

Thème 3-A CORPS ET SANTE - Immunologie

Classe : 1ere SPECIALITE

Durée envisagée : 5 semaines

Nombre de TP : 5

En rouge : Bilans à faire noter aux élèves

En bleu : Activités pratiques

En vert : Problématique et hypothèses

Introduction & Rappels

L'**immunologie** correspond à l'étude du système immunitaire (organes et cellules). Le système immunitaire correspond entre autre à un ensemble de cellules qui sont produites au niveau **des organes lymphoïdes**.

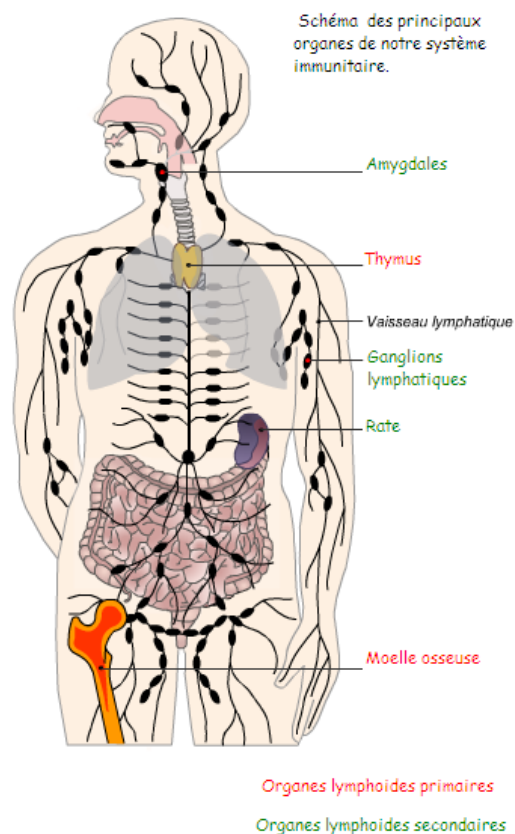
Les **organes lymphoïdes primaires** sont un lieu de production des cellules de l'immunité (thymus, moelle osseuse) et les **organes lymphoïdes secondaires** sont un lieu de stockage (ganglions, amygdales, végétations, rate ...).

Le rôle du système immunitaire est de **reconnaître** puis de **détruire** les éléments du **non-soi** : il s'agit de toutes les structures (cellules, protéines ...) qui ont une identité différente de celle de notre organisme (**le soi**). Les éléments du non-soi sont porteurs **d'antigènes** : ce sont des molécules qui sont reconnues par les récepteurs du système immunitaire.

Il existe 2 types d'immunité :

- **Innée** sans apprentissage et universelle (rapide mais non spécifique)
- **Acquise** en fonction des pathogènes rencontrés (plus lente, basée sur des anticorps et permettant la vaccination).

L'**anté-immunité** désigne des éléments qui entrent en jeu dans la défense de l'organisme avant la mise en place des mécanismes d'immunité innée ou adaptative. Ce sont des **barrières** qui évitent l'entrée de pathogènes dans l'organisme.



Type de barrières	Exemples
Barrières physiques	- La peau empêche l'entrée des pathogènes. - Les battements de paupières nettoient l'œil de façon régulière.
Barrières chimiques	- La peau est recouverte d'un mélange composé entre autres d'acides gras, de sébum et de peptides antibactériens. Le pH à la surface de la peau est maintenu acide (entre 4 et 5). Toutes ces conditions sont néfastes à la survie de nombreuses bactéries. - Acidité estomac détruit certains pathogènes.
Barrières microbiologiques	- La flore normale présente sur la peau et les muqueuses occupe la place et empêche les pathogènes de s'installer. Elle peut même parfois sécréter des substances anti-pathogènes.

Tableau des barrières naturelles du corps humain.



Chapitre 1 - La réaction immunitaire innée ou réaction inflammatoire (RII)

I. Les caractéristiques de la réaction inflammatoire

TP1 : La réaction inflammatoire

Objectif :

- Identifier les cellules et les substances impliquées dans la réaction inflammatoire.
- Comprendre les mécanismes de la réaction inflammatoire.

Matériel : documents

- Capacités et attitudes :

- Observer et comparer une coupe histologique ou des documents en microscopie avant et lors d'une réaction inflammatoire aiguë.
- Recenser, extraire et organiser des informations sur les cellules et les molécules impliquées dans la réaction inflammatoire aiguë.

1- L'immunité innée

La réaction inflammatoire fait partie de l'immunité innée : elle ne nécessite pas d'apprentissage préalable (présente dès la naissance) car elle est génétiquement héritée. Elle est mise en œuvre très rapidement (quelques heures) en cas d'intrusions de pathogènes, de présences de cellules cancéreuses ou de lésion des tissus.

