Groupes sanguins	A	B	AB	O
Agglutinogènes (hématies)	agglutinogène A	agglutinogène B
Agglutinines (plasma)			Aucune agglutinine

- En exploitant ces informations, compléter le tableau précédent en schématisant les agglutinogènes, (respecter les figurés proposés) et en nommant les agglutinines pour chaque groupe.
- Représenter le résultat du mélange des hématies AB avec le plasma O.
- Préciser les transfusions possibles entre les différents groupes.
- Dégager la règle de transfusion sanguine.
- Dédire une définition du soi et préciser comment l'organisme reconnaît le non soi dans le cas des groupes sanguins.

2. Un autre marqueur des hématies : le groupe D ou le système Rhésus :

En plus des agglutinogènes A et B, il existe un autre antigène appelé facteur Rhésus ou Rh. Ceux qui le possèdent sont dits Rh⁺ (85% des sujets) et ceux qui ne le possèdent pas sont dits Rh⁻

Contrairement au système ABO où on a naturellement des anticorps anti-A et anti-B, les anticorps anti-D ou anti-Rhésus (anti-Rh⁺) n'apparaissent que lorsque le facteur Rh⁺ est introduit chez un individu Rh⁻. (Dans les transfusions sanguines, on évite que le receveur Rh⁻ soit transfusé avec du sang d'un donneur Rh⁺).

La maladie hémolytique du nouveau-né

Dans le cas où la mère est Rh⁻ et l'enfant à naître est Rh⁺ (le père étant Rh⁺). Au cours du 1^{er} accouchement, des hématies fœtales se mélangent au sang maternel ce qui va déclencher dans le corps de la mère la formation d'anticorps anti-Rh⁺. Lors de la seconde grossesse, si le nouveau-né est Rh⁺ ; il sera atteint d'une anémie due à la lyse de ses hématies par les anticorps anti-D : c'est la maladie hémolytique qui peut être mortelle pour le fœtus. On prévient cette maladie en injectant des anticorps anti-D à la mère dans les 72 h qui suivent l'accouchement d'un enfant Rh⁺.

II

Les marqueurs tissulaires du soi

1- Notion d'histocompatibilité :

Dans la pratique médicale, on cherche toujours à ce que donneurs et receveurs d'organes soient des personnes apparentées pour assurer la réussite de la greffe. En effet, la greffe d'organe peut conduire à 2 types de résultats :

* dans le cas, où le greffon provient d'un proche parent (père, mère, frère...), il est accepté, les tissus du donneur et du receveur sont rapidement confondus, les deux tissus sont dits **compatibles**. On dit aussi qu'il y a **histocompatibilité**.

* dans le cas où le greffon provient d'un individu non apparenté, il se nécrose puis se dessèche. Les tissus du donneur et du receveur sont **incompatibles**. On dit qu'il y a **histoincompatibilité**. A quoi est due l'histoincompatibilité des tissus ?

Activité 3 : établir une relation entre l'histocompatibilité et le degré de parenté

On se propose d'examiner la relation entre l'histocompatibilité et le degré de parenté. On dispose de données statistiques du tableau ci-dessous et du graphique du document 6.

- A partir de l'analyse de ces données, proposer une hypothèse concernant l'origine de l'histocompatibilité.

2- Mise en évidence de l'existence des groupes tissulaires :

Activité 4 : analyser des expériences de greffe

On a réalisé des expériences de greffe de peau (document 7). Le tableau du document 8 ci-dessous montre les modifications que subit le greffon dans les jours suivant la réalisation de la greffe.

Caractéristiques du donneur et du receveur	Schéma de la transplantation	Résultat	Appellation de la greffe
Même sujet		Acceptation de greffe	Autogreffe
Espèces différentes		Rejet de greffe	Xénogreffe ou hétérogreffe
Même espèce individus différents	1 ^{ère} greffe :	Rejet de greffe en 12 jours	Allogreffe
	2 ^{ème} greffe :	Rejet de greffe en 4 jours	
Même souche ou lignée		Acceptation de greffe	Isogreffe ou homogreffe

Document 7 : expériences de greffe chez les animaux

Jours après la greffe	Autogreffe et isogreffe	1 ^{ère} allogreffe	2 ^{ème} allogreffe
J ₁	greffon pâle	greffon pâle	œdème local et rougeur
J ₂	greffon d'aspect rosé	œdème léger	greffon brunâtre
J ₃	apparition du sang dans le greffon	œdème remarquable et rougeur	greffon desséché
J ₅	vascularisation très développée	greffon brunâtre	aucune trace du greffon
J ₆	greffon peu distinct	greffon sombre	aucune trace du greffon
J ₈	greffon confondu avec les tissus environnants	greffon desséché	aucune trace du greffon
J ₉	greffon confondu avec les tissus environnants	aucune trace du greffon	aucune trace du greffon

Document 8 : évolution de l'état du greffon dans différents cas de greffe

- Analyser ces résultats et montrer que le système immunitaire distingue le soi du non soi.
- Préciser alors la notion d'antigène.
- Quelle(s) propriété(s) de la réponse immunitaire spécifique est (sont) mise(s) en évidence par ces expériences ?

