

Physiologie et physiopathologie du facteur d'activation plaquettaire et perspectives thérapeutiques de ses antagonistes

M.L. VAN DE WEERDT, D. DESMECHT, P. LEKEUX

Université de Liège,
Faculté de Médecine Vétérinaire,
Laboratoire d'Investigation Fonctionnelle, Bât. B42, Sart-Tilman, B-4000 Liège

Manuscrit déposé le 30/06/1994.

1. INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, l'intérêt suscité par le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est allé grandissant. Ce puissant médiateur de l'inflammation sécrété par un grand nombre de cellules est largement étudié et cela d'autant plus que de nombreux antagonistes synthétiques ou naturels ont été développés. Le PAF possède un large éventail d'effets sur de nombreuses cellules : activation des neutrophiles, des macrophages, des éosinophiles et des lymphocytes; il augmente le pouvoir d'adhérence de la plupart des cellules inflammatoires induisant des lésions et une perméabilité augmentée de l'endothélium.

Par conséquent, il participe à de nombreuses maladies inflammatoires aiguës ou chroniques et, parmi celles-ci, l'asthme et les maladies respiratoires comme l'hypertension pulmonaire ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë revêtent une importance toute particulière

(Chung *et al.*, 1992). De nombreuses études *in vitro* sur les globules blancs et les plaquettes ainsi que des études *in vivo* sur la plupart des animaux de laboratoire ont été entreprises. Elles ont démontré que les antagonistes spécifiques du PAF protègent des lésions ischémiques induites par le choc traumatique ou endotoxinique et jouent un rôle anti-inflammatoire, en particulier au niveau du système respiratoire (Toyofuku *et al.*, 1985; Saunders *et al.*, 1987; Stahl *et al.*, 1989; Christman *et al.*, 1990; Evans *et al.*, 1990; Lohman *et al.*, 1990; Byrne *et al.*, 1991; Henderson, 1991; Kempfert *et al.*, 1991; Lantz *et al.*, 1991; O'Connor *et al.*, 1991; Olson *et al.*, 1991; Rabinovici *et al.*, 1991; Sakuma *et al.*, 1991a; 1991b; Siebeck *et al.*, 1991; Spencer *et al.*, 1991; Rabinovici *et al.*, 1992; Trochtenberg *et al.*, 1992; Anderson *et al.*, 1993; Koltai *et al.*, 1993; Qian *et al.*, 1993).

Cependant, en médecine vétérinaire, la littérature concernant les études *in*

RESUME

Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est un phospholipide dérivé de l'acide arachidonique dont la particularité est d'activer l'agrégation et la dégranulation des plaquettes. Le PAF est également un puissant médiateur de l'inflammation sécrété par de multiples cellules. Il est capable de moduler et d'amplifier la cascade de l'inflammation.

Ce travail de synthèse expose dans sa première partie, le processus de biosynthèse du PAF ainsi que le rôle qu'il joue dans le rétrocontrôle ou l'amplification de la cascade de l'inflammation. Dans la seconde partie, l'accent est mis sur la physiopathologie du PAF et cela plus particulièrement pour les systèmes respiratoire et cardiovasculaire. Enfin, les antagonistes du PAF les plus couramment utilisés sont repris dans un tableau où figurent l'espèce étudiée ainsi que les améliorations cliniques obtenues.

vivo chez les animaux domestiques est pauvre voire inexistante. Les effets du PAF, l'utilisation d'antagonistes plus ou moins spécifiques et leurs implications cliniques possibles dans le futur, restent des domaines à investiguer en médecine vétérinaire et plus particulièrement dans l'espèce bovine. Ceux-ci semblent très prometteurs.

L'objectif de cette synthèse est de passer en revue les divers effets du PAF au niveau de l'organisme et plus particulièrement aux niveaux des systèmes respiratoire et cardiovasculaire.

2. HISTORIQUE

En 1966, Barbaro et Zvaifler ont étudié la libération d'histamine par les plaquettes lorsque celles-ci sont mises en présence d'antigènes et de leucocytes. Les auteurs remarquèrent que ce phénomène est indépendant de la présence ou de l'absence de complément. En 1969, Henson a démontré que les globules blancs libèrent un facteur labile selon un processus dépendant de la concentration en Ca^{2+} et de la température. C'est Benveniste qui, en 1974, a utilisé pour la première fois le terme de PAF et qui décrira les conditions dans lesquelles le PAF est libéré par les cellules inflammatoires ainsi que le rôle joué par le PAF dans la précipitation des immuns complexes.

En 1977, Henson et Pinckard ont démontré que le PAF joue un rôle au niveau de la cascade de l'inflammation lorsqu'ils le décrivèrent comme

médiateur dans le choc anaphylactique chez le lapin.

Les recherches se sont focalisées ensuite sur la structure biochimique du PAF. En 1979, deux laboratoires (Benveniste *et al.*, 1979; Demopoulos *et al.*, 1979) ont décrit chimiquement le PAF comme acétyl-glycérol-éther-phosphorylcholine (Fig. 1).

Un troisième laboratoire (Prewitt *et al.*, 1979) a montré que le PAF était identique au phospholipide hypotenseur issu de la médullaire rénale lequel avait été étudié tout à fait indépendamment.

Le fait que le PAF active de nombreuses autres cellules que les plaquettes conduisit les chercheurs à utiliser différentes appellations comme le PAF-acéther ou l'acétyl-glycérol-éther-phosphorylcholine (AGEPC). Cependant, le PAF est resté le terme le plus communément utilisé (Saunders *et al.*, 1987).

3. BIOCHIMIE ET PHARMACOLOGIE DU PAF

3.1. Biosynthèse

Il existe deux voies de synthèse du PAF : la synthèse directe du PAF ou *de novo* et la synthèse où un précurseur phospholipidique est déacylé en position 2 et ensuite acétylé (Henderson, 1991; Smith, 1991; Chung *et al.*, 1992).

3.1.1. Synthèse par déacylation-acétylation

3.1.1.1. Définition

La Structure de base de la membrane cellulaire est la bicouche lipidique constituée de phospholipides. La membrane des cellules inflammatoires est enrichie d'acide arachidonique (acide 5, 8, 11, 14 — eicosatétraénoïque), lequel est lié par une liaison ester à la position s-2 sur le squelette glycérol des phospholipides membranaires (Henderson, 1991).

Dans la synthèse déacylation — acétylation, il y a activation de la phospholipase A_2 qui, une fois activée, induit l'hydrolyse de l'acide arachidonique pour former le lyso-phospholipide ou lyso PAF lequel est alors acétylé par une acetyltransférase spécifique au PAF (Fig 2).

3.1.1.2. Régulation

La phospholipase A_2 et l'acétyl transférase sont des enzymes activables et il semble que la phospholipase A_2 soit une enzyme clef dans la régulation du PAF, c'est également le cas pour la transacylase qui est impliquée dans l'amplification du processus.

La phospholipase A_2 est stimulée par les anaphylatoxines (C_{5a} et C_{5a}), les récepteurs Fc activés des IgE, les immuns complexes, les particules opsonisées et les microorganismes (Chung, 1992).

Une protéine cellulaire activatrice de phospholipase (PLAP) a été mise en

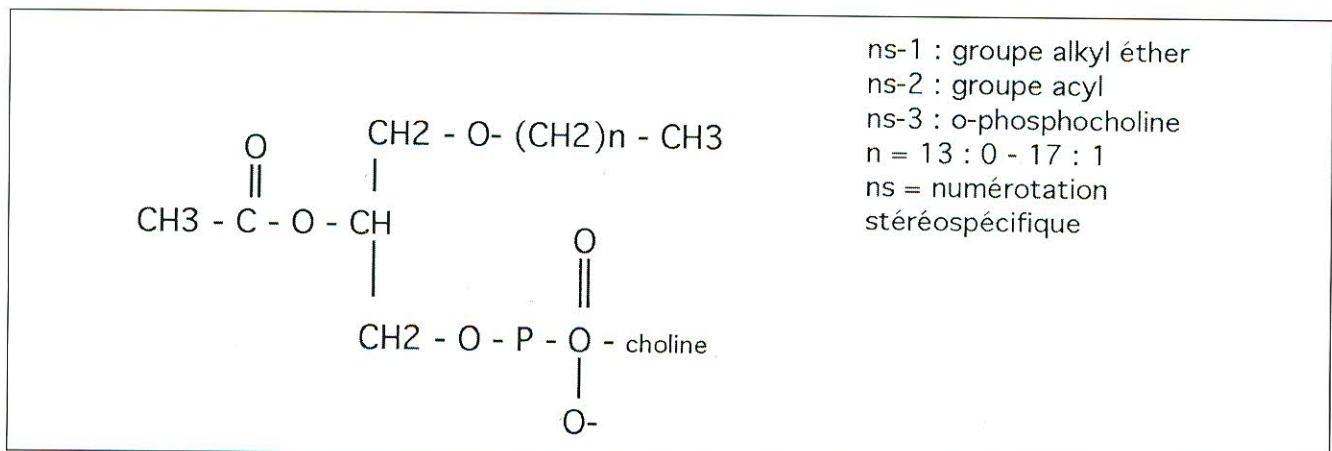


Figure 1
Structure moléculaire du PAF.

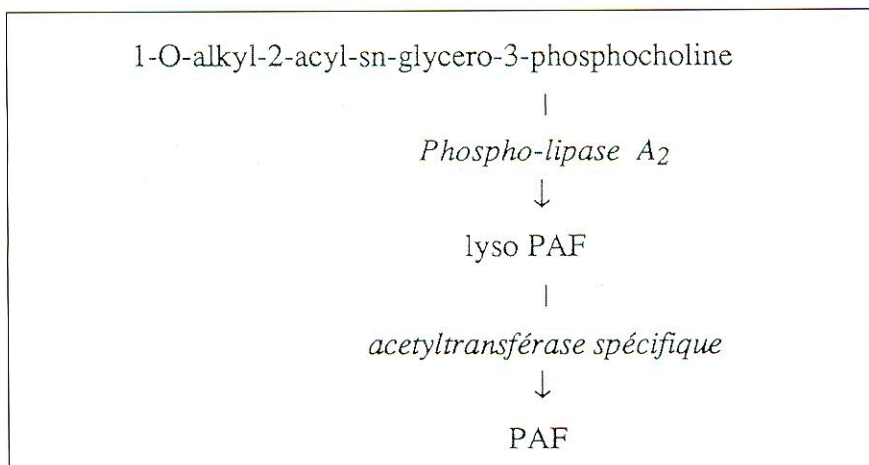


Figure 2
Synthèse par déacylation — acétylation.

évidence au niveau des cellules endothéliales, des monocytes et des lymphocytes T. Cette protéine d'un poids moléculaire (PM) de 28 000 D semble antigéniquement similaire au «mellitin peptide» issu du venin d'abeille lequel active également la phospholipase A₂ (Henderson, 1991). Le facteur de nécrose des tumeurs (TNF) et l'interféron 1- α (II-1 α) stimulent la synthèse de la PLAP (Henderson, 1991).

Le mécanisme qui permet d'inhiber la synthèse de PAF revêt une importance toute particulière lorsqu'on connaît la puissante capacité inflammatoire du PAF. Les concentrations plasmatiques en PAF vont dépendre de la «qualité» des substrats, de leur disponibilité, de l'activation d'une des deux enzymes et de l'activité de l'acétylhydrolase qui convertit le PAF en lyso-PAF.

La régulation de la synthèse du PAF est peu comprise actuellement. Cependant, 3 hypothèses principales sont retenues :

- existence d'un certain degré de spécificité de la phospholipase A₂. En effet, des phospholipases spécifiques ont été mises en évidence au niveau des macrophages et des plaquettes;
- production coordonnée entre les eicosanoïdes et le PAF;
- présence de «réserves» spécifiques au niveau de la cellule. Cela impliquerait que la phospholipase pourrait être régulée via la disponibilité topogra-

phique des substrats (Henson *et al.*, 1992).

La demi-vie du PAF plasmatique est courte et semble dépendante de la distribution de l'acétylhydrolase au niveau des différents types de lipoprotéines qui la transportent (Henson *et al.*, 1992).

En plus de ce système de régulation (c'est-à-dire, la disponibilité des substrats et de l'acétylhydrolase), des protéines inhibitrices de la phospholipase A₂ d'un PM variant de 28 000 D à 35 000 D ont été mises en évidence. Ces protéines appelées *lipocortines* sont stimulées par les corticostéroïdes (Henderson, 1991). Cependant, le mécanisme d'action de ces lipocortines n'est pas encore compris mais il semble qu'elles agissent soit par une interaction directe avec la protéine soit par une séquestration des substrats phospholipidiques (Henderson, 1991; Chung, 1992; Henson *et al.*, 1992).

3.1.2. Synthèse de novo

Une enzyme hautement spécifique, la choline phosphotransférase est responsable de la synthèse directe (*de novo*) du PAF, c'est-à-dire de la production basale de ce médiateur au niveau intracellulaire.

Cette synthèse n'est pas affectée par les stimuli inflammatoires et les substrats sont des phospholipides éthers comme les alkylglycérols (Fig. 3).

Les enzymes impliquées dans la production basale de PAF ne nécessitent

pas de Ca²⁺ alors que les enzymes incriminées dans la voie déacylation - acétylation sont activées par le Ca²⁺ (Kroegel *et al.*, 1991; Chung, 1992).

3.1.3. Mécanisme transductionnel

3.1.3.1. Récepteurs du PAF

La stéréosélectivité des effets du PAF, son potentiel biologique important et le développement d'une tachyphylaxie spécifique chez les humains (Cuss *et al.*, 1986; Johnson *et al.*, 1990) suggèrent que les récepteurs membranaires sont impliqués dans la régulation des effets provoqués par le PAF.

L'hétérogénéité des récepteurs au PAF entre les cellules (de lignées et de tissus différents) et parfois au sein de la même cellule est maintenant bien connue. Cette diversité parmi les récepteurs a été mise en évidence sur les plaquettes, les polymorphonucléaires et les macrophages en utilisant, par exemple, des antagonistes comme le WEB 2086, le L-652, 631 et le BN 52021. De plus, une différence au niveau de la puissance de capacité d'agrégation et de la synthèse de 6-oxo-PGF-1 α (précurseur des prostacyclines) existe. Cette différence prouve l'existence de sous-types de récepteurs, médiant la synthèse de prostacyclines, propres aux plaquettes, polymorphonucléaires ou macrophages (Stewart *et al.*, 1988; Seiler *et al.*, 1990; Koltai *et al.*, 1991; Chung, 1992; Henson *et al.*, 1992; Huang *et al.*, 1993).

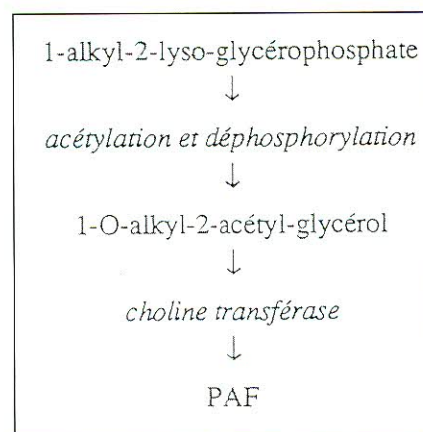


Figure 3
Synthèse de novo.

Un récepteur du PAF issu d'une cellule humaine a été cloné : il possède 7 localisations «clés» couplées à une protéine G. Une fois fixé à son récepteur, le PAF stimule l'activité de la GTPase au niveau de la membrane cellulaire des plaquettes et des neutrophiles humains (Hwang *et al.*, 1986; Henson *et al.*, 1992).

De même, les antagonistes tels le CV 3988, le 4874 RP et le L 652, 731 perfusés à des poumons isolés de rats soumis à du PAF empêchent la libération de sérotonine par les plaquettes tandis qu'ils n'antagonisent pas la libération des enzymes lysosomiales provenant des neutrophiles. Voelkel *et al.* (1986) ont dès lors suggéré l'existence de différents types de récepteurs.

