

Un antagoniste spécifique du PAF-acéther

Utilisation du BN 52021 dans l'hypersensibilité pulmonaire

Les Ginkgolides A, B et C sont des antagonistes très spécifiques du PAF-acéther dont ils inhibent les effets sur les bronches et le tissu pulmonaire. Ces substances inhibent aussi efficacement les réactions allergiques immédiates et retardées chez l'asthmatique. Les essais cliniques en cours diront si ces antagonistes tiennent toutes leurs promesses.

Pierre Braquet
Philippe Guinot
Caroline Touvay
Carolyne Summerhayes
François Clostre

Le *platelet-activating factor* (PAF-acéther, 1-O-alkyl 2(R)-acétyl-glycérophosphorylcholine) est synthétisé à partir des phospholipides membranaires et libéré par les polynucléaires basophiles, neutrophiles et éosinophiles, les monocytes, les macrophages et les plaquettes. Le PAF-acéther joue un rôle dans les processus physiopathologiques de l'inflammation, de l'agrégation plaquettaire, dans ceux des perturbations vasomotrices et cardiaques liées au choc cardiogénique et tout particulièrement dans les réactions anaphylactiques bronchopulmonaires. L'intérêt que ce médiateur suscite réside dans les nouvelles hypothèses pathogéniques qu'il soulève et dans les espoirs thérapeutiques apportés par certains de ses antagonistes. C'est le cas du BN 52021, ou Ginkgolide B, terpène lactonique extrait du *Ginkgo biloba L.* dont les effets pharmacologiques sont actuellement en cours d'analyse dans les principales perturbations physiopathologiques où le PAF-acéther semble être impliqué, dont l'hyper-réactivité bronchique. L'implication directe ou indirecte du PAF-acéther dans les réactions d'hypersensibilité des voies respiratoires est suggérée par plusieurs

observations : (a) la bronchoconstriction consécutive à un aérosol de PAF-acéther ou d'antigène est, chez l'animal et chez l'homme, indépendante de l'inhibition de la cyclooxygénase ou du blocage des récepteurs H₁ [1] ; (b) l'administration d'un aérosol de PAF-acéther chez le cobaye induit une bronchoconstriction indépendante des plaquettes* [1]. Les cobayes qui sont désensibilisés après bronchoconstriction provoquée par aérosols de PAF-acéther restent cependant sensibles aux effets du médiateur injecté par voie intraveineuse [1]. Ce résultat indique que les types cellulaires impliqués dans le bronchospasme induit par le PAF-acéther sont différents selon que celui-ci est administré par voie pulmonaire ou intraveineuse ; (c) la réaction retardée chez l'asthmatique, caractérisée par la migration des cellules inflammatoires dans les poumons peut être reproduite par l'administration de PAF-acéther [2] (*voir ci-après*) ; (d) les cobayes désensibilisés à l'antigène administré par aérosol gardent leur sensibilité au PAF-acéther alors que ceux désensibilisés à ce médiateur ne répondent plus à l'antigène par aérosol.

* On n'observe pas de chute concomitante du nombre des plaquettes circulantes.

ADRESSES

P. Braquet, C. Touvay, F. Clostre : institut Henri-Beaufour Research Laboratories F-92350 Le Plessis-Robinson.

P. Guinot, C. Summerhayes : IPSEN International Ltd, UK London.

RÉFÉRENCES

1. Lefort J, Rotilio D, Vargaftig BB. The platelet-independent release of thromboxane A₂ by PAF-acether from guinea-pig lungs involves mechanisms distinct from those of leukotrienes. *Br J Pharmacol* 1984 ; 82 : 565-75.
2. Cuss FM, Dixon CM, Barnes PJ. Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 1986 ; ii : 189-92.
3. Kravis TC, Henson PM. IgE-induced release of platelet-activating factor from rabbit lung. *J Immunol* 1975 ; 115 : 1677-84.
4. Braquet P. Treatment or prevention of PAF-acether disorders provoked by a new series of highly specific inhibitors. GB Patent 84/18 424 (July 19, 1984) belg. BE 901, 915 (see CA 103 : 189808d, 1985).
5. Braquet P. Involvement of PAF-acether in various immune disorders using BN 52021 (Ginkgolide B) : a powerful PAF-acether antagonist isolated from *Ginkgo biloba* L. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res* 1986 ; 16 : 179-98.
6. Braquet P, Touqui L, Shen TY, Vargaftig BB. Perspectives in PAF-acether Research. *Pharmacol Rev* 1987 ; 39 : 97-145.
7. Braquet P, Rola-Pleszczynski M. The role of platelet-activating factor (PAF-acether) in immunological responses. *Immunology Today* (sous presse).
8. Berti F, Omini C, Rossoni G, Braquet P. Protection by two ginkgolides, BN 52020 and BN 52021, against guinea-pig lung anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1986 ; 18 : 775-93.
9. Braquet P, Étienne A, Touvay C, Bourgain RH, Lefort J, Vargaftig BB. Involvement of platelet-activating factor in respiratory anaphylaxis, demonstrated by PAF-acether inhibitor BN 52021. *Lancet* 1985 ; i : 1501.
10. Vargaftig BB, Lefort J, Chignard M, Benveniste J. Platelet-activating factor induces a platelet-dependent bronchoconstriction unrelated to the formation of prostaglandin derivatives. *Eur J Pharmacol* 1980 ; 65 : 185-92.
11. Desquand S, Touvay C, Randon J, et al. Interference of Ginkgolide B (BN 52021) with the broncho-pulmonary effects of PAF-acether in the guinea-pig. *Eur J Pharmacol* 1986 ; 127 : 83-95.

