

Chapitre I : Médicaments anti- inflammatoires

Immunothérapie

Hadjidj Zeyneb

Table des matières



| | |
|---|----------|
| I - Chapitre I : Médicaments anti-inflammatoires | 3 |
| 1. Objectifs spécifiques | 3 |
| 2. Prérequis | 3 |
| 3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | 3 |
| 3.1. Cyclooxygénase | 4 |
| 3.2. Classification des AINS | 5 |
| 3.3. Principales familles des AINS | 5 |
| 3.4. Effets indésirables des AINS | 6 |
| 4. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes) | 6 |
| 4.1. Récepteurs des glucocorticoïdes | 7 |
| 4.2. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes | 7 |
| 4.3. Effets indésirables des glucocorticoïdes | 8 |
| Abréviations | 9 |

Chapitre I : Médicaments anti- inflammatoires



| | |
|--|---|
| Objectifs spécifiques | 3 |
| Prérequis | 3 |
| Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | 3 |
| Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes) | 6 |

1. Objectifs spécifiques

A la fin de ce chapitre, l'étudiant sera en mesure de :

- Connaître les traitements couramment utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes.
- Identifier les mécanismes d'action des médicaments anti-inflammatoires
- Montrer l'origine des effets secondaires causés par traitements classiques des maladies auto-immunes.
- Justifier le besoin en développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

2. Prérequis

- Connaissance des mécanismes inflammatoires impliqués dans les maladies autoimmunes

3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

| | |
|-------------------------------|---|
| Cyclooxygénase | 4 |
| Classification des AINS | 5 |
| Principales familles des AINS | 5 |
| Effets indésirables des AINS | 6 |

Les AINS^{p.9} ^{AA} sont les médicaments les plus consommés sur ordonnance ou en vente libre. Ils sont efficaces pour contrôler la douleur et les conditions inflammatoires tels que les douleurs

orthopédiques aiguës et chroniques (arthrose, spondylarthrite ankylosante et polyarthrite rhumatoïde) et les douleurs post-chirurgicales. Ce sont des agents thérapeutiques symptomatiques qui agissent par inhibition de l'enzyme $COX^{p,9 AA}$ responsable de la biosynthèse des prostaglandines. Cette inhibition peut donner certains effets secondaires tel que la toxicité gastrique et rénale.

Les AINS^{p,9 AA} ont des Profils structurels et pharmacodynamiques divers avec un mode d'action similaire. Ils interagissent différemment avec l'enzyme $COX^{p,9 AA}$ et sont regroupés en AINS^{p,9 AA} aspirine et AINS^{p,9 AA} non aspirine

L'utilisation des AINS^{p,9 AA} remonte à des milliers d'années lorsque l'homme utilisait des sources naturelles de ces agents contre la douleur et les conditions inflammatoires. La découverte et de l'utilisation des AINS^{p,9 AA} modernes ont commencé avec la découverte de l'aspirine. Aujourd'hui, en plus de l'aspirine, une multitude d'AINS^{p,9 AA} de puissance et d'efficacité variables est employée dans la gestion de la douleur et des états inflammatoires.

