

## ■ L'AUTEUR



Stephani SUTHERLAND est docteur en neurosciences et journaliste scientifique en Californie du Sud.

atteintes corporelles, nous contraignant à retirer la main d'une cuisinière chaude avant la brûlure ou à arrêter de marcher sur une jambe fracturée. Parfois cependant, elle persiste longtemps après que l'alerte a disparu. En général, les douleurs chroniques se divisent en deux catégories : les douleurs inflammatoires, telles celles causées par l'arthrose, et les douleurs neuropathiques, qui résultent souvent d'une lésion nerveuse due à une blessure, une maladie ou une autre atteinte.

## Les opiacés, inadéquats contre les neuropathies

La douleur chronique est connue pour être difficile à traiter et le type neuropathique représente un défi particulier, notamment parce que les médicaments anti-inflammatoires courants, tels l'ibuprofène et le naproxène, sont peu efficaces contre lui. La morphine et d'autres opiacés constituent le traitement de référence contre la douleur intense de courte durée, mais ils ont des effets secondaires allant de la constipation et la somnolence à, s'ils sont fortement dosés, un arrêt respiratoire engageant le pronostic vital. Les personnes qui les utilisent sur des périodes prolongées développent peu à peu une accoutumance à ces médicaments : des doses de plus en plus élevées leur sont nécessaires, ce qui augmente les risques associés à leur prise.

L'addiction et l'abus constituent un autre problème grave des opiacés : aux États-Unis, les décès dus à une dose excessive de ces médicaments sont plus nombreux que ceux liés à des overdoses d'héroïne. D'autres molécules utilisées, prescrites à l'origine pour traiter les crises d'épilepsie et la dépression, ont aussi leurs limites.

La recherche de médicaments plus sûrs et plus efficaces a longtemps stagné, mais un changement s'opère depuis quelques années. De récentes découvertes sur les voies de signalisation de la douleur ont ouvert plusieurs perspectives prometteuses pour le développement de médicaments.

La douleur résulte d'un échange rapide de signaux entre des terminaisons nerveuses et le cerveau. Tout commence avec un stimulus qui détectent des cellules nerveuses spécialisées – des nocicepteurs – dont les terminaisons sont

réparties sur toutes les surfaces, internes et externes, de l'organisme. Les stimuli susceptibles d'endommager le corps (très haute ou très basse température, force mécanique, produit chimique dangereux) activent ces terminaisons nerveuses, qui envoient alors des signaux vers les corps cellulaires des nocicepteurs, localisés dans des structures situées juste à côté de la moelle épinière, les ganglions rachidiens de la racine dorsale. De là, les nocicepteurs relayent l'alerte à des neurones de la moelle épinière. Ces derniers déclenchent à leur tour le vaste réseau cérébral traitant la douleur, y compris des zones intervenant dans la pensée et l'émotion (ce qui explique pourquoi les placebos et les distractions calment parfois la douleur).

Comme tous les signaux nerveux, les messages de douleur se propagent rapidement d'une extrémité d'un neurone à l'autre par le biais d'une impulsion électrique nommée potentiel d'action, créée par un flux d'ions (des atomes de sodium et de potassium portant des charges électriques) à travers une membrane cellulaire. Ces ions traversent de minuscules pores de la membrane – des canaux ioniques – constitués de protéines qui changent de forme pour adopter une configuration ouverte ou fermée (voir l'encadré page ci-contre).

## Une course de relais

Aux terminaisons des nocicepteurs, des canaux ioniques spécialisés détectent les menaces potentielles, telles que la chaleur ou des composés chimiques qui se répandent à partir de cellules voisines endommagées. Lorsque ces canaux s'ouvrent, des ions positifs inondent la cellule, modifiant légèrement le potentiel de la membrane. Cette modification active l'ouverture d'autres canaux ioniques sensibles à certains potentiels.

