

DOCUMENT DE TRAVAIL – JUIN 2012

Sciences de la vie et de la Terre

Série S – Thème 3
Corps humain et santé

Thème 3A – LE MAINTIEN DE L'INTEGRITE DE L'ORGANISME : QUELQUES ASPECTS DE LA REACTION IMMUNITAIRE

Table des matières

Introduction.....	1
Acquis.....	2
Thème 3-A-1 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée.....	3
Intentions, commentaires et limites.....	3
Compléments scientifiques.....	3
Exemples d'activités.....	6
Thème 3-A-2 L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée.....	7
Intentions, commentaires et limites.....	7
Compléments scientifiques.....	9
Exemples d'activités.....	10
Thème 3-A-3 Le phénotype immunitaire au cours de la vie.....	10
Intentions, commentaires et limites.....	10
Compléments scientifiques.....	11
Exemples d'activités.....	12
Bibliographie, sitographie, ressources.....	13

Thème 3A – LE MAINTIEN DE L'INTEGRITE DE L'ORGANISME : QUELQUES ASPECTS DE LA REACTION IMMUNITAIRE

Tout au long du lycée, le thème 3 amène à comprendre le fonctionnement de l'organisme et la nécessité d'un équilibre interne, l'homéostasie. Le thème 3-A permet ici non seulement une étude physiologique de l'immunité, garante de l'homéostasie, mais aussi de mener une réflexion plus large sur les enjeux et les responsabilités en matière de santé aux niveaux individuel, familial et collectif. Cette thématique est en outre l'occasion de présenter les métiers du domaine médical.

Cette réflexion sur la santé suppose des connaissances scientifiques solides, sans pour autant chercher l'exhaustivité des détails des mécanismes biologiques, parfois très complexes, mis en jeu. Cette étude du

système immunitaire est d'ailleurs placée dans le thème 3 « corps humain et santé », et non dans le thème 1, ce qui implique une approche qui n'est pas centrée sur la recherche fondamentale mais plus sur les applications de ces connaissances à l'humain. Le programme propose de consacrer 33 % de l'année au thème 3, comportant deux parties, soit environ 5 à 6 semaines pour le thème 3A sans que cela soit un impératif.

Le maintien de l'homéostasie suppose, en plus du fonctionnement normal de l'organisme, de prendre en compte les agressions du milieu extérieur ou des dérèglements internes. On s'attachera à montrer à l'élève que le système immunitaire est constitué de deux grands ensembles : l'immunité innée et l'immunité adaptative, qui coopèrent largement pour préserver la bonne santé de l'individu. Dans une perspective évolutive, on exposera l'immunité adaptative, présente uniquement chez les Vertébrés, comme s'ajoutant à l'immunité innée, présente chez tous les Métazoaires. Cette immunité innée, bien que suffisante chez la plupart des espèces, ne développerait pas de « mémoire », au contraire de l'immunité adaptative. Les connaissances scientifiques fondamentales portant sur le système immunitaire adaptatif ont permis de développer la vaccination qui entraîne la formation de cellules mémoires à longue durée de vie. L'immunité innée participe également à l'efficacité vaccinale, notamment en préparant l'organisme à la réaction adaptative grâce aux adjuvants. On montrera enfin que la stratégie vaccinale a le triple objectif de prévenir les maladies individuelles, les épidémies et finalement d'éradiquer les agents pathogènes.

Les avancées récentes dans le domaine de l'immunologie ont conduit à revoir certains concepts et on veillera à ne plus utiliser certains termes, qui d'ailleurs n'apparaissent plus dans le programme. Comme déjà précisé dans l'ancien programme de 2001, on ne parle plus d'*immunité spécifique* ou *non spécifique* depuis, entre autres, la découverte des récepteurs de l'immunité innée (PRR) et de leurs spécificités vis à vis de certaines structures moléculaires des pathogènes. On évitera le terme d'*immunité acquise* ; le terme d'*adaptatif* est plus riche de sens car il met en avant l'adaptation de notre système immunitaire à notre environnement infectieux. De plus, les termes de *soi* et de *non-soi* sont difficiles à utiliser car on ne peut pas les définir sans approximation. Au niveau cellulaire, le nom de *granulocytes* sera préféré à celui de *polynucléaires*, encore utilisé en médecine, mais source de confusion pour les élèves puisque ces cellules ne sont pas plurinucléées.

Acquis

A l'école primaire, les élèves ont été sensibilisés à l'hygiène. Ce thème est repris et explicité en classe de troisième où les élèves sont conduits à un premier niveau de compréhension des réactions qui permettent à l'organisme de se préserver des pathogènes provenant de son environnement.

Le système immunitaire est traité en troisième dans un thème dédié, intitulé "*Risque infectieux et protection de l'organisme*" et présenté dans le [Bulletin officiel spécial n° 6 du 28 août 2008](#), il représente 25% des séances de SVT soit une douzaine d'heures. Les élèves apprennent que nous sommes confrontés à un environnement peuplé de microorganismes, dont certains sont pathogènes et susceptibles de contaminer puis d'infecter l'organisme en traversant les barrières naturelles. Quelques éléments de lutte contre ces microbes ont été vus, comme les pratiques d'antisepsie et d'asepsie qui permettent de limiter les risques. Les élèves sont enfin amenés à comprendre le rôle des antibiotiques qui sont efficaces uniquement contre les bactéries.

Le système immunitaire proprement dit est ensuite abordé, sans distinction de phase dans la réponse immunitaire, sans inventaire des organes immunitaires et sans notion de coopération cellulaire.

