

Exercice 1

On veut expliquer comment le célécoxib présente une action anti-inflammatoire tout en préservant les patients traités de douleurs gastriques des effets secondaires des anti-inflammatoires.

PS : la démarche n'est ici que partielle ; mon choix s'est porté sur l'extraction des informations et les liens minimaux entre docs.

Document 1.

- On observe l'action des enzymes Cox-1 et Cox-2 sur la production de prostaglandines (molécules produites lors d'une réaction inflammatoire).
- Il existe deux types de prostaglandines qui ont deux types d'effets.
- La production des PG implique l'activité de deux enzymes différentes : la Cox-1 et la Cox-2 à partir d'un même substrat, l'acide arachidonique. Les deux voies de synthèse sont différentes.
- Cox1 aboutit à PG1 qui stimule la sécrétion de mucus ayant un rôle protecteur sur les muqueuses digestives.
- Cox2 aboutit à PG2 qui entraîne l'apparition de fièvre et de douleur.

Document 2.

- On étudie les 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.
- On nous 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).
- Au jour 1, on constate une diminution de l'activité maximale de l'enzyme (100 % à 0h, 30% à 2h avant une légère remontée à 50 ou 60 % par la suite).
- Au jour 8 du traitement, on remarque une activité enzymatique de Cox2 bien plus faible : entre 20 et 40% (légère hausse durant les 6h).
- Le traitement au célécoxib semble donc baisser l'activité de Cox2. Ainsi, il y aura moins de PG2 synthétisé, et donc moins de fièvre et de douleur.

Document 3.

- On exploite 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 (voir document 1).
- 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.
- Cette molécule empêche la fixation de l'acide arachidonique dans le site actif de Cox2, et donc sa transformation en PG2 (alors que la réaction peut se faire normalement avec cox1). Ainsi, la sécrétion de mucus ayant un rôle protecteur sur les muqueuses digestives persiste (contrairement à la douleur et à la fièvre).

Document 4.

- On compare des effets de l'ibuprofène à ceux 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 (AINS). Mais l'ibuprofène est un anti-inflammatoire de première génération : son utilisation prolongée peut être à l'origine de troubles gastriques (à relier à l'activité de cox1).
- 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 remarque que les concentrations en célécoxib et en ibuprofène réduisant l'activité de cox1 sont les mêmes (9 µM).
- En revanche il faut une forte concentration en ibuprofène (10 µM) pour réduire l'activité de Cox2, alors qu'il faut peu de célécoxib (0,9 µM) pour la réduire.
- Ainsi, on peut utiliser de faibles concentrations de célécoxib pour réduire la production de PG2 et les douleurs et fièvres. Or, comme elle se fixe mal sur cox1, et qu'on l'utilise en faible concentration, l'activité de cette enzyme ne sera que peu réduite et donc il y aura peu de troubles gastriques (contrairement à l'ibuprofène).

Exercice 2

PS : la démarche n'est ici que partielle ; mon choix s'est porté sur l'extraction des informations et les liens minimaux entre docs. Je ne propose pas de conclusion synthétique finale faute de temps.

Document 1.

- 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).
- Interprétation : ces individus ne semblent pas avoir de réaction immunitaire innée au niveau des tissus cutanés (du moins pas de granulocytes).

Document 2a /2b.

- Les analyses sanguines indiquent la présence de granulocytes dans le sang des patients, mais pas dans les tissus infectés.
- Or on trouve ces granulocytes dans des tissus lésés chez des patients témoins non atteints
- Interprétation : il semble y avoir un problème de migration des cellules de l'immunité innée (ici des cellules phagocytaires comme les granulocytes). Elles ne quittent pas le compartiment sanguin pour atteindre les tissus infectés (étape de recrutement).

Document 3.

- Pour qu'un granulocyte sorte du compartiment sanguin, il doit rouler sur la paroi du vaisseau sanguin, puis s'activer, adhérer et migrer en franchissant la barrière du vaisseau (passage entre les cellules).
- Les étapes d'activation et d'adhésion font intervenir de nombreuses molécules. Ainsi on trouve CAM1, CAM2 et sélectine exprimées par les cellules de l'endothélium des vaisseaux. L'intégrine est exprimée par le granulocyte. Ces quatre molécules permettent au granulocyte de se lier à la cellule de l'endothélium (et de s'arrêter dans le flux sanguin).
- CAM1 se lie à la sélectine.
- L'intégrine se lie à CAM2 à condition qu'elle adopte une configuration (conformation) spécifique.
- Les cellules endothéliales sécrètent de la chémokine qui agit sur un récepteur situé à la surface du granulocyte.

Document 4.

- Les intégrines sont des protéines qui permettent l'adhésion cellulaire des globules blancs (ici les granulocytes) à la paroi des vaisseaux sanguins (cellules endothéliales).
- Certains individus atteints du syndrome de LAD présentent des mutations du gène de l'intégrine conduisant à une protéine incomplète.
- On sait d'ailleurs que la réaction innée est génétiquement héritée.
- L'intégrine étant incomplète, elle ne peut donc se lier à CAM2 et arrêter les granulocytes pour qu'ils puissent sortir du réseau sanguin.
- Ainsi, les leucocytes (ici les granulocytes) ne peuvent sortir du réseau sanguin et atteindre le site de l'infection, d'où les infections généralisées.