

Classe de première, enseignement de spécialité

Le fonctionnement du système immunitaire humain

L'immunité innée

Connaissances

L'immunité innée existe chez tous les animaux. Elle opère sans apprentissage préalable. Elle est génétiquement déterminée et présente dès la naissance.

Elle repose sur des mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution : une dizaine de types cellulaires différents (récepteurs de surface pour la reconnaissance de motifs étrangers partagés par de nombreux intrus) et une centaine de molécules circulantes (interleukines pour la communication entre cellules).

Très rapidement mise en œuvre et présente en tout point de l'organisme, l'immunité innée est la première à intervenir lors de situations variées (atteintes des tissus, infection, cancérisation). C'est une première ligne de défense qui agit d'abord seule puis se prolonge pendant toute la réaction immunitaire.

La réaction inflammatoire est essentielle. Elle traduit l'accumulation de molécules et de cellules immunitaires au lieu d'infection ou de lésion. Aigüe, elle présente des symptômes stéréotypés (rougeur, chaleur, gonflement, douleur). Elle prépare le déclenchement de l'immunité adaptative.

Notions fondamentales : *organes lymphoïdes, macrophages, phagocytose, médiateurs chimiques de l'inflammation, interleukines, récepteurs de surface, réaction inflammatoire, médicaments anti-inflammatoires.*

Modèles conceptuels à construire :

L'immunité innée

Connaissances

L'immunité innée existe chez tous les animaux. Elle opère sans apprentissage préalable. Elle est génétiquement déterminée et présente dès la naissance.

Elle repose sur des mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution : une dizaine de types cellulaires différents (récepteurs de surface pour la reconnaissance de motifs étrangers partagés par de nombreux intrus) et une centaine de molécules circulantes (interleukines pour la communication entre cellules).

Très rapidement mise en œuvre et présente en tout point de l'organisme, l'immunité innée est la première à intervenir lors de situations variées (atteintes des tissus, infection, cancérisation). C'est une première ligne de défense qui agit d'abord seule puis se prolonge pendant toute la réaction immunitaire.

La réaction inflammatoire est essentielle. Elle traduit l'accumulation de molécules et de cellules immunitaires au lieu d'infection ou de lésion. Aigüe, elle présente des symptômes stéréotypés (rougeur, chaleur, gonflement, douleur). Elle prépare le déclenchement de l'immunité adaptative.

Notions fondamentales : *organes lymphoïdes, macrophages, phagocytose, médiateurs chimiques de l'inflammation, interleukines, récepteurs de surface, réaction inflammatoire, médicaments anti-inflammatoires.*

Enchainement possible de ces modèles

- 1) La réaction inflammatoire,
- 2) Les mécanismes de reconnaissance (infection, lésion) et d'action (élimination des intrus, réparation tissulaire),
- 3) L'immunité innée.

1er modèle : Réaction inflammatoire

Les faits (BO):

- Observation de symptômes stéréotypés (rougeur, chaleur, gonflement, douleur),
- Très rapidement mis en œuvre,
- Présents en tout point de l'organisme,

- Découlant d'une accumulation de cellules (et molécules) au lieu d'infection ou de lésion,

Bilan :

- ❖ Vasodilatation,
- ❖ Exsudation plasmatique,
- ❖ Recrutement leucocytaire.
- ❖ Leucocytes circulants et leucocytes résidents

Les activités possibles :

Document d'accroche :

Comparaison de photographies de différentes causes d'inflammations locales



Coupure :



Piqûre :



Brûlure :



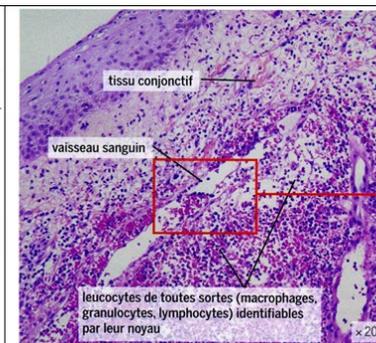
Contusion :

Pb : Quelles modifications tissulaires expliquent ces symptômes ?

