

<b>Zeitschrift:</b>	Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg
<b>Herausgeber:</b>	Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles
<b>Band:</b>	76 (1987)
<b>Heft:</b>	1-2
<b>Artikel:</b>	Un système général d'enclenchement dans le corps : les kinines comme interrupteurs biologiques locaux
<b>Autor:</b>	Sprumont, Pierre
<b>DOI:</b>	<a href="https://doi.org/10.5169/seals-308662">https://doi.org/10.5169/seals-308662</a>

### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 28.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

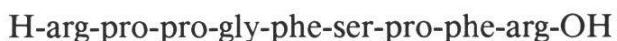
# **Un système général d'enclenchement dans le corps : les kinines comme interrupteurs biologiques locaux**

par PIERRE SPRUMONT,  
Institut d'anatomie de l'Université, 1, rue Albert Gockel,  
CH-1700 Fribourg

## **1. Historique**

Dès 1909, ABELOUS et BARDIER mettaient en évidence, dans l'urine humaine normale, des substances «non dyalisables, insolubles dans l'alcool, retenues par le noir animal, non détruites par l'ébullition, qui en injection intraveineuse déterminent un abaissement de la pression sanguine considérable et prolongé». Les substances en question, d'abord retrouvées dans la circulation et dans l'urine, furent également découvertes dans le pancréas par KRAUT et al. (1930) qui donnèrent à leur principe hypotenseur le nom de «*kallikréine*». De nombreux travaux se succédèrent alors pour démontrer que des effets similaires pouvaient être retrouvés dans de nombreuses espèces animales sans toutefois que la durée de ces effets soit reproductible.

Il fallut attendre 1937 pour que WERLE et al. reconnaissent que la kallikréine n'agissait pas par elle-même, mais plutôt par l'intermédiaire de substances libérées par la kallikréine à partir du plasma. Le même groupe de recherche (WERLE & BEREK, 1948) déterminait ensuite qu'une des substances libérées par la kallikréine était une petite molécule peptidique à laquelle il donna le nom de «*kallidine*». Presqu'en même temps, ROCHA E SILVA et al. (1949) décrivaient une substance analogue qu'ils appelleraient «*bradykinine*» et qui fut par la suite isolée par le même groupe (ANDRADE & ROCHA E SILVA, 1956). La structure chimique de la bradykinine fut enfin déterminée par le groupe bâlois de BOISSONNAS et al. (1960) qui en effectua même la synthèse. La séquence des acides aminés de ce nonapaptide est la suivante :



La kallidine est la lysine-bradykinine ; c'est donc un décapeptide.

Les kallikréines, la bradykinine et ses dérivés, les kinines, forment dès lors une famille de substances biologiques dont l'intérêt pratique n'apparaît que progressivement, puisque ce n'est que dans les 15 dernières années que l'importance et l'ubiquité du «système kallikréine-kinines» sont reconnues. Deux publications canadiennes sont à cet égard primordiales, celle de REGOLI & BARABÉ (1980) sur les kinines d'une part, et celle de SCHACHTER (1980) sur les kallikréines d'autre part.

## **2. Le système kallikréine-kinines**

D'une manière générale, on peut dire que les kinines apparaissent lorsque certaines grandes gylcoprotéines acides, les «kininogènes», sont attaquées par des enzymes protéolytiques dont certaines, les kallikréines, sont très spécifiques.

Or les kininogènes sont très répandus dans l'organisme, où on les retrouve notamment dans le plasma et dans les plaquettes sanguines (KERBIRIOU-NABIAS et al., 1984). C'est dire qu'ils sont susceptibles de libérer des kinines à tous les endroits où des enzymes protéolytiques, même aussi peu spécifiques que la trypsine, sont en activité.

Les kinines peuvent donc apparaître et agir un peu partout dans le corps. Leur activité sera essentiellement locale et durera aussi longtemps que les kinines elles-mêmes seront présentes. Leur destruction est effectuée par d'autres enzymes protéolytiques, les «*kininases*», dont la spécificité et la répartition détermineront donc la durée et l'intensité d'action des kinines.

### 3. Les kinines

#### 3.1. Actions au niveau cellulaire

Il existe sur beaucoup de membranes cellulaires des récepteurs spécifiques aux kinines. Ils apparaissent à au moins deux types.

