

L'immunité innée

COURS • S06 • PREMIÈRE

Spécialité de première, programme officiel. Cours original rédigé avec une IA. Le cours de ton enseignant fait foi.

Sommaire du cours

Ce que tu dois savoir faire	1
Cours	1
Exemples résolus	8
Méthodes et pièges	9
Vers le PASS	10
Exercices	10
Corrigés	11

Ce que tu dois savoir faire

- Définir le système immunitaire, le soi et le non-soi, et distinguer immunité innée et immunité adaptative.
- Décrire les barrières naturelles (physiques, chimiques, biologiques) qui s'opposent à l'entrée des micro-organismes.
- Identifier les cellules sentinelles (macrophages, cellules dendritiques, mastocytes) et expliquer comment leurs récepteurs PRR détectent des motifs moléculaires de pathogènes.
- Expliquer le rôle des médiateurs chimiques de l'inflammation (histamine, prostaglandines, cytokines) dans la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et le recrutement de leucocytes.
- Relier les quatre symptômes de la réaction inflammatoire aiguë (rougeur, chaleur, gonflement, douleur) à leurs causes cellulaires et moléculaires.
- Décrire les étapes de la phagocytose.
- Expliquer le mode d'action des anti-inflammatoires (non stéroïdiens et corticoïdes) et leurs limites.
- Expliquer comment l'immunité innée prépare et déclenche l'immunité adaptative.
- Exploiter des documents (observations microscopiques, numérations de cellules, dosages de médiateurs, expériences avec inhibiteurs).

Cours

1. Le système immunitaire et ses deux composantes

L'organisme est en contact permanent avec des micro-organismes : bactéries, virus, champignons, parasites. La plupart sont inoffensifs, voire utiles (le microbiote intestinal), mais certains sont **pathogènes**, c'est-à-dire capables de provoquer une maladie. Le **système immunitaire** est l'ensemble des organes, cellules et molécules qui assurent la défense de l'organisme contre ces agents et contre certaines cellules anormales (cellules infectées, cellules cancéreuses).

Il repose sur une distinction : le **soi** (ce qui appartient à l'organisme) et le **non-soi** (ce qui lui est étranger ou ce qui est un soi modifié). Le système immunitaire doit éliminer le non-soi dangereux tout en tolérant le soi.

On distingue deux composantes complémentaires :

Caractère	Immunité innée	Immunité adaptative
Présence	dès la naissance, chez tous les animaux (et des mécanismes comparables chez les végétaux)	uniquement chez les vertébrés
Délai d'action	immédiat (minutes à heures)	quelques jours lors d'un premier contact
Reconnaissance	motifs moléculaires communs à de nombreux pathogènes	antigènes précis, très spécifique
Mémoire	pas de mémoire au sens strict	mémoire immunitaire
Acteurs principaux	barrières, cellules sentinelles, phagocytes, médiateurs	lymphocytes B et T, anticorps

L'immunité innée est donc la **première ligne de défense** : elle est rapide, peu spécifique et toujours prête. Elle suffit à éliminer la grande majorité des intrusions. Lorsqu'elle ne suffit pas, elle déclenche l'immunité adaptative (chapitre suivant).

Les cellules du système immunitaire sont les **leucocytes** (globules blancs). Ils naissent dans la moelle osseuse rouge, circulent dans le sang et la lymphe, et se trouvent aussi dans les tissus. Parmi eux : les **granulocytes** (dont les **granulocytes neutrophiles**, les plus nombreux), les **monocytes** qui deviennent des **macrophages** dans les tissus, les cellules dendritiques, les mastocytes et les lymphocytes.

2. Les barrières naturelles

Avant toute réaction immunitaire, l'entrée des micro-organismes est limitée par des barrières qui séparent le milieu intérieur du milieu extérieur.

Barrières physiques :

- la **peau**, dont la couche superficielle (épiderme) est formée de cellules mortes kératinisées, serrées, qui desquament en permanence en emportant les micro-organismes fixés ;
- les **muqueuses** (voies respiratoires, digestives, urogénitales), recouvertes de **mucus** visqueux qui piège les particules ; dans les voies respiratoires, les **cils** des cellules épithéliales font remonter le mucus vers le pharynx où il est dégluti ou expectoré ;
- les flux (larmes, salive, urine) qui entraînent les micro-organismes.

Barrières chimiques :

- le **lysozyme**, enzyme présente dans les larmes, la salive et le mucus, qui hydrolyse la paroi de certaines bactéries ;
- l'**acidité** de l'estomac (pH proche de 2), de la peau (pH voisin de 5,5) et du vagin ;
- des **peptides antimicrobiens** (défensines) produits par la peau et les muqueuses, qui perforent les membranes bactériennes ;

- les acides gras de la sueur et du sébum.

