

Les réactions inflammatoire et immunitaire

Cfr Cours d'Immunologie générale, Prof. J.C. Renauld (FARM2190)

Cfr Rang chapitre 15, pages 217-242

Cfr Cours sur les AINS (Prof. P. Tulkens)

Réponse immunitaire

Immunité naturelle (pas de mémoire)

(macrophages, neutrophiles, cellules NK, complément, défensines)

Immunité acquise cellulaire et humorale (mémoire)

(Lymphocytes, immunoglobulines)

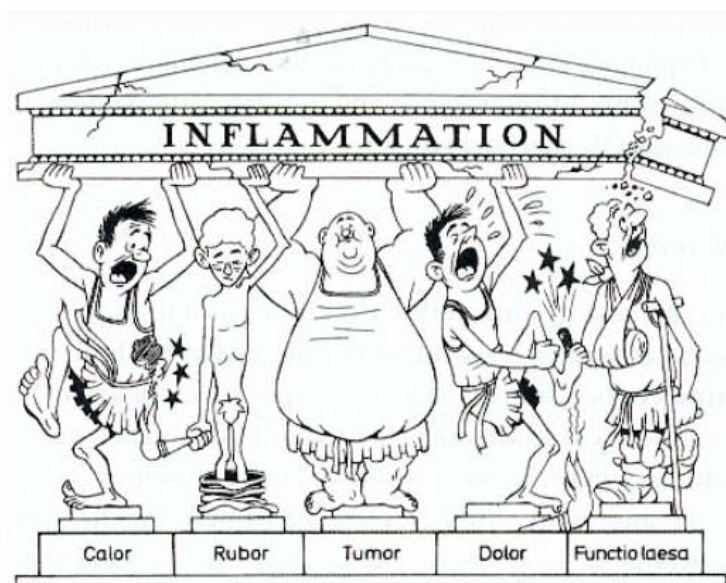
Réaction systémique

fièvre

synthèse des protéines plasmatiques de la phase aiguë (CRP...)

leucocytose

Réaction inflammatoire locale



Les éicosanoïdes

Médiateurs chimiques de la réaction inflammatoire

- histamine, bradikinine, NO (iNOS), cytokines pro-inflammatoires (IL1 et $\text{TNF}\alpha$)
- dérivés des acides gras insaturés libérés à partir des phospholipides membranaires par la phospholipase A_2 (étape limitante) :

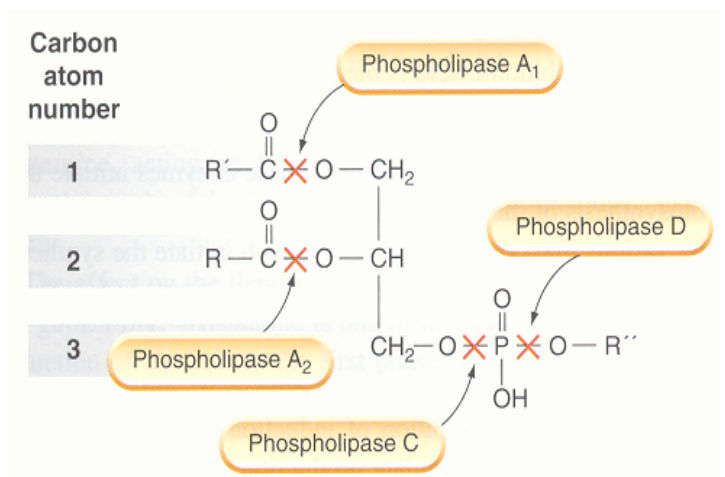
1. éicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes, leucotriènes)