Les récepteurs B1 ont une répartition variable dans le temps pour un type de membrane donné (REGOLI et al., 1978); ils fixent l'extrémité -OH de la chaîne kininique et sont abondants dans les vaisseaux sanguins; leur activation semble déclencher directement des processus intra-cellulaires (REGOLI et al., 1977). Ils pourraient être aussi responsables de phénomènes de transport ionique dans certains épithéliums comme celui du côlon (BARON et al., 1986).

Les récepteurs B2 sont les plus répandus. Localisés surtout dans les organes renfermant des fibres musculaires lisses (BARABÉ et al., 1977), ils peuvent en provoquer le relâchement ou la contraction. C'est que l'activation de ces récepteurs agit notamment sur la synthèse et la libération de prostaglandines, par exemple par stimulation enzymatique directe (LIMAS, 1977). Les activités déclenchées par les récepteurs B2 seront donc en fait souvent celles des prostaglandines libérées; elles pourront être modulées par les substances qui, comme l'indométhacine, modulent le cycle des prostaglandines.

De plus, les kinines peuvent, dans certaines conditions, agir directement sur le cytoplasme sans intervention des membranes cellulaires. Elles stimulent, par exemple, l'accumulation intracellulaire d'AMP cyclique (SUGIO & DALY, 1984), de GMP cyclique (CLYMAN et al., 1975) et de calcium ionisé (OSUGI et al., 1986).

#### 3.2. Actions générales sur les systèmes anatomo-fonctionnels

##### 3.2.1. Circulation

Les effets hypotenseurs des kinines sont bien connus, puisque c'est eux qui ont indirectement mené à la découverte de ces substances (ABELOUS & BARDIER, 1909). L'hypotension est due à une vaso-dilatation artérielle. Cependant, comme indiqué plus haut, cette activité hypotensive se combine à celle, variable selon les lits vasculaires, des prostaglandines dont la production est induite par les kinines. La résultante est variable.

C'est au niveau vasculaire local que les kinines manifestent le plus d'activité. Elles déterminent en effet une augmentation considérable de la perméabilité des petits vaisseaux entraînant une fuite de protéines plasmatiques vers les espaces extra-cellulaires. Il s'agit d'un effet spécifique et proportionnel à la quantité de kinine présente (GAWLOWSKI & DURAN, 1986). Il se retrouve dans tous les lits vasculaires examinés et notamment dans la peau (MULLINS, 1986).

De plus, les parois de certains vaisseaux – particulièrement les vaisseaux pulmonaires – renferment des quantités considérables de kininase II (voir plus haut) qui dégrade presqu'immédiatement toute trace de bradykinine présente dans le sang : sa demi-vie moyenne dans la circulation du chat est de l'ordre de 30 secondes (FERREIRA & VANE, 1967).

### 3.2.2. Système digestif

De nombreux organes digestifs, spécialement les glandes salivaires, produisent dans leur paroi des kallikréines (voir plus haut). Ces dernières déclenchent, lorsqu'elles sont libérées, l'apparition de kinines stimulant les sécrétions salivaires. Il est maintenant classiquement (WILLIAMS & WARWICK, 1980) admis que ce mécanisme est responsable du maintien durable de beaucoup de sécrétions digestives.

### 3.2.3. Système nerveux central

Chez le rat, il existe dans la partie dorsale de l'hypothalamus et dans le thalamus des neurones éparpillés qui contiennent de la bradykinine et qui forment deux réseaux de fibres. De même trouve-t-on de la bradykinine à l'intérieur de quelques cellules nerveuses dans le rhinencéphale et dans le système limbique (CORRÊA et al., 1979). Pour des raisons techniques évidentes, il n'a pas été possible de vérifier jusqu'à présent l'existence de tels neurones dans l'espèce humaine. Leur signification fonctionnelle reste inconnue.

### 3.2.4. Système nerveux périphérique

Les kinines sont, parmi les produits naturels, les plus puissantes des substances algésiques connues ; elles déclenchent donc en injection des douleurs intenses (HORI et al., 1986) et constituent d'ailleurs un composant important du venin d'abeille dont l'effet algésique est d'expérience générale ! Il s'agit essentiellement d'une action directe sur les récepteurs du système nerveux périphérique, action qui est encore renforcée par l'apparition secondaire de prostaglandines (OHNO et al., 1984).