Lorsqu'un nombre suffisant de ces canaux ioniques, dits tensiodépendants, s'ouvrent, le flux d'ions qui en résulte crée un potentiel d'action qui se propage rapidement le long du neurone, un peu comme l'ondulation qui parcourt la foule lors d'une ola dans un stade. Le potentiel d'action culmine avec la libération d'un neurotransmetteur dans la moelle épinière, un message chimique qui transmet l'information à un neurone voisin.

## Quelques chiffres

**2 à 50 %** de la population mondiale sont atteints de douleur chronique selon les études.

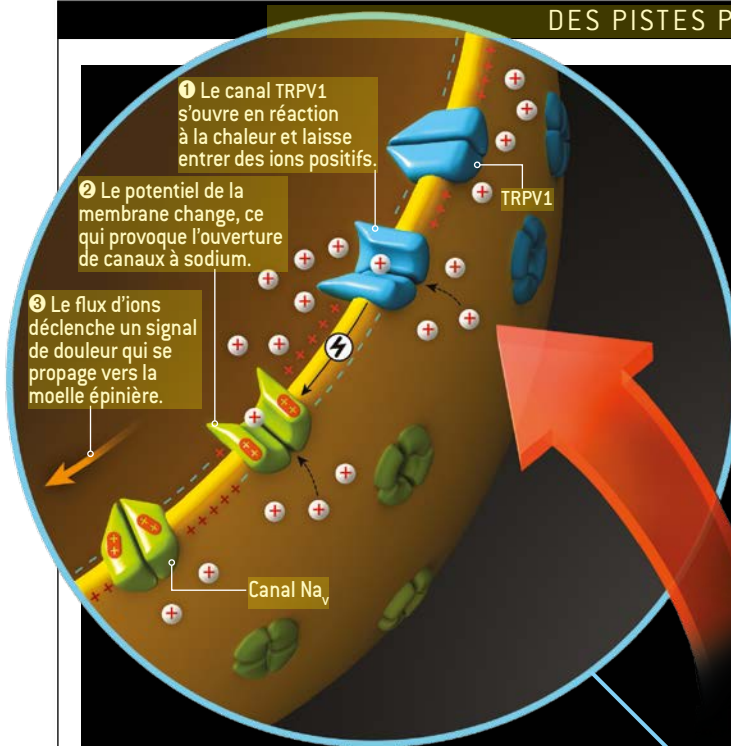
**19 %** des Européens souffrent de douleurs chroniques moyennes à sévères, au point que leur vie sociale et professionnelle en est perturbée.

**Un tiers** des Européens atteints de douleurs chroniques ne sont pas traités.

**40 %** des Européens souffrant de douleurs chroniques n'ont pas une prise en charge adéquate de leur douleur.

**Près d'un tiers** des Français expriment une douleur quotidienne depuis trois mois, selon un rapport de la Haute autorité de santé paru en 2009.

Les signaux de douleur produits par la chaleur ou d'autres stimuli se propagent à partir des terminaisons nerveuses de la peau ou d'autres sites vers des structures proches de la moelle épinière – les ganglions rachidiens de la racine dorsale –, puis dans la moelle épinière et le cerveau. Toutefois, il arrive que des mutations génétiques ou des lésions des nerfs modifient le comportement de molécules clés sur ce trajet, notamment de canaux ioniques, de telle manière que la douleur devient chronique. Les neurobiologistes ciblent ces molécules critiques de diverses façons dans l'espoir de calmer la douleur.

