Document généré le 4 juin 2025 14:54

M/S : médecine sciences

Dualité fonctionnelle des récepteurs des kinines en physiopathologie
Functional duality of kinin receptors in pathophysiology

Bichoy H. Gabra, Réjean Couture et Pierre Sirois

Volume 19, numéro 11, novembre 2003

URI : https://id.erudit.org/iderudit/007283ar

Aller au sommaire du numéro

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

Découvrir la revue

Citer cet article

Gabra, B. H., Couture, R. & Sirois, P. (2003). Dualité fonctionnelle des récepteurs des kinines en physiopathologie. *M/S : médecine sciences*, *19*(11), 1101–1110.

Résumé de l'article

Les kinines sont des peptides autacoïdes (hormones locales) et des neuromédiateurs centraux impliqués dans le contrôle cardiovasculaire, l'inflammation et la douleur. Leurs effets sont relayés par deux types de récepteurs couplés aux protéines G: un récepteur B_2, constitutif, et un récepteur B_1, inductible en présence de cytokines, d'endotoxines ou de lésions tissulaires. Alors que le récepteur B_2 contribue aux effets bénéfiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires, il participe à la phase aiguë de l'inflammation et de la douleur somatique et viscérale. Le récepteur B_1 participe, quant à lui, à la phase chronique de ces réponses, et jouerait un rôle stratégique dans les maladies ayant une forte composante immune telles que l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, le choc septique ou le diabète. Il posséderait également une dualité fonctionnelle, se manifestant par une action protectrice (vis-à-vis de la sclérose en plaques et du choc septique, par exemple) ou délétère (dans le cas de la douleur et de l'inflammation). Ainsi, l'utilisation d'antagonistes de ces récepteurs comme agents thérapeutiques nécessite une évaluation rigoureuse de leurs effets.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

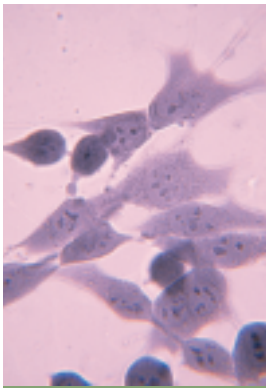
https://www.erudit.org/fr/

MEDECINE/SCIENCES 2003; 19: 1101-10

Dualité fonctionnelle des récepteurs des kinines en physiopathologie

Bichoy H. Gabra, Réjean Couture, Pierre Sirois

> Les kinines sont des peptides autacoïdes (hormones locales) et des neuromédiateurs centraux impliqués dans le contrôle cardiovasculaire, l'inflammation et la douleur. Leurs effets sont relayés par deux types de récepteurs couplés aux protéines G: un récepteur B_2, constitutif, et un récepteur B_1, inductible en présence de cytokines, d'endotoxines ou de lésions tissulaires. Alors que le récepteur B_2 contribue aux effets bénéfiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires, il participe à la phase aiguë de l'inflammation et de la douleur somatique et viscérale. Le récepteur B_1 participe, quant à lui, à la phase chronique de ces réponses, et jouerait un rôle stratégique dans les maladies ayant une forte composante immune telles que l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, le choc septique ou le diabète. Il posséderait également une dualité fonctionnelle, se manifestant par une action protectrice (vis-à-vis de la sclérose en plaques et du choc septique, par exemple) ou délétère (dans le cas de la douleur et de l'inflammation). Ainsi, l'utilisation d'antagonistes de ces récepteurs comme agents thérapeutiques nécessite une évaluation rigoureuse de leurs effets. <



B.H. Gabra, P. Sirois: Institut de Pharmacologie de Sherbrooke, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, 3001, 12e Avenue Nord, Sherbrooke, Québec, J1H 5N4 Canada.
R. Couture: Département de Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, CP 6128, succursale centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 Canada.
pierre.sirois@USherbrooke.ca

Le système kallicréine-kinine (SKK) est un système peptidergique complexe comprenant les enzymes de synthèse, appelées kallicréines, leurs substrats, les kininogènes et les peptides vasoactifs, appelés kinines. Ces derniers sont des médiateurs importants impliqués dans une variété d'effets biologiques incluant l'homéostasie cardiovasculaire, l'inflammation et la nociception [1, 2]. En effet, ces peptides autacoïdes sont parmi les premiers médiateurs libérés dans les tissus lésés à partir des kininogènes sous l'action de la kallicréine plasmatique (activée tôt dans la cascade de coagulation) ou de la kallicréine tissulaire (activée par des protéases produites au sein de la lésion) [3]. Les kinines peuvent également être produites à la suite de stimulus nocifs, et des données expérimentales suggèrent qu'elles sont emmagasinées dans des neurones du système nerveux central au niveau duquel elles pourraient jouer le rôle de neuromédiateurs dans certaines fonctions cérébrales, en particulier dans le contrôle des informations nociceptives et de la pression artérielle [4].

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bradykinine (BK)	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe	**Arg**-OH
Kallidine (KD)	Lys	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe-**Arg**-OH
T-kinine	Ile	Ser	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe-**Arg**-OH
desArg^9-BK	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe-OH	
desArg^{10}-KD	Lys	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe-OH
desArg^{11}-T-kinine	Ile	Ser	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe-OH

L'Arg en C-terminal est coupé par les enzymes carboxypeptidases N et M (kininase I) pour produire la desArg^9-BK, la desArg^{10}-KD et la desArg^{11}-T-kinine.

Tableau I. *Structure primaire des kinines chez les mammifères.*

(➜) m/s 1996, n° 5, p. 582

Métabolisme des kinines

Formation des kinines

Les kinines appartiennent à une petite famille de peptides possédant 9 à 11 acides aminés, incluant la bradykinine (BK), la kallidine (KD; Lys-BK), la T-kinine (Ile-Ser-BK) et leurs métabolites actifs dépourvus de l'arginine en position carboxy-terminale (➜) *(Tableau I)*. La BK et la KD sont les produits de deux voies biochimiques, l'une sanguine et l'autre tissulaire *(Figure 1A)*. La formation de BK est amorcée par l'activation du facteur de Hageman (facteur XII de la coagulation) lorsque le sang entre en contact avec des surfaces possédant des charges négatives telles que les composantes de la matrice cellulaire (collagène, protéoglycanes et héparine) ou d'autres particules chargées négativement (urate, phospholipides acides, sulfate de cholestérol, sulfate de chondroïtine, carragénine et lipopolysaccharides). La pré-kallicréine plasmatique, associée au kininogène de haut poids moléculaire (KHPM, 110 kDa), est convertie par le facteur de Hageman activé en kallicréine. Le traitement du KHPM par la kallicréine ainsi active libère la BK *(Figure 1A)*. Dans les tissus, des enzymes protéolytiques activent la kallicréine tissulaire qui agit sur le kininogène de bas poids moléculaire (KBPM, 70 kDa) pour former la KD, sauf chez le rat où la BK et non la KD est produite [3].

Un seul gène code pour la kallicréine plasmatique, tandis que la kallicréine tissulaire est codée par une famille multigénique [3]. La T-kinine a été identifiée exclusivement chez le rat où elle est produite par une enzyme de synthèse encore inconnue. Le T-kininogène se présente sous deux isoformes de protéines, T-I et T-II kininogènes, possédant une homologie de 96 % et codées par deux gènes différents. Les KHPM et KBPM proviennent d'un seul gène, le gène *K*, et résultent de la transcription de deux ARNm différents. Les gènes *K* et *T* des kininogènes proviennent d'une duplication d'un gène ancestral, suivie dans le cas du rat par une duplication additionnelle aboutissant à la formation des deux gènes des T-kininogènes [4] *(Figure 1B)*.

