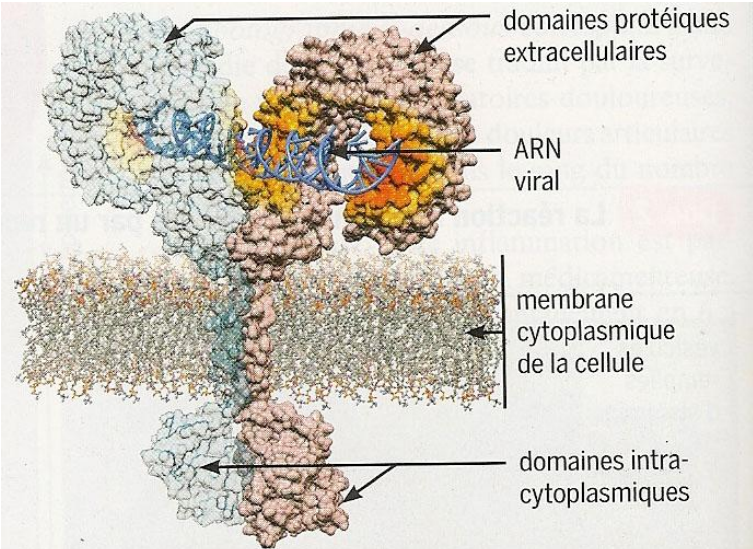
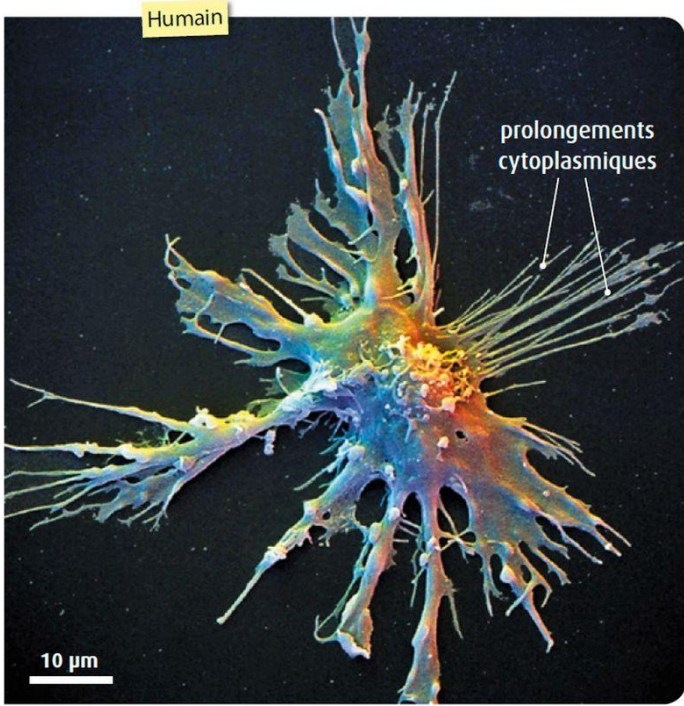
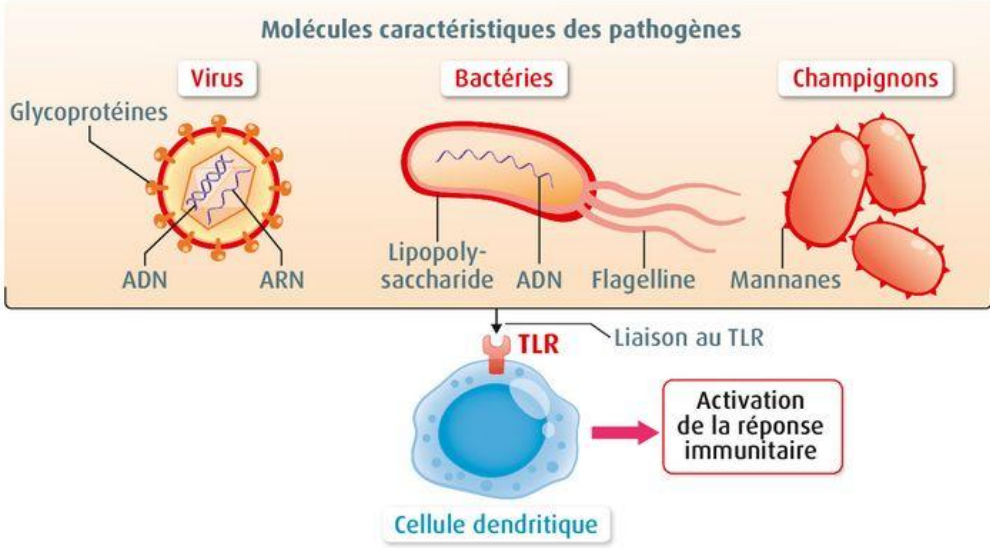