2. Platelet activating factor (PAF)

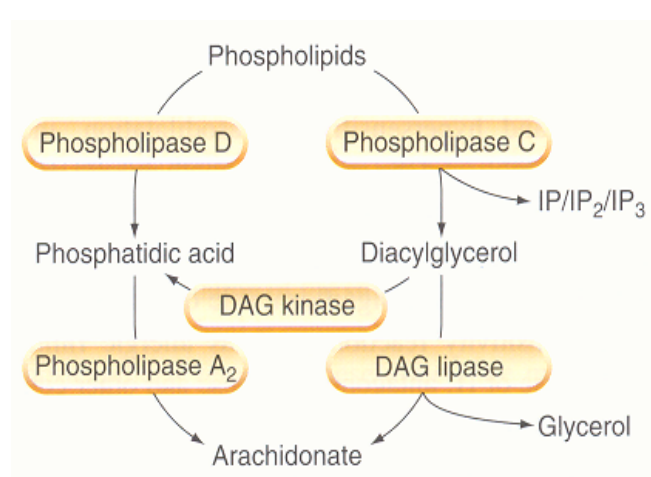
Libération d'acide gras

Rang, Fig. 15.6-7

en une étape



en deux étapes

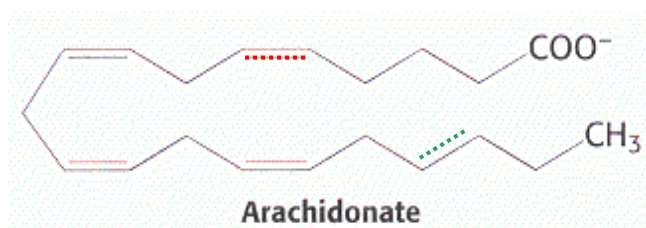


R et R' = acide gras : C20:3 = ac. di-homo- γ -linoléique

C20:4 = ac. Éicosatétraénoïque = arachidonate (le + souvent)