Les antagonistes structurellement proches du PAF comme le RO 19-3704 et le RO 19-1400 ont, chez le cobaye, une action inhibitrice sur la libération des médiateurs de l'inflammation et sur la bronchoconstriction, et cela, même sur des poumons sensibilisés au préalable. A l'inverse, le WEB 2086 et le BN 52021 ne provoquent aucune inhibition de la bronchoconstriction et de la libération des médiateurs sur des poumons sensibilisés, ceci suggère une spécificité plus ou moins grande des antagonistes envers les différents types de récepteurs (Pretolani *et al.*, 1989).

La plupart des antagonistes du PAF ont été développés sur base de leur capacité d'intervention sur l'agrégation

plaquettaire *in vitro*. Une fois utilisés *in vivo*, leur capacité d'inhibition peut être décevante ou, au contraire, très satisfaisante car leur activité va être directement dépendante du degré d'affinité du PAF avec le récepteur de la cellule ciblée, lequel peut être de nature différente du récepteur plaquettaire.

3.1.3.2. Transduction (Fig. 4)

Le complexe PAF-récepteur entre en contact avec les protéines fixant les nucléotides guanyliques (protéines G), celles-ci sont des protéines intrinsèques et ont un rôle de couplage car elles transmettent le signal à des enzymes (ici, l'adénylate cyclase) qui opèrent ou non la synthèse du messager secondaire, ici l'AMPc.

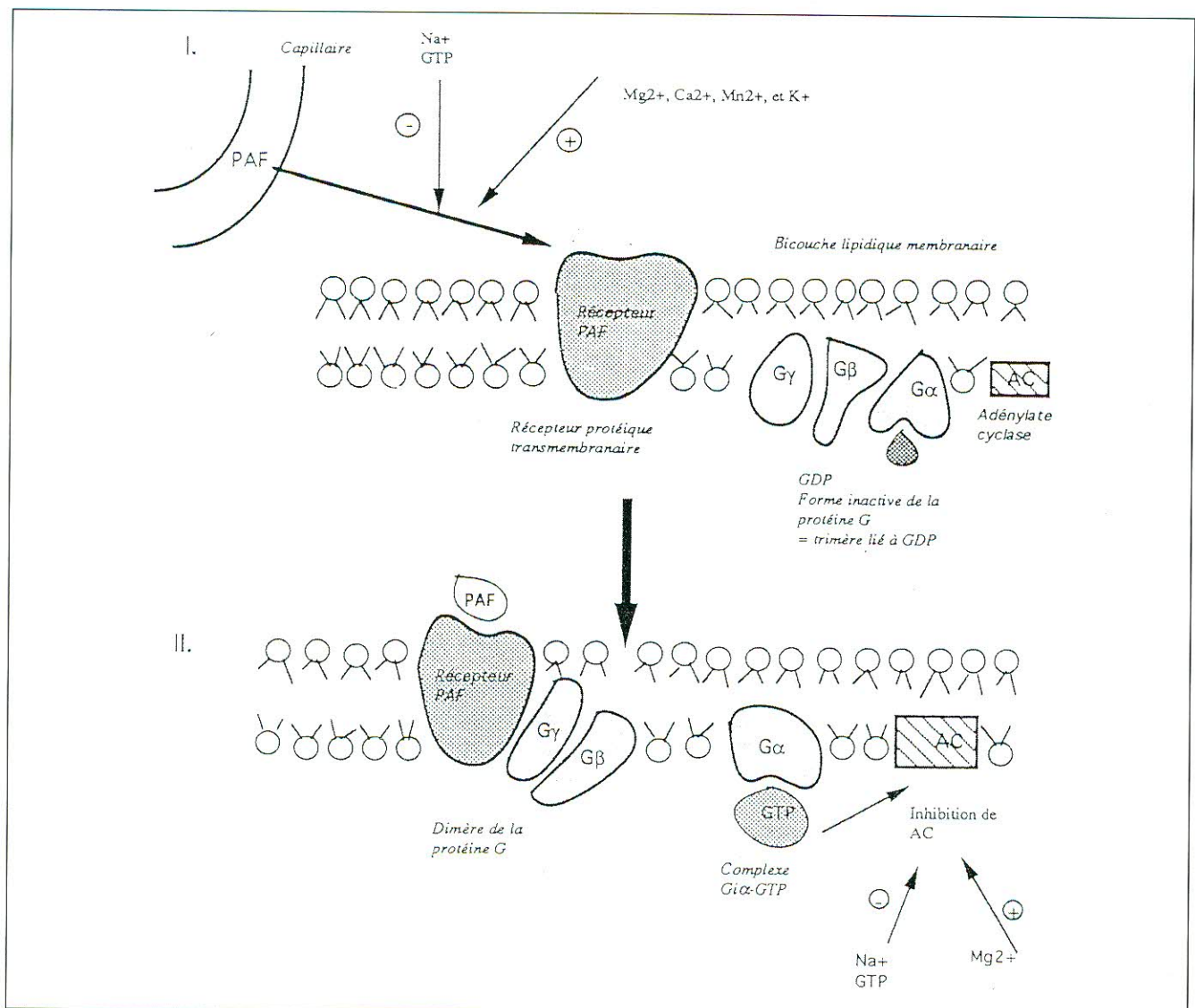


Figure 4
Mécanisme probable de la transduction.

G α -GTP est active et augmente l'activité de l'adénylate cyclase. Cette inhibition est potentialisée par le Mg $^{2+}$ (Hwang *et al.*, 1986).

Le PAF augmente les taux intracellulaires de Ca $^{2+}$ libre et stimule le renouvellement des phosphoinositides dans plusieurs types de cellules comme les éosinophiles de cobaye et d'humains. Les phosphoinositides sont sans doute des messagers secondaires pour la libération de Ca $^{2+}$ intracellulaire (Doyle *et al.* 1986; Kroegel *et al.*, 1991).

L'action directe du PAF sur les cellules épithéliales a maintenant été démontrée : le PAF provoque une augmentation dépendante de la concentration en Ca $^{2+}$ intracellulaire. Cependant, la réponse cellulaire va varier en fonction des concentrations en Ca $^{2+}$ extracellulaire. Cette réponse peut, à des concentrations en PAF inférieures à des valeurs comprises entre 5 et 10 M, être inhibée par un bloqueur des canaux calciques comme la nifédipine.

Au niveau des lymphocytes B humains, la libération des stocks intracellulaires de Ca $^{2+}$ provoquée par le PAF, est accompagnée par la transcription du gène C-Fos proto-oncogène, lequel est impliqué dans le contrôle de la réponse proliférative (Kroegel *et al.*, 1989; Labrecque *et al.*, 1991; Sakuma *et al.*, 1991; Thivierge *et al.*, 1991).

3.2. «Autres» PAF

Les cellules inflammatoires activées peuvent produire des analogues et des homologues du PAF. Cependant, les cellules humaines comme les neutrophiles, les éosinophiles, et les macrophages produisent presque exclusivement du PAF tandis que les mastocytes, les basophiles et les cellules endothéliales produisent, de façon prédominante, un analogue du PAF. Le modèle de production du PAF dépend également du stimulus. Ainsi, les basophiles humains synthétisent principalement un 1-acyl-2-acétyl-glycéro-3-phosphocholine face aux anti-IgE et majoritairement du PAF en réponse à l'ionophore calcique A 23187.

L'activité biologique des analogues du PAF est peu connue. Les homo-

logues alkyls sont aussi actifs dans la stimulation des neutrophiles contrairement aux C $_{16}$ PAF. Le 1-acétyl-glycéro-3-phosphocholine est un faible stimulant des neutrophiles humains et des plaquettes et peut inhiber les effets du PAF sur les neutrophiles humains (Chung, 1992).

3.3. Place du PAF dans la cascade de l'inflammation

L'inflammation est une réponse rapide et non spécifique de l'organisme face à une lésion ou à un agent nosogène. Ces derniers activent les cellules inflammatoires qui vont alors libérer leurs médiateurs. Ceux-ci possèdent un rôle vasodilatateur, chimiotactique et activateur vis-à-vis des nouvelles cellules inflammatoires attirées sur le site inflammatoire.

Normalement, la réponse inflammatoire est bénéfique car elle conduit à l'élimination de l'agent nosogène par phagocytose ou mort de la cellule infectée et par lyse enzymatique suite à la dégranulation des basophiles, des polymorphonucléaires et des mastocytes.

Cependant, elle peut également induire de nouvelles lésions suite à la dilution des agents nosogènes au niveau de l'exsudat inflammatoire lorsque celui-ci ne contient pas suffisamment de fibrine pour emprisonner les agents tels les bactéries ou les virus (Hoogsteden et Van Hal, 1991).

L'inflammation détient donc certains revers. En effet, si l'organisme ne se libère pas de l'agent provocateur (qu'il soit biologique ou non) le phénomène devient chronique et la réaction qui, au départ était bénéfique, se transforme en un processus morbide induisant des lésions tissulaires, parfois irréversibles.

L'inflammation est le résultat de la libération de nombreux médiateurs par différentes cellules et systèmes. Dans certains cas, le système immunitaire est stimulé et ce sont alors les lymphocytes et les mastocytes qui se retrouvent en grand nombre sur le site de la lésion.

Les principaux médiateurs de l'inflammation sont :

- 1 - l'histamine
- 2 - la sérotonine
- 3 - l'adénosine
- 4 - le système des kinines
- 5 - les fibrinopeptides
- 6 - les anaphylatoxines comme C 3a et C 5a issues du système du complément
- 7 - les radicaux oxygénés libres
- 8 - les cytokines comme l'interféron γ , les interleukines et le TNF
- 9 - les métabolites de l'acide arachidonique.

La Fig. 5 reprend les divers médiateurs dont l'origine commune est le précurseur de l'acide arachidonique.

Le clivage du précurseur commun libère deux molécules précurseurs importantes, le lyso-PAF et l'acide arachidonique, ce qui pourrait expliquer la liaison étroite qui existe entre la synthèse de PAF et celle des leucotriènes (LT) (Stewart *et al.*, 1990; Kitamura *et al.*, 1991; Chung, 1992). De plus, le PAF lui-même stimule la synthèse des LTB $_4$ par les neutrophiles et les éosinophiles (Hamasaki *et al.*, 1984; Schnader *et al.*, 1986; Spencer *et al.*, 1991 a; Dubois *et al.*, 1989; Mansour *et al.*, 1991; Nieminen *et al.*, 1991; Ohno *et al.*, 1991; Olson *et al.*, 1991; Wu *et al.*, 1991; Chung, 1992; Huang *et al.*, 1993).

Plusieurs cytokines comme l'interleukine-1 β , le TNF et l'interféron-1 α stimulent la synthèse de PAF par les monocytes humains (Chung, 1992). Le contraire est également vrai. Ainsi, le PAF stimule la libération des cytokines comme le TNF et l'IL-1 α (Dubois *et al.*, 1989; Chung, 1992; Rabinovici *et al.*, 1991; 1992; Turner et Wood, 1991). De plus, l'augmentation de la libération de TNF par le PAF peut être régulée via la production de LTB $_4$ (Dubois *et al.*, 1989).

L'interaction PAF/cytokines donne une courbe dose/effet concave vers le bas. Par exemple, suite à une stimulation par des agonistes, une réponse dose-dépendante est obtenue dans un premier temps. Cette réponse consiste en une élévation de la libération de médiateurs. Ensuite, la concentration en médiateurs devenant importante, un rétrocontrôle négatif se réalise et la courbe s'inverse (Koltai *et al.*, 1993).

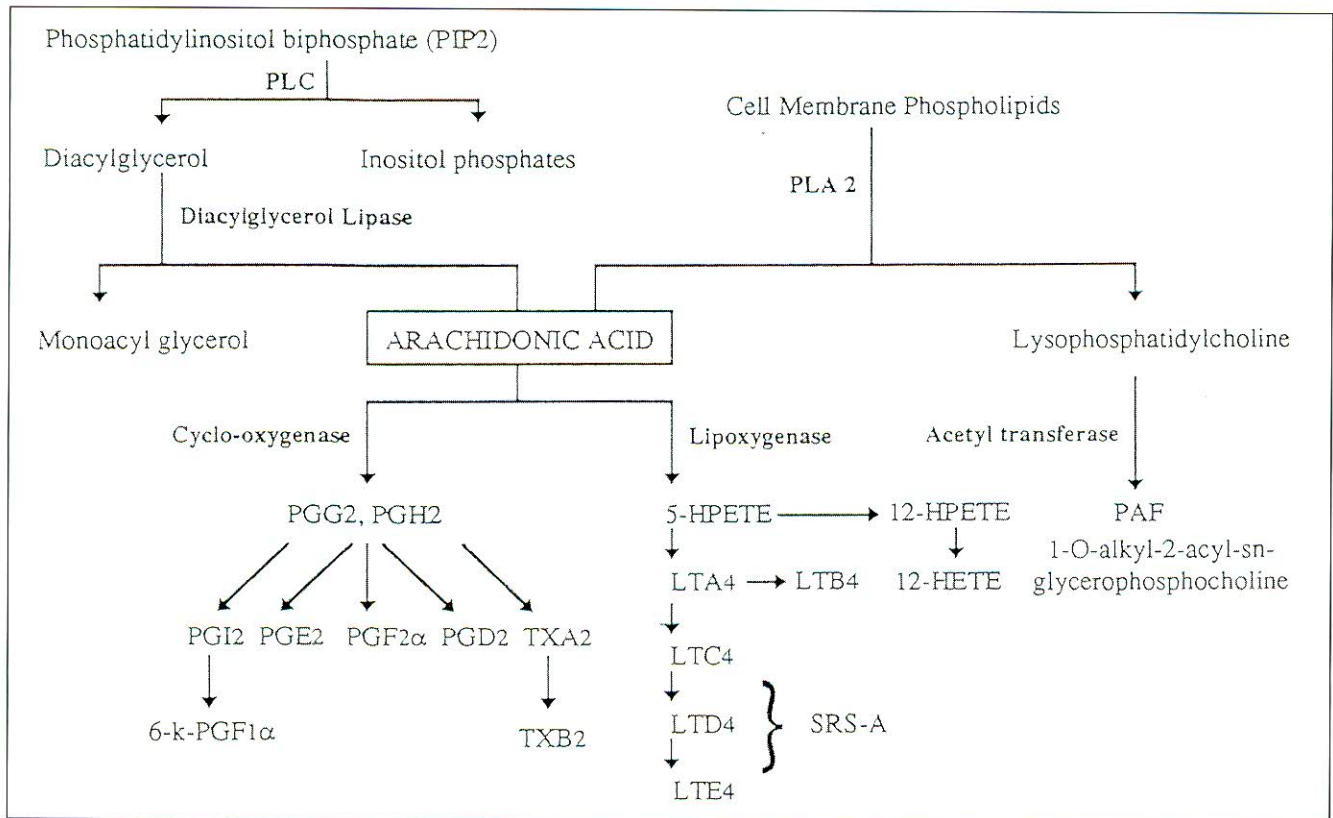


Figure 5
Dérivés de l'acide arachidonique.

3.4. Rétrocontrôle et amplification de la cascade

3.4.1. Phénomène de Sensibilisation

Le phénomène de sensibilisation est un autre aspect important de la réponse cellulaire au PAF. Dans ce processus un stimulus induit une réponse donnée et, de surcroît, modifie la réactivité des cellules. Celles-ci ont une réponse accrue à un second stimulus. Cet effet semble être régulé via une facilitation de la transduction du signal plutôt que par une augmentation du nombre de récepteurs (Henson *et al.*, 1992).

Ce phénomène de sensibilisation est bien connu pour les neutrophiles mais il n'a pas encore été mis en évidence pour les autres cellules inflammatoires.

De plus, il a été suggéré que la capacité des endotoxines à «amorcer» les neutrophiles à répondre à des stimuli, en augmentant la sécrétion d'anions superoxydes, est peut-être due à l'augmentation préalable de PAF au niveau intracellulaire, laquelle est provoquée par les endo-

toxines. Cela suggère que le PAF intracellulaire peut moduler la sécrétion des médiateurs provenant des neutrophiles et des éosinophiles. Le PAF agirait donc aussi comme un second messager intracellulaire (Christman *et al.*, 1988; Anderson *et al.*, 1991; Kroegel *et al.*, 1991; Rabinovici *et al.*, 1991; Koltai *et al.*, 1993).

