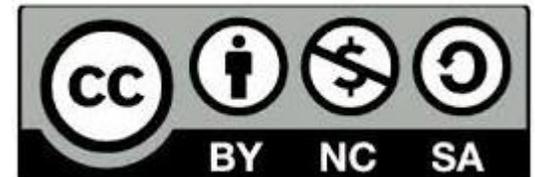


Thème 3 Corps humain et santé Le fonctionnement du système immunitaire

Chapitre XIV L'immunité innée

(suite)

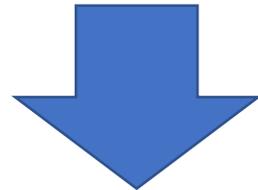


Si la réaction inflammatoire aiguë se prolonge de manière anormale et devient chronique elle peut engendrer des symptômes qui deviennent néfastes pour l'organisme



Les anti-inflammatoires Quels types d'anti-inflammatoires? Comment agissent les anti-inflammatoires? Dans quels cas prendre des anti-inflammatoires ou pas?

Les anti-inflammatoires permettent de lutter contre l'inflammation quelle que soit la cause de cette inflammation. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence. Ils ont une action également sur la douleur.



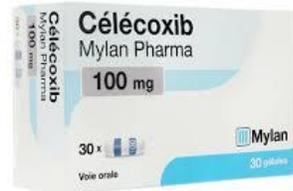
Donc, les anti-inflammatoires ne luttent pas contre la cause des symptômes mais contre un symptôme, ici l'inflammation

III Les médicaments anti-inflammatoires-

Deux catégories de médicaments anti-inflammatoires



Anti-inflammatoires non stéroïdiens: AINS
Quelques exemples



Les AINS sont des médicaments qui ont un effet anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire.

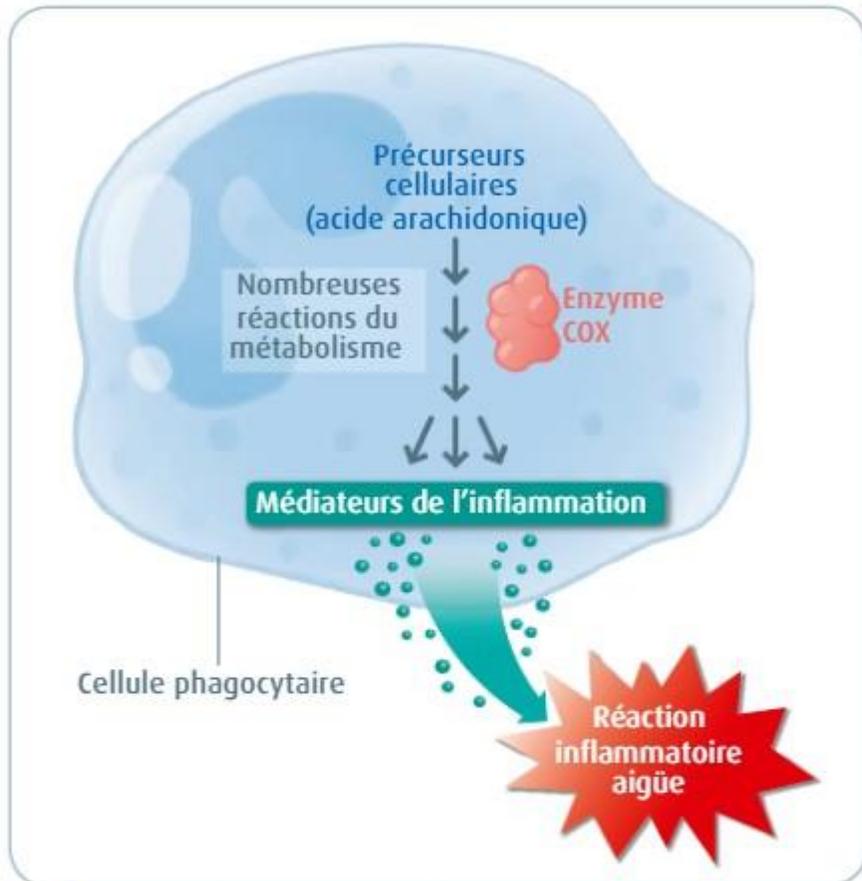


Anti-inflammatoires stéroïdiens (les corticoïdes): AIS
Quelques exemples



Même effet que les AINS mais plus puissant: Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, ou encore, avec un effet plus prolongé, le bêtaméthasone ou le dexaméthasone.

