

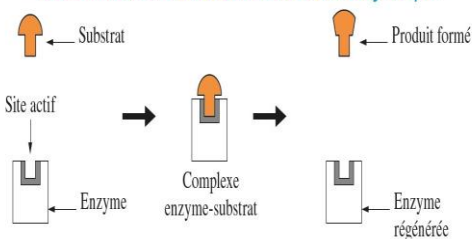
Une molécule anti-inflammatoire de nouvelle génération

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.

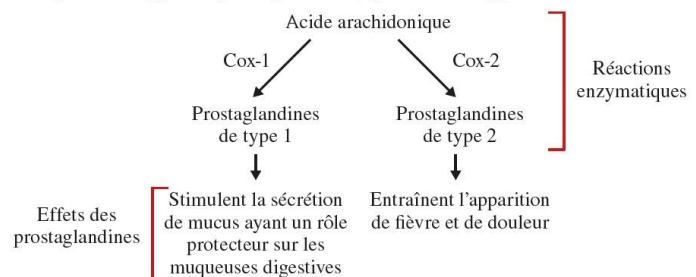
DOC. DE RÉFÉRENCE. Le modèle de la réaction enzymatique.



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.

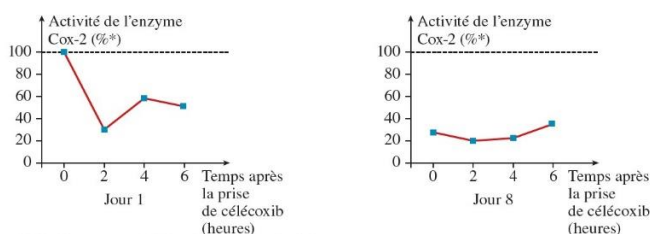
Les prostaglandines sont des molécules produites lors d'une réaction inflammatoire. On distingue deux types de prostaglandines, qui ont deux types d'effets.



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 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} et le 8^{ème} jour de traitement. L'activité de la Cox-2 est estimée pendant 6 heures à partir de la prise du traitement (t=0h).



* 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 nécessaires 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.