3.4.2. Rétrocontrôle et amplification sur la libération des médiateurs

Au niveau des cellules activées, la libération de médiateurs peut être régulée non seulement par une sensibilisation ou une amplification mais aussi via un rétrocontrôle. Cette balance est essentielle pour la protection des cellules contre la «surstimulation» et, en fin de compte, elle évite de les mener jusqu'au stade de la cellulolyse. Le rétrocontrôle est particulièrement important dans le cas du choc septique où une amplification de la libération des médiateurs se produit fréquemment.

Le PAF est connu pour induire la libération d'eicosanoïdes dont la

PGI₂. La concentration élevée en ce médiateur provoque une diminution de la libération de PAF grâce à un mécanisme de feed-back via l'activation de l'adénylate cyclase (Koltai *et al.*, 1993). Pour illustration, les cellules endothéliales humaines voient leur synthèse de PAF augmenter si on les cultive avec de l'indométhacine, celle-ci inhibant la production de prostacyclines. Inversement, la production de PAF diminue si les cellules endothéliales sont mises en présence de la PGI₂ (Zimmerman *et al.*, 1985). Cela suggère que le PAF joue un rôle central non seulement au niveau de l'amplification mais également au niveau du rétrocontrôle, sur la libération des médiateurs.

De plus, à un certain stade de «surstimulation» des cellules inflammatoires dans le cas du choc septique, la déplétion cellulaire en ATP conduit à une accumulation d'adénosine au niveau de l'espace extracellulaire. Ce phénomène facilite la formation de liaisons entre l'adénosine et des sous types de récepteurs. Ces liai-

sons induisent la formation d'un important signal de transduction pour les cellules avoisinantes. Les polymorphonucléaires sont alors stabilisés et l'activation de l'adénylate cyclase augmente la concentration en AMPc.

Il a récemment été démontré que le PAF et les LTB₄ augmentent la concentration d'adénosine au niveau des polymorphonucléaires et qu'ils participent ainsi au système de rétrocontrôle (Fig. 6) (Koltai *et al.*, 1993).

4. ORIGINE DU PAF ET ACTION AU NIVEAU CELLULAIRE

Un très grand nombre de cellules synthétisent du PAF. Actuellement, le mécanisme de synthèse du PAF par les cellules inflammatoires est bien connu car ces cellules sont impliquées dans les processus allergiques et inflammatoires. Il n'en va pas de même pour les cellules épithéliales, les hépatocytes, les neurones, les fibroblastes et les cellules endothéliales qui sont maintenant

reconnues comme étant capables de sécréter ou de synthétiser du PAF mais dont le mécanisme de synthèse n'est pas encore élucidé.

Pour étudier ce processus, il serait nécessaire de :

- 1 - s'assurer de la pureté des cultures de cellules;
- 2 - caractériser la production de PAF de façon structurale et biologique;
- 3 - déterminer la voie de synthèse impliquée;

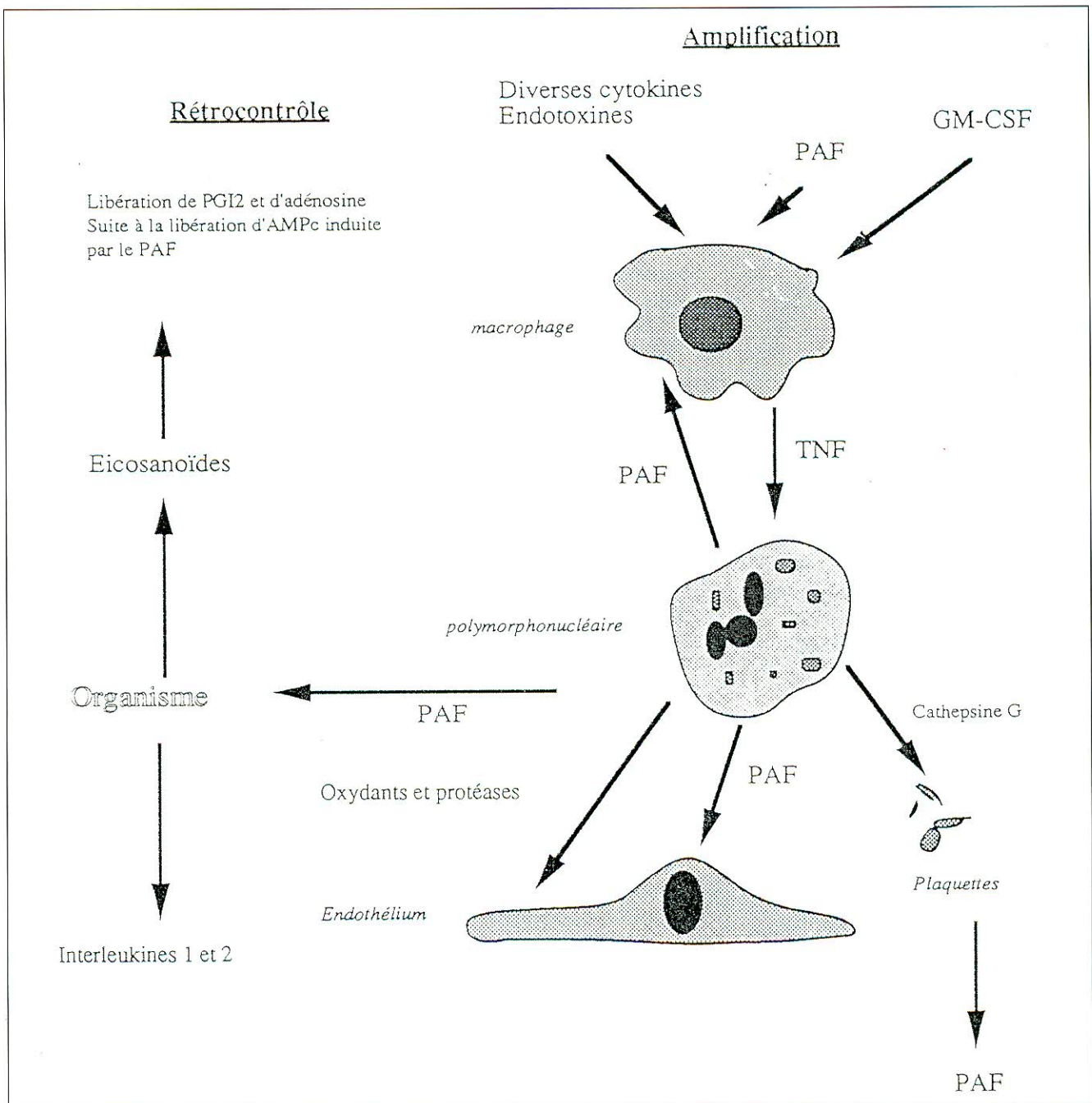


Figure 6
Schéma de l'amplification et du rétrocontrôle de la cascade de l'inflammation (Koltai *et al.*, 1993).

4 - prouver la présence des enzymes et leur activation.

Parmi les cellules synthétisant le PAF, certaines n'en libèrent dans le milieu extracellulaire que de très petites quantités. Aussi la théorie de la communication intercellulaire provoquée par le PAF a été mise en doute. Pour certains auteurs, le PAF est tellement puissant que même de petites quantités sont suffisantes pour provoquer des effets importants. Cependant, une concentration donnée de PAF peut ne pas avoir les mêmes conséquences *in vivo* qu'*in vitro*. En effet, dans le milieu *in vivo*, il existe des protéines transporteuses qui permettent à une substance donnée de se faire reconnaître par ses cellules cibles et cela même à des concentrations peu élevées.

De plus, la rétention de PAF au sein même de la cellule laisse penser que le PAF joue vraisemblablement un rôle au niveau intracellulaire et qu'il n'agirait donc pas que par le biais de ses récepteurs situés sur la face externe de la membrane cellulaire (Henson *et al.*, 1992).

4.1. Stimuli nécessaires aux cellules afin de synthétiser du PAF

Les stimuli classiques de l'inflammation (par exemple : les endotoxines, les microorganismes, les immuns complexes, etc.) sont évidemment les principaux stimuli pour la production cellulaire de PAF. Cependant, l'éventail des stimuli est varié et de nouveaux stimuli sont mis en évidence au fur et à mesure des études entreprises sur le PAF.

Dans ce paragraphe, seuls les stimuli les plus couramment utilisés en culture de cellules seront énumérés.

1) *Les neutrophiles* : activés par le zymosan ou l'ionophore calcique A23187, les neutrophiles synthétisent du PAF bien que seulement 3 à 4 % de celui-ci soient libérés.

Le cytokine-granulocyte-macrophage-stimulating factor (GM-CSF) est également fréquemment utilisé dans la stimulation des neutrophiles (Stewart *et al.*, 1988; Koltai *et al.*, 1991; Chung, 1992).

2) *Les éosinophiles* : ils sont stimulés par la plupart des facteurs chimiotactiques. De toutes les cellules circulantes, les éosinophiles possèdent la plus grande quantité de précurseur PAF, c'est-à-dire le 1-acyl-2-acétylglycéro-3-phosphocholine. Les éosinophiles humains, isolés en culture, libèrent du PAF après stimulation par les IgE mais ne sécrètent pas de PAF lors de stimulation avec des IgG (Anderson *et al.*, 1991; Koltai *et al.*, 1991; Kroegel *et al.*, 1991; Chung, 1992).

3) *Les macrophages alvéolaires* : les macrophages alvéolaires humains produisent et libèrent de grandes quantités de lyso PAF suite à une stimulation par l'ionophore calcique A 23187 ou par les IgE (Dubois *et al.*, 1989; Koltai *et al.*, 1991; Chung, 1992).

4) *Les lymphocytes pulmonaires humains* : ils sécrètent du PAF si leurs récepteurs Fc sont stimulés (Koltai *et al.*, 1991; Chung, 1992).

5) *Les monocytes* : ils sont stimulés par les cytokines comme l'II-1 β , le TNF et l'interféron 1- α (Koltai *et al.*, 1991; Chung, 1992).

4.2. Action du PAF sur les cellules

Le PAF interagit avec un très grand nombre de cellules parmi lesquelles les plaquettes et les cellules inflammatoires figurent au premier rang :

4.2.1. Les plaquettes

A des concentrations picomolaires, le PAF provoque l'agrégation des plaquettes humaines et de lapin (Saunders *et al.*, 1987; Chung, 1992) tandis que des concentrations nanomolaires sont nécessaires pour agréger les plaquettes bovines (Bastos da Silva *et al.*, 1993). Les plaquettes de l'espèce bovine sont reconnues pour être plus sensibles au PAF qu'à l'ADP ou la thrombine lesquels sont, en général, de bons stimulants pour l'agrégation plaquettaire. De plus, l'acide arachidonique ou la sérotonine ne provoquent pas l'agrégation des plaquettes bovines

tandis que, chez le chien ou le chat, ces deux substances induisent une agrégation irréversible. Il apparaît donc que, dans l'espèce bovine, le PAF est un des meilleurs stimulants de l'agrégation plaquettaire.

La sensibilité des plaquettes à répondre au PAF varie d'une espèce à l'autre. Ainsi, les plaquettes d'oiseaux et de reptiles ne s'agrègent qu'en présence de thrombine. Une fois activées, les plaquettes s'agrègent, adhèrent, se contractent et sécrètent des hydrolases acides provenant des granules lysosomiaux ainsi que des substances vasoactives et d'autres substances comme la collagénase, l'élastase, l'histamine, la sérotonine et des facteurs chimiotactiques. Ces différentes étapes peuvent avoir lieu simultanément ou de façon indépendante (Bondy et Gentry, 1989; Jain, 1993).

Une administration de PAF à des poneys ou à des chevaux entraîne une thrombocytopenie réversible. Celle-ci est empêchée si un antagoniste spécifique comme le WEB 2086 est administré en prétraitement (Ross et Schwartz, 1985; Koltai *et al.*, 1991; Foster *et al.*, 1992a; 1992b; Koltai *et al.*, 1993; Wilson *et al.*, 1993).

Des études similaires ont été effectuées sur le lapin (Lohman *et al.*, 1990) et sur le rat (Evans *et al.*, 1990).

In vitro, de nombreuses études ont été développées sur les plaquettes dans le but principal d'étudier les capacités inhibitrices des divers antagonistes.

4.2.2. Les neutrophiles

La stimulation des neutrophiles par le PAF conduit à une libération d'enzymes lysosomiales et d'anions superoxydes, à la synthèse de LTB₄ et de divers facteurs chimiotactiques, à la migration des neutrophiles vers le site où le PAF est libéré et à l'adhésion de ceux-ci à l'endothélium vasculaire (Voelkel *et al.*, 1986; Christman 1988; Stewart *et al.*, 1990; Anderson *et al.*, 1991; Casale *et al.*, 1991; Henderson *et al.*, 1991; Labrecque *et al.*, 1991; O'Connor *et al.*, 1991; Smith, 1991; Spencer *et al.*, 1991; Christman, 1992; Foster

et al., 1992a; 1992b; Henson *et al.*, 1992; Koltai *et al.*, 1993).

4.2.3. Les éosinophiles

Le PAF est extrêmement puissant sur la libération des enzymes de type peroxydase provenant des granules d'éosinophiles.

De plus, l'activation des éosinophiles par le PAF induit une desquamation épithéliale, *in vitro*, de la trachée associée à une diminution de la fréquence des battements ciliaires.

La cytotoxicité des éosinophiles est également augmentée par le PAF d'une façon dose dépendante. En effet, des éosinophiles préalablement opsonisés par l'anaphylatoxine C_{3b}, par des IgG ou des IgE, voient leur cytotoxicité augmenter en fonction de la concentration de PAF sur les schistosomules de *Schistosoma mansoni* (Chung, 1992). Enfin, *in vitro*, le PAF est un puissant facteur chimiotactique et chimiocinétique des éosinophiles. Il favorise l'adhésion des neutrophiles et des éosinophiles à l'endothélium vasculaire (Christman *et al.*, 1988; Stewart *et al.*, 1988; Casale *et al.*, 1991; Henderson, 1991; Koltai *et al.*, 1991; Kroegel *et al.*, 1991; Mansour *et al.*, 1991; Sakuma *et al.*, 1991; Smith, 1991; Blom *et al.*, 1992; Chung, 1992; Tool *et al.*, 1992; Koltai *et al.*, 1993).

4.2.4. Les macrophages

Le PAF provoque la sécrétion de TNF et augmente la production d'anions superoxydes par les macrophages alvéolaires humains. Cette production augmente en fonction de la dose administrée (Doyle *et al.*, 1986; Stewart *et al.*, 1988; Henderson, 1991; Rabinovici *et al.*, 1991; Turner et Wood, 1991; Villani *et al.*, 1991; Chung, 1992; Koltai *et al.*, 1993).

4.2.5. Les lymphocytes

Le PAF inhibe la prolifération lymphocytaire lorsque celle-ci est stimulée par l'hémagglutinine, la concavaline et l'interleukine-2. La prolifération des lymphocytes de type CD⁴⁺ est inhibée par de fortes concentrations en PAF. Le PAF peut également augmenter la sécrétion

d'IgG et d'IgE par les lymphocytes B (Hoogsteden et Van Hal, 1991; Chung, 1992).

Le PAF stimule l'activité des cellules NK. Cet effet est maximum à des concentrations 10⁻⁹ M. Cette augmentation d'activité est dépendante de la 5-lipoxygénase, de la protéine kinase et du Ca²⁺ extracellulaire (Thivierge et Rola-Pleszczynski, 1991).

4.2.6. Les cellules endothéliales

La vasoperméabilité induite par le PAF est maintenant bien connue (Cox *et al.*, 1984; Hamasaki *et al.*, 1984; Dubois *et al.*, 1989; Parrat *et al.*, 1989; Pretolani *et al.*, 1989; Christman *et al.*, 1990; Chang *et al.*, 1991; Henderson, 1991; Jancar *et al.*, 1991; Labrecque *et al.*, 1991; Olson *et al.*, 1991; Ono *et al.*, 1991; Tokuyama *et al.*, 1991; Foster *et al.*, 1992a; 1992b; Henson *et al.*, 1992; Huang *et al.*, 1993; Jager *et al.*, 1993; Koltai *et al.*, 1993). En culture de cellules, les cellules endothéliales bovines soumises à du PAF changent de forme; cette elongation de l'endothélium est plus prononcée si le milieu est supplémenté en activateur de phosphokinase C (Grigorian et Ryan, 1987). Dès lors, les auteurs concluent que l'interaction PAF-cellules endothéliales conduit à (1) une inhibition des récepteurs β adrénergiques via un mécanisme de déphosphorylation où agit la protéine kinase C et (2) à une inhibition de la synthèse des thromboxanes et des prostacyclines. Ce rétrocontrôle de l'activité métabolique des cellules endothéliales est accompagné d'un changement de forme de ces cellules (Grigorian et Ryan, 1987).