On distingue en classe de troisième une réaction cellulaire rapide, la phagocytose, le plus souvent suffisante, réalisée par certains leucocytes mais sans citer le terme de « réaction inflammatoire ». On voit que d'autres leucocytes sont spécifiques d'un antigène et se différencient surtout dans les ganglions lymphatiques. On différencie les lymphocytes B qui sécrètent des anticorps, participant à l'élimination des micro-organismes et les lymphocytes T qui détruisent les cellules infectées par contact cellulaire direct.

Par ailleurs, la dernière partie du programme de troisième : « *Responsabilité humaine en matière de santé et d'environnement* » traitée dans une démarche de projet, a pu être l'occasion d'établir les conditions de réalisation de transfusion et de greffe en lien avec les connaissances acquises en immunologie.

Thème 3-A-1 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

1. Intentions, commentaires et limites

Il peut être bon dans cette partie de rappeler le rôle de l'anté-immunité ou « défenses naturelles », constituée de barrières :

- mécaniques (revêtement cutané-muqueux, flux d'air et de liquide, péristaltisme intestinal, mouvements ciliaires...),
- physicochimiques (acidité gastrique, certaines enzymes comme la pepsine ou le lysozyme, peptides antibactériens)
- écologiques (flore microbienne commensale, par compétition et par excrétion de substances antimicrobiennes).

L'immunité innée est présente dès la naissance et ne nécessite pas d'apprentissage (d'où le terme d'« innée »). Ses caractères sont hérités génétiquement et elle intervient de façon très rapide lors d'un signal de danger. On traitera uniquement la réaction inflammatoire localisée, sans décrire les effets sur la matrice extracellulaire et son remodelage, ni les mécanismes de régulation de l'inflammation. La réaction inflammatoire aiguë systémique (choc septique, syndrome de défaillance multiviscérale...) et ses mécanismes ne sont pas au programme. L'intérêt des élèves pourra être suscité par l'application des connaissances de l'inflammation à la médecine et à la pharmacologie, en étudiant les modes d'action de médicaments anti-inflammatoires sans rechercher l'exhaustivité.

Avec le souci de placer les élèves dans une démarche d'investigation, on montrera le caractère essentiel de l'immunité innée en s'appuyant par exemple sur les activités proposées. On pourra utiliser comme fil directeur les étapes qui suivent une contamination comme l'exemple de l'intrusion d'une épine.

L'opsonisation et le rôle du complément ne sont pas au programme. Les organes lymphoïdes secondaires pourront être abordés lors de la présentation des antigènes par les cellules dendritiques dans la deuxième partie.

2. Compléments scientifiques

Ce paragraphe a pour objectif d'apporter des compléments scientifiques au professeur sur certaines thématiques, mais les contenus développés ne sont en aucun cas exigibles de la part des élèves.

A propos des PAMP et des PRR

Suite à une blessure, un pathogène pénètre dans l'organisme via la peau ou les muqueuses. Dès son entrée, il est reconnu par les cellules de l'immunité innée comme les cellules dendritiques, les macrophages, les granulocytes, les mastocytes. Ces cellules sont capables d'identifier les pathogènes, grâce à des récepteurs qui reconnaissent des motifs moléculaires caractéristiques des micro-organismes. En 1989, l'immunologiste Charles Janeway Jr a proposé les termes de PRR (Pattern Recognition Receptor) pour les récepteurs cellulaires capables de reconnaître des motifs moléculaires caractéristiques des pathogènes appelés les PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern).

Les PAMP sont des molécules accessibles et souvent très représentées sur les micro-organismes. Ils sont très conservés au cours de l'évolution car indispensables à la survie des micro-organismes et ils n'existent pas sur les cellules humaines saines. Chaque groupe de micro-organismes possède un certain nombre de PAMP caractéristiques. Par exemple, un ARN double brin ou des fragments d'ADN non méthylés sont caractéristiques des virus, les mannanes sont des constituants importants des champignons, le lipopolysaccharide (LPS) est typique des parois des bactéries Gram négatif.

Les PRR sont exprimés par toutes les cellules de l'immunité innée et chaque type cellulaire en possède un certain jeu. Tous les PRR ne sont pas membranaires, certains sont cytoplasmiques, d'autres dans des endosomes. Ces localisations différentes et le nombre important de récepteurs permettent de contrer une grande partie des stratégies d'évitement développées par les micro-organismes. Au niveau fonctionnel, on distingue ceux qui permettent la phagocytose et ceux qui permettent l'activation des cellules. Les PRR sont très divers et on en décrit chaque année de nouveaux. On les réunit en grandes familles comme les récepteurs scavengers, les récepteurs de la famille des lectines, les récepteurs de la famille de pentraxines, les Toll Like Receptor (TLR)...

A propos du lien entre l'immunité innée et adaptative

L'immunité innée et l'immunité adaptative sont intimement liées.

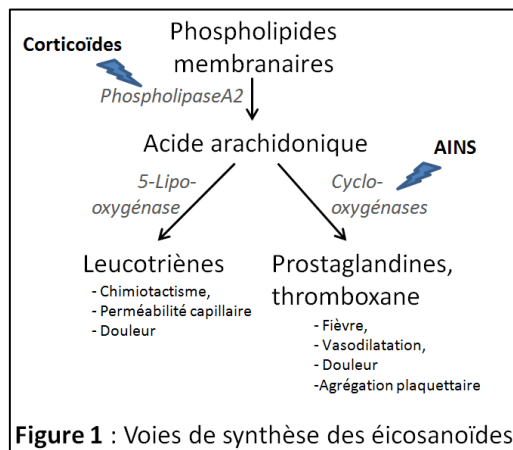
L'activation des cellules de l'immunité innée et surtout des cellules dendritiques par les PRR fournissent au système immunitaire un « signal de danger » qui va induire le développement de la réponse immunitaire adaptative en activant les lymphocytes T. Sans ce signal de danger, la réponse immunitaire ne se met pas en action. Ce système évite, en théorie, toute réaction contre les propres constituants de l'organisme ou contre des molécules qui ne présentent pas de danger pour l'organisme. Ce signal de danger permet de rendre « immunogènes » (c'est-à-dire capable d'induire une réponse immunitaire) les micro-organismes ou molécules pénétrant dans notre organisme. Cette notion sera reprise par la suite (partie 3-A-3) car les adjuvants des vaccins ont pour fonction de mimer ce signal de danger. De plus, l'immunité adaptative utilise les armes de l'immunité innée pour détruire les pathogènes. Par exemple, les anticorps favorisent la phagocytose en se fixant sur les pathogènes (opsonisation) ou activent la voie classique du complément.

