

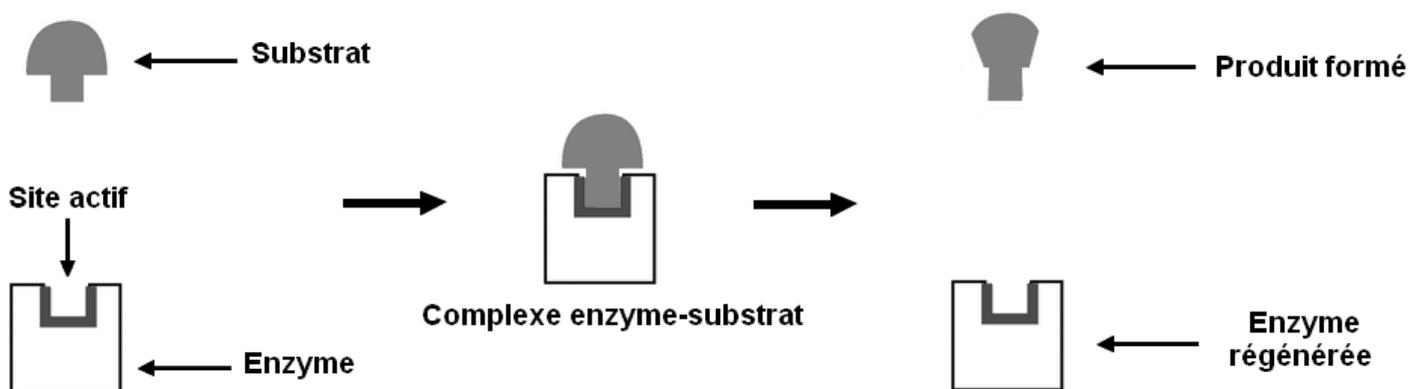
## Exercice 2B (5 points) – Résoudre un problème scientifique (Durée conseillée 50 min)

### Une molécule anti-inflammatoire de nouvelle génération

Le traitement d'affections chroniques comme l'arthrose 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.

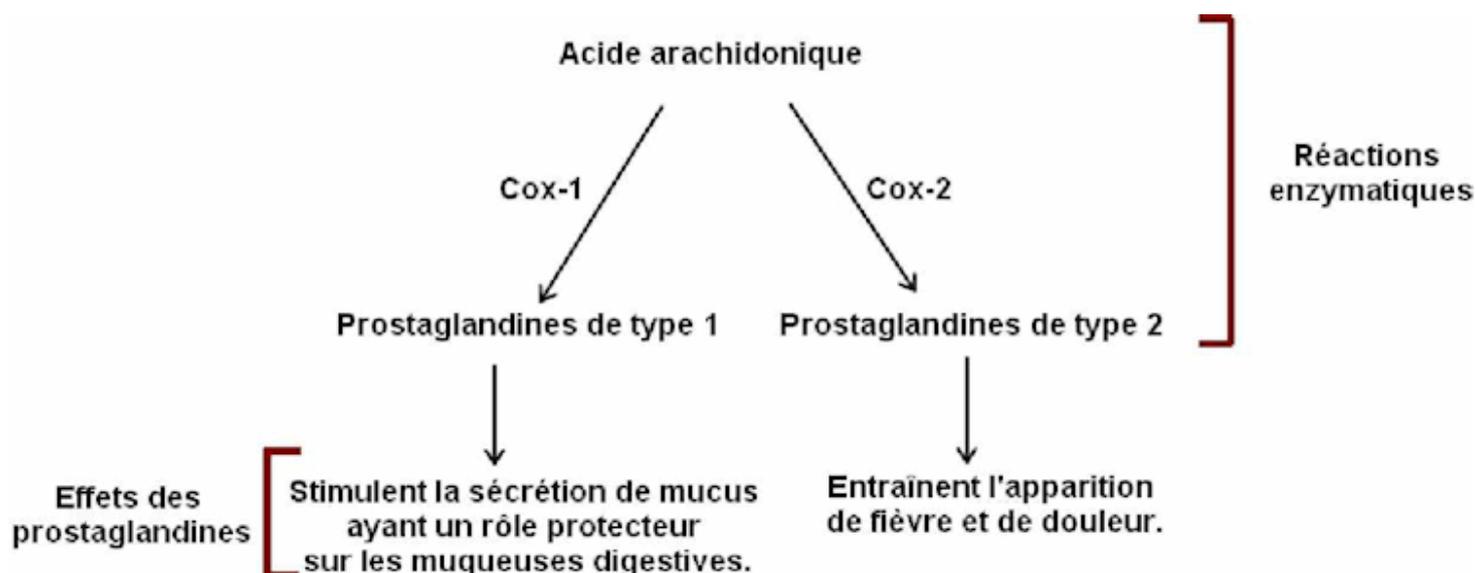
À partir de la mise en relation des informations dégagées des documents et de connaissances, expliquer comment le célécoxib présente une action anti-inflammatoire tout en préservant les patients de douleurs gastriques.