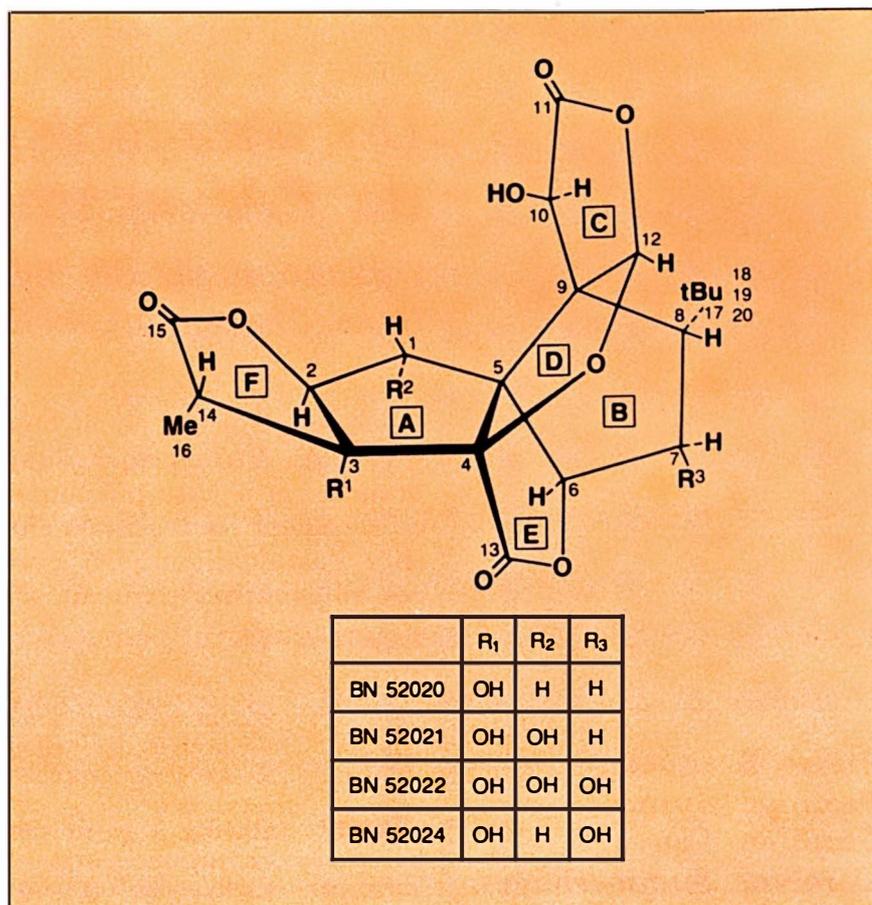


Figure 1. **Structure chimique des Ginkgolides.**

Cependant, dans ce dernier cas, la réponse systémique de l'animal persiste [1] ; (e) le PAF-acéther est libéré lors de l'anaphylaxie systémique chez le lapin [3] et des poumons perfusés de cobaye stimulés par l'antigène libèrent son précurseur et/ou son catabolite, le lyso-PAF.

L'hypothèse impliquant le PAF-acéther dans la physiopathologie pulmonaire vient d'être récemment confirmée grâce à l'utilisation d'antagonistes du PAF-acéther hautement spécifiques : le Ginkgolide B (BN 52021) et ses analogues : les Ginkgolides A, C et J (BN 52020, BN 52022, BN 52024 [4-7] (figure 1). Ces composés fournissent une protection contre la bronchoconstriction et l'hyper-réactivité des voies respiratoires induites par le PAF-acéther chez l'homme et chez l'animal et dans différents modèles d'anaphylaxie et d'hyper-

réactivité des voies respiratoires chez l'animal. De plus, des résultats récents obtenus lors d'essais cliniques chez des asthmatiques soumis à des tests de provocation à l'antigène ont montré un effet protecteur du BN 52063, un mélange de 3 Ginkgolides (A, B, C) (voir suite du texte).