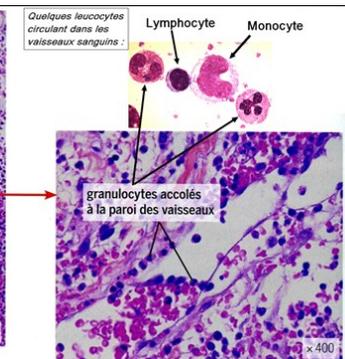
Activité n°1 : Comparez des coupes de peaux observées au microscope afin de déterminer les principales différences entre une peau normale et une peau lésée.



Une coupe de peau normale, avant une réaction inflammatoire

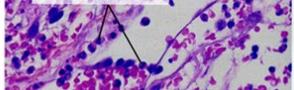
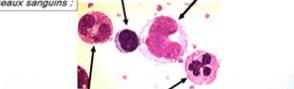


Une coupe de peau pendant la réaction inflammatoire



Quelques leucocytes circulant dans les vaisseaux sanguins :

Lymphocyte Monocyte



2eme modèle : Mécanismes de reconnaissance et d'action de l'immunité innée.

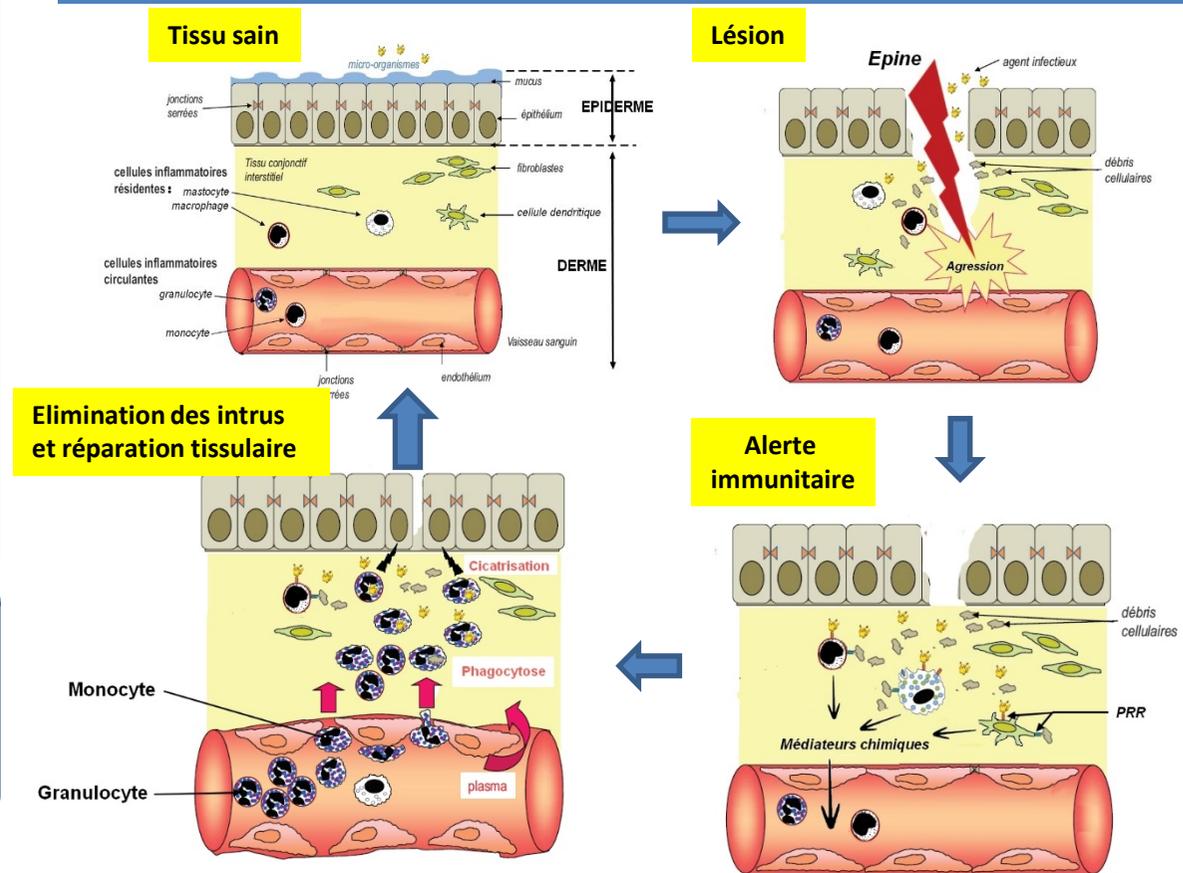
Les faits (BO):