Cellule dendritique ou sentinelle

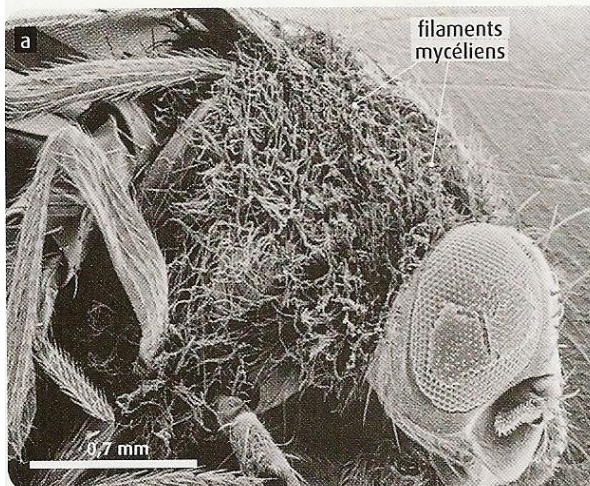
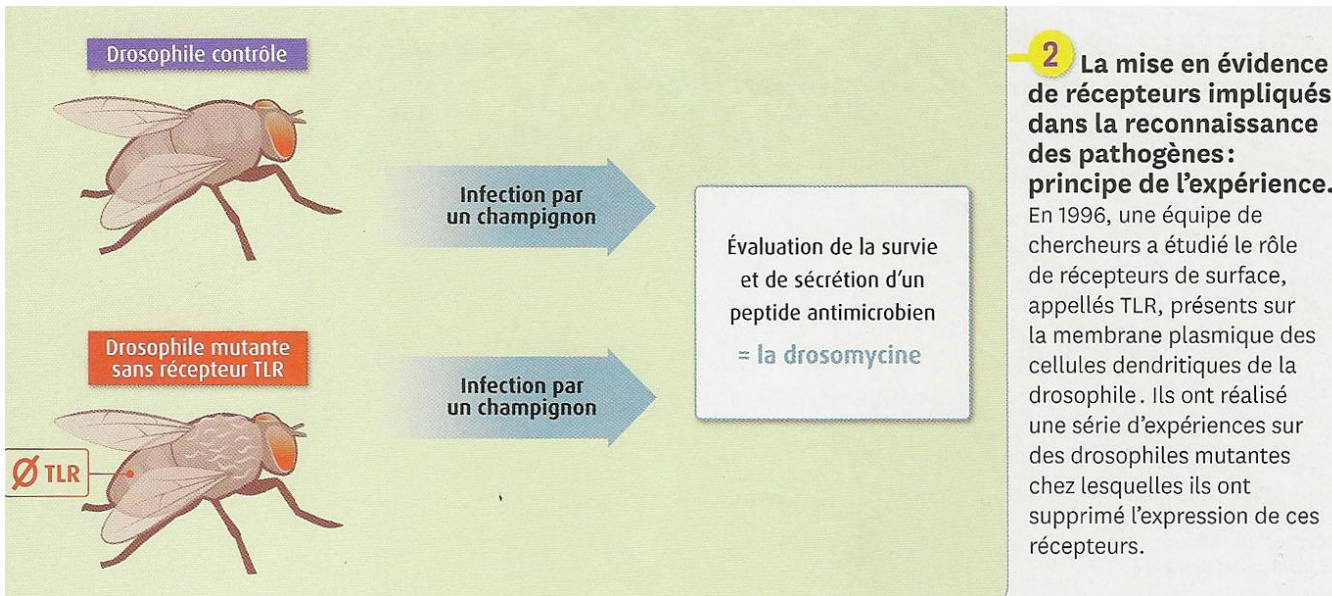
La réaction immunitaire innée est initiée par des cellules sentinelles qui circulent dans l'ensemble du corps grâce à des récepteurs membranaires.



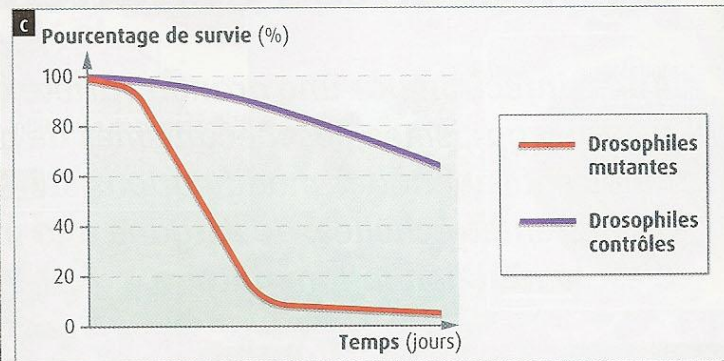
Modèle moléculaire du récepteur TLR3 reconnaissant un fragment d'ARN de virus (comme chez la plupart des virus, le brin d'ARN est replié sur lui-même en une double hélice à la manière de l'ADN, ce qui permet son identification par le récepteur).