Inhibition par le BN 52021 et les Ginkgolides apparentés, des perturbations fonctionnelles bronchopulmonaires induites par le PAF-acéther

L'administration par voie intraveineuse de PAF-acéther chez le cobaye induit une chute dose-dépendante de la pression sanguine systémique et du débit coronaire, accompagnée d'une augmentation des résistances pulmonaires (R_L) et d'une diminution notable de la compliance

dynamique (C_{DYN}), signes d'une bronchoconstriction des voies respiratoires périphériques [8-10]. L'importance de la bronchoconstriction est corrélée aux modifications des valeurs du lactate sanguin, du pH, de la pCO_2 (pression partielle de CO_2) et de la pO_2 (pression partielle de O_2) [8].

Administré par voie intraveineuse (0,5 à 2 mg/kg) ou par voie orale (5 à 15 mg/kg), le BN 52021 est un antagoniste dose-dépendant des perturbations à la fois bronchopulmonaires et cardiovasculaires induites par le PAF-acéther [6, 8, 11, 12] (Tableau I). De plus, le BN 52021 inhibe de façon significative l'hyperperméabilité vasculaire pulmonaire [13] ainsi que l'hypertension et l'œdème du poumon isolé et perfusé induit par le médiateur [14]. Le BN 52021 diminue, de façon dose-dépendante, la bronchoconstriction [11] (Tableau I) ainsi que la thrombopénie, la leucopénie et l'augmentation du thromboxane circulant, induites par le PAF-acéther administré par voie intraveineuse ou par aérosol. L'activité antagoniste observée avec le BN 52021 semble être spécifique du PAF-acéther puisque ce produit n'affecte pas de façon significative la bronchoconstriction ou la baisse de la pression sanguine systémique causée par l'acétylcholine, le tripeptide f-met-leu-phe, la sérotonine, l'histamine, le collagène, l'acide arachidonique ou le LTC_4^* [8, 11]. L'activité antagoniste du BN 52021 est de longue durée, puisque la bronchoconstriction est toujours inhibée 40 minutes après l'injection du produit [8]. Dans ces études, l'ordre d'efficacité des produits, BN 52021 > BN 52020 >> BN 52022 >> BN 52024, est tout à fait corrélé aux CI_{50}^* vis-à-vis du récepteur pulmonaire du PAF-acéther [9]. Il est intéressant de noter que des produits comme les L-652,731*, L-653,150*, SRI 63-441* et Ro 19-3704* [6, 9], bien qu'étant de meilleurs inhibiteurs de la liaison du PAF-acéther sur plaquettes, ont une affinité moins élevée pour les

Tableau I				
EFFETS DU BN 52021 SUR LA BRONCHOCONSTRICTION INDUITE PAR LE PAF-ACÉTHER CHEZ LE COBAYE				
PAF-acéther		BN 52021		
voie d'administration	dose	voie d'administration	dose	inhibition
i.v.	33 mg/kg	i.v.	3 mg/kg	- 100 %
i.v.	60 mg/kg	i.v.	1 mg/kg	- 89 %
i.v.	100 mg/kg	i.v.	1 mg/kg	- 67 %
i.v.	5-100 mg/kg	oral	2 mg/kg	- 59 %
i.v.	100 mg/kg	i.v.	1 mg/kg	- 62 %
i.v.	100 mg/kg	i.v.	2 mg/kg	- 94 %
aérosol	300 µg/ml durant 2 min	i.v.	3 mg/kg	- 91 %

i.v. : voie intraveineuse.

récepteurs pulmonaires de l'autacoïde*. Ceci suggère l'existence d'un sous-type de récepteur pulmonaire (récepteur-L) différent du sous-type de récepteur plaquettaire (récepteur-P). Cette hypothèse pourrait expliquer la supériorité sur d'autres antagonistes du BN 52021 et du WEB 2086*, un autre inhibiteur spécifique de structure triazolobenzodiazépinique, dans l'anaphylaxie pulmonaire immune (voir plus loin). De nombreux effets du PAF-acéther administré par voie générale chez le cobaye étant dépendants des plaquettes, on peut supposer que les effets du BN 52021 s'expliquent principalement par une inhibition de l'activation plaquettaire et, par conséquent, de la production de thromboxane ou d'autres eicosanoïdes*. Une interaction directe de l'antagoniste avec la musculature lisse bronchique et vasculaire ne peut cependant pas être exclue. En effet, le PAF-acéther induit une contraction des bandelettes de parenchyme pulmonaire du cobaye qui est inhibée de façon

dose-dépendante par le BN 52021 [6, 11, 15]. Cet antagonisme est spécifique car les contractions du tissu pulmonaire provoquées par l'histamine, le LTB_4^* et le LTD_4^* , ne sont pas modifiées de façon significative par le BN 52021 [11].

