

Hyperréactivité bronchique et bradykinine : perspectives thérapeutiques

D. DUSSER

MOTS-CLÉS: Hyperréactivité bronchique. – Asthme. – Éosinophiles. – Bradykinine.

KEY-WORDS: Bronchial hyperreactivity. – Asthma. – Eosinophils. – Bradykinin.

La bradykinine est un peptide de 9 acides aminés qui est formé par clivage protéolytique de précurseurs appelés kininogènes de haut et de bas poids moléculaire. Les kininogènes de haut poids moléculaires sont présents uniquement dans le plasma alors que les formes de bas poids moléculaires sont produites à l'intérieur des tissus. Au niveau des bronches, les kinines sont produites localement grâce à l'action de kininogénases appelées kallikréines qui sont présentes dans les sécrétions des glandes séro-muqueuses. Ces kallikréines sont elles-mêmes activées par différents intermédiaires de l'inflammation. Les kininogènes d'origine plasmatique peuvent être véhiculés au niveau des voies respiratoires par extravasation grâce à l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui existe au cours de l'inflammation.

Les kinines sont des substances pro-inflammatoires qui sont libérées dans les bronches chez l'homme et notamment chez le sujet asthmatique. Les travaux ont montré qu'il existe des concentrations élevées de kinines et une activité kininogé-

nasique dans le lavage broncho-alvéolaire des sujets asthmatiques et non pas des sujets normaux [6, 7]. Les concentrations de kinines produites chez l'asthmatiques sont augmentées en cas de stimulation allergénique. La bradykinine produit une bronchoconstriction chez l'asthmatique mais pas chez le sujet non asthmatique, ni chez les sujets fumeurs [11, 17, 18, 23]. Ainsi, la bradykinine est un agoniste particulièrement intéressant du fait de sa spécificité d'action chez l'asthmatique.

MÉCANISMES D'ACTION DE LA BRONCHOCONSTRICTION INDUITE PAR LA BRADYKININE CHEZ L'HOMME

La bronchoconstriction induite par la bradykinine est la résultante d'effets à la fois directs sur la contraction du muscle lisse bronchique et d'effets indirects [2, 11, 14, 15]. Les travaux effectués *in vitro* ont montré que la bradykinine induisait

une contraction du muscle lisse bronchique. Cette contraction agit essentiellement sur les récepteurs de type B2 et fait intervenir les voies de la cyclo-oxygénase. *In vitro*, la bronchoconstriction induite par la bradykinine ne fait pas intervenir les voies cholinergiques ou neuropeptidergiques. Cet effet sur la contraction du muscle lisse bronchique s'exerce sur les bronches humaines de petit diamètre (< à 1 mm) alors qu'elle n'a pas d'effet sur les bronches de plus grand diamètre.

In vivo, la bradykinine exerce essentiellement son effet bronchoconstricteur par des mécanismes indirects qui font intervenir l'action des kinines sur les vaisseaux, la sécrétion du mucus et l'innervation bronchique [1, 8, 9, 11, 12, 13, 19, 20]. Le rôle des fibres nerveuses dans la bronchoconstriction induite *in vivo* chez l'asthmatique est probablement important. En effet, la bronchoconstriction est inhibée par les traitements anticholinergiques suggérant l'implication d'un réflexe cholinergique. Elle est aussi inhibée par le cromoglycate de sodium et le nedocromil ainsi que les antagonistes des récepteurs NK1 et NK2 des tachykinines. Ces différents résultats suggèrent donc l'implication des fibres C dans la bronchoconstriction induite par ce peptide *in vivo*. Il est très probable que la bronchoconstriction induite par les kinines *in vivo* est en grande partie générée par la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'hypersécrétion bronchique induite par ce peptide *via* l'innervation cholinergique et neuropeptidergique. Ces différents effets font intervenir essentiellement des récepteurs de type B2.