- Q1: expliquez comment est organisé le récepteur TLR3 et comment se fait la reconnaissance des pathogènes ?
- Q2: justifiez la diversité des LTR

Mise en évidence de récepteurs TLR



	Drosophiles contrôles	Drosophiles mutantes sans récepteurs TLR
Quantité de drosomycine (en UA)	7,6	0,9



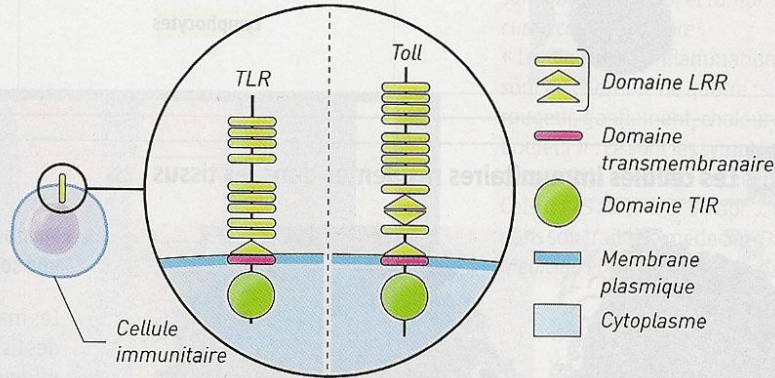
3 Résultats de l'expérience du doc. 2. a) Thorax recouvert de filaments mycéliens d'une drosophile mutante. b) Quantité de drosomycine produite par les drosophiles contrôles ou mutantes. c) Survie des drosophiles contrôles ou mutantes.

Q3: montrez en quoi i les récepteurs TLR sont indispensables à la défense immunitaire innée

Doc. 1 Une découverte historique



▲ Une drosophile.



▲ Comparaison du récepteur de surface Toll de drosophile et du récepteur TLR chez l'être humain.

En 1996, Jules Hoffmann découvre qu'une structure protéique présente à la surface des cellules de drosophile est indispensable à la lutte contre une infection par des champignons ou des bactéries : le récepteur de surface Toll. Les cellules pourvues de récepteurs Toll peuvent éliminer les microbes en les phagocytant.

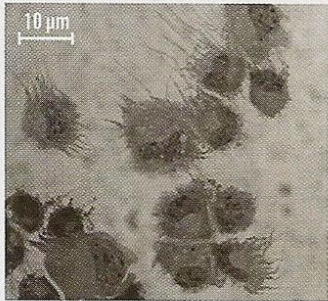
En 1998, Bruce Beutler montre que chez les mammifères, les macrophages et les cellules dendritiques portent des récepteurs semblables : les TLR (*Toll Like Receptor*).

Récepteur Toll et Toll like Receptor (TLR)

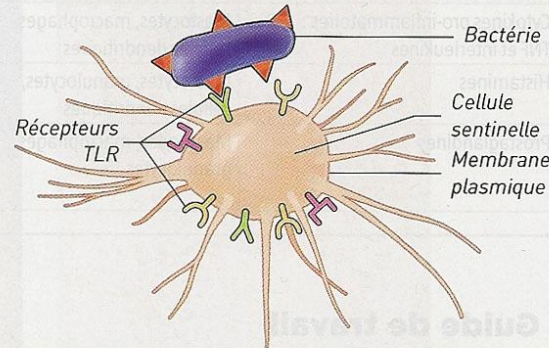
Q4: Comparer les récepteurs Toll des insectes et le récepteurs TLR des mammifères.

Q5: Quelle hypothèse pouvez vous formuler quand à l'origine et l'évolution des récepteurs de l'immunité inné ?

Doc. 2 Un système de reconnaissance fondé sur les propriétés des récepteurs de surface



Les cellules dendritiques et les macrophages expriment des TLR à la surface de leur membrane qui sont capables de reconnaître des structures protéiques présentes à la surface de nombreux microorganismes.



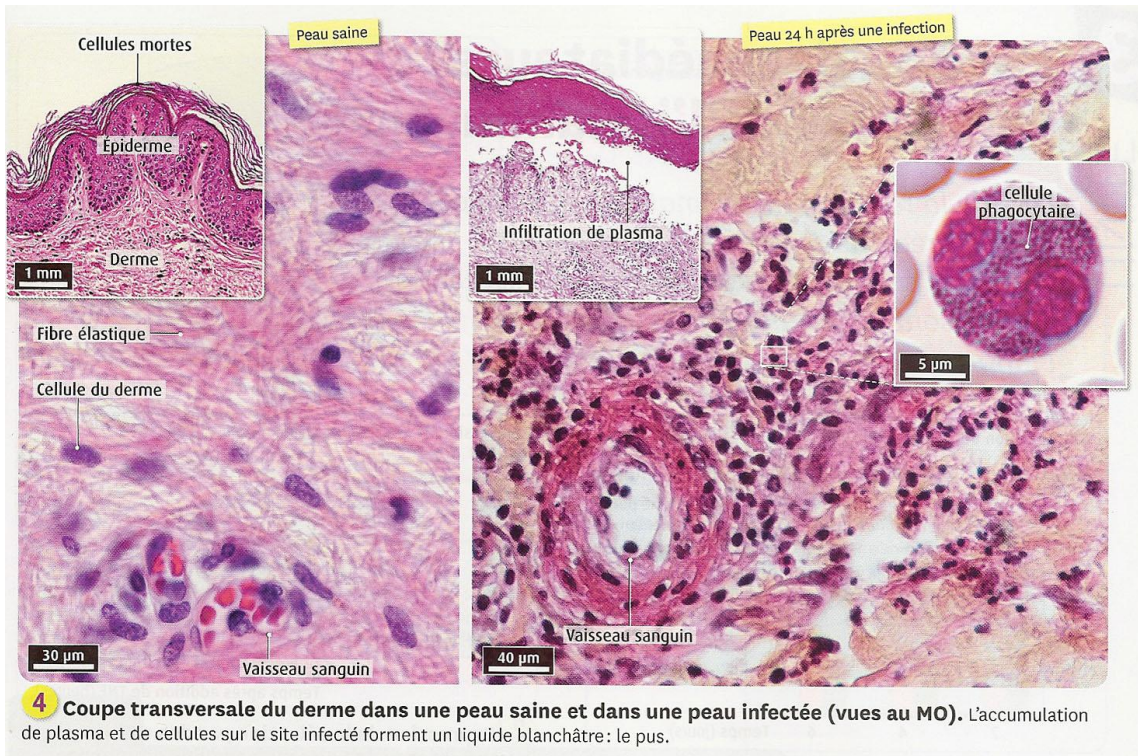
▲ Cellules dendritiques au microscope électronique à balayage.