#### Document de référence – Le modèle de la réaction enzymatique



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

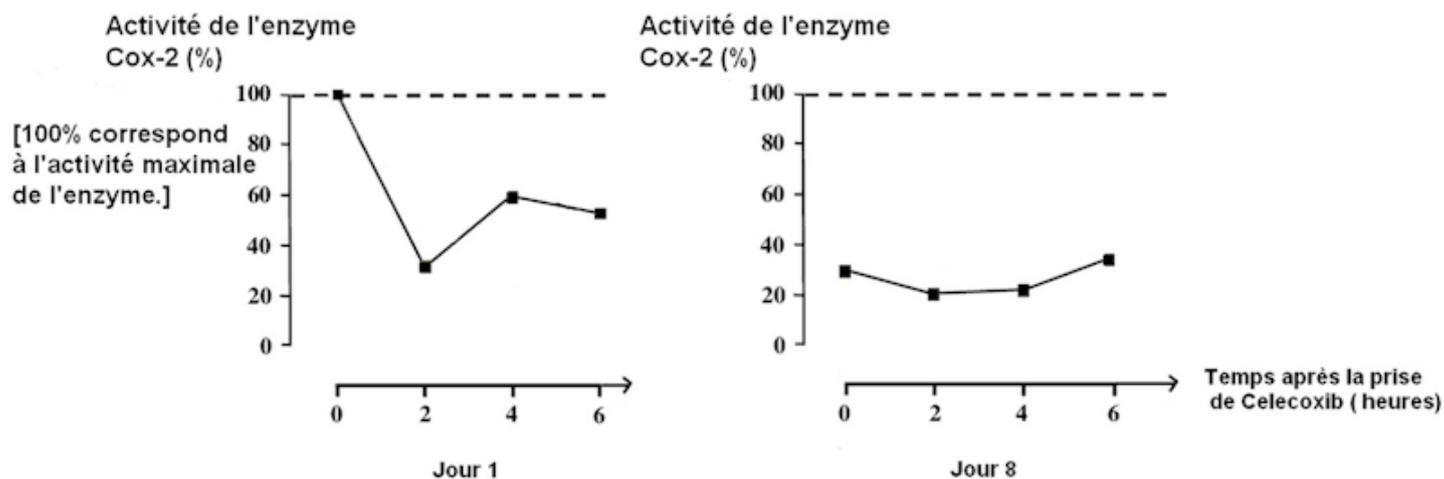
Les prostaglandines sont des molécules produites lors d'une réaction inflammatoire. On distingue deux types de prostaglandines qui ont deux types d'effets.



## 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 8eme 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 – Comparaison des effets de l'ibuprofène et du célécoxib sur l'activité des enzymes Cox-1 et Cox-2

On a comparé l'efficacité de l'ibuprofène et du célécoxib sur les enzymes COX1 et COX2. Pour cela, on a déterminé en laboratoire la concentration de molécules anti-inflammatoires nécessaire pour diminuer l'activité des enzymes Cox-1 et Cox-2 de 50 %.

### On définit :

- **CI<sub>50</sub> Cox-1** la concentration de molécule anti-inflammatoire permettant de réduire l'activité de l'enzyme Cox-1 de 50 %.
- **CI<sub>50</sub> Cox-2** la concentration de molécule anti-inflammatoire permettant de réduire l'activité de l'enzyme Cox-2 de 50 %.

### **Résultats obtenus :**

Informations	Molécule anti-inflammatoire :	
	Ibuprofène	Célécoxib
CI <sub>50</sub> Cox-1 (µM)	9	9
CI <sub>50</sub> Cox-2 (µM)	10	0,9

*D'après Patrignani, 2015*

D'autre part, on a pu identifier que le célécoxib se fixe aux acides aminés Arg513, His 90 et Gln 192 du site actif de l'enzyme COX2. En revanche, cette molécule s'associe très difficilement avec le site actif de l'enzyme Cox-1.