

Exercice 7 page 307

INTRO : On se demande comment la réponse immunitaire innée se met en place lors d'une infection par *Francisella*, bactérie responsable de la tularémie, maladie infectieuse qui atteint les cellules du foie et des poumons.

Le document 1 représente le % de souris survivantes après une infection par 3 souches ≠ de *Francisella* :

- - Sauvage,
- - Mutante TLR2 – (avec récepteur TLR2 non fonctionnel)
- - Mutante TLR4 – (avec récepteur TLR4 non fonctionnel)

On voit que, en référence à une population témoin (souche sauvage), 15 jours après une contamination par la bactérie *Francisella*, les souris ont un taux de survie de 80 % pour les TLR4 - et seulement 20 % pour les TLR2 -.

Nous savons que ces récepteurs sont présents à la surface des cellules immunitaires sentinelles, dans les tissus, ils permettent la reconnaissance des agents pathogènes par les cellules de l'immunité innée : reconnaissance de marqueurs peu spécifiques, communs à de nombreux agents pathogènes (marqueurs PAMP)

On en déduit que Les récepteurs TLR2-, et dans une moindre mesure les TLR4-, sont importants dans la mise en place d'une réaction immunitaire contre *Francisella*, en permettant la reconnaissance de la pénétration d'éléments étrangers (alerte)

Le document 2 représente l'évolution de la charge bactérienne des souris après une contamination. Cette charge bactérienne est identique chez les témoins et les TLR2- au bout de trois jours, mais elle est cent fois plus forte chez les TLR2- au bout de 7 jours.

Nous savons que la reconnaissance des agents pathogènes s'accompagne du déclenchement des ≠ étapes de la réaction inflammatoire permettant l'élimination de l'agent pathogène.

Ceci montre bien que la mort des souris TLR2-, déjà constatée dans le document 1, est bien due à une absence de contrôle de la multiplication bactérienne donc à une réponse immunitaire déficiente. Les bactéries, non repérées, se multiplient et infectent l'organisme.

Le document 3 représente la production de cytokines pro-inflammatoires par des macrophages des différentes lignées de souris en expérimentation et après infection par *Francisella tularensis*. On voit que ces cytokines ne sont pas produites par les souris TLR2-. Elle est, en référence au témoin, légèrement supérieure pour le TNF et réduite de moitié pour IL6 pour les TLR4 -

Nous savons que les cytokines sont des molécules (médiateurs chimiques) produites par les cellules de l'immunité innée et permettant la mise en place d'une réponse immunitaire efficace (attraction des cellules immunitaires efficaces circulantes)

On en déduit que sans reconnaissance de la bactérie, aucune cytokine n'est produite, la réponse immunitaire ne se met pas en place.

Mise en relation :

Lors d'une infection par *Francisella*, la bactérie est reconnue par les récepteurs TLR2 et TLR4 des cellules sentinelles (doc 1). Cette reconnaissance permet le développement d'une réponse innée efficace.

La reconnaissance et la fixation des récepteurs aux marqueurs PAMP est indispensable à la production des cytokines qui vont permettre l'amplification de la réponse et notamment l'attraction des cellules circulantes. (doc 3).

Sans cette étape, les bactéries ne sont pas détruites et se multiplient (doc 2)

La reconnaissance de cet agent pathogène par le récepteur TLR2 est **indispensable** pour la mise en place d'une réponse immunitaire innée contre cette bactérie, mais la reconnaissance par ce seul récepteur est insuffisante pour avoir une réponse maximale, celle-ci n'étant obtenue que par la contribution conjointe des récepteurs TLR2 et TLR4

Exercice 2 : Prescription médicale pour un joueur de tennis

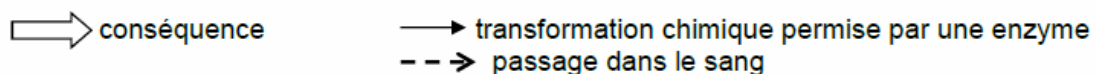
Un joueur de tennis souffre de tennis elbow (tendinite au coude) : les mouvements répétés de son coude lors des entraînements et des matchs ont généré des **douleurs** qui le gênent dans sa vie quotidienne.

Lorsque ses douleurs sont devenues trop fortes, il est allé consulter son médecin qui lui a prescrit un **médicament anti-inflammatoire**, ainsi **qu'un médicament de protection de la paroi interne de l'estomac**.