- Types cellulaires différents (avec récepteurs pour la reconnaissance de motifs étrangers partager par de nombreux intrus)
- Molécules circulantes (interleukines pour communication entre cellules)
- Phagocytose

Activité collaborative :
Chaque binôme exploite une source documentaire différente et produit un compte-rendu à destination des autres élèves de la classe

Les activités possibles :

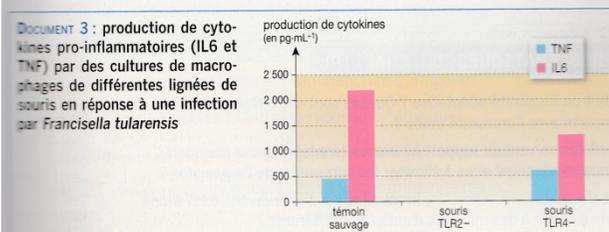
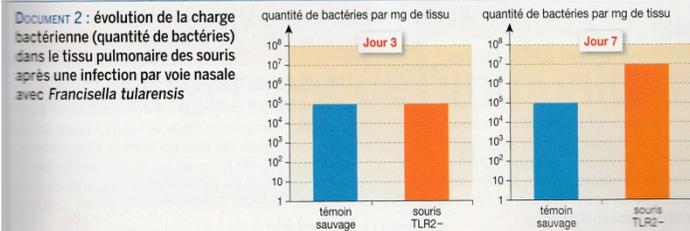
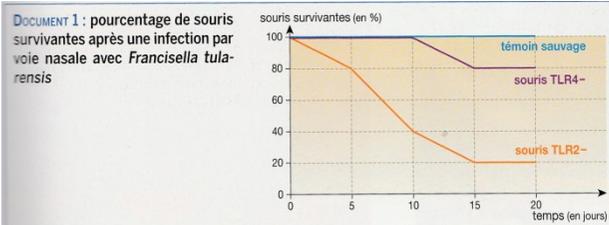
Activité n°2: Montrer que les documents ci-dessous valident certaines étapes du schéma du déroulement d'une réaction inflammatoire. Votre réponse sera rédigée sous forme d'un texte argumenté qui sera le support d'une présentation oral aux autres élèves de la classe.



2eme modèle : Mécanismes de reconnaissance et d'action de l'immunité innée.

Les faits :

Types cellulaires différents avec récepteurs pour la reconnaissance de motifs étrangers partager par de nombreux intrus :



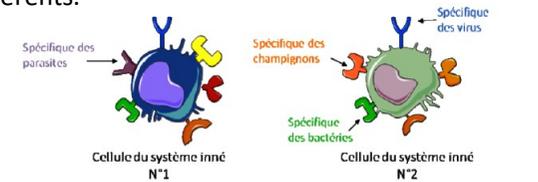
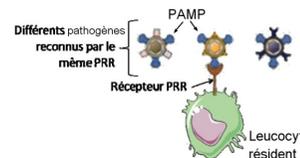
TS Bordas, programme 2012, page 316

Les activités possibles :

Activité n°2 : Groupe 1.

Reconnaissance des pathogènes par les cellules phagocytaires : les macrophages et les cellules dendritiques possèdent à leur surface des récepteurs moléculaires appelés PRR. Ils sont capables de se fixer à des marqueurs appelés PAMP présents sur de nombreux pathogènes mais absents des cellules de mammifères.

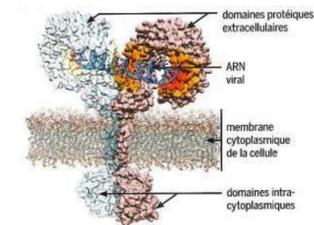
Il existe de nombreux récepteurs PRR différents à la surface d'une même cellule. Chaque récepteur est capable de fixer de nombreux microbes porteurs d'un même PAMP (exemples : PAMP spécifique des Bactéries ou PAMP des virus). Ainsi avec un nombre restreint de récepteurs PRR, chaque leucocyte est capable de reconnaître plusieurs types de pathogènes différents.