Chez le rat, le PAF provoque une vasodilatation pulmonaire dépendante des cellules endothéliales (McMurtry et Morris, 1986).

Les cellules endothéliales humaines produisent du PAF lorsqu'elles sont stimulées par des agonistes bien définis comme, par exemple, la thrombine. Cette production est augmentée si on ajoute de l'indométhacine, un inhibiteur de prostacyclines. Zimmerman *et al.* (1985) ont montré l'existence d'un rétrocontrôle entre la production de PAF et les prosta-

cyclines ce qui met en évidence le rôle important que joue l'endothélium avec les cellules inflammatoires.

En résumé, on peut dire que le PAF est synthétisé par de nombreuses cellules comme les cellules de l'inflammation et les cellules endothéliales. Par le biais de ses récepteurs qui lui sont spécifiques, il agit sur ces mêmes cellules, sur les fibres musculaires lisses vasculaires et sur les plaquettes. De plus, le PAF est un puissant activateur plaquettaire.

Rapidement métabolisé en lyso-PAF, le PAF agit sur le site même de sa production. Stimulées par le PAF, les cellules inflammatoires libèrent leurs cytokines, facteurs chimiotactiques, anions superoxydes, le TNF et diverses enzymes lysosomiales. Le métabolisme de l'acide arachidonique est également stimulé. Le PAF est ainsi un médiateur qui a la possibilité d'amplifier, sous certaines conditions, la cascade de l'inflammation et de conduire à des lésions tissulaires importantes. La modulation de l'inflammation induite par le PAF passe obligatoirement par une bonne connaissance de la localisation des récepteurs du PAF ainsi que les rôles exacts joués par celui-ci vis-à-vis des autres médiateurs avec lesquels il agit de concert (Fig. 7).

5. PHYSIOPATHOLOGIE DU PAF

Jusqu'à présent, la majorité des études *in vivo* ont été réalisées sur des animaux ayant ou non reçu un antagoniste plus ou moins spécifique du PAF, ce dernier étant soit injecté, perfusé ou nébulisé selon les systèmes ou organes étudiés.

Toutefois, ce type d'approche est parfois difficile à interpréter car les antagonistes ne sont pas toujours spécifiques; il existe différents types de récepteurs et une seule cellule peut posséder plusieurs types de récepteurs (Hwang *et al.*, 1986; Voelkel *et al.*, 1986; Stewart *et al.*, 1988; Pretolani *et al.*, 1989; Koltai *et al.*, 1991).

5.1. Physiopathologie respiratoire

Malgré des thérapies de plus en plus poussées, l'incidence des pathologies

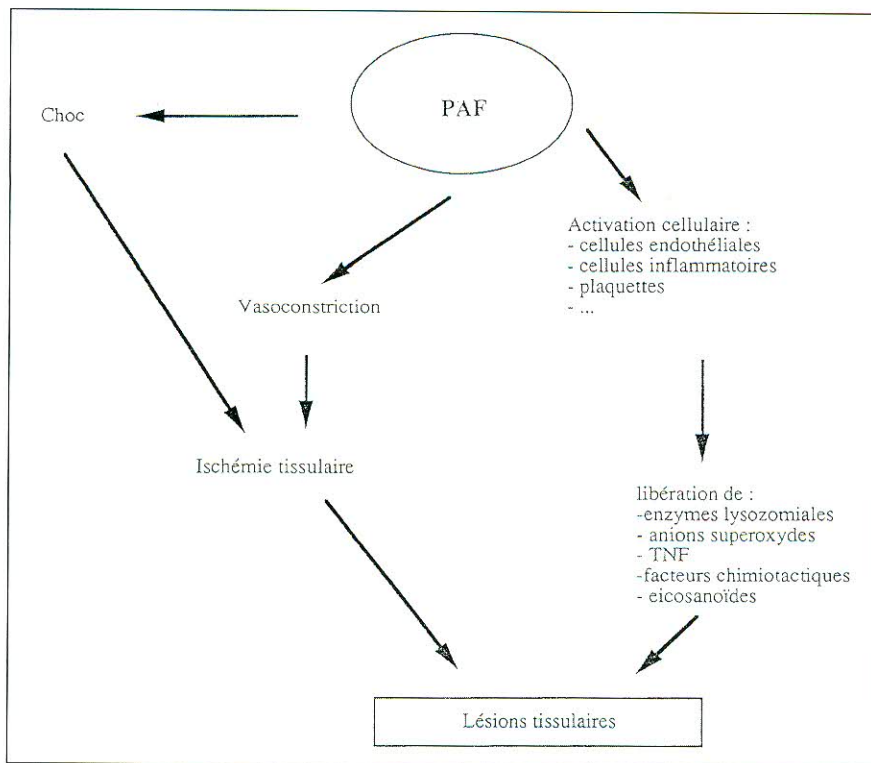


Figure 7
Action probable du PAF dans la formation des lésions tissulaires
(d'après Chang et Voelkel, 1991).

respiratoires s'accroît chez la plupart de nos animaux et particulièrement chez nos animaux de rente. Une densité de population élevée, une virulence croissante des agents pathogènes et une certaine pollution de l'air sont partiellement à l'origine de ce phénomène.

La modulation de l'inflammation est une étape importante dans la thérapie des désordres respiratoires. Aussi, une bonne compréhension des mécanismes d'action du PAF au niveau respiratoire semble nécessaire.

5.1.1. Augmentation de la résistance pulmonaire

L'augmentation de la résistance pulmonaire totale (R_L) peut être attribuée à l'étranglement des voies aériennes supérieures. En effet, Slocombe et Robinson (1981) ont démontré que les voies aériennes périphériques ne représentent qu'une faible partie de la R_L . De plus, Lekeux *et al.* (1985) ont démontré que les voies aériennes profondes représentaient 10 à 20 % de la R_L dans l'espèce bovine de race frisonne.

La majorité des travaux relatifs au système respiratoire montrent une bronchoconstriction induite par le PAF que ce soit chez l'homme (Gatteau *et al.*, 1984; Cuss *et al.*, 1986; Chang-Yeung *et al.*, 1991; Kidney *et al.*, 1991; O'Connor *et al.*, 1991), chez le lapin (McManus, 1985; 1989; Lohman et Halonen, 1990; Herd et Page, 1991; Sakuma *et al.*, 1991; Rabinovici *et al.*, 1992; Huang *et al.*, 1993), chez le cobaye (Vargaftig *et al.*, 1980; Pretolani *et al.*, 1989; Qian *et al.*, 1993), chez le hamster (Lantz *et al.*, 1991), chez le rat (Kosugi *et al.*, 1993), ou chez le mouton (Christman *et al.*, 1987; 1988; 1990).

Cependant, le mécanisme qui engendre une réduction du diamètre des voies aériennes est controversé et semble différent selon les espèces.

Pour certains auteurs, la bronchoconstriction est principalement due à la contraction du muscle lisse bronchique. Il en est ainsi lorsque le PAF est administré sous forme d'aérosol à des patients (Johnson *et al.*, 1990). Stimler *et al.* (1983) ont démontré que le PAF, chez le cobaye, induit des contractions du parenchyme

pulmonaire via un mécanisme direct. L'intensité de ces contractions allait croissante avec la dose de PAF administrée. Chez le chien, le PAF induit une contraction du muscle lisse de la trachée. Cet effet est également dépendant de la dose administrée. Cependant, cette contraction est due à la libération secondaire de sérotonine provoquée par le PAF (Murphy *et al.*, 1989). De plus, chez les moutons, le PAF augmente la sensibilité à l'histamine (Christman *et al.*, 1987; Coyle *et al.*, 1990) et la R_L augmente de trois fois par rapport à sa valeur de base dans les cinq minutes qui suivent l'administration de PAF (Christman *et al.*, 1987).

Une autre explication à l'augmentation de la R_L est l'extravasation des fluides entraînant un œdème de la muqueuse trachéale ou bronchique et, par voie de conséquence, une diminution de la lumière des voies aériennes (Jancar *et al.*, 1991; Tokuyama *et al.*, 1991). Mansour *et al.* (1991) ont démontré, chez le mouton, que la R_L était augmentée principalement par la libération secondaire, induite par le PAF, de leucotriènes. Chez le cobaye, Rogers *et al.* (1990) ont mis en évidence une importante extravasation des fluides au niveau de la trachée tandis que Jancar *et al.* (1991) ont démontré, chez le rat, une importante augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau de la trachée et des bronches de gros et de petit calibre. Dans cette dernière étude, les auteurs ont suggéré que l'anaphylaxie chez le rat conduit à une extravasation plasmatique importante suite à la libération secondaire d'histamine et de sérotonine induite par le PAF.

5.1.2. Diminution de la compliance dynamique

La compliance dynamique ($C_{L, dyn}$) permet d'apprécier les propriétés élastiques des poumons d'une part, et de détecter un éventuel asynchronisme ventilatoire d'autre part. Tout phénomène, tel un œdème, qui va provoquer une diminution des propriétés élastiques des poumons va entraîner une chute de $C_{L, dyn}$.

Comme cela a été dit précédemment (4.3.6.), la vasoperméabilité induite par le PAF est actuellement bien

connue. Lorsque des animaux sont soumis à un challenge de PAF, le poids du poumon augmente consécutivement à la fuite liquidienne et à l'installation d'un œdème pulmonaire (Hamasaki *et al.*, 1984; Chang *et al.*, 1987; McManus *et al.*, 1989; Parrat *et al.*, 1989; Pretolani *et al.*, 1989; Lohman et Halonen, 1990; Byrne *et al.*, 1991; Herd *et al.*, 1991; Jancar *et al.*, 1991; Lantz *et al.*, 1991; Chung, 1992; Rabinovici *et al.*, 1992; Alabaster et Moore, 1993; Huang *et al.*, 1993; Qian *et al.*, 1993). Herd *et al.* (1991) ont étudié la mécanique ventilatoire de jeunes lapins soumis à une nébulisation de PAF. Septante deux heures après l'expérimentation, la R_L revenait à sa valeur de base tandis que la $C_{L, dyn}$ n'avait pas encore atteint sa valeur de base une semaine après la challenge. Ces données suggèrent la présence d'un œdème important pouvant entraîner de graves conséquences fonctionnelles.

En 1987, Christman *et al.* ont nébulisé de l'histamine à des moutons préalablement traités avec du PAF. Comparativement aux valeurs de base, la $C_{L, dyn}$ chutait d'environ 60 % tandis que la R_L augmentait de 300 %. En 1988, ces auteurs ont démontré que les changements de la mécanique ventilatoire induits par le PAF se produisaient aussi bien chez des moutons sains que chez des moutons dépourvus de plaquettes et de polymorphonucléaires.

5.1.3. PAF et perturbations hématologiques

Le PAF a d'abord été étudié pour son pouvoir d'activation des plaquettes que ce soit *in vivo* ou *ex-vivo*. Il stimule l'agrégation des plaquettes et la libération, par ces dernières, d'histamine, de sérotonine ainsi que de plusieurs autres substances (Voelkel *et al.*, 1986, Jain, 1993).

L'administration de PAF soit en injection, soit en inhalation, active la libération des autres médiateurs : les taux sanguins et lymphatiques en thromboxanes A_2 , en leucotriènes B_4 , en prostaglandines et prostacyclines augmentent (Sasaki *et al.*, 1989; Koltai *et al.*, 1991; Churchill *et al.*, 1991; Jancar *et al.*, 1991; Ohno *et al.*, 1991; Wu *et al.*, 1991; Bellan

et al., 1992; Chung, 1992; Koltai *et al.*, 1993).

De plus, le PAF stimule la migration des éosinophiles et neutrophiles vers les poumons ou vers le site où le PAF est libéré, entraînant ainsi une neutropénie et une éosinopénie transitoires (Anderson *et al.*, 1991; Casale *et al.*, 1991; Siebeck *et al.*, 1991; Blom *et al.*, 1992; Wegner *et al.*, 1992). O'Connor *et al.* (1991) ont chronométré ce phénomène. Après inhalation de PAF par des patients, la neutropénie apparaît dans les 5 minutes qui suivent l'inhalation de PAF. Une neutrophilie apparaît dans les deux heures qui suivent cette administration. Dans toutes les études où le taux plaquettaire est mesuré, il y avait thrombocytopenie (cf : 4.3.1.).

5.1.4. PAF et maladies allergiques

Le PAF participe à de nombreuses maladies inflammatoires. Parmi celles-ci l'asthme occupe une place prédominante. En effet, lorsqu'un homme sain inhale du PAF, il présente les symptômes typiques de l'asthme. Dans les pays industrialisés, 5 % des adultes et 10 à 15 % des enfants sont affectés par l'asthme (Alabaster *et al.*, 1993). La pathogénie de l'asthme est un syndrome inflammatoire au niveau des voies aériennes, lequel est accompagné par une contraction du muscle lisse, d'un œdème des voies aériennes, d'une extravasation de plasma, d'une hypersécrétion de mucus (nb : le PAF stimule la sécrétion de mucus dans la plupart des espèces (Lundgren *et al.*, 1990; Nieminen *et al.*, 1991; Adler *et al.*, 1992; Hotchkiss *et al.*, 1993) et d'une hypersensibilité bronchique.

La muqueuse respiratoire des patients asthmatiques est caractérisée par la présence d'un processus inflammatoire chronique dont les principales caractéristiques sont une infiltration d'éosinophiles et de lymphocytes, un œdème de la muqueuse et une desquamation épithéliale. Hisamatu *et al.* (1991) ont étudié les dommages provoqués par des inhalations de PAF sur la muqueuse respiratoire de patients sains. Ces dommages sont : une paralysie pro-

gressive des cils vibratils et une exfoliation des cellules épithéliales. Ces lésions sont dépendantes de la dose administrée. L'hypersensibilité bronchique peut être expliquée par la libération massive des protéines éosinophiliques qui lèsent l'épithélium.

L'asthme se présente sous deux formes : soit une réponse immédiate à l'allergène soit une réponse retardée. Chez les patients présentant la forme tardive, une augmentation de l'activité de l'acétyltransférase (enzyme qui transforme le lyso-PAF en PAF) a été mesurée.

Les effets des antagonistes du PAF ont été étudiés dans divers modèles animaux et ont été assez décevants dans ce syndrome. En effet, le WEB 2086, administré en aérosol ou oralement, ainsi que que les MK-287 ou U74, 505 n'ont pas antagonisé les effets induits par le PAF. Il semble donc que les antagonistes ne soient pas spécifiques aux récepteurs présents à ce niveau ou que le PAF joue un rôle différent voire mineur dans le syndrome clinique. Cependant un faible effet inhibiteur de l'antagoniste BN 52021 sur la réponse bronchoconstrictive aiguë chez l'enfant asthmatique a été remarqué après une nébulisation d'allergènes (Page, 1990; Freitag *et al.*, 1991; Mengelers *et al.*, 1991; Chung, 1992; Alabaster *et al.*, 1993).

5.2. Physiopathologie cardiovasculaire

5.2.1. Fonction myocardique

Le PAF est inotrope négatif et est un puissant vasoconstricteur coronaire. Les récepteurs du PAF au niveau coronaire sont sans doute identiques aux récepteurs du PAF au niveau de la membrane des cellules myocardiques car la diminution de la force de contraction du ventricule droit est positivement corrélée avec les effets constricteurs au niveau coronaire (Koltai *et al.*, 1991).

De plus, le PAF provoque une augmentation de conductance pour le K^+ au niveau de la membrane de la cellule myocardique. Par conséquent, le potentiel d'action diminue en amplitude et en durée. Ces effets

pourraient expliquer l'incidence plus importante de fibrillation ventriculaire au cours d'une ischémie du myocarde. Ces phénomènes sont indépendants de la présence ou de l'absence des plaquettes circulantes (Flores *et al.*, 1990).