Dégradation des kinines

Les kinines subissent une dégradation métabolique rapide par des amino-, carboxy- et endopeptidases appelées kininases, trouvées dans le sang, les tissus et les liquides biologiques, qui aboutit à la production de plusieurs métabolites actifs et inactifs *(Figure 2A)*. La demi-vie de la BK est inférieure à 30 secondes dans le plasma [5]. Les enzymes les plus importantes dans le métabolisme des kinines sont les kininases I et II. La kininase I est représentée par la carboxypeptidase N du plasma (CPN) et la carboxypeptidase M de la membrane cellulaire (CPM), qui clivent l'arginine en position carboxy-terminale pour produire la desArg^9-BK (DBK), la desArg^{10}-KD ou la desArg^{11}-T-kinine. Ces enzymes sont particulièrement importantes, car elles produisent les seuls métabolites de la BK, de la KD ou de la T-kinine ayant une activité biologique significative.

Il existe également deux types de kininase II, l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I (ECA) et l'endopeptidase neutre 24.11 (EPN, également appelée enképhalinase). Les deux enzymes clivent le dipeptide Phe^8-Arg^9 en position carboxy-terminale de la BK pour produire le métabolite inactif BK-(1-7). L'ECA enlève également le dipeptide Ser^6-Pro^7 de la BK-(1-7) pour donner la BK-(1-5), qui est le

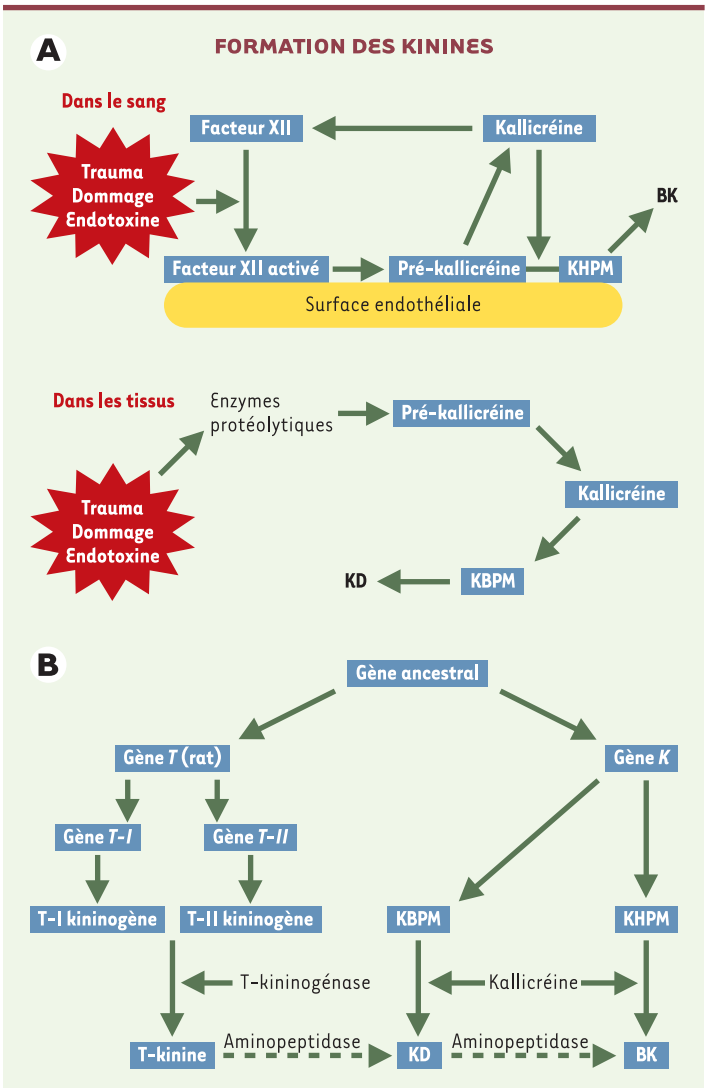


Figure 1. A. Les deux voies biochimiques principales impliquées dans la formation plasmatique et tissulaire des kinines. Dans le sang, le facteur de déclenchement est l'activation du facteur de Hageman (Facteur XII) par des surfaces endommagées. L'activation subséquente de la kallicréine libère la bradykinine (BK) du kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). Dans les tissus, le précurseur des kinines est le kininogène de bas poids moléculaire (KBPM). Chez l'homme, la kallicréine tissulaire libère la kallidine (KD) à partir du KBPM. ***B. Gènes des kinines.***

métabolite final de la BK et de la DBK. L'ECA peut également transformer la DBK en BK-(1-5) dans le plasma humain [6] *(Figure 2B)*. Enfin, la KD et la T-kinine sont transformées en BK en présence des aminopeptidases [4, 6].

Récepteurs des kinines

Les kinines causent leurs effets biologiques, incluant la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la stimulation de terminaisons nerveuses sensorielles et sympathiques et la contraction de muscles lisses par l'activation de deux types de récepteurs, B_1 et B_2. Ces récepteurs ont été définis, sur la base de critères pharmacologiques, par l'usage d'agonistes et d'antagonistes peptidiques et non peptidiques [7-9]. La BK, la KD et la T-kinine sont des agonistes endogènes des récepteurs B_2, tandis que la DBK et la desArg^{10}-KD sont les agonistes préférentiels des récepteurs B_1.

Ces récepteurs possèdent sept domaines transmembranaires et appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G ($G_{\alpha q}$/11 et $G_{\alpha i}$). La séquence des acides aminés du récepteur B_1 humain (353 acides aminés) n'est identique qu'à seulement 36% de celle du récepteur B_2 humain (364 acides aminés), tandis que l'homologie n'est que de 30 % entre les récepteurs B_2 (366 acides aminés) et B_1 (334 acides aminés) chez la souris [4] *(Tableau II)*.