Le BN 52021 est un antagoniste à la fois de l'accumulation des plaquettes et de la contraction des microvaisseaux pulmonaires induites par le PAF-acéther ([16] et A. Lellouch-Tubiana, en préparation), ce qui pourrait expliquer l'effet antagoniste vis-à-vis de l'hyper-réactivité bronchique (voir ci-après). En effet, un recrutement pulmonaire de plaquettes, en particulier vers le compartiment extravasculaire où elles sont accolées au muscle lisse bronchique, a été observé après stimulation par le PAF-acéther [16] ou l'antigène [17]. Ces données suggèrent l'utilisation à titre prophylactique des antagonistes du PAF-acéther, puisque les plaquettes libérant des facteurs de croissance pourraient être impliquées dans l'hyperplasie du muscle lisse. Le rôle des plaquettes dans l'hyperplasie du muscle lisse bronchique semble se con-

* Voir glossaire p. 520.

RÉFÉRENCES

12. Braquet P. The Ginkgolides : potent platelet-activating factor antagonists isolated from *Ginkgo biloba* L. *Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications* (sous presse).
13. Barnes PJ, Chung KS, Evans TW, Rogers DS. Increased airway vascular permeability induced by platelet-activating factor : effect of specific antagonism and platelet depletion. *Br J Pharmacol* 1986 ; 89 : 764P.
14. Imai SB, Verceletti GM, Jacob HS, Moldow CF, Weir Ek. BN 52021, a platelet activating factor antagonist, blacks pulmonary hypertension and edema induced by platelet-activating factor in isolated perfused rat lungs. *Fed Proc (Clinical Research)* 1987 ; 35 : 534 (abstract).
15. Touvay C, Vilain B, Étienne A, Sirois P, Borgeat P, Braquet P. Characterization of platelet-activating factor (PAF)-acether-induced contractions of guinea-pig lung strips by selected inhibitors of arachidonic acid metabolism and by PAF-acether antagonists. *Immunopharmacology* 1986 ; 12 : 97-104.
16. Lellouch-Tubiana A, Lefort J, Pirotzky E, Vargaftig BB, Pfister P. Ultrastructural evidence for extravascular platelet recruitment in the lung upon intravenous injection of platelet-activating factor (PAF)-acether to guinea-pigs. *Br J Exp Pathol* 1985 ; 66 : 345-55.
17. Lellouch-Tubiana A, Lefort J, Pfister A, Vargaftig BB. Interactions between granulocytes and platelets with the guinea-pigs lungs in passive anaphylactic shock. Correlations with PAF-acether-induced lesions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987 ; 83 : 198-205.
18. Wardlaw AJ, Moqbel R, Cromwell O, Kay AB. Platelet-activating factor. A potent chemotactic and chemokinetic factor for human eosinophils. *J Clin Invest* 1986 ; 78 : 1701-6.
19. Tamura N, Agrawal DK, Suliaman FA, Townley RG. Effects of platelet-activating factor on the chemotaxis of normodense eosinophils from normal subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 1987 ; 142 : 638-44.
20. De Monchy JG, Kauffmann HF, Vense P, et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985 ; 131 : 373-6.