Cet effet algésique des kinines est probablement responsable de beaucoup de nos sensations douloureuses. En cas de lésion quelconque, des kinines apparaissent suite à l'interaction entre les kininogènes, qui sont présents partout, et les enzymes protéolytiques libérées par la lésion. Il existe notamment des données expérimentales suggérant que la libération de kinines à la surface du cœur serait responsable des douleurs liées à l'ischémie du myocarde (BAKER et al., 1980).

### *3.3. Rôle dans l'inflammation*

En fait, c'est cette propriété des kinines d'apparaître partout où une lésion, même minuscule, intervient, qui explique le rôle que ces substances jouent dans les réactions inflammatoires. Nous avons vu plus haut que les kinines augmentent considérablement la perméabilité des petits vaisseaux et nous venons de voir qu'elles enclenchent, au niveau des récepteurs du système nerveux périphérique, des sensations douloureuses. Or l'œdème et la douleur, en plus de la vasodilatation locale, constituent les symptômes cardinaux de la réaction inflammatoire.

Effectivement, on a récemment pu démontrer que des kinines étaient présentes à l'intérieur de certains tissus enflammés chez l'homme, en plus de substances qui, comme l'histamine, sont bien connues pour déclencher des réactions inflammatoires (KAPLAN et al., 1985). Ces données sont vérifiées en détail chez le rat (EGGER & MACHEINER, 1987) et confirmées sur des modèles d'inflammation expérimentale (OHTISHI et al., 1986).

De plus, l'intervention des kinines dans l'entretien de situations pathologiques graves est extrêmement probable. Elles seraient notamment responsables de la création du cercle vicieux prolongeant l'œdème cérébral. Apparaissant « naturellement » au sein du tissu nerveux lésé, que ce soit par un choc mécanique, par une tumeur ou par une infection, les kinines provoquent une vasodilatation locale ainsi qu'une fuite de macromolécules à travers les parois des petits vaisseaux. Ces macromolécules déterminent elles-même un œdème qui augmente la détresse locale des tissus et donc l'apparition de kinines (UNTERBERG et al., 1986) créant ainsi le cercle vicieux.

## **4. Conclusions**

Les kinines sont à même de déclencher, partout où elles apparaissent dans l'organisme, des sensations douloureuses et des réactions inflammatoires. Il s'agit de réponses à des agressions, mettant en alerte le système nerveux central dans le cas de la douleur, et stimulant les défenses locales dans le cas de l'inflammation. Les kinines doivent donc être considérées comme des « transmetteurs primaires », que l'on appelle ainsi « hormones locales », au même titre que les prostaglandines. La production de ces dernières est d'ailleurs stimulée par les kinines (DAMAS & DEFLANDRE, 1987; LIMAS, 1977) qui en prolongent et en renforcent donc l'action.

Par contre, il est impossible que les kinines manifestent des actions générales de longue durée, au moins chez le sujet normal. En effet, la présence de kininases sur les parois vasculaires entraîne la destruction immédiate des kinines qui pourraient se trouver dans la circulation.

Cependant, la compréhension du système kininogènes-kinines va déboucher rapidement sur des applications thérapeutiques. Une classe nouvelle de médicaments devrait apparaître, qui se subdivise en trois groupes : (I) des substances inhibant les kallikréines et empêchant donc la formation des kinines à partir de kininogènes, (II) des substances entrant en compétition avec les kinines au niveau de leurs récepteurs dont elles bloquent ainsi l'activation, et enfin (III) des substances renforçant ou inhibant les kininases et raccourcissant ou allongeant ainsi la durée d'action des kinines.

Ces nouveaux médicaments devraient agir sur certaines douleurs mieux ou différemment que ceux dont nous disposons dans notre arsenal thérapeutique actuel. Ils devraient aussi permettre de mieux contrôler certaines réactions inflammatoires, qu'elles soient d'origine allergique ou infectieuse. Une activité thérapeutique sur une situation pathologique aussi grave que l'œdème cérébral n'est enfin pas exclue.

