

Intérêt des antagonistes des récepteurs des tachykinines dans la prévention de l'hyperréactivité bronchique, la toux et l'inflammation des voies aériennes

V. LAGENTE¹, E. BOICHOT¹, X. EMONDS-ALT², Ch. ADVENIER³

RÉSUMÉ

Il est maintenant acquis que les tachykinines du système NANC excitateur jouent un rôle important au niveau des voies aériennes. Elles induisent une bronchoconstriction par l'activation du récepteur NK₂, elles provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire par l'activation du récepteur NK₁. Les tachykinines participent à la stimulation des sécrétions ainsi qu'au recrutement et à l'activation des cellules inflammatoires par des effets NK₁ et NK₂. Tous ces effets s'apparentent aux caractéristiques physiopathologiques de l'asthme. Enfin de nombreuses études ont montré l'implication importante des tachykinines dans l'hyperréactivité bronchique. Par ailleurs, les tachykinines sont impliquées dans le mécanisme de la toux. Elles produisent un effet significatif sur la sensibilité du réflexe de la toux, en activant la réponse liée à la stimulation des récepteurs à l'irritation. Compte tenu de l'implication des récepteurs NK₁ et NK₂ dans les propriétés biologiques des tachykinines dans les voies aériennes, l'utilisation d'antagonistes présentant une haute affinité pour les récepteurs NK₁ et/ou NK₂ pourrait être intéressante. Les premiers résultats de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs des tachykinines en thérapeutique laissent entrevoir l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique dans les traitements de l'asthme, de la toux et plus généralement des pathologies du système respiratoire.

MOTS-CLÉS: Inflammation bronchique. – Toux. – Hyperréactivité bronchique. – Substance P. – Récepteurs des tachykinines.

SUMMARY

Value of tachykinin receptor antagonists in the prevention of bronchial hyperresponsiveness, cough and bronchial inflammation. – It is now clearly established that tachykinins of the NANC excitatory system play an important role in the airways. They induce bronchoconstriction by activation of NK₂ receptors and they induce increased vascular permeability by activation of NK₁ receptors. Tachykinins participate in stimulation of secretions and recruitment and activation of inflammatory cells via NK₁ and NK₂ effects. All these effects are related to the pathophysiological characteristics of asthma. Finally, many studies have demonstrated the important role of tachykinins in bronchial hyperresponsiveness. Tachykinins are also involved in the cough mechanism. They exert a significant effect on the sensitivity of the cough reflex by activating the response related to stimulation of receptors to irritation. In view of the involvement of NK₁ and NK₂ receptors in the biological properties of tachykinins on the airways, the use of antagonists with a high affinity for NK₁ and NK₂ receptors could have useful applications. The first results of the therapeutic use of tachykinin receptor antagonists suggest the possible development, of a new therapeutic category in the treatment of asthma, cough and, more generally, respiratory tract diseases.

KEY-WORDS: Bronchial inflammation. – Cough. – Bronchial hyperresponsiveness. – Substance P. – Tachykinin receptor.

1. INSERM U456, Laboratoire de Pharmacodynamie et de Pharmacologie Moléculaire, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Rennes 1, RENNES.

2. Sanofi Recherche, MONTPELLIER.

3. Laboratoire de Pharmacologie Respiratoire, Faculté de Médecine Paris-Ouest, Université Paris V, 15, rue de l'École de Médecine, PARIS Cedex 06.

Correspondance et tirés à part: Pr Ch. Adevenier, adresse ci-dessus.

LAGENTE V., BOICHOT E., EMONDS-ALT X., ADVENIER Ch. – Intérêt des antagonistes des récepteurs des tachykinines dans la prévention de l'hyperréactivité bronchique, la toux et l'inflammation des voies aériennes. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (10), 963-971.

INTRODUCTION

Outre les systèmes sympathique et parasympathique, les recherches des deux dernières décennies ont conduit à mettre en évidence et à caractériser au niveau pulmonaire une autre composante du système nerveux autonome, appelée non-adrénergique non-cholinergique (NANC). Ce système, à l'image des systèmes sympathique et parasympathique comprend deux voies, l'une bronchodilatatrice ou système inhibiteur (NANCI) et l'autre bronchoconstrictrice et pro-inflammatoire ou système excitateur (NANCe). La découverte d'agonistes sélectifs et plus récemment d'antagonistes des différents récepteurs des tachykinines a contribué de façon majeure à la connaissance de ce système. L'innervation NANC contrôle les désordres physiopathologiques des voies aériennes grâce à l'action de neuropeptides qui peuvent être classés en deux catégories : (a) le « vasoactive intestinal peptide » (VIP) et ses dérivés qui sont, avec le monoxyde d'azote, les neurotransmetteurs de la composante inhibitrice du NANC [1]; (b) les tachykinines et le « calcitonin gene related peptide » (CGRP), libérés par les terminaisons nerveuses sensibles des fibres C bronchiques [2] sont les neurotransmetteurs de la composante activatrice du NANC.