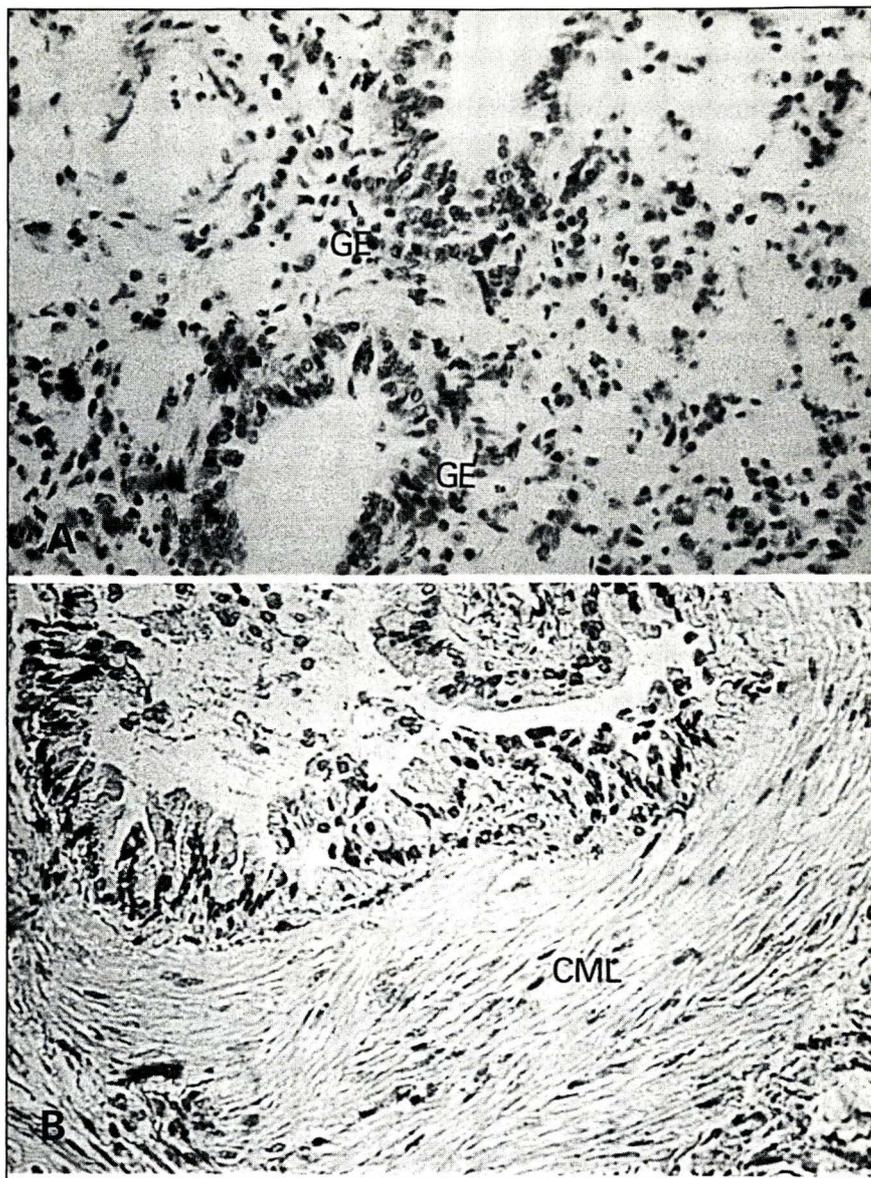


Figure 2. **Effets d'une perfusion à long terme de PAF-acéther (20 µg/kg/heure) par minipompes osmotiques implantées dans la veine jugulaire sur l'organisation du tissu pulmonaire de cobaye** (P. Braquet, C. Touvay, B. Pignol, A. Pfister, en préparation). **A.** On peut constater un afflux d'éosinophiles caractérisé par la présence de granules (GE) au niveau du parenchyme péribronchovascular. Cette hyperéosinophilie est accompagnée d'un afflux mastocytaire. **B.** Les bronches et les bronchioles sont contractées, alors que les muscles de Reissessen sont hypertrophiés. On observe une métaphase mucipare des cellules musculaires lisses (CML). Ce phénomène pourrait être la conséquence d'une accumulation de plaquettes et d'une libération de PDGF (Platelet derived growth factor).

firmer chez le cobaye (figure 2B) mais non chez le rat, dont les plaquettes sont insensibles au PAF-acéther.

Rôle du PAF-acéther dans les phases allergiques retardées

Le PAF-acéther étant un activa-

teur puissant des fonctions des éosinophiles, on peut s'attendre à ce que le BN 52021 interfère avec la phase tardive de la réponse anaphylactique [6]. En effet : (a) Le PAF-acéther est un des agents chimiotactiques les plus puissants pour les éosinophiles humains [18]. Cet effet du PAF-acéther se

produit par l'intermédiaire de ses récepteurs, puisqu'un antagoniste spécifique comme le BN 52021 inhibe de façon dose-dépendante l'afflux d'éosinophiles [18, 19]. L'hyperéosinophilie est une des principales caractéristiques de l'asthme et des réactions allergiques [20] et la dégranulation de ces cellules est observée dans le tissu pulmonaire des asthmatiques. Elle participe probablement aux phénomènes d'hyper-réactivité bronchique [21]. Les granules de ces cellules contiennent la *major basic protein* (MBP) qui, avec d'autres protéines cationiques et neurotoxiques, se retrouve dans les sécrétions bronchiques des asthmatiques.

(b) Les éosinophiles de patients ayant une hyperéosinophilie, y compris les asthmatiques, ont une capacité accrue, par rapport aux sujets sains, de production de PAF-acéther [22]. De plus, et cela exclusivement chez les asthmatiques, des injections sous-cutanées de PAF-acéther induisent une infiltration d'éosinophiles, un grand nombre de ces cellules étant dégranulées [23]. Enfin, le PAF-acéther stimule la formation de LTC₄ par les éosinophiles humains ; ce phénomène est amplifié chez les patients atteints d'infestations parasitaires [24]. Le BN 52021 et les Ginkgolides inhibent à la fois la production de LTC₄ et de 5-HETE* par des éosinophiles stimulés par le PAF-acéther ou le zymosan.