Barrières biologiques : le **microbiote**, ensemble des micro-organismes non pathogènes qui colonisent la peau et les muqueuses, occupe la place et consomme les ressources, ce qui limite l'implantation des pathogènes (compétition). Un traitement antibiotique prolongé, qui réduit le microbiote, favorise parfois des infections à champignons ou à certaines bactéries.

Les barrières naturelles

physiques : peau, muqueuses, mucus, cils

chimiques : lysozyme, acidité, peptides antimicrobiens

biologiques : microbiote qui entre en compétition avec les pathogènes

Repères complémentaires, sans séquence causale

Ces barrières ne sont pas infranchissables : une plaie, une brûlure, une piqûre d'insecte ou certains pathogènes adaptés permettent l'entrée de micro-organismes dans les tissus. La réaction inflammatoire se déclenche alors.

3. Les cellules sentinelles et la détection du danger

3.1. Les cellules sentinelles

Des cellules immunitaires résident en permanence dans les tissus, en particulier sous la peau et les muqueuses, à proximité des portes d'entrée : ce sont les **cellules sentinelles**. Les principales sont :

- les **macrophages**, issus des monocytes sanguins, grandes cellules capables de phagocytose ;
- les **cellules dendritiques**, aux longs prolongements, également phagocytaires, qui jouent un rôle clé dans le déclenchement de l'immunité adaptative ;
- les **mastocytes**, riches en granules contenant des médiateurs, dont l'histamine.

3.2. Les récepteurs PRR

Les cellules sentinelles portent, sur leur membrane et dans leurs compartiments internes, des **récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires**, appelés **PRR** (de l'anglais Pattern Recognition Receptors, terme usuel dans les programmes). Ces récepteurs reconnaissent des **motifs moléculaires associés aux pathogènes** (souvent notés PAMP) : ce sont des molécules ou des structures présentes chez de nombreux micro-organismes et absentes des cellules de l'organisme. Exemples :

- des constituants de la paroi bactérienne (lipopolysaccharide des bactéries à Gram négatif, peptidoglycane) ;
- la flagelline, protéine du flagelle bactérien ;
- l'ARN double brin, caractéristique de nombreux virus ;
- certains constituants de la paroi des champignons.

Les PRR peuvent aussi détecter des **signaux de danger** libérés par des cellules de l'organisme endommagées ou mortes.

Caractères importants des PRR :

- ils sont **codés par des gènes** hérités, présents dans le génome dès la naissance : la reconnaissance est **innée** ;
- ils sont en **nombre limité** (quelques dizaines de types) ;
- ils reconnaissent des motifs **conservés**, partagés par de grandes familles de pathogènes. C'est ce qui rend l'immunité innée rapide mais peu spécifique.

Les récepteurs de type Toll (TLR) sont une famille majeure de PRR. Ils ont été découverts chez la drosophile, puis chez les mammifères, ce qui montre que l'immunité innée est très ancienne dans l'évolution.

La fixation d'un motif sur un PRR **active** la cellule sentinelle : elle se met à produire et à libérer des **médiateurs chimiques**, et ses capacités de phagocytose augmentent.

La détection d'un pathogène



Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

4. La réaction inflammatoire aiguë

4.1. Les médiateurs chimiques

La **réaction inflammatoire aiguë** est la réponse locale, rapide et transitoire de l'organisme à une infection ou une lésion. Elle est orchestrée par des **médiateurs chimiques** libérés par les cellules sentinelles :

- l'**histamine**, libérée par les mastocytes ;
- les **prostaglandines**, synthétisées à partir de lipides membranaires grâce à une enzyme, la **cyclooxygénase (COX)** ;
- les **cytokines** pro-inflammatoires (par exemple les interleukines et le TNF), petites protéines produites notamment par les macrophages, qui agissent sur d'autres cellules.

Ces molécules agissent sur les cellules cibles qui portent les récepteurs correspondants.

4.2. Les effets sur les vaisseaux et le recrutement des leucocytes

Les médiateurs provoquent :

1. une **vasodilatation** des petits vaisseaux sanguins du tissu : le débit de sang augmente localement ;
2. une **augmentation de la perméabilité** de la paroi des capillaires : du plasma passe dans le tissu ;
3. l'**adhérence des leucocytes** à la paroi des vaisseaux : les cellules endothéliales, activées par les cytokines, expriment des molécules d'adhérence ;
4. la **diapédèse** : les leucocytes (d'abord surtout les granulocytes neutrophiles, puis les monocytes) traversent la paroi des capillaires en se faufilant entre les cellules endothéliales ;
5. le **chimiotactisme** : les leucocytes se dirigent vers le foyer infectieux en suivant un gradient de concentration de certaines molécules (cytokines dites chimiokines, fragments bactériens).

Les leucocytes recrutés éliminent les micro-organismes, principalement par phagocytose. Le pus éventuellement formé contient des granulocytes neutrophiles morts, des débris cellulaires et des micro-organismes.