LES TACHYKININES ET LES RÉCEPTEURS DES TACHYKININES

Les tachykinines (TKs) regroupent la substance P, un decapeptide ainsi que d'autres neuropeptides possédant une partie C terminale similaire à celle de la substance P (Phe- X- Gly-Leu- Met), la neurokinine A (NKA), la neurokinine B (NKB) [3, 4]. Les tachykinines, particulièrement la substance P et la neurokinine A, sont largement distribuées dans les voies aériennes et dans le poumon de différentes espèces, incluant l'homme [5, 6].

Les effets des tachykinines se manifestent par leur action sur trois types de récepteurs NK₁, NK₂ et NK₃. La nomenclature internationale appelle NK₁ le récepteur préférentiel de la substance P, NK₂ celui de la neurokinine A et NK₃ celui de la neurokinine B [3, 7, 8]. La caractérisation précise des structures moléculaires des récepteurs des tachykinines a été possible par des études de biologie moléculaire. C'est d'abord la structure du récepteur NK₂ qui a été déterminée en partant d'une banque d'ADN complémentaire d'estomac de boeuf [9]. La structure du récepteur NK₁ du cerveau de rat a ensuite été identifiée [10, 11] et enfin le récepteur NK₃ a été cloné à partir du cerveau de rat [12]. Les récepteurs NK₁, NK₂ et NK₃ ont été clonés chez l'Homme [13].

Tableau I. – Principaux antagonistes des récepteurs aux tachykinines.

Type	Code
NK ₁ sélectifs	CP 96,345 CP 99,994 SDZ NKT 343 RP 67,580 RPR 100,893 FK 888 SR 140333 (nolpitanium) LY 303870 GR 203040
NK ₂ sélectifs	MEN 10,376 MEN 11420 (nepadutant) SR 48968 (saredutant) MEN 10,627 GR 159897
NK ₃ sélectifs	SR 142801 (osanetant) SB 223412 SB 220200
NK ₁ /NK ₂ mixtes	FK 224 S.16474 MDL 105,212A.

LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DES TACHYKININES

La classification des antagonistes des récepteurs des TKs peut être réalisée en fonction de leur spécificité pour les récepteurs NK₁, NK₂ et NK₃. Mais elle peut aussi l'être en fonction de leur structure chimique, ce qui amène à distinguer trois générations d'antagonistes [14, 15].

La première génération correspond à l'insertion de résidus D-Trp dans la substance P. Son principal intérêt est d'avoir contribué à l'étude des récepteurs. Par contre, ces antagonistes ne peuvent être utilisés pour une application humaine car ils présentent une faible affinité et sélectivité pour les récepteurs des tachykinines en plus d'une activité intrinsèque non négligeable.

La deuxième génération concerne des peptides avec une puissance et une sélectivité améliorées. La durée d'action de ces antagonistes est importante grâce à une structure cyclique à fortes contraintes de conformation leur conférant une bonne résistance à la dégradation par les peptidases.

La troisième génération regroupe de puissants ligands non peptidiques et hautement sélectifs (tableau I). Ils sont candidats pour à une utilisation dans une thérapeutique humaine de par leur nature et leur durée d'action.

LES POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DES TACHYKININES DANS LES VOIES AÉRIENNES

Les tachykinines sont impliquées dans plusieurs mécanismes de la pathologie des voies aériennes *via* l'activation de leur récepteur spécifique. En effet, sur un plan expérimental elles interviennent dans différents modèles d'asthme, d'allergies des voies respiratoires, de maladies inflammatoires chroniques et de toux. On peut alors penser que le développement d'antagonistes des récepteurs des tachykinines peut ouvrir un horizon pour des thérapeutiques nouvelles (tableau II).

Inhibition de l'hyperréactivité des voies aériennes

L'hyperréactivité bronchique est une des caractéristiques majeures de l'asthme. Elle se traduit par une réponse bronchopulmonaire exagérée à différents stimuli exogènes. Elle peut être associée à

une fuite plasmatique vasculaire et à une sécrétion de mucus provoquées par l'action des tachykinines, en particulier la substance P sur le récepteur NK₁. Une bronchoconstriction due, d'une part, à l'action de la NKA *via* le récepteur NK₂ et, d'autre part, à la stimulation des fibres C par la bradykinine est également observée. De même, l'activation et le recrutement de cellules inflammatoires dus essentiellement à l'action de la SP *via* les récepteurs NK₁ et/ou NK₂, ont été mis en évidence.

L'hyperréactivité des voies aériennes peut être inhibée en utilisant des antagonistes des récepteurs des tachykinines. En effet, il a été montré qu'un traitement avec une seule dose d'un antagoniste des récepteurs NK₂, le SR 48968 (Saredutant) inhibait l'hyperréactivité bronchique induite par un antigène chez le cobaye après un test de provocation [16]. Cet effet peut également être obtenu avec les antagonistes mixtes des récepteurs NK₁ et NK₂, le MDL 105212 [17] ou le FK 224 [18]. Par contre, l'action des antagonistes des récepteurs NK₁ est discutée, le

Tableau II. – Types de récepteurs impliqués dans les effets pharmacologiques des tachykinines (substance P, neurokinine A and neurokinine B) au niveau des voies aériennes.