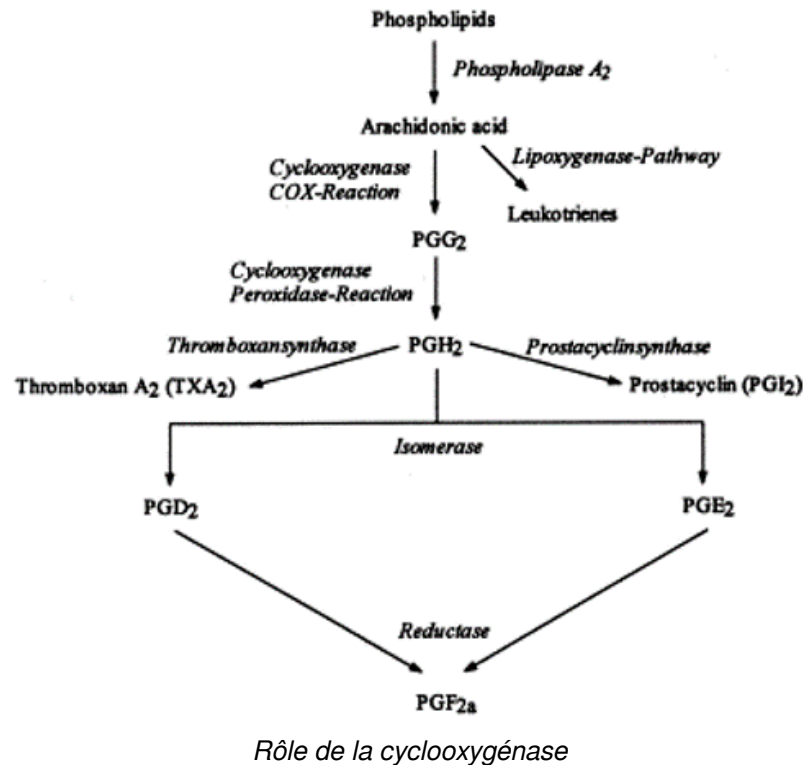
3.1. Cyclooxygénase

L'enzyme $COX^{p,9 AA}$ ou $PGHS^{p,9 AA}$ catalyse la formation des prostaglandines et des thromboxanes à partir de l'acide arachidonique, acide gras poly-insaturé (acide eicosa-5,8,11,14-tétraénoïque), libéré à partir des phospholipides membranaires par l'enzyme $PLA2^{p,9 AA}$.

Les prostaglandines sont des médiateurs d'inflammation. Ils appartiennent à la famille des eicosanoïdes qui sont des médiateurs lipidiques caractérisés par une structure hydrocarbonée à 20 atomes de carbone. Ils regroupent deux familles principales : les prostanoïdes, formés à partir de la voie de la cyclooxygénase et les leucotriènes, issus de la voie de la 5-lipoxygénase.

Il existe deux isoforme de l'enzyme $COX^{p,9 AA}$:

- $COX^{p,9 AA} -1$: Isoforme constitutive, présente dans la plupart des tissus de l'organisme et impliquée dans la régulation de certains processus physiologiques (Fonction protectrice endothéliale, rénale, gastrique..).
- $COX^{p,9 AA} -2$: Isoforme principalement induite pendant l'inflammation. Toutefois, elle peut être aussi exprimée constitutivement dans certains tel que dans le rein et le cerveau.



Remarque

La COX^{p.9 AA} -3 du système nerveux central ne représente pas une troisième isoforme. C'est une variante de la COX^{p.9 AA} -1 et le blocage de cette enzyme participerait aux effets antipyrétiques des AINS^{p.9 AA}.

3.2. Classification des AINS

3.2.1. Inhibiteurs non sélectifs

La majorité des AINS^{p.9 AA} utilisés en clinique sont des inhibiteurs non sélectifs des COX^{p.9 AA} -1 et COX^{p.9 AA} -2. Ces inhibiteurs se présentent sous forme de petites molécules capables de se fixer sur les sites actifs de la COX^{p.9 AA} -1 et la COX^{p.9 AA} -2.

3.2.2. Inhibiteurs sélectifs

Les inhibiteurs sélectifs se présentent sous forme de molécules volumineuses qui bloquent de façon sélective la COX^{p.9 AA} -2.

3.3. Principales familles des AINS

- *Salicylates* : Aspirin (acetylsalicylic acid), Diflunisal (Dolobid), Salicylic acid, Salsalate (Disalcid)
- *Dérivés d'acide propionique* : Ibuprofen, Dexibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Ketoprofen, Dexketoprofen, Flurbiprofen, Oxaprozin, Loxoprofen
- *Dérivés d'acide acétique* : Indométhacin, Tolmétin, Sulindac, Etodolac, Kétorolac, Diclofénac,