3- Nature des marqueurs tissulaires du soi :

Activité 5 : préciser la nature des marqueurs tissulaires du soi

En 1956, Jean Dausset (médecin français) a mis en évidence des marqueurs membranaires localisés sur les membranes des globules blancs, qu'il a nommés de ce fait les marqueurs **HLA (Human Leucocyte Antigen)**. Ensuite, on a constaté que toutes les cellules nucléées de l'organisme présentent sur leur membrane les molécules HLA. Les recherches ont permis d'identifier les **marqueurs tissulaires** : ce sont des **glycoprotéines**. Ces marqueurs sont spécifiques : chaque individu a ses propres glycoprotéines membranaires qui diffèrent de celles des autres individus sauf les vrais jumeaux qui ont les mêmes molécules HLA.

Les études biochimiques ont montré aussi que :

- Chaque molécule HLA est essentiellement constituée de deux peptides a et b.
- Il y a 2 classes de HLA (HLA I et HLA II) qui diffèrent par la nature des chaînes peptidiques, par la configuration spatiale du complexe glycoprotéique et par leur localisation à la surface des cellules.

Document 9 : nature et configuration spatiale du HLA

- Analyser ces documents et identifier la localisation cellulaire des classes du HLA.

4- Déterminisme génétique des marqueurs HLA :

Pour en savoir plus

Grâce aux expériences de marquage radioactif, on a pu montrer que les antigènes HLA sont génétiquement déterminés par un système complexe de 4 gènes (A, B, C et D) nommé le **Complexe Majeur de l'Histocompatibilité** ou le **CMH**.

Chez l'Homme, les gènes du CMH sont situés dans une zone précise du bras court du chromosome 6. Ces gènes sont polymorphes c'est-à-dire qu'ils existent sous un nombre important d'allèles différents (tableau du document 10).

Ces 4 gènes sont classés selon la nature, la fonction et la répartition cellulaire de leurs produits (document 11):

- Les gènes A, B et C constituent le CMH de classe I, ils contrôlent la synthèse des molécules des marqueurs HLA classe I.
- Le gène D constitue le CMH de classe II et contrôle la synthèse des molécules des marqueurs HLA classe II.

Chaque individu possède une combinaison d'allèles HLA unique et par suite des marqueurs membranaires caractéristiques.

gènes	Nombre d'allèles
A	82
B	188
C	63
D	199

Document 10

5. Le « soi modifié » constitue un non soi :

Activité 5 : expliquer le mécanisme assurant la surveillance du soi

Dans un organisme normal, les cellules cancéreuses ou infectées par un virus, sont identifiées par le système immunitaire et éliminées, ces cellules qui représentent le soi modifié sont considérées comme un non soi. En effet, dans toutes les cellules, des enzymes fragmentent les protéines présentes dans le cytoplasme. Certains fragments peptidiques sont exposés, en association avec les marqueurs HLA, à la surface de la membrane cellulaire. Les cellules présentent des peptides du soi lorsque la cellule est normale (non infectée) et les peptides du non soi si la cellule est anormale (cellule d'allogreffe, cellule infectée par un virus,...). Le complexe (HLA- peptide du non soi) forme le «soi modifié» ou non soi. Il est reconnu par le système immunitaire qui développe une réaction de rejet. (document 11)

Document 11 : mécanisme de la reconnaissance du soi et du non soi

Bilan des activités et synthèse

I Notion d'antigène

Normalement, l'organisme est en état de tolérance, c'est-à-dire de non réactivité vis-à-vis de ses propres constituants qui constituent le soi.

Au contraire, les corps étrangers appelés antigènes constituent le non soi.

Le terme antigène désigne les molécules, d'origine microbienne ou autre, libres ou portées par une cellule, pathogènes ou non pathogènes.

Un antigène se caractérise par :

* Son «antigénicité», c'est sa propriété d'être reconnu par le système immunitaire.