### Résumé

Les kinines sont des peptides libérés par l'action d'enzymes très répandues sur les kininogènes, protéines abondantes dans tous les tissus. Elles sont à l'origine de beaucoup de sensations douloureuses et de certaines réactions inflammatoires : c'est leur activité au lieu même où elles sont libérées qui déclenche ces effets.

La compréhension du rôle et du mode de libération des kinines permettra sans doute de développer rapidement de nouveaux moyens thérapeutiques en médecine.

### Zusammenfassung

Die Kinine sind Peptide, die aus den in allen Geweben vorkommenden Kininogenen hervorgehen und durch Enzyme freigesetzt werden. Sie sind Ursache vieler schmerzhafter Empfindungen und bestimmter Entzündungen, wobei ihre Aktivität am Ort ihrer Freisetzung diese Effekte determiniert.

Das Verständnis der Rolle und des Freisetzung-Modus der Kinine wird es zweifellos in naher Zukunft erlauben, neue therapeutische Mittel zu entwickeln.

### Summary

Kinins are peptides which are released from kininogens, large proteins found in all tissues, by the action of enzymes ubiquitous in the organism. Kinins initiate many painful feelings and several types of inflammatory reaction : their activity is local and occurs only at the place where they are produced.

A clear understanding of the role and release of the kinins will allow to develop new therapeutic agents in medicine.

### Bibliographie

- ABELOUS, J.E., & BARDIER, E. : Les substances hypotensives de l'urine humaine normale. C.R. Soc. Biol. 66, 511-512 (1909).
- ANDRADE S.O., & ROCHA E SILVA, M: Purification of bradykinin by ion exchange chromatography. Bichem. J. 64, 701-705 (1956).
- BAKER, D.G., COLERIDGE, H.M., COLERIDGE, J.C.G., & NERDRUM, T.: Search for a cardiac nociceptor: stimulation by bradykinin of sympathetic afferent nerve endings in the heart of the cat. J. Physiol. (London) 306, 519-536 (1980).

- BARABÉ, J., DROUIN, J.N., REGOLI, D., & PARK, W.K.: Receptors for bradykinin in intestinal and uterine smooth muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55, 1270–1285 (1977).
- BARON, D.A., MILLER, D.H., & MARGOLIUS, H.S.: Kinins induce rapid structural changes in colon concomitant with chloride secretions. *Cell Tiss. Res.* 246, 589–594 (1986).
- BOISSONNAS, R.A., GUTTMANN, S., & JAQUENOUD, P.-A.: Synthèse de la L-arginyl-L-prolyl-L-prolyl-glycyl-L-phenylalanyl-L-seryl-L-prolyl-L-phenylalanyl-L-arginine, un nonapeptide présentant les propriétés de la bradykinine. *Helv. Chim. Acta* 43, 1349–1358 (1960).
- CLYMAN R.I., BLACKSIN, A.S., SANDLER, J.A., MANGANELLO, V.C., & VAUGHAN, M.: Role of calcium in regulation of cyclic nucleotide content in human umbilical artery. *J. Biol. Chem.* 250, 4718–4721 (1975).
- CORRÉA, F.M.A., INNIS, R.B., UHL, G.R., & SNYDER, S.H.: Bradykinin-like immunoreactive neuronal systems localized histochemically in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76, 1489–1493 (1979).
- DAMAS, J., & DEFLANDRE, E.: Exploration des mécanismes endogènes contrôlant la réaction inflammatoire, par l'étude de la contre-irritation : libération de prostaglandines, formation de kinines et accumulation des leucocytes. *Path. Biol.* 35, 1253–1262 (1987).
- EGGER, G., & MACHEINER, U.: The involvement of histamine, the cyclooxygenase system and the kallikrein-kinin system in acute inflammation generation, demonstrated with the Sephadex model in rats. *Exp. Pathol.* 31, 39–46 (1987).
- FERREIRA, S.H., & VANE, J.R.: The disappearance of bradykinin and eledoisin in the circulation and vascular beds of the cat. *Brit. J. Pharmacol.* 30, 417–424 (1967).
- GAWLOWSKI, D.M., & DURAN, W.N.: Dose-related effects of adenosine and bradykinin on microvascular permselectivity to macromolecules in the hamster cheek pouch. *Circ. Res.* 58, 348–355 (1986).
- HORI, Y., KATORI, M., HARADA, Y., UCHIDA, Y., & TANAKA, K.: Potentiation of bradykinin-induced nociceptive response by arachidonate metabolites in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 132, 47–52 (1986).
- KAPLAN, A.P., IFTIKHAR, S., & FRENDSCHO, M.H.: Assessment of histamine release and kinin formation in man: identification of kinin degradation products and characterization of a lymphocyte-dependent histamine releasing factor. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 77, 64–68 (1985).
- KERBIRIOU-NABIAS, D., GARCIA, F.O., & LARRIEU, M.J.: Radioimmunoassays of human high and low molecular weight kininogens in plasmas and platelets. *Br. J. Haemat.* 56, 273–286 (1984).
- KRAUT, H., FREY, E., & WERLE, E.: Der Nachweis eines Kreislaufhormons in der Pankreasdrüse. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 189, 97–106 (1930).
- LIMAS, C.J.: Selective stimulation of venous prostaglandin E 9-ketoreductase by bradykinin. *Bioch. Bioph. Acta* 498, 306–315 (1977).
- MULLINS, R.J.: Bradykinin causes a prolonged increase in skin microvascular permeability. *J. Surg. Res.* 40, 540–549 (1986).

