

TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

Objectif : comprendre l'immunité innée au travers de l'exemple de la réaction inflammatoire aigue_et l'action de médicaments anti inflammatoires

<u>Notion du BO concernée Thème 3-A-1</u>	<u>Capacités et attitudes du BO</u>
Très rapidement mise en œuvre, l'immunité innée est la première à intervenir lors de situations variées (atteintes des tissus, infection, cancer). C'est une première ligne de défense qui agit d'abord seule puis se prolonge pendant toute la réaction immunitaire. La réaction inflammatoire aigüe en est un mécanisme essentiel. Elle fait suite à l'infection ou à la lésion d'un tissu et met en jeu des molécules à l'origine de symptômes stéréotypés (rougeur, chaleur, gonflement, douleur). Elle prépare le déclenchement de l'immunité adaptative.	Observer et comparer une coupe histologique ou des documents en microscopie avant et lors d'une réaction inflammatoire aigue. Recenser, extraire et exploiter des informations, sur les cellules et les molécules impliquées dans la réaction inflammatoire aigue. Recenser, extraire et exploiter des informations, y compris expérimentales, sur les effets de médicaments antalgiques et anti-inflammatoires

Situation déclenchante :

Lors de son week-end « déchets verts », en taillant les bougainvilliers Sandra s'est blessée : une épine a traversé son gant et a pénétré sa peau. Elle ressent alors une vive douleur mais la plaie ne saigne pas ou peu. Quelques jours plus tard, sa plaie est gonflée, rouge, douloureuse et elle ressent une sensation de chaleur. Sandra s'inquiète car elle sait que les épines de bougainvilliers sont parfois porteuses de bactéries. Elle se rend chez le médecin qui désinfecte la plaie et lui prescrit de l'ibuprofène.

Problème à formuler : Comment expliquer ce que ressent Sandra ? (la réaction inflammatoire) La réaction observée peut-elle permettre de lutter contre les bactéries ?

Consigne : A partir des ressources proposées et de l'activité Rastop, indiquez quels sont les acteurs et les mécanismes mis en jeu lors de la réaction inflammatoire aigüe et expliquez à Sandra la prescription du médecin.
Votre réponse devra obligatoirement comporter un schéma bilan présentant les différentes composantes de la réaction inflammatoire (légende, chronologie, référence aux documents et/ou à l'activité Rastop)

Matériel : Documents : La réaction inflammatoire, Les cellules du sang, Le système immunitaire, Les médicaments antidouleur, l'armoire à pharmacie
Ressources, Rastop (cyclo-oxydase COX1 ovine et son substrat l'acide arachidonique.pdb, ibuprofène.pdb, acide arachidonique .pdb)

Compétences

Mettre en œuvre une démarche de résolution, Extraire et organiser des informations, Mettre en relation des données, Appliquer une démarche explicative
Utiliser un logiciel, Communiquer Réaliser un schéma

TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

Les Ressources

LA REACTION INFLAMMATOIRE

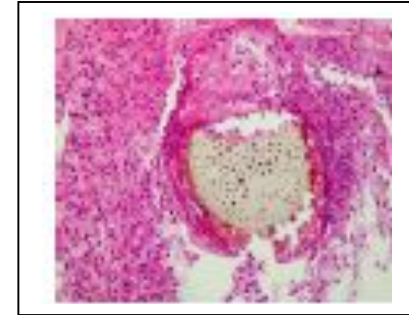
Doc A : photo d'une inflammation causée par une épine de rosier



Docs B : p.268/269 (Belin)

Comment se manifeste la réaction inflammatoire ?

DOC C : Coupe histologique de l'inflammation.



