

Exercices immunité innée

Exercice 1.

Une molécule anti-inflammatoire de nouvelle génération

Le traitement d'affections chroniques comme l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde conduit souvent à la prescription de médicaments anti-inflammatoires.

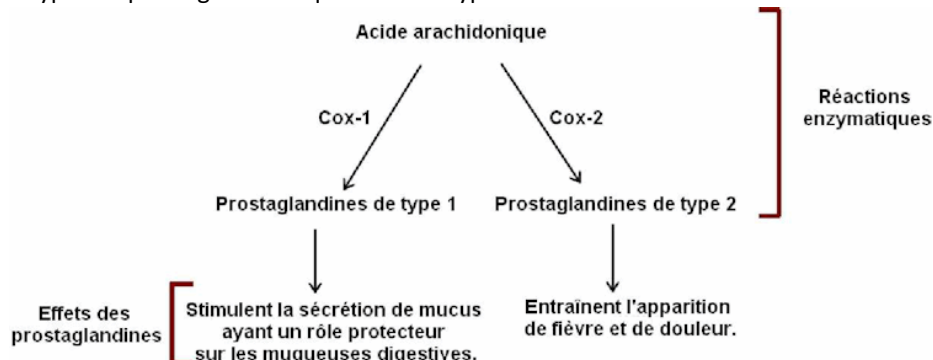
Cependant, la prise régulière d'un anti-inflammatoire n'est pas sans conséquence : elle peut conduire à des douleurs gastriques, voire à des lésions sévères telles que des ulcérations ou des perforations de la muqueuse de l'estomac.

Des molécules anti-inflammatoires de deuxième génération comme le célécoxib sont utilisées depuis plusieurs années. L'usage de ces molécules n'exclut pas le risque de complication, mais elles semblent globalement mieux tolérées par les patients.

À partir de la mise en relation des informations dégagées des documents et des connaissances, expliquer comment le célécoxib présente une action anti-inflammatoire tout en préservant les patients traités de douleurs gastriques.

Document 1. Les enzymes Cox-1 et Cox-2 et la production de prostaglandines

Les prostaglandines sont des molécules produites lors d'une réaction inflammatoire. On distingue deux types de prostaglandines qui ont deux types d'effets.



La production de ces molécules implique l'activité de deux enzymes différentes : la Cox-1 et la Cox-2.

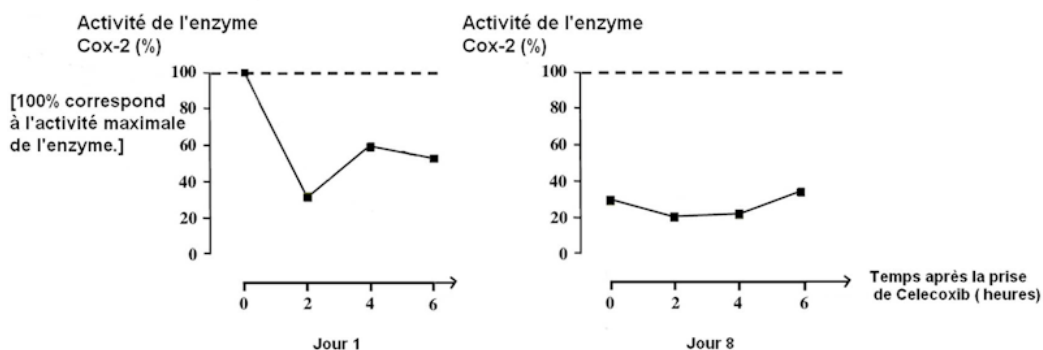
Ces deux enzymes ont pour substrat la molécule d'acide arachidonique, mais elles sont à l'origine de deux voies de synthèse différentes.

Chaque voie de synthèse conduit à la production d'un type de prostaglandine.

Document 2. Effets de la prise de célécoxib sur l'activité de la Cox-2

On évalue, par le suivi d'un groupe de sujets volontaires, les effets de la prise quotidienne de célécoxib sur l'activité de l'enzyme Cox-2. Le document ci-dessous présente les résultats obtenus le 1er jour et le 8ème jour de traitement.

L'activité de la Cox-2 est estimée pendant 6h à partir de la prise du traitement (t=0h).



D'après Burkhard Heinz, Harald Dormant, Kay Brune, *Arthritis and rheumatology*, 2005

Document 3. Les interactions moléculaires entre le site actif des enzymes Cox-1 et Cox-2, leur substrat et la molécule de célécoxib

L'acide arachidonique est capable de se fixer sur les sites actifs des enzymes Cox-1 et Cox-2. Cette interaction rend possible sa transformation.

Les études montrent que le célécoxib est également susceptible de se fixer durablement sur le site actif de l'enzyme Cox-2. En revanche, cette molécule s'associe très difficilement avec le site actif de l'enzyme Cox-1.

Document 4. Comparaison des effets de l'ibuprofène et du célécoxib sur l'activité des enzymes Cox-1 et -2

Tout comme le célécoxib, l'ibuprofène est une molécule à effet anti-inflammatoire. Mais l'ibuprofène est un anti-inflammatoire de première génération : son utilisation prolongée peut être à l'origine de troubles gastriques.

On détermine en laboratoire la concentration de molécules anti-inflammatoires nécessaire pour diminuer l'activité des enzymes Cox-1 et Cox-2 de 50 %.

On définit :

- **Cl₅₀ Cox-1** la concentration de molécule anti-inflammatoire permettant de réduire l'activité de l'enzyme Cox-1 de 50 %.
- **Cl₅₀ Cox-2** la concentration de molécule anti-inflammatoire permettant de réduire l'activité de l'enzyme Cox-2 de 50 %.