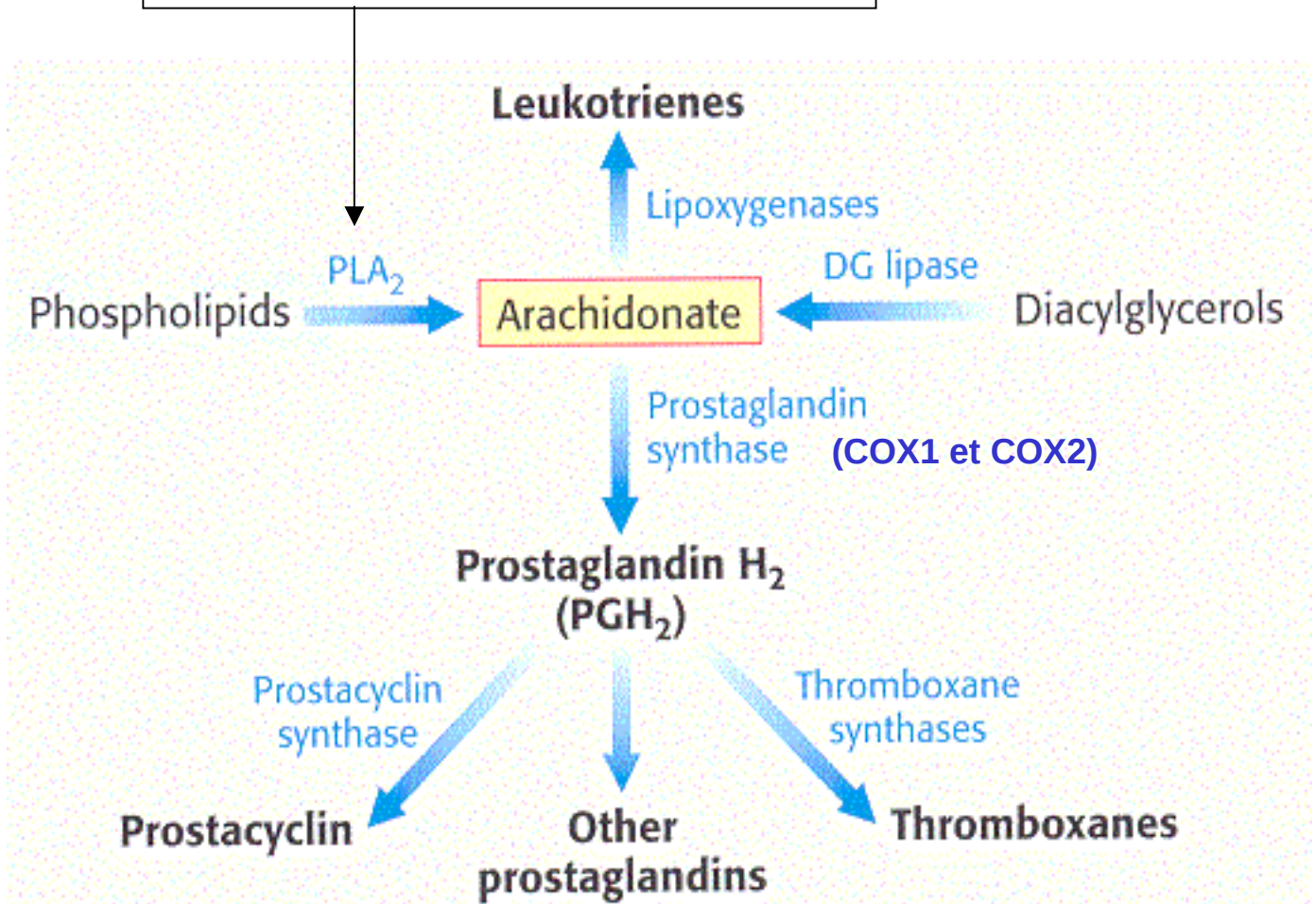
C20:5 = ac. éicosapentaénoïque

R'' = choline, sérine, ethanolamine, inositol, H => phosphatidyl-choline, ...phosphatidate



Les éicosanoïdes

- Thrombin (plaquettes)
- C5a (neutrophiles)
- Bradikinine (fibroblastes)
- Ag-Ac (mastocytes)
- Agression physique (destruction cellulaire)



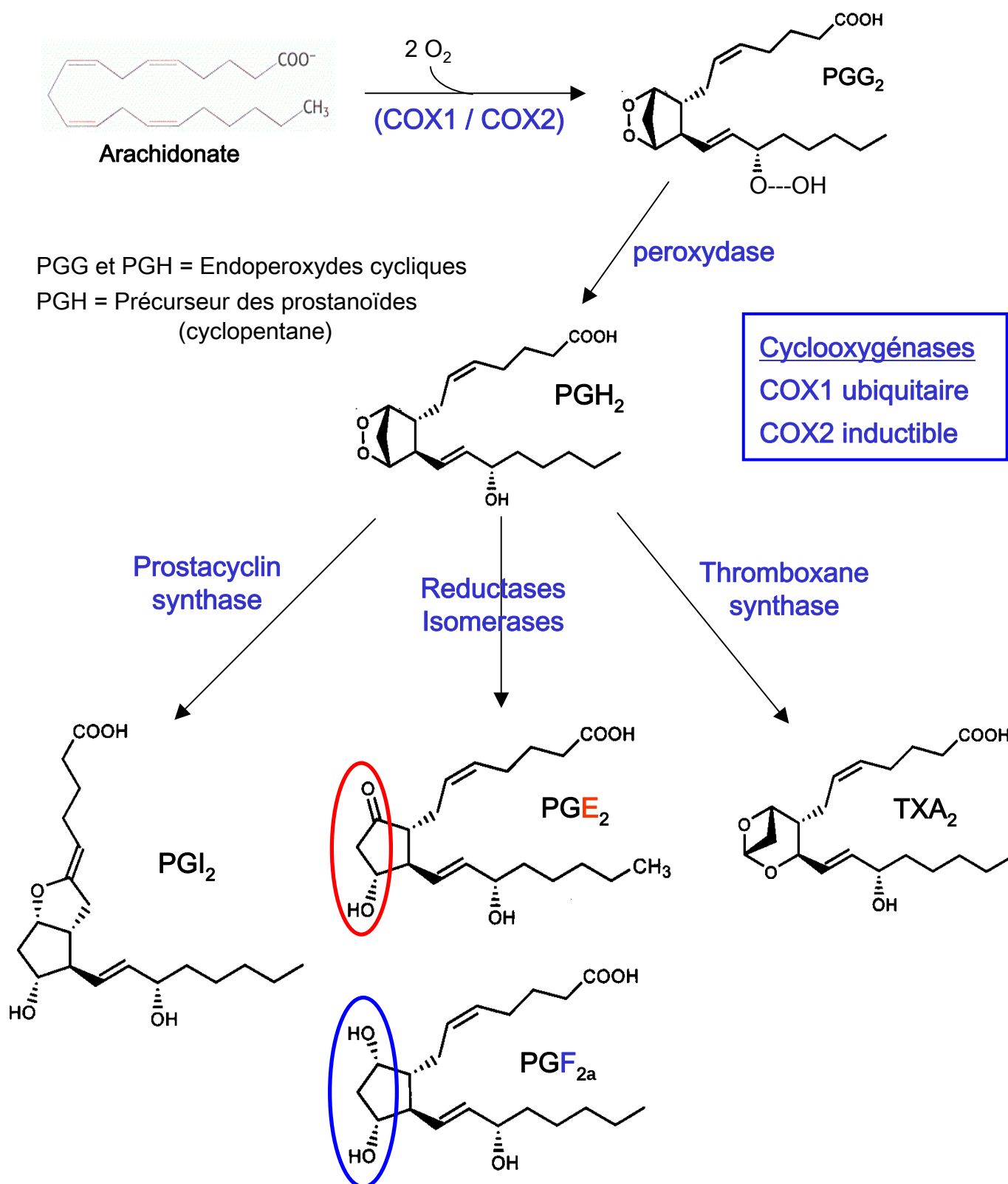
Berg, Tymoczko & Stryer : Biochemistry, 2002 : Figure 22.30