A propos des médicaments anti-inflammatoires

L'inflammation a pour but de reconnaître, détruire et éliminer les pathogènes. Mais parfois la réaction inflammatoire dépasse ses objectifs et produit des effets gênants voir délétères. Lors de l'intrusion de micro-organismes, les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes produisent de nombreux médiateurs cellulaires pour déclencher et stimuler la réponse inflammatoire, comme l'histamine, les cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α ...) et des éicosanoïdes (molécules dérivées de l'oxydation d'acides gras à 20 carbones, prostaglandines, thromboxane, prostacycline, leucotriènes). Certains marqueurs biologiques sont utilisés en médecine pour détecter ou suivre une réaction inflammatoire chez un patient comme :

- la vitesse de sédimentation des hématies (VS) : cette vitesse est dépendante, entre autres, de charges négatives à la surface des globules rouges. Certaines protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène, inhibent ces charges et favorisent l'agrégation des hématies, augmentant la VS.
- la protéine-C-réactive (CRP) : il s'agit d'une protéine de la réaction inflammatoire d'origine hépatique dont la synthèse est contrôlée par l'IL-6. Lors d'une inflammation la CRP augmente de façon précoce. Sa demi-vie est courte, (8 à 12 h) ce qui permet, par comparaison de la cinétique de la VS et de la CRP, d'apprécier à quel moment de la réaction inflammatoire le patient se situe.

Lors de l'inflammation, de l'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l'action des phospholipases A2. Deux types d'enzymes interviennent sur le métabolisme de l'acide arachidonique (figure 1) et permettent la formation d'éicosanoïdes :



- les lipo-oxygénases qui induisent la formation des leucotriènes.
- les cyclo-oxygénases (Cox 1 et 2) qui génèrent la formation des prostaglandines et des thromboxanes. Une de ces cyclo-oxygénases, la Cox2, est dite inducible et n'est active que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire.

Des substances médicamenteuses ont été mises au point afin de limiter ces effets, ce sont les anti-inflammatoires. Leurs actions permettent de bloquer le déclenchement de la réaction inflammatoire ou de stimuler les mécanismes de rétrocontrôles négatifs.

On distingue principalement :

- les corticoïdes qui inhibent la plupart des phénomènes immunitaires dont la production d'éicosanoïdes par inhibition de la phospholipase A2, des cytokines proinflammatoires, des mastocytes et donc de l'histamine. L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes a été démontrée pour la première fois en 1948 par R.S. Hench pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ce qui lui valut, avec le biochimiste E.C. Kendall, le prix Nobel de médecine en 1950. Leurs travaux sur les corticosurrénales a abouti à l'isolement de la cortisone. La corticothérapie repose aujourd'hui sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'hormone naturelle (prednisone, prednisolone, ...) permettant d'accroître l'action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques.

Les glucocorticoïdes traversent librement les membranes cellulaires et se fixent sur un récepteur cytoplasmique spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes. Après fixation, le complexe glucocorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques, dites GRE (Glucocorticoid Response Element), intervenant ainsi dans la régulation de la transcription de certains gènes.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine et l'ibuprofène mais aussi le naproxène, le ketoprofène, le diclofénac, l'acide niflumique, le tenoxicam... L'utilisation de substances anti-inflammatoires non stéroïdiennes est très ancienne et les grecs utilisaient déjà les feuilles du saule. L'acide salicylique fut utilisé pour la première fois en 1875 dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. D'autres molécules furent ensuite découvertes comme la phénylbutazone en 1946, l'indométacine et l'ibuprofène dans les années 1960. Leur mode d'action commun repose sur l'inhibition des cyclo-oxygénases et empêchent la formation des prostaglandines. Ces dernières augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux et la température de référence dans l'hypothalamus, ce qui explique l'action antalgique et antipyrétique des AINS.

On évitera l'exemple du paracétamol, celui-ci n'étant pas prescrit comme anti-inflammatoire mais uniquement comme antalgique.

3. Exemples d'activités

- Exploiter une description clinique de réaction inflammatoire aiguë localisée, actuelle ou historique comme le célèbre : « rubor et tumor cum calore et dolore » de Cornelius Celsus au I^{er} siècle, pour définir le tableau des signes caractéristiques de l'inflammation.
- Réaliser un tableau comparatif des caractéristiques anatomiques en dehors et durant une réaction inflammatoire, à partir d'observations de coupes ou de documents histologiques permettant de révéler l'origine, au niveau tissulaire, des symptômes cliniques de la réaction inflammatoire aiguë.

