

Cours de pharmacologie DCEM 1

Pharmacologie des Eicosanoïdes

Vincent Lévy

Centre d'Investigations Cliniques

Hôpital Saint Louis

Définitions

- Famille complexe et nombreuse
- **Molécules à 20 atomes de C** (eikosi : 20 en grec)
- Dérivées d'**acides gras insaturés** dont le principal est l'acide arachidonique.
- Médiateurs intercellulaires et hormones locales
- Jouent de nombreux rôles physiologiques et physiopathologiques (notamment dans les processus douloureux inflammatoires).
- T1/2 très courte (' ou'') \Rightarrow analogues stables pour clinique

Biosynthèse (1)

- Acides gras précurseurs non libres, mais estérifiés au niveau des phospholipides membranaires
- Première étape de la synthèse est l'**activation d'une phospholipase** sous l'influence d'un **stimulus hormonal, mécanique ou chimique**
- → **libération d'acide arachidonique**, qui est le précurseur le plus abondant des eicosanoïdes
- Il peut être dégradé selon deux voies :
 - la voie de la **cyclooxygénase**
 - la voie de la **lipooxygénase**
 - Fonction de l'espèce, type cellule, phénotype, mode de stimulation

Biosynthèse (2)

- Voie de la cyclooxygénase
 - Donne naissance aux prostanoides qui comprennent
 - prostaglandines : PGE_2 , PGF_2 , PGD_2 ,
 - prostacycline PGI_2
 - thromboxane A_2 : TXA_2
 - Une partie de l'acide arachidonique libéré est transformée en endoperoxydes (PGG_2 et PGH_2) sous l'action des **COX** (ret endoplasmique + membrane nucléaire (2 isoformes))
 - Ces enzymes possèdent 2 sites catalytiques leur permettant de jouer un rôle d'oxydation puis de peroxydation.
 - Les endoperoxydes très instables pourront donner naissance aux **différents prostanoides**, le type formé variant selon l'équipement enzymatique de la cellule.

Biosynthèse (3)

- Voie de la cyclooxygénase
 - La plupart des tissus sont capables de synthétiser les intermédiaires PGG et PGH à partir de l'acide arachidonique.
 - On retrouve l'ensemble des différents prostanoides au niveau du poumon et de la rate p.e
 - On retrouve principalement du TXA₂ au niveau des plaquettes et de la PGI₂ au niveau des cellules endothéliales.