SIGNIFICATION DE L'HYPERREACTIVITÉ BRONCHIQUE À LA BRADYKININE

De nombreux travaux ont essayé de démontrer l'existence d'une relation entre l'inflammation des voies aériennes et l'hyperréactivité bronchique caractéristique de l'asthme. En réalité, les travaux qui se sont intéressés à la réactivité bronchique vis-à-vis de la métacholine ont montré pour la plupart qu'il n'existait pas de relation entre l'importance de l'inflammation des voies aériennes dans l'asthme et l'intensité de la réactivité bronchique à la métacholine [5, 10, 16, 22]. Seuls quelques travaux ont montré l'existence d'une telle relation [3, 4]. Toutefois, ces travaux sont minoritaires et révèlent des particularités méthodologiques qui laissent un doute quant à la réalité des conclusions apportées par leurs auteurs.

Dans une étude que nous avons réalisée, nous nous sommes intéressés à la relation existant entre la réactivité bronchique à la bradykinine ou à la métacholine et l'inflammation bronchique chez l'asthmatique [21]. Cette étude a été réalisée d'une part chez des sujets non asthmatiques (9 sujets) et d'autre part, chez des sujets asthmatiques dont 9 ont reçu un traitement par des corticoïdes inhalés (flunisolide 2000 µg/jour pendant 30 jours) et 9 n'étaient pas traités par des corticoïdes inhalés mais simplement des bronchodilatateurs à la demande. Chacun de ces sujets a bénéficié d'une exploration étudiant dans un premier temps la réactivité à la métacholine puis 8 à 9 jours plus tard la réactivité à la bradykinine. Afin d'évaluer l'inflammation bronchique, ces sujets ont bénéficié d'une endoscopie bronchique réalisée entre 24 et 48 heures après le test à la métacholine et donc entre 5 et 7 jours avant le test à la bradykinine. Cette fibroscopie bronchique a permis de réaliser des biopsies d'éperon et un lavage broncho-alvéolaire afin d'évaluer l'inflammation endoluminale et l'inflammation de la muqueuse bronchique. Nous avons montré qu'il existait une relation directe entre d'une part l'intensité de la réactivité bronchique à la bradykinine et d'autre part l'intensité de l'inflammation à éosinophiles qu'il s'agisse des éosinophiles présents dans la paroi de la muqueuse bronchique ou des éosinophiles présents dans le lavage broncho-alvéolaire de ces sujets asthmatiques. En revanche, il n'existait aucune relation entre l'intensité de la réactivité bronchique à la métacholine chez ces mêmes sujets et l'inflammation bronchique à éosinophiles. Par ailleurs, certains sujets présentaient à l'intérieur de la paroi bronchique des éosinophiles dégranulés et d'autres non. La comparaison de ces deux sous-groupes de patients asthmatiques a montré que la réactivité bronchique à la bradykinine était plus importante chez les sujets présentant des éosinophiles dégranulés à l'intérieur de la muqueuse bronchique.

Ainsi, il apparaît que l'hyperréactivité à la bradykinine qui est spécifique des sujets asthmatiques est directement liée à l'intensité de l'inflammation à éosinophiles chez ces patients. Cette réactivité à la bradykinine apparaît donc comme le seul agoniste susceptible d'être lié directement à cette inflammation. Sachant le rôle de l'éosinophile dans l'asthme et les liens qui existent entre l'intensité de l'éosinophilie bronchique et la sévérité de l'asthme, l'étude de la réactivité à la bradykinine pourrait donc être un outil important pour les études pharmacologiques et pour l'ajustement des traitements de l'asthme.

