

LES EICOSANOIDES

J. Fialip

dernière mise à jour : 05-02-02

LES EICOSANOIDES

1°) BIOSYNTHÈSE DES EICOSANOIDES

A - La voie de la cyclooxygénase (COX)

B - Voie de la lipooxygénase

2°) RÔLE DES EICOSANOIDES

A - Au niveau périphérique

Rôle des prostaglandines (PGs)

Rôle des leucotriènes (LTs)

B - Au niveau central

LE MONOXYDE D'AZOTE

A - Au niveau périphérique

B - Au niveau central

Il s'agit d'une famille complexe et nombreuse de **molécules à 20 atomes de C** (eikosi signifie 20 en grec) dérivées d'**acides gras insaturés** dont le principal est l'acide arachidonique. Ces molécules se comportent à la fois comme des médiateurs intercellulaires et des hormones locales et elles jouent de nombreux rôles physiologiques et physiopathologiques (notamment dans les processus douloureux inflammatoires).

1°) BIOSYNTHÈSE DES EICOSANOIDES

Les acides gras précurseurs n'étant pas libres, mais estérifiés au niveau des phospholipides membranaires,

la première étape de la synthèse est l'**activation d'une phospholipase** sous l'influence d'un stimulus **hormonal, mécanique** ou **chimique**.

Cette activation aboutira, notamment à la **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

A - La voie de la cyclooxygénase (COX) donne naissance aux prostanoïdes qui comprennent : les "prostaglandines" : PGE₂, PGF₂, PGD₂, la prostacycline PGI₂ et le thromboxane A₂ : TXA₂.

La série 2 (car 2 doubles liaisons) correspond à la série dérivant de l'acide arachidonique, qui est dans l'espèce humaine le précurseur le plus abondant.

Une partie de l'acide arachidonique libéré est transformée en endoperoxydes (PGG₂ et PGH₂) sous l'action des COX, qui sont des enzymes localisées au niveau du réticulum endoplasmique et de la membrane nucléaire. 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 prostanoïdes**, le type formé variant selon l'équipement enzymatique de la cellule.

La plupart des tissus sont capables de synthétiser les intermédiaires PGG et PGH à partir de l'acide arachidonique. Pour la suite, si l'on retrouve l'ensemble des différents prostanoïdes au niveau du poumon et de la rate par exemple, on retrouvera principalement du TXA₂ au niveau des plaquettes et de la PGI₂ au niveau des cellules endothéliales.

Il existe au moins 2 isoformes de COX, codées par des gènes différents :

* les **COX-1 : enzymes constitutionnelles**, localisées essentiellement au niveau du reticulum

endoplasmique, en constant renouvellement, activées par les stimuli physiologiques et responsables d'effet nombreux et variés permettant le maintien de l'homéostasie tissulaire.

Ainsi par 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 possède un effet vasoconstricteur et pro-agrégant plaquettaire.

* les **COX-2 : enzymes inductibles**, localisées essentiellement au niveau de la membrane nucléaire, activées par des stimuli inflammatoires et par les cytokines produites par différentes cellules dont les macrophages et les monocytes.

La production exagérée de prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs).

Cette découverte de 2 isoenzymes a conduit à de nouveaux concepts et à la recherche de nouvelles molécules anti-inflammatoires qui seraient des inhibiteurs spécifiques des COX-2 et présenteraient moins d'effets indésirables que l'aspirine et les AINS classiques (effets digestifs, rénaux, ... en rapport avec l'inhibition des COX-1).

En fait la dichotomie entre un rôle physiologique pour COX-1 et un rôle pathologique pour COX-2 n'est peut-être pas aussi stricte.

- COX-1 semble participer à la réaction inflammatoire dans certains modèles. Son absence ne provoque aucune pathologie gastrique spontanée, ce qui suggère qu'elle n'est sans doute pas seule en cause dans la cytoprotection digestive (rôle également du monoxyde d'azote).

- 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.

Son inhibition pourrait ainsi être responsable d'effets indésirables rénaux (rétention hydrosodée, insuffisance rénale aiguë), cardiovasculaires (élévation de la pression artérielle, accidents thromboemboliques), d'effets délétères sur les fonctions de reproduction (ovulation, fécondation, implantation) et sur le développement du fœtus.

Par contre des indications nouvelles sont possibles avec les inhibiteurs sélectifs de Cox-2 : prévention de l'apparition des cancers (colon en particulier) et de la maladie d'Alzheimer.

B - Voie de la lipooxygénase

Différentes enzymes : les lipooxygénases, vont catalyser la peroxydation de l'acide arachidonique. Ces enzymes sont caractérisées par une spécificité de position de la catalase.

On connaît des -5 des -12 des 15-LOX qui vont donner naissance aux hydroperoxydes puis aux hydroxyacides.

Ce qui est important c'est la voie de la 5-LOX qui permet la libération de composés doués de propriétés biologiques importantes : les leucotriènes à partir du 5-HPETE.