En présence de WEB 2086 ou de ginkgolide B, les effets inotropes négatifs et vasoconstricteurs coronaires exercés par le PAF sont inhibés. Le même effet protecteur est obtenu si on administre un inhibiteur de thromboxanes A₂ (TXA₂). Ceci suggère que les TXA₂ jouent un rôle dans la vasoconstriction induite par le PAF (Koltai *et al.*, 1991).

5.2.2. Ischémie myocardique

Suite à des stimuli hypoxiques, le PAF est rapidement synthétisé par les polymorphonucléaires. Il semble être un médiateur important dans l'ischémie du myocarde. Des cœurs isolés de lapin ou des cardiomyocytes en culture soumis à une ischémie ou à une inhibition de leur métabolisme, libèrent du PAF très tôt après la reperfusion (Koltai, 1991).

Les antagonistes du PAF, comme le ginkgolide B ou le BN 50739, apportent une protection vis-à-vis de l'ischémie et du phénomène de reperfusion. Aucun de ces deux antagonistes n'influence la fréquence cardiaque, le débit coronaire, le débit aortique et la contractilité du myocarde.

La taille de l'infarctus est dépendante de la durée de l'ischémie et des moyens mis en œuvre par la circulation périphérique pour compenser l'ischémie et apporter de l'énergie au tissu.

Certains médicaments anti-arythmiques n'ont pas d'influence sur la taille de l'infarctus. Ils sont donc capables de sauver la vie du patient dans un premier temps mais incapables de protéger le patient vis-à-vis des conséquences de l'infarctus. Une réduction de la taille de l'infarctus est observée chez des rats ou des chiens prétraités avec du ginkgolide B et soumis à une occlusion coronaire suivie d'une reperfusion. Ces observations soulignent la puissance des antagonistes du PAF dans la prévention et le traitement de l'in-

farctus du myocarde. En effet, les antagonistes du PAF peuvent apporter un effet cardioprotecteur en protégeant contre la menace d'arythmies et contre les lésions provoquées par l'ischémie, lesquelles peuvent être déclenchées par le PAF suite à un cercle vicieux qui se déroule au sein des cellules endothéliales (Koltai *et al.*, 1991).

5.2.3. Circulation périphérique

Le PAF est un puissant hypotenseur au niveau de la circulation périphérique (Kamitani *et al.*, 1984; Kenzora *et al.*, 1984; Felix *et al.*, 1990; Lohman et Halonen, 1990; Byrne *et al.*, 1991; Koltai *et al.*, 1991; Ohno *et al.*, 1991; Bellan *et al.*, 1992; Koltai *et al.*, 1993; Wilson *et al.*, 1993).

Chez des poneys anesthésiés et recevant du PAF en perfusion, une chute de l'index cardiaque (débit/kg de poids vif) entraîne une hypotension systémique (Wilson *et al.*, 1993). Il est intéressant de constater que les modifications induites par le PAF sont similaires à celles rapportées lors d'endotoxémie chez le cheval.

Dans l'espèce équine, l'utilisation d'un inhibiteur de cyclooxygénase antagonise les effets induits par le PAF (hormis les changements au niveau des taux cellulaires) (Wilson *et al.*, 1993) tandis que, chez le chat, seuls les antagonistes du PAF tel le BN 50730 abolissent les changements induits par ce médiateur (Bellan *et al.*, 1992).

Chez le chien, (Kenzora *et al.*, 1984), on peut subdiviser les effets cardio-vasculaires du PAF en trois phases. La première phase dure cinq à trente secondes et consiste en une diminution de 10 % de la pression systémique, une élévation du débit cardiaque et une chute de la résistance vasculaire. La seconde phase dure trente à nonante secondes. Elle comprend une diminution de la pression systémique, une diminution du débit cardiaque et une augmentation de la résistance vasculaire tandis que la dernière phase, d'une durée de nonante secondes à soixante minutes, consiste en une récupération graduelle de la pression systémique, une augmentation sévère de la résistance vasculaire, un faible dé-

bit cardiaque et en fin de compte, des performances myocardiques diminuées.

Chez le rat, le PAF induit une hypotension qui est dépendante de la dose (Kamitani *et al.*, 1984). De plus, cette hypotension ne résulte pas d'une inhibition centrale ni d'une inhibition de la rénine, ni de l'agrégation des plaquettes ou de l'inhibition des récepteurs α adrénergiques. Elle est dépendante de la présence d'un endothélium.

5.2.4. Circulation pulmonaire

Le fait que le PAF produise une vasoconstriction au niveau pulmonaire est bien connu dans les diverses espèces de laboratoire (Bessin *et al.*, 1983; Hamasaki *et al.*, 1984; Schnader *et al.*, 1986; Chang *et al.*, 1987; Christman *et al.*, 1987; 1990; Stahl *et al.*, 1989; Lohman et Halonen, 1990; Ohar *et al.*, 1990; Kempfert *et al.*, 1991; Ono *et al.*, 1991; Rabinovici *et al.*, 1991; Bellan *et al.*, 1992; Trochtenberg *et al.*, 1992; Huang *et al.*, 1993).

Une perfusion de PAF à des moutons augmente, de manière transitoire, la pression artérielle pulmonaire et la perméabilité vasculaire. Ces effets sont bloqués si un inhibiteur de la cyclooxygénase est administré (Christman *et al.*, 1988). Chez le rat et le lapin, l'œdème pulmonaire induit par le PAF est dépendant de la formation de leucotriènes (McMurtry *et al.*, 1986; Huang *et al.*, 1993). Cependant, chez le rat, de très faibles doses de PAF (0.001 à 1 μ g/animal) réduisent la pression artérielle pulmonaire induite par l'hypoxie, par les PGF_{2 α} ou par la noradrénaline (McMurtry *et al.*, 1986). Ces effets sont indépendants de la voie cyclooxygénase mais dépendants de la présence d'un endothélium intact (McMurtry *et al.*, 1986).

Des injections répétées de PAF, durant 4 semaines, à de jeunes lapins provoquent une hypertension pulmonaire, une augmentation de la taille du ventricule droit et une diminution du nombre des petites artères pulmonaires (Ohar *et al.*, 1990).

Il semble donc que le rôle joué par le PAF dans l'hypertension pulmonaire et dans l'œdème pulmonaire soit différent dans les divers protocoles expérimentaux. Le mécanisme d'action du PAF dans cette entité pathophysiologique mérite certainement des approches plus approfondies.

5.2.5. Hypertension artérielle

L'activité de l'acétylhydrolase est plus importante chez des patients atteints d'hypertension essentielle et qui possèdent un plasma riche en lipides de faible densité (LDL). En fait, les concentrations de base du PAF restent inchangées mais les taux circulants sont plus élevés. Les taux plasmatiques sont corrélés positivement avec la pression artérielle moyenne et avec la clearance de créatinine. Par contre, il n'y a pas de relation avec les concentrations plasmatiques en Na^+ et Cl^- .

Cependant, le PAF exogène stimule l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au niveau des cellules endothéliales des artères. Cet effet est supprimé lorsque l'énalapril ou le CV 3988 sont administrés. Ces données suggèrent que le PAF jouerait, peut-être, à travers l'enzyme de conversion, un rôle dans la régulation du tonus vasculaire.

Chez le rat, le PAF peut non seulement modifier le tonus vasculaire artériel mais il peut également induire une constriction de la veine porte (McManus *et al.*, 1989; Koltai *et al.*, 1991; Lemme *et al.*, 1992).

Il semble que le PAF joue un rôle régulateur dans la maintenance de l'intégrité de la paroi du vaisseau artériel mais il serait nécessaire d'approfondir les investigations dans ce domaine afin de connaître les mécanismes d'action sous-jacents.

Le tableau 1 reprend les divers effets du PAF au niveau de la fonction pulmonaire ainsi que les antagonistes les plus communément utilisés à ce niveau.

5.3. Rôle potentiel du PAF dans le choc

Actuellement, le traitement du choc reste très difficile car les coagulations intravasculaires disséminées et le collapsus des petits vaisseaux

provoquent de multiples lésions au niveau de tous les organes et sont souvent responsables du décès.

Les effets et les lésions obtenus après administration d'endotoxines bactériennes sont comparables à ceux obtenus après administration de PAF. Ceci laisse penser que le PAF joue un rôle fondamental dans la pathogénie du choc septique (Bessin *et al.*, 1983; Doebber *et al.*, 1985; Toyofuku *et al.*, 1985; Chang *et al.*, 1987; Sanders et Handley, 1987; Parrat *et al.*, 1989; Stahl *et al.*, 1989; Christman *et al.*, 1990; Hosford et Braquet, 1990; Olson *et al.*, 1990; Anderson *et al.*, 1991; Byrne *et al.*, 1991; Lantz *et al.*, 1991; Rabinovici *et al.*, 1991; Koltai *et al.*, 1993).

Cependant, comparativement aux lipopolysaccharides bactériennes (LPS), le PAF est beaucoup plus puissant dans l'induction d'un choc. Ainsi, pour obtenir des perturbations similaires au niveau du tonus intestinal du rat, une dose de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de LPS en injection intraveineuse est nécessaire alors qu'une dose de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de PAF en injection intrapéritonéale suffit (Hosford et Braquet, 1990; Koltai *et al.*, 1993).

5.3.1. Production de PAF pendant le choc

Le PAF est produit dans les différents états de choc. Dans les 10 minutes qui suivent l'administration intraveineuse d'endotoxines chez le rat, les taux circulants de PAF augmentent de façon très importante (Hosford et Braquet, 1990).

Lopez-Diez *et al.* (1989) ont étudié le nombre de sites à haute affinité pour le PAF au niveau des plaquettes. Ces auteurs ont démontré que, chez les patients sains, il y avait 281 ± 63 sites libres de PAF tandis que chez les patients atteints de septicémie, il ne reste plus que 49 ± 37 sites libres. Ces données montrent la forte occupation des sites par le PAF lors d'une septicémie (Lopez-Diez *et al.*, 1989; Hosford et Braquet, 1990).

5.3.2. Médiateurs dans le choc septique

Le $\text{TNF}\alpha$ est une cytokine produite par les macrophages activés. Une

expérience sur des porcs, auxquels des LPS étaient administrés par voie intramésentérique a provoqué 50 % de mortalité précoce. Les taux plasmatiques en $\text{TNF}\alpha$ des porcs qui n'avaient pas survécu étaient élevés. De plus, le plasma de ces derniers était pauvre en médiateurs de l'inflammation. Par contre, les porcs survivants avaient un plasma riche en médiateurs comme le PAF ou les eicosanoïdes (Dinarello, 1991). Ces résultats suggèrent que les individus, enclins à des complications fatales suite au choc septique, libèrent rapidement du $\text{TNF}\alpha$, ce dernier inhibant la libération d'autres médiateurs. Ces données mettent à jour les raisons pour lesquelles certains patients sont insensibles aux traitements intensifs. Dans ces cas précis, il serait sans doute intéressant d'utiliser des anticorps anti- $\text{TNF}\alpha$ (Dinarello, 1991; Koltai *et al.*, 1993).

Comme le TNF, l'interleukine-1 (IL-1) joue un rôle central dans la réponse inflammatoire de l'hôte. IL-1 affecte les cellules vasculaires en provoquant de la congestion, une fuite capillaire, une altération de la coagulation, une infiltration cellulaire et une stimulation des cellules endothéliales à produire de la PGE_2 et de la PGI_2 .

La libération des différents médiateurs pendant le choc septique se réalise de manière séquentielle. Ainsi, dans le cas des porcs qui survivent à l'administration de LPS, les taux plasmatiques en TXB_2 sont les premiers à croître. Ensuite, la concentration plasmatique en 6-kéto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ augmente. La libération des LTB_4 est quant à elle plus tardive. Cette séquence de libération des eicosanoïdes a également été mesurée chez le lapin, le chien et le chat (Koltai *et al.*, 1993).

L'administration d'indométhacine bloque la libération de tous les eicosanoïdes issus de la voie de la lipoxigénase. Cependant, le blocage de la libération de 6-kéto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ est plus difficile à obtenir par rapport à celui obtenu pour la libération des TXB_2 . En accord avec ces données, les antagonistes du PAF inhibaient la production de TXB_2 tandis qu'ils diminuaient seulement de façon modérée la libération de 6-kéto-

TABEAU 1
Incidence du PAF et de ses antagonistes sur la fonction pulmonaire

<i>Mode d'administration</i>	<i>Espèce étudiée</i>	<i>Effets au niveau respiratoire</i>	<i>Antagoniste PAF utilisé</i>	<i>Référence</i>
Perfusion de PAF sur poumons isolés	Lapin	Poids du poumon δ R_L δ	anti-IFN	Huang <i>et al.</i> , 1993
Administration intranasale, <i>in vivo</i>	Rat	Sécrétion de mucines δ	—	Hotchkiss <i>et al.</i> , 1993
PAF inhalé	Rat	R_L δ	—	Kosugi <i>et al.</i> , 1993
Injection I.V. de PAF	Cobaye	R_L δ , C_1 dyn δ Hypoventilation	BN 52021	Qian <i>et al.</i> , 1993
PAF inhalé et perfusé	Chat	Pression artérielle lobaire δ	BN 50730	Bellan <i>et al.</i> , 1992
Culture <i>in vitro</i> d'explants de trachée	Cobaye	Sécrétion augmentée de mucus	CV 3988 RO 19 3704	Adler <i>et al.</i> , 1992
PAF perfusé	Rat	Perméabilité vasculaire δ Oedème interstitiel Séquestration leucocytes	BN 50739	Rabinovici <i>et al.</i> , 1992
Bolus intraveineux	Mouton	Perméabilité vasculaire R_L δ , C_1 dyn δ Pression artérielle pulmonaire δ Flux lymphatique δ	DP 1904	Trochtenberg, 1992
Inhalations de PAF	Singe	Hyperactivité des voies respiratoires R_L δ , le nombre de polymorphonucléaires δ dans le lavage bronchoalvéolaire		Wegner <i>et al.</i> , 1992
Suite à une injection d'endotoxines de <i>Salmonella</i>	Rat	Séquestration de neutrophiles Activation des neutrophiles <i>in situ</i> Perméabilité vasculaire δ	WEB 2170	Anderson <i>et al.</i> , 1991
Suite à une injection d'endotoxines de <i>Pseudomonas</i>	Porc	PaO_2 δ Poids du poumon δ Flux albumine δ	SPRI 65-675	Byrne <i>et al.</i> , 1991
Suite à une inhalation d'allergènes	Humain	Bronchoconstriction Oedème pulmonaire	WEB 2086	Freitag <i>et al.</i> , 1991
Inhalations de PAF	Humain	Paralysie des cils vibratils Exfoliation des cellules épithéliales de la trachée	—	Hisamatu <i>et al.</i> , 1991
Suite à une anaphylaxie provoquée	Rat	La perméabilité des bronches et trachée est δ	BN 52021	Jancar <i>et al.</i> , 1991
Perfusion de PAF sur poumons isolés	Rat	Vasoconstriction pulmonaire	WEB 2086	Kempfert <i>et al.</i> , 1991
Suite à une inhalation d'endotoxines d' <i>Enterobacter agglomerans</i>	Hamster	R_L δ , C_1 dyn δ poids du poumon δ	RP 48740	Lantz <i>et al.</i> , 1991
PAF inhalé	Humain	Bronchoconstriction avec un max à 5 min	UK 7405	O'Connor <i>et al.</i> , 1991
Suite à une injection sous cutanée de monocrotaline	Rat	Hypertension pulmonaire Fuite liquidienne	WEB 2086 WEB 2170	Ohno <i>et al.</i> , 1991
Suite à un embol gazeux	Cheval	P art pulmonaire δ R_L δ	WEB 2086 WEB 2170	Ohno <i>et al.</i> , 1991
Suite à l'injection d'endotoxines <i>E. coli</i>	Rat	Accumulation de leucocytes au niveau du parenchyme pulmonaire Oedème pulmonaire	BN 50739	Rabinovici <i>et al.</i> , 1991
Suite à une anaphylaxie provoquée	Souris Cobaye	Bronchoconstriction Hypersensibilité	E 6123	Sakuma <i>et al.</i> , 1991
Suite à l'administration d'endotoxines de <i>Abortus equi</i>	Porc	δ de la pression artérielle pulmonaire δ des pressions au niveau des voies aériennes	WEB 2086	Siebeck <i>et al.</i> , 1991
PAF inhalé	Lapin	Hyperactivité bronchique	—	Coyle <i>et al.</i> , 1990
Suite à une injection de bleomycine	rat	Réaction inflammatoire aigüe Oedème pulmonaire	BN 52021	Evans <i>et al.</i> , 1990
Suite à une anaphylaxie provoquée	Lapin	Réaction pulmonaire δ Bronchoconstriction C_1 dyn δ	WEB 2086	Lohman <i>et al.</i> , 1990
Suite à une injection d'endotoxines d' <i>E. coli</i>	Porc	Hypertension pulmonaire Hypoxémie Oedème pulmonaire	SRI 65-675	Olson <i>et al.</i> , 1990
PAF inhalé	Cobaye	Bronchoconstriction	SDZ 64-612	Sanjar <i>et al.</i> , 1990