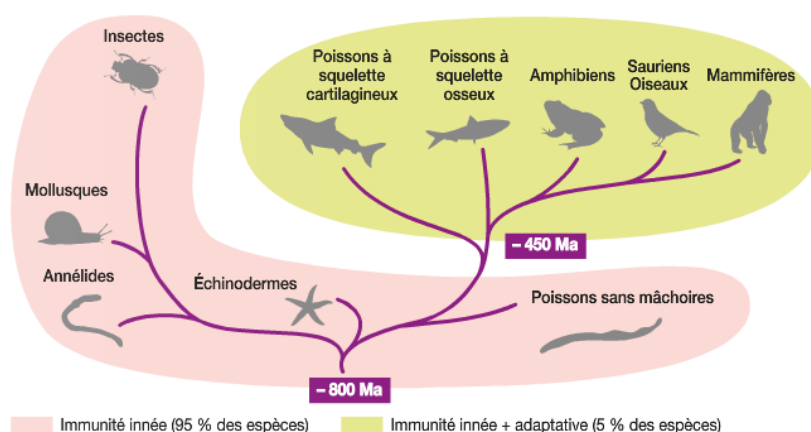
2- Symptômes

Quel que soit le facteur qui la déclenche, la RII se traduit toujours par 4 symptômes : douleur, rougeur, gonflement (= tumeur) et chaleur au niveau de la zone inflammatoire. L'observation des tissus montre un afflux de cellules de l'immunité : les granulocytes et les monocytes mais pas les lymphocytes.

3- Réaction inflammatoire et évolution

La RII est présente chez les Vertébrés et les Invertébrés, depuis plus de 800 Ma. Elle repose sur des mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution (ex : les récepteurs TLR qui détectent les pathogènes chez la drosophile existent aussi chez les mammifères). Très rapidement mise en œuvre, l'immunité innée est la première à intervenir lors de situations variées (atteintes des tissus, infection, cancer).

Tous les organismes pluricellulaires font appel à la réponse immunitaire innée pour combattre les infections par les microorganismes (bactéries, champignons, virus, parasites). C'est le cas dans l'ensemble des espèces animales décrites à l'heure actuelle, soit plus de 2 millions. Parmi elles, seuls les vertébrés (soit 45 000 espèces environ) utilisent, en plus de la réponse innée, une réponse immunitaire adaptative.



II- Les étapes de la réaction inflammatoire.

1- L'initiation de la réaction inflammatoire : les cellules sentinelles

Au sein des tissus, les cellules sentinelles effectuent une veille en permanence (immobile ou mobile) afin de détecter les éléments du non-soi, éventuellement pathogènes. Il s'agit par exemple des cellules dendritiques, des mastocytes, de certains macrophages ...

La détection des éléments du non-soi ou des éléments dangereux est non-spécifique et permet la reconnaissance de « motifs (patterns) » généraux*. Par exemple, le LipoPolySaccharide (LPS) est un composant des bactéries qui est reconnu par les cellules sentinelles via le récepteur TLR4 (cf TP). Ainsi, le récepteur TLR4 détecte toutes les bactéries. Ces récepteurs sont appelés PRR (Pattern recognition receptor).

Hors programme : les motifs généraux sont appelé : PAMP (Pathogen-associated molecular pattern) ou DAMP (Danger-associated molecular pattern)