Ces leucotriènes sont divisés en 2 groupes :

- le LTB_4 d'une part, qui possède surtout un effet de chimiotactisme important (comme le PAF) par rapport aux cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, macrophages) et aux monocytes, lymphocytes notamment qui libèrent des cytokines.
- les LTC_4 , D_4 et E_4 qui correspondent aux leucotriènes cystéinés (une cystéine greffée sur ces molécules) et qui sont les constituants du SRSA ("slow réactive substance of anaphylaxis") libéré au cours de la réaction anaphylactique. Ces leucotriènes cystéinés possèdent un effet prédominant sur les microvaisseaux (veinules post-capillaires notamment) et entraînent exsudation de plasma et oedème lors de la réaction inflammatoire. Par ailleurs ces molécules sont fortement bronchoconstrictrices.

2°) RÔLE DES EICOSANOIDES

Dans les processus douloureux les eicosanoïdes interviennent à deux niveaux : niveau périphérique et niveau central.

A - Au niveau périphérique

Les eicosanoïdes font partie des médiateurs ou facteurs qui sont impliqués dans la réaction inflammatoire qui fait suite à une lésion tissulaire et qui va entraîner les signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, gonflement et **douleur**.

Il existe des interactions multiples et complexes entre cellules du système immunitaire, les neurones périphériques (sensitifs ou sympathiques) et les microvaisseaux.

Le premier médiateur reconnu (1953) pour posséder des propriétés hyperalgiques a été la

bradykinine (BK), produite directement sur le site de la lésion.

Depuis une quantité importante de médiateurs a été identifiée, comprenant notamment :

- les eicosanoides
- les cytokines : facteur de nécrose tissulaire (TNFalpha)
les interleukines (IL-1, IL-2 ...)
- l'histamine
- la sérotonine
- l'adénosine
- la substance P (SP) qui est libérée à la périphérie par le réflexe d'axone (en dehors de son rôle au niveau de la corne dorsale).

Rôle des prostaglandines (PGs)

Les PGs sont considérées comme les prototypes des **agents sensibilisants**. Elles entraînent une **hyperalgie** en sensibilisant les nocicepteurs des terminaisons nerveuses sensibles aux effets d'autres médiateurs (bradykinine par exemple) : les nocicepteurs deviennent plus sensibles à un stimulus donné.

Elles potentialisent la réponse des fibres nociceptives à la bradykinine.

Chez l'animal, elles diminuent les seuils nociceptifs dans les tests comportementaux.

Chez l'homme, elles entraînent une augmentation de la sensibilité.

Elles ne sont pas stockées, mais leur synthèse de novo est stimulée :

- directement au niveau du foyer lésionnel en réponse au traumatisme,
- ou sous l'influence d'autres médiateurs au niveau par exemple des neurones sympathiques (rôle de la substance P et de la bradykinine) ou des fibroblastes (rôle de l'IL-1).

Il est intéressant de voir que la bradykinine elle-même entraîne une libération de prostaglandines et possède ainsi un puissant effet auto-sensibilisant.

Sur le plan moléculaire, l'effet des prostaglandines est lié à une action sur des récepteurs couplés à des protéines G, situés sur des neurones sensitifs proches, par exemple les récepteurs EP et IP pour les PGE₂ et PGI₂. L'activation de ces récepteurs stimule l'activité de l'adénylate cyclase et/ou de la phospholipase C qui activent à leur tour des protéine-kinases A et C. L'activation de ces protéine-kinases va résulter notamment en :

- une suppression de la sortie de K⁺ par les canaux potassiques,
- une augmentation de la rentrée de Na⁺ par les canaux sodiques insensibles à la tétradoxine et les canaux sensibles de la capsaïcine,
- une augmentation de la rentrée de Ca⁺⁺ par les canaux sensibles à la capsaïcine et les canaux calciques voltage-dépendants.

Tous ces événements concourent à entraîner un état de stimulation répétée du neurone et à une augmentation du taux de calcium intracellulaire, favorables à la libération de neuropeptides qui vont entretenir l'état d'hyperalgie.

Ainsi les AINS sont-ils efficaces sur les douleurs inflammatoires en inhibant la synthèse des prostaglandines au niveau des sites de l'inflammation, ce qui élimine l'action hyperalgique directe de ces dérivés et indirecte d'autres médiateurs.

En ce qui concerne les médicaments interférant , on dispose actuellement de 2 inhibiteurs sélectifs des COX-2 :

- le rofécoxib (VIOXX) proposé dans le soulagement des symptômes douloureux de l'arthrose,
- le célécoxib (CELEBREX) dans le soulagement des symptômes douloureux de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.

Leur activité paraît comparable à celle des AINS classiques. En ce qui concerne le profil d'effets indésirables, il ne paraît pas très différent de celui des autres AINS. Toutefois le nombre de lésions endoscopiques observées semble plus faible ainsi que le nombre de complications graves (hémorragie, perforations d'ulcère).

Tout ceci mérite d'être confirmé.

