

L2

Date : 9/03/2012

2011-2012

Professeur : Mengual

Nombre de pages : 7

UE GASTRO

Ronéo n° : 11

Intitulé du cours :

Les médiateurs de l'inflammation

Chef Ronéo : Sarah Iacono

Binôme : Estelle et Myriam



**Corporation des Carabins
Niçois**

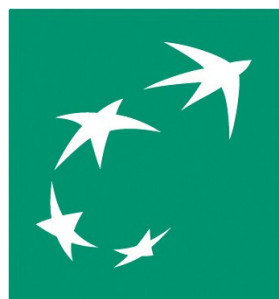
UFR Médecine

28, av. de Valombrose

06107 Nice Cedex 2

www.carabinsnicois.com

Partenaires



BNP PARIBAS

LES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION

Nous allons étudier les biomarqueurs qui sont impliqués dans l'inflammation mais aussi dans la douleur et nous verrons leurs incidences sur le fonctionnement des certains organes comme le rein ou l'intestin.

Le premier précurseur des hormones eicosanoïdes (molécules mise en jeu dans l'inflammation) est un acide gras qui est **l'acide Arachidonique**. De l'acide arachidonique va partir différentes voies métaboliques qui seront certainement en compétition et aboutiront à la synthèse des différentes molécules de l'inflammation telle que **prostaglandine, leukotriène...**

L'acide Arachidonique provient des phospholipides grâce à une phospholipase A2 et du diacylglycérol.

Rappel : Les phospholipides sont construits sur un squelette de glycérol et il y a deux acides gras qui occupent deux positions dans leurs chaînes et sur la partie hydroxylate du glycérol il y a un phosphate et une base aminée de type choline éthanol amine ect...

Les acides gras insaturés W-3 et W-6 le linoléate et le linoléate sont des précurseurs à l'origine de plein de familles de molécules et ont la particularité d'avoir un cycle à 5 atomes qui sont de part et d'autre soit hydroxylés soit comporte une fonction cétonique mais toujours en extrémité d'une des deux grandes chaînes il y a un acide.

La synthèse d'acide arachidonique peut être inhibée par les corticoïdes. Par contre lorsqu'il est synthétisé il va être modifié par un complexe enzymatique la cyclo-oxygénase, il en existe deux une qui marche régulièrement et une qui va être stimulée par des éléments pathologiques. Il a été mis en évidence leur sensibilité pour les cytokines et pour l'aspirine et d'autres AINS de la même famille. Il y a donc deux voies de cyclisation puis peroxydation et action du glutathion qui va aboutir aux PgH₂. Le PgH₂ sera à l'origine de deux grandes familles, les prostaglandines et les thromboxanes.

Les tromboxanes notamment les tromboxaneA2 produit par les plaquettes vont stimuler l'agrégation plaquettaire et vont avoir un effet vasoconstricteur sur les vaisseaux.

Tandis que Les PGI2 (les prostacyclines qui sont dérivées des prostaglandines) produits par des cellules endothéliales vont inhiber l'agrégation plaquettaire et vasodilater les vaisseaux.

Deux autres familles de prostaglandines existent encore se sont les prostaglandines de type F2alpha ou E2 qui ont eux aussi une action antagoniste, les PGE2 sont produites par le rein et ont un effet vasodilatateur alors que les F2alpha sont vasoconstricteurs. Ainsi on pourra observer des effets sur la relaxation et contraction musculaire par exemple.

En ce qui concerne la voie des leukotriènes, l'acide arachidonique à été modifié la par une lipo-oxygénase qui va donner par la suite plusieurs familles de leukotriènes. En effet au fur et à mesure de la perte d'un acide aminé on va avoir la formation de ces composé dérivé qui sont les leukotriènes A4 C4 D4 E4. Les leukotriènes auront un rôle sur le diamètre des bronches notamment dans le cas d'affection pathologique telle que l'asthme (l'excès d'AINS peut déclencher l'asthme).

LES PROSTAGLANDINES :

Les mécanismes de synthèse des prostaglandines :

Il existe une enzyme qui s'appelle la prostaglandine synthase qui est une enzyme membranaire et à deux sites d'action un site qui correspond à la cyclo oxygénase et celui de l'activité peroxydasique, elle est constituée aussi d'un groupement hémique qui la caractérise.

Comment fonctionne ce complexe multi enzymatique?

La cyclo-oxygénase intervient la première en faisant un pond à deux oxygènes sur l'extrémité gauche de l'acide arachidonique et va conduire à la cyclisation extrême. Cette activité cyclo-oxygénasique a besoin d'oxygène moléculaire pour se faire. Puis avec l'apparition d'un peroxyde la

peroxydase va générer cette prostaglandine H₂ à l'origine de la voie des prostaglandines, des prostacyclines et des tromboxanes.

Il a été mis en évidence que l'aspirine pouvait jouer sur le site d'action de la prostaglandine synthase. En effet lorsque l'aspirine rencontre ce complexe enzymatique il y a au niveau du site actif une sérine qui est capable d'être modifiée par la fixation de la partie acide de l'aspirine sur l'alcool de la chaîne latérale de la sérine aboutissant donc au transfert du groupe acétyl sur ce résidu sérine.

Les différents types de prostaglandines synthétisés divergent par une variabilité de l'hydroxylation ou des fonctions cétones sur leur extrémité cyclisée ce qui explique la variabilité de leurs fonctions.

Les tromboxanes sont synthétisés par une tromboxanes synthase à partir de la P_gH₂.