TABLEAU 1 (suite)

Mode d'administration	Espèce étudiée	Effets au niveau respiratoire	Antagoniste PAF utilisé	Référence
PAF inhalé	Humain	Bronchoconstriction	—	Spencer <i>et al.</i> , 1990
PAF inhalé	Cobaye	Perméabilité vasculaire Δ Bronchoconstriction $R_L \Delta$	—	Tokuyama <i>et al.</i> , 1990
Suite à une injection d'immuns complexes	Lapin	Alvéolite	—	Wairen <i>et al.</i> , 1990
Suite à une injection d'endotoxines de <i>E. coli</i>	Mouton	Hypertension pulmonaire Flux lymphatique Δ	SRI 63-441 WEB 2086	Christman <i>et al.</i> , 1989
PAF perfusé sur un poumon isolé	Cobaye	Hypersensibilité pulmonaire Bronchoconstriction Libération de médiateurs Oedème pulmonaire	BN 52021 RO 19-3704 RO 19-1400	Pretolani <i>et al.</i> , 1989
Bolus intraveineux de PAF	Mouton	PAF Δ la sensibilité à l'histamine de façon très marquée $C_L \text{ dyn } \nabla$, $R_L \Delta$	—	Christman <i>et al.</i> , 1987
Suite à une injection d'endotoxines de <i>Salmonella</i>	Rat	Vasoconstriction hypoxique Extravasation des fluides au niveau pulmonaire	CV 3988 SRI 63441	Chang <i>et al.</i> , 1987
PAF inhalé	Humain	Bronchoconstriction de la dose dépendante avec tachyphylaxie	—	Cuss <i>et al.</i> , 1986
PAF perfusé sur poumons isolés	Rat	Vasoconstriction à forte dose Vasodilatation à faible dose Oedème	CV 3988 RP 48740 L 652, 731	Voelkel <i>et al.</i> , 1986
Suite à une injection d'endotoxines <i>E. coli</i>	Mouton	Hypertension pulmonaire Lésions pulmonaires inflammatoires Bronchoconstriction	ONO 6240	Tokyofuku <i>et al.</i> , 1985
Injection intraveineuse de PAF	Lapin	Bronchoconstriction Séquestration de leucocytes	—	McManus <i>et al.</i> , 1985
Injection intraveineuse de PAF	Chien	Hypertension artérielle pulmonaire $\text{PaO}_2 \nabla$	—	Bessin <i>et al.</i> , 1983
Poumons isolés et perfusés	Cobaye	Oedème pulmonaire	—	Hamasaki <i>et al.</i> , 1983

$\text{PGF}_{1\alpha}$ (Hosford et Braquet, 1990; Mozes *et al.*, 1991a; 1991b; 1992; Koltai *et al.*, 1993).

Les facteurs de croissance et les cytokines comme le TNF et les interleukines-1 et -2 interagissent avec le PAF. Un seul facteur comme le $\text{TNF}\alpha$ joue un rôle central dans la phase précoce mais souvent léthale du choc. Ce $\text{TNF}\alpha$ est probablement libéré consécutivement à l'amplification déclenchée par le PAF (Rabinovici *et al.*, 1991). De plus, dans la seconde phase du choc septique, une importante libération de PAF conduit à un excès de production de TXB_2 et de LTB_4 . Ces concentrations élevées en médiateurs provoquent des changements tardifs au niveau de l'hémodynamique et conduisent souvent au décès (Hosford et Braquet, 1990; Koltai *et al.*, 1993).

Les antagonistes du PAF apportent une bonne protection vis-à-vis de la

libération des TXB_2 et des LTB_4 et interrompent ainsi un cercle vicieux.

5.4. PAF et les autres systèmes

Les systèmes comme le tractus digestif, le système génito-urinaire et la peau sont des candidats aux actions du PAF que ce soit dans des conditions physiologiques ou pathophysiologiques.

Au niveau de la peau, Foster *et al.* (1992) ont étudié, chez le cheval, les effets inflammatoires du PAF. Après injection sous cutanée, une vésicule inflammatoire se forme avec une accumulation de neutrophiles et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Le WEB 2086, un antagoniste spécifique du PAF bloque ces effets.

Chez le lapin, un dépôt de 250 μg de PAF sur l'œil, provoque un accroissement de la pression intraoculaire suite à l'augmentation de PAF au niveau de la chambre anté-

rieure. Si un antagoniste spécifique du PAF est utilisé, comme le BN 52021, une diminution de la pression est observée. Néanmoins, l'œdème cornéen et conjonctival persiste (Jager *et al.*, 1993).

6. LES ANTAGONISTES DU PAF

Il existe un grand nombre d'antagonistes synthétiques ou naturels du PAF. L'attention qui leur est dévolue ne fait que croître. Cependant, aucun antagoniste n'a, à l'heure actuelle, été développé à des fins thérapeutiques.

Ces différents antagonistes possèdent des capacités variables pour inhiber les divers effets du PAF (Tableau 2). Cela s'explique par l'existence de sous-types de récepteurs (Hwang *et al.*, 1986) et par leur potentiel agoniste plus ou moins important. Les rôles du PAF et de

TABEAU 2
Antagonistes spécifiques du PAF (PAF injecté ou inhalé)

<i>Antagoniste</i>	<i>Espèce(s) étudiée(s)</i>	<i>Effets de l'antagoniste</i>	<i>Référence</i>
WEB 2086 en prétraitement	Mouton, cheval, rat, cobaye et lapin	<ul style="list-style-type: none"> * inhibition de l'agrégation des plaquettes de bovins * empêche la dégranulation des neutrophiles induite par le PAF * bloque la production de TNF par les macrophages alvéolaires * blocage des changements cardio-vasculaires * améliore la compliance * diminue la vasoconstriction hypoxique * empêche l'accumulation d'inositoltriphosphate par les éosinophiles * effet protecteur dans le choc traumatique * inhibe l'agrégation plaquettaire * inhibe la bronchoconstriction * inhibition de la leucopénie, basopénie, thrombocytopénie. * faible effet sur l'hypertension précoce pulmonaire * diminue les taux lymphatiques en TxB₂ et LTB₄ après endotoxémie * réduit l'augmentation de pression artérielle pulmonaire lors du choc endotoxique (<i>abortus equi</i>) chez le porc, diminue également la leucopénie et l'hypoventilation 	Bastos da Silva <i>et al.</i> , 1993 Koltai <i>et al.</i> , 1995 Wilson <i>et al.</i> , 1993 Bates <i>et al.</i> , 1992 Foster <i>et al.</i> , 1992 Tool <i>et al.</i> , 1992 Freitag <i>et al.</i> , 1991 Kempfert <i>et al.</i> , 1991 Turner <i>et al.</i> , 1991 Ohno <i>et al.</i> , 1991 Siebeck <i>et al.</i> , 1991 Lohman <i>et al.</i> , 1990 Johnson <i>et al.</i> , 1990 Christman <i>et al.</i> , 1989 Dubois <i>et al.</i> , 1989 Korth <i>et al.</i> , 1989 Heuer <i>et al.</i> , 1989 Stahl <i>et al.</i> , 1988
BN 50730 en prétraitement	Chat	<ul style="list-style-type: none"> * inhibition dans les changements de la résistance vasculaire * bloque les effets dus au PAF dans la réponse pulmonaire et systémique 	Bellan <i>et al.</i> , 1992
BN 50739 en prétraitement	Rat	<ul style="list-style-type: none"> * prévient l'œdème pulmonaire, la production de Tx et atténue les lésions induites par II-2 au niveau du poumon * protège des lésions du choc provoquées par les endotoxines ou une injection de PAF 	Rabinovici <i>et al.</i> , 1992 Rabinovici <i>et al.</i> , 1991
DP 1904 en prétraitement	Mouton	<ul style="list-style-type: none"> * atténue les changements dans la fonction pulmonaire 	Trochtenberg <i>et al.</i> , 1992
WEB 2170 en prétraitement	Rat	<ul style="list-style-type: none"> * empêche l'activation des neutrophiles suite à une administration de LPS bactériennes * empêche la fuite des liquides 	Anderson <i>et al.</i> , 1991 Ono <i>et al.</i> , 1991
BN 52021 en prétraitement	Rat, chien, cobaye et lapin	<ul style="list-style-type: none"> * empêche l'extravasation des protéines au niveau de la trachée, des bronches et de la cavité péritonéale * diminue les taux de TX B₂ et de LTB₄ dans les exsudats * abolit, chez le chien, la diminution de P systémique observée lors d'ischémie intestinale provoquée * empêche l'augmentation de perméabilité vasculaire * empêche l'agrégation des plaquettes, des neutrophiles et macrophages * inhibe la production des prostacyclines * diminue la pression intraoculaire mais pas l'œdème cornéen après dépôts de 250 µg en topique sur l'œil de lapin * empêche la $\bar{\nu}$ de C₁dyn, l'$\bar{\nu}$ de la R_L, ainsi que l'hypoventilation, l'hypotension systémique et la chute d'inotropie après IV de PAF 	Jager <i>et al.</i> , 1995 Qian <i>et al.</i> , 1995 Jancar <i>et al.</i> , 1991 Dubois <i>et al.</i> , 1989 Filep <i>et al.</i> , 1989 Pretolani <i>et al.</i> , 1989 Stewart <i>et al.</i> , 1988
SRI 63-675 en prétraitement	Porc, mouton	<ul style="list-style-type: none"> * inhibition de l'œdème pulmonaire et diminution de la production de LTB₄ suite à des endotoxines de <i>E. coli</i> * atténuation de l'hypertension pulmonaire et de la chute de PaO₂ * atténuation de la vasoperméabilité suite à des endotoxines de <i>Pseudomonas</i> 	Byrne <i>et al.</i> , 1991 Olson <i>et al.</i> , 1990
RP 48740 en prétraitement	Rat, hamster	<ul style="list-style-type: none"> * diminue la capacité d'altérations des LPS et diminue la perméabilité des endothéliums * atténue les altérations pulmonaires 	Lantz <i>et al.</i> , 1991 Voelkel <i>et al.</i> , 1986
UK 74505 en traitement per os	Homme	<ul style="list-style-type: none"> * inhibition des réponses provenant des voies aériennes et des neutrophiles 	O'Connor <i>et al.</i> , 1991
CV 3988 en prétraitement	Chien, cobaye, rat et homme	<ul style="list-style-type: none"> * améliore la P systémique et le rendement cardiaque suite à un embol gazeux chez le chien * empêche l'augmentation de TNF par les macrophages alvéolaires * inhibe la libération de sérotonine par les plaquettes (rat) * empêche la vasoconstriction hypoxique suite à l'injection d'endotoxines à faible dose * Atténue l'augmentation de production de mucus par les explants de trachée de cobaye <i>in vitro</i> * inhibition de problèmes respiratoires provoqués par la dégranulation des neutrophiles suite à l'administration de PAF à des patients saints 	Adler <i>et al.</i> , 1993 Bates <i>et al.</i> , 1992 Ohno <i>et al.</i> , 1991 Dubois <i>et al.</i> , 1989 Chang <i>et al.</i> , 1987 Norbert <i>et al.</i> , 1986

TABLEAU 2 (suite)

E 6123 en prétraitement	Cobaye, souris	* effet inhibiteur sur la réponse anaphylactique * inhibe la bronchoconstriction * atténue l'hypersensibilité bronchique * diminue l'infiltration des cellules inflammatoires	Sakuma <i>et al.</i> , 1991
RP 59227 en prétraitement	Cobaye	* diminue la production d'eicosanoïdes	Turner <i>et al.</i> , 1991
SRI 63-441 en prétraitement	Mouton	* atténuation de la P pulmonaire et diminution des taux lymphatiques en Tx B ₂ suite au choc endotoxinique par LPS de <i>E. coli</i>	Christman <i>et al.</i> , 1988
RO 19-3704 et RO 19-1400	Cobaye	* inhibent la bronchoconstriction et la libération des médiateurs sur des poumons préalablement sensibilisés * inhibent la libération des LTC ₄ * Atténue l'augmentation de production de mucus par les explants de trachée de cobaye	Adler <i>et al.</i> , 1992 Pretolani <i>et al.</i> , 1989
CV 6209 en prétraitement	Cobaye, homme	* n'antagonise pas les effets bronchopulmonaires et sécrétoires au niveau de poumons sensibilisés mais bien au niveau de poumons non sensibilisés * inhibition des problèmes respiratoires provoqués par la dégranulation des neutrophiles suite à l'administration de PAF à des patients sains	Bates <i>et al.</i> , 1992 Christman <i>et al.</i> , 1988
L-652, 731 en prétraitement	Cobaye, lapin	* inhibe l'aggrégation des plaquettes et des PMN. * diminution de la production de prostacyclines * inhibe la libération de sérotonine par les plaquettes	Stewart <i>et al.</i> , 1988
ONO-6240 en prétraitement	Mouton	* prévient la diminution de pression artérielle * empêche la diminution du rendement cardiaque * peu ou pas d'effet sur l'hypertension pulmonaire	Toyofuku <i>et al.</i> , 1985
KADSURENONE prétraitement	Rat	* inhibe l'hypotension induite par le PAF	Doebber <i>et al.</i> , 1985
SDZ 64-612 et AH 21, 132 en prétraitement	Cobaye	* inhibe l'accumulation des éosinophiles au niveau des voies aériennes	Sanjar <i>et al.</i> , 1990
SQ 2786 en prétraitement	utilisé en <i>ex-vivo</i>	* inhibition de l'aggrégation plaquettaire	Seiler <i>et al.</i> , 1990

ses antagonistes ont été, de manière très importante, étudiés *in vitro* sur les plaquettes isolées, les leucocytes, les macrophages ainsi que sur les cellules endothéliales. Les antagonistes du PAF ont été également testés *in vivo* dans de nombreux modèles expérimentaux de choc endotoxinique ou ischémique sur la plupart des animaux de laboratoire.

Il est de plus en plus évident que dans un avenir proche, ces agents seront utilisés, seuls ou en association, à des fins thérapeutiques dans le but de protéger les tissus et les organes des lésions ischémiques et inflammatoires.

Les antagonistes du PAF sont soit synthétiques soit naturels; la classification la plus courante est la suivante :

A. Antagonistes synthétiques

- 1) Substances directement dérivées de la structure du PAF. Par exemple : les CV 3988, CV 6209,

SRI 63-119, ONO 6240, Ro 19-3704, RU 45-703 etc.

- 2) Antagonistes obtenus par cyclisation d'une fraction du squelette de la molécule de PAF. Par exemple : SRI 63-072, BN 52111, BN 52115, SRI 63-441, etc.
- 3) Antagonistes synthétiques non apparentés au squelette de la molécule de PAF. Par exemple : 48740 RP, 52770 RP, le groupe des dérivés des benzodiazépines : WEB 2086 Afapant), WEB 2170, le brotizolam, etc.

B. Antagonistes naturels

- 4) Substances naturelles qui antagonisent le PAF. Par exemple : le groupe des ginkgolides : A (BN 52020), B (52021) etc., la kadsurénone, le FR 900452 etc. (Saunders et Handley, 1987; Koltai *et al.*, 1991).