Effets		Récepteurs impliqués		
		NK ₁	NK ₂	NK ₃
– Activation nerveuse	– Augmentation de la transmission cholinergique	++	++	++
– Muscle lisse bronchique	– Contraction de la trachée du furet – Contraction de la trachée de hamster – Contraction de la trachée de cobaye – Contraction de la bronche de cobaye – Contraction de la bronche humaine – Relaxation de la trachée de rat ¹	+ ++ + + ++	+++ +++NK _{2B} +++ +++NK _{2A} +++	
– Perméabilité vasculaire	– Extravasation des protéines plasmatiques	+++	+ / ++	
– Recrutement et activation des cellules inflammatoires	– Chimiotaxie (cobaye, homme) – Prolifération des lymphocytes (homme) – Augmentation de la motilité des neutrophiles – Activation des monocytes/macrophages – Activation des mastocytes ²	+++ +++ +++ ++ ?	+ + ++ ?	
– Stimulation des sécrétions	– Mucus de la trachée de cobaye – Mucus de la trachée du furet – Mucus de la bronche humaine – Cl ⁻ des cellules épithéliales	+++ +++ +++ +++	± ± ± ±	
– Hyperréactivité bronchique	– Augmentation de la bronchoconstriction à l'acétylcholine : cobaye : souris : – Augmentation de la perméabilité vasculaire induite par l'histamine (cobaye)	++ +++	+++ 	+++ +++
– Toux		+	+++	?

1. Un effet contracturant est également observé [72] - 2. Un effet non récepteuriel est suggéré [45].

SR 140333 [16] ou le FK 888 [18] n'empêchent pas le développement de l'hyperréactivité des voies aériennes dans certains modèles, mais peuvent l'inhiber dans d'autres [19].

L'inhalation de substance P ou d'acide citrique, une substance qui provoque une stimulation des fibres sensibles de type C chez le cobaye prétraité avec du phosphoramidon, dans le but d'inhiber le métabolisme des tachykinines, induit une hyper-réactivité des voies aériennes [20, 21]. Dans ces deux modèles, le SR 48968 inhibe le développement de l'hyperréactivité bronchique. En revanche, le pré-traitement par le SR 140333 n'entraîne pas d'effet inhibiteur. Ces résultats permettent de mettre en évidence le rôle de la stimulation du récepteur NK₂ dans le développement de l'hyperréactivité des voies aériennes. Des conclusions analogues ont été rapportées par Yoshihara *et al.* [22]. Parallèlement, Perretti *et al.* [23] ont noté que le MEN 10627 (un antagoniste peptidique des récepteurs NK₂ à longue durée d'action) empêchait l'hyperréactivité des voies aériennes induite par le PAF chez le cobaye. Enfin, Tocker *et al.* [24] ont montré que la stimulation vagale en présence d'atropine potentialisait l'anaphylaxie pulmonaire chez le cobaye sensibilisé et que cette réaction pouvait être inhibée par le SR 48968.

A l'inverse, l'hyperréactivité des voies aériennes provoquée par l'interleukine 8 (IL-8) chez les cobayes ne peut être réduite ni par le FK 224 (un antagoniste mixte NK₁ + NK₂) ni par le FK 888 [25]. Mais dans ces conditions, l'hyperréactivité bronchique est plutôt la conséquence d'une libération de thromboxane A₂ (TxA₂) [26].

Par ailleurs, Scheerens *et al.* [27] ont constaté que, chez la souris, les tachykinines étaient essentielles pour le développement de l'hyperréactivité trachéale induite par l'isocyanate de toluène. Contrairement au blocage de ce phénomène chez le cobaye par des antagonistes de récepteur NK₂, l'hyperréactivité observée chez la souris est totalement inhibée par le RP 67580, un antagoniste du récepteur NK₁ [27].

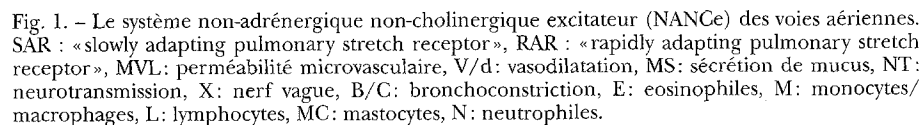
Enfin, Ichinose *et al.* [28] ont mis en évidence que le FK 224 bloquait la bronchoconstriction induite par la bradykinine administrée en aérosol chez des patients asthmatiques. Cependant, ce produit ne semble pas parvenir à inhiber la contraction des muscles lisses bronchiques provoquée par la NKA chez ce type de patients, suggérant alors que l'effet du FK 224 sur la bronchoconstriction due à la bradykinine pourrait ne pas être lié au blocage du récepteur du neuropeptide [29].

Effet des antagonistes des récepteurs des TK dans l'extrasation plasmatique

Bertrand *et al.* [30] ont montré que le CP 96345, un puissant antagoniste non peptidique du récepteur NK₁ des tachykinines, permettait dans la trachée de cobayes de réduire d'environ 50 % l'extrasation des protéines plasmatiques induite par de l'ovalbumine administrée en aérosol chez des animaux sensibilisés. Il est possible d'augmenter cet effet en associant du phosphoramidon (un inhibiteur de l'endopeptidase neutre) avec le CP 96345. De plus, le SR 140333 réduit la fuite microvasculaire induite par de l'histamine, 24 heures après un pré-traitement par le phosphoramidon et la SP administrée en aérosol chez le cobaye [31]. Par contre, le SR 48968 n'a aucun effet préventif, confirmant ainsi le rôle du récepteur NK₁ dans l'accroissement des effets de l'histamine sur la perméabilité microvasculaire. Des résultats similaires ont été obtenus par Biyah *et al.* [32] vis-à-vis de l'histamine, 24 heures après l'exposition de cobayes à l'acide citrique.