- Identifier les types cellulaires principaux impliqués dans le processus inflammatoire (macrophages, mastocytes, granulocytes, cellules dendritiques) à partir d'observations microscopiques et de documents.
- Recenser quelques médiateurs chimiques de l'inflammation, responsables de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, de la vasodilatation, de la fièvre et de la douleur. Devant le grand nombre de médiateurs solubles impliqués dans les réactions inflammatoires, on pourra par exemple citer :
 - l'histamine, amine stockée dans les granules des mastocytes et vasoactives, dont le nom est connu des élèves car étant la cible des anti-histaminiques, médicaments largement utilisés.
 - les prostaglandines, médiateurs lipidiques néoformés, libérées par les mastocytes et co-responsables de la vasodilatation, de la fièvre et de la douleur, car elles sont une des cibles des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
 - les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α), libérées par les mastocytes et les macrophages et qui augmentent le recrutement et la production des cellules et molécules de l'immunité. Leur libération est inhibée par les corticoïdes.
- Exploiter des données cliniques pour découvrir les effets pathogènes ou du moins non souhaitables, de certaines réactions inflammatoires et comprendre l'intérêt de les stopper par voie médicamenteuse.
- Analyser des données sur l'action d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène) dans la voie de biosynthèse des médiateurs dérivant de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes) pour comprendre leurs effets. On peut travailler également sur des documents présentant le mode d'action des corticoïdes mais il est plus difficile à comprendre (ils agissent sur l'expression de certains gènes).
- Exploiter un texte relatant l'expérience historique de Metchnikoff (prix Nobel 1908) sur la découverte de la phagocytose, à laquelle on peut ajouter des images en MEB afin de caractériser ce mécanisme. De multiples animations, plus ou moins précises, existent et permettent à l'élève de mieux se représenter la dynamique du phénomène. Exemple : <http://musibiol.net/biologie/animat/phago/phago.swf>
- Exploiter des données sur le système immunitaire durant le développement embryonnaire et néonatal (rôle du foie fœtal, de l'allaitement...).
- Identifier à partir des travaux de Jules Hoffmann et Butler (prix Nobel 2011) par exemple des points communs entre la réponse immunitaire des insectes et la réponse immunitaire innée humaine. Article : http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/actualite-jules-hoffmann-medaille-d-or-2011-dua-cnrs-27990.php
- Analyser un texte sur la théorie du danger de Polly Matzinger.
- Comparer des séquences génétiques de récepteurs de l'immunité innée tels que les récepteurs Toll (TLR), pour montrer la conservation de mécanismes de reconnaissance et d'action au cours de l'évolution.

Thème 3-A-2 L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée

1. Intentions, commentaires et limites

L'immunité adaptative est propre au taxon des Vertébrés : son apparition remonte à environ -450 millions d'années.

Par opposition à l'immunité innée, les récepteurs de l'immunité adaptative forment un répertoire immense qui est différent d'un individu à l'autre car il s'adapte à l'environnement infectieux de chaque individu. Chaque récepteur de l'immunité adaptative possède une spécificité très étroite vis-à-vis d'un antigène donné. Un antigène se définit comme toute structure moléculaire pouvant être reconnue par un récepteur de l'immunité adaptative : un anticorps, un TCR (*T Cell Receptor*, récepteur du lymphocyte T), un BCR (*B Cell Receptor*, récepteur du lymphocyte B).

Alors que les cellules de l'immunité innée sont omniprésentes dans l'organisme et prêtes à agir de façon immédiate, les cellules de l'immunité adaptative, concentrées dans les organes lymphoïdes secondaires, ne sont activées qu'à la suite d'une rencontre avec l'antigène qui leur est spécifique.

Comme nous l'avons déjà souligné, les deux immunités sont complémentaires : l'innée prépare l'adaptative et ce sont les cellules dendritiques qui servent de relais en présentant aux lymphocytes T les antigènes qu'elles ont captés sur le lieu de l'infection.

Les mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative ne préexistent pas, ils s'acquièrent spécifiquement face à un intrus donné.

La réponse immunitaire adaptative est fondée sur une coopération entre trois populations cellulaires : les cellules présentatrices d'antigènes (qui appartiennent à l'immunité innée), les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Les principales cellules présentatrices d'antigènes sont les cellules dendritiques. Elles ont pour fonction d'internaliser le pathogène, de le découper et d'en exprimer des fragments en association avec les molécules du CMH. On ne distinguera pas les deux classes de CMH (I et II) et on préférera le terme de CMH à celui, plus restrictif, de HLA (*Human Leukocyte Antigen*) qui comme son nom l'indique est restreint à l'humain.

Parmi les lymphocytes T, on distingue les T CD4⁺ et les T CD8⁺, en référence aux marqueurs de différenciation qu'ils portent.

Les lymphocytes B et T reconnaissent les antigènes grâce à des récepteurs membranaires nommés respectivement BCR et TCR. Alors que les lymphocytes B reconnaissent l'antigène sous sa forme native, les lymphocytes T reconnaissent des peptides antigéniques associés aux molécules du CMH.

La reconnaissance d'un antigène par un lymphocyte donné conduit à activer ce lymphocyte et lui seul, mais les modalités de cette activation (co-stimulation par double signal) ne sont pas au programme.

Dans les organes lymphoïdes secondaires, les cellules dendritiques présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺, lesquels se différencient alors respectivement en lymphocytes T auxiliaires (LTh) et en lymphocytes T cytotoxiques LTc). On veillera à bien distinguer ces deux dernières cellules des T CD4⁺ et T CD8⁺ dont elles sont issues.

Les LTh sont au centre de la réponse immunitaire adaptative : ils participent à l'activation des lymphocytes T CD8⁺ et à leur différenciation en LTc. Quant aux lymphocytes B, on se limitera à l'idée que les LTh, grâce à l'émission de cytokines, participent à leur multiplication et à leur différenciation en plasmocytes, sans évoquer la présentation de l'antigène aux LTh par les lymphocytes B.

Parmi les cytokines (protéines sécrétées par les cellules du système immunitaire et permettant de communiquer entre elles), on retiendra l'interleukine 2 (IL2), molécule produite notamment par les cellules dendritiques et les LTh, et qui joue un rôle déterminant dans l'activation et l'amplification clonale des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺.