Quel est le mode d'action d'un AINS?



Rappel

Lors de la réaction inflammatoire aiguë, interviennent différents médiateurs chimiques comme les cytokines, l'histamine, les prostaglandines

La synthèse de ces différents médiateurs par les cellules sentinelles nécessite l'intervention d'un certain nombre d'enzymes

Donc.....



5 Effet de l'enzyme COX sur la réaction inflammatoire aiguë. Les cyclo-oxygénases, ou COX, sont des enzymes intracellulaires impliquées dans la conversion de l'acide arachidonique (un lipide de la membrane cellulaire) en médiateurs chimiques de l'inflammation.

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.

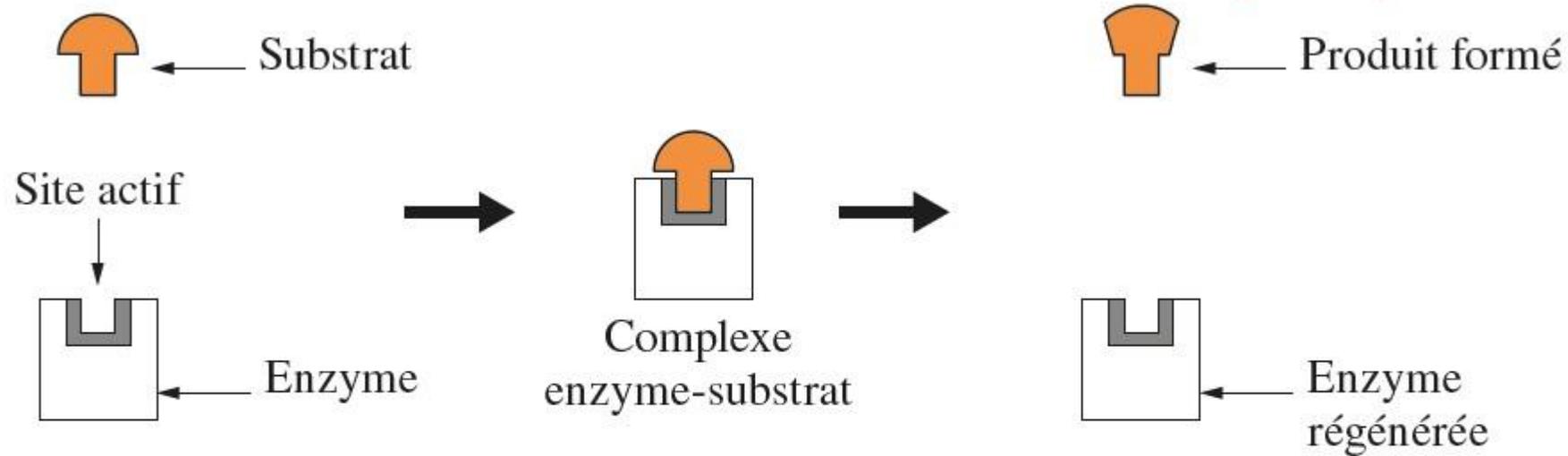
Cependant, la prise régulière d'un anti-inflammatoire n'est pas sans conséquence : elle peut conduire à des douleurs gastriques, voire à des lésions sévères telles que des ulcérations ou des perforations de la muqueuse de l'estomac.

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.