Propriétés des antagonistes des récepteurs des tachykinines dans le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires

Les antagonistes des récepteurs des TK peuvent également interférer avec le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires. En effet, Turner *et al.* [33] ont montré que, chez les primates, l'utilisation simultanée d'antagonistes des récepteurs NK₁ et NK₂, le CP 99994 et le SR 48968, permettait de réduire de façon importante le recrutement des éosinophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire après un test de provocation allergénique, alors que chaque antagoniste utilisé seul était inactif. Kaltreider *et al.* [34] ont noté que le CP 96345 pouvait réduire de façon significative le nombre total des lymphocytes, des leucocytes et des granulocytes retrouvés dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire après une stimulation par un antigène chez des souris sensibilisées. Par ailleurs, Lenique *et al.* [35] ont observé que le SR 48968 pouvait inhiber le chimiotactisme des neutrophiles humains induit par les tachykinines. Les tachykinines ne semblent pas être impliquées directement dans le recrutement des granulocytes puisqu'on n'a pas démontré jusqu'à présent d'effet direct *in vitro* ou *in vivo* [20, 36, 37]. De plus le SR 48968, qui empêche le développement de l'hyperréactivité bronchique n'inhibe pas de façon marquée le recrutement des éosinophiles [38]. Ces résultats suggèrent également que le développement de l'hyperréactivité bronchique n'est pas directement lié au recrute-



Cependant, les tachykinines sont capables d'activer d'autres cellules participant à l'inflammation pulmonaire. Ainsi les tachykinines peuvent activer les macrophages alvéolaires *in vitro* et *in vivo* et provoquer la libération de médiateurs inflammatoires et de metalloproteinases [20, 38, 40, 41]. Ces effets font intervenir le récepteur NK₂, et dans une moindre mesure le récepteur NK₁ [38, 40, 41].

La toux réflexe dépend du degré d'activation des fibres C et des récepteurs irritants (ou « rapi-

dly adapting receptor» RAR) par les agents tussigènes. L'implication des tachykinines dans ce phénomène a été déduite de la capacité des antagonistes des récepteurs des TK à bloquer la toux. L'effet antitussif des antagonistes des récepteurs NK₂ a été clairement démontré, cependant l'action des antagonistes des récepteurs NK₁ reste débattue.

Le SR 48968 inhibe, de façon dépendante de la dose, la toux induite par l'acide citrique [47-49] ou par la capsaïcine [50] chez le cobaye. Le SR 48968 est environ 150 fois plus puissant que la codéine et, à l'inverse de ce principe actif, l'action du SR 48968 n'est pas inhibée par la naloxone [47]. Par ailleurs, ces auteurs ont noté que la codéine et le SR 48968 n'exerçaient qu'une réduction partielle de la toux (approximativement 60 à 70 %).

Le mécanisme d'action du SR 48968 dans l'inhibition de la toux n'est pas lié à une réduction de la bronchoconstriction induite par l'acide citrique [48]. Par contre, Fox *et al.* [51] n'ont noté aucun effet inhibiteur du SR 48968 sur la toux induite par l'acide citrique chez le cobaye et Lalloo *et al.* [52] n'ont observé qu'une réduction non significative chez le cobaye naïf, mais une inhibition significative lorsque les cobayes étaient préalablement exposés à l'ozone. Par ailleurs, Evangelista *et al.* [53] ont constaté l'action antitussive du MEN 10627 (un antagoniste peptidique du récepteur NK₂ des tachykinines), en provoquant la toux par un allergène, chez les cobayes préalablement sensibilisés à l'ovalbumine.

En ce qui concerne les antagonistes des récepteurs NK₁, les résultats divergent. Ainsi, le SR 140333 [48] ou le CP 99994 [51] sont inactifs sur la toux induite par l'acide citrique. De même, Fahy *et al.* [54] n'ont rapporté aucune action de CP 99994 contre la toux induite par l'inhalation de solution saline hypertonique chez les patients asthmatiques. A l'inverse, Ujiie *et al.* [55] et Yasumitsu *et al.* [49] ont montré que le FK 888 (un antagoniste peptidique des récepteurs NK₁) inhibait la toux induite par l'acide citrique, la SP, le phosphoramidon ou par la fumée de tabac.

Ces désaccords pourraient être dus à l'existence de sous types des récepteurs NK₁ [56-58].

Il n'a pas été encore déterminé si les antagonistes des récepteurs des tachykinines inhibaient la toux via des effets centraux ou périphériques. Toutefois, Yasumitsu *et al.* [49] ont suggéré que les effets du FK 888 pouvaient être attribués à son action périphérique, car ce composé semble ne pénétrer que très peu dans le système nerveux

central. Néanmoins, ce sujet est à débattre et il ne faut pas exclure un possible effet central comme l'ont démontré d'autres études [59].