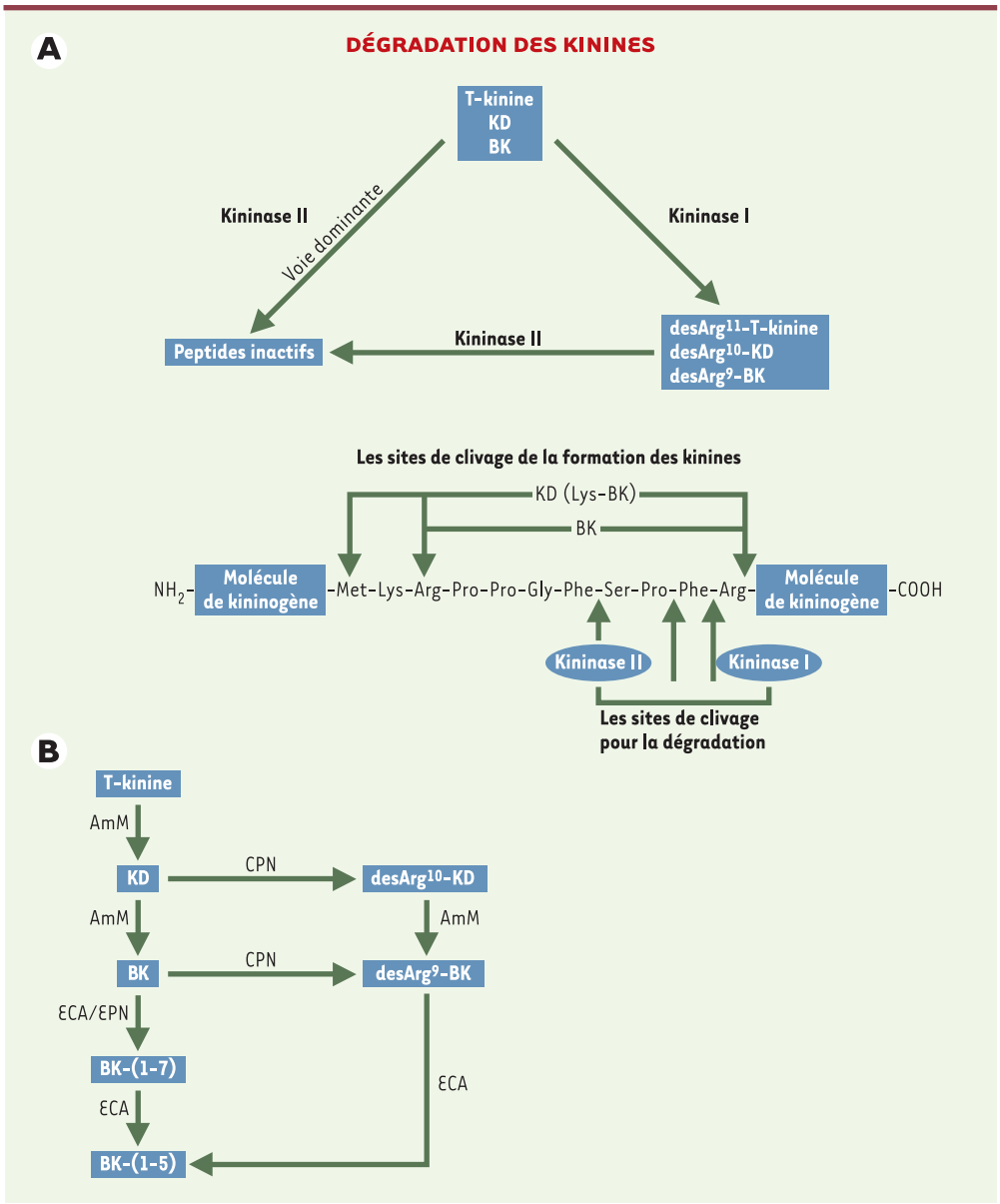


Figure 2. ***A. Sites de clivage au cours de la formation et de la dégradation des kinines.*** BK: bradykinine; KD: kallidine. ***B. Représentation schématique de la dégradation des kinines dans le plasma humain.*** AmM: aminopeptidase M; CPN: carboxypeptidase N; ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine-I; EPN: endopeptidase neutre.

Mécanismes de signalisation des récepteurs des kinines

La transduction des signaux pour les récepteurs des kinines est relayée par des systèmes de seconds messagers différents selon le type cellulaire, et implique l'activation de protéines G. Parmi les mécanismes de transduction de signaux, notons l'activation directe ou indirecte de l'adénylate cyclase et de la guanylate cyclase, menant à la formation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), l'activation de canaux ioniques et l'activation des phospholipases A_2, C et D *(Figure 3)*. La phospholipase C (PLC) stimule la formation d'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3) et du diacylglycérol (DAG), impliqués respectivement dans la libération du calcium intracellulaire et dans l'activation de la

protéine kinase C (PKC). L'acide arachidonique peut également être produit à partir des phospholipides membranaires, *via* l'activité de la phospholipase A_2 (PLA_2) et à partir du DAG sous l'action d'une lipase, ce qui conduit à la production de prostaglandines (PG). À la suite d'une dépolarisation de la membrane, le calcium peut stimuler la formation de l'AMPc, du GMPc et du monoxyde d'azote (NO). Outre ces voies classiques, des travaux récents suggèrent que le récepteur B_2 est également lié à d'autres voies de transduction de signaux, incluant l'activation de protéines à activité tyrosine kinase cytoplasmiques [10] et l'activation de la MAP-kinase, qui succède à l'activation directe de la PKC et de Raf (une sérine/thréonine kinase) ou à la phosphorylation de la tyrosine des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGF) suivie de l'activation de la Ras kinase [4, 11]. Le récepteur B_1 est principalement associé à l'activation de la PLC et à la voie des phosphoinositols, bien que l'on y retrouve aussi la PLA_2 et la MAP-kinase [9].

Récepteur B_2 des kinines

Le récepteur B_2 est constitutif, et responsable de la majorité des réponses pharmacologiques des kinines observées dans la phase aiguë de l'inflammation et de la douleur [2, 12]. Cette fonctionnalité aiguë des récepteurs B_2 est probablement le résultat des mécanismes rapides d'association et de dissociation du ligand au récepteur B_2, de la désensibilisation du récepteur et de son internalisation, et de la régulation négative du récepteur lors du maintien à long terme de la stimulation [2]. Le récepteur B_2 est distribué de façon ubiquitaire et est présent notamment sur les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les cellules mésangiales et épithéliales, certains neurones, les astrocytes et les polynucléaires neutrophiles [3]. Plusieurs excellents agonistes et antagonistes sélectifs du récepteur B_2, de nature peptidique ou non, ont été développés [4, 7, 8] *(Tableau III)*.

Fonction du récepteur B_2 vasculaire

Dans le traitement de l'hypertension et de plusieurs maladies cardiovasculaires, dont l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et la néphropathie diabétique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tels que l'énalapril ou le ramipril sont utilisés, avec de bons résultats. Ces inhibiteurs empêchent non seulement la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, qui est un vasoconstricteur puissant, mais aussi la dégradation des kinines endogènes, connues pour leurs effets vasodilatateur, cardioprotecteur, natriurétique et diurétique [13]. Bien que le rôle des kinines endogènes dans le maintien de la pression artérielle normale soit encore mal défini, leur implication dans les effets cardioprotecteurs et antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA est aujourd'hui bien accepté, tant dans des modèles expérimentaux que chez l'homme [13, 14]. Notons que les souris dont le gène du récepteur B_2 a été invalidé ont une pression sanguine de base plus élevée que les souris de type sauvage, et développent une hypertension artérielle quand elles sont soumises à un régime riche en sel [15].

Fonction du récepteur B_2 dans l'inflammation neurogénique

Les récepteurs B_2 sont impliqués dans la plupart des signes cardinaux de l'inflammation, dont la dilatation artérielle, la veinoconstriction, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'œdème et la douleur [2]. L'activation du récepteur B_2 cause une vasodilatation en raison de la stimulation de la NO-synthase et de la PLA_2, menant à la production de monoxyde d'azote (NO) et de prostacycline (PGI_2) par les cellules endothéliales des vaisseaux précapillaires (vascularisation artérielle) *(Figure 4)* [3]. Sur les vaisseaux postcapillaires (veines et veinules), la BK cause une vasoconstriction par une action directe sur le muscle lisse *(Figure 5)*. La vasodilatation des artérioles précapillaires et la contraction des veinules postcapillaires favorisent l'augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires, cause de l'extravasation plasmatique de fluides et de protéines. De plus, la BK augmente la perméabilité vasculaire par l'activation et la contraction des cellules endothéliales vasculaires. Ce mécanisme conduit à une fenestration de la paroi des microvaisseaux, principalement des veinules, favorisant encore l'extravasation plasmatique.