Diversité des récepteurs des cellules du système immunitaire inné.

Légende : récepteurs de l'immunité innée multiples mais invariants :

PAMP	PRR
LDL, LPS (bactéries)	Récepteur scavenger
Mannose (levures, bactéries)	Mannose récepteur
Peptidoglycans (bactéries Gram+)	TLR2
Lipopolysaccharides (bactéries Gram-)	TLR4
ARN double brin (virus)	TLR3
ARN simple brin (virus)	TLR7, 8
ARN double brin (virus)	RIG-1 like helicase
flagelline, toxine (bactéries)	Nod-like receptor (NLR)



Modèle moléculaire du récepteur TLR3 reconnaissant un fragment d'ARN de virus (comme chez la plupart des virus, le brin d'ARN est replié sur lui-même en une double hélice à la manière de l'ADN, ce qui permet son identification par le récepteur).

TS Bordas, programme 2012, page 294

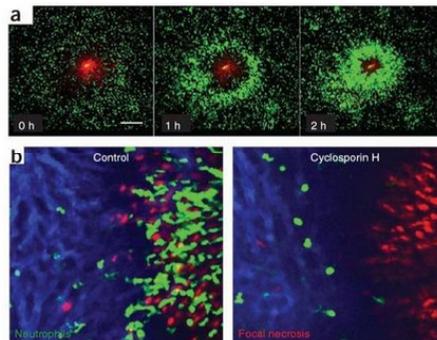
2eme modèle : Mécanismes de reconnaissance et d'action de l'immunité innée.

Les faits :

Types cellulaires différents avec récepteurs pour la reconnaissance de motifs étrangers partager par de nombreux intrus :

Document : Attraction des granulocytes neutrophiles au site d'une inflammation "stérile" (induite par la libération de signaux de danger provenant du soi, et non par une infection) ou chimiokines :

Source : Article paru dans le journal Science en 2010 ("Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation", McDonald B et al. Science 2010). Dans cette expérience, des souris ont été anesthésiées puis ouvertes, et leur foie a été soumis sur une petite surface très localisée à une forte chaleur. Cette agression entraîne la mort des cellules du foie (hépatocytes) localement, et ainsi la libération de signaux de danger (ou DAMP pour Danger Associated Molecular Pattern). Ces signaux de danger vont activer la production de médiateurs de l'inflammation par les cellules avoisinants la lésion, et notamment des chimiokines qui vont attirer les neutrophiles.



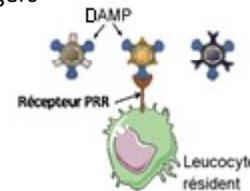
<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/ressources-documentaires>

Les activités possibles :

Activité n°2 : Groupe 2.

Reconnaissance des molécules de stress cellulaire par les cellules phagocytaires :

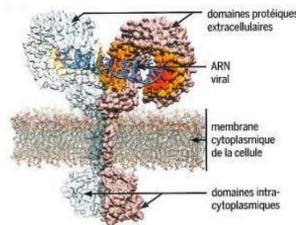
les macrophages et les cellules dendritiques expriment des récepteurs reconnaissant des molécules considérées comme des signaux de dangers



molécules normalement présentes dans le cytoplasme ou dans le noyau des cellules et qui ne devraient pas se trouver dans le compartiment extracellulaire (débris cellulaires) ou molécules produites par des cellules sous stress. La présence de ces molécules de danger (DAMP) dans le compartiment extracellulaire attire les cellules de l'immunité et leur fixation sur des récepteurs PRR situés à la surface de ces cellules de l'immunité innée déclenche leur activation.

https://www.inserm.fr/sites/default/files/201710/Inserm_SKS_2011_InflammationMaladie_sinflammatoires_Dossier.pdf

DAMP	PRR
Débris cellulaires	Chromatine, nucléosomes, ADN TLR9
Molécules de stress	Heat shock proteins (HSPs) CD14 TLR2, TLR4
	Acide urique TLR2, TLR4
	HMGB1 RAGE, TLR2, TLR4
	S100 proteins RAGE