L'action des antagonistes des tachykinines peut aussi être envisagée comme une inhibition d'un facteur d'amplification du réflexe de la toux. En effet, l'activation des récepteurs irritants (ou RAR) induit une toux réflexe; certains auteurs suggèrent que la stimulation des fibres C avec libération de tachykinines entraîne la facilitation de la transmission nerveuse associée à une excitation des RAR [60]. Ainsi, on peut expliquer l'inhibition partielle des effets des antagonistes des récepteurs des tachykinines sur la toux provoquée par l'acide citrique [47-49] par l'inhibition des effets des tachykinines libérées par les fibres C, cependant ils n'altèrent pas la stimulation des RAR. Les travaux de Lalloo *et al.* [52] montrant que le SR 48968 inhibe la potentialisation par l'ozone des effets tussigènes de l'acide citrique vont également dans ce sens.

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'IMPLICATION DES TACHYKININES DANS L'ASTHME

Les observations des études effectuées avec des modèles animaux suggèrent fortement l'implication des tachykinines dans les voies aériennes, mais d'autres études montrent que les tachykinines peuvent jouer un rôle important chez l'homme. Par exemple, il a été rapporté que le contenu des nerfs en substance P dans des biopsies d'asthmatiques était plus important que chez des sujets sains [61], bien que ce résultat n'ait pas été confirmé par la suite [62]. L'implication des tachykinines dans l'asthme est cohérente avec l'augmentation de substance P dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire chez l'asthmatique ou dans la bronchite chronique [63, 64]. Récemment, Germonpré *et al.* [65] ont montré que les macrophages d'asthmatiques étaient capables de synthétiser par eux-mêmes de la substance P.

Les études cliniques disponibles concernant les antagonistes des récepteurs des tachykinines sont encore peu nombreuses. Ichinose *et al.* [28] ont montré que le FK 224, administré en aérosol, diminuait la réponse bronchoconstrictrice provoquée par la bradykinine chez les patients atteints d'asthme modéré. Cependant, Lunde *et al.* [66] ont noté que le FK 224, administré à 4 mg pendant quatre semaines, ne produisait aucun effet bénéfique chez les asthmatiques. A de telles doses, le FK 224 est incapable d'inhiber les effets

bronchopulmonaires des tachykinines chez l'asthmatique [67], ce qui limite les conclusions que l'on peut tirer de l'étude d'Ichinose *et al.* [28] et de Lunde *et al.* [66]. Fahy *et al.* [54] ont constaté l'inefficacité du CP 99994 (250 mg/kg par voie i.v.) à réduire la bronchoconstriction et la toux induites par inhalation de solution saline hypertonique dans l'asthme modéré. Ichinose *et al.* [68] ont montré que le FK 888 (antagoniste du récepteur NK₁), qui n'atténue pas la bronchoconstriction, améliorerait l'obstruction bronchique provoquée par l'exercice chez l'asthmatique.

Enfin, des progrès dans les études avec les antagonistes des tachykinines dans l'asthme ont été réalisés par Van Schoor *et al.* [69] avec l'utilisation de SR 48968 (Saredutant) qui inhibe efficacement la bronchoconstriction induite par la NKA chez les asthmatiques.

CONCLUSION

Au niveau des voies aériennes les effets des tachykinines ont été tout particulièrement étudiés. Il est maintenant acquis que les tachykinines y jouent un rôle important. Elles induisent une bronchoconstriction par l'activation du récepteur NK₂, elles provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire qui est due à l'action sur le récepteur NK₁. Les tachykinines participent à la stimulation des sécrétions ainsi qu'au recrutement et à l'activation des cellules inflammatoires par des effets NK₁ et NK₂ et participent ainsi au concept d'inflammation neurogénique. Tous ces effets s'apparentent aux caractéristiques physio-

pathologiques de l'asthme en provoquant une réponse inflammatoire importante. Enfin de nombreuses études ont montré l'implication importante des tachykinines dans l'hyperréactivité bronchique qui est une des manifestations principales de l'asthme.

Par ailleurs, les tachykinines sont impliquées dans le mécanisme de la toux. Elles ne provoquent pas directement la toux mais produisent un effet significatif sur la sensibilité du réflexe de la toux, en activant la réponse liée à la stimulation des récepteurs à l'irritation (RAR).

Compte tenu de l'implication des récepteurs NK₁ et NK₂ dans les propriétés biologiques des tachykinines dans les voies aériennes, l'utilisation d'antagonistes mixtes, qui présentent une haute affinité des récepteurs NK₁ et NK₂ pourrait être intéressante.

Finalement, bien qu'un faible intérêt ait été porté sur le rôle du récepteur NK₃ dans l'asthme, une étude récente met en évidence l'activation de ce récepteur dans le développement de l'hyperréactivité bronchique induite par la substance P chez le cobaye [70, 71], et révèle la nécessité d'examiner le rôle de ces récepteurs et de ces antagonistes dans l'asthme.

Les premiers résultats de l'utilisation des antagonistes des récepteurs des tachykinines en thérapeutique sont donc encourageants et laissent supposer l'éventualité de l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique dans les traitements de l'asthme, de la toux et plus généralement des pathologies chroniques du système respiratoire.