Éicosanoïdes prostanoides

Structure chimique, nomenclature, synthèse

éicosanoïdes = 20 atomes C ; tétraénoïques = 4 doubles liaisons

Le chiffre en indice indique le nombre de doubles liaisons



Pharmacocinétique

PGE et PGF : $T_{1/2} < 1 \text{ min}$ (dégradation au premier passage pulmonaire; aussi reins et foie)

PGI₂ $T_{1/2} \sim 3\text{-}5 \text{ min}$; TXA₂ : $T_{1/2} \sim 30 \text{ sec}$ (TXB₂ stable mais inactif)

Pharmacodynamie des prostanoides**Characteristics of Prostaglandin (PG) Receptors***

PG RECEPTOR SUBTYPE	PLATELET AGGREGATION	SMOOTH MUSCLE TONE	NATURAL AGONIST	G PROTEIN	SECOND MESSENGER
DP	—	+/-	PGD ₂	G _s	cAMP(↑)
EP ₁		+	PGE ₂	G _q (?)	Ca ²⁺ ; IP ₃ /DAG
EP ₂		—	PGE ₂	G _s	cAMP(↑)
EP ₃		+	PGE ₂	G _i , G _s , G _q	cAMP(↑/↓); IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
EP ₄		—	PGE ₂	G _s	cAMP(↑)
FP		+	PGF _{2α}	G _q	IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
IP	—	—	PGI ₂ (PGE ₁)	G _s	cAMP(↑)
TP	+	+	TXA ₂ , PGH ₂	G _q	IP ₃ /DAG/Ca ²⁺

Pharmacodynamie des prostanoides

Effets principaux des prostanoides (sauf effets sur la perfusion rénale)

- PGI_2 (prostacyclin) predominantly from vascular endothelium, acts on IP -receptors. Main effects are vasodilatation and inhibition of platelet aggregation. (also PGE_1)
=> antithrombotique
- TXA_2 predominantly from platelets acts on TP -receptors. Main effects are platelet aggregation and vasoconstriction. => prothrombotique
- PGE_2 is prominent in inflammatory responses and is a mediator of fever. Main effects are:
 - EP_1 -receptors: contraction of bronchial and gastrointestinal tract (GIT) smooth muscle
 - EP_2 -receptors: relaxation of bronchial, vascular and GIT smooth muscle => tumor, rubor
 - EP_3 -receptors: inhibition of gastric acid secretion, increased gastric mucus secretion, contraction of pregnant uterus and of GIT smooth muscle, inhibition of lipolysis and of autonomic neurotransmitter release., fever (cerebral EP_3 -receptors)
=> misoprostol, analogue stable de PGE_1
=> protection muqueuse gastrique
mais risques d'avortement !
- $\text{PGF}_{2\alpha}$ acts on FP -receptors, which are found in smooth muscle and corpus luteum. Main effect in humans is contraction of the uterus. (also vasoconstriction => hypertension) règles, accouchement
- PGD_2 is derived particularly from mast cells and acts on DP -receptors. Its main effects are vasodilatation and inhibition of platelet aggregation.