Rôle des leucotriènes (LTs)

Nous avons déjà vu le rôle joué par les leucotriènes dans la réaction inflammatoire. Par ailleurs, les polynucléaires neutrophiles, attirés par le LTB₄ peuvent libérer des hydroxyperoxydes, tel le 8-15 di HETE qui peut sensibiliser directement, comme les prostaglandines, les nocicepteurs de la fibre afférente primaire (FAP).

B - Au niveau central

L'**implication** des prostanoides dans les phénomènes d'hyperalgie a également été mise en évidence au **niveau spinal** par 3 types d'études montrant que :

- l'hyperalgie résultant d'une lésion tissulaire périphérique est supprimée par l'administration spinale d'inhibiteurs des COX,
- les prostanoides sont libérés à ce niveau (notamment PGE₂ et PGI₂) suite à l'induction des COX-2 (augmentation des taux d'ARN_m pour les COX-2 mais pas pour les COX-1),
- l'administration spinale de prostanoides entraîne un comportement douloureux chez l'animal.

Les PGs vont faciliter la transmission spinale des influx en provenance des fibres C au niveau de la corne postérieure.

Suite à une lésion tissulaire, l'augmentation de l'activité des fibres afférentes primaires conduit à une augmentation de la libération de **substance P** et d'acides aminés excitateurs, notamment le **glutamate**, qui vont stimuler leurs récepteurs post-synaptiques et entraîner notamment une augmentation des concentrations intracellulaires en Ca^{++} .

Ceci va initier une cascade d'événements biochimiques dans lesquels les PGs sont impliquées, ainsi que le monoxyde d'azote.

En ce qui concerne les PGs l'augmentation de la concentration intracellulaire en ions Ca^{++} entraîne l'activation de la phospholipase A_2 , d'où libération d'acide arachidonique à partir des membranes et transformation en prostaglandines. Les PGs peuvent diffuser dans le milieu extracellulaire et passer dans les neurones adjacents où elles vont stimuler leurs récepteurs (récepteurs EP et IP notamment). Ainsi au niveau des terminaisons des fibres afférentes primaires, on observe une augmentation de la libération de SP et de Glutamate et un renforcement de la transmission. Les PGs sont ainsi impliquées dans un véritable FEED-BACK positif.

LE MONOXYDE D'AZOTE

Il s'agit d'une molécule tout à fait différente. C'est un gaz inorganique facilement diffusible. Son rôle en tant que médiateur n'a été découvert que vers la fin des années 80.

Le monoxyde d'azote est synthétisé à partir d'un acide aminé précurseur : la L-arginine par une réaction d'hydroxylation/oxydation. L'enzyme nécessaire à ces réactions est la NOsynthase (NOS), enzyme

Ca²⁺/calmoduline dépendante.

Le monoxyde d'azote ainsi libéré active une guanylate cyclase responsable de la formation de GMP cyclique. Ce GMPc formé va ensuite stimuler des protéines kinases qui vont à leur tour activer des protéines et stimuler des processus cellulaires.

Comme pour les COX il existe 2 types de NOS :

- les NOS constitutives qui vont permettre la libération de NO qui intervient dans des processus physiologiques et physiopathologiques variés : relaxation des fibres lisses, processus de mémorisation ou toxicité et mort cellulaire par exemple,
- les NOS inductibles, en réponse aux cytokines (IL-1 et TNF α notamment) sécrétées par les polynucléaires neutrophiles ou les macrophages.

Le rôle du NO a d'abord été montré au niveau de l'hippocampe (rôle dans les processus de mémorisation).

La stimulation nerveuse au niveau présynaptique entraîne une libération de glutamate qui se fixe sur les récepteurs aux AAE provoquant une entrée de Na⁺ et de Ca²⁺ résultant de l'activation successive des récepteurs AMPA et NMDA (très souvent associés). Le taux élevé de Ca²⁺ intracellulaire génère la production de NO à partir de l'arginine sous l'effet de la NOS. Ce NO peut diffuser jusqu'au neurone présynaptique, activer une guanylate cyclase d'où augmentation de cGMP, activation de protéines kinases G et libération favorisée de médiateurs, dont le glutamate.

A - Au niveau périphérique

Suite à une atteinte périphérique, la NOS est induite dans beaucoup de petits neurones sensitifs, impliqués dans la nociception.

B - Au niveau central

Au **niveau central**, le NO intervient de la même façon que les prostaglandines. On a la même boucle

d'activation le NO **facilitant la transmission synaptique**. De la même façon, il est impliqué dans les états d'**hyperalgie**, résultant de l'activation des récepteurs aux AAEs (suite à la libération de glutamate) et à la substance P.

Il existe des inhibiteurs de la NOS qui bloquent l'hyperalgie entraînée par l'activation des récepteurs NMDA.

Remarque : le NO libéré par les cellules gliales, pourrait également jouer un rôle dans la nociception, à un niveau supraspinal.

[Retour](#)

[Accueil](#)

[Retour](#)

[Programmes
et cours](#)