

PARTIE 2 EXERCICE 2

Corps humain et santé : la réaction inflammatoire

Vous connaissez bien Monsieur M. Il sait que vous voulez faire des études de médecine et vous raconte une mésaventure qu'il a vécue quelques mois auparavant :

Le surlendemain d'une partie de chasse, il constate la formation d'une ulcération douloureuse sur sa jambe droite, il se sent très faible et commence à souffrir de poussées de fièvre. Par chance, son médecin a eu connaissance d'un cas récent de tularémie, une maladie infectieuse sévère parfois mortelle, dont les caractéristiques lui font penser que monsieur M l'a peut être contractée. Il fait donc effectuer immédiatement un prélèvement au niveau de la lésion inflammatoire. 48 heures plus tard, des bactéries *Francisella tularensis* sont effectivement isolées dans le prélèvement. Le médecin prescrit à monsieur M 200mg de Doxycycline par jours pendant 21 jours, des antibiotiques qui s'avèrent rapidement efficaces contre sa maladie.

Document 1: Données épidémiologiques et données cliniques sur la tularémie (D'après l'INSV –institut de veille sanitaire - 2012-)

Comme les animaux, l'homme se contamine en pénétrant dans les foyers naturels de tularémie En France, le lièvre constitue le principal réservoir, les vecteurs sont variés. Il semble également possible que la bactérie puisse persister dans les cours d'eau en association avec des amibes.

Les atteintes par franciselle sont actuellement en augmentation, du 1er janvier au 31 décembre 2011, quarante-trois cas avérés ont été déclarés. Les symptômes diffèrent en fonction des portes d'entrées de l'agent pathogène :

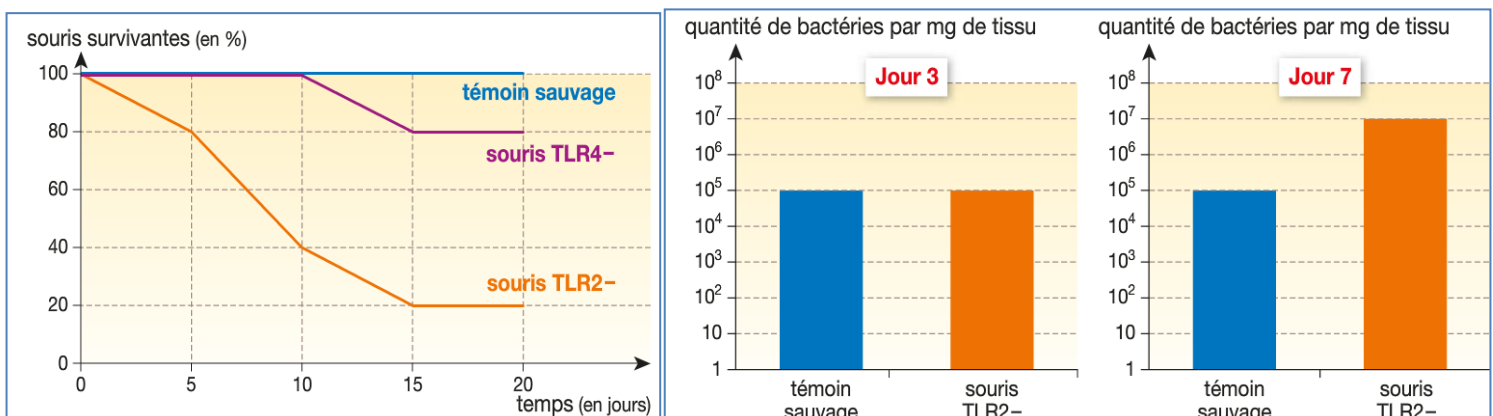
Résumé Tularémie : Formes cliniques, porte d'entrée et symptômes

Formes cliniques	Porte d'entrée et vecteurs les plus fréquentes	symptômes
Ulcéro-ganglionnaire (de Francis). 87 %	Peau et muqueuse : Pénétration du germe à la faveur d'une brèche cutanée (lors de la manipulation de carcasses par exemple), ou morsure de tiques et piqûres d'insectes contaminés	Ulcération douloureuse au site d'infection Faiblesses, poussées de fièvre (suivie plus tardivement d'une hypertrophie d'un ganglion lymphatique à proximité)
Ganglionnaire pure 2 %		Absence d'ulcération, forme glandulaire seule
Pharyngo- ou tonsillo-ganglionnaire (forme angineuse de Lavergne).	Contamination digestive (Aliments, eau), voire inhalation.	Diarrhée, vomissements.
Oculo-ganglionnaire (s. oculo-ganglionnaire de Parinaud) 3 % [814].	Muqueuse. Contamination directe dans l'oeil.	Conjonctivite purulente unilatérale très douloureuse, adénopathies prétragiques et sous-maxillaires.
Respiratoire (maladie des trieurs de laine, exceptionnelle en France).	Inhalation de particules infectées manipulation d'animaux ou de produits contaminés (fourrure, laine, litière, graines...).	RP : pneumonie atypique. syndrome de détresse respiratoire aiguë [991,992]