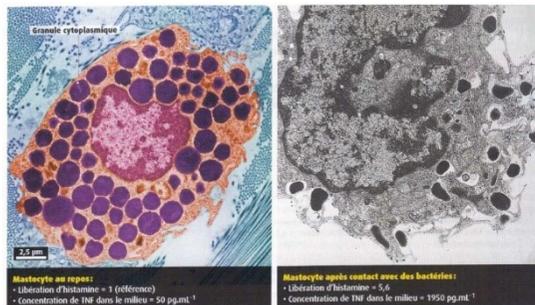


Modèle moléculaire du récepteur TLR3 reconnaissant un fragment d'ARN de virus (comme chez la plupart des virus, le brin d'ARN est replié sur lui-même en une double hélice à la manière de l'ADN, ce qui permet son identification par le récepteur).

2eme modèle : Mécanismes de reconnaissance et d'action de l'immunité innée.

Les faits :

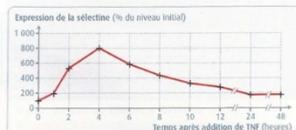
Molécules circulantes (interleukines pour communication entre cellules)



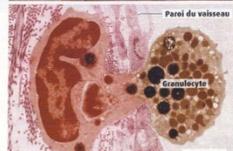
Des mastocytes en culture (vus au MEI, fausses couleurs). Les granules cytoplasmiques des mastocytes sont riches en de nombreux médiateurs chimiques de l'inflammation tels que le TNF et l'histamine.



Une étude de l'action de l'histamine. Un colorant fluorescent est injecté dans la circulation sanguine d'une souris. On applique ensuite de l'histamine dans l'un de ses muscles puis on suit la fluorescence dans les tissus proches des vaisseaux sanguins irrigant le muscle traité.



Expression de la sélectine par des cellules de paroi interne de vaisseaux sanguins en réponse à l'injection de TNF. La sélectine est une molécule dite d'adhésion (voir ci-dessous).



Granulocytes dans un vaisseau sanguin à proximité d'un tissu infecté (vus au MEI).

TS Belin, programme 2012, page 272 et 273

Les activités possibles :

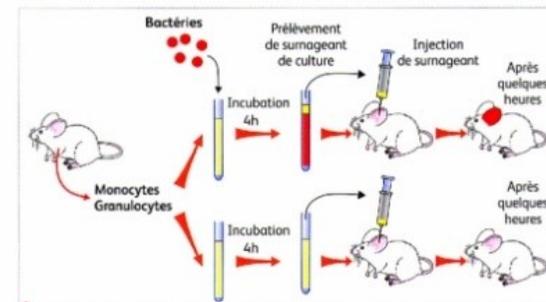
Activité n°2 : Groupe 3.

L'entrée de bactéries au niveau d'une plaie déclenche une réponse des cellules de l'immunité innée.

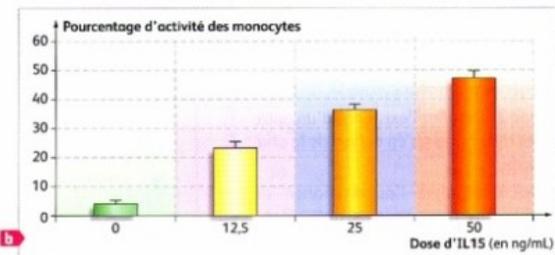
On prélève des monocytes et des granulocytes à partir de sang de souris puis une fraction de ces cellules est mise en culture en présence de bactéries *Listeria*. Après quatre heures d'incubation, du surnageant de culture est injecté dans l'oreille d'une souris saine et on surveille l'apparition de symptômes inflammatoires au cours des heures suivant l'injection. On constate une amplification des symptômes au cours du temps.

Parmi les nombreuses molécules présentes dans le surnageant précédent, on isole une série de molécules appelées médiateurs chimiques de l'inflammation.

On s'intéresse à l'effet de l'un de ces médiateurs : l'IL-15, sur les cellules de l'immunité innée. On mesure *in vitro* le taux d'activation de monocytes en présence de doses croissantes d'IL-15.