Utilisation thérapeutique des prostandoïdes

gynécologie-obstétrique : Dinoprost, carboprost, dinoprostone (cfr AHH : ocytociques)

impuissance : injection intracaverneuse de PGE_1 = alprostadil (CAVERJECT[®])

gastro-entérologie : risque d'ulcère gastro-duodénal (prise chronique d'AINS)

misoprostol (CYTOTECH[®]) 1-méthylester, 15-méthyl- PGE_1

agoniste des récepteurs EP_3 ; adm. p.o., $T_{1/2}$ ~30 min

contre-indiqué pendant la grossesse !

effets secondaires gastro-intestinaux marqués

cardiologie :

1. malformations congénitales : PGE_1 = alprostadil (PROSTIN VR pédiatrique[®])

maintien pré-opératoire du canal artériel

2. Antithrombotique : hémodialyse (si héparine contre-indiquée)

hypertension pulmonaire

PGI_2 = epoprosténol (FLOLAN[®]) : perf. IV

ophtalmologie : hypertension oculaire, glaucome à angle ouvert

analogues du $\text{PGF}_2\alpha$ (latanoprost, travoprost, bimatoprost) : collyres

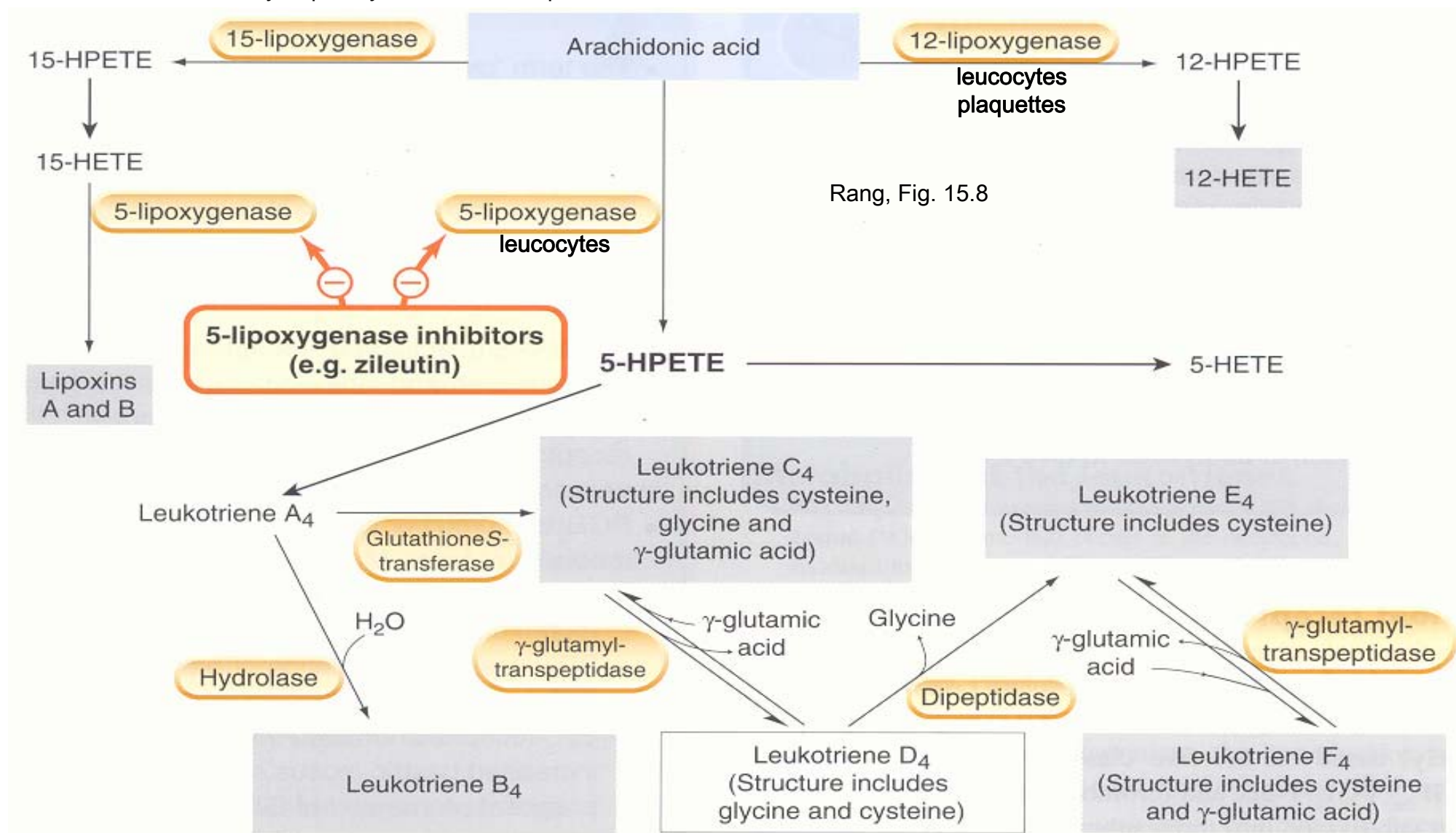
favorisent l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale (action PG ?)