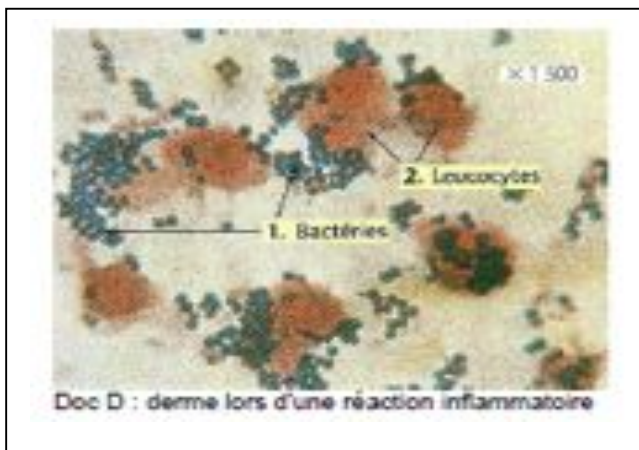
La structure de la peau :

La peau est un organe qui protège notre corps contre les agents externes tels que les UV, les microorganismes.....Elle est formée de 3 parties :
- L'épiderme ; couche la plus superficielle formé de kératinocytes et de nombreuses terminaisons nerveuses. Il comprend lui-même plusieurs couches : la plus externe contient des cellules mortes : c'est la couche cornée

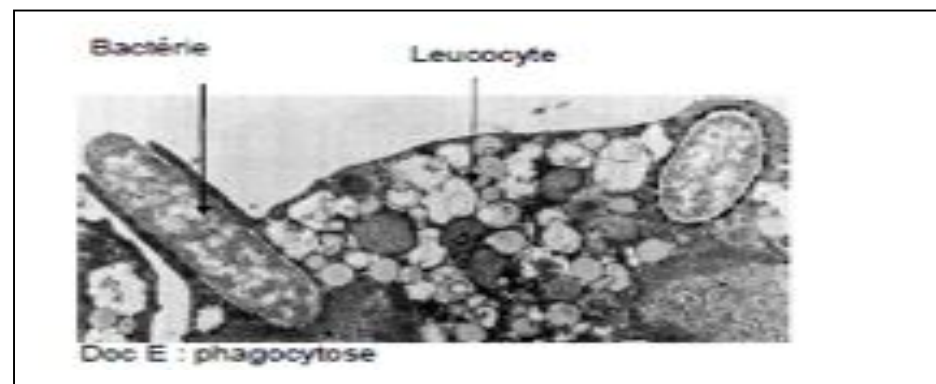
La plus interne : couche basale ; est formée de cellules vivantes facilement visibles au microscope car très colorables

-Le derme situé sous l'épiderme et 10 à 40 fois plus épais que lui. Il est principalement constitué de fibres protéiques telles que l'élastine et le collagène qui assurent sa résistance, son extensibilité et son élasticité. Contrairement au derme, il est vascularisé, contient le bulbe des poils et des glandes : sébacées et sudoripares.

-L'hypoderme est la couche la plus profonde et la plus épaisse. Les adipocytes sont les principales cellules présentes, elles servent à stocker les graisses. Cette couche joue donc un rôle de réserve mais aussi d'isolant thermique.



Quels sont les acteurs de la réaction inflammatoire ?









TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

LES CELLULES DU SANG

Tableau de classification des différents leucocytes (globules blancs).

Dans le sang, les principaux leucocytes visibles sont les granulocytes (70 % des leucocytes du sang), les lymphocytes (25 %) et les monocytes (5 %).