Conséquences de la mise en contact de cellules de l'immunité innée avec des bactéries.



Effet d'un médiateur de l'inflammation sur l'activation des monocytes.

TS Nathan, programme 2012, page 281

Des vidéos sur le site aces.ens-lyon.fr :

[chimiotactisme neutrophile.mp4](#)
[recrutement des leucocytes.mp4](#)

2eme modèle : Mécanismes de reconnaissances et d'action de l'immunité innée.

Les faits :

La phagocytose

Vidéos en anglais sur l'activité de phagocytose des macrophages et cellules dendritiques :



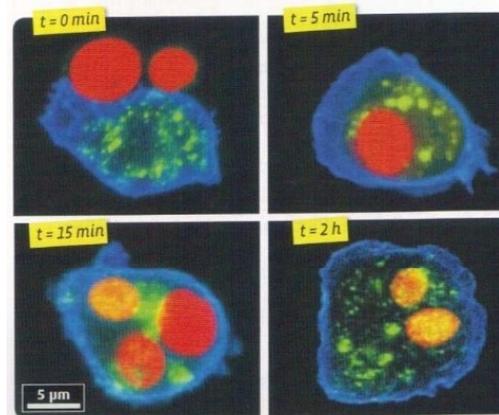
http://www.youtube.com/watch?v=IZWOH3NEsag&feature=player_detailpage

Et des granulocytes :

https://www.youtube.com/watch?v=Z_mXDvZQ6dU

Les activités possibles :

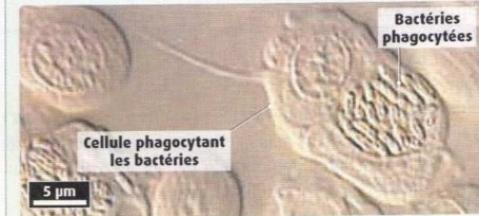
Activité n°2 : Groupe 4.



3 Suivi de la phagocytose de levures par un macrophage grâce à des marqueurs fluorescents (photos au MO). Les levures sont marquées par une fluorescence rouge, la membrane plasmique du macrophage par une fluorescence bleue et les lysosomes par une fluorescence verte. Le mélange des fluorescences vertes et rouges donne une fluorescence jaune.

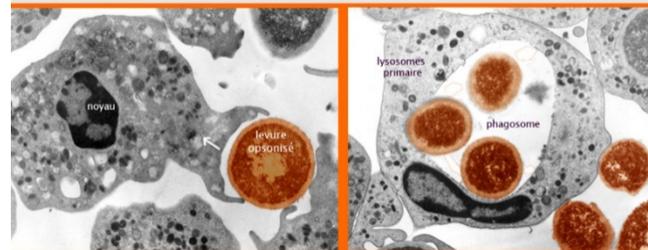
TS Belin, programme 2012, page 274

On injecte des bactéries à un embryon de poisson-zèbre préservé de tout contact avec les microorganismes de l'environnement. Après 20 min., on observe l'arrivée de cellules phagocytant les bactéries (photo au MO). En moins de 5 h, toutes les bactéries ont été digérées.



4 Des observations chez l'embryon.

phagocytose de levures opsonisés (par anticorps et complément) par de granulocytes humains



3eme modèle : l'immunité innée.

Les faits :

Présente à la naissance

DOCUMENT Numération et activité des cellules de l'immunité innée chez le nouveau-né et l'adulte.

	Sang de cordon ombilical	Nouveau-nés âgés de 3 jours	Adultes
Nombre moyen de granulocytes (en cellules/ μ L de sang)	6 750	4 765	3 200
Capacité d'activation (en % de l'activité chez l'adulte)	91,4	98,2	100
Nombre moyen de monocytes (en cellules/ μ L de sang)	1 100	1 000	500
Capacité d'activation (en % de l'activité chez l'adulte)	104,7	106	100

TS Nathan, programme 2012, page 295

Les activités possibles :

Activité n°3 : Exploiter des documents pour montrer que l'immunité innée est déterminée génétiquement, présente à la naissance chez tous les animaux