À partir de l'exploitation des documents et des connaissances sur les mécanismes de la réaction inflammatoire, expliquer à ce joueur de **tennis pourquoi son médecin lui a prescrit ces deux médicaments**.

PB : on s'interroge sur la prescription (anti-inflammatoire + médicament protecteur de la paroi de l'estomac) du médecin à un joueur de tennis souffrant d'une tendinite du coude générant des douleurs importantes.

Document 2 : cascade d'événements impliqués dans le tennis elbow



LOCALISATION	EVENEMENTS	
COUDE	Mouvements répétés	
	↓	
CELLULES DES TENDONS	Usure des tendons	
	↓	
CYTOPLASME DES CELLULES DES TENDONS	Membranes plasmiques abîmées	
	↓	
	Production d'acide arachidonique	
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <i>Action de l'enzyme COX 1</i> ↓ Prostaglandines de type 1 </div> <div> <i>Action de l'enzyme COX 2</i> ↓ Prostaglandines de type 2 </div> </div>	
CIRCULATION SANGUINE	↓	↓
	libérées dans le sang	libérées dans le sang

Les prostaglandines sont des composés à action hormonale :

- Les prostaglandines de type 1 agissent au niveau de l'estomac : elles stimulent la sécrétion d'un mucus ayant un effet protecteur sur sa paroi interne. Elles permettent aussi, en interaction avec d'autres composés, la coagulation du sang lors d'une lésion de vaisseaux sanguins. Lors d'une réaction inflammatoire, la production des prostaglandines de type 1 est importante. En l'absence de réaction inflammatoire, elles sont toujours produites par l'organisme, mais à une concentration plus faible.
- Les prostaglandines de type 2 vont entraîner l'apparition de fièvre, stimuler les récepteurs de la douleur et permettre le recrutement de divers leucocytes.

D'après Immunologie, de Goldsby, Kindt et Osborne (2008, Dunod)

Le document 2 présente les événements qui conduisent, chez le patient, à la libération de prostaglandines dans le sang et les rôles de celles-ci.

On observe que la sur-sollicitation des tendons se traduit par une atteinte des membranes et la production d'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines, grâce à l'action d'enzymes dont la COX (1 ou 2)

Celles-ci stimulent la production de mucus qui protège l'estomac et la cicatrisation des plaies (1) et entraînent fièvre, douleur et recrutement des leucocytes.(2)

Nous savons que l'inflammation est une réaction immunitaire innée déclenchée par une lésion de l'organisme et se traduit par 4 signes cliniques caractéristiques :

- **rougeur, chaleur**, liées à une vasodilatation et à l'afflux sanguin
- **gonflement** lié à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'infiltration de plasma (et de cellules circulantes) au niveau de la zone lésée.
- **Douleurs** liées par la stimulation des fibres C véhiculant les messages douloureux.

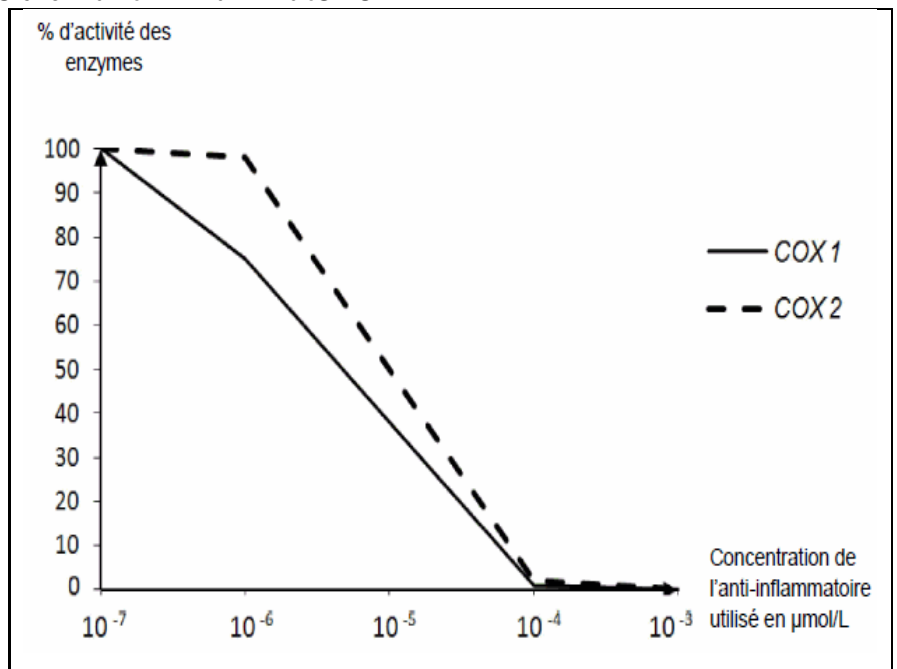
Dus à la libération de molécules inflammatoires par les cellules sentinelles, dont les prostaglandines.