L'idée de maturation du système immunitaire doit être comprise comme l'évolution du répertoire immunitaire au cours de la vie de l'individu.

Ce répertoire s'élabore dans les organes lymphoïdes primaires par la production et l'éducation des cellules B et T, puis évolue dans les organes lymphoïdes secondaires au gré des rencontres aléatoires avec des antigènes. Ainsi, le système immunitaire adaptatif se construit au cours de la vie de l'individu en fonction des micro-organismes rencontrés et garde ces rencontres en mémoire, tel un apprentissage.

2. Compléments scientifiques

Ce paragraphe a pour objectif d'apporter des compléments scientifiques au professeur sur certaines thématiques, mais les contenus développés ne sont en aucun cas exigibles de la part des élèves.

A propos des anticorps et immunoglobulines

Les anticorps sont des glycoprotéines synthétisées par les plasmocytes, que l'on retrouve dans le plasma et dans d'autres liquides biologiques. Du point de vue fonctionnel, les anticorps ont été décrits à l'origine comme une classe de protéines sériques induites suite à l'introduction dans l'organisme d'un élément étranger (généralement un pathogène) et qui se lie spécifiquement au corps étranger qui a provoqué leur synthèse. Par la suite, on a mis en évidence que les lymphocytes B possèdent une forme membranaire de cet anticorps comme récepteur pour l'antigène (on parle de BCR pour "B cell receptor"). Les anticorps sécrétés sont structurellement identiques à leur équivalent membranaire (à l'exception d'un segment transmembranaire et d'une petite partie intracytoplasmique que l'on ne retrouve que dans la version membranaire). Les anticorps sont aussi appelés immunoglobulines car on les retrouve, après électrophorèse des protéines du sérum, dans les différentes fractions (α , β et γ) des globulines. On distingue cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgE et IgD, dont la structure repose chez l'Homme sur un modèle à quatre chaînes (deux lourdes identiques et deux légères identiques). Le terme de gammaglobulines (que l'on rencontre souvent dans les résultats d'analyses sanguines) n'est pas strictement équivalent à celui d'immunoglobulines.

A propos des marqueurs CD4 et CD8

La nomenclature des marqueurs CD a pour origine celle des anticorps monoclonaux qui, dans les années 1970-80, ont été identifiés comme réagissant avec les protéines de surface des lymphocytes. Par exemple : les anticorps monoclonaux OKT4 qui appartiennent à la Classe de Différenciation 4 (CD4) reconnaissent la protéine de surface d'une catégorie de lymphocytes que l'on a alors nommé lymphocytes T4. Par la suite, le nom de CD4 a été utilisé pour désigner la molécule de surface.

Les pré-lymphocytes T n'expriment aucun de ces marqueurs : ils sont dits « double négatif » CD4⁻ CD8⁻. Au cours de leur maturation, ils acquièrent les deux marqueurs et deviennent tous « double positif » CD4⁺ CD8⁺, puis ils perdent l'un des deux marqueurs CD pour devenir « simple positif » : soit CD4⁺ soit CD8⁺. Le choix entre CD4 et CD8 est encore mal compris mais on sait que les cellules ayant reconnu le CMH I deviennent CD8⁺, et celles ayant reconnu le CMH II deviennent CD4⁺.

A propos de l'éducation des lymphocytes B et T

C'est le processus essentiel à l'origine de la tolérance de l'organisme à ses propres molécules. Au cours de leur éducation, les lymphocytes B et T auto-réactifs (c'est-à-dire capables de reconnaître le soi), sont éliminés respectivement dans la moelle osseuse et le thymus.

- La sélection des lymphocytes T s'opère en deux étapes :

- une sélection positive conserve les lymphocytes T munis de TCR pouvant interagir avec le CMH de l'individu : ils sont dits « restreints au CMH » ; les autres lymphocytes T sont éliminés ;
- une sélection négative élimine les lymphocytes T munis de TCR ayant une forte affinité pour les peptides du soi.

- La sélection des lymphocytes B comprend une seule étape qui consiste en l'élimination des cellules qui portent un BCR ayant reconnu des peptides du soi (sélection négative).

Au terme de cette éducation, les lymphocytes B et T issus de la moelle ou du thymus sont dits « naïfs » : ils possèdent un récepteur spécifique, mais n'ont encore jamais rencontré l'antigène pour lequel ils sont spécifiques.

L'organisme est normalement tolérant à ses propres constituants, car ceux-ci ne sont pas reconnus par les récepteurs B et T.

L'élimination des lymphocytes dirigés contre le soi peut connaître des failles : les cellules autoréactives ayant échappé à la sélection restent présentes dans l'organisme. Si elles sont activées ultérieurement, elles peuvent déclencher une réponse immunitaire dirigée contre les molécules de l'organisme, à l'origine des maladies auto-immunes.

Le système immunitaire tolère un certain nombre d'éléments du non soi (la flore intestinale, l'embryon...), mais les mécanismes de cette tolérance ne sont pas bien connus.

A propos de la diversité des cellules de l'immunité adaptative

Face à la diversité du monde microbien, l'immunité adaptative génère, tout au long de la vie, un très grand nombre de récepteurs B et T. L'ensemble de ces récepteurs forme le répertoire B et T, dont l'immensité permet potentiellement de faire face à une multitude d'antigènes différents.

La spécificité des lymphocytes B et T, fondée sur celle des récepteurs qu'ils expriment, est obtenue grâce un réarrangement au hasard de l'information génétique : au cours de la maturation des lymphocytes dans la moelle osseuse (LB) et dans le thymus (LT), les gènes codant pour les récepteurs sont construits par combinaison aléatoire de segments de gènes présents dans les lymphocytes pré-B et pré-T. Au cours de ce processus, les pré-lymphocytes perdent une partie de leur génome. Les possibilités de ces réarrangements sont estimées à 10^{18} alors que seulement 10^{12} à 10^{15} lymphocytes sont présents ou produits dans le corps. Ce réarrangement des gènes s'amorce avant la naissance, à la fin du 2^{ème} semestre de grossesse.