Leucocyte	Microphotographie	Diamètre moyen	Rôles principaux
Cellule dendritique		variable	<ul style="list-style-type: none"> • Phagocytose • Cellule présentatrice d'antigène • Sécrétion de médiateurs chimiques de l'inflammation
Granulocyte		12 à 14 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Phagocytose • Sécrétion de médiateurs chimiques de l'inflammation
Lymphocyte		7 à 9 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse immunitaire adaptative (production d'anticorps, destruction de cellules infectées...)
Macrophage		30 à 60 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Phagocytose • Sécrétion de médiateurs chimiques de l'inflammation
Mastocyte		8 à 20 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Sécrétion d'histamine et de prostaglandines
Monocyte		20 μm	<ul style="list-style-type: none"> • Phagocytose • Sécrétion de médiateurs chimiques de l'inflammation

TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

LE SYSTEME IMMUNITAIRE

A/ Les organes lymphoïdes primaires ont la capacité de produire, et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes. Ils correspondent à la moelle osseuse et au thymus.

a/ La moelle osseuse, c'est la partie centrale des os, seuls les os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres..) ont une activité hématopoïétique (production de cellules).

b/ Le thymus, situé sous le sternum, joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T ; il renferme des cellules dendritiques, des Lymphocytes T immatures, des macrophages.

B/ Les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration de lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative.

a/les ganglions lymphatiques sont répartis dans tout l'organisme et traversés par les vaisseaux lymphatiques qui transportent la lymphe. Les ganglions jouent un rôle principal dans la maturation des cellules immunitaires et la rencontre des cellules.

b/La rate, est un organe abdominal branché sur la circulation sanguine. Elle régule la formation et la destruction des hématies (stockage du fer), est un lieu de rencontre avec l'antigène.

c/Les amygdales sont situées à proximité des voies respiratoires

d/ Les plaques de Peyer, au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle.

C/ Les Cellules (voir feuille précédente)

D/ Les molécules : les cytokines (protéines et glycoprotéines) sont de petites molécules synthétisées par les cellules du système immunitaire qui se fixent sur des récepteurs cellulaires et provoquent des actions.

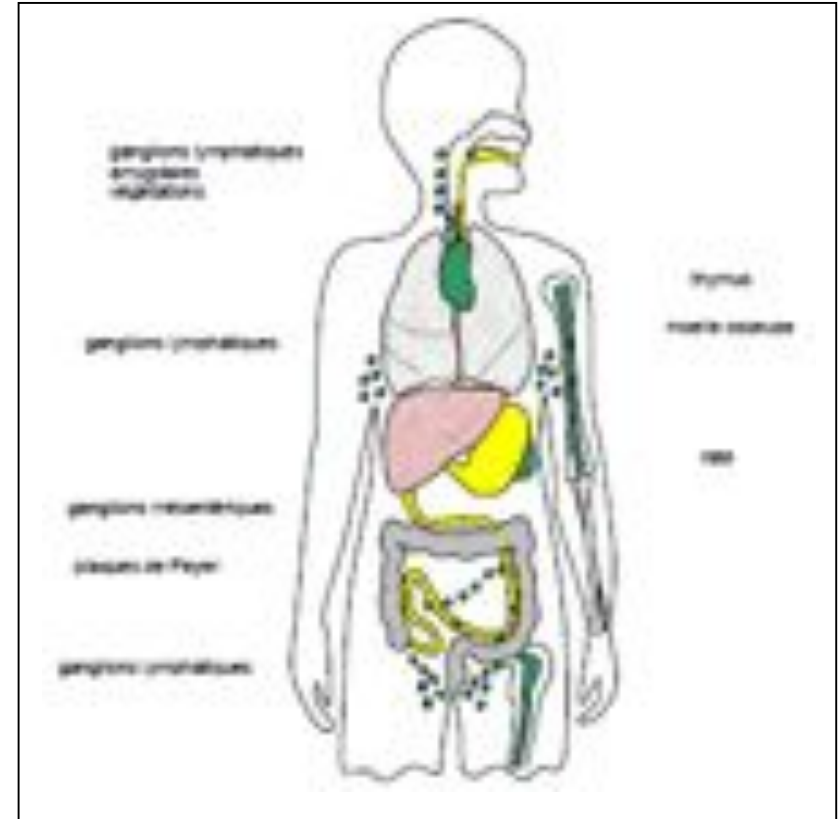
Interférons : ils sont produits en réponse à la présence d'une double hélice d'ADN étranger dans l'organisme

Interleukines (IL-1 à 35) IL1 : sécrétée par les macrophages, elle induit la phase de réaction aiguë, ainsi qu'une stimulation des lymphocytes T.