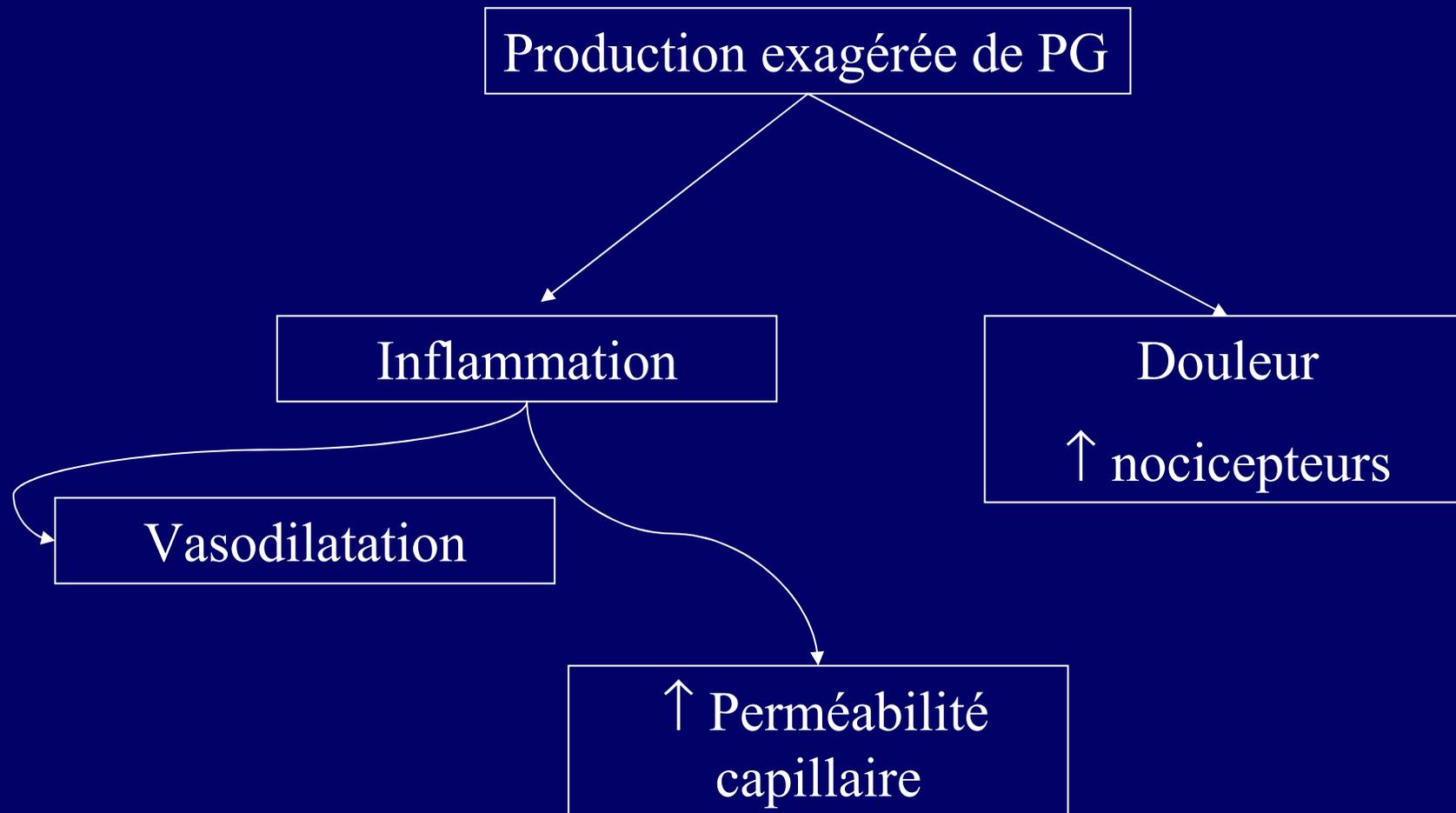
Biosynthèse (4)

- **Les ≠ COX : COX 1 : enzymes constitutionnelles**
 - Localisation reticulum endoplasmique
 - en constant renouvellement,
 - activées par les stimuli physiologiques
 - responsables d'effet nombreux et variés permettant le maintien de l'homéostasie tissulaire.
 - Exemple
 - PGE₂ et PGI₂ sont responsables des effets suivants :
 - production de mucus, de bicarbonates,
 - maintien de l'hémodynamique rénale en cas d'hypoperfusion en particulier,
 - effet antiagrégant plaquettaire
 - A l'inverse le TXA₂ effet vasoconstricteur et pro-agrégant plaquettaire.

Biosynthèse (5)

- **Les ≠ COX : COX 2 : enzymes inductibles**
 - localisation membrane nucléaire ++
 - activées par des stimuli inflammatoire / cytokines produites par ≠ cellules dont les macrophages et les monocytes

Biosynthèse (6)



Physiopathologie

- COX 1 : rôle physiologique
 - COX 2 : rôle pathologique
- } ≠ artificielle
- Mais base de la recherche d'inhibiteurs
« spécifiques »

Physiopathologie (2)

- Inhibition pourrait ainsi être responsable d'effets indésirables
 - rénaux (rétention hydrosodée, insuffisance rénale aiguë),
 - cardiovasculaires (\uparrow TA, accidents TE)
 - effets sur les fonctions de reproduction (ovulation, fécondation, implantation) + développement fœtus.

Physiopathologie (3)

- Indications nouvelles possibles inhibiteurs sélectifs de Cox-2
 - prévention apparition cancers (colon en particulier)
 - et de la maladie d'Alzheimer.