RÉFÉRENCES

- Palmer J.B., Cuss F.M., Barnes P.J. – VIP and PHM and their role in nonadrenergic inhibitory responses in isolated human airways. *J. Appl. Physiol.*, 1986, 61, 1322-1328.
- Solway J., Leff A.R. – Sensory neuropeptides and airway function. *J. Appl. Physiol.*, 1991, 71, 2077-2087.
- Maggi C.A. – Tachykinin receptors and airway pathophysiology. *Eur. Respir. J.*, 1993, 6, 735-742.
- Maggi C.A., Giuliani S., Santicioli P., Regoli D., Meli A. – Comparison of the effects of substance P and substance K on blood pressure, salivation and urinary bladder motility in urethane-anaesthetized rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1985, 113, 291-294.
- Lundberg J.M., Hokfelt T., Martling C.R., Saria A., Cuello C. – Substance P immunoreactive sensory nerves in the lower respiratory tract of various mammals including man. *Cell. Tissue Res.*, 1984, 235, 251-261.
- Lundberg J.M., Saria A. – Polypeptide-containing neurons in airway smooth muscle. *Ann. Rev. Physiol.*, 1987, 49, 557-572.
- Frossard N., Advenier C. – Tachykinin receptors and the airways. *Life Sci.* 1991, 49, 1941-1953.
- Regoli D., Nantel F. – Pharmacology of neurokinin receptors. *Biopolymers*, 1991, 31, 777-783.
- Harada Y., Takahashi T., Kuno M., Nakayama K., Masu Y., Nakanishi S. – Expression of two different tachykinin receptors in *Xenopus* oocytes by exogenous mRNAs. *J. Neurosci.*, 1987, 7, 3265-3273.
- Hershey A.D., Krause J.E. – Molecular characterization of a functional cDNA encoding the rat substance P receptor. *Science*, 1990, 247, 958-962.
- Yokota Y., Sasai Y., Tanaka K., Fujiwara T., Tsuchida K., Shigemoto R., Kakizuka A., Ohkubo H., Nakanishi S. – Molecular characterization of a functional cDNA for rat substance P receptor. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 17649-17652.
- Shigemoto R., Yokota Y., Tsuchida K., Nakanishi S. – Cloning and expression of a rat neuromedin K receptor cDNA. *J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 623-628.
- Takahashi K., Tanaka A., Hara M., Nakanishi S. – The primary structure and gene organization of human substance P and neuromedin K receptors. *Eur. J. Biochem.*, 1992, 204, 1025-1033.
- Maggi C.A., Patacchini R., Rovero P., Giachetti A. – Tachykinin receptors and tachykinin receptor antagonists. *J. Auton. Pharmacol.*, 1993, 13, 23-93.