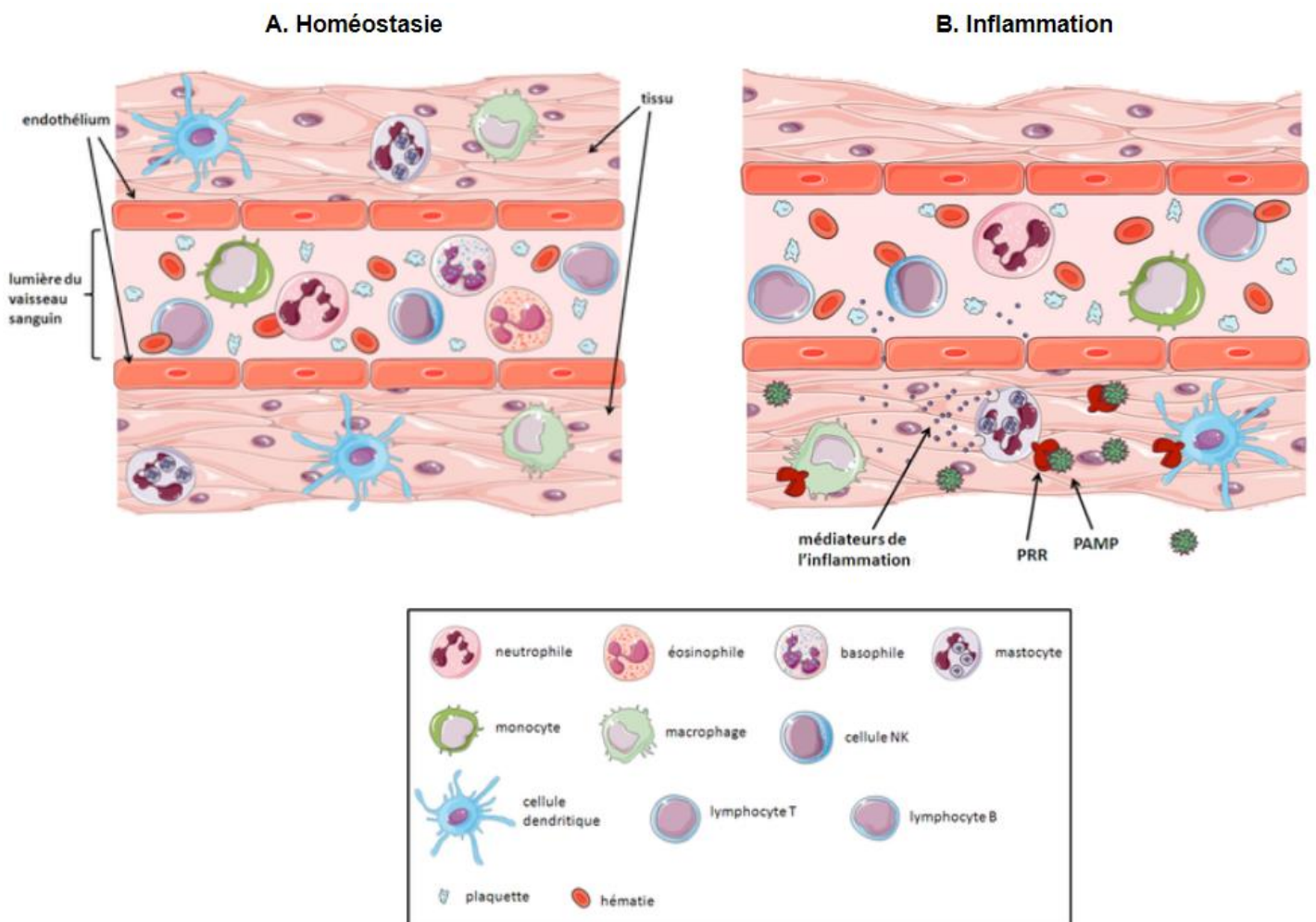


Schéma montrant le déclenchement de la RII

(Source : [Access ENS LYON](#))

Lorsque des composés du non-soi sont détectés, cela active les cellules sentinelles et déclenche la sécrétion de médiateurs chimiques de l'inflammation (MCI) qui vont activer la réaction inflammatoire.

2- La production des médiateurs de l'inflammation

Les médiateurs de l'inflammation vont permettre à l'organisme de se défendre contre les éléments du non-soi.

Les médiateurs chimiques de l'inflammation sont de 3 types :

- Les prostaglandines : ces molécules sont capables d'exciter les neurones nociceptifs (sensibles à la douleur) et provoquent de la douleur. De plus, elles activent également l'hypothalamus qui va provoquer une augmentation de température locale (chaleur).
- L'histamine augmente la perméabilité de la paroi des vaisseaux (vasodilatation) facilitant le passage des granulocytes et monocytes (et provoque aussi une entrée de plasma et donc le gonflement). L'afflux de sang, associé à l'élévation de température vont participer à la rougeur du tissu.
- Les cytokines (pro-inflammatoires) : il s'agit d'un très grand nombre de molécules qui ont une fonction informative.
 - Par exemple, le $\text{TNF}\alpha$ (Tumor Necrosis Factor) permet aux granulocytes et monocytes de s'accrocher à la paroi des vaisseaux sanguins au niveau de la zone inflammatoire.
 - Les interférons α et β : qui ont une action antivirale (limitation de la réplication et de la transcription inverse).
 - Certaines interleukines (IL1 et IL6 en particulier) : elles vont activer la réponse immunitaire en général (la RII mais aussi des éléments de la RIA).

