

TP3B-2 : Le déclenchement de la réaction inflammatoire

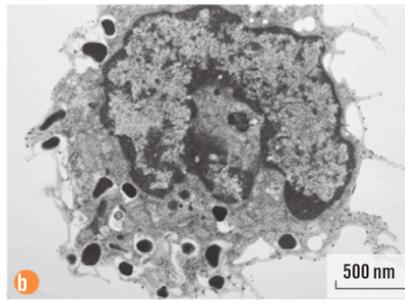
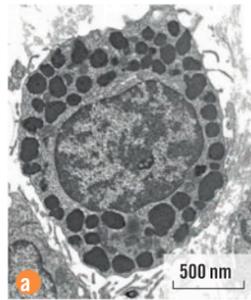
Matériel : ordinateur, logiciel RASTOP et fichiers de molécules (COX-acide arachidonique, COX-aspirine, COX-ibuprofène)

La réaction inflammatoire est indispensable pour initier la réponse immunitaire innée. Cependant, lorsqu'elle se prolonge, elle cause de la douleur et peut endommager les tissus, ce qui justifie, lorsqu'il n'y a pas d'infection, la prise d'anti-inflammatoires (ex : aspirine, ibuprofène,...). **On cherche à comprendre comment est contrôlée la réaction inflammatoire au niveau cellulaire et moléculaire.**

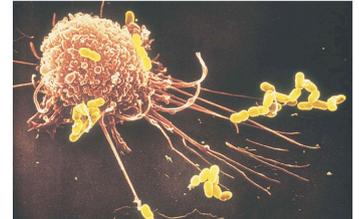
1) Expliquer comment est déclenchée la réaction inflammatoire lors d'une infection à partir des docs 1 à 6 ci-dessous, et comment les molécules de l'inflammation participent à la réaction immunitaire.



Cellule dendritique (MEB). Les **cellules dendritiques** possèdent de longs prolongements cytoplasmiques très mobiles.



Mastocyte avant (a) et après (b) contact avec une solution de bactéries in vitro (MET). Les **mastocytes** sont présents dans la plupart des tissus, et particulièrement la peau, la muqueuse des poumons et le tube digestif, ainsi que la bouche et le nez. En microscopie électronique, on observe des granules caractéristiques contenant de l'histamine (noire au MET), un des médiateurs chimiques de l'inflammation. (Source : 1SVT Magnard 2020)



Macrophage au contact de bactéries (MEB). Les **macrophages** résident dans les tissus, mais peuvent aussi provenir de la différenciation de monocytes circulants dans le sang qui sont passés dans un tissu infecté par diapédèse grâce aux médiateurs chimiques de l'inflammation.

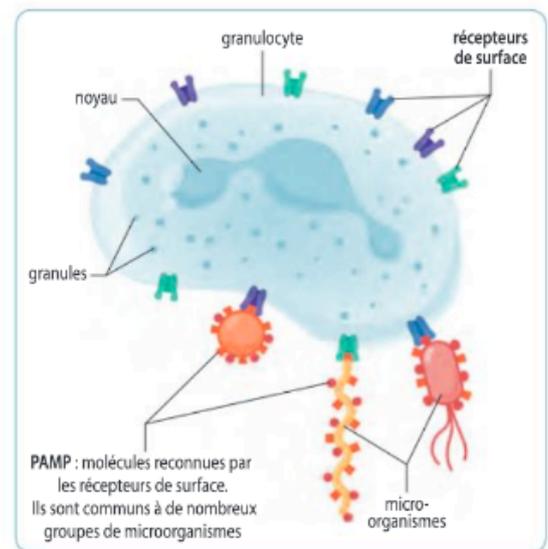
Les **cellules sentinelles** sont des cellules immunitaires qui résident en permanence dans les tissus, même lorsque ces derniers ne sont pas infectés ou lésés. Ce sont les cellules dendritiques, les mastocytes et les macrophages.

