

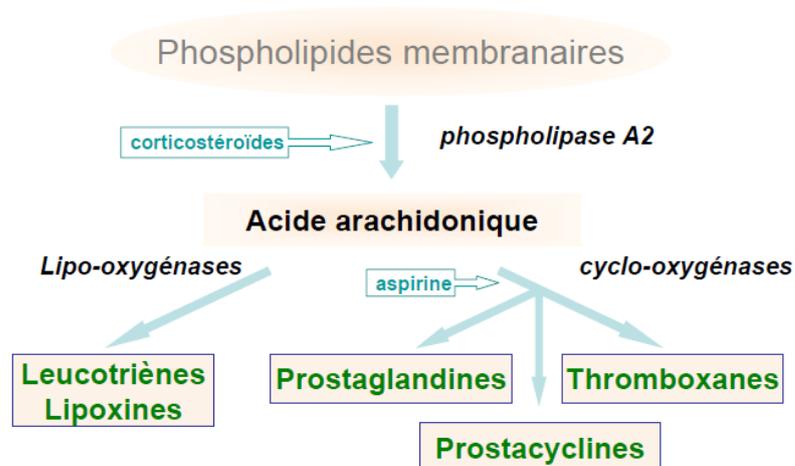
#### 4- Les eicosanoïdes : (du grec eicos= vingt)

Les eicosanoïdes sont des dérivés oxygénés des acides gras polyinsaturés (l'acide arachidonique), présents dans presque toutes les cellules du corps à l'exception des érythrocytes. Ce sont des hormones locales en réaction à des stimuli chimiques et mécaniques. Elles font surtout une action paracrine et autocrine efficace et n'apparaissent dans le sang qu'en quantités infimes. En outre, leur durée de vie est brève de 1 à 2 min, car elles sont rapidement inactivées par réduction des doubles liaisons et déshydratation au niveau des groupements hydroxyles. Outre leurs actions pharmacologiques très puissantes, les E jouent un rôle de second messagers à quelques hormones hydrophiles la TSH et l'ACTH.

#### Synthèse :

Leurs synthèse dérive de l'acide arachidonique C20 :  $4\Delta^{5,8,11,14}$  (acide gras  $\omega 6$ ), formés à partir d'acides gras essentiels (AGPI) puis intégré dans les phospholipides des membranes plasmiques. Elles se forment lorsqu'e l'acide arachidonique, se détache de molécules phospholipidiques membranaires grâce à la phospholipase A2 (PLA2).

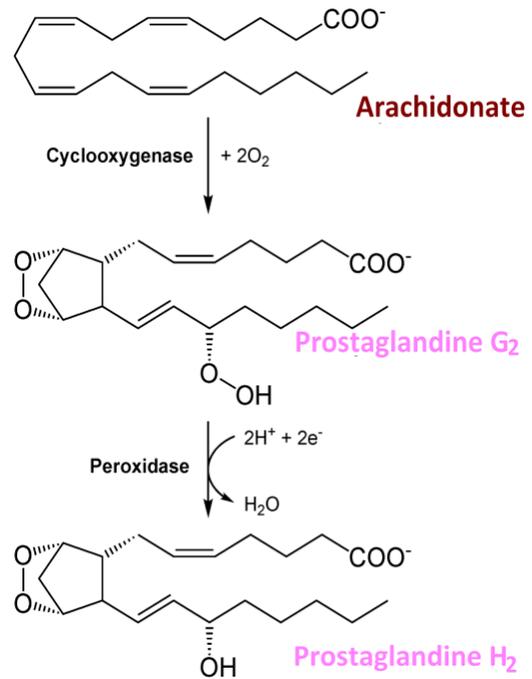
À partir de l'acide arachidonique, différentes réactions enzymatiques produisent les deux grandes familles: les **Prostanoïdes** = Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane et les **Leucotriènes**.



**Remarque** : il existe 2 précurseurs secondaires = un  $\omega$ -6 (Dihomo-g-Linolénate = DGLA) + un  $\omega$ -3 (Eicosapentaénoate = EPA).