	Récepteur B_1	Récepteur B_2
Famille	Couplé à une protéine G	Couplé à une protéine G
Nombre d'acides aminés	353 (homme)	364 (homme)
Mode d'expression	Inductible	Constitutif
Désensibilisation	Non	Oui
Internalisation	Non	Oui
Transduction des signaux	PLA_2, PLC, MAP-kinase	PLA_2, PLC, PLD, AMPc, GMPc, canaux ioniques, PTK, MAP-kinase

PLA_2: phospholipase A_2; PLC: phospholipase C; MAP-kinase: *mitogen-activated protein kinase*; PLD: phospholipase D; AMPc: adénosine monophosphate cyclique; GMPc: guanosine monophosphate cyclique; PTK: protéine tyrosine kinase.

Tableau II. ***Résumé des propriétés des récepteurs B_1 et B_2 des kinines.***

La BK facilite la libération de neuropeptides pro-inflammatoires tels que la substance P (SP) et le CGRP (*calcitonine-gene related peptide)* par les neurones sensoriels de rat [2]. La SP contribue à l'inflammation en induisant une contraction des veinules, produisant ainsi une extravasation plasmatique. La SP produit également une vasodilatation *via* la libération de NO par les cellules endothéliales. Le CGRP contribue à l'inflammation neurogénique en empêchant la dégradation de la SP et en produisant une dilatation des artérioles, ce qui augmente le flux sanguin. L'augmentation de la libération de neuropeptides sensoriels induite par la BK est généralement favorisée par les prostaglandines et réduite par les inhibiteurs de la cyclooxygénase [2] (➜).

(➜) m/s 1998, n° 6-7, p. 805 et 2000, n° 8-9, p. 959

Fonction du récepteur B_2 dans la douleur inflammatoire

L'application de BK sur la peau humaine et dans les tissus de rat cause la douleur en stimulant les récepteurs B_2. La stimulation des récepteurs B_2 présents sur les afférences sensitives primaires induit l'activation des récepteurs nociceptifs polymodaux et l'hyperalgésie par la production de DAG et l'activation de la PKC [2, 12]. De plus, la BK peut sensibiliser les nocicepteurs en stimulant la formation de prostaglandines (PG), de cytokines et de NO par les neurones sensoriels, les cellules endothéliales ou immunitaires, ou encore par les fibroblastes, outre son interaction avec les médiateurs d'origine mastocytaire comme l'histamine et la sérotonine [2, 12]. La stimulation des nerfs sympathiques peut également induire la libération de PG ou d'autres médiateurs qui sensibilisent les nocicepteurs, et contribuent ainsi à l'hyperalgésie induite par la BK. Ces résultats expérimentaux pourraient expliquer l'effet antinociceptif des antagonistes du récepteur B_2 dans des modèles d'hyperalgésie aiguë d'origine inflammatoire [16], et justifier les changements de réponses nociceptives chez les souris dont le gène du récepteur B_2 est invalidé [2].

Fonction du récepteur B_2 central dans la modulation de la douleur

Le système nerveux central contient toutes les composantes du système kallicréine-kinine. Les récepteurs B_2 ont été identifiés dans diverses régions du cerveau et de la moelle épinière de mammifères [4]. La majorité des sites de liaison identifiés par autoradiographie dans la moelle épinière sont situés dans les couches superficielles de la corne dorsale, en particulier sur les terminaisons nerveuses des fibres sensorielles Aδ et C, et des fibres bulbospinales noradrénergiques [2, 4]. Après administration dans les ventricules cérébraux, la BK cause un effet antinociceptif *via* un mécanisme noradrénergique chez le lapin, la production de NO chez la souris ou l'activation des récepteurs B_2 dans le cerveau de rat [4]. L'administration intrathécale de la BK chez le rat éveillé cause une brève excitation comportementale suivie par une plus longue période de tranquillité et par une réponse analgésique à un stimulus thermique nociceptif. La réponse nociceptive serait due à une activation des récepteurs B_2 sur les terminaisons nerveuses senso-

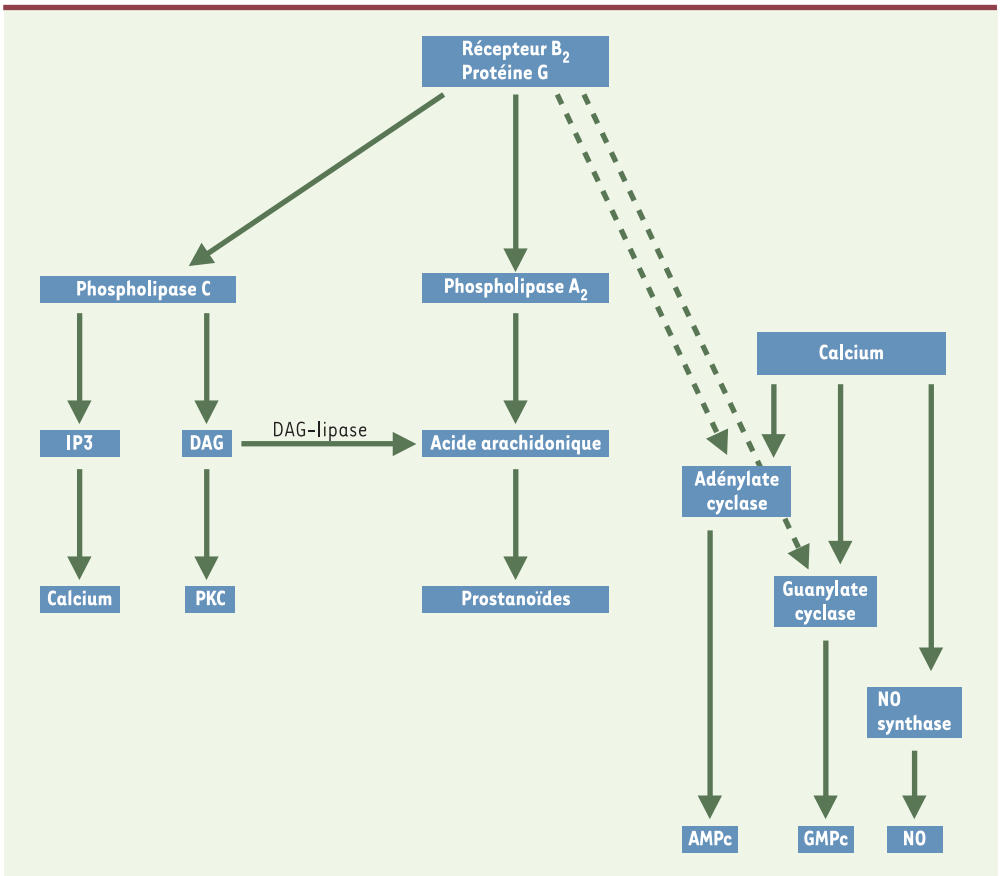


Figure 3. ***Transduction des signaux par le récepteur B_2 couplé à une protéine G.*** PKC : protéine kinase C ; IP3 : inositol 1,4,5-triphosphate ; DAG : diacylglycérol ; NO : monoxyde d'azote.

rielles dans les couches superficielles de la moelle épinière, alors que la réponse antinociceptive serait tributaire d'une libération de noradrénaline par des neurones inhibiteurs descendants qui projettent à la corne dorsale, avec activation subséquente des récepteurs α_2-adrénergiques [2]. La stimulation centrale des récepteurs B_2 de la BK peut être un événement important dans la composante douloureuse de la migraine et dans d'autres désordres cérébrovasculaires, ainsi que dans l'inflammation neurogénique observée dans diverses formes de traumatismes cérébraux.