A propos de la maturation du système immunitaire

À la naissance, le jeune enfant possède une immunité adaptative naïve qui sera mise en contact avec une multitude d'antigènes lors de ses premières années. Au début de sa vie, l'allaitement (principalement le colostrum) apportant les anticorps de sa mère lui permettra de profiter de défenses adaptatives en attendant que son système forme des cellules mémoires. Les anticorps fournis par l'allaitement les trois premiers mois, survivent 4 à 5 jours dans le corps du nourrisson puis diminuent progressivement.

De la même manière, l'immunité adaptative se développe en fonction des antigènes rencontrés : en fonction du milieu de vie, les individus posséderont des cellules mémoires différentes. Un changement du milieu (voyage, alimentation, etc..) met l'individu en contact avec de nouvelles

populations bactériennes, virales... et donc de nouveaux antigènes pour lesquels il ne possède peut-être pas de cellules mémoires, ce qui peut expliquer les problèmes de santé que connaissent les touristes à leur arrivée dans un nouveau pays.

La rencontre entre un antigène et son récepteur spécifique peut donc dépendre du moment de la vie de l'individu. Ainsi, notre immunité adaptative n'est pas la même tout au long de notre vie mais se construit et s'enrichit en fonction des antigènes rencontrés et de la population de lymphocytes présente au moment de cette rencontre.

3. Exemples d'activités

- Utiliser des modèles moléculaires tridimensionnels « solides » (anticorps) ou numériques (bases de données Rastop, Anagène...)
- Exploiter des électrographies montrant des cellules du système immunitaire, des immunoglobulines, des complexes immuns (Dossier APBG)
- Mettre en œuvre un sérodiagnostic (brucellose, syphilis)
- Réaliser un test d'immunodiffusion (Ouchterlony)
- Réaliser un test de type Elisa
- Mettre en évidence l'agglutination d'hématies animales (mouton) par les anticorps
- Réaliser une électrophorèse comparative de sérum d'un animal immunisé ou non : détection des anticorps

Thème 3-A-3 Le phénotype immunitaire au cours de la vie

1. Intentions, commentaires et limites

Cette partie du programme permet une acquisition de connaissances sur la mémoire immunitaire, mais aussi une éducation citoyenne dans le domaine de la vaccination. A ce sujet, le professeur apportera aux élèves les informations scientifiques nécessaires et se limitera aux faits. Il conviendra de ne pas polémiquer vis à vis de la prise de position sur l'intérêt et les dangers de la vaccination. Cette partie du programme permet également d'aborder l'histoire des sciences avec l'historique de la découverte des vaccins.

- Il est admis que les cellules-mémoires ont une durée de vie très longue (notamment les TCD8⁺, connues depuis une dizaine d'années), il est possible qu'elles se multiplient, mais les scientifiques ignorent actuellement dans quel organe. De plus, des plasmocytes à longue durée de vie présents dans la moelle osseuse continuent de produire des anticorps (ce qui explique la persistance des anticorps longtemps après vaccination). La production de toutes ces cellules, naturellement ou après vaccination, entraîne une évolution du phénotype immunitaire selon son environnement.
- Bien au-delà de la protection individuelle, la vaccination a pour objectif une protection collective et une éradication du pathogène (lorsque son seul hôte est l'Homme). Il s'agit de faire prendre conscience aux élèves de leur responsabilité face à leur santé mais aussi face aux problèmes de santé publique. La couverture vaccinale de la population constitue un véritable enjeu de société.
- Sans en faire une liste exhaustive, la comparaison de l'efficacité et du risque de différents types de vaccins permet de comprendre l'importance et le rôle des adjuvants. Ces derniers fournissent les signaux de danger nécessaires à l'activation de la réaction innée préalable à la réaction adaptative. L'histoire des sciences constitue ici une approche intéressante car elle permet de mettre en évidence différents types de vaccins et les adjuvants qu'ils contiennent.

2. Compléments scientifiques

Ce paragraphe a pour objectif d'apporter des compléments scientifiques au professeur sur certaines thématiques, mais les contenus développés ne sont en aucun cas exigibles de la part des élèves.

- Les principaux adjuvants

Adjuvants	Composition	Mécanisme d'action
Adjuvant incomplet de Freund (non utilisé chez l'Homme, sauf dans certains vaccins anti-cancer expérimentaux)	Huile en émulsion dans l'eau	Libération retardée de l'antigène ; capture facilitée par les macrophages et les cellules dendritiques.
Adjuvant complet de Freund (jamais utilisé chez l'Homme)	Huile en émulsion dans l'eau, avec des bactéries tuées	Libération retardée de l'antigène ; capture facilitée par les macrophages et les cellules dendritiques ; induction de la co-stimulation
Alun (dans presque tous les vaccins)	Hydroxyde d'aluminium	Libération retardée de l'antigène ; capture facilitée par les macrophages et les cellules dendritiques, induction de la co-stimulation (découverte en 2007).
Alun + <i>Bordetella pertussis</i>	Hydroxyde d'aluminium et <i>B. pertussis</i> tué	Libération retardée de l'antigène + capture facilitée par les macrophages et les cellules dendritiques + induction de la co-stimulation

Actuellement, aucune relation épidémiologique n'a été établie entre l'utilisation de l'alun ou d'autres adjuvants de vaccins et l'apparition de maladies. Cependant, des recherches sont en cours à ce sujet.