Document 1 : Les cellules sentinelles

Les microorganismes possèdent à leur surface des molécules essentielles à leur survie qui ont la particularité d'être communes à de nombreuses espèces microbiennes. Ces molécules, appelées PAMP (de l'anglais « Pathogen Associated Molecular Pattern »), sont des « motifs » spécifiques aux microorganismes qui sont reconnus par des récepteurs de surface situés sur les membranes des cellules immunitaires, notamment celles présentes dans les tissus (macrophages, mastocytes et cellules dendritiques). L'interaction entre PAMP et récepteurs de surface entraîne l'activation des cellules immunitaires et leur multiplication.



a. Interaction entre un granulocyte et des bactéries de type Streptocoque



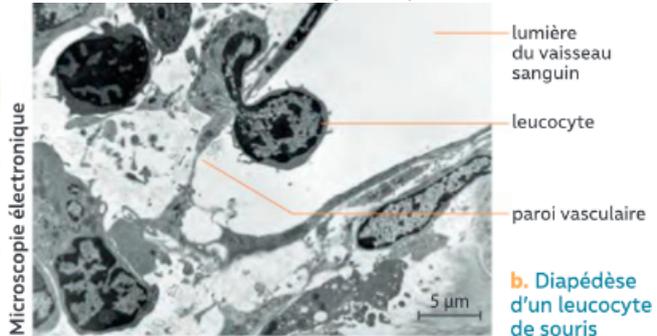
b. Le mécanisme de reconnaissance des PAMP par les récepteurs de surface d'une cellule immunitaire

Document 2 : La reconnaissance d'un pathogène par les cellules sentinelles (Source : 1SVT Hachette 2020)

Médiateurs	Cellules immunitaires sécrétrices après contact avec un agent infectieux	Rôles
Cytokines pro-inflammatoires : TNF et interleukines	Mastocytes, macrophages, cellules dendritiques	Recrutement et production des cellules et molécules de l'immunité
Histamines	Mastocytes, granulocytes, cellules dendritiques	Vasodilatation Augmentation de la perméabilité vasculaire
Prostaglandines	Mastocytes, macrophages, granulocytes	Vasodilatation, douleur (stimulation de fibres nerveuses nociceptives), fièvre (action sur des neurones hypothalamiques du contrôle de la température)

Document 3 : Les médiateurs chimiques de l'inflammation (source : 1° SVT Magnard p. 343)

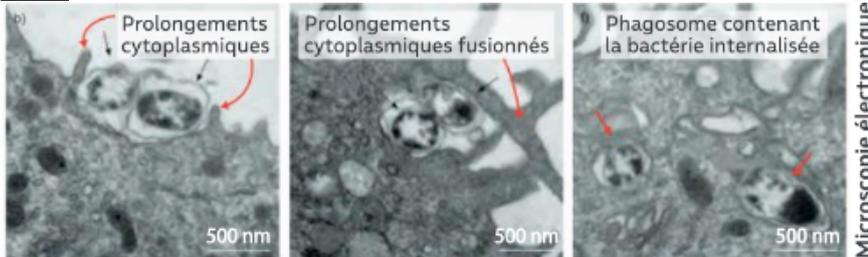
Les cellules lésées par un traumatisme ainsi que celles activées par la reconnaissance de **pathogènes** libèrent des molécules qui attirent les leucocytes par **chimiotactisme**. Circulant dans le sang, ces derniers doivent traverser la paroi vasculaire pour atteindre la zone du tissu enflammé : c'est la **diapédèse**. Des molécules d'adhésion comme les sélectines et l'augmentation de la perméabilité vasculaire sont nécessaires à ce processus.