PRR (Récepteurs de l'immunité)	Structures reconnues
TLR-2	Molécules de la paroi (bactéries Gram +)
TLR-4	Molécules de la paroi (bactéries Gram -)
TLR-3	ARN double brin (virus)
TLR-7, TLR_8	ARN double brin (virus)
NLR (<i>Nod-Like Receptor</i>)	Parois bactérienne ou motifs bactériens

Le réaction inflammatoire

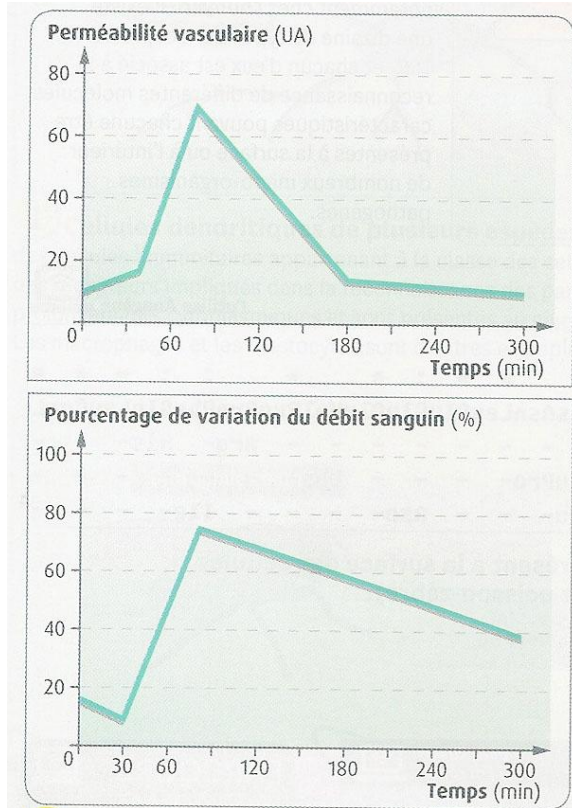


Cette plaie cutanée est photographiée 24 après une lésion.
Le document suivant le derme sain et infecté au MO.



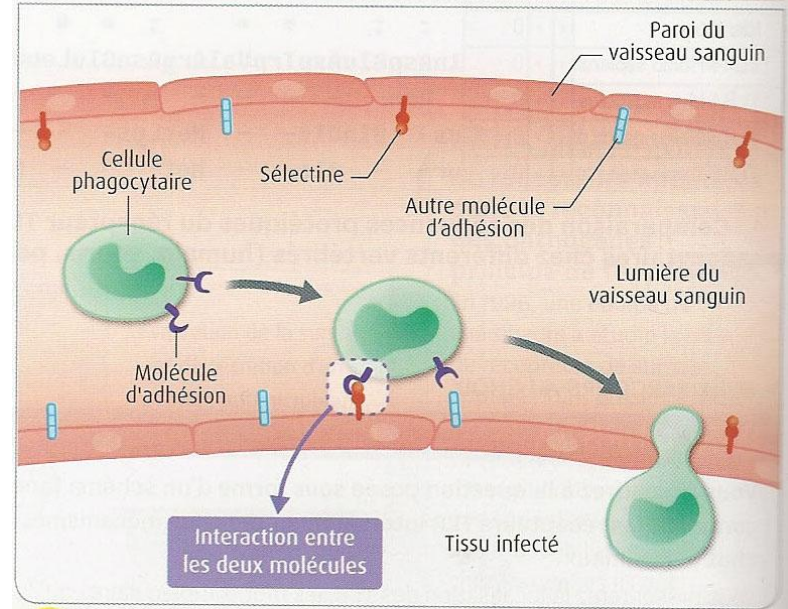
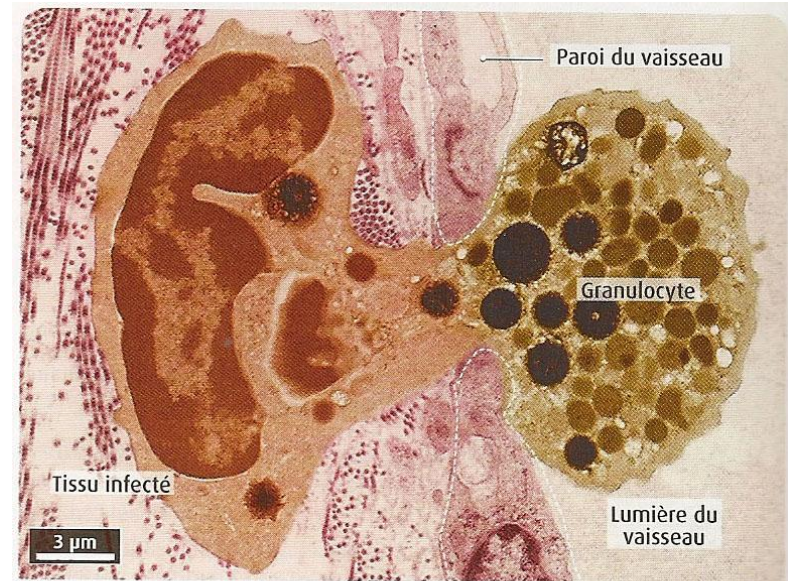
Q6 Quelles sont les modifications à l'échelle de l'organe, du tissu et des cellules au niveau du site infecté ?