(c) Le PAF-acéther induit la production d'anion radical superoxyde (O₂⁻) et la chimioluminescence par divers systèmes cellulaires. Le BN 52021 inhibe sélectivement ces effets [12]. Ces résultats suggèrent que du PAF-acéther produit par les cellules endothéliales pourrait stimuler la poussée d'activité respiratoire des leucocytes [25]. Ces données permettent également de penser que le BN 52021 pourrait exercer un effet protecteur sur les agressions peroxydatives rencontrées dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë.

(d) Enfin, des études de microscopie électronique montrent que le

Tableau II EFFETS DU BN 52021 SUR DIFFÉRENTES BRONCHOCONSTRICTIONS ANAPHYLACTIQUES CHEZ LE COBAYE [9]				
Sensibilisation	Antigène (OA)		BN 52021	
	Voie d'adm.	Dose	Voie d'adm.	Dose et effet
Passif homologue	i.v.	1 mg/kg	i.v.	1 mg/kg, 93 % inhibition (inh. par le propranolol)
	aérosol	1-10 mg/kg	i.v.	3 mg/kg, 85 % inhibition (inh. par le propranolol)
Passif hétérologue	i.v.	1 mg/kg	i.v.	1 mg/kg, 85 % inhibition 2 mg/kg, 78 % inhibition
	i.v.	1 mg/kg	oral	20 mg/kg, 55 % inhibition
actif, OA 100 mg/kg i.p. + 100 mg/kg SC ^(a)	i.v.	5 mg/kg	i.v.	ED ₅₀ ^(c) = 1,71 mg/kg
actif, OA - 10µg/animal s.c. + Al (OH) ₃ ^(b)	i.v.	1 mg/kg	i.v. et oral	inactif

Passif homologue : sensibilisation par immunosérum d'une même espèce avant la stimulation par l'antigène (ovalbumine) ; *passif hétérologue* : sensibilisation par immunosérum d'une espèce différente. i.v. = voie intraveineuse ; i.p. = intrapéritonéal ; s.c. = sous-cutané. (a) : ovalbumine seule à J.O, déclenchement de la réaction à J.21 ; (b) : ovalbumine à J.O (réaction amplifiée par l'adjonction d'alun) ; (c) : ED₅₀ : dose inhibant 50 % de la bronchoconstriction.

BN 52021 s'oppose au recrutement des éosinophiles pulmonaires induit par le PAF-acéther chez le cobaye (A. Lellouch-Tubiana, *en préparation*). Ceci pourrait expliquer partiellement l'inhibition par le BN 52021 de l'hyper-réactivité bronchique observée après administration de PAF-acéther.

Tous ces résultats expérimentaux prouvent que le PAF-acéther pourrait participer au recrutement des éosinophiles (et des macrophages), dont la dégranulation pourrait expliquer l'hyper-réactivité bronchique (*figure 2A*). De plus, parmi les autres effets délétères de l'autacoïde, il faut insister sur le fait qu'une exposition *in vitro* du parenchyme pulmonaire humain au PAF-acéther entraîne une diminution du nombre des récepteurs β-adrénérgiques sans aucun changement dans leur affinité [26]. Ce phénomène est totalement bloqué par le BN 52021. De plus, sur les bandelettes de

parenchyme et de trachée humaine, le PAF-acéther déplace vers la droite la courbe dose-réponse de l'isoprotérénol, indiquant ainsi une diminution de l'activité relaxante de l'agoniste β. Ce phénomène est également inhibé par le BN 52021 [26].

Inhibition par le BN 52021 et les Ginkgolides des perturbations bronchopulmonaires induites par l'antigène

Administré par voie intraveineuse (0,1 à 2 mg/kg) ou per os (10 à 20 mg/kg), le BN 52021 inhibe de façon significative les effets de l'anaphylaxie passive homologue** et hétérologue chez le cobaye (*Tableau II*) [12]. A 2 et 4 mg/kg

* Voir glossaire p. 520.

** Sensibilisation de l'animal par injection intraveineuse d'un immunosérum, fabriqué dans une même espèce, 15 jours avant la stimulation par l'ovalbumine.