Récepteur B_1 des kinines

Le récepteur B_1 est généralement absent dans les tissus d'animaux sains, et exprimé chez les animaux atteints d'une infection. Il est induit et surexprimé à la suite de lésions tissulaires ou de l'exposition à des endotoxines bactériennes ou à des cytokines telles que l'interleukine-1β et le facteur de nécrose tumorale α (TNF-α). De plus, le récepteur B_1 ne se désensibilise pas en présence de son agoniste [9]. Toutefois, chez le chien, le récepteur B_1 semble être constitutif et son activation cause une hypotension, une natriurèse et une vasodilatation rénale [17, 18]. Des agonistes et des antagonistes peptidiques spécifiques de B_1 ont été développés [7-9] *(Tableau IV)*. Des antagonistes non peptidiques du récepteur B_1 ne sont pas encore disponibles commercialement.

Induction du récepteur B_1

Une synergie semble exister entre le ligand du récepteur B_1 et l'interleukine-1β pour augmenter l'expression des récepteurs B_1 [19]. L'induction du récepteur B_1 par les cytokines est contrôlée par la MAP-kinase, le facteur de transcription nucléaire (NF-κB) et la protéine kinase p38 activée par le stress [20-22]. Des études menées *in vivo* dans un modèle d'hyperalgésie inflammatoire suggèrent que les récepteurs B_1 peuvent également être induits par l'activation du récepteur B_2 (*via* la production autocrine des cytokines) et/ou sa désensibilisation par séquestration [2]. Par ailleurs, l'activation des récepteurs B_2 peut directement activer le NF-κB, qui à son tour induit l'expression des récepteurs B_1 [19]. En outre, l'invalidation du gène du récepteur B_2 chez la souris entraîne une surexpression des récepteurs B_1 [15, 23]. Malgré ces observations, l'existence d'un mécanisme d'autorégulation réciproque entre les récepteurs B_1 et B_2 n'est pas admise de façon consensuelle. En effet, des études réalisées *in vivo* et *in vitro*, chez le lapin et sur des cellules en culture, montrent que ni la stimulation des récepteurs B_1 et B_2 par des ligands exogènes ou endogènes, ni leur blocage chronique par des antagonistes n'ont d'effet significatif sur leur expression mutuelle [24].

Contrairement aux récepteurs B_2, les récepteurs B_1 participent à la phase chronique de la réponse inflammatoire et de la douleur [2, 12]. Ils produisent des réponses et des signaux persistants, avec une faible désensibilisation et une internalisation limitée associée à une dissociation lente du ligand. L'activation chronique des récepteurs B_1 peut probablement être amplifiée par l'accumulation de la DBK (desArg^9-BK) au site d'inflammation [2]. L'induction de la CPM (carboxypeptidase M de la membrane cellulaire ou kininase I) peut également augmenter le niveau des métabolites actifs sur le récepteur B_1 dans le processus d'inflammation [2].

	Peptidique	Non peptidique
Agonistes	**BK** **Lys-BK (KD)** **Phe^8 ψ (CH_2 NH) Arg^9-BK**	**FR 190997**
Antagonistes	**D-Arg [Hyp^3, Thi^{5,8}, D-Phe^7] BK** **Icatibant (Hoe 140)** **Men 11270** **NPC 17731** **NPC 17761**	**WIN 64338** **FR 173657** **LF 16.0335** **LF 16.0687** **Bradyzide**

FR 190997	8-[2,6-dichloro-3-[N-[(E)-4- (N-méthylcarbamoyl) cinnamidoacétyl]-N méthylamino] benzyloxy]-2-méthyl-4-(2-pyridylméthoxy) quinoline
Hoe 140	D-Arg [Hyp^3, Thi^5, D-Tic, Oic^8] BK
Men 11270	Le dérivé cyclique contraint du Hoe 140 (D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-c(Dab-D-Tic-Oic-Arg)c (7γ-10α))
NPC 17731	D-Arg^0 [Hyp^3, D-Hyp-E(trans-propyl)^7, Oic^8] BK
NPC 17761	D-Arg^0 [Hyp^3, D-Hyp-E(trans-thio-phenyl)^7, Oic^8] BK
WIN 64338	(Phosphonium, [[4-[[2[[bis(cyclohexylamino)méthylène]amino]-3-(2-naphthalényl)-1-oxo-propyl]amino]phényl]méthyl]tributyl, chlorure, monohydrochlorure)
FR 173657	((E)-3-(6-acétamido-3-pyridyl)-N-[2,4-dichloro-3-[(2-méthyl-8-quinolinyl) oxyméthyl] phényl]-N méthylaminocarboxylméthyl]-acrylamide
LF 16.0335	(1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]-sulphonyl]-2(S)-[[4-[4-(aminoiminométhyl)phényl-carbonyl]pipérazine-1 yl]carbonyl]pyrrolidine)
LF 16.0687	(1-[[2,4-dichloro-3-[[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxy] méthyl] phényl]-sulphonyl]-N-[-3-[[4-(aminoiminométhyl)-phényl]carbonylamino]-propyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide)
Bradyzide	((2S)-1-[4-(benzhydrylthiosemicarbazido)-3-nitrobenzènesulfonyl]-pyrrolidine-2- acide carboxilique {2-(2-diméthylaminométhyl)-méthylamino]éthyl}amide)

Tableau III. ***Agonistes et antagonistes des récepteurs des kinines.***

Rôle du récepteur B_1 dans l'œdème

Les récepteurs B_1 et B_2 semblent être impliqués dans le développement des réponses inflammatoires locales dans des modèles d'arthrite aiguë et chronique chez le rat (œdème de la patte, extravasation des protéines menant à l'œdème de l'articulation) [2, 25]. L'induction du récepteur B_1 par les cytokines ou le lipopolysaccharide (LPS) a été étudiée dans l'œdème de la patte chez le rat [26]: cette réponse inflammatoire relayée par le récepteur B_1 a été attribuée à la libération de SP et de CGRP à partir des fibres sensorielles de type C, à la production de sérotonine des mastocytes et à la synthèse de PG.