Résultats obtenus :

	Molécule anti-inflammatoire :	
	Ibuprofène	Célécoxib
Cl ₅₀ Cox-1 (µM)	9	9
Cl ₅₀ Cox-2 (µM)	10	0,9

D'après Patrignani, 2015

Exercice 2.

Un cas clinique de dysfonctionnement de la réaction inflammatoire aigüe : le syndrome de LAD

En 1979, un journal médical britannique publie un article sur le syndrome de LAD présentant une association rare de symptômes : chute retardée du cordon ombilical, infections généralisées et défaut de mobilité de certains globules blancs.

À l'aide des informations tirées des documents et des connaissances, expliquer l'origine des infections généralisées chez les individus atteints de ce syndrome.

Document 1 : description du syndrome de LAD.

Les sujets atteints souffrent d'infections bactériennes chroniques qui peuvent être traitées par des antibiotiques mais qui réapparaissent.

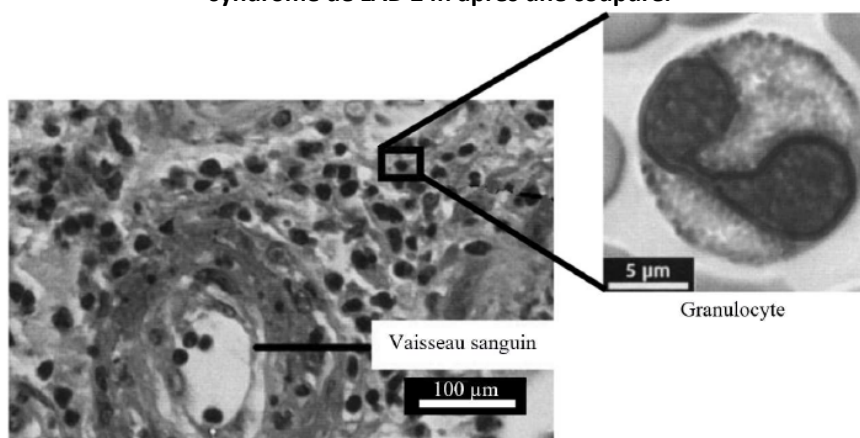
Les tissus cutanés infectés ne montrent pas de présence de pus (liquide jaunâtre contenant des granulocytes et des débris cellulaires).

Document 2 : des données cytologiques et sanguines :

Document 2a – Données chez un individu atteint du syndrome de LAD.


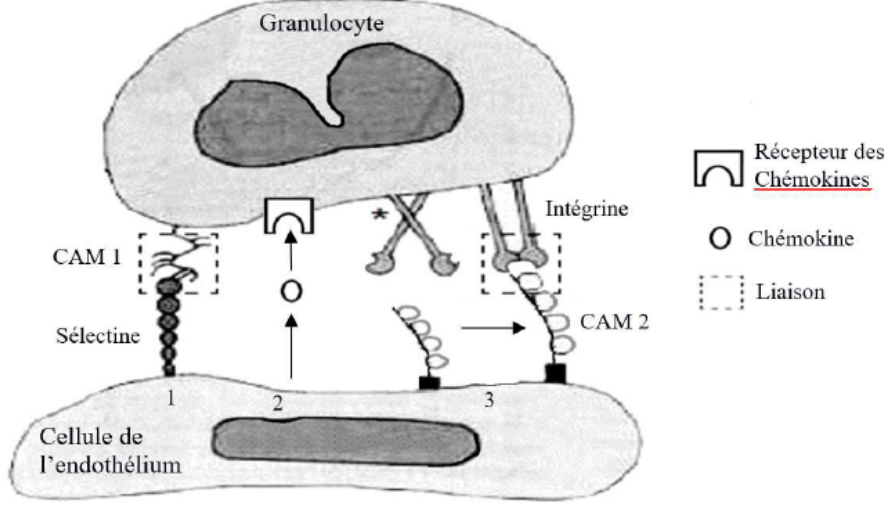
Les analyses sanguines indiquent la présence de granulocytes dans le sang des patients. Cependant dans les tissus infectés ces cellules sont absentes.

Document 2b – Observation au microscope optique d'une coupe de peau infectée d'un individu non atteint du syndrome de LAD 24h après une coupure.



D'après photothèque ENS (modifié)

Document 3 : schéma simplifié des étapes et mécanismes nécessaires au passage des granulocytes dans les tissus infectés.

<p>Étapes à l'origine du passage d'un granulocyte du sang au tissu.</p>	<p>A : roulement B : activation C : adhésion D : migration</p> 
<p>Mécanismes moléculaires lors des étapes B et C. Chémokine : molécule produite par la cellule endothéliale qui stimule et dirige la migration des leucocytes. *sous cette forme, l'intégrine ne peut pas se lier à CAM 2.</p>	 <p>CAM1, CAM2, sélectine et intégrine sont des structures membranaires permettant à des cellules de se lier.</p>

D'après Immunologie, cours de Janis Kuby figure 15.3 et Université de Laval (Collection Mémoires et thèses électroniques la réaction inflammatoire) © Nadia Anceriz, 2008

Document 4 : données sur les intégrines.

Les intégrines sont des protéines qui permettent l'adhésion cellulaire des globules blancs à la paroi des vaisseaux sanguins.

Certains individus atteints du syndrome de LAD présentent des mutations du gène de l'intégrine conduisant à une protéine incomplète.