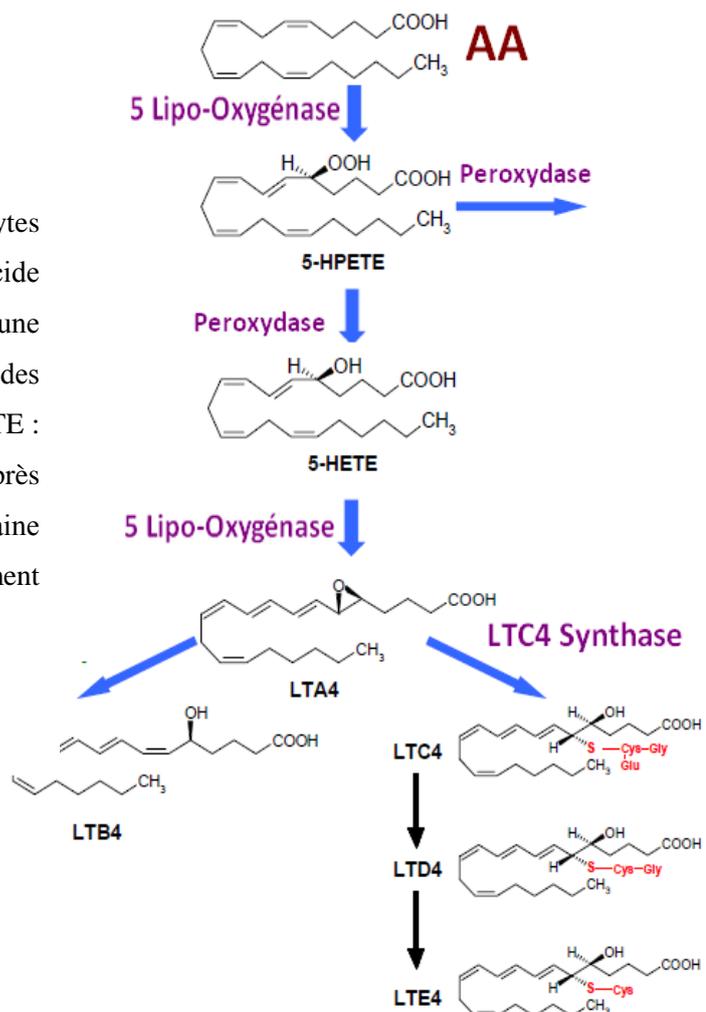
Il existe 3 voies de synthèse à partir de l'acide arachidonique préalablement libéré par une PLA2 :

1- la voie de la cyclooxygénase (COX1 et 2) : où l'ac arachidonique subit l'effet de la COX (prostaglandine synthase) pour donner un endoperoxyde qui par la suite se transforme en PGH2 dont dérivent des composés bioactives: PGE2, PGD2, PGF, PGI2 (prostacycline après action de la prostacycline synthase), TXA2.



2- la voie de la lipooxygénase (LOX) :

est surtout présente au niveau des granulocytes neutrophiles et les thrombocytes, dont l'acide arachidonique sous l'action de la LOX et une molécule d'oxygène donne naissance à des hydroperoxy-acides (exemple le 12HETE : acide 12-hydroxyeicosatétraénoïque) après une réaction de transfert d'une courte chaîne d'acides aminés, ces derniers se transforment en LT.