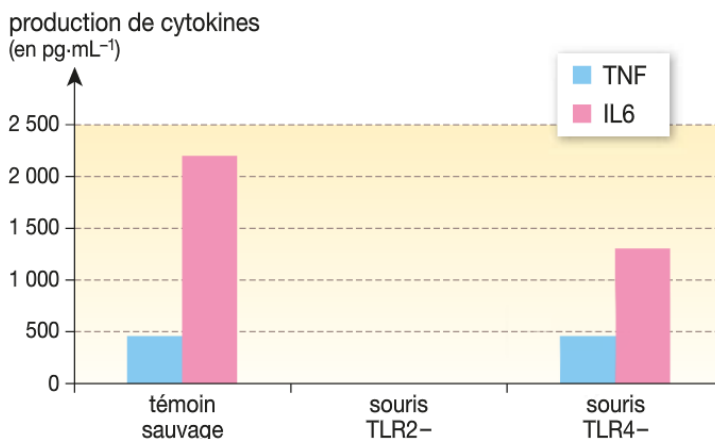
Document 2 : pourcentage de souris survivantes après une infection par voie nasale avec *Francisella tularensis* et évolution de la charge bactérienne (quantité de bactéries) dans le tissu pulmonaire des souris (d'après Bordas 2011).

Francisella tularensis, est une bactérie pathogène Gram-, qui infecte préférentiellement les cellules du foie et des poumons. Des expériences sur plusieurs lignées de souris de même âge ont été décrites :

- des lignées sauvages (non modifiées)
- des souches dites TLR2- dont le gène codant pour le récepteur TLR2 a été muté pour le rendre non fonctionnel
- des lignées dites TLR4- dont le gène codant pour le récepteur TLR4 est non fonctionnel.



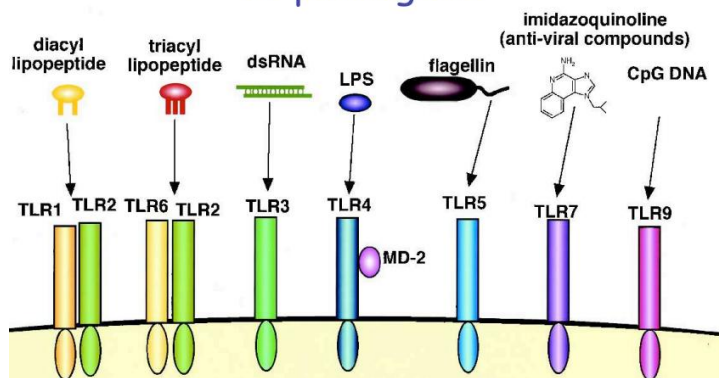
Document 3 : production de cytokines pro-inflammatoires (IL6 etTNF) par des cultures de macrophages de différentes lignées de souris en réponse à une infection par Francisella tularensis (d'après Bordas 2011)



Document 4 : Les TLR - Toll Like Receptor-, une famille de récepteurs de l'immunité innée

La famille des récepteurs TLR (une dizaine de récepteurs identifiés actuellement chez l'Homme et 11 chez la souris), constitue la majorité des récepteurs impliqués dans l'immunité innée.

Toll-like receptors and recognition of pathogens



(K. Takeda & S. Akira, *Celle. Microbiol.* 5 : 143-53, 2003)

Après reconnaissance des molécules microbiennes (PAMP = Pathogen Associated Molecular Pattern) par les molécules TLR, il y a activation de l'expression de gènes de différentes molécules solubles, les cytokines, essentielles à la communication entre cellules :

- gènes d'interleukines et cytokines pro-inflammatoires ;
- gènes d'interférons de type 1 qui assurent une réponse antivirale ;
- gènes de molécules co-stimulatrices qui interviennent dans l'initiation de la réponse adaptative.

Malgré un nombre restreint de molécules TLR, l'activation combinée de plusieurs TLR permet une réponse adaptée aux différents pathogènes

En vous appuyant sur des arguments scientifiques relevés dans les documents, et à la lumière de ce que vous avez appris en classe sur la réaction inflammatoire aiguë, expliquez comment la réponse immunitaire innée est mise en route lors d'une infection par la Franciselle. Vous préciserez dans votre devoir ce qui a permis au médecin de monsieur M de soupçonner une tularémie. Deux schémas d'interprétation soigneusement titrés et légendés sont attendus pour illustrer certains propos.

Votre réponse s'appuiera sur l'exploitation du dossier. Aucune étude exhaustive des documents n'est attendue, seules les informations utiles seront exploitées.

Les informations sont prélevées dans l'ordre qui sert la logique de votre raisonnement, et qui n'est pas nécessairement l'ordre des documents. Les indices utilisés par le médecin de monsieur M sont amenés dans le devoir au moment que vous jugez opportun.

LES CRITERES DE REUSSITE POUR L'EXERCICE 2 DE LA PARTIE II

<p>Faits d'observation : éléments scientifiques issus des documents, complets, pertinents, utilisés à bon escient en accord avec le sujet</p>	<p>Éléments de la démarche scientifique: -Problématique formulée (introduction) -Les arguments sont saisis et les interprétations permettent de répondre à la problématique.</p> <p>Forme de la démarche : -un texte soigné (orthographe syntaxe) -un texte cohérent (structuré par des connecteurs logiques –donc, or, ni, ainsi etc.) - Les éléments scientifiques issus des documents et des connaissances sont complets, présents et bien mis en relation (interprétation).</p>
<p>Connaissances : éléments scientifiques issus des connaissances acquises, présents</p>	<p>Éventuellement -intégration de schémas complémentaires du texte apportant synthèse ou précision, scientifiquement rigoureux et bien construits.</p>