- Aceclofenac, Bromfenac, Nabumetone
- *Dérivés d'acide énoïque* : Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam, Lornoxicam, Isoxicam, Phenylbutazone
- *Dérivés de l'acide anthranilique* : Mefenamic acid, Meclofenamic acid, Flufenamic acid, Tolfenamic acid
- *Inhibiteurs sélectifs de COX^{p.9 AA} -2 (coxibs)* : Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Lumiracoxib
- *Sulfonanilides* : Nimesulide

3.4. Effets indésirables des AINS

Les AINS^{p.9 AA} sont responsables de plusieurs effets secondaires :

- Réactions allergiques tel que la bronchoconstriction, rhinite et asthme induit par les AINS^{p.9 AA}
- Insuffisance rénale aiguë due à une baisse du flux sanguin rénal
- Toxicité digestive donnant des nausées, vomissements, diarrhée, ulcères
- Toxicité cardiovasculaire causée par les inhibiteurs sélectifs de COX^{p.9 AA} -2
- Insuffisance hépatique
- Aggravation de l'infection et réveil des agents microbiens dormants

4. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)

| | |
|--|---|
| Récepteurs des glucocorticoïdes | 7 |
| Mécanisme d'action des glucocorticoïdes | 7 |
| Effets indésirables des glucocorticoïdes | 8 |

Les glucocorticoïdes sont des hormones de stress essentielles qui se lient au récepteur GR^{p.9 AA}, et jouent un rôle important dans différents processus fondamentaux tels que l'homéostasie métabolique, la prolifération cellulaire, le développement, la reproduction et l'inflammation. Ces hormones inhibent l'inflammation en agissant sur les voies de signalisation pro-inflammatoires et favorisent la résolution de la réponse inflammatoire grâce à leur effet modulateur sur l'expression des gènes dans les cellules inflammatoires.

En raison de leurs actions anti-inflammatoires et immunosuppressives, les glucocorticoïdes font partie des médicaments les plus prescrits. Pour Divers troubles auto-immuns, inflammatoires et allergiques, tels que la PR^{p.9 AA}, le lupus érythémateux, les maladies inflammatoires de l'intestin, le rejet de greffe et l'asthme. Toutes ces maladies sont souvent traités avec des glucocorticoïdes synthétiques tels que la dexaméthasone et la prednisolone. Mais la prescription à long terme de ces glucocorticoïdes de synthèse (principalement dans les maladies auto-immunes) donne souvent une Augmentation du métabolisme glucidique, protéique et lipidique

Les glucocorticoïdes appartiennent à la famille des stéroïdes qui comprend également les minéralocorticoïdes, les androgènes, les œstrogènes, les progestatifs et la vitamine D.

Dans l'organisme humain, les glucocorticoïdes naturels sont principalement synthétisés dans les glandes surrénales par traitement enzymatique du cholestérol et sécrétés à faibles doses après stimulation de l'axe HHS^{p.9 AA}. Cette sécrétion se fait en réponse au stress et/ou à un rythme circadien, c'est à dire 70 % de la sécrétion se fait entre 2 heures et 8 heures du matin.