La réaction inflammatoire



2 Étude des modifications des vaisseaux sanguins lors de la réaction inflammatoire.

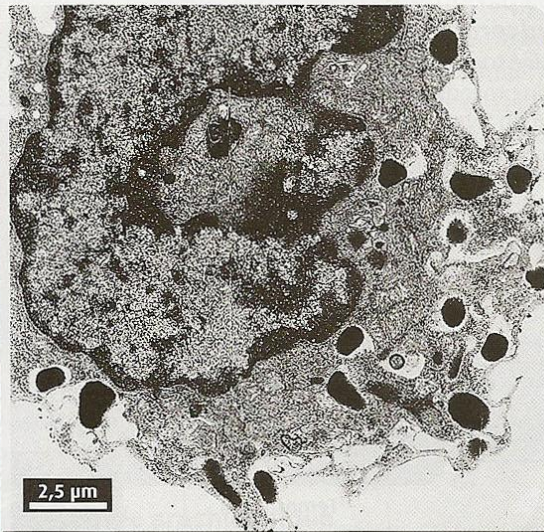
On injecte à des lapins une bactérie pathogène. La perméabilité vasculaire et le débit sanguin à proximité du site d'infection sont ensuite mesurés. Une augmentation du débit sanguin est liée à une augmentation du diamètre vasculaire.



3 Migration d'une cellule phagocytaire du sang vers un tissu infecté : vue au MET (en haut) et schématisation (en bas).

Q7 A l'aide de ces documents expliquez les modifications à l'échelle du tissu et des cellules observées précédemment.

Q8 Quelles sont les caractéristiques d'une réaction inflammatoire ?



5 Des mastocytes en culture (au MET, fausses couleurs).

Les granules cytoplasmiques des mastocytes, ainsi que ceux des macrophages et des cellules dendritiques, contiennent des molécules appelées médiateurs chimiques de l'inflammation tels que les interleukines, le TNF ou l'histamine. Lorsque les récepteurs TLR de ces cellules sont stimulés, ces médiateurs sont libérés au niveau du site infecté.

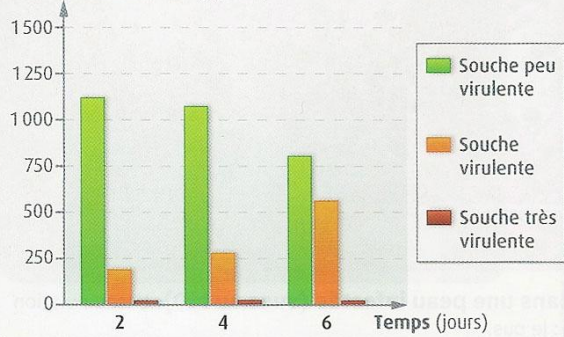
Mastocyte au repos :

- Libération d'histamine = 1 (référence)
- Concentration de TNF dans le milieu = 50 pg.mL⁻¹

Mastocyte après contact avec des bactéries :

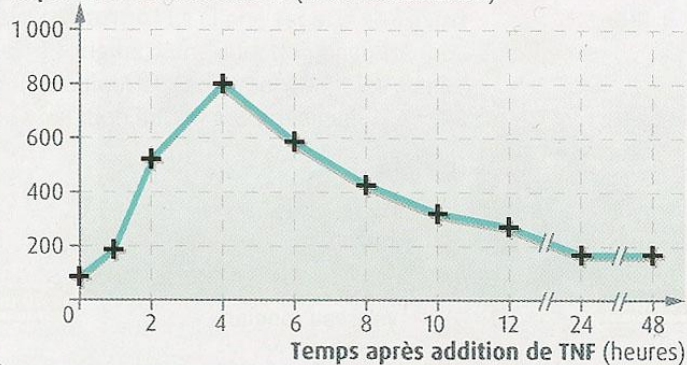
- Libération d'histamine = 5,6
- Concentration de TNF dans le milieu = 1950 pg.mL⁻¹

Concentration de TNF (pg.mL⁻¹)



1 Production de TNF par des macrophages en culture de souris infectés par différentes souches de la bactérie *Mycobacter ulcerans*. Les souches virulentes de cette bactérie produisent une toxine qui bloque la réponse inflammatoire aiguë. L'infection provoque des lésions des tissus. On détermine la concentration du TNF chez des souris infectées par des souches plus ou moins virulentes de cette bactérie.