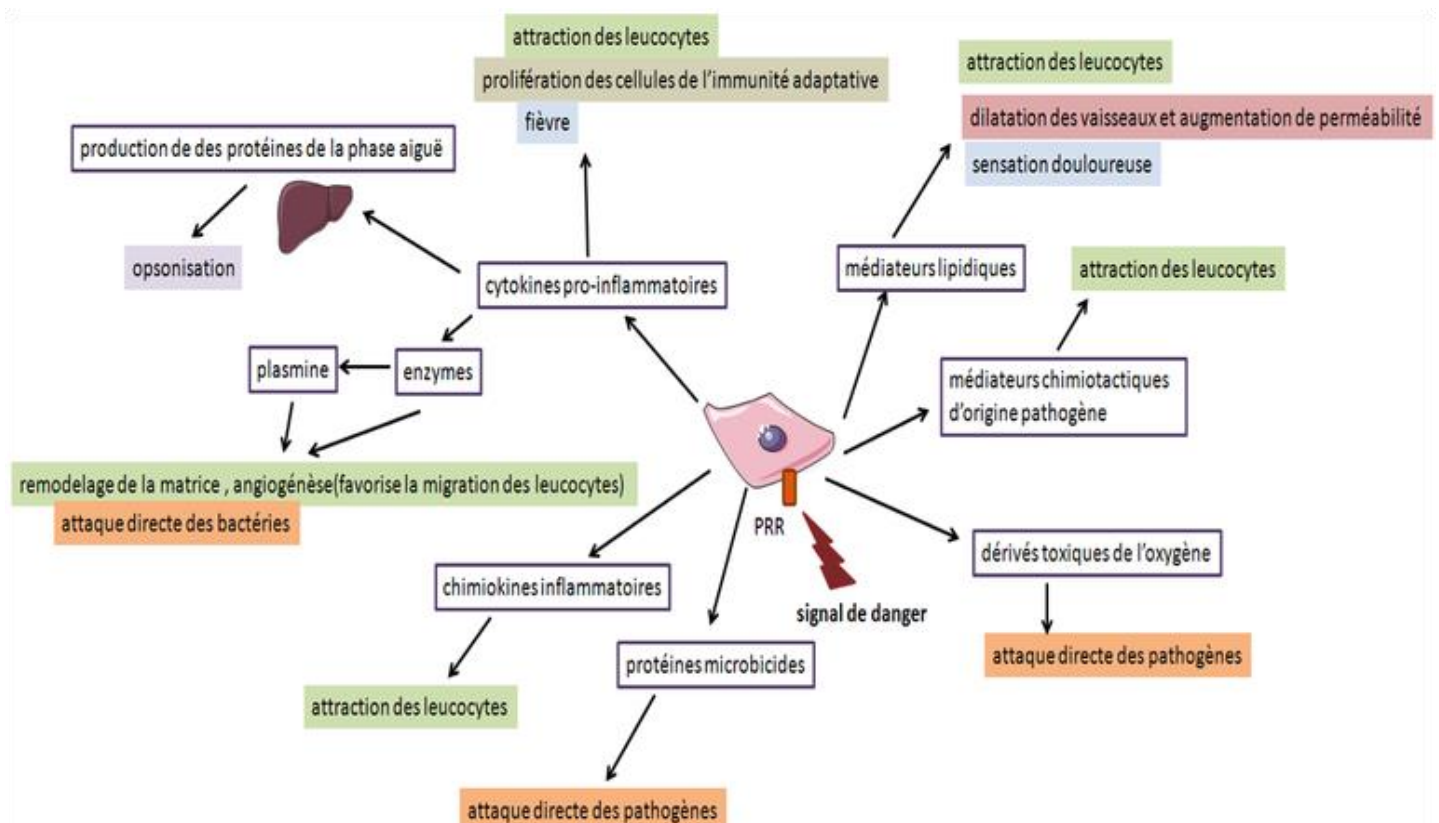


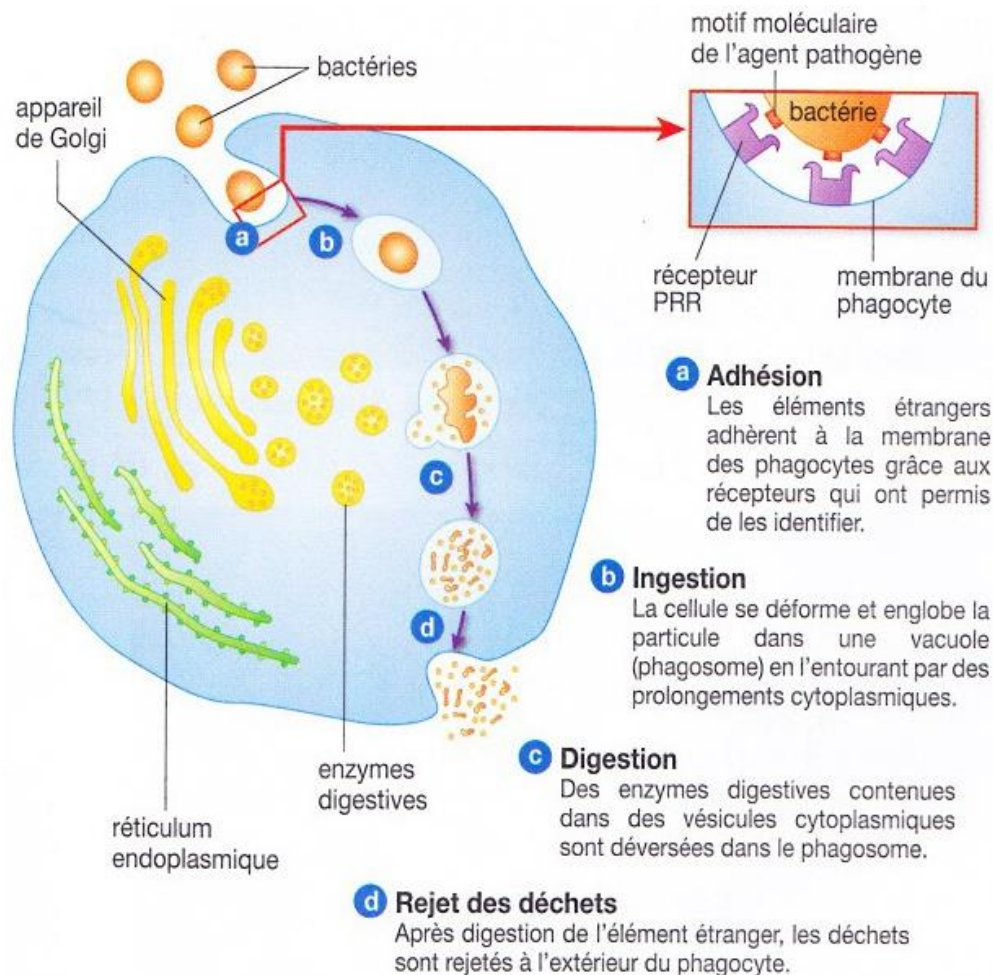
Schéma montrant le rôle des différents MCI

(Source : [Access ENS LYON](#))

3- L'élimination du non-soi par la phagocytose

Sur le site de l'inflammation, les monocytes se différencient en macrophages qui vont alors éliminer les agents infectieux en réalisant la phagocytose. La phagocytose est réalisée par les cellules phagocytaires ou phagocytes (macrophages, granulocytes, certaines cellules sentinelles) et présente 4 phases :

- L'adhésion : consiste à fixer l'élément du non-soi à la membrane via des récepteurs.
- L'absorption/ingestion : consiste à entourer l'élément étranger grâce à des expansions de la membrane appelées pseudopodes. Il se forme alors une grande vésicule contenant l'élément du non-soi. Cette vésicule est appelée phagosome.
- La digestion : Il y a alors fusion entre le phagosome et les lysosomes de la cellule pour former un phagolysosome. Les lysosomes contiennent des enzymes et molécules acides qui détruisent l'élément du non-soi.
- Le rejet des déchets : Le phagolysosome est alors fragmenté et les vésicules plus petites qui en résultent fusionnent avec la membrane plasmique pour libérer leur contenu vers l'extérieur.