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

Rappel: Chap.IX Les enzymes, des biomolécules aux propriétés catalytiques

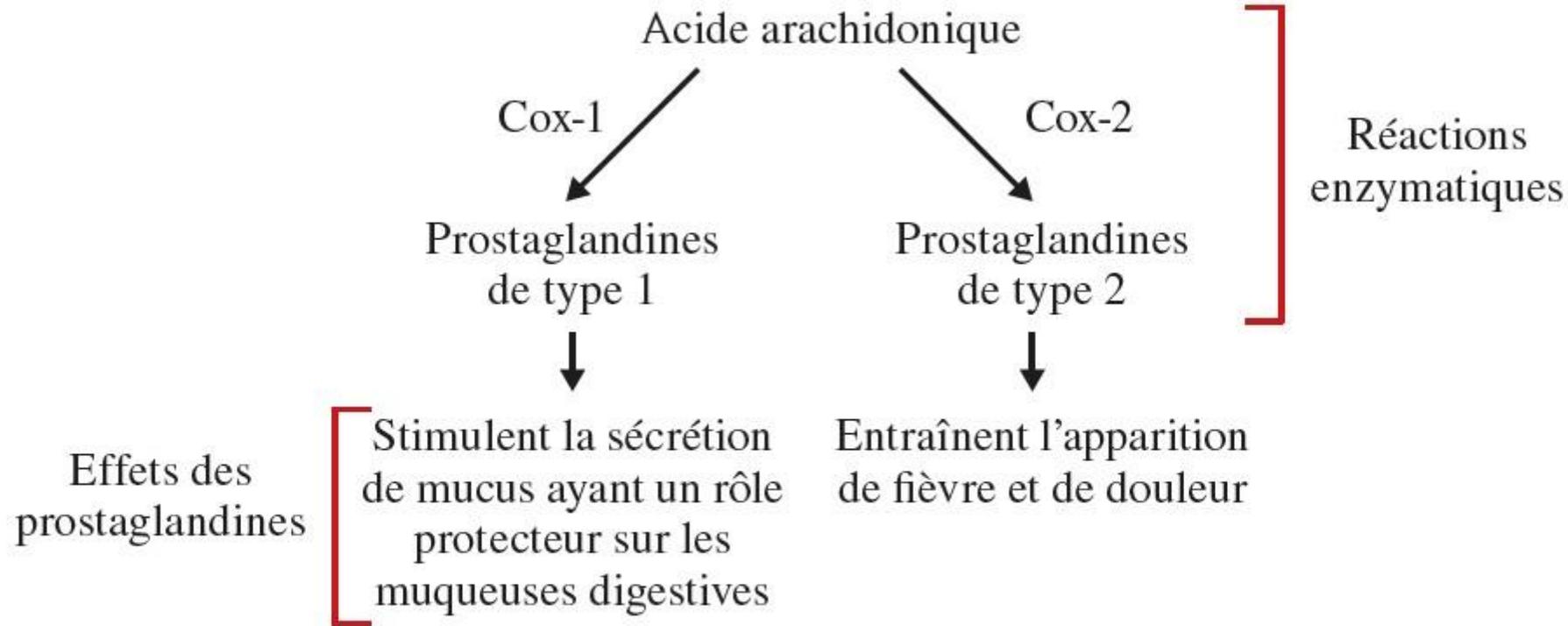
DOC. DE RÉFÉRENCE. Le modèle de la réaction enzymatique.



La réaction enzymatique permet la transformation d'un substrat en produit. Pour réaliser cette réaction, l'enzyme s'associe avec son substrat au niveau de son site actif. Il se forme alors un complexe « enzyme-substrat ». Cette association permet la transformation du substrat en produit. Ce dernier est libéré, tout comme l'enzyme, qui est régénérée.

DOC. 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.