IL2 : sécrétée par les Lymphocytes T4, stimule la prolifération lymphocytaire et la différenciation de la réponse

Chimiokines (chimiotactique au moins 40) la famille du facteur de nécrose tumorale (TNF)

Les facteurs de croissance de transformation (TGF) (cicatrisation et contrôle négatif de l'inflammation)



TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

LES MEDICAMENTS ANTIDOULEUR

DOC 1 : les prostaglandines (PG) (lipides)

Parmi les molécules synthétisées lors de la réaction inflammatoire aigue, certaines PG provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire.

Les étapes de la synthèse des PG :

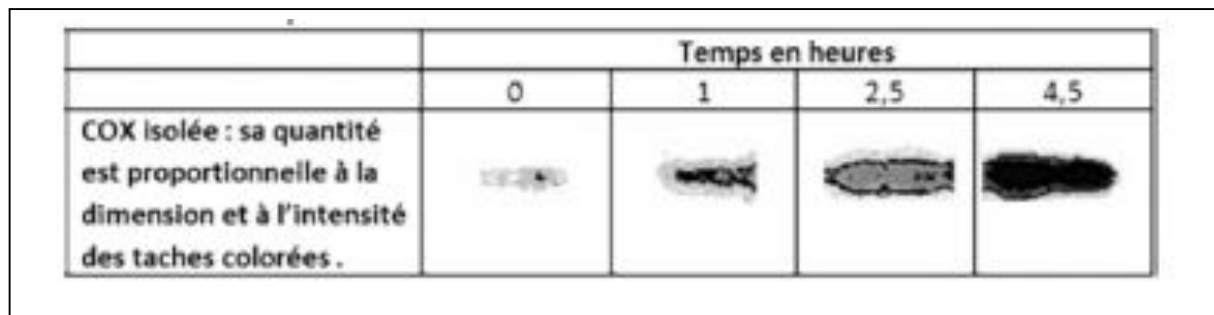
Molécules de la membrane $\xrightarrow{\text{(Enzymes) Phospholipase}}$ Acide arachidonique $\xrightarrow{\text{Cyclo-oxydase(COX)}}$ Prostaglandine H et G $\xrightarrow{\text{Prostaglandine synthase}}$ Prostaglandines E,F, G

INFLAMMATION 

DOC 2 : Les conditions de synthèse de la cyclo6oxygénase (COX) dans les monocytes ou granulocytes.

On fait incuber un nombre défini de monocytes et de granulocytes en présence d'une concentration de 10µg/ml de LPS (molécule de la paroi de nombreuses bactéries) pendant différents temps : 0,1 ; 2,5 et 4,5 heures. On traite ensuite la culture de manière à récupérer le cytoplasme des cellules, et on effectue une électrophorèse qui sépare les molécules de COX des autres protéines.

La coloration des protéines COX donne les résultats suivants :



Doc 3 : mode d'action moléculaire des enzymes et de l'ibuprofène

Les enzymes sont des protéines constituées d'acides aminés. Pour agir, l'enzyme doit rentrer en contact avec la molécule de substrat qui lui est spécifique pour former un complexe enzyme-substrat. Cette liaison avec la molécule de substrat est suivie de la libération des produits de la réaction. Ce contact s'établit au niveau d'une zone particulière de l'enzyme, zone en creux et complémentaire de forme d'une partie de la molécule de substrat que l'on nomme site actif. Le site actif est constitué de quelques acides aminés qui assurent une liaison temporaire avec le substrat spécifique ce qui permet le déroulement de la réaction. (Voir schéma doc 3a page suivante)