RÉFÉRENCES

21. Gleich GJ, Loegering DA, Mann KG, Maidonado JE. Comparative properties of the Charcot-Leyden crystal protein and the major basic protein from human eosinophils. *J Clin Invest* 1976 ; 57 : 633-40.
22. Lee TC, Lenihan DJ, Malone B, Roddy LL, Wasserman SI. Increased biosynthesis of platelet-activating factor in activated human eosinophils. *J Biol Chem* 1984 ; 259 : 5526-30.
23. Henocq E, Vargaftig BB. Accumulation of eosinophils in response to intracutaneous PAF-acether and allergens in man. *Lancet* 1986 ; i : 1378-79.
24. Borgeat P, Fruteau de Lacroix B, Rabinovitch H, et al. Eosinophil-rich human polymorphonuclear leukocyte preparations characteristically release leukotriene C₄ on ionophore A 23187 challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 74 : 310-5.
25. Wickham NWR, Verceletti GM, Yin HQ, Moldow CF, Jacob HS. Neutrophils are primed to release toxic oxidants by contract with thrombin-stimulated endothelium : role of endothelial cell-generated platelet-activating factor. *Fed Proc (Clinical Research)* 1987 ; 35 : 603 (abstract).
26. Agrawal DK, Townley RG. Effect of platelet-activating factor on b-adrenoceptors in human lung. *Biochem Biophys Res Commun* 1987 ; 143 : 1-6.
27. Coyle A, Sjoerdsma K, Page C, Brown L, Metzger WJ. Modification of the late asthmatic response and bronchial hyperactivity by BN 52021, a platelet-activating factor antagonist. *Fed Proc (Clinical Research)* 1987 ; 35 (3) : 254.
28. Guinot Ph, Braquet P, Duchier J, Cournot A. Inhibition of PAF-acether induced weal and flare reaction in man by a specific PAF antagonist *Prostaglandins* 1986 ; 32 (1) : 160-3.
29. Chung KF, MvCusker M, Page CP, Dent G, Guinot Ph, Barnes PJ. Effect of a Ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet-activating factor in man. *Lancet* 1987 ; i : 248-51.

GLOSSAIRE

LTC₄ : leucotriène C₄, produit du métabolisme de l'acide arachidonique
LTD₄ : leucotriène D₄, produit du métabolisme de l'acide arachidonique
5-HETE : acide 5-hydroxy eicosatétraénoïque
CI₅₀ : concentration donnant 50 % d'inhibition
Autacoïde : substance spécifique formée par un organe et déversée dans la circulation pour produire sur d'autres organes des effets analogues à ceux des médicaments
Eicosanoïdes : produits d'oxydation de l'acide arachidonique

L 652, 731 : trans-2,5-bis (3,4,5-trimethoxyphenyl) tetrahydrofurane
L 653, 150 : trans-2,5-bis (3,4,5-trimethoxyphenyl) tetrahydrothiophène
SRI 63-441 : cis (±)-1-[2-[Hydroxy[*tetrahydro-5-[(octadecylaminocarbonyl)oxy]methyl]furan-2-yl]methoxyphosphinyloxy ethyl]quinolinium hydroxyde*
Ro 19-3704 : 3-{4-[(R)-2-(methoxycarbonyloxy)-3-(octadecylcarbamoyloxy)propoxy] butyl}thiazolium iodide
SRI 63-072 : (R,S)-3-{2-[(2-Octadecylaminocarbonyloxymethyltetrahydro-2-furanyl-methoxy)hydroxyphosphinyloxyethyl]thiazolium hydroxyde 4-oxide}
48 740 RP : 3-(3-Pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazole-7-carboxamide
WEB 2086 : (3-[4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno(3,2-f)(1,2,4)triazolo (4,3-a)(1,4)-thienodiazepine-2-yl]-1-(4-morpholinyl)-1-propanone)

par voie intraveineuse, il prévient totalement la létalité et s'oppose à la bronchoconstriction observée chez le cobaye activement sensibilisé par de fortes doses d'antigène [8] (Tableau II). Cependant, dans certains modèles de sensibilisation active utilisant des doses faibles d'antigène et impliquant principalement les IgE, le BN 52021 n'est que peu ou faiblement actif. Il faut noter que dans ces derniers modèles des anti-H₁, comme la mépyramine sont très efficaces (C. Touvay, résultats non publiés), suggérant un rôle prédominant de l'histamine dans ce type de choc.

Comme dans le cas du PAF-acéther, le BN 52021 prévient l'infiltration d'éosinophiles intervenant après exposition à l'antigène ou après son administration par aérosol chez le cobaye ou chez le lapin [27]. Il est intéressant de noter que, bien que le BN 52021 inhibe l'hyper-réactivité bronchique, on ne retrouve aucune modification du nombre des plaquettes circulantes et présentes dans les lavages bronchoalvéolaires, ce qui semble exclure toute participation

importante de ces éléments dans le processus d'hyper-réactivité [27].

La protection exercée par le BN 52021 dans les réactions d'hyper-réactivité bronchique induite par l'antigène est-elle la conséquence d'un antagonisme spécifique du PAF-acéther ou peut-elle aussi s'expliquer par d'autres mécanismes d'intervention sur les processus allergiques ? Toute réponse définitive à cette question serait prématurée, mais il faut noter que d'autres antagonistes comme le SRI 63-441*, le SRI 63-072*, le 48 740 RP*, ou le Ro 19-3704* ne bloquent pas l'hyper-réactivité des voies respiratoires induite par l'antigène, bien que certains comme le Ro 19-3704 soient plus efficaces que le BN 52021 pour inhiber l'agrégation plaquettaire induite par le PAF-acéther [6, 12]. Cette polarité pulmonaire du BN 52021 peut s'expliquer soit par sa plus grande affinité pour les sous-types de récepteurs pulmonaires du PAF-acéther (voir ci-dessus), soit par l'absence d'activité agoniste du composé. En effet, pour cha-

que antagoniste, il semble essentiel de prendre en compte l'équilibre qui existe entre activité agoniste et activité antagoniste.