Expression de la sélectine (% du niveau initial)



2 Expression de la sélectine par des cellules de la paroi interne de vaisseau sanguins en réponse à l'injection de TNF. La sélectine facilite l'adhésion des cellules phagocytaires et leur migration vers le tissu infecté

La réaction inflammatoire

Q9: Expliquez le rôle des mastocytes lors de la réaction inflammatoire

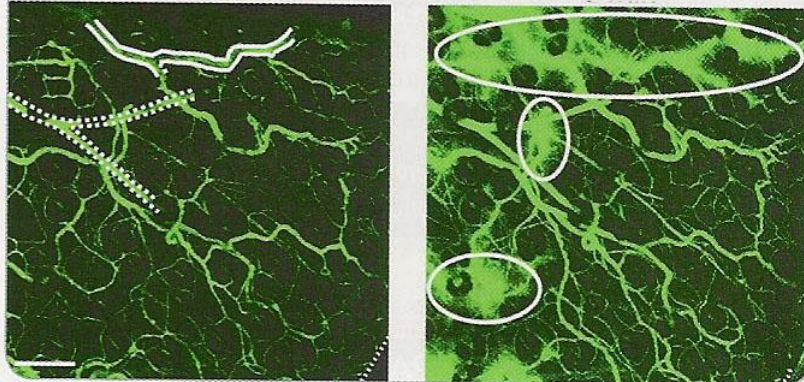
La réaction inflammatoire



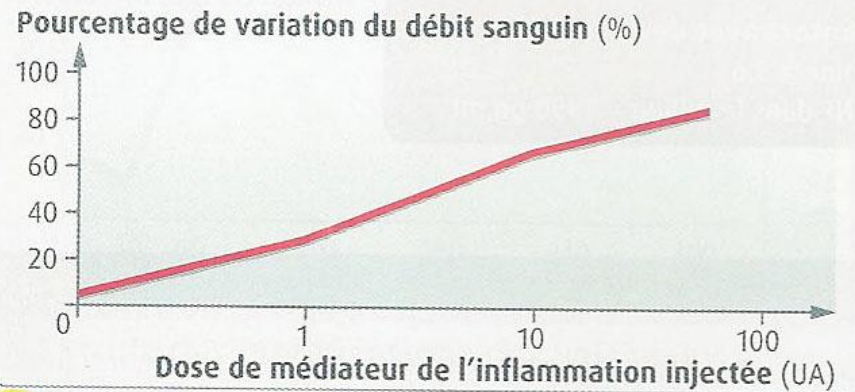
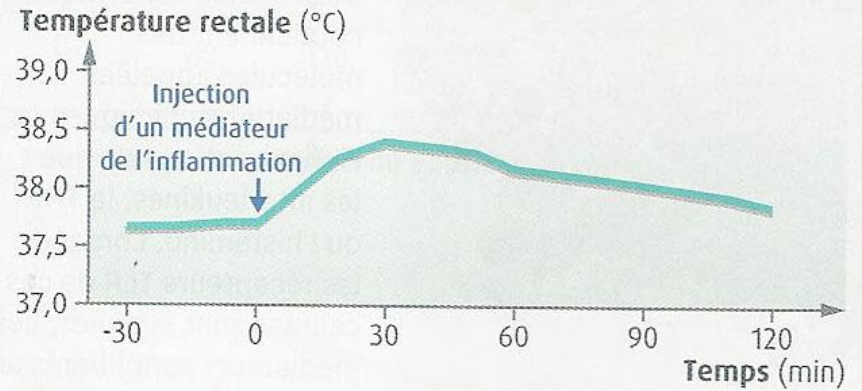
Vue au MO des vaisseaux de l'oreille gauche

Début de l'expérience

Après 5 minutes



4 Effet de l'histamine sur les vaisseaux sanguins de l'oreille d'une souris. Des souris reçoivent une injection de bleu Evans, un colorant qui ne traverse habituellement pas la paroi des vaisseaux sanguins. De l'histamine est ensuite injectée dans l'oreille gauche d'une souris tandis que l'oreille droite reçoit une injection contrôlée de solution saline. Les changements de diamètre des vaisseaux sanguins de l'oreille gauche sont observés.



3 Effets de médiateurs chimiques de l'inflammation sur la température corporelle et le débit sanguin. On mesure chez des souris la température corporelle, ainsi que la variation du débit dans les vaisseaux sanguins après injection de médiateurs de l'inflammation.