7. CONCLUSIONS

La quantité d'informations disponibles montre à quel point les mécanismes d'action et les rôles du PAF sont complexes et parfois bien obscurs. Le PAF est un médiateur de l'inflammation ayant un rôle important dans les processus pathophysiologiques et particulièrement dans les maladies respiratoires. Cependant, il ne faut pas se focaliser uniquement sur le PAF car celui-ci intervient dans la communication intercellulaire via un réseau de nombreux médiateurs avec lesquels il agit de concert.

La majorité des protocoles expérimentaux ont été réalisés sur la plupart des animaux de laboratoire tels des cobayes, des rats, des lapins, des hamsters et parfois des chiens et chats. En médecine vétérinaire, l'action du PAF *in vivo* sur les bovins et les chevaux (Foster *et al.*, 1992a; 1992b; Wilson *et al.*, 1993; Van de Weerd *et al.*, 1994) est encore très

peu étudiée. Seule, l'espèce ovine a été un peu plus investiguée (Cox *et al.*, 1984; Toyofuku *et al.*, 1985; Schnader *et al.*, 1986; Christman *et al.*, 1987; 1988; 1990; 1991; Mansour *et al.*, 1991; Trochtenberg *et al.*, 1992).

L'incidence des pathologies respiratoires chez nos animaux de rente est importante et il semblerait, au vu des études préliminaires (Van de Weerd *et al.*, 1994), que l'antagonisme du PAF conférerait une bonne protection vis-à-vis des altérations induites, sur le plan fonctionnel et hémodynamique, par ce médiateur.

Pour cela, de nombreuses investigations seront nécessaires.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une convention subsidiée par l'Institut pour l'Encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture (I.R.S.I.A.).

Les auteurs remercient également le Dr B. Genicot pour les conseils apportés lors de la rédaction de ce travail ainsi que Mme M. Leblond pour son aide technique.

SUMMARY

Physiology, pathophysiology of Platelet-Activating Factor and therapeutic properties of antagonists

Platelet-Activating Factor (PAF), a phospholipid inducing platelets aggregation and degranulation, is known to be a potent inflammatory mediator produced by a wide range of cells. This mediator is capable to modulate the inflammatory process.

PAF biosynthesis and its role in the amplification or downregulation of mediator release are firstly described. Then, respiratory and cardiovascular pathophysiology are reported. Finally, the most commonly used PAF antagonists, the species in which they were tested and the observed clinical improvements are outlined.

BIBLIOGRAPHIE

- ALABASTER V.A., MOORE B.A. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 3. Drug intervention in asthma: present and future (review). *Thorax*, 1993, **48**, 176-182.
- ANDERSON B.O., POGGETTI R.S., SHANLEY P.F., BENSARD D.D., PITMAN J.M., NELSON D.W., WHITMAN G.J., BANERJEE A., HARKEN A.H. Primed neutrophils injure rat lung through a platelet-activating factor-dependent mechanism. *J. Surg. Res.*, 1991, **50**, 510-514.
- BARBARO J.F., ZVAIFLER N.J. Antigen-induced histamine release from platelets of rabbits producing homologous PCA antibody. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1966, **122**, 1245-1247.
- BASTOS DA SILVA M., DESMECHT D., JUSTUS C., DAVID J.L., LEKEUX P. Effect of intravenous administration of WEB 2086 on PAF-induced «ex-vivo» platelet aggregation in healthy Friesian calves. In Proceeding: 12th Comparative Respiratory Society Meeting, Philadelphia, USA, 1993, P11.
- BELLAN J.A., MINKES R.K., HOOD J.S., McMAHON T.J., HIGUERA T.R., NOSSAMAN B.D., McNAMARA D.B., KADOWITZ P.J. Analysis of pulmonary and systemic vascular responses to platelet-activating factor in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1992, **263**, H234-H243.
- BENVENISTE J. Platelet-activating-factor, a new mediator of anaphylaxis and immune complex deposition from rabbit and human basophils. *Nature*, 1974, **249**, 581-583.
- BENVENISTE J., TENCE M., VARENNE P., BIDAULT J., BOULET C., POLONSKY J. Semi synthèse et structure proposée du facteur activant les plaquettes (PAF): PAF-acéther, un alkyl éther analogue de la lysophosphatidyl choline. *C.R. Acad. Sci. Ser. D.*, 1979, **289**, 1037-1040.
- BENVENISTE J., CHIGNARD M. A role for PAF-acether (platelet activating factor) in platelet dependent vascular diseases? *Circulation*, 1985, **72**, 713-717.
- BESSIN P., BONNET J., APFFEL D., SOULARD C., DESGROUX L., PELAS I., BENVENISTE J. Acute circulatory collapse caused by platelet-activating factor (PAF-acether) in dogs. *Eur. J. Pharmacol.*, 1983, **86**, 403-413.
- BLOM M., TOOL A.T., ROOS D., VERHOEVEN A.J. Priming of human eosinophils by platelet-activating factor enhances the number of cells able to bind and respond to opsonized particles. *J. Immunol.*, 1992, **149**, 3672-3677.
- BONDY G.S., GENTRY P.A. Characterization of the normal bovine platelet aggregation response. *Camp. Biochem. Physiol.*, 1989, **92**, 67-72.
- BYRNE K., SESSLER C.N., CAREY P.D., SIELAFF T.D., VASQUEZ A., TATUM J.L., HIRSCH J.I., SUGERMAN H.J. Platelet-activating factor in porcine Pseudomonas acute lung injury. *J. Surg. Res.*, 1991, **50**, 111-118.
- CASALE T.B., CAROLAN E.J., ERGER R.A. PAF-induced eosinophil and neutrophil migration is dependent upon molecular species. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A151.
- CHAN-YEUNG M., LAM S., CHAN H., TSE K.S., SALARI H. The release of platelet-activating factor into plasma during allergen-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, **87**, 667-673.
- CHANG S.W., VOELKEL N.F. Inflammatory mediator effect on pulmonary blood flow, edema, and the vascular endothelium. In: Lung Biology in Health and Disease, Vol 54. Mediators of Pulmonary Inflammation, Bray M.A., Anderson W.H. (Eds), Marcel Dekker inc., New York, 1991, pp. 403-453.
- CHANG S.W., FEDDERSEN C.O., HENSON P.M., VOELKEL N.F. Platelet-activating factor mediates hemodynamic changes and lung injury in endotoxin-treated rats. *J. Clin. Invest.*, 1987, **79**, 1498-1509.
- CHURCHILL L., CHILTON F.H., PROUD D. Interaction of platelet-activating factor with cultured guinea pig tracheal epithelial cells. *Biochem. J.*, 1991, **276**, 593-598.
- CHRISTMAN B.W., LEFFERTS P.L., SNAPPER J.R. Effect of platelet-activating factor on aerosol histamine responsiveness in awake sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, **135**, 1267-1270.
- CHRISTMAN B.W., LEFFERTS P.L., KING G.A., SNAPPER J.R. Role of circulating platelets and granulocytes in PAF-induced pulmonary dysfunction in awake sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1988, **64**, 2033-2041.
- CHRISTMAN B.W., LEFFERTS P.L., BLAIR I.A., SNAPPER J.R. Effect of platelet-activating factor receptor antagonism on endotoxin-induced lung dysfunction in awake sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, **142**, 1272-1278.
- CHRISTMAN B.W., MEYRICK B.O. Arachidonic acid supplementation attenuates platelet activating factor (PAF) production by bovine pulmonary artery endothelial cells. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A151.
- CHUNG K.F. Platelet-activating factor in inflammation and pulmonary disorders. *Clin. Sci.*, 1992, **83**, 127-138.
- COX C.P., MOJARAD M., ATTIAH A., SAID S.I. Platelet activating factor (PAF) increases pulmonary vascular permeability in awake sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, **129**, A 334.

- COYLE A.J., SPINA D., PAGE C.P. PAF-induced bronchial hyper-responsiveness in the rabbit : contribution of platelets and airway smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.*, 1990, **101**, 31-38.
- CUSS F.M., DIXON C.M.S., BARNES P.J. Effects of inhaled platelet-activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet*, 1986, **2**, 189-192.
- DEMOPOULOS C.A., PINCKARD R.N., HANAHAHAN D.J. Platelet-activating factor : evidence for 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators). *J. Biol. Chem.*, 1979, **254**, 9355-9358.
- DINARELLO C.A. The proinflammatory cytokines interleukine-1 and tumor necrosis factor and treatment of septic shock syndrome. *J. Infect. Dis.*, 1991, **163**, 1177-1184.
- DOEBBER T.W., WU M.S., ROBBINS J.C., CHOY B.M., CHANG M.N., SHEN T.Y. Platelet activating factor (PAF) involvement in endotoxin-induced hypotension in rats. Studies with PAF-receptor antagonist kadsurenone. *Bioch. Biophys. Res. Commun.*, 1985, **127**, 799-808.
- DOYLE V.M., CREBA J.A., RÜEGG U.T. Platelet activating factor mobilises intracellular calcium in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 3425, March 1986, **197**, 13-16.
- DUBOIS C., BISSONNETTE E., ROLA-PLESZCZYNSKI M. Platelet-activating factor (PAF) enhances tumor necrosis factor production by alveolar macrophages. *J. Immunol.*, 1989, **143**, 964-970.
- EVANS T.W., McANULTY R.J., ROGERS D.F., CHUNG K.F., BARNES P.J., LAURENT G.J. Bleomycin-induced lung injury in the rat : effects of the platelet-activating factor (PAF) receptor antagonist BN 52021 and platelet depletion. *Environ. Health Perspectives*, 1990, **85**, 65-69.
- FELIX S.B., BAUMANN G., RASCHKE P., MAUS C., BERDEL W.E. Cardiovascular reactions and respiratory events during platelet activating factor-induced shock. *Basic Res. Cardiol.*, 1990, **85**, 217-226.
- FLORES N.A., SHERIDAN D.J. Electrophysiological and arrhythmogenic effects of platelet activating factor during normal perfusion, myocardial ischaemia and reperfusion in the guinea pig. *Br. J. Pharmacol.*, 1990, **101**, 734-738.
- FOSTER A.P., LEES P., ANDREWS M.J., CUNNINGHAM F.M. Effects of WEB 2086, an antagonist to the receptor for platelet-activating factor (PAF), on PAF-induced responses in the horse. *Equine vet. J.*, 1992, **24**, 203-207.
- FOSTER A.P., CUNNINGHAM F.M., LEES P. Inflammatory effects of platelet activating factor (PAF) in equine skin. *Equine vet. J.*, 1992, **24**, 208-214.
- FREITAG A., WATSON R.M., MATSOS G., EASTWOOD C., O'BYRNE P.M. The effect of treatment with an oral platelet activating factor antagonist (WEB 2086) on allergen induced asthmatic responses in human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A157.
- GATEAU O., ARNOUX B., DERJAZ H., VIARS P., BENVENISTE J. Acute effects of intratracheal administration of PAF-acether (platelet activating factor) in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, **129**, A3.
- GRIGORIAN G.Y., RYAN U.S. Platelet-activating factor effects on bovine pulmonary artery endothelial cells. *Circ. Res.*, 1987, **61**, 389-395.
- HAMASAKI Y., MOJARAD M., SAGA T., TAI H.-H., SAID S.I. Platelet-activating factor raises airway and vascular pressures and induces edema in lungs perfused with platelet-free solution. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, **129**, 742-746.
- HENDERSON W.R. Jr Eicosanoids and platelet-activating factor in allergic respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, S86-S90.
- HENSON P.M. Role of complement and leukocytes in immunologic release of vasoactive amines from platelets. *Fed. Proc.*, 1969, **28**, A1721.
- HENSON P.M., PINCKARD R.N. Platelet activating factor (PAF) : a possible direct mediator of anaphylaxis in the rabbit and a trigger for the vascular deposition of circulating immune complexes. *Monogr. Allergy*, 1977, **12**, 13-26.
- HENSON P.M., BARNES P.J., BANKS-SCHLEGEL S.P. Platelet-activating factor : role in pulmonary injury and dysfunction and blood abnormalities. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, **145**, 726-731.
- HERD C.M., PAGE C.P. Effect of platelet activating factor on airways hyperresponsiveness in neonatally immunized rabbits. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A153.
- HEUER H., CASALS-STENZEL J. The pathophysiological role of PAF in anaphylactic lung reaction in the guinea pig and in endotoxin shock evidenced by the specific PAF-antagonist WEB 2086. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1989, **308**, 925-930.
- HISAMATSU K., GANBO T., NAKAZAWA T., MURAKAMI Y. Platelet activating factor induced respiratory mucosal damage. *Lipids*, 1991, **26**, 1287-1291.
- HOTCHKISS J.A., STAM M.A., HARKEMA J.R. Platelet activating factor stimulates rapid mucin secretion in rat nasal paws in vivo. *Exp. Lung Res.*, 1993, **19**, 545-557.
- HOOGSTEDEN H.C., VAN HAL P.T.H.W. Mediators of the induction of nonallergic pulmonary inflammation. In : Lung Biology in Health and Disease, Vol 54. Mediators of Pulmonary Inflammation, Bray M.A., Anderson W.H. (Eds), Marcel Dekker inc., New York, 1991, pp. 185-242.
- HOSFORD D., BRAQUET P. The potential role of platelet activating factor in shock and ischemia. *J. Critic. Care*, 1990, **5**, 115-136.
- HUANG Y.-C.T., KENNEDY T.P., SU Y.-F., WATKINS W.D., WHORTON A.R., PIANTADOSI C.A. Protection against platelet-activating factor-induced injury by interferon inducer in perfused rabbit lung. *J. Appl. Physiol.*, 1993, **74**, 251-258.
- HWANG S.-B., LAM M.-H., PONG S.-S. Ionic and GTP regulation of binding of platelet-activating factor to receptors and platelet-activating factor-induced activation of GTPase in rabbit platelet membranes. *J. Biol. Chem.*, 1986, **261**, 532-537.
- INUI K. Participation of platelet-activating factor in the pulmonary injury during cardiopulmonary bypass. *J. Jpn. Assoc. Thorac. Surg.*, 1993, **41**, 238-246.
- JAGER G.V., VAN DELFT J.L., VAN HAERINGEN N.J., VERBEIJ N.L.J., BRAQUET P. Antagonist of platelet-activating factor prevents prostaglandin E₂ induced ocular hypertension in rabbits. *Prostaglandins*, 1993, **45**, 97-105.
- JAIN N.C. The platelets. In : Essentials of Veterinary Hematology. Chapter 6, Jain NC (Ed), Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp. 109-132.
- JANCAR S., SIROIS M.G., CARRIER J., BRAQUET P., SIROIS P. PAF induces rat plasma extravasation and releases eicosanoids during anaphylaxis. *Inflammation*, 1991, **15**, P347-P354.
- JOHNSON P.R.A., ARMOUR C.L., BLACK J.L. The action of platelet-activating factor and its antagonism by WEB 2086 on human isolated airways. *Eur. Respir. J.*, 1990, **3**, 55-60.
- KAMITANI T., KATAMOTO M., TATSUMI M., KATSUTA K., ONO T., KIKUCHI H., KUMADA S. Mechanism(s) of the hypotensive effect of synthetic 1-O-octadecyl-2-O-acetyl-glycero-3-phosphorylcholine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1984, **98**, 357-366.
- KEMPFERT C., BRANDT R., SIEWERT B., KANOWSKI U., ODDOY A. Effekte des PAF-Antagonisten WEB 2086 auf die durch Hypoxie bzw. Angiotensin II ausgelöste pulmonale Vasokonstriktion an der isolierten perfundierten Rattenlunge. *Pneumologie*, 1991, **45**, 799-803.
- KENZORA J.L., PEREZ J.E., BERGMANN S.R., LANGE L.G. Effects of acetyl glyceryl ether of phosphorylcholine (platelet-activating factor) on ventricular preload, afterload, and contractility in dogs. *J. Clin. Invest.*, 1984, **74**, 1193-1203.
- KIDNEY J., RIDGE S., CHUNG R.F., BARNES P.J. Inhibition of PAF-induced bronchoconstriction by the oral leukotriene D₄ receptor antagonist. ICI 204, 219. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A811.
- KITAMURA S., ISHII Y., KOBAYASHI J. Roles of arachidonic acid cascade and related substances in respiratory diseases. *J. Jpn Soc. Int. Med.*, 1991, **80**, 1508-1513.
- KOLTAI M., HOSFORD D., BRAQUET P. PAF-induced amplification of mediator release in septic shock : prevention or downregulation by PAF antagonists (review). *J. Lipid Mediat.*, 1993, **6**, 183-198.
- KOLTAI M., HOSFORD D., GUINOT P., ESANU A., BRAQUET P. Platelet activating factor (PAF). A review of its effects, antagonists and possible future clinical implications (part 1). *Drugs*, 1991, **42**, 9-29.
- KORTH R., HIRAFUJI M., LALAU KERALY C., DELAUTIER D., BIDAULT J., BENVENISTE J. Interaction of the PAF antagonist