Physiopathologie (2)

- COX-1
 - semble participer à la réaction inflammatoire.
 - Son absence ne provoque aucune pathologie gastrique spontanée, → suggère qu'elle n'est sans doute pas seule en cause dans la cytoprotection digestive (rôle du NO)
- COX-2 joue également un rôle physiologique dans plusieurs organes
 - cerveau, moelle épinière, rein, prostate, utérus, ovaire
 - intervient dans les processus d'angiogénèse et de réparation tissulaire comme la cicatrisation d'ulcères gastriques.

Voie de la Lipooxygénase

- ≠ enzymes : les lipooxygénases, vont catalyser la peroxydation de l'acide arachidonique
- enzymes caractérisées par une **spécificité de position de la catalase.**
- Il existe des
 - 5LOX +++
 - 12LOX
 - 15LOX
 - Donnent hydroperoxydes puis aux hydroxyacides.

Voie de la Lipooxygénase

- Voie la plus importante 5-LOX → la libération composés doués de propriétés biologiques importantes : les leucotriènes à partir du 5-HPETE

Voie de la Lipooxygénase

- Leucotriènes : 2 groupes
 - le LTB_4 effet de chimiotactisme important (PAF) par rapport aux cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, macrophages) et aux monocytes, lymphocytes notamment qui libèrent des cytokines.

Voie de la Lipooxygénase

- Leucotriènes : 2 groupes
 - LTC_4 , D_4 et E_4 = leucotriènes cystéinés
 - = constituants du SRSA (slow reactive substance of anaphylaxis) libéré au cours de la réaction anaphylactique
 - effet prédominant
 - microvaisseaux (veinules post-capillaires notamment) exsudation de plasma et oedème lors de la réaction inflammatoire
 - fortement bronchoconstrictrices.

Pharmacologie fondamentale

- Mécanismes : agissent par processus autocrine et paracrine.
- La plupart des récepteurs aux eicosanoïdes sont liés à Protéine G

Facteurs déclenchants

- Stimulation cellulaire :
 - Infection
 - Coups
 - Blessures
 - Brûlures
 - Substances toxiques
 - Allergie
 - Radiations
 - Changement de volume cellulaire
 - Cytokines
 - Hormones
 - Changement de statut métabolique

Catabolisme

- Tous les dérivés de l'acide arachidonique sont rapidement, en moins de quelques minutes, inactivés dans l'organisme.

Rôles

- Vaisseaux
 - Vasoconstriction (hypertension) PGF_2 , TXA_2 , LTC_4 , LTD_4
 - Vasodilatation (Hypotension) PGI_2 (le plus actif), PGE_2 , PGD
- Plaquettes
 - Anti-agrégant PGE , PGI_2
 - Pro-agrégant TXA_2
- Bronches
 - Bronchoconstriction PGF_2 , TXA_2 , LTC_4 , LTD_4
 - Bronchodilatation PGE , PGI_2

Rôles (2)

- Intestin
 - Nausées, diarrhées PGE, PGF
 - Motilité PGE₂, PGF₂
- Estomac
 - Inhibition de la sécrétion gastrique PGE, PGI₂
 - Motilité PGE₂, PGF
- Utérus
 - Contraction PGE₂, PGF₂, TXA₂
- Rein
 - Augmentation de la filtration rénale par augmentation du débit sanguin. PGH₂, PGE₁, PGI₂

Rôles (3)

- - Stimulation dans la contraction des muscles lisses en général
- - Régulation de la biosynthèse des stéroïdes
- - Régulation de la transmission nerveuse
- - Sensibilisation à la douleur
- - Médiation de la réponse inflammatoire

Pharmacologie clinique des eicosanoïdes

- Nécessité de Σ d'analogues stables
- Développement d'inhibiteurs enzymatiques + antagoniste pour \downarrow expression eicosanoïdes « pathologiques »
- \downarrow la toxicité gastro intestinale

Pharmacologie clinique des eicosanoïdes (2)

- Appareil genital
 - Interruption de grossesse , préparation col pour accouchement PGE₂, PGF₂α. Action ocytotique.
 - Dysménorrhées
 - Chez l'homme traitement de l'impuissance

Pharmacologie clinique des eicosanoïdes

(3)