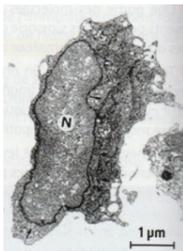
Vidéo :

Metchnikoff et phagocytose chez l'étoile de mer

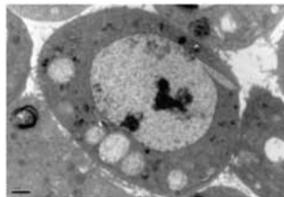
<http://www.universcience-vod.fr/video-1882-metchnikoff-et-la-phagocytose-16202.html>

	Souris	Rat	Homme	Chimpanzé	Chien	Taureau	Poule	Poisson_zèbre	Drosophile
Souris	0	10,8	30,4	30,4	58,1	34,7	53,3	62,1	80,9
Rat		0	29,3	29,3	57,8	34,1	52,1	62,4	81
Homme			0	0,616	48,8	23,6	50,2	60,7	79,7
Chimpanzé				0	49,5	24	50,4	60,7	79,5
Chien					0	51,5	73,2	78,9	88,4
Taureau						0	51,6	61,2	80,7
Poule							0	61,2	80,7
Poisson_zèbre								0	79,5
Drosophile									0
Moustique									

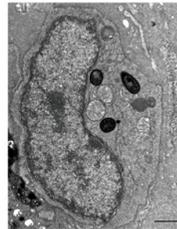
Déterminée génétiquement et présente chez tous les animaux



Macrophage de tortue

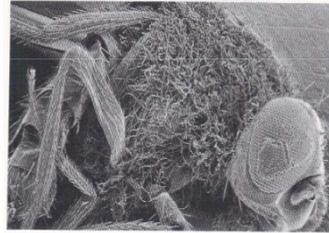


Phagocyte de drosophile



Macrophage de poisson-zèbre

Chez un insecte, la drosophile, la réponse immunitaire innée se caractérise par la synthèse de peptides antimicrobiens en réponse à une infection. Par exemple, en cas d'attaque par une moisissure, des récepteurs situés sur la membrane des cellules de la drosophile (récepteurs Toll) détectent des molécules du champignon, ce qui déclenche la production et la libération par les cellules d'une substance qui diffuse dans tout l'organisme et détruit l'agresseur.



Chez cette drosophile, le gène codant pour le récepteur « Toll » est muté : on observe un important développement d'une moisissure ayant entraîné la mort de l'animal.

TS Bordas, programme 2012, page 291

```

                260           270           280           290
1  DAFYSLGSLEHLDLSDNHLSLSSSWFGPLSSLKYLNLMGNP
2  DAFYSLGSLEHLDLSNNHLSLSSSWFRPLSSLKYLNLMGNP
3  DSFSSLGSLEHLDLSYNLNLSSSWFKPLSSLTFLNLLGNP
4  DSFSSLGSLEHLDLSYNLNLSSSWFKPLSSLTFLNLLGNP
5  ESFSLWSLEHLDLSYNLNLSSSWFRPLSSLKFLNLLGNP
6  DSFHLRNLEYLDLSYNRLSNLSSSWFRSLYVLKFLNLLGNL
7  DSFGSQGKLELDDLSNNSLAHLSPVWFGPLFSLQHLRIQNS
8  DAFKQHNLEVLDLSLNNLNLSPSWFHKLKSLQQLNLVGNP
9  RAFEGLLSLRVDLSANRLTSLPELFAETKQLQEIYLRNNS
10 RAFEGLVSLSRLELSLNRLTNLPELFAEAKHIKEIYLQNS
    
```

- | | | | |
|-----------|--------------|------------------|---------------|
| 1. Souris | 4. Chimpanzé | 7. Poule | 10. Moustique |
| 2. Rat | 5. Chien | 8. Poisson zèbre | |
| 3. Homme | 6. Taureau | 9. Drosophile | |

Le document ci-dessus présente une partie de l'alignement des séquences en acides aminés d'un récepteur TLR chez divers vertébrés et d'un récepteur Toll chez la drosophile et le moustique. Les acides aminés repérés en bleu ou vert ont des propriétés chimiques très proches. Les acides aminés identiques dans toutes les séquences sont représentés en rouge.