- OHISHI, S., HAYASHI, I., HAYASHI, M., YAMAKI, K., YAMASU, A., NAKANO, T., UTSUNOMIYA, I., & NAGASHIMA, Y.: Evidence for a role of the plasma kallikrein-kinin system in acute inflammation: reduced exudation during carrageenin- and kaolin-pleurisies in kininogen-deficient rats. *Agents Actions* 18, 450–454 (1986).
- OHNO, T., YAJIMA, T., URANO, T., & NAKAMURA, K.: Interaction of prostaglandin E2 and bradykinin in the induction of afferent splanchnic nerve discharges in cats. *Japan. J. Pharmacol.* 34, 191–202 (1984).
- OSUGI, T., UCHIDA, S., IMAIZUMI, T., & YOSHIDA, H.: Bradykinin-induced intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  elevation in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells; relationship to the action of inositol phospholipids metabolites. *Brain Res.* 379, 84–89 (1986).
- REGOLI, D., & BARABÉ, J.: Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol. Rev.* 32, 1–46 (1980).
- , BARABÉ, J., & PARK, W.K.: Receptors for bradykinin in rabbit aortae. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55, 855–867 (1977).
- , MARCEAU, F., & BARABÉ, J.: De novo formation of vascular receptors for bradykinin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 56, 674–677 (1978).
- ROCHA E SILVA, M., BERALDO, W.T., & ROSENFELD, G.: Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and trypsin. *Amer. J. Physiol.* 156, 261–273 (1949).
- SCHACHTER, M.: Kallikreins (kininogenases) – a group of serine proteases with bio-regulatory actions. *Pharmacol. Rev.* 31, 1–17 (1980).
- SUGIO, K., & DALY, J.W.: Effects of forskolin analogs, phosphodiesterase inhibitors and 8-bromo cyclic AMP on plasma exudations induced with bradykinin and prostaglandin E1 in rat skin. *Life Sci.* 34, 123–132 (1984).
- UNTERBERG, A., DAUTERMANN, C., BAETHMANN, A., & MÜLLER-ESTERL, W.: The kallikrein-kinin system as mediator in vasogenic brain oedema. Part 3: Inhibition of the kallikrein-kinin system in traumatic brain swelling. *J. Neurosurg.* 64, 269–276 (1986).
- WERLE, E., & BEREK, U.: Zur Kenntnis des Kallidins, *Z. Angew. Chem.* 60A, 53 (1948).
- , GOTZE, W., & KEPPLER, A.: Über die Wirkung des Kallikreins auf den isolierten Darm und über eine neue darmkontrahierende Substanz. *Biochem. Z.* 289, 217–233 (1937).
- WILLIAMS, P.L., & WARWICK, R.: Control of salivation; pages 1279–1280 in «GRAY's Anatomy», 36. ed. Churchill Livingstone: Edinburgh 1980.