Q10: A l'aide de l'ensemble des documents, mettez en relation l'action des médiateurs de l'inflammation et les conséquences tissulaires et cellulaires

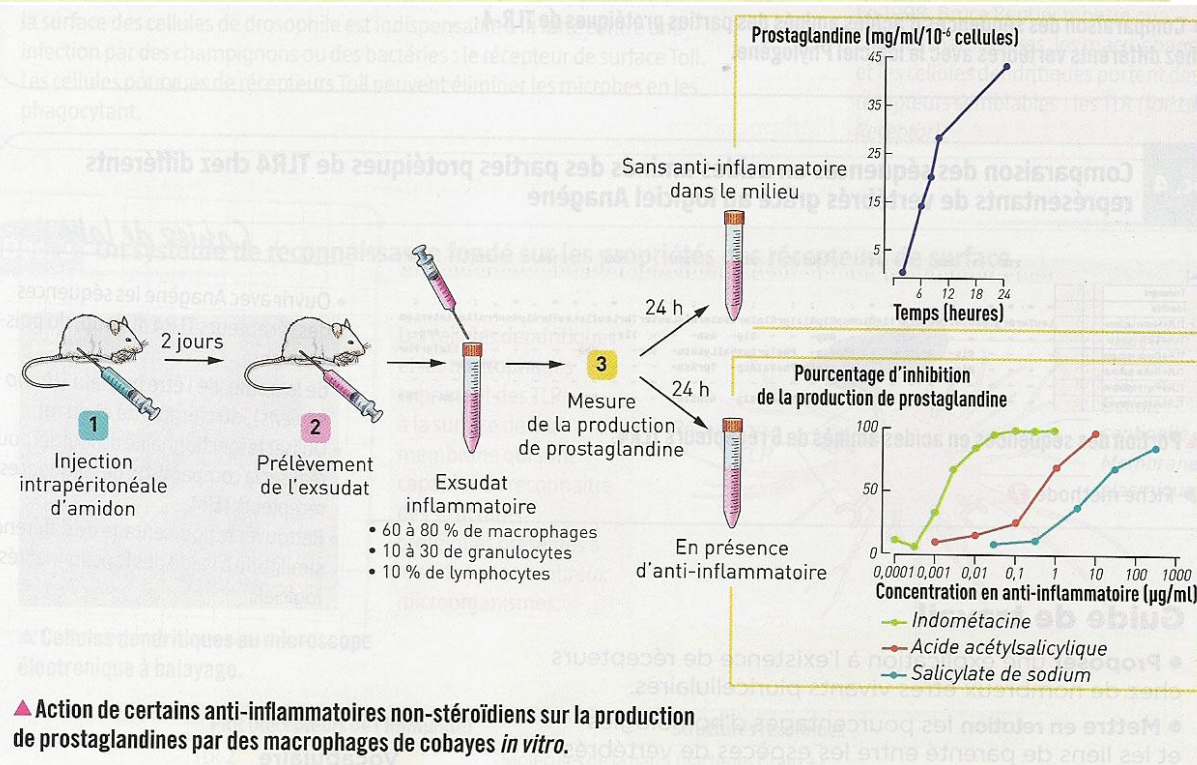
Q11: Faites un schéma bilan de la suite des événements de la réaction inflammatoire après une infection

Lorsqu'on ouvre son armoire à pharmacie pour soulager un mal de tête persistant avant d'aller consulter son médecin, on trouve trois médicaments couramment utilisés pour soulager la douleur : l'aspirine, l'ibuprofène et le paracétamol. Ce sont des antalgiques. L'ibuprofène et l'aspirine sont aussi anti-inflammatoires.

Médicaments	Principe actif	Action	Effets secondaires
Aspirine 500	Acide acétylsalicylique	Antalgique et antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, fluidifiant du sang	Acidités gastriques, ulcères, allergies
Advil	Ibuprofène	Antalgique et antipyrétique, anti-inflammatoire	Ulcères, allergies
Dafalgan	Paracétamol	Antalgique, antipyrétique	Allergies