15. Regoli D., Boudon A., Fauchère J.L. – Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol. Rev.*, 1994, 46, 551-599.
16. Boichot E., Germain N., Lagente V., Advenier C. – The tachykinin NK₂ receptor antagonist SR 48968 prevents substance P-induced airway hyperresponsiveness in guinea-pigs. *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 114, 259-261.
17. Kudlacz E.M., Knippenberg R.W., Logan D.E., Burkholder T.P. – Effect of MDL 105,212, a nonpeptide NK₁/NK₂ receptor antagonist in an allergic guinea-pig model. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 279, 732-739.
18. Mizuguchi M., Fujimara M., Amemiya T., Nishi K., Ohka T., Matsuda T. – Involvement of NK₂ receptors rather than NK₁ receptors in bronchial hyperresponsiveness induced by allergic reaction in guinea-pigs. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, 117, 443-448.
19. Schuilling M., Zuidhof A.B., Zaagsma J., Meurs H. – Inhibition of allergen-induced airway hyperreactivity (AHR) and airway inflammation by the NK₁ receptor antagonist SR 140333 in conscious unrestrained guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, A486.
20. Boichot E., Lagente V., Paubert-Braquet M., Frossard N. – Inhaled substance P induces activation of alveolar macrophages and increases airway responses in the guinea-pig. *Neuropeptides*, 1993, 25, 307-313.
21. Girard V., Yavo J.C., Edmonds-Alt X., Advenier C. – The tachykinin NK₂ receptor antagonist SR 48968 inhibits citric acid-induced airway hyperresponsiveness in guinea-pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 1496-1502.
22. Yoshihara S., Geppetti P., Linden A., Hara M., Chan B., Nadel J.A. – Tachykinins mediate the potentiation of antigen-induced bronchoconstriction by cold air in guinea-pigs. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 756-760.
23. Perretti F., Ballati L., Manzini S., Maggi C.A., Evangelista S. – Antibronchospastic activity of MEN 10,627, a novel tachykinin NK₂ receptor antagonist in guinea pig airways. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, 273, 129-135.
24. Tocker J.E., Gertner S.B., Welton A.F., Selig W.M. – Vagal stimulation augments pulmonary anaphylaxis in the guinea-pig lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 461-469.
25. Fujimura M., Tsujiura M., Nomura M., Mizuguchi M., Matsuda T., Matsushima K. – Sensory neuropeptides are not directly involved in bronchial hyperresponsiveness induced by interleukin-8 in guinea-pigs *in vivo*. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 357-362.
26. Xiou Q., Fujimura M., Nomura M., Saito M., Matsuda T., Akao N., Kondo K., Matsushima K. – Bronchial hyperresponsiveness and airway neutrophil accumulation induced by interleukin-8 and the effects of thromboxane A₂ antagonist S-1452 in guinea-pigs. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 51-59.
27. Scheerens H., Buckley T.L., Muis T., Van Loveren H., Nijkamp F.P. – The involvement of sensory neuropeptides in toluene diisocyanate-induced tracheal hyperreactivity in the mouse airways. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, 119, 1665-1671.
28. 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.
29. Joos G.F., Kips J.C., Peleman R.A., Pauwels R.A. – Tachykinin antagonists and the airways. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1995, 329, 205-219.
30. Bertrand C., Geppetti P., Baker J., Yamawaki I., Nadel J.A. – Role of neurogenic inflammation in antigen-induced vascular extravasation in guinea-pig trachea. *J. Immunol.*, 1993, 150, 1479-1485.
31. Boichot E., Biyah K., Germain N., Emonds-Alt X., Lagente V., Advenier C. – Involvement of tachykinin NK₁ and NK₂ receptors in substance P-induced microvascular leakage hypersensitivity and airway hyperresponsiveness in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 1445-1450.
32. Biyah K., Molimard M., Emonds-Alt X., Advenier C. – SR 140333, prevents potentiation by citric acid of plasma exudation induced by histamine in airways. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 308, 325-328.
33. Turner C.R., Andresen C.J., Patterson D.K., Keir R.F., Obach S., Lee P., Watson J.W. – Dual antagonism of NK₁ and NK₂ receptors by CP-99,994 and SR 48968 prevents airway hyperresponsiveness in primates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, A160.
34. Kalthreider H.B., Ichikawa S., Byrd P.K., Ingram D.A., Kishiyama J.L., Sreedharan S.P., Warnock M.L., Beck J.M., Goetzl E.J. – Upregulation of neuropeptides receptors in a murine model of immune inflammation in lung parenchyma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1997, 16, 133-144.
35. Lenique F., Jarreau P.H., Boyer V., Harf A., Macquin-Mavier I. – Tachykinins induce human neutrophil chemotaxis: Involvement of NK₂ receptors. *Fund. Clin. Pharmacol.*, 1993, 7, 369.
36. Numao T., Agrawal D.K. – Neuropeptides modulate human eosinophil chemotaxis. *J. Immunol.*, 1992, 149, 3309-3315.
37. Van Oosterhout A.J.M., van Ark I., Hofman G., Van der Linde H.J., Fattah D., Nijkamp F.P. – Role of interleukin-5 and substance P in development of airway hyperreactivity to histamine in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 493-499.
38. Boichot E., Germain N., Emonds-Alt X., Lagente V., Advenier C. – Effects of SR 140333 and SR 48968 on antigen and substance P-induced activation of guinea-pig alveolar macrophages. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28, 398-404.
39. Kraneveld A.D., Folkerts G., Van Oosterhout A.J.M., Nijkamp F.P. – Airway hyperresponsiveness: first eosinophils and then neuropeptides. *Int. J. Immunopharmac.*, 1997, 19, 517-527.
40. Brunelleschi S., Vanni L., Ledda F., Giotti A., Maggi C.A., Fantozzi R. – Tachykinins activate guinea-pig alveolar macrophages: involvement of NK₂ and NK₁ receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 1990, 100, 417-420.
41. D'Ortho M.P., Jarreau P.H., Delacourt C., Pezet S., Lafuma C., Harf A., Macquin-Mavier I. – Tachykinins induce gelatinase production by guinea pig alveolar macrophages: involvement of NK₂ receptors. *Am. J. Physiol.*, 1996, 269, L631-L636.
42. Tam E.K., Aufderheide J., Hua X.Y. – Chymotryptic activity in perfusates of isolated rat trachea: correlation with mucosal and connective tissue mast cell secretion. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1994, 11, 321-328.
43. Lilly C.M., Hall A.E., Rodger I.W., Kobzik L., Haley K.J., Drazen J.M. – Substance P-induced histamine release in tracheally perfused guinea pig lungs. *J. Appl. Physiol.*, 1995, 78, 1234-1241.
44. Hua X.Y., Back S.M., Tam E.K. – Substance P enhances electrical field stimulation-induced mast cell degranulation in rat trachea. *Am. J. Physiol.*, 1996, 270, L985-L991.
45. Devillier P., Renoux M., Giroud J.P., Regoli D. – Peptides and histamine release from rat peritoneal mast cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1985, 117, 89-96.
46. Mously M., Bueb J.L., Bronner C., Rouot B., Landry Y. – G protein activation: a receptor independent mode of action for cationic amphiphilic neuropeptides and venom peptides. *Trend Pharmacol. Sci.*, 1990, 11, 358-362.
47. Advenier C., Girard V., Naline E., Vilain P., Emonds-Alt X. – Antitussive effect of SR 48968, a non-peptide tachykinin NK₂ receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 250, 169-171.
48. Girard V., Naline E., Vilain P., Emonds-Alt X., Advenier C. – Effect of the two tachykinin antagonists, SR 48968 and SR 140333, on cough induced by citric acid in the unanaesthetized guinea-pig. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 1110-1114.
49. Yasumitsu R., Hirayama Y., Imai T., Miyayasu K., Hiroi J. – Effects of specific tachykinin receptor antagonists on citric acid-induced cough and bronchoconstriction in unanesthetized guinea pigs. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 300, 215-219.
50. Robineau P., Petit C., Staczek J., Peglion J.L., Brion J.D., Canet E. – NK₁ and NK₂ receptors involvement in capsaicin-induced cough in guinea-pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, A186.
51. Fox A.J., Laloo U.G., Belvisi M.G., Bernareggi M., Chung K.F., Barnes P.J. – Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nature Med.*, 1996, 2, 815-817.
52. Laloo U.G., Koto H., Bernareggi M., Salmon M., Barnes P.J., Chung K.F. – Ozone-induced sensitization of citric acid-induced cough reflex in awake guinea-pigs: role of bradykinin B₂ and tachykinin NK₂ receptors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, A162.
53. Evangelista S., Ballati J., Perretti F. – MEN 10,627, a new selective NK₂ receptor antagonist inhibits antigen-induced bronchoconstriction in sensitized guinea-pigs. *Neuropeptides*, 1994, 26, 39-40.