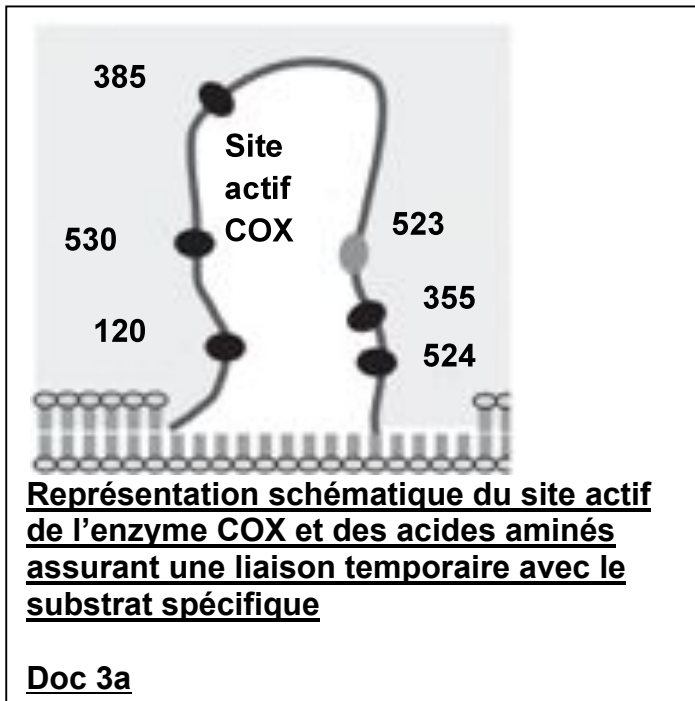
A l'aide du logiciel RASTOP :

Ouvrir la molécule, complexe COX (enzyme)-acide arachidonique (substrat) : la COX est nommée **chaîne A** ; l'acide arachidonique et appelé **ACD700**

Ouvrir « enzyme COX-ibuprofène » : fichier « cox_ibuprofene.pdb»

Utiliser la fiche technique du logiciel pour mettre en évidence judicieusement certaines parties des molécules.(traiter les modèles moléculaires afin d'identifier les molécules du complexe et de localiser les acides aminés assurant une liaison temporaire entre l'enzyme et son substrat)

TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée



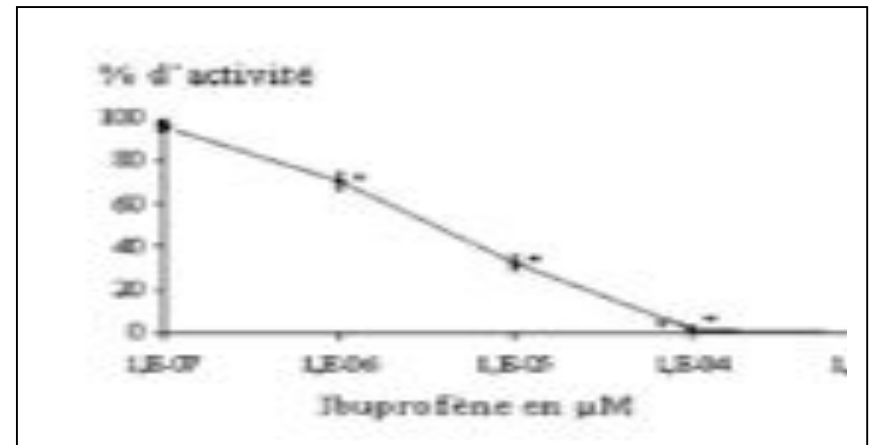
Des études biologiques moléculaires ont montré que la molécule d'ibuprofène se fixe sur l'acide aminé 120 (Arginine) de la COX et de ce fait interagit avec les acides aminés 385 (tyrosine) et 530 (Sérine) de l'enzyme.