- Les vaccins curatifs
Le terme de vaccin est conservé pour le grand public, mais il s'agit plutôt d'immunothérapies. Ces « vaccins curatifs » sont utilisés notamment pour soigner des maladies chroniques ou des cancers. Par exemple, le cancer du rein est traité par thérapie à cytokines de type IL2. Ce traitement ne contient pas d'antigène et n'est donc pas un véritable vaccin.
- Le vaccin de Pasteur contre la rage
Les premières inoculations ont été réalisées sur un enfant qui venait d'être mordu par un chien enragé, donc après la contamination, ce qui ne correspond pas à une procédure de vaccination. Mais comme la période d'incubation de cette maladie est longue, les injections ont permis une

stimulation du système immunitaire avant que le virus ne soit trop développé ; il s'agit donc bien d'une vaccination.

D'après ses cahiers de laboratoire, Pasteur a ensuite inoculé à cet enfant le virus rabique vivant pour démontrer que le vaccin empêchait une nouvelle infection.

- Les maladies disparues avant vaccination
Certaines maladies ont disparu avant même qu'une vaccination des populations ne soit mise en œuvre. C'est le cas de la peste, dont les épidémies, particulièrement meurtrières, ont disparu en Europe au 18^e siècle. Les individus dont le CMH permettait une meilleure réponse contre la peste ont été sélectionnés, ce qui est une démonstration de l'évolution génétique des populations.

3. Exemples d'activités

- Identifier les principes d'une stratégie vaccinale grâce aux exemples de l'éradication de la variole, ou de l'arrêt de la vaccination contre la diphtérie en Angleterre lorsque le nombre de vaccinés est suffisant pour éviter l'épidémie. [Références de l'article dans « Ressources »](#)
- Recenser les principes de la vaccination à partir de textes historiques (Jenner)
- Exercer l'esprit critique des élèves à partir des travaux de Pasteur. [Références de l'article dans « Ressources »](#)
- Recenser, extraire et exploiter des informations sur la composition d'un vaccin et sur son mode d'emploi. [Site du Vidal](#)
- Exploiter des articles de presse à propos des adjuvants dans les vaccins afin de développer l'esprit critique des élèves face aux ressources documentaires et l'intérêt face aux grands enjeux de société
- Extraire et exploiter des informations à partir d'un calendrier de vaccination
- Exploiter des articles sur les promesses futures des vaccins. [Références des articles dans « Ressources »](#)

Bibliographie, sitographie, ressources

1. Ressources généralistes sur l'immunologie

Ouvrages généralistes sur l'immunologie

- *Ton étonnant système immunitaire*, disponible en téléchargement sur le site de l' @ssim (association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française)– ouvrage de vulgarisation écrit par la société japonaise d'immunologie- agréablement illustré, il s'adresse à un public scolaire-

http://www.assim.refer.org/portail/portail/nouveaux-liens_files/page67_blog_entry81-sfi_tesi_bat1.pdf

- David Male, Yvan Roitt, Johnatan Brostoff et David B Roth - *Immunologie* - Ed. Elsevier Masson, collection Campus Référence, 2007 - 600 pages

- Eric Espinosa, Pascal Chillet et Salvatore Valitutti - *Immunologie* - Ed. Ellipses Marketing, collection parcours LMD, 2010 - 510 pages

- Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman - *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* - Elsevier Masson, 2008 - 283 pages

Ouvrages généralistes sur l'immunologie, de plus haut niveau

- Charles Janeway, Paul Travers, Kenneth Murphy et Mark Walport - *Immunobiologie* - Ed. De Boeck 3^{ème} édition 2009 - 890 pages

- Thomas J. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara A. Osborne et Catherine Fridman *Immunologie - Le cours de Janis Kuby* - Ed. Dunod 6^{ème} édition 2008 - 684 pages

- Abul K Abbas, Andrew H Lichtman, Shiv Pillai - *Cellular and molecular immunology* - Elsevier 6^{ème} édition, 2010 - 566 pages

Revue généralistes

- Dossier Pour la Science : *Les défenses de l'organisme*, pp. 8-12, octobre-décembre 2000

Sites généralistes

- Site de l'ASSIM : <http://www.assim.refer.org/>

C'est le site de l'association des collèges d'enseignants d'immunologie d'universités de langue française. On y trouve des cours d'immunologie de niveau universitaire, de nombreux liens, un onglet lycée qui contient des documents utilisables en classe, des exemples de progression d'enseignants de lycée.

2. Ressources pour le thème 3-A-1 : La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

Ouvrages et articles

Extraits de livres :

- Cadet Rémi. - *L'invention de la physiologie*, Bibliothèque scientifique, Belin - Pour la Science Ed. 2008
Chapitre sur la défense de l'organisme : présentation de quelques découvertes scientifiques historiques comme la découverte de la phagocytose page 215 mais aussi les débuts de la vaccination où la mise en évidence des anticorps.

Articles de revues scientifiques :

- Dossier PLS : « *L'immunité innée* » - Pour la Science, juin 2008, n°368
Le dossier propose une série d'articles sur le sujet : Les lymphocytes $\gamma\delta$, Les récepteurs de l'immunité innée, Des cellules nées pour tuer et Les sentinelles de la peau, Immunité innée : un code ancestral.