Nous en déduisons que la lésion des membranes cellulaires a initié une surproduction de prostaglandines qui ont permis l'installation des symptômes inflammatoires dont les douleurs. La prescription d'un anti-inflammatoire est donc justifiée puisqu'il va limiter les effets de l'inflammation, mais comment ?

Document 3 : étude pharmaceutique d'un anti-inflammatoire

En laboratoire, l'effet de la molécule active du médicament anti-inflammatoire est étudié. On teste l'activité des enzymes COX 1 puis COX 2 en présence de concentrations plus ou moins importantes d'anti-inflammatoire. Une enzyme est une protéine dont l'activité est indispensable au déroulement d'une transformation chimique dans le cytoplasme des cellules.

Les résultats de l'étude figurent dans le graphique ci-dessous. L'activité des enzymes COX 1 et COX 2 est donnée en pourcentage : 100% correspond à l'activité maximale relevée lors des tests.



Le document 3 représente le % d'activité des enzymes COX 1 et 2 en fonction de la concentration en anti-inflammatoire

Je vois que plus la concentration en anti-inflammatoire augmente plus l'activité des enzymes diminue (100% → 0% pour 10^{-3} µmol/L). Cette diminution est plus importante pour la COX1, pour des concentrations moindres.

Nous savons que les anti-inflammatoires agissent sur la chaîne de synthèse des prostaglandines en bloquant l'action des enzymes dont la COX. (blocage du site actif)

Nous en déduisons que la prescription d'un anti-inflammatoire permet de limiter les effets de l'inflammation en limitant la production de prostaglandines mais la diminution plus importante de la COX1 se traduit aussi par une diminution de la production de mucus et donc une fragilisation de la paroi de l'estomac, ce qui justifie la prescription d'un protecteur stomacal.

Document 1 : extrait de la notice d'un médicament anti-inflammatoire

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.

Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien. Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort, même si cette personne présente les mêmes symptômes que vous.

DANS QUEL CAS CE MÉDICAMENT EST-IL UTILISÉ ?

Ce médicament est un **anti-inflammatoire**. Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 20 kg (soit environ à partir de 6 ans). Il est utilisé dans le traitement de **fortes douleurs d'origine inflammatoire** : douleurs articulaires, douleurs liées à des rhumatismes chroniques ou à un œdème (**gonflement**).

QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Dans certains cas rares, il est possible que surviennent une **hémorragie digestive**, des troubles urinaires ou digestifs (**douleurs stomacales** et abdominales, vomissements, nausées, diarrhées ou troubles du transit intestinal).

D'après la notice d'un médicament anti-inflammatoire

Le document 1 représente la notice d'utilisation de l'anti-inflammatoire prescrit.

On voit que ce médicament est prescrit en cas de douleurs liées à la réaction inflammatoire mais peut entraîner des effets secondaires au niveau de l'estomac.

J'en déduis que l'anti-inflammatoire prescrit, en limitant l'effet des molécules inflammatoires, permet la réduction des signes cliniques mais induit des effets secondaires au niveau de l'estomac qui seront réduits grâce à l'utilisation du protecteur stomacal.

Mise en relation :

Le joueur de tennis a lésé son tendon au niveau du coude, l'altération des membranes a entraîné la surproduction des prostaglandines (doc2).

Les prostaglandines sont des molécules libérées au cours de la réaction inflammatoire par les cellules sentinelles, elles sont responsables des symptômes de l'inflammation : chaleur, rougeur, gonflement et douleur. (Doc 2)

La douleur chronique du patient peut être calmée par l'anti-inflammatoire qui freine la production des prostaglandines en agissant sur le site actif des enzymes (cox1 et 2). (doc3)
Mais la prostaglandine 1 participant à la protection de la paroi de l'estomac, sa diminution nécessite la prescription d'un protecteur stomacal pour diminuer les effets secondaires de l'anti-inflammatoire. (doc1)