4.3. Les symptômes et leur origine

La réaction inflammatoire se manifeste par quatre symptômes locaux, décrits depuis l'Antiquité :

Symptôme	Cause
rougeur	vasodilatation : afflux de sang dans les capillaires
chaleur	afflux de sang chaud venu de l'intérieur de l'organisme et augmentation de l'activité locale
gonflement (œdème)	augmentation de la perméabilité : passage de plasma dans le tissu
douleur	action des médiateurs (prostaglandines notamment) sur les terminaisons nerveuses, et compression par l'œdème

Une **perte de fonction** de la région atteinte peut s'y ajouter. Certaines cytokines agissent aussi à distance : elles atteignent le cerveau et provoquent la **fièvre**, et elles stimulent la production de leucocytes par la moelle osseuse, ce qui explique l'augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles dans le sang lors de nombreuses infections bactériennes.

Les symptômes ne sont pas des « dégâts » causés par le microbe : ce sont les conséquences visibles des mécanismes de défense, utiles à l'élimination du pathogène.

4.4. La résolution

Une réaction inflammatoire aiguë est normalement **limitée dans le temps**. Lorsque les pathogènes sont éliminés, la production de médiateurs pro-inflammatoires cesse, des médiateurs anti-inflammatoires sont produits, les macrophages phagocytent les débris et les cellules mortes, et le tissu se répare (cicatrisation). Si la cause persiste, l'inflammation peut devenir **chronique** et léser les tissus.

5. La phagocytose

La **phagocytose** est l'ingestion et la digestion d'éléments étrangers (micro-organismes, débris) par une cellule appelée **phagocyte** (macrophage, granulocyte neutrophile, cellule dendritique). Elle comporte quatre étapes :

Les étapes de la phagocytose

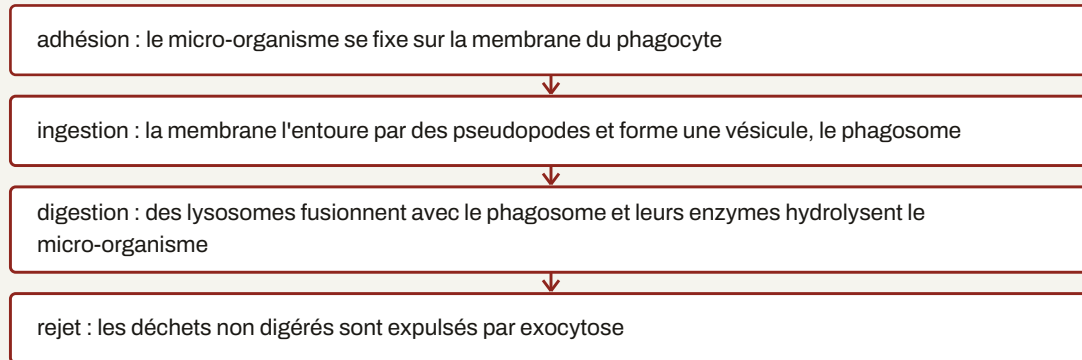


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

1. **Adhésion** : le micro-organisme est reconnu, notamment grâce aux PRR, et adhère à la membrane du phagocyte.
2. **Ingestion** : la membrane forme des **pseudopodes** qui entourent le micro-organisme et se referment, formant une vésicule intracellulaire, le **phagosome**. Ce mécanisme mobilise le cytosquelette et consomme de l'énergie (ATP).
3. **Digestion** : les **lysosomes**, vésicules contenant des enzymes hydrolytiques (protéases, lipases, nucléases, lysozyme) actives en milieu acide, fusionnent avec le phagosome pour former un **phagolysosome**. Le micro-organisme y est tué (par des formes réactives de l'oxygène notamment) puis digéré.
4. **Rejet** des débris par exocytose. Dans le cas des cellules dendritiques et des macrophages, certains fragments (peptides) sont conservés et exposés à la surface de la cellule : c'est la **présentation de l'antigène**, qui fait le lien avec l'immunité adaptative.

Les **granulocytes neutrophiles** sont des phagocytes très efficaces mais à durée de vie courte ; ils meurent souvent après avoir phagocyté. Les **macrophages** vivent plus longtemps, phagocytent aussi les neutrophiles morts et les débris, et participent à la réparation des tissus.

Certaines protéines plasmatiques (protéines du **complément**) peuvent se fixer sur les micro-organismes et faciliter leur phagocytose ; certaines forment aussi des pores dans la membrane des bactéries.