Rôle du récepteur B_1 dans la composante cellulaire de la réponse inflammatoire

Les effets pro-inflammatoires du récepteur B_1 incluent également la stimulation de la migration des leucocytes sanguins. Outre les récepteurs B_1, les kallicréines et les kininogènes sont retrouvés à la surface des neutrophiles circulants et synoviaux, et représentent une façon efficace de délivrer les kinines aux sites d'inflammation [25]. L'activation du récepteur B_1 induit les trois phases du processus de recrutement des leucocytes: roulement, adhérence et migration des cellules [2]. Il semble que les agonistes B_1 agissent directement sur les neurones sensoriels pour libérer la SP et le CGRP, lesquels influencent à leur tour la chimio-attraction des neutrophiles *via* des récepteurs peptidiques de l'endothélium [2]. La SP et le CGRP induisent l'expression rapide des molécules d'adhérence des cellules endothéliales vasculaires (E-sélectine, P-sélectine et la molécule d'adhérence intercellulaire-1 ou ICAM-1), lesquelles jouent un rôle fondamental dans le roulement et l'adhérence des neutrophiles circulants [2]. Alternativement, les récepteurs B_1 peuvent activer indirectement les fibres sensorielles de type C par libération de PG, des médiateurs des mastocytes et des cytokines, particulièrement l'interleukine-1.

Le récepteur B_1 a été détecté, en immunocytochimie, sur des cellules endothéliales et périvasculaires inflammatoires issues d'échantillons de cerveau prélevés à l'autopsie chez des patients atteints de sclérose en plaques [27]. Le récepteur B_1 est induit par l'interféron-γ sur les cellules endothéliales en culture provenant de cerveau humain. Son activation entraîne une inhibition de la libération d'interleukine-8 par les cellules endothéliales et une augmentation de la perméabilité aux grosses molécules (albumine) d'une membrane artificielle hémato-encéphalique intégrant des cellules endothéliales. De plus, une corrélation a été observée entre l'activité du récepteur B_1 et son expression sur des lymphocytes T dérivés du sang de patients atteints de sclérose en plaques [28]. Les cytokines pro-inflammatoires (interféron-γ, TNF-α), dont la concentration plasmique est élevée dans la sclérose en plaques, potentialisent l'expression du récepteur B_1 à la surface des lymphocytes T. Dans cette même étude, l'activation du récepteur B_1 des cellules T empêche leur migration à travers une membrane hémato-encéphalique artificielle. Ces résultats suggèrent un rôle protecteur du récepteur B_1 dans cette maladie: en effet, le récepteur B_1 réduirait l'infiltration des cellules immunes dans le cerveau, par l'intermédiaire d'une réduction de la sécrétion d'interleukine-8 par les cellules endothéliales et par un effet direct anti-migratoire sur les lymphocytes T. Or, ces cellules immunes jouent un rôle important dans le déclenchement du processus inflammatoire de démyéliniation observé dans la sclérose en plaques.

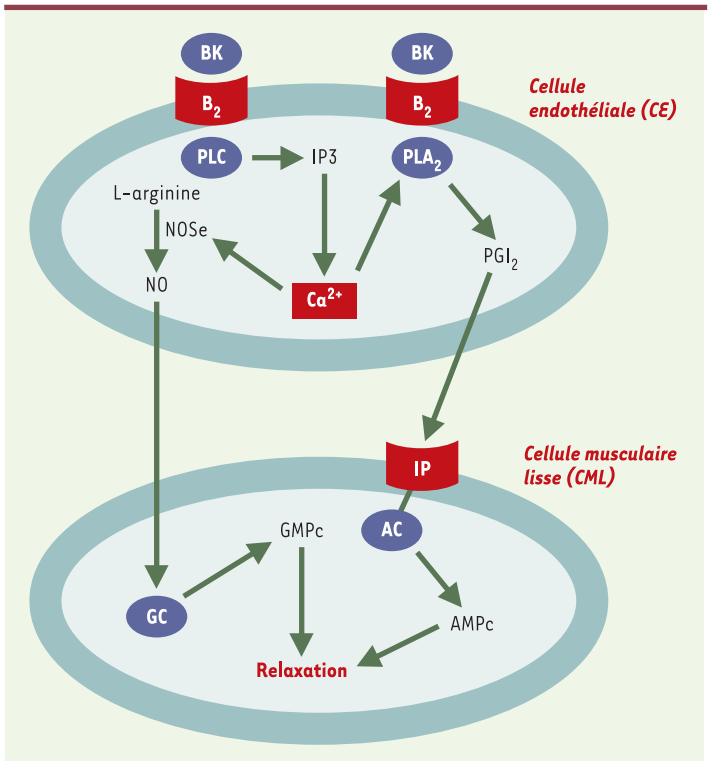


Figure 4. ***Mécanisme d'action de la bradykinine (BK) au niveau des vaisseaux pré-capillaires.*** La BK agit en se liant au récepteur B_2 présent sur les cellules endothéliales (CE) des vaisseaux pré-capillaires. Le récepteur B_2 est lié à une protéine G couplée à une phospholipase C (PLC). Son activation entraîne la formation d'inositol triphosphate (IP3), qui provoque la libération de calcium intracellulaire. Le Ca^{2+} active la NO-synthase endothéliale (NOSe), qui produit le monoxyde d'azote (NO) à partir de la L-arginine. Le NO produit diffuse à travers les membranes et active la guanylate cyclase (GC) soluble des cellules musculaires lisses (CML). La production de la GMPc cause une relaxation des CML, et par conséquent une dilatation des vaisseaux pré-capillaires. L'activation du récepteur B_2 couplé à la phospholipase A_2 (PLA_2) sur les CE entraîne la formation de prostacycline (PGI_2), qui active à son tour l'adénylate cyclase (AC) membranaire des CML, par l'intermédiaire de son récepteur (IP). L'augmentation de l'AMPc intracellulaire conduit à la relaxation vasculaire.

Rôle du récepteur B_1 dans la douleur d'origine inflammatoire

Des études récentes en immunohistochimie ont montré une expression basale des récepteurs B_1 dans les ganglions sensoriels et dans les terminaisons nerveuses centrales et périphériques des neurones sensoriels (fibres Aδ et C) chez le rat, de même que dans la corne dorsale chez l'homme [2]. Le groupe de J.B. Pesquero [29] a également montré la présence de récepteurs B_1 dans la moelle épinière de la souris, leur activation facilitant un réflexe nociceptif (une réaction à la douleur). Chez la souris dont le gène du récepteur B_1 est invalidé, il y a une réduction du phénomène de sensibilisation aux stimulus nociceptifs, mesurée au niveau de la moelle épinière, et une perte de sensibilité aux stimulus chimiques et thermiques dans les essais comportementaux de nociception [29]. De plus, J. Ferreira *et al.* [30] ont rapporté une diminution de l'hyperalgésie dans un modèle de douleur inflammatoire persistante chez le même type de souris.

Malgré cette expression basale des récepteurs B_1, leur rôle physiologique dans le contrôle des informations douloureuses en situation normale, chez l'animal sain, demeure encore incertain. En effet, les agonistes du récepteur B_1 des kinines n'ont pas d'effet sur la nociception chez des rats normaux ou dans des modèles aigus d'inflammation [16], et n'entraînent ni la production de seconds messagers, ni la libération de neuropeptides, ni la survenue d'événements électrophysiologiques dans des neurones sensoriels soumis en conditions témoins ou inflammatoires aiguës [2, 12]. Les antagonistes pharmacologiques du récepteur B_1 induisent une analgésie seulement dans des modèles animaux d'hyperalgésie mécanique et thermique persistante, d'origine inflammatoire, ou dans la douleur persistante viscérale. Ces résultats peuvent être expliqués par l'induction des récepteurs B_1 sur des cellules autres que les neurones sensoriels (macrophages, fibroblastes ou les cellules endothéliales), où ils peuvent être responsables de la libération de médiateurs (PG, cytokines et NO) sensibilisant ou activant les nocicepteurs [2, 12].