Les phagocytes sont ensuite capables de conserver la trace de l'élément du non soi en fixant leurs antigènes à la surface de leur membrane sur un récepteur du CMH2 (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). La cellule devient alors une cellule présentatrice de l'antigène (CPA). La CPA va ensuite migrer dans les ganglions pour initier la deuxième phase de la réponse immunitaire : la réponse immunitaire adaptative.

III- Combattre la réaction inflammatoire

TP2 : Mode d'action de l'ibuprofen

Objectifs :

- Comprendre l'effet d'un anti-inflammatoire
- Identifier le mode d'action chimique (enzyme et compétition)
- Comprendre le mode d'action des anti-inflammatoires

Matériel : documents, LibMol + Fichier COX + ACD ou COX + IBP

- Capacités et attitudes :

- Recenser, extraire et organiser des informations
- Manipuler un logiciel de modélisation moléculaire (LibMol)

1- Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des molécules chimiques qui permettent de diminuer fortement la production des MCI et qui réduisent ainsi les symptômes de la RI. Les anti-inflammatoires sont de 2 types :

- Les AIS (Anti-Inflammatoires Stéroïdiens) comme la cortisone et les corticoïdes
- Les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) comme l'aspirine et l'ibuprofen.

2- Le mode d'action des anti-inflammatoires

Les médiateurs chimiques de l'inflammation sont produits par des voies du métabolisme dépendant d'enzymes clés. Par exemple, la cyclo-oxygénase (COX) est une enzyme qui transforme l'acide arachidonique (substrat) en prostaglandines H et G (produits). Cette transformation a lieu dans une poche réactive, le site actif.