6. Les anti-inflammatoires

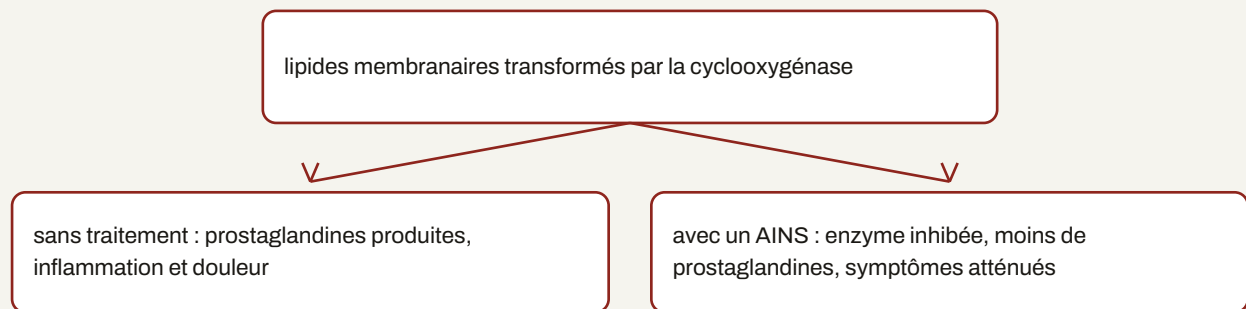
La réaction inflammatoire est utile, mais elle peut être gênante (douleur, fièvre élevée) ou excessive. Des médicaments, les **anti-inflammatoires**, en réduisent l'intensité en agissant sur la production des médiateurs.

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : aspirine, ibuprofène, par exemple. Ils **inhibent la cyclooxygénase (COX)**, l'enzyme qui catalyse la synthèse des prostaglandines. Moins de

prostaglandines signifie moins de vasodilatation, moins d'œdème, moins de douleur et moins de fièvre. C'est une application directe de l'inhibition enzymatique vue au chapitre sur les enzymes.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) : dérivés du cortisol, hormone naturelle produite par les glandes surrénales. Ils agissent plus largement : ils diminuent la production de nombreux médiateurs (prostaglandines, cytokines) en agissant sur l'expression de gènes. Ils sont plus puissants.

Synthèse des prostaglandines



Deux branches distinctes • ce schéma ne relie pas les deux issues entre elles

Limites et précautions : les anti-inflammatoires **traitent les symptômes, pas la cause** ; ils n'éliminent pas le pathogène. Ils peuvent avoir des effets indésirables : les AINS peuvent léser la muqueuse de l'estomac (les prostaglandines participent à sa protection) et perturber la coagulation (aspirine) ; les corticoïdes, à forte dose et longtemps, diminuent les défenses immunitaires. Leur usage relève donc d'une prescription ou d'un conseil médical ou pharmaceutique.

7. De l'immunité innée à l'immunité adaptative

L'immunité innée ne se contente pas d'éliminer les pathogènes : elle **déclenche** l'immunité adaptative. Les **cellules dendritiques** qui ont phagocyté un pathogène dans un tissu :

1. dégradent ses protéines en peptides ;
2. quittent le tissu et migrent par la lymphe vers les **ganglions lymphatiques** les plus proches ;
3. y présentent ces peptides, associés à des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), aux lymphocytes T.

Les médiateurs de l'inflammation favorisent ce processus. Sans réaction innée initiale, la réponse adaptative est faible : c'est pourquoi beaucoup de vaccins contiennent des **adjuvants**, substances qui stimulent l'immunité innée au point d'injection.

Le lien entre les deux immunités

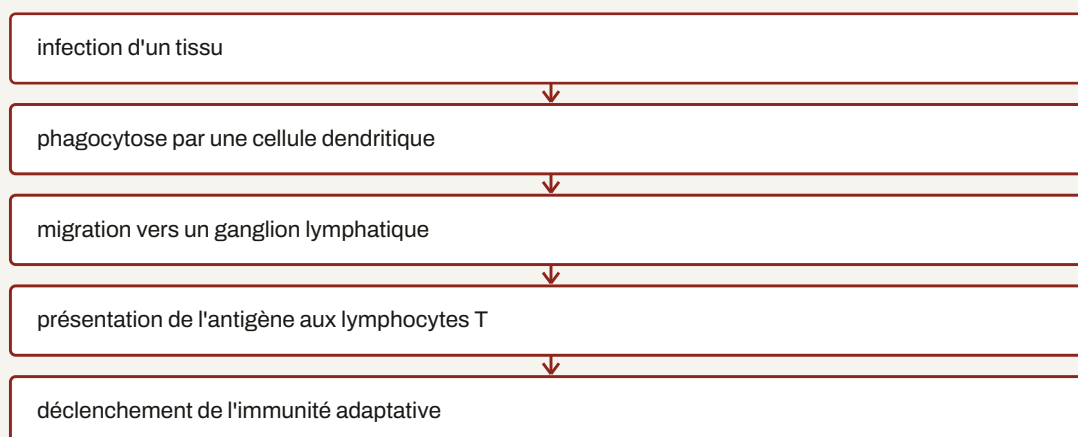


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

Exemples résolus

Exemple 1 : exploiter une numération de leucocytes

Énoncé. Un patient présente une infection bactérienne d'une plaie au doigt. Une analyse de sang donne : leucocytes totaux 15 000 par mm^3 (valeurs habituelles : 4 000 à 10 000 par mm^3), dont 80 % de granulocytes neutrophiles (valeurs habituelles : 40 à 75 %). Exploite ces résultats.