RÉFÉRENCES

1. Baraniuk J.N., Lundgren J.D., Mizoguchi H., Peden D., Gawin A., Merida M., Shelhamer J.H., Kaliner M.A. – Bradykinin and respiratory mucous membranes. Analysis of bradykinin binding sites distribution and secretory responses *in vitro* and *in vivo*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, 706-714.
2. Barnes P.J. – Bradykinin and asthma. *Thorax*, 1992, 47, 979-983.
3. Bentley A.M., Menz G., Storz C., Robinson D.S., Bradley B., Jeffery P.K., Durham S.R., Kay A.B. – Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. Relationship to symptoms and bronchial responsiveness. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146, 500-506.
4. Bradley B., Azzawi M., Jacobson M., Assoufi B., Collins J.V., Irani A.M.A., Schwartz L.B., Durham S.R., Jeffery P.K., Kay A.B. – Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma : Comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 661-674.
5. Chan-Yeung M., Leriche J., MacLean L., Lam S. – Comparison of cellular and protein changes in bronchial lavage fluid of symptomatic and asymptomatic patients with red cedar asthma on follow-up examination. *Clin. Allergy*, 1988, 18, 359-365.
6. Christiansen S.C., Proud D., Cochrane C.G. – Detection of tissue kallikrein in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic subjects. *J. Clin. Invest.*, 1987, 79, 188-197.
7. Christiansen S.C., Proud D., Sarnoff R.B., Juergens U., Cochrane C.G., Zuraw B.L. – Elevation of tissue kallikrein and kinin in the airways of asthmatic subjects after endobronchial allergen challenge. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 900-905.
8. Corfield D., Webber S., Hanafi Z., Widdicombe J. – The actions of bradykinin and lys-bradykinin on tracheal blood flow and smooth muscle in anesthetized sheep. *Pulm. Pharmacol.*, 1991, 4, 85-90.
9. Dixon C.M.S., Barnes P.J. – Bradykinin-induced bronchoconstriction : inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, 27, 831-836.
10. Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R., Howarth P.H., Holgate S.T. – Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatic and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 863-871.
11. Fuller R., Dixon C., Cuss F., Barnes P. – Bradykinin-induced bronchoconstriction in humans. Mode of action. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 135, 176-180.
12. Ichinose M., Barnes P. – Bradykinin-induced airway microvascular leakage and bronchoconstriction are mediated via a bradykinin B2 receptor. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 1104-1107.
13. Ichinose M., Nakajima N., Takahashi T., Yamauchi H., Inoue H., Takishima T. – Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet*, 1992, 340, 1248-1251.
14. Mak J.C.W., Barnes P.J. – Autoradiographic visualization of bradykinin receptors in human and guinea pig lung. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 194, 37-43.
15. Molimard M., Martin C.A.E., Naline E., Hirsch A., Advenier C. – Contractile effects of bradykinin on the isolated human small bronchus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 123-127.
16. Ollerenshaw S.L., Woolcock A.J. – Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 922-927.
17. Polosa R., Holgate S.T. – Comparative airway responses to inhaled bradykinin, kallidin, and [des-Arg9] bradykinin in normal and asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 1367-1371.
18. Polosa R., Lai C.K.W., Robinson C., Holgate S.T. – The influence of cyclooxygenase inhibition on the loss of bronchoconstrictor response to repeated bradykinin challenge in asthma. *Eur. Respir. J.*, 1990, 3, 914-921.
19. Polosa R., Phillips G.D., Lai C.K.U., Holgate S.T. – Contribution of histamine and prostanoids to bronchoconstriction provoked by inhaled bradykinin in atopic asthma. *Allergy*, 1990, 45, 174-182.
20. Rajakulasingam K., Polosa R., Church M.K., Howarth P.H., Holgate S.T. – Effect of inhaled furosemide on responses of airways to bradykinin and adenosine 5'-monophosphate in asthma. *Thorax*, 1994, 49, 485-491.
21. Roisman G.L., Lacronique J., Carré C., Le Cae A., Dusser D.J. – Airway responsiveness to bradykinin but not to methacholine is related to bronchial eosinophilic inflammation in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, A279.
22. Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P., De Marzo N., Milani G.F., Pivrotto F., Mapp C.E., Fabbri L.M. – Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 160-168.
23. Varonier H.S., Panzani R. – The effect of inhalations of bradykinin on healthy and atopic (asthmatic) children. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1968, 34, 293-296.