Document 4 : Influence de l'ibuprofène sur l'activité de la COX

Données expérimentales :

Mesure de l'activité de l'enzyme COX en présence de concentrations croissantes d'ibuprofène (10^{-7} à 10^{-3} μM)

Remarque : en absence d'ibuprofène, on mesure l'activité d'une quantité « Q » de COX et on lui attribue la valeur 100% d'activité. On ajoute ensuite à la même quantité « Q » de COX une quantité « q » d'ibuprofène, puis on mesure l'activité enzymatique (c'est-à-dire la synthèse de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique).



TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

Doc 5 Armoire à pharmacie



ASPIRINE 500

Mis à jour : Jeudi, 19 Avril 2012.

Antalgique et antipyrétique : salicylé

Dans quel cas le médicament ASPIRINE 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 de la fièvre et des douleurs.

Composition du médicament ASPIRINE

	p cp
Acide acétylsalicylique (aspirine)	500 mg
Glucose	*
Sodium	*
Sorbitol	*

Substance active : Acide acétylsalicylique

DAFALGAN



DAFALGAN

Mis à jour : Jeudi, 19 Avril 2012.

antalgique et antipyrétique

Dans quel cas le médicament DAFALGAN est-il prescrit ?

Ce médicament est un antalgique et un antipyrétique qui contient du paracétamol. Il est utilisé pour faire baisser la fièvre et dans le traitement des affections douloureuses.

Composition du médicament DAFALGAN

	p dose-kg	p sachet	p suppos
Paracétamol	15 mg	50 mg	80 mg
Sodium		56 mg	
Sorbitol		*	
Sucre	0,17 g		

Substance active : Paracétamol



IBUPROFÈNE

Mis à jour : Jeudi, 19 Avril 2012.

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Ce médicament est un générique de ADVIL 200 mg

Dans quel cas le médicament IBUPROFÈNE est-il prescrit ?

Ce médicament est 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.

Composition du médicament IBUPROFÈNE 200 mg

	p cp
Ibuprofène	200 mg

Substance active : Ibuprofène

TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

ELEMENTS DE CORRECTION :

Démarche possible et réponses attendues :

1/ identifier les cellules sanguines impliquées dans la réaction inflammatoire

Les leucocytes

2/ identifier les cellules responsables de la phagocytose

Cellules dendritiques, granulocytes, macrophages et monocytes

3/ expliquer ce qu'est la phagocytose et quel est son intérêt

Élimination des agents pathogènes en 4 étapes : reconnaissances, ingestion, digestion, association aux récepteurs membranaires du CMH pour présentation aux lymphocytes qui prennent le relais pour arriver à l'élimination définitive de l'agent responsable de la réaction.

4/ expliquer ce qui déclenche la phagocytose et pourquoi elle est non spécifique

Ce sont les médiateurs chimiques de l'inflammation qui sont sécrétés par les mastocytes, les monocytes et les macrophages.

Mastocytes produisent de l'histamine et de prostaglandines

Les monocytes et macrophages produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que IL1 et IL6 et TNF (facteur de nécrose tumorale)

Pas de spécificité car inné, production systématique de substance chimique après l'alerte donnée par les cellules sentinelles et mise en œuvre de la phagocytose quelque soit l'agresseur.

5/ expliquer l'action de l'ibuprofène (Rastop + doc 4 et doc 5)