b. Diapédèse d'un leucocyte de souris

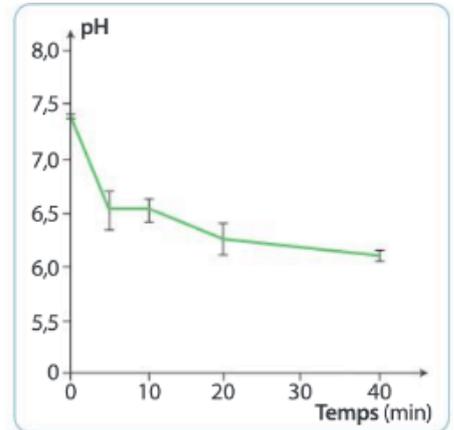
Docum

Document 4 : Recrutement des cellules immunitaires sur le lieu de l'inflammation (Source : 1SVT Hachette 2020)



a. Un macrophage internalisant des bactéries *Haemophilus influenzae*

Après avoir « internalisé » l'agent pathogène, ici des bactéries, le phagosome fusionne avec des lysosomes, organites contenant diverses enzymes, notamment digestives. Les enzymes lysosomiales se déversent alors dans la vésicule nouvellement formée ou phagolysosome. L'action combinée des différentes enzymes, qui s'activent en milieu acide, provoquent la destruction de la **cellule phagocytée**.



b. Évolution du pH dans un phagosome, après internalisation de la bactérie
Source : J. Leukoc. Biol., 55 (1994)

Document 5 : La destruction des agents pathogènes lors de la phagocytose (Source : 1SVT Hachette 2020)

2) Déterminer le mode d'action des molécules de l'inflammation et des médicaments anti-inflammatoires à l'aide du logiciel Rastop et des documents fournis. Présenter votre réponse sous la forme d'un schéma ou d'une capture d'écran ou d'un schéma légendé. Discuter de l'intérêt de ces anti-inflammatoires.

Fiche Protocole : étude des molécules de l'inflammation avec le logiciel Rastop

Ouvrir les molécules avec le logiciel Rastop et les réorganiser (mosaïque verticale) :

- L'enzyme COX liée à son substrat, l'acide arachidonique : cox1_ac_arachidonique.pdb
- L'enzyme COX liée à un anti-inflammatoire, l'ibuprofène : cox1_ibuprofene.pdb
- L'enzyme COX liée à un anti-inflammatoire, l'aspirine : cox1_aspirine.pdb

Dans chaque fenêtre, sélectionner une partie de la molécule affichée avec la commande (éditer → commande, puis écrire l'identifiant de la molécule d'après les informations ci-dessous et la fiche technique), puis changer la couleur et la forme :

- les acides aminés du site actif de l'enzyme (acides aminés 120, 385 et 530)
- la molécule qui se lie à l'enzyme COX, en fonction du fichier de molécule : regarder le titre pour ne pas colorer une molécule absente ! (l'acide arachidonique : ACD, l'aspirine : SAL et l'ibuprofène : IBP)

3) Identifier les issues possibles de la réaction immunitaire innée : documents 1, 3 et 4 page 348-9

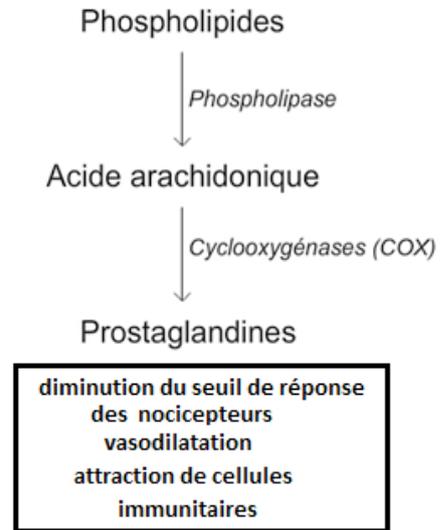
Bilan : Compléter le schéma-bilan commencé à la séance précédente à l'aide de vos réponses.