Inhibition par les Ginkgolides des réactions immédiates et retardées à l'allergène chez le patient asthmatique

Le BN 52063, qui est un mélange des Ginkgolides A, B et C dans la proportion (2:2:1), s'est montré d'une totale innocuité lors des études toxicologiques et il est donc utilisé dans des études cliniques. Chez des asthmatiques, des épreuves de stimulation bronchique par le carbachol, l'histamine, ou l'acétylcholine, ont été réalisées après administration du produit en double insu contre placebo. Douze patients ont été soumis à une stimulation par le carbachol dans deux groupes parallèles après une semaine de traitement par le BN 52063 à la dose de 40 mg trois fois par jour. Des essais préalables avaient démontré que la dose de 120 mg était capable de bloquer lors d'une administration en prise unique les effets d'une injection intradermique de PAF-acéther chez l'homme [29]. Dans le cas de l'étude réalisée avec l'histamine, six patients ont été étudiés suivant ce même schéma. En ce qui concerne l'acétylcholine, six patients ont été suivis dans un essai croisé comportant deux périodes de traitement de cinq jours aux mêmes posologies, séparées par un intervalle libre de quatre jours entre les deux périodes.

Les résultats des épreuves de stimulation avec ces différents agents n'ont pas été modifiés par le traitement préalable par le BN 52063, indiquant que les antagonistes du PAF-acéther n'interviennent pas directement sur l'action de ces médiateurs dans les conditions de ces essais.

L'effet du BN 52063 sur des tests de provocation bronchique aux allergènes a été également évalué lors d'une étude réalisée en double insu et en essai croisé contre placebo chez huit patients asthmatiques. Ces patients ont reçu pen-

dant trois jours, à une semaine d'intervalle soit un placebo, soit du BN 52063 à la dose de 40 mg, trois fois par jour. Le troisième jour de chaque période de traitement, les sujets ont subi un test de provocation bronchique aux allergènes nébulisés, suivi six heures plus tard d'un test de provocation à l'acétylcholine. Ce deuxième test avait pour but d'évaluer la réactivité bronchique consécutive à une stimulation allergénique chez ces patients. La bronchoconstriction initiale après l'exposition aux allergènes spécifiques a été significativement inhibée par le BN 52063 (PD_{50} , multiplié par un facteur 7). De plus, la réaction tardive a également eu tendance à diminuer pendant le traitement (PD_{100} , multiplié par un facteur 2,5), bien que les résultats soient moins nets dans ce cas en raison, sans doute, de la très forte stimulation antigénique subie durant la période de traitement actif.

Conclusion

L'inhibition chez le patient asthmatique de la réaction immédiate consécutive à une stimulation bronchique par un allergène, ainsi que la diminution de la réaction retardée, constituent la première démonstration de l'efficacité d'un antagoniste du PAF-acéther chez l'homme. Ces résultats confirment l'intérêt potentiel d'antagonistes spécifiques du PAF-acéther dans le traitement de l'asthme. Il est toutefois impossible de prédire les effets d'un traitement à long terme (plusieurs mois) par un antagoniste du PAF-acéther sur les performances des sujets asthmatiques lors d'épreuves de stimulation non spécifique avec les médiateurs couramment utilisés comme l'acétylcholine et l'histamine.

Enfin, le développement d'antagonistes du PAF-acéther possédant des structures variées devrait permettre de déterminer les relations structure/activité, afin de mettre au point des substances possédant à la fois un fort tropisme pulmonaire et une grande spécificité ■

Summary

Platelet-activating factor (PAF-acether) is a phospholipid mediator released from various cell types involved in allergic and inflammatory reactions. PAF-acether exhibits a broad range of biological activities including platelet and neutrophil aggregation and degranulation, bronchoconstriction, hypotension and acute renal failure. It acts *via* specific binding sites present on various tissue and cell types, the stimulation of which leads to cell activation. Recently, several substances presenting specific PAF-acether antagonistic activity have been described and shown to prevent various pathophysiological situations (either in pharmacology or in clinical pharmacology). The use of these inhibitors of PAF-acether, such as BN 52021 (Ginkgolide B), may bring in the near future new hints about the precise role of the mediator in asthma and airway hyperreactivity.

TIRÉS A PART

P. Braquet : institut Henri-Beaufour, 17, av. Descartes, F-92350 Le Plessis-Robinson.