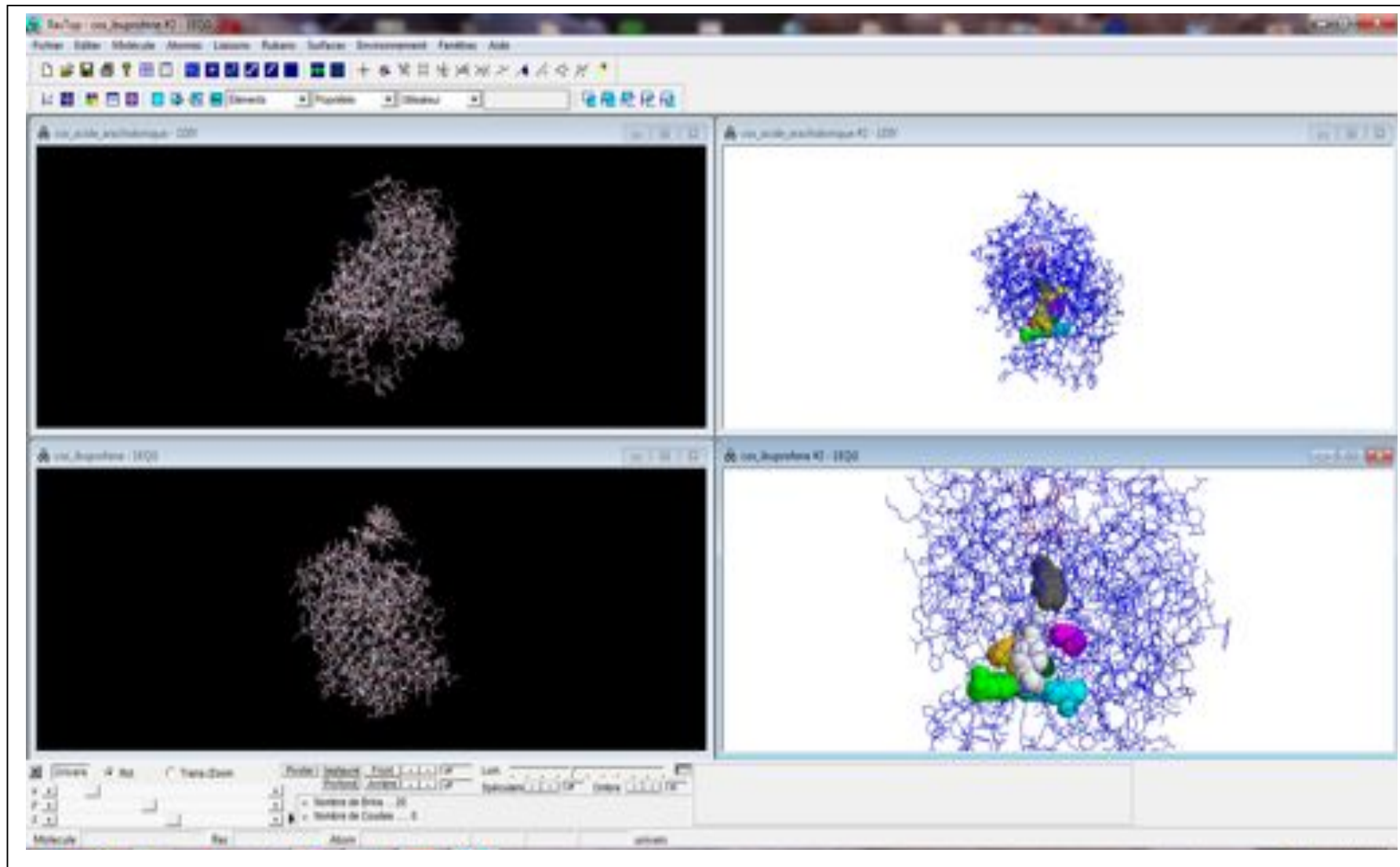
L'ibuprofène, occupe le site actif de l'enzyme cox ce qui empêche la métabolisation de l'acide arachidonique en prostaglandines ; Il y a diminution des symptômes de la réaction inflammatoire.

6/ SCHEMA BILAN

TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

Gestion de l'outil RASTOP: *Exactitude et exhaustivité des éléments de commentaire associés :*

- mise en évidence par coloration ou modification de l'affichage des acides aminés du site actif et des molécules : acide arachidonique, et ibuprofène dans les 2 modèles proposés



TP 19 La réaction inflammatoire, un exemple de réponse innée

LES ETAPES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE AIGUE