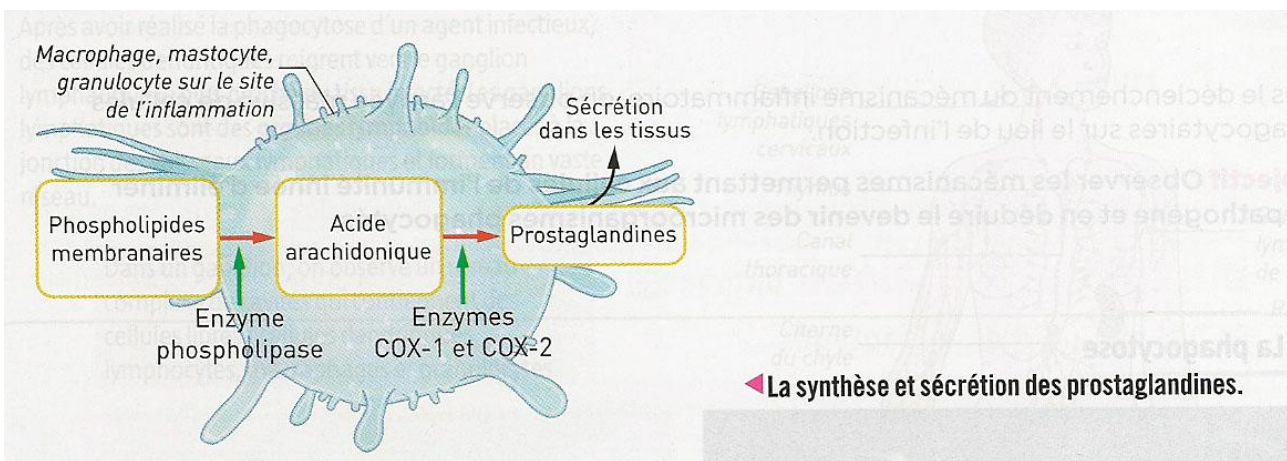


Le mode d'action des anti-inflammatoires

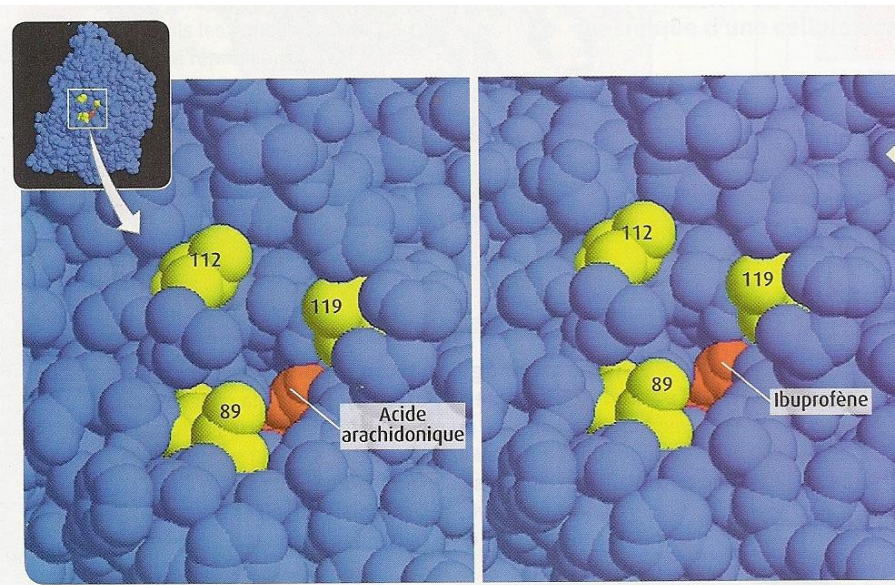


Q 12: définissez les termes antalgique, antipyrétique

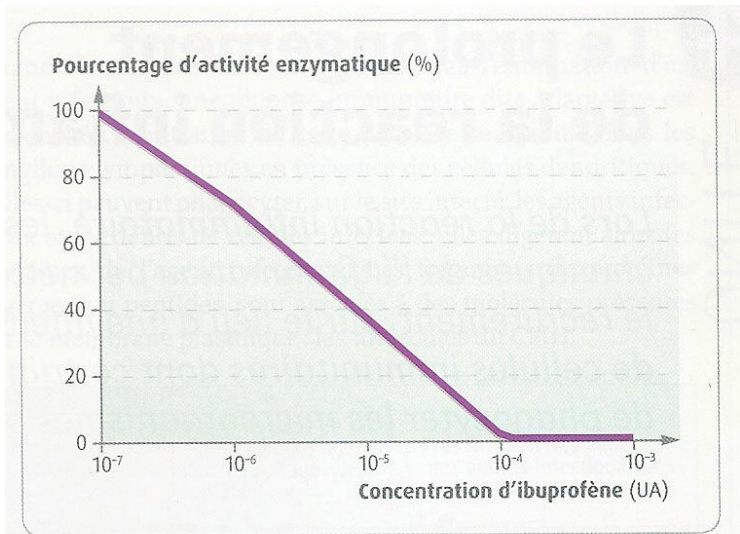
Q 13: Quelles molécules sont anti-inflammatoires ? Comment agit l'acide acétylsalicylique ?



Le mode d'action des anti-inflammatoires



7 Visualisation de l'enzyme COX en présence d'acide arachidonique ou d'ibuprofène. Les numéros indiquent la position des acides aminés.



6 **Activité de l'enzyme COX en présence d'ibuprofène.**

L'ibuprofène est la molécule active de certains médicaments dits anti-inflammatoires. Ces derniers sont utilisés pour calmer la douleur liée à l'inflammation ou pour diminuer la réaction inflammatoire chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde). Ces dernières se caractérisent par une inflammation qui dure dans le temps, entraînant douleurs et dégâts tissulaires et pouvant même dans certains cas participer à l'apparition de cancers.

Q 14: Expliquez le mode d'action de l'ibuprofène.

Q 15: justifiez l'utilisation des anti-inflammatoires et précisez leurs limites