second choix après échec ou contre-indication des β -bloquants (timolol).

Éicosanoïdes leucotriènes

Structure, nomenclature, synthèse

HPETE = acides hydroperoxyéicosatétraénoïques = intermédiaires instables



LTB₄ joue un rôle important dans les maladies inflammatoires chroniques.

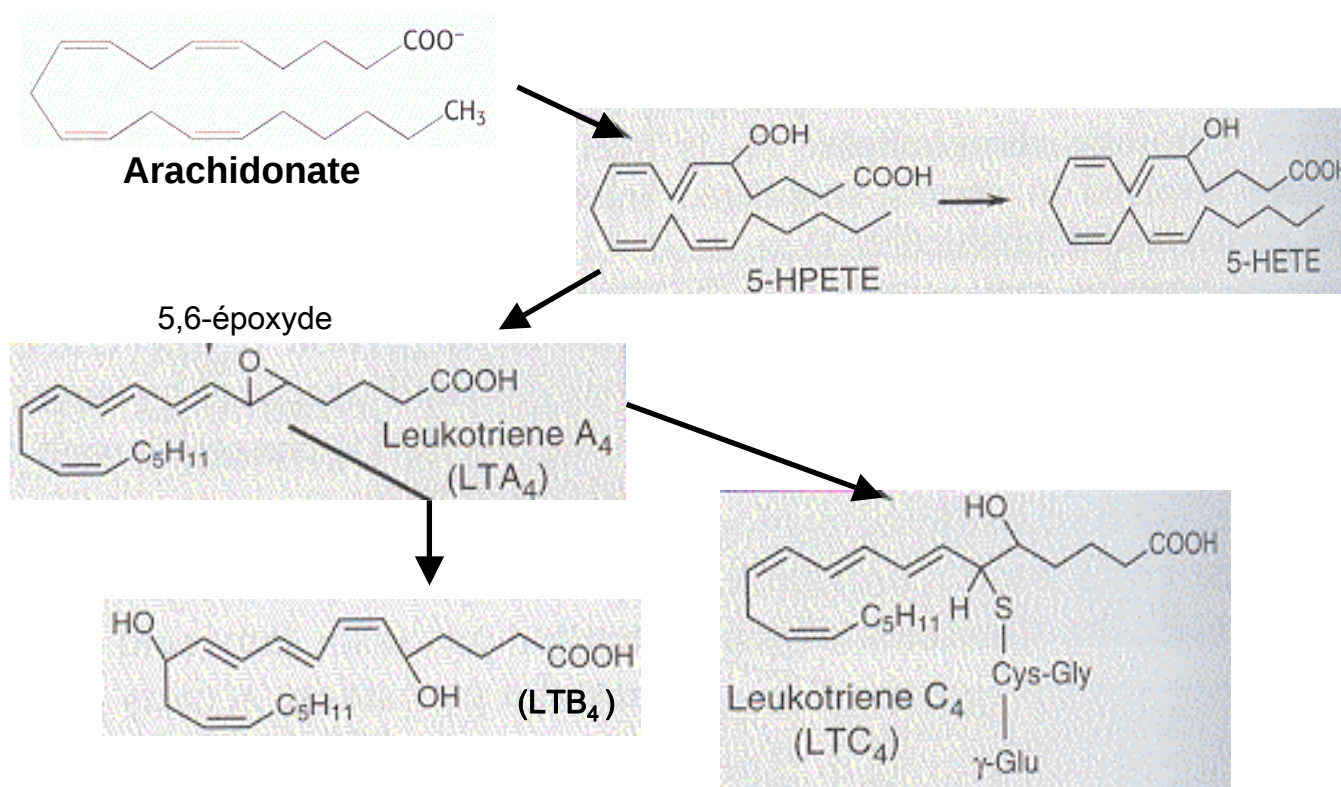
LTC₄, LTD₄, LTE₄ = cystéinyl leucotriènes
= slow reacting substance of anaphylaxis (SRA-S)