Dans un modèle d'hypersensibilité neuropathique causée par une lésion des nerfs périphériques chez le rat, les antagonistes des récepteurs B_1 ont un effet analgésique mesurable seulement 14 jours après la lésion, alors que les antagonistes du récepteur B_2 induisent une analgésie mesurable 48 h et 14 jours après [31]. Dans l'étude précédente, ainsi que dans deux études semblables, une augmentation de l'expression (ARNm) des récepteurs B_1 et B_2 des kinines a été mise en évidence dans les ganglions sensoriels de la racine dorsale deux jours après ligature du nerf sciatique chez le rat, augmentation qui pourrait contribuer à l'hyperalgésie consécutive à une douleur inflammatoire [2]. Ainsi, une activation directe du récepteur B_1 des neurones sensoriels par les kinines endogènes est possible; cet effet peut être sensibilisé par l'action des PG ou de médiateurs libérés à partir d'autres cellules par l'activation de l'un ou l'autre type de récepteurs de la BK.

Les données expérimentales actuelles suggèrent donc que les récepteurs B_1 sont principalement impliqués dans la douleur persistante inflammatoire, leur rôle potentiel dans le contrôle de la douleur aiguë chez l'homme restant à démontrer.

Rôle du récepteur B_1 dans le diabète

Des données expérimentales suggèrent que le diabète est une autre condition pathologique pouvant entraîner l'induction des récepteurs B_1. D'après les connaissances actuelles, le diabète sucré de type 1, ou insulinodépendant, est dû à une réponse auto-immune impliquant la surproduction de cytokines, dont l'interleukine-1β et le TNF-α, qui mène à la destruction des cellules β des îlots pancréatiques [32]. L'hyperglycémie et le stress oxydatif en résultant peuvent aussi activer NF-κB [33], que l'on sait capable d'induire le récepteur B_1 [9]. Ainsi, la surproduction de cytokines et l'hyperglycémie pourraient déclencher, au cours du diabète, l'expression du récepteur B_1 par l'intermédiaire du NF-κB.

Le modèle de diabète induit par la streptozotocine (STZ) est le plus couramment utilisé pour étudier les complications cardiovasculaires et neuropathiques du diabète. La STZ est un antibiotique extrait de *Streptomyces acromogenes*, sélectivement toxique pour les cellules β des îlots pancréatiques où il cause une inflammation impliquant la libération de cytokines [34]. Des données pharmacologiques suggèrent que le récepteur B_1 intervient dans la pathogénie du diabète induit par la STZ chez les souris, et que l'insulinite est une réaction inflammatoire lente

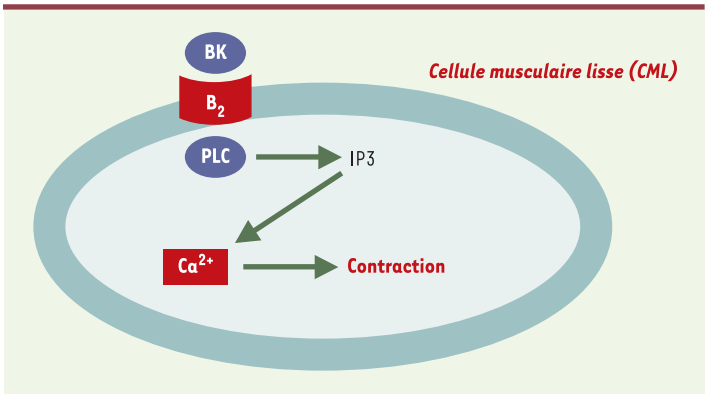


Figure 5. ***Mécanisme d'action de la BK au niveau des vaisseaux post-capillaires.*** Le récepteur B_2 serait présent à la surface des cellules musculaires lisses de ces vaisseaux. Son activation entraîne la stimulation de la PLC, la production de l'IP3 et la libération de Ca^{2+} intracellulaire conduisant à la contraction des CML et des vaisseaux post-capillaires.

relayée par l'activation des récepteurs B_1 [34]. Les antagonistes du récepteur B_1 normalisent l'hyperglycémie et les anomalies rénales, dont l'augmentation du volume d'urine et d'excrétion de protéines, de nitrite et de kallicréine chez la souris STZ [34]. Le récepteur B_1 est induit dans le rein et la moelle épinière de rats traités trois semaines plus tôt par la STZ. Dans les glomérules isolés, le récepteur B_1 participe à la réduction de l'activation de la MAP-kinase par un inhibiteur de l'ECA [35], tandis que, dans la moelle épinière, l'activation du récepteur B_1 cause une réponse vasopressive tributaire des prostaglandines et de l'activation du système nerveux sympathique [36].

L'activation intraspinale du récepteur B_1 chez des rats traités par la STZ entraîne une réponse biphasique sur la nociception dans le test de la douleur thermique, avec une hyperalgésie transitoire suivie d'un effet antinociceptif [2]. Les deux réponses sont bloquées par des antagonistes B_1, l'effet hyperalgésique étant également bloqué par un antagoniste de la SP et par des inhibiteurs de la NO synthase ou de la cyclo-oxygénase-2, suggérant que l'activation des récepteurs B_1 dans la moelle épinière est associée à la libération de la SP et à la production de NO et de prostaglandines [2].

Conclusions

Les récepteurs B_2 et B_1 des kinines seraient impliqués respectivement dans les phases aiguë et chronique de la douleur et de la réponse inflammatoire. Le récepteur B_1, de nature inductible, semble jouer un rôle stratégique dans les maladies inflammatoires comportant une composante immune (arthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, choc septique, diabète). De plus, le récepteur B_1 exercerait une dualité fonctionnelle se manifestant, selon la maladie, par une action protectrice (sclérose en plaques et choc septique) ou délétère (douleur, œdème et infiltration des neutrophiles). Par ailleurs, le rôle bénéfique des kinines dans les effets cardioprotecteurs et antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA et leur utilisation dans le traitement d'autres maladies incluant le diabète sont bien documentés. Enfin, une dimension souvent ignorée est celle des effets centraux des kinines, dont des données récentes ont souligné l'importance et qui sont souvent opposés aux effets périphériques dans la régulation cardiovasculaire et la douleur. ◊

Agonistes	Antagonistes
desArg^9-BK desArg^{10}-KD Sar [D-Phe^8] desArg^9-BK	[Leu^8] desArg^9-BK Lys-[Leu^8] desArg^9-BK desArg^{10}-Hoe 140 R-715 R-954 B-9958
R-715 Ac Lys-[D-β Nal^7, Ile^8] desArg^9-BK;R-954 Ac-Orn-[Oic^2, α; Me-Phe^5, D-β Nal^7, Ile^8] desArg^9-BK; B-9958 Lys-Lys-[Hyp^3, Cpg^5, D-Tic^7, Cpg^8] desArg^9-BK	