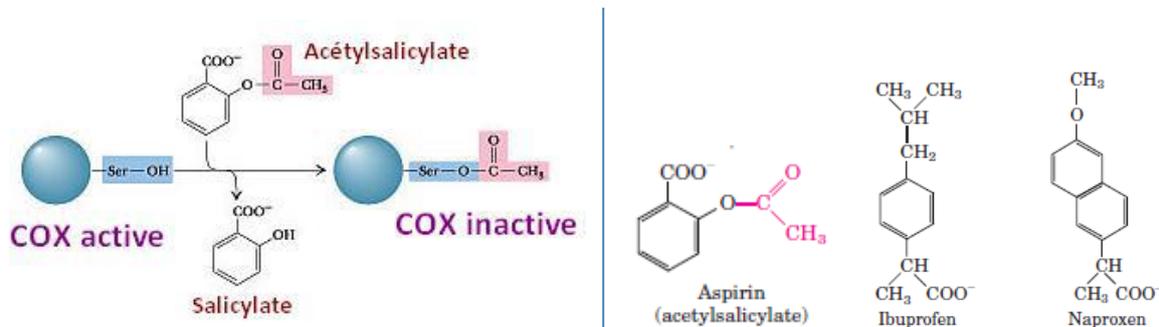
**3- la voie du cytochrome P450-époxygénase :** voie mineure, dont la cytochrome P450-époxygénase catalyse la réaction de transformation de l'ac arachidonique en eicosatriénates EET (vasodilatateurs/fièvre).

### Pharmacologie :

De nombreuses substances agissent sur la synthèse des prostanoides:

- Le glutathion: une faible concentration stimule PGE2 et PGI2
- Les LPS bactériens: induisent la synthèse des prostanoides.
- **Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) = Inhibiteurs de COX 1 et COX 2**

Mécanisme : l'Aspirine (Acide Acétylsalicylique) est capable de transférer son groupement acétyle sur le groupement hydroxyle d'une Sérine (Ser 530) se trouvant à proximité du site actif de l'enzyme, dans le tunnel hydrophobe. Le canal est alors bloqué par la Sérine Acétylée → l'AA ne peut plus accéder au site actif → La *Prostaglandine H2 Synthase* est inhibée de manière irréversible.



L'ibuprofène entre en compétition (effet mimétique) avec l'acide arachidonique, c'est un inhibiteur réversible.

Les **AINS** sont :

- \*Antipyrétiques : diminution de la synthèse de PGE2 et donc de la Fièvre
- \*Antalgiques : diminuent la sensibilité des récepteurs nociceptifs à la douleur
- \*Anti-inflammatoires : diminuent l'attraction des leucocytes et les réactions vasculaires
- \*Utiles dans la prévention de récurrences de l'Infarctus : Effet antiagrégant plaquettaire de longue durée (effet inhibiteur sur PGI2 que sur TXA2).

- AIS (anti-inflammatoires stéroïdiens) = Inhibiteurs de la PLA2 :

La libération de l'AA par la PLA2 est inhibée par les Glucocorticoïdes comme *le cortisol*.

- Il existe des inhibiteurs de la 5-LO (*Zileuton*) utilisés pour traiter l'asthme. Il existe aussi des molécules, comme la *Licofélone* capables d'inhiber COX 1, COX 2 et la 5-LO → Inhibition de la synthèse des Prostanoides et des Leucotriènes.

### Activités biologiques :

Le large éventail d'activités biologiques résultant des réactions aux prostaglandines montre combien elles sont importantes tant en physiologie normale qu'en pathologie.

- Elles modifient la contraction des muscles lisses, les sécrétions, le débit sanguin, la reproduction, la fonction plaquettaire, la respiration, la transmission des influx nerveux, le métabolisme des graisses et les réponses immunitaires. Elles jouent également un rôle dans les inflammations, la néoplasie, l'apparition de la fièvre et l'augmentation de la douleur.

- Plus que le rôle physiologique des prostaglandines, ils ont des effets pharmacologiques parmi lesquels, il y a la hausse ou la baisse de la pression artérielle, la réduction des sécrétions gastriques, la dilatation ou la constriction des voies respiratoires intra-pulmonaires, la contraction ou le relâchement des muscles lisses des intestins et de l'utérus, la stimulation ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, l'intensification de l'inflammation, le déclenchement du travail à la fin de la grossesse, la stimulation de la production de stéroïdes, l'activation de la diurèse et l'augmentation de l'effet douloureux engendré par les kinines.