Résolution.

1. Je calcule le nombre de neutrophiles : $15\,000 \times 0,80 = 12\,000$ par mm^3 .
2. Je calcule la valeur habituelle maximale : $10\,000 \times 0,75 = 7\,500$ par mm^3 .
3. Je compare : $12\,000 / 7\,500 = 1,6$. Le nombre de neutrophiles est 1,6 fois supérieur à la limite haute habituelle.
4. J'interprète : lors de la réaction inflammatoire, des cytokines libérées par les cellules sentinelles agissent à distance sur la moelle osseuse et stimulent la production de leucocytes, surtout de neutrophiles, qui sont ensuite recrutés vers le foyer par diapédèse.
5. Conclusion : l'augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles sanguins (12 000 par mm^3) témoigne d'une réaction immunitaire innée en cours contre l'infection bactérienne.

Exemple 2 : relier un médiateur à un symptôme par une expérience

Énoncé. On injecte sous la peau d'un rat, dans trois zones différentes, 0,1 mL d'eau physiologique (zone A), 0,1 mL d'une solution d'histamine (zone B) et 0,1 mL d'histamine accompagnée d'un antihistaminique, molécule qui bloque les récepteurs à l'histamine (zone C). On injecte au préalable dans le sang un colorant bleu qui reste dans les vaisseaux tant que leur paroi est imperméable. Après 20 min, la zone B est rouge, gonflée et bleue ; les zones A et C sont normales. Exploite cette expérience.

Résolution.

1. La zone A est un témoin : l'injection elle-même ne provoque ni rougeur ni gonflement.

2. Zone B : l'histamine provoque une rougeur, donc une vasodilatation ; un gonflement, donc un passage de liquide dans le tissu ; et la coloration bleue montre que le colorant, normalement retenu dans le sang, est sorti des vaisseaux : la perméabilité des capillaires a augmenté.
3. Zone C : l'histamine est présente, mais ne produit aucun effet si ses récepteurs sont bloqués. L'histamine agit donc en se fixant sur des récepteurs spécifiques de ses cellules cibles.
4. Conclusion : l'histamine, médiateur libéré par les mastocytes, provoque vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire en se fixant sur des récepteurs ; elle explique en partie la rougeur et le gonflement de la réaction inflammatoire.

Exemple 3 : comprendre le rôle d'un PRR à partir de souris mutantes

Énoncé. Le récepteur TLR4 des macrophages reconnaît le lipopolysaccharide (LPS) de la paroi de certaines bactéries. On met en culture des macrophages de souris normales et de souris dont le gène TLR4 est inactivé. On ajoute du LPS et on dose une cytokine pro-inflammatoire (TNF) dans le milieu après 4 h. Résultats (en $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$) : macrophages normaux sans LPS : 20 ; macrophages normaux avec LPS : 2 400 ; macrophages TLR4 inactivé avec LPS : 30. Exploite ces résultats.

Résolution.

1. Témoin sans LPS : production basale faible ($20 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$).
2. Avec LPS, les macrophages normaux produisent $2\,400 / 20 = 120$ fois plus de TNF : le LPS active fortement les macrophages.
3. Sans TLR4 fonctionnel, la production reste au niveau basal ($30 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$) malgré la présence de LPS.
4. Le seul paramètre qui diffère entre les deux lots avec LPS est la présence d'un TLR4 fonctionnel : c'est donc la fixation du LPS sur TLR4 qui déclenche la sécrétion de la cytokine.
5. Conclusion : TLR4 est un PRR qui reconnaît un motif moléculaire bactérien, le LPS ; sa stimulation active le macrophage, qui sécrète des médiateurs déclenchant la réaction inflammatoire. On peut prévoir que ces souris mutantes résistent moins bien à certaines infections bactériennes.

Méthodes et pièges

- Pour décrire la réaction inflammatoire, suis la chaîne causale : entrée du pathogène, reconnaissance par les PRR, activation des sentinelles, médiateurs, effets vasculaires, recrutement de leucocytes, phagocytose.
- Associe toujours chaque symptôme à sa cause précise : rougeur et chaleur à la vasodilatation, gonflement à la perméabilité, douleur aux médiateurs sur les terminaisons nerveuses.
- Ne dis pas que l'immunité innée « ne reconnaît rien » : elle reconnaît des motifs communs à de nombreux pathogènes, grâce à des récepteurs hérités.
- Ne confonds pas PRR (récepteurs des cellules de l'immunité innée, en petit nombre, codés tels quels par le génome) et récepteurs des lymphocytes (immunité adaptative, extrêmement variés).
- Ne confonds pas diapédèse (sortie des leucocytes hors des vaisseaux) et phagocytose (ingestion d'un élément par une cellule).
- Un anti-inflammatoire n'est pas un antibiotique : il atténue les symptômes sans éliminer le pathogène.