Tableau IV. *Agonistes et antagonistes peptidiques du récepteur B_1.*

SUMMARY

Functional duality of kinin receptors in pathophysiology

Kinins are autacoid peptides and central neuromediators involved in cardiovascular regulation, inflammation and pain. Their effects are mediated by two transmembrane G-protein-coupled receptors denoted as B_1 and B_2. While the B_2 receptor is constitutive, the B_1 receptor is inducible and up-regulated in the presence of cytokines, endotoxins or during tissue injury. The B_2 receptor is believed to play an important role in the beneficial effects of angiotensin-1 converting enzyme inhibitors used in the treatment of cardiovascular diseases, yet it is involved in the acute phase of inflammation and of somatic and visceral pain. Conversely, the B_1 receptor participates in the chronic phase of these responses and is likely to play a strategic role in diseases with a strong immune component such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, septic shock and diabetes. A dual function for the B_1 receptor is also reported in some pathologies in which it can exert either a protective (multiple sclerosis and septic shock) or harmful (pain and inflammation) effect. Therefore, the use of antagonists for these receptors as clinical therapeutic agents requires a rigorous evaluation of the potential side effects. ◊

RÉFÉRENCES

1. Marceau F, Bachvarov DR. Kinin receptors. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998; 16: 385-401.
2. Couture R, Harrisson M, Vianna RM, Cloutier F. Kinin receptors in pain and inflammation. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 161-76.
3. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 1-80.
4. Couture R, Lindsey CJ. Brain kallikrein-kinin system: from receptors to neuronal pathways and physiological functions. In: Quirion R, Björklund A, Hökfelt T, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy: peptide receptors*, part I. Amsterdam: Elsevier, 2000; 16: 241-300.
5. Décarie A, Raymond P, Gervais N, Couture R, Adam A. Serum interspecies differences in metabolic pathways of bradykinin and (desArg^9) BK: influence of enalaprilat. *Am J Physiol* 1996; 271: H1340-7.

6. Kuoppala A, Lindstedt KA, Saarinen J, Kovanen PT, Kokkonen JO. Inactivation of bradykinin by angiotensin-converting enzyme and by carboxypeptidase N in human plasma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1069-74.
7. Regoli D, Nsa Allogho S, Rizzi A, Gobeil FJ. Bradykinin receptors and their antagonists. *Eur J Pharmacol* 1998; 348: 1-10.
8. Regoli D, Rizzi A, Perron SI, Gobeil F. Classification of kinin receptors. *Biol Chem* 2001; 382: 31-5.
9. Marceau F, Hess JF, Bachvarov DR. The B1 receptors for kinins. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 357-86.
10. Velarde V, Ullian ME, Morinelli TA, Mayfield RK, Jaffa AA. Mechanisms of MAPK activation by bradykinin in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999; 277: C253-61.
11. Adomeit A, Graness A, Gross S, Seedorf K, Wetzker R, Liebmann C. Bradykinin B_2 receptor-mediated mitogen-activated protein kinase activation in COS-7 cells requires dual signaling *via* both protein kinase C pathway and epidermal growth factor receptor transactivation. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5289-97.
12. Dray A. Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 704-12.
13. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.
14. Rhaleb NE, Yang XP, Nanba M, Shesely EG, Carretero OA. Effect of chronic blockade of the kallikrein-kinin system on the development of hypertension in rats. *Hypertension* 2001; 37: 121-8.
15. Duka I, Kintsurashvili E, Gavras I, Johns C, Bresnahan M, Gavras H. Vasoactive potential of the B_1 bradykinin receptor in normotension and hypertension. *Circ Res* 2001; 88: 275-81.
16. Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos MM. Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000; 87: 1-5.
17. Lortie M, Regoli D, Rhaleb NE, Plante GE. The role of B_1- and B_2-kinin receptors in the renal tubular and hemodynamic response to bradykinin. *Am J Physiol* 1992; 262: R72-6.
18. Nakhostine N, Ribuot C, Lamontagne D, Nadeau R, Couture R. Mediation by B_1 and B_2 receptors of vasodepressor responses to intravenously administered kinins in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 71-6.
19. Phagoo SB, Poole S, Leeb-Lundberg LM. Autoregulation of bradykinin receptors: agonists in the presence of interleukin-1beta shift the repertoire of receptor subtypes from B_2 to B_1 in human lung fibroblasts. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 325-33.
20. Larrivée JF, Bachvarov DR, Houle F, Landry J, Huot J, Marceau F. Role of the mitogen-activated protein kinases in the expression of the kinin B_1 receptors induced by tissue injury. *J Immunol* 1998; 160: 1419-26.
21. Campos MM, Souza GEP, Calixto JB. *In vivo* B_1 kinin receptor upregulation. Evidence for involvement of protein kinases and nuclear factor-κB pathways. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 1851-9.
22. Ganju P, Davis A, Patel S, Nunez X, Fox A. p38 stress-activated protein kinase inhibitor reverses bradykinin B_1 receptor-mediated component of inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol* 2001; 421: 191-9.
23. Marin-Castano ME, Schanstra JP, Neau E, *et al.* Induction of functional bradykinin B_1 receptors in normotensive rats and mice under chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Circulation* 2002; 105: 627-32.
24. Sabourin T, Guay K, Houle S, *et al.* Absence of ligand-induced regulation of kinin receptor expression in the rabbit. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1154-62.
25. Bhoola K, Ramsaroop R, Plendl J, Cassim B, Dlamini Z, Naicker S. Kallikrein and kinin receptor expression in inflammation and cancer. *Biol Chem* 2001; 382: 77-89.
26. Campos MM, Souza GE, Calixto JB. Modulation of kinin B_1 but not B_2 receptors-mediated rat paw edema by IL-1beta and TNFalpha. *Peptides* 1998; 19: 1269-76.
27. Prat A, Biernacki K, Pouly S, Nalbantoglu J, Couture R, Antel JP. Kinin B_1 receptor expression and function on human brain endothelial cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 896-906.
28. Prat A, Weinrib L, Becher B, *et al.* Bradykinin B_1 receptor expression and function on T lymphocytes in active multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 2087-92.
29. Pesquero JB, Araujo RC, Heppenstall PA, *et al.* Hypoalgesia and altered inflammatory responses in mice lacking kinin B_1 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8140-5.
30. Ferreira J, Campos MM, Pesquero JB, Araujo RC, Bader M, Calixto JB. Evidence for the participation of kinins in Freund's adjuvant-induced inflammatory and nociceptive responses in kinin B_1 and B_2 receptor knockout mice. *Neuropharmacology* 2001; 41: 1006-12.
31. Levy D, Zochodne DW. Increased mRNA expression of the B_1 and B_2 bradykinin receptors and antinociceptive effects of their antagonists in an animal model of neuropathic pain. *Pain* 2000; 86: 265-71.
32. Rabinovitch A. An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 129-51.
33. Yerneni KK, Bai W, Khan BV, Medford RM, Natarajan R. Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappa B in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 1999; 48: 855-64.
34. Zuccollo A, Navarro M, Catanzaro O. Effects of B_1 and B_2 kinin receptor antagonists in diabetic mice. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74: 586-9.
35. Mage M, Pécher C, Neau, E, *et al.* Induction of B_1 receptors in streptozotocin diabetic rats: possible involvement in the control of hyperglycemia-induced glomerular MAP-kinase activation. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 328-33.
36. Cloutier F, Couture R. Pharmacological characterization of the cardiovascular responses elicited by kinin B_1 and B_2 receptor agonists in the spinal cord of streptozotocin-diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 375-85.

TIRÉS À PART

P. Sirois