* Son «immunogénicité», c'est sa propriété de déclencher une réponse immunitaire spécifique.

Ces deux propriétés sont liées à la présence, au niveau de l'antigène, d'une ou de plusieurs séquences glucidiques ou protidiques qui constituent ce qu'on appelle le **déterminant antigénique** ou l'épitope.

II Les antigènes marqueurs de soi

1- Les marqueurs des groupes sanguins :

Une transfusion sanguine ne peut s'accomplir en dehors d'une compatibilité entre le sang du donneur et celui du receveur. Sinon, des troubles de circulation sanguine se produisent chez ce dernier. Ces réactions sont déclenchées par des glycoprotéines présentes à la surface des hématies. Ces molécules appelées **agglutinogènes** réagissent avec des anticorps présents dans le plasma du receveur et qu'on nomme : **agglutinines** (tableau 1 ci-dessous).

L'agglutinogène et l'agglutinine correspondante ne peuvent coexister dans le même sang. Il existe 2 types d'agglutinogènes A et B et deux types d'agglutinines : anti-A et anti-B.

Il y a 4 groupes sanguins qu'on désigne par A, B, AB et O caractérisés comme suit :

Groupes sanguins	A	B	AB	O
Agglutinogènes (hématies)	<p>agglutinogène A</p>	<p>agglutinogène B</p>
Agglutinines (plasma)	<p>anti-B</p>	<p>anti-A</p>	Aucune agglutinine	<p>anti-A + anti-B</p>

Pour réaliser une transfusion sanguine on doit appliquer la règle suivante : les agglutinogènes du donneur ne doivent pas rencontrer les agglutinines correspondantes dans le sang du receveur d'où les différentes possibilités de transfusion entre les 4 groupes sanguins.

En plus du système ABO, il y a un autre marqueur moléculaire des groupes sanguins : c'est le **facteur Rhésus**. Les individus Rhésus positif possèdent à la surface des hématies des marqueurs moléculaires Rh⁺, alors que les individus Rhésus négatif en sont dépourvus.

Dans les transfusions sanguines, on tient compte de la compatibilité Rhésus: une personne Rh⁻ ne peut recevoir du sang d'une personne Rh⁺.

(activités 1 et 2)

2- Les marqueurs tissulaires du soi :

2-1- Les antigènes HLA

La capacité du système immunitaire de distinguer le soi du non soi, peut être également démontrée par les opérations de greffe de peau ou de transplantation de tout autre organe, qui ne sont régulièrement acceptées qu'entre jumeaux homozygotes ou entre individus génétiquement identiques (autogreffes et homogreffes ou isogreffes). Dans les autres cas (allogreffes et xénogreffe ou hétérogreffe), le greffon est détruit ; on dit qu'il est rejeté.

(activités 3 et 4)

Chez l'Homme, l'existence de groupes tissulaires a été découverte par Jean Dausset en 1956 avec la mise en évidence de marqueurs tissulaires du soi à la surface des globules blancs qui constituent le système **HLA (Human Leucocyte Antigen)**.

Ces protéines jouent le rôle de marqueurs membranaires et portent le nom **d'antigènes d'histocompatibilité**.

Les molécules HLA, posées en antennes à la surface des cellules, constituent la cible des cellules immunitaires qui déclenchent la réaction de rejet. Elles se répartissent en deux classes :

- * les molécules HLA de classe I, situées à la surface de toute cellule nucléée.
- * les molécules HLA de classe II, exprimées à la surface des cellules impliquées dans l'immunité (macrophages, monocytes, lymphocytes, ...).

L'acceptation du greffon dans le cas d'autogreffe, d'homogreffe ou d'isogreffe et le rejet du greffon dans le cas d'allogreffe ou de xénogreffe sont dus à la présence de glycoprotéines membranaires situées à la surface des cellules greffées

- Si le donneur et le receveur ont les mêmes antigènes HLA, le greffon est toléré, on dit qu'il y a une histocompatibilité.

- Si les antigènes sont différents, le greffon est rejeté, le donneur et le receveur sont histoincompatibles. Les protéines du système **HLA**, constituant les antigènes de l'histocompatibilité, sont contrôlées par des gènes formant le **Complexe Majeur d'Histocompatibilité** ou le **CMH**.

2-2- Le soi modifié fait partie du non soi

Dans certains cas, les marqueurs membranaires de cellules appartenant à l'organisme peuvent être modifiés et ne sont alors plus tolérés, Ces cellules constituent dans ce cas ce qu'on appelle «le soi modifié».