- WEB 2086 and its tetrazepine analogues with human platelets and endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.*, 1989, **98**, 653-661.
- KOSUGI T., SAITOH S., TAMAKI N., HANASHIRO K., NAKAHODO K. Inhalation of platelet-activating factor increases respiratory resistance in rats: determination by means of an astograph under nonanesthetized conditions. *Laryngoscope*, 1995, **105**, 428-430.
- KROEGEL C., CHILVERS E.R., GIEMBYCZ M.A., CHALLISS R.A.J., BARNES P.J. Platelet activating factor (PAF) and eosinophil activation. Accumulation of D-myo-inositol (1, 4, 5) triphosphate mass. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A150.
- LABRECQUE P., SIM S., BENISHIN C., LIEN D., MAN S.F.P. Platelet-activating factor causes an increase in intracellular Ca⁺⁺ in epithelial cells. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A150.
- LANTZ R.C., KELLER G.E. III, BURRELL R. The role of platelet-activating factor in the pulmonary response to inhaled bacterial endotoxin. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **144**, 167-172.
- LEKEUX P., HAJER R., BREUKINK H.J. Upper airway resistance in healthy Friesian cattle. *Res. Vet. Sci.*, 1985, **38**, 77-81.
- LEMME C., VESTERQVIST O., EGBERG N., GREEN K., JOGESTRAND T., DE FAIRE U. Platelet activation and prostacyclin release in essential hypertension. *Prostaglandins*, 1992, **44**, 219-235.
- LOHMAN I.C., HALONEN M. Effects of the PAF antagonist WEB 2086 on PAF-induced physiologic alterations and on IgE anaphylaxis in the rabbit. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, **142**, 390-397.
- LOPEZ-DIEZ F., NIETO M.L., FERNANDEZ-GALLARDO S., GILJON M.A., SANCHEZ-CRESPO M. Occupancy of platelet receptors for platelet factor in patients with septicemia. *J. Clin. Invest.*, 1989, **83**, 1735-1740.
- LUNDGREN J.D., KALINER M., LOGUN C., SHELHAMER J.H. Platelet activating factor and tracheobronchial respiratory glycoconjugate release in feline and human explants: involvement of the lipoxigenase pathway. *Agents Actions*, 1990, **30**, 329-337.
- MANSOUR E., ABRAHAM W.M., AHMED T. Platelet activating Factor (PAF) induced airway hyperresponsiveness in sheep: role of cyclooxygenase products. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A155.
- McMANUS L.M., PINCKARD R.N. Kinetics of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine (AGEPC)-induced acute lung alterations in the rabbit. *Am. J. Pathol.*, 1985, **121**, 55-68.
- McMANUS L.M., DEAVERS S.I. Platelet-activating factor in pulmonary pathobiology (review). *Clin. Chest Med.*, 1989, **10**, 107-118.
- McMURTRY I.F., MORRIS K.G. Platelet-activating factor causes pulmonary vasodilation in the rat. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, **134**, 757-762.
- MENGELERS H.J., KREUKNIET J., AKKERMAN J.W., BURGERS J.A. Platelet activating factor in bronchoalveolar fluid after allergen inhalation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A155.
- MOZES T., ZIJLSTRA F.J., HEILIGERS J.P. Interactions between platelet activating factor and eicosanoids during endotoxin shock in anesthetized pigs. *Med. Inflamm.*, 1992, **1**, 185-190.
- MOZES T., HEILIGERS J.P., TAK C.J., ZIJLSTRA F.J., BEN-EFRAIM S., SAXENA P.R., BONTA I.L. Platelet activating factor is one of the mediators involved in endotoxic shock in pigs. *J. Lipid Mediat.*, 1991, **4**, 309-326.
- MOZES T., ZIJLSTRA F.J., HEILIGERS J.P., TAK C.J., BEN-EFRAIM S., BONTA I.L., SAXENA P.R. Sequential release of tumour necrosis factor, platelet activating factor and eicosanoids during endotoxic shock in anesthetized pigs; protective effects of indomethacin. *Br. J. Pharmacol.*, 1991, **104**, 691-699.
- MURPHY T.M., MUNOZ N.M., MOSS J., BLAKE J.S., MACK M.M., LEFF A.R. PAF-induced contraction of canine trachea mediated by 5-hydroxytryptamine *in vivo*. *J. Appl. Physiol.*, 1989, **66**, 638-643.
- NIEMINEN M.M., MOILANEN E.K., NYHOLM J.-E.J., KOSKINEN M.O., KARVONEN J.I., METSÄ-KETELÄ T.J., VAPAA-TALO H. Platelet-activating factor impairs mucociliary transport and increases plasma leukotriene B₄ in man. *Eur. Respir. J.*, 1991, **4**, 551-560.
- O'CONNOR B.J., RIDGE S.M., CHEN-WORDSELL Y.M., UDEN S., BARNES P.J., CHUNG K.F. Complete inhibition of airway and neutrophil responses to inhaled platelet activating factor (PAF) by an oral PAF antagonist, UK, 74505. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A156.
- OHAR J.A., PYLE J.A., WALLER K.S., MYERS T.M., WEBSTER R.O., LAGUNOFF D.A. A rabbit model of pulmonary hypertension induced by the synthetic platelet-activating-factor acetylglycerol ether phosphorylcholine. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, **141**, 104-110.
- OHNO S., SUZUKI N., KITAMURA S. Platelet activating factor did not mediate pulmonary vasoconstriction during venous air embolism in anesthetized mongrel dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A154.
- OLSON N.C., JOYCE P.B., FLEISHER L.N. Role of platelet-activating factor and eicosanoids during endotoxin-induced lung injury in pigs. *Am. J. Physiol.*, 1990, **258**, H1674-H1686.
- ONO S., VOELKEL N.F. PAF antagonists inhibit monocrotaline-induced lung injury and pulmonary hypertension. *J. Appl. Physiol.*, 1991, **71**, 2483-2492.
- PAGE C.P. The role of platelet activating factor in allergic respiratory disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1990, **30**, 99S-106S.
- PARRATT J.R., PACITTI N., RODGER I.W. Mediators of acute lung injury in endotoxemia (review). *Prog Clin. Biol. Res.*, 1989, **308**, 357-369.
- PRETOLANI M., LEFORT J., VARGAFTIG B.B. Limited interference of specific Paf antagonists with hyper-responsiveness to Paf itself of lungs from actively sensitized guinea-pigs. *Br. J. Pharmacol.*, 1989, **97**, 435-442.
- PREWITT R.L., LEACH B.E., BYERS L.W., BROOKS B., LANDS W.E., MUIRHEAD E.E. Antihypertensive polar renomedullary lipid, a semisynthetic vasodilator. *Hypertension*, 1979, **1**, 299-308.
- QIAN C., GUO Z.M., PETERS C.J., LIU C.T. Platelet-activating factor (PAF)-induced cardiopulmonary dysfunctions and their reversal with a PAF antagonist (BN 52021) in strain 15 guinea pigs. *J. Lipid Mediat.*, 1993, **7**, 223-237.
- RABINOVICI R., SOFRONSKI M.D., RENZ J.F., HILLEGAS L.M., ESSER K.M., VERNICK J., FEUERSTEIN G. Platelet-activating factor mediates interleukin-2-induced lung injury in the rat. *J. Clin. Invest.*, 1992, **89**, 1669-1675.
- RABINOVICI R., ESSER K.M., LYSKO P.G., YUE T.L., GRISWOLD D.E., HILLEGASS L.M., BUGELSKI P.J., HALLENBECK J.M., FEUERSTEIN G. Priming by platelet-activating factor of endotoxin-induced lung injury and cardiovascular shock. *Circ. Res.*, 1991, **69**, 12-25.
- ROGERS D.E., DIJK S., BARNES P.J. Bradykinin-induced plasma exudation in guinea-pig airways: involvement of platelet activating factor. *Br. J. Pharmacol.*, 1990, **101**, 739-745.
- ROSS R., SCHWARTZ S.M. Platelet-blood vessel interactions. In: *Handbook of Physiology — The Respiratory System, Section 3, Volume I*, Fishman A.P. (Ed.), Bethesda, American Physiological Society, 1985, pp. 545-558.
- SAKUMA Y., TSUNODA H., SHIRATO M., KATAYAMA S., YAMATSU I., KATAYAMA K. Pharmacological effects of oral E6123, a novel PAF antagonist, on biological changes induced by PAE inhalation in guinea pigs. *Prostaglandins*, 1991, **42**, 463-471.
- SAKUM Y., MURAMOTO K., HARADA K., KATAYAMA S., TSUNODA H., KATAYAMA K. Inhibitory effects of a novel PAF antagonist E6123 on anaphylactic responses in passively and actively sensitized guinea pigs and passively sensitized mice. *Prostaglandins*, 1991, **42**, 541-555.
- SANJAR S., AOKI S., BOUBEKEUR K., CHAPMAN I.D., SMITH D., KINGS M.A., MORLEY J. Eosinophil accumulation in pulmonary airways of guinea-pigs induced by exposure to an aerosol of platelet-activating factor: effect of anti-asthma drugs. *Br. J. Pharmacol.*, 1990, **99**, 267-272.
- SASAKI T., SHIMURA S., ILKADA K., SASAKI H., TAKISHIMA H. Platelet activating factor increases platelet dependent glycoconjugate secretion from tracheal submucosal glands. *Am. J. Physiol.*, 1989, **257**, L373-L378.
- SAUNDERS R.N., HANDLEY D.A. Platelet-activating factor antagonists. *Am. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1987, **27**, 237-255.
- SCAPPATICCI E., LIBERTUCCI D., BOTTOMICCA E., DA COL R., SILVESTRO L., TETTA C., CAMUSSI G. Platelet-activating factor in bronchoalveolar lavage from patients with sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, **146**, 433-438.

- SCHNADER J., UNDEM B., ADAMS K., PETERS S., SYLVESTER J. Leukotriene (LT) levels during hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPC) in isolated sheep lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, **133**, A226.
- SEILER S., BRASSARD C.L., FEDERICI M.E. SQ-27986 inhibition of platelet aggregation is mediated through activation of platelet prostaglandin D₂ receptors. *Prostaglandins*, 1990, **40**, 119-130.
- SIEBECK M., WEIPERT J., KESER C., KOHL J., SPANNAGL M., MACHLEIDT W., SCHWEIBERER L. A triazolodiazepine platelet activating factor receptor antagonist (WEB 2086) reduces pulmonary dysfunction during endotoxin shock in swine. *J. Trauma*, 1991, **31**, 942-949.
- SLOCOMBE R.F., ROBINSON N.E. Histamine H1, H2 receptor effects on mechanics ventilation and gas exchange in neonatal calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1981, **42**, 764-769.
- SMITH L.J. The role of platelet-activating factor in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, S100-S102.
- SPENCER D.A., EVANS J.M., GREEN S.E., PIPER P.J., COSTELLO J.E. Participation of the cysteinyl leukotrienes in the acute bronchoconstrictor response to inhaled platelet-activating factor in man. *Thorax*, 1991, **46**, 441-445.
- SPENCER D.A., SAMPSON A.P., EVANS J.M., GARLAND L.G., PIPER P.J., COSTELLO J.F. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor, BW A4C, on the acute response to inhaled PAF in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1991, **629**, 430-431.
- STAHL G.L., BITTERMAN H., LEFER A.M. Protective effects of a specific platelet activating factor (PAF) antagonist, WEB 2086, in traumatic shock. *Thrombosis Res.*, 1989, **53**, 327-338.
- STEWART A.G., DUBBIN P.N., HARRIS T., DUSTING G.J. Platelet activating factor may act as a second messenger in the release of eicosanoids and superoxide anions from leukocyte and endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1990, **87**, 3215-3219.
- STEWART A.G., DUSTING G.J. Characterization of receptors for platelet-activating factor on platelets, polymorphonuclear leukocytes and macrophages. *Br. J. Pharmacol.*, 1988, **94**, 1225-1233.
- STIMLER N.P., O'FLAHERTY J.T. Spasmogenic properties of platelet activating factor: evidence for a direct mechanism in the contractile response of pulmonary tissues. *Am. J. Pathol.*, 1983, **113**, 75-84.
- THIVIERGE M., ROLA-PLESZCZYNSKI M. Enhancement of pulmonary natural killer cell activity by platelet-activating factor. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **144**, 272-277.
- TOKUYAMA K., LÖTVALL J.O., BARNES P.J., CHUNG K.F. Mechanism of airway narrowing caused by inhaled platelet-activating factor. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, 1345-1349.
- TOOL A.T., KOENDERMAN L., KOK P.T., BLOM M., ROOS D., VERHOEVEN A.J. Release of platelet activating factor is important for the respiratory burst induced in human eosinophils by opsonized particles. *Blood*, 1992, **79**, 2729-2732.
- TOYOFUKU T., KUBO K., KOBAYASHI T., KUSAMA S. Effects of ONO-6240, a platelet-activating factor antagonist, on endotoxin shock in unanesthetized sheep. *Prostaglandins*, 1986, **31**, 271-281.
- TROCHTENBERG D.S., LEFFERTS P.L., KING G.A., HWANG Y.S., CHRISTMAN B.W., SNAPPER J.R. Effects of thromboxane synthase and cyclooxygenase inhibition on PAF-induced changes in lung function and arachidonic acid metabolism. *Prostaglandins*, 1992, **44**, 555-577.
- TURNER N.C., WOOD L.J. Is platelet-activating factor (PAF) a second messenger in superoxide generation by guinea pig macrophages? *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, **143**, A151.
- VAN DE WEERDT M.L., DESMECHT D., LEKEUX P. WEB 2086 prevents the PAF-induced pulmonary dysfunctions in calves. In proceeding: XVIII World Buiatrics Congress, Bologna, Italy, 1994, In press.
- VARGAFTIG B.B., 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**, 185-192.
- VOELKEL N.F., CHANG S.-W., PFEFFER K.D., WORTHEN S.G., MCMURTRY I.F., HENSON P.M. PAF antagonists: different effects on platelets, neutrophils, guinea pig ileum and PAF-induced vasodilation in isolated rat lung. *Prostaglandins*, 1986, **32**, 359-372.
- WARREN J.S., JOHNSON K.J., WARD P.A. PAF and immune complex-induced injury. *J. Lipid Mediat.*, 1990, **Suppl 2**, S229-S237.
- WEGNER C.D., CLARKE C.C., TORCELLINI C.A., LETTS L.G., GUNDEL R.H. Effects of a single and multiple inhalations of platelet-activating factor on airway cell composition and responsiveness in monkeys. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, **22**, 51-57.
- WILSON D.V., EBERHART S.W., ROBINSON N.E., RICE R., GRAY P.R. Cardiovascular responses to exogenous platelet activating factor (PAF) in anesthetized ponies, and the effects of a PAF antagonist, WEB 2086. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, 274-279.
- WU T., LUNDGREN J.D., RIEVES R.D., DOERFLER M.E., LOGUN C., SHELHAMER J.H. Platelet-activating factor stimulates eicosanoid production in feline tracheal explants. *Exp. Lung Res.*, 1991, **17**, 1079-1094.
- ZIMMERMAN G.A., MCINTYRE T.M., PRESCOTT S.M. Production of platelet activating factor by human vascular endothelial cells: evidence for a requirement for specific agonists and modulation by prostacyclin. *Circulation*, 1985, **72**, 718-727.

Journée d'étude organisée par la

**SOCIETE BELGE DE
BULATRIE**



avec la collaboration de
Schering-Plough Animal Health

14 octobre 1995

Université de Liège
Campus du Sart Tilman
Auditoire des 300