4.1. Récepteurs des glucocorticoïdes

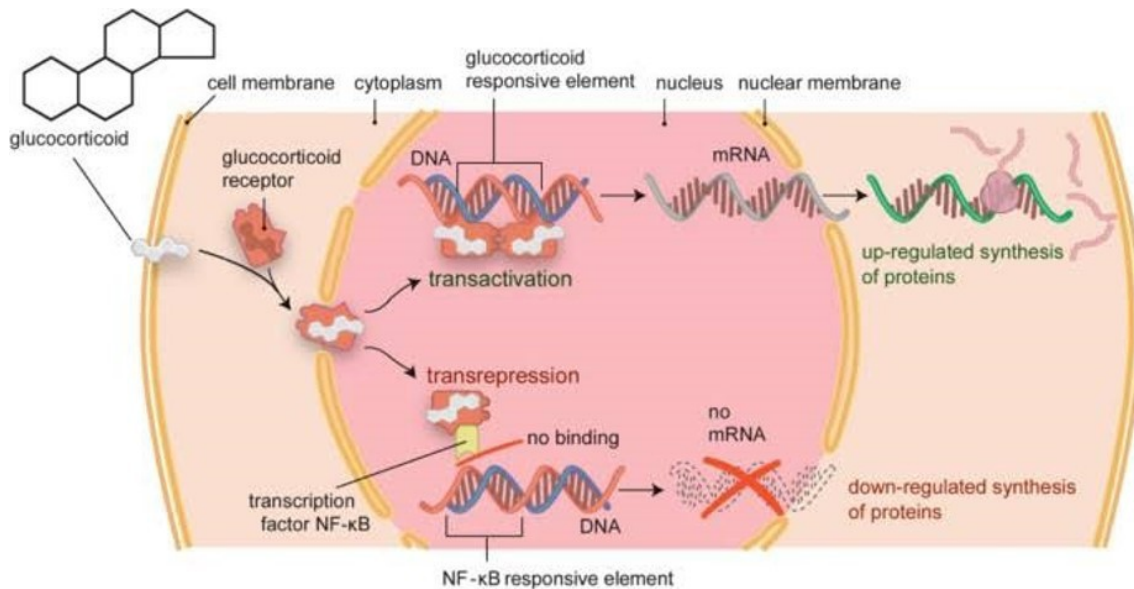
Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique appartenant à la superfamille des récepteurs des stéroïdes. Ce récepteur est ubiquitaire et intracellulaire, avec une densité variable selon le type cellulaire. C'est un facteur de transcription codé par le gène NR3C1, présent sous forme inactive dans le cytosol cellulaire, lié à un complexe protéique dont la HSP90^{p.9 AA} et l'immunophiline. Lors de sa liaison avec son ligand, le GR^{p.9 AA} subit un changement conformationnel résultant en sa dissociation partielle du complexe chaperon et sa translocation nucléaire. Dans le noyau, le GR^{p.9 AA} interagit avec l'ADN ainsi qu'avec d'autres protéines pour exercer ses effets génomiques. Outre ces effets génomiques, le GC peut également exercer des effets non génomiques rapides indépendamment de la transcription génique et de la synthèse des protéines.

4.2. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes

Seule la fraction libre du corticoïde est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur intra-cytoplasmique. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur. La liaison du ligand sur le récepteur provoque la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau par translocation nucléaire où il se fixe à de nombreux éléments dans la région du promoteur des gènes-cibles.

Le récepteur, ainsi fixé à la molécule d'ADN interagit avec les facteurs de transcription basiques, provoquant une augmentation de l'expression génique des gènes cibles. Ce processus est appelé « *transactivation* » et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes. Un mécanisme opposé est appelé « *transrépression* » et dans lequel le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient ou réprime la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont ainsi capables d'empêcher la transcription d'un grand nombre de gènes liés à la réponse inflammatoire.

Les glucocorticoïdes ordinaires ne font pas le distinguo entre la transactivation et la transrépression, et influencent à la fois les gènes immuns « voulus » et ceux « non voulus » régulant les fonctions métaboliques et cardiovasculaires. Actuellement, les efforts de recherche visent à découvrir des glucocorticoïdes agissant sélectivement qui seraient capables de ne réprimer que le système immunitaire.



Mécanisme d'action des glucocorticoïdes

4.3. Effets indésirables des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes fonctionnent d'une manière très spécifique au contexte et a une action qui change d'un tissu a un autre. Cela n'est pas surprenant car des études Génomiques ont révélé que la GR^{D.9 AA} fonctionne d'une manière très spécifique au contexte et a une action qui change d'un tissu a un autre. Ceci fait que l'utilisation thérapeutique des glucocorticoïdes soit limitée par un large éventail d'effets secondaires :

- Ostéoporose
- Hyperglycémie
- Résistance à l'insuline
- Dépôt de graisse perturbé
- Hypertension
- Atrophie musculaire

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Axe HHS : Axe Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien

COX : Cyclooxygénase

GR : Récepteur des glucocorticoïdes

HSP90 : Protéine du choc thermique

PGHS : Prostaglandine H synthase

PLA2 : Phospholipase A2

PR : Polyarthrite rhumatoïde