- Dans une expérience, repère le témoin et le paramètre qui varie : un inhibiteur ou un antagoniste de récepteur permet de prouver le rôle d'une molécule.
- Pour une numération, calcule des valeurs absolues (pourcentage $\times$ total) avant de comparer aux valeurs de référence.

Vers le PASS

En PASS, l'immunité innée est approfondie en immunologie : les familles de PRR (récepteurs de type Toll, NOD, lectines), les voies d'activation du complément, les cellules NK (tueuses naturelles), le rôle des différentes cytokines (IL-1, IL-6, TNF) dans la fièvre et la réponse de phase aiguë, et les mécanismes moléculaires de la diapédèse. En pharmacologie, tu retrouveras les AINS et les corticoïdes avec leur mécanisme, leurs effets indésirables et leurs contre-indications. Ces bases servent aussi à comprendre les maladies inflammatoires chroniques et le sepsis.

Suite en PASS : Immunité innée, inflammation et complément

Exercices

Niveau 1 : s'entraîner

1. Cite deux barrières physiques, deux barrières chimiques et une barrière biologique, en précisant comment chacune s'oppose aux micro-organismes.
2. Associe chaque symptôme de la réaction inflammatoire à sa cause : rougeur, chaleur, gonflement, douleur.
3. Remets dans l'ordre et nomme les étapes de la phagocytose : formation du phagolysosome, adhésion, exocytose des débris, émission de pseudopodes.
4. Définis : cellule sentinelle, PRR, médiateur chimique, diapédèse.
5. Vrai ou faux, en justifiant : a) l'immunité innée n'existe que chez les vertébrés ; b) les PRR reconnaissent un seul pathogène précis ; c) l'aspirine élimine les bactéries responsables d'une infection.

Niveau 2 : type bac

6. On dénombre les cellules présentes dans le liquide d'une zone inflammée chez une souris, à différents temps après l'injection de bactéries (en milliers de cellules par μL) : à 2 h : neutrophiles 5, macrophages 1 ; à 12 h : neutrophiles 40, macrophages 4 ; à 48 h : neutrophiles 10, macrophages 15 ; à 96 h : neutrophiles 1, macrophages 3. a) Décris l'évolution de chaque population. b) Propose une explication de l'ordre d'arrivée des cellules et de leurs rôles successifs. c) Explique ce que traduit la diminution finale des deux populations.
7. L'ibuprofène est un AINS. On mesure la quantité de prostaglandines produites par des cellules activées : sans ibuprofène 100 unités, avec une faible dose 45 unités, avec une forte dose 8 unités. a) Calcule le pourcentage d'inhibition pour chaque dose. b) Explique le mode d'action de l'ibuprofène. c) Explique pourquoi il diminue la douleur et le gonflement. d) Explique pourquoi il ne raccourcit pas une infection bactérienne.
8. Des macrophages sont mis en présence de bactéries fluorescentes. Lot 1 à 37 °C : 85 % des macrophages contiennent des bactéries après 30 min. Lot 2 à 4 °C : 3 %. Lot 3 à 37 °C avec une molécule qui bloque la polymérisation du cytosquelette : 5 %. Lot 4 à 37 °C, bactéries mortes : 80 %.

- a) Interprète chaque lot. b) Que t'apprend le lot 4 sur la reconnaissance des bactéries ?
9. Un élève se coupe le doigt avec un objet souillé. Rédige un texte structuré expliquant les événements qui se déroulent dans la plaie, depuis l'entrée des bactéries jusqu'à leur élimination, en utilisant les mots : PRR, macrophage, mastocyte, histamine, cytokines, vasodilatation, perméabilité, diapédèse, granulocyte neutrophile, phagocytose.