L'ibuprofen est une molécule qui peut prendre la place de l'acide arachidonique au niveau du site actif de la COX. Plus l'ibuprofen est présent, plus l'activité de la COX est faible et devient nulle à 10^{-4} $\mu\text{mol/L}$ d'ibuprofen. L'ibuprofen est un inhibiteur de l'enzyme COX.

3- Des précautions à prendre ...

Dans certains cas, il peut être utile de combattre la réaction inflammatoire (ex : entorse). On utilise alors les anti-inflammatoires qui vont bloquer la production des médiateurs chimiques comme les prostaglandines. Cela permet de réduire les symptômes gênants : la douleur mais aussi le gonflement.

Les anti-inflammatoires ne doivent pas être pris sur une longue durée sans être associés à un antibiotiques. En effet en diminuant l'inflammation, on diminue l'efficacité de la RI et on permet alors à l'agent infectieux de s'installer.

CONCLUSION :

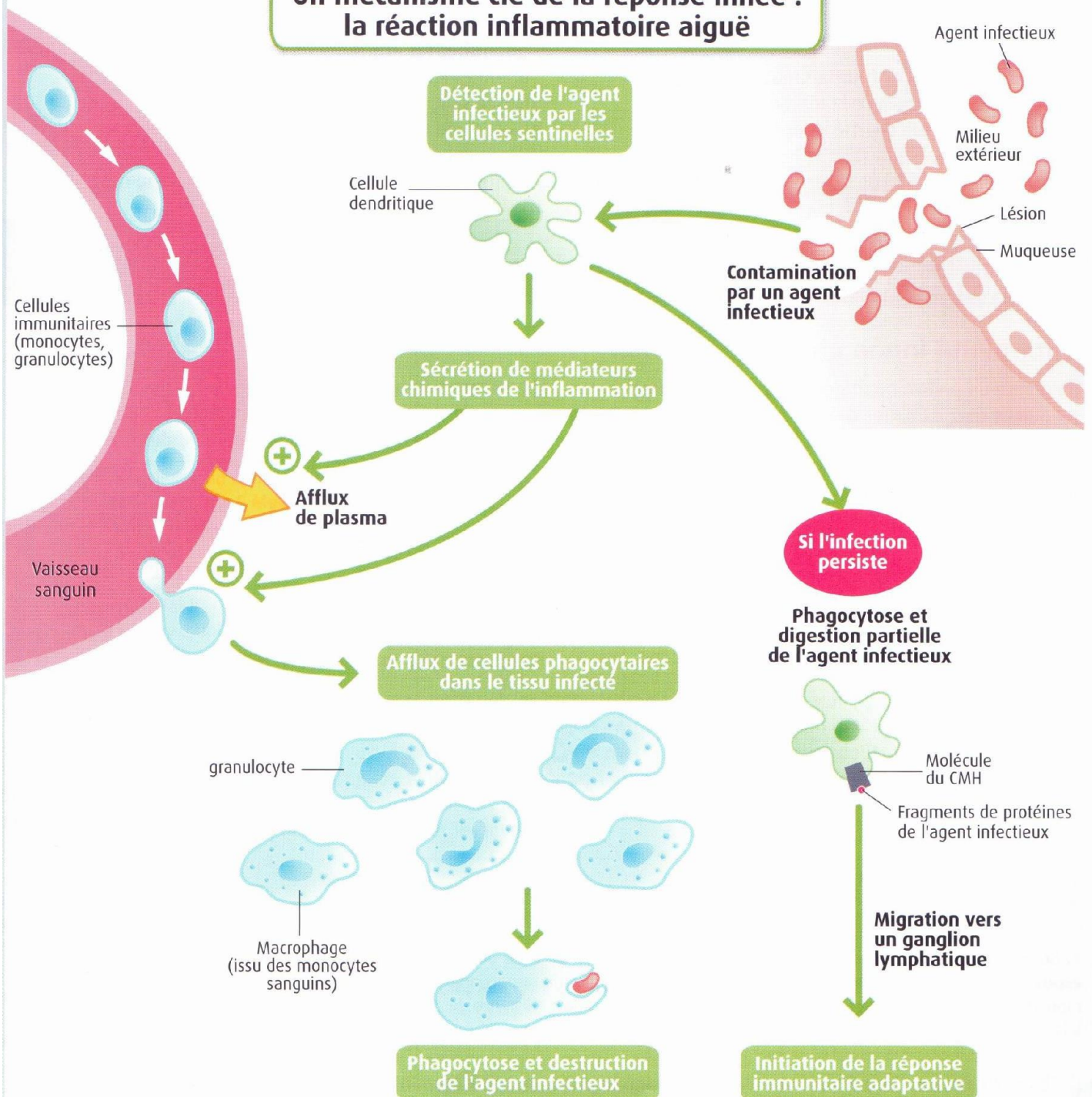
L'immunité innée est une première ligne de défense qui agit d'abord seule puis se prolonge pendant toute la réaction immunitaire. La réaction inflammatoire aiguë (=RII même si « aigüe ») en est un mécanisme essentiel permettant la reconnaissance, l'alerte et la destruction du non-soi de façon non spécifique. Lorsque les mécanismes de l'immunité innée ne suffisent pas, les cellules dendritiques vont permettre de déclencher l'immunité adaptative. La RII prépare donc le déclenchement de l'immunité adaptative (RIA).