54. Fahy J.V., Wong H.H., Geppetti P., Reis J.M., Harris S.C., MacLean D.B., Nadel J.A., Boushey H.A. – Effect of an NK₁ receptor antagonist (CP-99,994) on hypertonic saline-induced bronchoconstriction and cough in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 879-884.
55. Ujiiie Y., Sekizawa K., Aikawa T., Sasaki H. – Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in guinea-pigs. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1993, 148, 1628-1632.
56. Fong T.M., Anderson S.A., Yuh H., Huang R.R.C., Strader C. – Differential activation of intracellular effector by two isoforms of human neurokinin-1 receptor. *Mol. Pharmacol.*, 1992, 41, 24-30.
57. Mantyh P.W., Rogers S.D., Ghilardi J.R., Maggio J.E., Mantyh C.R., Vigna S.R. – Differential expression of two isoforms of the neurokinin-1 (substance P) receptor *in vivo*. *Brain Res.*, 1996, 719, 8-13.
58. Tian Y., Wu L., Pu Y., Huang C.C., Chung F.Z. – Structural motifs encoded by individual exons of the human neurokinin-1 receptor gene interact differentially with selective agonists and antagonists. *J. Neurochem.*, 1996, 67, 1191-1199.
59. Bolser D.C., DeGennaro F.C., O'Reilly S., McLeod R.L., Hey J.A. – Central antitussive activity of the NK₁ and NK₂ tachykinin receptor antagonists, CP-99,994 and SR 48968, in the guinea-pig and cat. *Br. J. Pharmacol.*, 1997, 121, 165-170.
60. Widdicombe J.G. – Neurophysiology of the cough reflex. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 1193-1202.
61. Ollerenshaw S.L., Jarvis D., Sullivan C.E., Woolcock A.J. – Substance P-immunoreactive nerves in airways from asthmatics and non asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 1991, 4, 673-682.
62. Howarth P.H., Springall D.R., Redington A.E., Djukanovic R., Holgate S.T., Polak J.M. – Neuropeptide-containing nerves in endobronchial biopsies from asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1995, 13, 288-296.
63. Nieber K., Baumgarten C.R., Rathack R., Furkert J., Oehme P., Kunkel G. – Substance P and endorphin-like immunoreactivity in lavage fluids of subjects with and without allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 646-652.
64. Tomaki M., Ichinose M., Miura M., Hirayama Y., Yamauchi H., Nakajima N., Shirato K. – Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 613-617.
65. Germonpré P.R., Joos G.F., Bullock G.R., Pauwels R.A. – Expression of substance P and its receptor by human sputum macrophages. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, A821.
66. Lunde H., Hedner J., Svedmyr N. – Lack of efficacy of 4 weeks treatment with the neurokinin receptor antagonist FK224 in mild to moderate asthma. *Eur. Respir. J.*, 1994, 7 (suppl. 18), 151s.
67. Joos G.F., Scoor J.V., Kips J.C., Pauwels R.A. – The effect of inhaled FK224, a tachykinin NK₁ and NK₂ receptor antagonist, on neurokinin A-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 1781-1784.
68. Ichinose M., Miura M., Yamuchi H., Kageyama N., Tomaki M., Oyake T., Ohuchi Y., Hida W., Miki H., Tamura G., Shirato K. – A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 936-941.
69. Van Schoor J., Joos G.F., Chasson B.L., Brouard R.J., Pauwels R.A. – The effect of the NK₂ tachykinin receptor antagonist SR 48968 (Saredutant) on neurokinin A-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 1998, 12, 17-23.
70. Daoui S., Cui Y.Y., Lagente V., Emonds-Alt X., Advenier C. – A tachykinin NK₃ receptor antagonist, SR 142801 (Osanetant), prevents substance P-induced bronchial hyperreactivity in guinea-pigs. *Pulm. Pharmacol.*, 1997, 10, 261-270.
71. Daoui S., Cognon C., Naline E., Emonds-Alt X., Advenier C. – Involvement of tachykinin NK₃ receptors in citric acid-induced cough and bronchial responses in guinea-pigs. *Am. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, 42-48.
72. Joos G.F., Lefebvre R.A., Kips J.C., Pauwels R.A. – Tachykinins contract trachea from Fischer 344 rats by interaction with a tachykinin NK₁ receptor. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, 271, 47-54.