Niveau 3 : vers le PASS

10. Des souris dont le gène codant le récepteur TLR5 (qui reconnaît la flagelline) est inactivé sont infectées par une bactérie flagellée. On mesure la charge bactérienne dans la rate 3 jours après : souris normales 2×10^3 bactéries, souris mutantes 6×10^5 bactéries. a) Calcule le rapport des charges bactériennes. b) Interprète. c) Ces souris mutantes seraient-elles plus sensibles à une bactérie dépourvue de flagelle ? Justifie.
11. QCM (une ou plusieurs réponses exactes). Concernant la réaction inflammatoire aiguë : A. la vasodilatation explique la rougeur ; B. l'œdème résulte de la sortie de plasma hors des capillaires ; C. les premiers leucocytes recrutés sont majoritairement des lymphocytes ; D. les prostaglandines sont synthétisées grâce à la cyclooxygénase ; E. les corticoïdes agissent uniquement sur la cyclooxygénase.
12. Le lysozyme hydrolyse le peptidoglycane, constituant de la paroi bactérienne. On met des bactéries A (paroi épaisse de peptidoglycane, exposée) et B (paroi fine de peptidoglycane recouverte d'une membrane externe) en présence de lysozyme. Après 1 h, 95 % des bactéries A sont lysées contre 5 % des bactéries B. a) Explique la différence. b) Pourquoi le lysozyme ne lèse-t-il pas les cellules de l'organisme ? c) Relie ce résultat à la notion de barrière chimique.
13. Chez une souris, on bloque la migration des cellules dendritiques des tissus vers les ganglions lymphatiques, puis on l'infecte. On mesure 10 jours plus tard la quantité d'anticorps spécifiques du pathogène : souris témoin 100 unités, souris traitée 6 unités. La phagocytose locale reste normale chez la souris traitée. Interprète ces résultats en reliant immunité innée et immunité adaptative.

Corrigés

- Barrières physiques : **la peau**, dont les cellules mortes kératinisées, serrées, desquament en emportant les micro-organismes ; **le mucus des muqueuses**, qui piège les particules, évacuées par les cils dans les voies respiratoires. Barrières chimiques : **le lysozyme** des larmes et de la salive, qui hydrolyse la paroi de certaines bactéries ; **l'acidité gastrique** (pH voisin de 2), défavorable à la plupart des micro-organismes. Barrière biologique : **le microbiote**, qui occupe la place et consomme les ressources, limitant l'implantation des pathogènes par compétition.
- Rougeur** : vasodilatation et afflux de sang. **Chaleur** : afflux de sang chaud et activité locale accrue. **Gonflement** : augmentation de la perméabilité capillaire, sortie de plasma dans le tissu (œdème). **Douleur** : action des médiateurs, en particulier les prostaglandines, sur les terminaisons nerveuses, et compression par l'œdème.
- Adhésion** ; **émission de pseudopodes (ingestion, formation du phagosome)** ; **formation du phagolysosome (digestion par les enzymes des lysosomes)** ; **exocytose des débris (rejet)**.
- Cellule sentinelle** : cellule immunitaire résidant dans les tissus, près des portes d'entrée (macrophage, cellule dendritique, mastocyte), qui détecte les pathogènes et déclenche la réaction inflammatoire. **PRR** : récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires, codé par un gène hérité, qui reconnaît des motifs communs à de nombreux pathogènes. **Méiateur chimique** : molécule

libérée par une cellule, qui agit sur des cellules cibles porteuses de récepteurs (histamine, prostaglandines, cytokines). **Diapédèse** : passage des leucocytes à travers la paroi des capillaires, du sang vers le tissu.