- **Système CV**
 - HTAP (prostacycline)
 - Atteinte vasculaire périphérique
 - Ouverture canal artériel
 - Pour maintien avant chirurgie
 - Pour fermeture pour éviter chirurgie (inhibiteurs)
- **Sang**
 - Inhibition aggrégation plaquettaire

Pharmacologie clinique des eicosanoïdes

(4)

- Système respiratoire
 - PGE₂ : bronchodilatateur ++peu utilisable (toux)
- Système gastro intestinal
 - PG E protection gastrique

Pharmacologie clinique des eicosanoïdes

(5)

- Système immunitaire
 - λ B et T seuls cellules à ne pas produire des eicosanoïdes
 - Intervention dans le rejet d'organe transplanté
 - Inflammation +++
 - PR

Cours de pharmacologie DCEM 1

Pharmacologie de l'Histamine

Vincent Lévy

Centre d'Investigations Cliniques

Hôpital Saint Louis

Historique

- Synthèse 1907 puis isolée de tissus de mammifères
- Médiateur important
 - des réactions allergiques et inflammatoires
 - Sécrétion acide gastrique
 - Neuromédiateur, neuromodulateur

Pharmacologie fondamentale

- Existe dans plantes, composant de venin et sécrétions urticantes
- Σ à partir de la décarboxylation de la L-Histidine
- Puis soit emmagasinée soit rapidement inactivée
- très peu excrétée (sang pathologie mastocytose, LMC, Carcinoïdes) car \uparrow mastocytes et basophiles

Pharmacologie fondamentale (2)

- Mastocytes abondant dans zones de lésions tissulaires potentielles
 - Nez bouche pied
 - Surfaces internes
 - Vaisseaux sanguins, points de pression et bifurcations
- Histamine non mastocytaire
 - + ieurs tissus dont encéphale neruomédiateur (éveil, T°, CV, contrôle endocrinien)
 - Cellules entérochromaffines fundus estomac (activation des cellules pariétales pour HCLà)

Stockage et libération

- Granules dans basophiles et mastocytes : H₁ liée à héparine + prt acide
- + ieurs mécanismes de libération

Stockage et libération (2)

- Libération immunologique (1)
 - Mécanisme le + important
 - C sensibilisée par Ac IgE dégranulation si exposition à Ag approprié
 - Dégranulation simultanée d'ATP + autres substances contenues dans les granules
 - Action autocrine et paracrine sur la dégranulation
 - Médiateur des réactions de type I

Stockage et libération (3)

- Libération immunologique (2)
 - L'histamine modulé sa propre libération par rétroncontrolé négatif (rec H₂)
 - + rôle dans la rxn inflammatoire aiguë
 - Vasodilatation locale
 - Fuite de plasma avec médiateurs, complément, CRP, Ac, Cellules inflammatoires (PNN, baso; éosino, mono, λ)

Stockage et libération (4)

- Libération mécanique / chimique
 - Certains produit (morphine) peuvent déplacer l'histamine du complex prt – héparine et → libération sans ATP ni dégranulation

Pharmacodynamie

- Mécanismes d'action
 - Effets biologique par liaison à des récepteurs localisé à l'intérieur ou sur la membrane
 - 3 types de récepteurs
 - H1
 - H2
 - H3

Pharmacodynamie (2)

Recepteur	Distribution	Second messenger	Agoniste	Antagoniste
H1	Muscle lisse, endothélium, cerveau	↑ IP3, DAG		
H2	Estomac, myocarde, mastocytes, cerveau	↑ AMPc		Ranitidine
H3	Pré-synaptique	Protéine G		

Pharmacodynamie (3)

- Mécanismes d'action des récepteurs
 - Appartiennent à famille des R 7 domaines trans-membranaires
 - Associés à Prt G
 - Structures H1 et H2 connues

Pharmacodynamie (4)

Effets sur les tissus

- Système cardio-vasculaire
 - Perfusion Histamine $\Rightarrow \downarrow TA + \uparrow FC$
 - Par vasoD + tachycardie réflexe et stimulation directe
 - + rougeur visage, cou, céphalées
 - Œdème (\uparrow perméabilité capillaire)
 - Récepteurs H1 et H2 impliqués mais blocage H1 suffisants chez l'Homme
 - Au niveau cardiaque implication des récepteurs H2, \uparrow contractilité, \uparrow FC