Les **prostaglandines** sont produites localement lors de la réaction inflammatoire. Elles provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, et contribuent ainsi à l'apparition des symptômes inflammatoires. Les étapes de la synthèse des prostaglandines à partir de molécules (phospholipides) de la membrane d'une cellule sécrétrice sont représentées sur le schéma ci-contre. Il s'agit d'une chaîne de biosynthèse dont les réactions sont catalysées par des enzymes (en italique sur le document) à partir d'un substrat qui est transformé en produit, lui-même substrat d'une autre enzyme.

L'enzyme COX, l'une de ces enzymes de la voie de biosynthèse, se lie à l'acide arachidonique (ACD) au niveau de ses acides aminés 530 et 385 de son site actif. Elle se lie aussi à l'ibuprofène (IBP) et à l'aspirine (SAL) au niveau de son acide aminé 120.

Document 7 : Voie de biosynthèse et effets des prostaglandines

(Source : www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/aspirine)



diminution du seuil de réponse des nocicepteurs
vasodilatation
attraction de cellules immunitaires

ASPIRINE DU RHÔNE

Antalgique et antipyrétique

Dans quel cas le médicament ASPIRINE DU RHÔNE est-il prescrit ?

Ce médicament contient de l'aspirine, qui possède de nombreuses propriétés : antalgique et antipyrétique, mais aussi anti-inflammatoire à dose élevée, et fluidifiant du sang. Il est utilisé dans le traitement symptomatique des douleurs et de la fièvre.

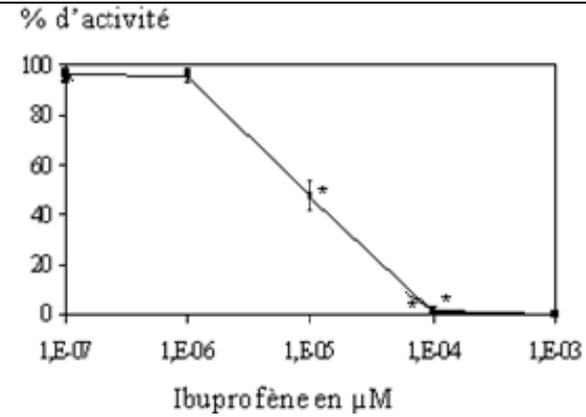
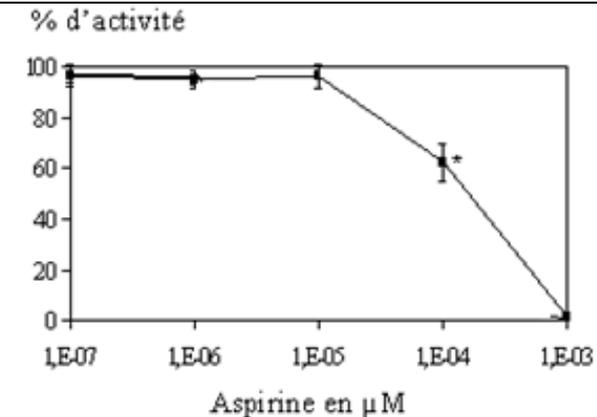
IBUPROFÈNE MYLAN 400 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Ce médicament est un générique de BRUFEN. Dans quel cas le médicament IBUPROFÈNE MYLAN 400 mg est-il prescrit ?

Ce médicament contient de l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il lutte contre l'inflammation et la douleur, fait baisser la fièvre et fluidifie le sang.

Il est utilisé chez l'adulte dans le traitement de la douleur et de la fièvre et dans le traitement symptomatique : des rhumatismes inflammatoires et de certaines arthroses ; des arthrites, des tendinites, des lombalgies, des sciatiques, des cruralgies ; des douleurs faisant suite à un traumatisme de l'appareil locomoteur ; des règles douloureuses.



Document 8 : Extraits de la fiche descriptive de deux médicaments (d'après Vidal) (en haut), mis à jour le 22 Mai 2012, et activité de l'enzyme **COX** en fonction de la concentration de ces médicaments (en bas).

(Source : www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/etude-de-la-reaction-inflammatoire)