Les propriétés des prostaglandines :

- elles vont jouer sur le pH du mucus intestinal : lors de la digestion il y a sécrétion d'acide gastrique est de pepsine pour la digestion des protéines stimulée par le nerf vague par la gastrine et l'histamine et aussi par les AINS qui inhibe en plus la sécrétion de mucus protecteur (qui peut aboutir à des gastropathie et des ulcères en cas d'excès). Par contre les prostaglandines vont pouvoir diminuer cette sécrétion de proton et de pepsine ainsi vont augmenter le pH. Cette neutralisation du pH se fait grâce à une stimulation de l'excrétion des bicarbonates dans la lumière gastrique. De plus elles stimulent la sécrétion du mucus protecteur et l'irrigation de la muqueuse.

- elles vont réguler la fonction rénale qui est vraiment dépendante du flux sanguin au niveau de la filtration glomérulaire. Les AINS pourront perturber cette fonction rénale. Au niveau du rein il y a un mécanisme de compétition entre l'action des leukotriènes et des prostaglandines.

Les leukotriènes stimulent la vasoconstriction qui aura pour conséquence diminution des flux sanguins rénaux et de la filtration glomérulaire entraînant une oligurie.

- Les prostaglandines en revanche sont capables de jouer sur cet inconvénient de la vasoconstriction et peuvent faire compenser cette action des leukotriènes en vasodilatant les vaisseaux.
- elles sont utiles au niveau de l'accouchement
- elles ont effet vasodilatateur donc un rôle sur la perméabilité capillaire
- Elles ont un rôle tant dans le mécanisme de la fièvre que de la douleur : il ya une augmentation de fréquence des potentiels d'action sur les voies sensitives et une mobilisation de prostaglandine au moment de la montée en fièvre. En effet des pyrogènes endogènes vont stimuler dans le cerveau des déclencheurs de la synthèse et de la libération d'acide arachidonique.

Par exemple la noradrénaline va stimuler cette synthèse en acide arachidonique et va être en relation avec l'augmentation en PgE2 qui corrèle parfaitement avec les différentes étapes de fièvre. En effet au cours de la montée de fièvre il y a une augmentation et une libération en PgE2, lors de la stabilisation de la fièvre il y a bien sur maintien de cette concentration en PgE2 mais au-delà lorsqu'il y a diminution des PgE2 il y a d'autre perception la perception de chaleur cutanée importante et des suees mais la fièvre diminue.

Mécanisme d'action au niveau moléculaire :

Les prostaglandines vont venir se fixer sur ses récepteurs et conduisent à la synthèse d'AMPC qui va avoir une action en tant que second messenger sur les mouvements calcique par exemple mais il y a également en même temps une activation de la synthèse de la seconde oxygénase (la COX2). Ces COX font l'objet d'étude par les pharmacologues pour mettre au point des AINS et des molécules qui seront capable d'inhiber les synthèses de ces prostaglandines.

La COX1 active constitutivement sécrété dans les plaquettes, les cellules endothéliales, dans l'estomac, le rein et le muscle lisse. Son rôle est la protection de la muqueuse gastrique, l'agrégation plaquettaire, le flux rénale et l'homéostasie de l'activité vasculaire.

La COX2 est inductible c'est-à-dire dépendante de l'inflammation localisé surtout dans le cerveau, les follicules, les monocytes, dans les synoviocytes (cellules synoviales) au cours de processus inflammatoire, de processus qui précède l'ovulation, le métabolisme osseux, l'ischémie, la promotion des tumeurs et la douleur.

La COX3 qui se différencie par une séquence supplémentaire par rapport à la COX2 qui elle est inductible.

LES LEUCOTRIENES :

On les appellent LEUKOtriènes car elles sont produites par les leucocytes au cours de la réponse inflammatoire et immuno-allergique.

Dans cette voie l'acide arachidonique est transformé par une lipoxigénase, et il y a une fixation de glutathion composé de glycine, cystéine et glutamine et au fur et à mesure qu'il y a perte d'un amino acide il y a synthèse des différents dérivés les leukotriènes A4 C4 D4 E4.

Ces oxygénase qui interviennent dans les différentes voies doivent être activé et sont calcium dépendante.

La lipase A2 cellulaire va générer le l'acide arachidonique c'est une translocation calcium dépendante et ensuite il y a génération et libération de LtB4 impliqué dans le chimiotactisme et l'activité des cytokines par contre les LtC4 D4 et E4 sont eux impliqués dans l'inflammation.

En pharmacologie ils ont mis au point une substance qui permet de bloquer les deux voies métabolique, synthèse des leukotriènes et prostaglandines et qui vont permettre de jouer avec d'autres AINS sur l'activation d'une voie ou de l'autre (c'est l'exemple de la liphosphénone).

Les leukotriènes ainsi que l'histamine ont un rôle dans la douleur, les rougeurs, le gonflement, l'œdème, le rougissement, l'échauffement et bien sûr des actions sur la perméabilité vasculaire

La cascade événementielle est résumée sur cette planche : les conséquences par exemple à la suite d'une blessure vont conduire à une inflammation, on voit l'incidence sur les leukotriènes, PGE2 et Histamine, la vasodilatation, perméabilité et la sensibilisation donc action sur la perception de la douleur et bien sûr en ce qui concerne l'action de la bradykine et de la sérotonine qui sont d'autres médiateurs impliqués dans la nociception.

Un autre médiateur important impliqué dans ce mécanisme de l'inflammation sont les interleukines.