5. a) **Faux** : l'immunité innée existe chez tous les animaux (les récepteurs de type Toll ont été découverts chez la drosophile), et des mécanismes comparables existent chez les végétaux ; c'est l'immunité adaptative qui est propre aux vertébrés. b) **Faux** : les PRR reconnaissent des motifs conservés, partagés par de grandes familles de pathogènes (par exemple le LPS de nombreuses bactéries). c) **Faux** : l'aspirine inhibe la cyclooxygénase et réduit les symptômes ; elle n'a pas d'action sur les bactéries.
6. a) Les neutrophiles augmentent très vite (5 à 2 h, 40 à 12 h), puis diminuent (10 à 48 h, 1 à 96 h). Les macrophages augmentent plus lentement, avec un maximum à 48 h (15), puis diminuent (3 à 96 h).
b) Les **granulocytes neutrophiles**, très nombreux dans le sang, sont recrutés en premier par diapédèse et phagocytent les bactéries ; ils ont une durée de vie courte. Les **monocytes** arrivent ensuite et se transforment en macrophages, qui phagocytent les bactéries restantes, les neutrophiles morts et les débris. Les **neutrophiles assurent la défense immédiate, les macrophages le nettoyage et la réparation**. c) La diminution finale traduit la **résolution de l'inflammation** : les bactéries sont éliminées, la production de médiateurs cesse, le recrutement s'arrête. La réaction inflammatoire aiguë est limitée dans le temps.
7. a) Faible dose : $(100 - 45) / 100 = 0,55$, soit **55 % d'inhibition**. Forte dose : $(100 - 8) / 100 = 0,92$, soit **92 % d'inhibition**.
b) L'ibuprofène **inhibe la cyclooxygénase**, enzyme qui catalyse la synthèse des prostaglandines à partir de lipides membranaires ; l'inhibition augmente avec la dose. c) Les prostaglandines provoquent vasodilatation et augmentation de la perméabilité (donc œdème) et sensibilisent les terminaisons nerveuses (douleur). **Moins de prostaglandines, donc moins de gonflement et de douleur**. d) L'ibuprofène n'agit pas sur les bactéries : il atténue un mécanisme de défense, il n'élimine pas le pathogène. **Il traite les symptômes, pas la cause**.
8. a) Lot 1 : témoin, la phagocytose est efficace à 37 °C (85 %). Lot 2 : à 4 °C, quasi absence de phagocytose (3 %) : c'est un processus actif, qui dépend du métabolisme et de la mobilité de la membrane. Lot 3 : sans polymérisation du cytosquelette, phagocytose quasi nulle (5 %) : **l'émission des pseudopodes nécessite le cytosquelette**.
b) Les bactéries mortes sont phagocytées presque autant que les vivantes (80 % contre 85 %) : **la reconnaissance porte sur des motifs moléculaires de la surface bactérienne**, présents même sur des bactéries mortes, et non sur leur activité.
9. Texte attendu (exemple). La coupure rompt la barrière cutanée et des bactéries pénètrent dans le derme. Leurs motifs moléculaires (constituants de paroi, flagelline) se fixent sur les **PRR** des cellules sentinelles : **macrophages**, cellules dendritiques et **mastocytes**. Ces cellules activées libèrent des médiateurs chimiques : **histamine** (mastocytes), prostaglandines et **cytokines** (macrophages). Les médiateurs provoquent une **vasodilatation** (rougeur, chaleur) et une augmentation de la **perméabilité** capillaire (œdème) ; ils agissent sur les terminaisons nerveuses (douleur). Les cytokines activent l'endothélium : les leucocytes y adhèrent puis traversent la paroi par **diapédèse**, attirés vers la plaie par chimiotactisme. Les premiers arrivés sont les **granulocytes neutrophiles**, suivis des monocytes devenus macrophages. Ils éliminent les bactéries par **phagocytose** : adhésion, ingestion, digestion dans le phagolysosome, rejet des débris. **Les bactéries éliminées, l'inflammation se résout et le tissu cicatrise**.

10. a) $6 \times 10^5 / 2 \times 10^3 = 300$: la charge bactérienne est 300 fois plus élevée chez les souris mutantes.

b) Sans TLR5, les cellules sentinelles ne détectent plus la flagelline : elles sont moins bien activées, sécrètent moins de médiateurs, la réaction inflammatoire est plus faible et le recrutement des phagocytes plus lent. Les bactéries se multiplient davantage : TLR5 participe à la défense innée contre les bactéries flagellées. c) Non, pas en raison de l'absence de TLR5 : une bactérie sans flagelle ne porte pas de flagelline, elle n'est donc pas détectée par TLR5, même chez la souris normale. Elle est reconnue par d'autres PRR (par exemple TLR4 pour le LPS), qui sont intacts chez les mutants. On s'attend donc à une sensibilité comparable à celle des souris normales.

11. Réponses A, B et D. A vrai : vasodilatation, afflux de sang. B vrai : l'œdème vient de l'augmentation de la perméabilité capillaire. C faux : les premiers leucocytes recrutés sont surtout des granulocytes neutrophiles ; les lymphocytes relèvent de l'immunité adaptative. D vrai : la cyclooxygénase catalyse leur synthèse. E faux : les corticoïdes diminuent la production de nombreux médiateurs en agissant sur l'expression de gènes, leur action est plus large.

12. a) Chez A, le peptidoglycane est exposé et accessible au lysozyme, qui l'hydrolyse : la paroi est détruite et la bactérie éclate. Chez B, la membrane externe recouvre la fine couche de peptidoglycane et empêche l'enzyme d'y accéder. L'efficacité du lysozyme dépend de l'accessibilité de son substrat.

b) Les cellules de l'organisme ne possèdent pas de peptidoglycane : le lysozyme, enzyme spécifique de son substrat, n'a rien à hydrolyser chez elles. c) Le lysozyme, présent dans les larmes, la salive et le mucus, détruit certaines bactéries avant qu'elles ne franchissent les muqueuses : c'est une barrière chimique de l'immunité innée, efficace surtout contre les bactéries dont le peptidoglycane est exposé.

13. La phagocytose locale est normale : l'immunité innée fonctionne dans le tissu. Pourtant, la production d'anticorps est très faible : 6 / 100, soit 94 % de diminution. Le seul paramètre modifié est la migration des cellules dendritiques. Or ce sont elles qui, après phagocytose, transportent les fragments du pathogène jusqu'aux ganglions et les présentent aux lymphocytes T, ce qui déclenche la réponse adaptative (dont la production d'anticorps). Sans migration des cellules dendritiques, l'immunité adaptative n'est presque pas déclenchée : l'immunité innée est indispensable à l'initiation de l'immunité adaptative.