#### Exemples d'effets biologiques de quelques PG :

-La PGE2 relaxe les muscles lisses bronchiques et vasculaires (contrôle de la pression artérielle) ainsi que l'utérus et les muscles intestinaux. Induit de la fièvre et augmente la sensibilité des récepteurs à la douleur (Sensibilisation des nocicepteurs)

--Avec la PGI<sub>2</sub>, la PGE2 protège aussi la muqueuse gastrique par l'activation de la sécrétion du mucus et du HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (anti-inflamatoire : ulcères gastrique).

-La PGI<sub>2</sub> (épithélium) a un effet vasodilatateur et inhibe l'agrégation des thrombocytes (effets opposés aux TXA<sub>2</sub>)

-La PGD<sub>2</sub> induit la contraction du muscle bronchique.

-La TXA<sub>2</sub> (thrombocytes) : Pro-agrégant plaquettaire + vasoconstriction

-Les LT ont un effet pro-inflammatoire (médiateurs de l'inflammation) ; stimulent la chimiotaxie des leucocytes (LTB<sub>4</sub>). Effet anti-infectieux + rôle dans les réactions allergiques (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub> : Bronchoconstriction (*Asthme*)). Sensibilisation des nocicepteurs (récepteurs à la douleur), augmentent la synthèse des cytokines ; vasodilatation et augmentent la perméabilité vasculaire (Rougeur, gonflement, chaleur).

HETE: puissants médiateurs de l'inflammation et de l'hypersensibilité immédiate

#### **Mode d'action des eicosanoïdes :**

Une fois sécrétés par les cellules, les eicosanoïdes se lient à des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G (RCPG) qui activent en général l'adénylate cyclase qui aboutit à la synthèse d'AMPc comme second messenger.

Il existe 8 types de récepteurs de surface aux E :

-RDP : aux prostaglandines D

-REP1 : aux prostaglandines E1

-REP2 : aux prostaglandines E2

-REP3 : aux prostaglandines E3

-RE P4 : aux prostaglandines E4

-RFP : aux prostaglandines F

-RIP : Prostacyclines

-RTP : Thromboxanes

\*\*Les Eicosanoïdes sont des molécules lipidiques, ils peuvent donc aussi être des ligands pour des récepteurs intracellulaire : les PPAR ( $\alpha, \beta, \gamma$ ).

➤ **Exemple le RIP :**

Dans les vaisseaux sanguins, la PGI2 se fixe sur un RIP et provoque un relâchement des muscles.

Le mécanisme initial est la liaison de la molécule à son R qui est couplé à une protéine G. Il peut y avoir activation de plusieurs seconds messagers :

-AMPc qui par la suite active une PKA

-La PLA2 active la production de l'acide arachidonique et la LOX

-la PLC qui active la libération de l'IP3 et du calcium, ce dernier va jouer un rôle dans la vasodilatation et la contraction des muscles lisses.

➤ **Exemple la PLC :**

Lorsque la PGI2 se fixe sur son RIP, elle active la protéine Gp qui elle-même active la PLC. Celle-ci transforme le PIP2 en IP3 et en DAG.

Le DAG va activer la PKC qui va assurer une phosphorylation d'enzymes, la différenciation cellulaire, l'exocytose... Ou peut être aussi métabolisé pour former des PL.

L'IP3 active un canal au niveau du REL qui s'ouvre et libère le stock de  $\text{Ca}^{2+}$ .

-[ $\text{Ca}^{2+}$ ] cytoplasmique augmente et active la calmoduline (contient 4 sites de fixation pour le  $\text{Ca}^{2+}$ )

-le complexe  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline stimule un très grand nombre de processus  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendants comme l'activation d'une kinase cytoplasmique la MLCK (*Myosin Light chain kinase*) qui augmente la contraction des muscles lisses et en même temps active :

-l'AMPc phosphodiésterase : inhibe AMPc ;

-la GMPc phosphodiésterase : inhibe la GMPc (la GMPc sert à la relaxation musculaire et donc la vasodilatation) ;

-la PLA2 pour plus de libération d'acide arachidonique et donc synthèse des PG ;

-l'ATPase pour fournir de l'énergie à un organisme (généralement en plein stress) ;

-la tyrosine et la phénylalanine hydroxylases pour la synthèse des catécholamines.