Les caractéristiques de la réponse immunitaire innée

- Présente dès la naissance
- Déclenchée rapidement
- Déclenchée dans des situations variées (infection par une grande diversité de microorganismes, lésions des tissus)
- Ne nécessite pas d'apprentissage préalable

Première ligne de défense rapidement mise en œuvre

Un mécanisme clé de la réponse innée : la réaction inflammatoire aiguë

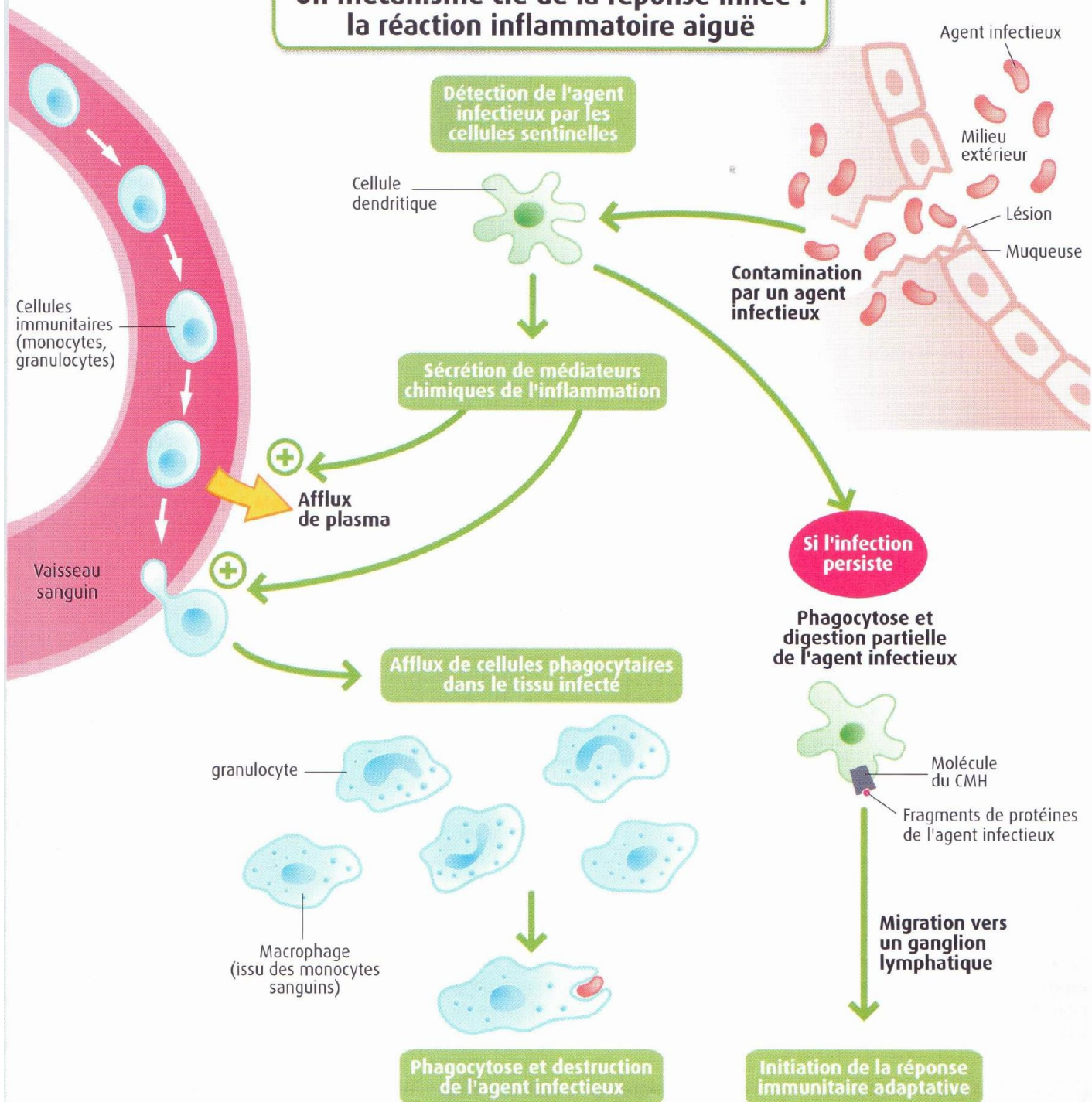


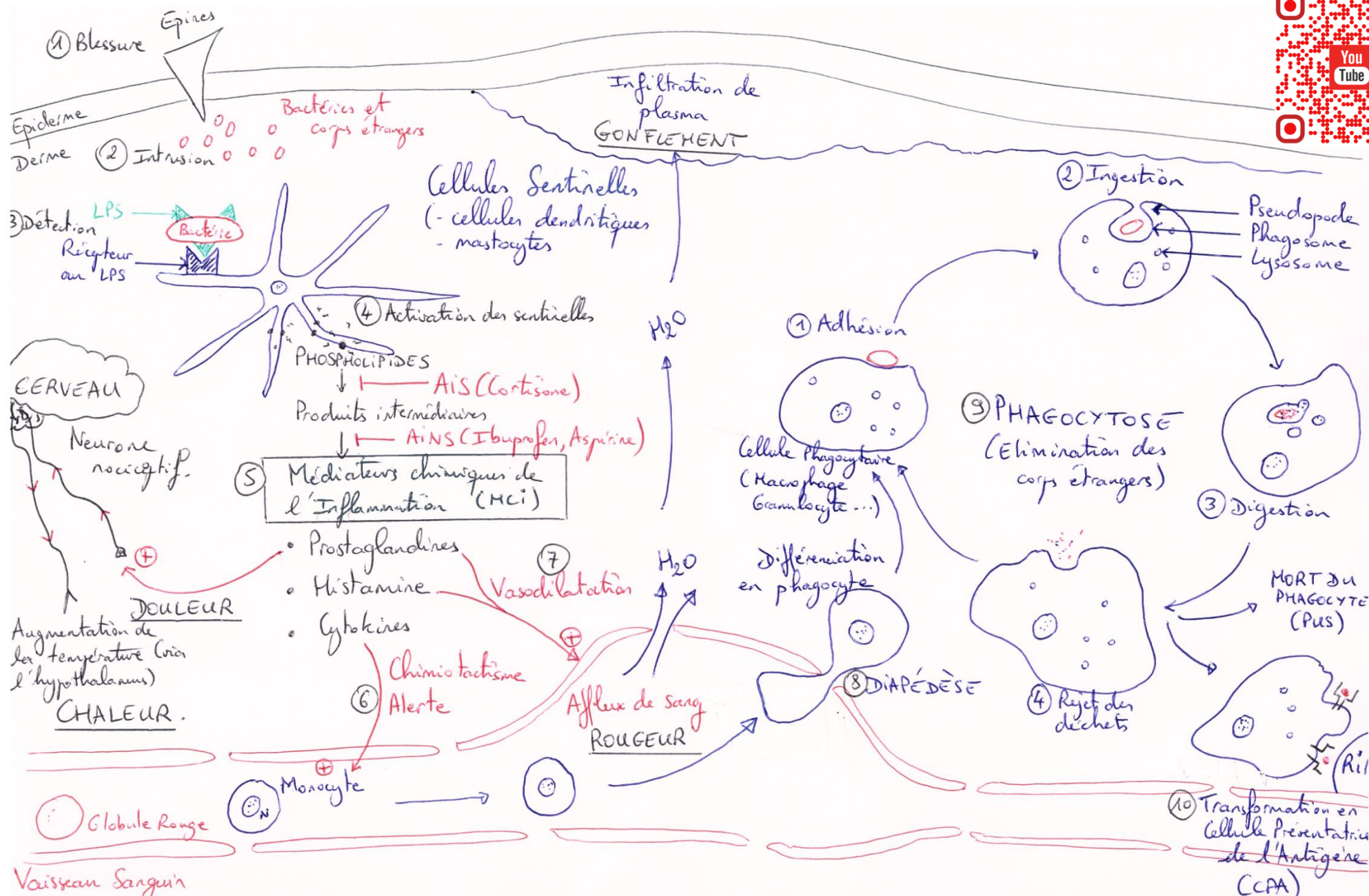
Les caractéristiques de la réponse immunitaire innée

- Présente dès la naissance
- Déclenchée rapidement
- Déclenchée dans des situations variées (infection par une grande diversité de microorganismes, lésions des tissus)
- Ne nécessite pas d'apprentissage préalable

Première ligne de défense rapidement mise en œuvre

Un mécanisme clé de la réponse innée : la réaction inflammatoire aiguë





RIA

Schéma fonctionnel des étapes de la réaction inflammatoire