- Luke O'Neill « *L'immunité innée : une alerte précoce* », Pour la Science, octobre 2005, n° 336

- S. Ugolini et É. Vivier « *Les tueuses de l'immunité innée* », Pour la Science, juin 2003, n°308
- D. Ferrandon, C. Hetru, J.-M. Reichhart et J. Hoffmann « *L'immunité acquise : de la drosophile à l'homme* », Dossier Pour la Science Les défenses de l'organisme, octobre-décembre 2000, pp. 8-12
- Viviane Thivent « *Cocktail d'insectes sur ordonnance* », La Recherche, avril 2005, n°385
L'article présente l'histoire d'Entomed, entreprise créée par Jules Hoffmann et qui cherche des peptides antimicrobiens d'insectes d'intérêt thérapeutiques.
- Loïc Mangin « Jules Hoffmann, médaille d'or 2011 du CNRS » (*et prix Nobel*), http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/actualite-jules-hoffmann-medaille-d-or-2011-dua-cnrs-27990.php
L'article présente une courte biographie et un résumé de ses recherches sur l'immunité innée. Deux documents peuvent illustrer le cours : une image 3D d'un récepteur TLR humain et la comparaison entre les voies de l'immunité innée de la drosophile et de la souris utilisant la voie TLR.
- Jean-Jacques Perrier « Un filet d'ADN pour des cellules kamikazes » http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/actualite-un-filet-d-adn-pour-des-cellules-kamikazes-26057.php
Tels des kamikazes, des granulocytes neutrophiles explosent pour emprisonner d'un filet d'ADN et de protéines les microbes pathogènes. Le mécanisme en jeu est résumé dans l'article.

Principaux sites

- Cours : **l'immunité innée** : <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/liimmune-innee.html>
Cours de niveau universitaire sur le sujet, relativement concis.
- Cours : **Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques** <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/textel1.htm>
Cours de médecine sur la réaction inflammatoire, les cellules et molécules impliquées ainsi que sur les principes généraux du fonctionnement des anti-inflammatoires (corticoïdes et AINS)

3. Ressources pour le thème 3-A-2 : L'immunité adaptative, prolongement de l'immunité innée

Ouvrages et articles

Articles de revues scientifiques :

- Jeffrey Tautenberger, Ann Reid et Thomas Fanning « *Sur les traces d'un tueur : le virus de la grippe espagnole* », Pour la Science, février 2005, n°328
- Chris Barrett, Stephen Eubank et James Smith « *Et si la variole frappait Paris ?* », Pour la Science, avril 2005, n°330
- Bernard Régnier « *Les infections à l'hôpital* », Pour la Science, mai 2005, n°331
- Daniel Davis « *Dialogue entre cellules immunitaires* », Pour la Science, mars 2006, n°341
- Zoltan Fehervari et Shimon Sakaguchi « *Système immunitaire : de nouveaux agents* », Pour la Science, novembre 2006, n°349
- Abner Louis Notkins « *Prédire les maladies auto-immunes* », Pour la Science, mai 2007, n°355

- Edgardo D. Carosella et Nathalie Rouas-Freiss « *Comment la mère tolère son fœtus* », Pour la Science, décembre 2011, n°410

- Dossier PLS : « *Allergies alimentaires* », Pour la Science, mars 2007, n°353

Le dossier propose une série d'articles sur le sujet : Une nouvelle épidémie ?, La flore : un rempart contre l'allergie, – Les allergènes alimentaires, Quelle prévention ?

Fabien Goubet « Le prix Nobel de médecine et physiologie récompense l'immunologie » La Recherche, octobre 2011, n°456

Principaux sites

- Cours d'immunologie : De l'immunité innée à l'immunité adaptative & CMH - Les lymphocytes B - Les lymphocytes T - Activation des lymphocytes

<http://www.cours-pharmacie.com/immunologie>

- Ressources en immunologie de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie

<http://www.chups.jussieu.fr/en-ligne/choix.php?dispg=immuno>

- Rubrique Acces (publié par l'ENS de Lyon) : la réponse immunitaire

<http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/reponse-immunitaire/>

Autres ressources

Ressources en immunologie pour Rastop et Anagène : anticorps spécifiques ou non du VIH, récepteurs T

<http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/reponse-immunitaire/ressources/rastop-et-anagene/>

4. Ressources pour le thème 3-A-3 : Le phénotype immunitaire au cours de la vie

Ouvrages et articles

Articles :

- DRI Piedro, « L'affaire Rouyer », *Les Génies de la science* - novembre - janvier 2007, N°33

Article traitant des recherches et de la démarche ayant permis à Pasteur la mise au point du vaccin antirabique.

- ADEREM Alan, « Concevoir plus rapidement des vaccins », *Pour la Science*, octobre 2011, N°408

Article présentant les recherches actuelles faites sur les vaccins.

- GARCON Nathalie, GOLDMAN Michel, « Des vaccins plus efficaces », Pour la Science, décembre 2009, N°386

- RAPPUOLI Rino, W. MANDL Christian, BLACK Steven and DE GREGORIO Ennio, "Vaccines for the twenty-first century society", *Nature reviews, Immunology*, Volume 11, December 2011

Article présentant les perspectives futures des vaccins

- GANGAROSA E J, GALAZKA A M, WOLFE C R, PHILLIPS L M, GANGAROSA R E, MILLER E, CHEN R T, "Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story", *The Lancet*, 31 janvier 1998, N°351

Principaux sites

- <http://www.vidal.fr/fiches-medicaments> Site Vidal permettant la consultation des fiches et notices de médicaments notamment celles des différents vaccins

Autres ressources

Logiciel :

- Benoît Benard, Logiciel IMMUNO 3^{ème} propose la mise en évidence, de façon très simple, de la spécificité des anticorps et de la mémoire immunitaire. Il téléchargeable gratuitement sur internet à l'adresse : <http://www.peda.free.fr/logiciels/immuno3e.htm>

- Logiciel « immunité », qui permet aux élèves de mettre en place autant d'expériences qu'ils le souhaitent pour résoudre la question du transfert d'immunité. Il est téléchargeable gratuitement sur le site : <http://ww2.ac-poitiers.fr/svt/spjp.php?article393>

Vidéo :

- « Le vaccin contre la polio », Images historiques aux Etats-Unis 1955, *Universcience* 2011 : <http://www.universcience.tv/media/3480/le-vaccin-contre-la-polio--1955.html>