Pharmacodynamie (5)

Effets sur les tissus (1)

- Muscle lisse gastro intestinal
 - A forte dose diarrhée (récepteur HA)
- Muscle lisse bronchiolaire
 - Bronchoconstriction uniquement chez malades (asthme / muco)
- Autres
 - Non significatif sur œil et tractus urinaire
 - Attention femme enceinte

Pharmacodynamie (6)

Effets sur les tissus (2)

- Terminaisons nerveuses
 - Stimulation des fibres sensibles (douleur/prurit)
- Tissus sécrétoires
 - Stimulation gastrique, pepsine et FI (H2)
 - Stimulation sécrétion grêle et colon

Pharmacologie clinique de l'histamine

- Utilisation clinique
 - Evaluation de la sécrétion gastrique (↓/pentagastrine)
 - Dg de phéochromocytome (dépassé)
 - EFR (déclenchement asthme)
- Contre indications/toxicités
 - Asthme, UGD, saignement digestif
 - f(dose), rougeur, hypotension, céphalées, papules, bronchoconstriction, diarrhée)

Antagonistes de l'Histamine

- 3 voies pour ↓ effets de l'histamine
 - Antagonistes physiologiques (épinéphrine)
récepteurs ≠
 - Inhibiteurs de la libération d'histamine (↓ libération) cromoglycate (asthme)
 - Antagonistes des récepteurs

Antagonistes récepteurs H1

Pharmacologie fondamentale

- 2 catégories
 - 1^{ière} génération
 - 2^{ième} génération
- Distinction clinique...effet sédatif
- Moindre car moindre distribution SNC
- Ce sont des amines liposolubles
- PO rapidement résorbés, pic en 1-2 h
- Durée d'action 4-6h (1^{ière} gen), 12-24h (2^{ième})
- Métabolisme hépatique +++ (cyt P450)

Antagonistes récepteurs H1

Pharmacologie clinique

- Utilisation
 - Réaction allergique +++
 - Prévention et traitement de la rhinite à l'urticaire
 - 2ième génération aussi efficace moins de ↓ vigilance
 - Mal des transports + , troubles vestibulaires +/-
 - Nausées et vomissements de la grossesse +/-

Antagonistes récepteurs H1

Pharmacologie clinique (2)

- Toxicité
 - Qs
 - principaux sédation, anticholinergiques
 - Tératogénicité ?
- Interactions médicamenteuses
 - Risque avec tous les médicaments interférant avec CYP3A4 = kétoconazol, itraconazol, macrolides, pamplemousse (inhibition)

Antagonistes récepteurs H2

- But initial : action sur la sécrétion gastrique d'HCL
- Une des classe médicamenteuse les plus prescrites au USA

Antagonistes récepteurs H₂

Pharmacologie fondamentale

- PK : biodisponibilité variable (30 – 100%)
- T_{1/2} 1 à 4 h
- Élimination essentiellement rénale

Antagonistes récepteurs H2

Pharmacodynamie

- Compétition avec récepteurs H2, réversible, spécifique
- Effets sécrétion et motilité estomac
 - ↓ sécrétion acide
 - ↓ volume sécrétion gastrique et ↓ pepsine
 - Peu d'effet sur le muscle gastrique
- Autres effets : peu (en particulier CV)

Antagonistes récepteurs H2

pharmacologie clinique

- Utilisation clinique
 - UGD
 - Reflux /oesophagite
 - États d'hypersécrétion (Σ de Zollinger Ellison)
- Toxicités
 - 1-2% sans gravité (diarrhée, vertige, somnolence, céphalées, exanthème)
 - SNC (confusion, délire)
 - Gynécomastie, galactorrhée
 - Cytopénies
 - Toxicité hépatique, grossesse

Antagonistes récepteurs H2

pharmacologie clinique

- Interactions médicamenteuses
 - Inhibition P450
 - Attention à la fonction rénale