Éicosanoïdes leucotriènes

Structure, nomenclature, synthèse

HPETE = acides hydroperoxyéicosatétraénoïques = intermédiaires instables

Leucotriènes = produits par les leucocytes; contiennent trois doubles liaisons; instables



Récepteurs aux leucotriènes

Récepteurs au LTB₄ (BLT₁ et BLT₂)

Récepteurs aux cystéinyl leucotriènes : CysLT₁ G protein ↑ Ca²⁺
CysLT₂

- LTB₄, acting on specific receptors, causes adherence, chemotaxis and activation of polymorphs and monocytes, and stimulates proliferation and cytokine production from macrophages and lymphocytes.
- The cysteinyl-leukotrienes cause:
 - contraction of bronchial muscle
 - vasodilatation in most vessels, but coronary vasoconstriction.
- LTB₄ is an important mediator in all types of inflammation; the cysteinyl-leukotrienes are of particular importance in asthma.

Leucotriènes et thérapeutique

Antagonistes des récepteurs $cysLT_1$ = montelukast (SINGULAIR^R), zafirlukast (ACCOLATE^R)

uniquement pour le traitement de fond de l'asthme léger persistant ou modéré (stade 2-3)

prévention des crises : efficacité comparable aux faibles doses de corticoïdes inhalés

(L'usage adéquat des médicaments dans l'asthme, réunion de consensus de l'INAMI, mars 2001)

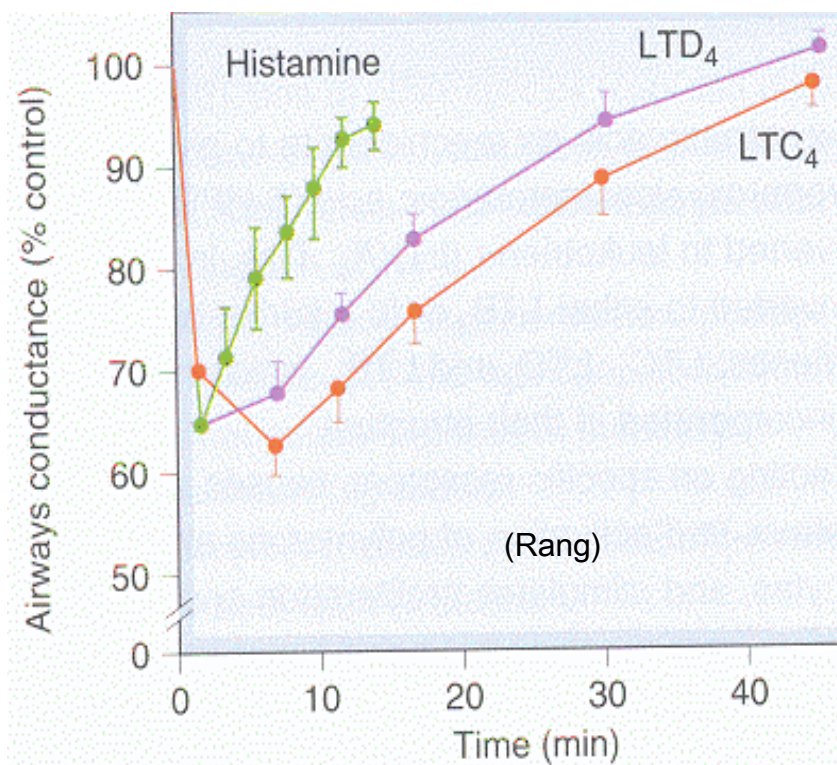


Fig. 15.9 The time course of action on specific airways conductance of the cysteinyl-leukotrienes and histamine, in six normal subjects. Specific airways conductance was measured in a constant volume whole body plethysmograph and the drugs were given by inhalation. (From: Barnes P J, Piper P J, Costello J K 1984 Thorax 39: 500.)

Autacoïdes dérivés des lipides membranaires : résumé

Rang, Fig. 15.5