Le soi modifié est reconnu comme un non soi et déclenche la réaction de rejet.

En effet, dans toutes les cellules, des enzymes spécifiques découpent les protéines produites au niveau du cytoplasme, les fragments peptidiques sont exposés à la surface cellulaire en association avec les molécules HLA (complexe HLA-peptide).

– Si les peptides exposés proviennent de cellules normales, le complexe HLA-peptide (molécule du soi) ne déclenche pas de réponse. C'est la tolérance du soi.

– Si, au contraire, le peptide est d'une provenance étrangère (peptide viral, peptide d'une allogreffe, etc.) ou un peptide du soi modifié (peptide d'une cellule mutante ou cancéreuse, etc.), le complexe HLA-peptide est reconnu comme un non soi, il déclenche une réaction immunitaire spécifique.

(activité 5)

Tester les acquis

EXERCICE 1

Pour chaque item, relever la ou (les) proposition(s) exacte(s).

1- Le CMH désigne :

- a- des marqueurs biologiques situés sur des globules rouges.
- b- les gènes qui gouvernent la synthèse de molécules HLA.
- c- les molécules HLA qui marquent l'identité biologique de l'individu.
- d- le complexe majeur d'histocompatibilité.

2- Un individu du groupe sanguin A possède :

- a- des agglutinogènes B à la surface de ses hématies.
- b- des agglutinines B dans son sérum.
- c- des agglutinogènes A à la surface de ses globules blancs
- d- des agglutinines A à la surface de ses hématies.

3- Lors d'une transfusion sanguine entre un donneur du groupe A et un receveur du groupe B, il y a agglutination des hématies chez le receveur car :

- a- les anticorps anti-B du donneur se fixent sur les anticorps anti-A du receveur.
- b- les anticorps anti-A du receveur se fixent sur les antigènes A du donneur.
- c- les antigènes A du donneur se fixent sur les antigènes B du receveur.
- d- le donneur et le receveur n'ont pas le même CMH.

4- La réaction du rejet d'un greffon chez un receveur se produit lorsque :

- a- le donneur et le receveur sont de même CMH.
- b- le donneur et le receveur sont de CMH différents.
- c- le donneur et le receveur sont de même groupe sanguin.
- d- le donneur et le receveur sont de groupes sanguins différents.

EXERCICE 2

Pour déterminer le groupe sanguin de deux sujets X et Y, on réalise les tests représentés dans le tableau suivant qui donne les résultats du test 1 seulement :

	Test 1		Test 2	
	Sérums tests		Globules tests	
	On ajoute à une goutte de sérum test une goutte de suspension d'hématies du sang à analyser.		On ajoute à une goutte de suspension de globules test une goutte de sérum du sang à analyser.	
	Sérum anti-B	Sérums Anti-A et anti- B	Globules A	Globules B
Analyse du sang du X
Analyse du sang du Y

signification des figurés

Agglutination	Pas d'agglutination

- 1- Analyser les résultats du test 1 et déduire le groupe de chacun des 2 sujets X et Y.
- 2- Compte tenu de ces résultats et de vos connaissances, compléter les résultats qu'on peut obtenir par le test 2.
- 3- Préciser, en justifiant la réponse, si le sujet Y peut donner du sang au sujet X.

Corrigé de l'exercice 2

1- Analyse du test 1 :

* Les hématies du sang du X ne sont agglutinées ni par le sérum anti A ni par le sérum anti B. donc les hématies du X ne portent pas l'agglutinogène A et l'agglutinogène B : le sujet X est donc de groupe sanguin O.

* Les hématies du sang du Y sont agglutinées par le sérum anti A, ces hématies portent donc l'agglutinogène A. Elles ne portent pas l'agglutinogène B, vu qu'elles ne sont pas agglutinées par le sérum anti B : le sujet Y est donc de groupe sanguin A.

2-

	Test 1		Test 2	
	Sérums tests		Globules tests	
	On ajoute à une goutte de sérum test une goutte de suspension d'hématies du sang à analyser.		On ajoute à une goutte de suspension de globules test une goutte de sérum du sang à analyser.	
	Sérum anti-B	Sérums Anti-A et anti- B	Globules A	Globules B
Analyse du sang du X
Analyse du sang du Y

3- Le sujet Y ne peut pas donner du sang à X, car les anti-A contenus dans le sérum du receveur X vont agglutiner les hématies du donneur Y en se fixant sur les agglutinogènes A portés par ses hématies.