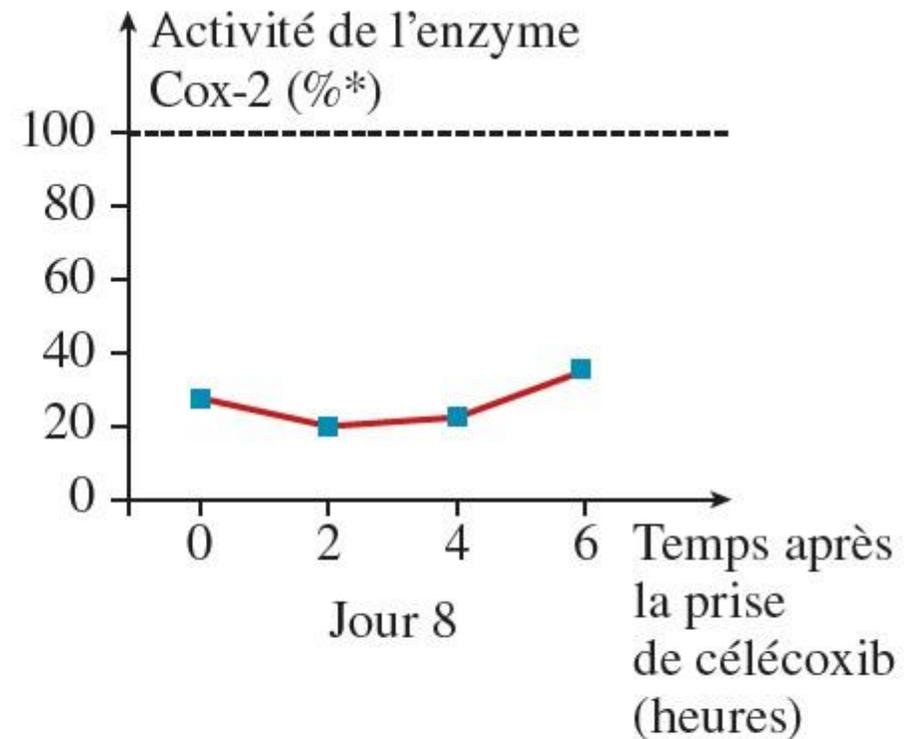
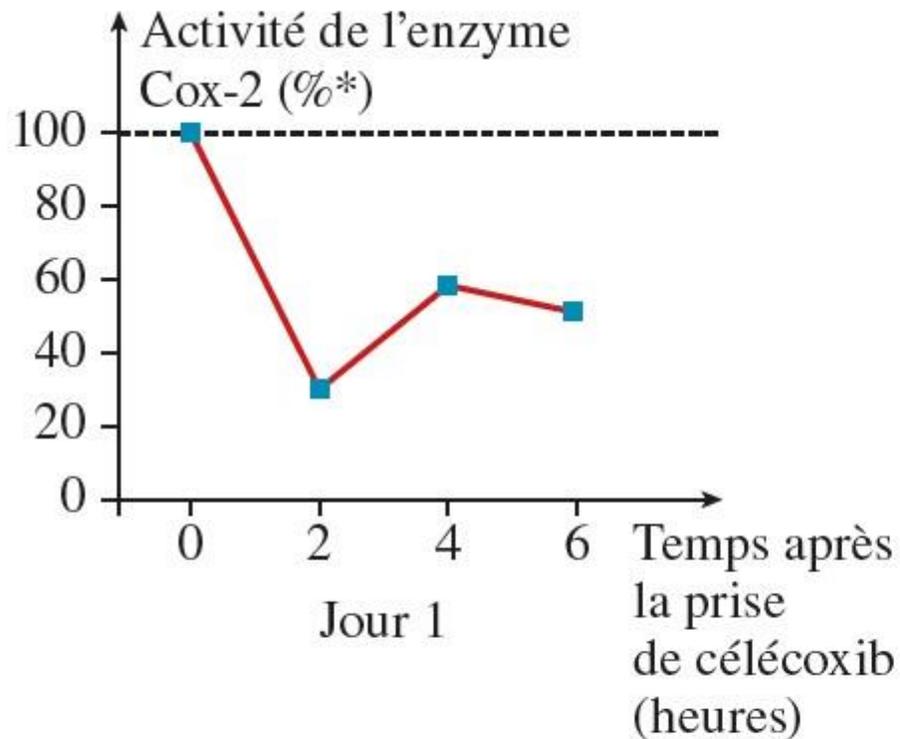
La production de ces molécules implique l'activité de deux enzymes différentes : la Cox-1 et la Cox-2. Ces deux enzymes ont pour substrat la molécule d'acide arachidonique, mais elles sont à l'origine de deux voies de synthèse différentes.

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

DOC. 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. Les graphiques ci-dessous présentent les résultats obtenus le 1^{er} jour et le 8^e jour de traitement.

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



* 100 % correspond à l'activité maximale de l'enzyme.

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

DOC. 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.

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

- **CI₅₀ Cox-1** la concentration de molécule anti-inflammatoire permettant de réduire l'activité de l'enzyme Cox-1 de 50 % ;
- **CI₅₀ 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
CI ₅₀ Cox-1 (μM)	9	9
CI ₅₀ Cox-2 (μM)	10	0,9

D'après Patrignani, 2015.

Bilan sur le mode d'action des anti-inflammatoires

▶ Deux catégories de médicaments anti-inflammatoires sont fréquemment utilisées : les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** tels que l'aspirine ou l'ibuprofène, et les **anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)** tels que les corticoïdes.

▶ Ces molécules agissent sur les enzymes nécessaires au fonctionnement de la chaîne de synthèse des prostaglandines : vasodilatation, douleurs, fièvre sont contrôlées sans empêcher le déroulement de la réaction inflammatoire. Administrés pour des raisons de confort du patient, mais aussi dans le cas d'inflammation chronique, les anti-inflammatoires ont des effets secondaires qui exigent une utilisation maîtrisée.

Action des anti-inflammatoires sur la chaîne des prostaglandines

Cellules dendritiques et macrophages