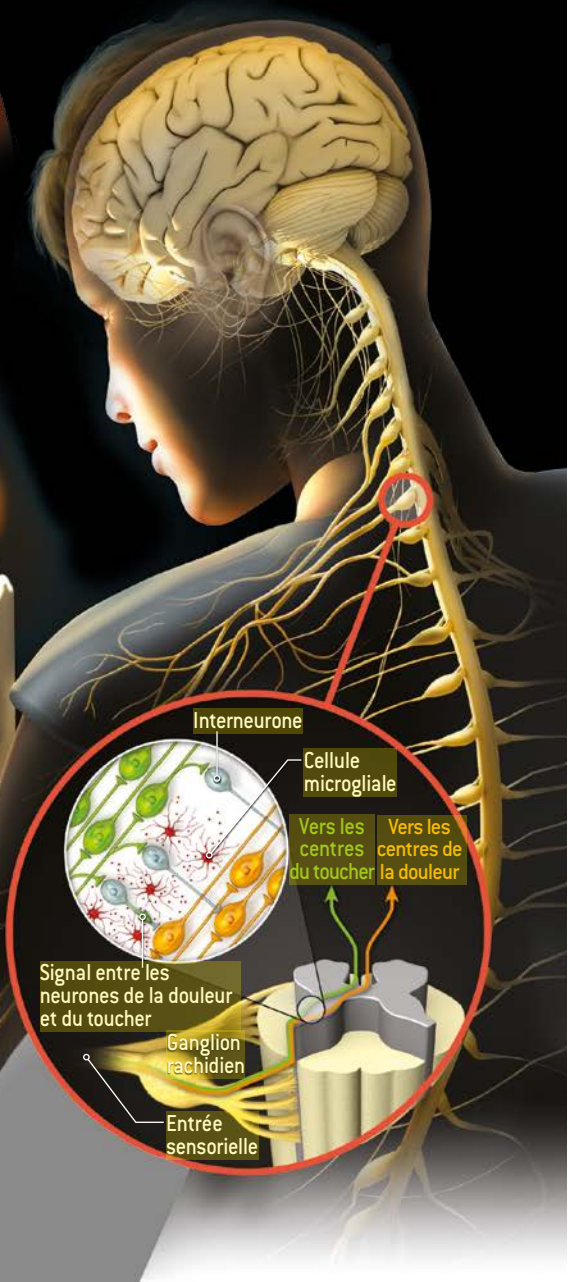


### DES CANAUX HYPERACTIFS

Ancrés dans la membrane des terminaisons nerveuses qui détectent les stimuli douloureux, des groupes de molécules forment des « canaux ioniques », pores qui s'ouvrent et se ferment en réaction aux stimuli. Un canal nommé TRPV1, par exemple, détecte la chaleur. Lorsqu'il s'ouvre, des ions chargés positivement affluent vers l'intérieur, ce qui, notamment, augmente le potentiel électrique de la membrane. En réponse, des canaux à sodium sensibles au potentiel ( $\text{Na}_v$ ) s'ouvrent et provoquent l'envoi d'un signal de douleur vers la moelle épinière. Des anomalies sur les canaux  $\text{Na}_v$  ou TRPV1 peuvent entraîner une signalisation excessive. Des molécules en cours d'étude visent à diminuer l'activité de ces canaux afin d'annuler le surplus de signalisation.

### DES CONNEXIONS CROISÉES

Certains nerfs qui détectent les signaux sensoriels sont spécialisés dans la transmission de la douleur ; d'autres convoient la sensation du toucher. Des cellules de la moelle épinière, les interneurons (en bleu), régulent la communication entre ces deux voies. Cette régulation est souvent perturbée chez les personnes souffrant de douleur chronique, qui ont alors une allodynie – la perception d'une douleur en réponse à un stimulus anodin, tel un léger contact. Cette maladie peut survenir après une lésion nerveuse, quand des cellules immunitaires – les cellules microgliales – émettent des signaux chimiques qui entraînent la perte d'une molécule neuronale essentielle pour la signalisation, la protéine KCC2. Des chercheurs travaillent sur des moyens de réparer ce court-circuit et soigner l'allodynie.



## Pourquoi moi ?

**P**renons dix personnes souffrant de la même blessure au dos après un accident de voiture : chez trois d'entre elles, la blessure se muera en douleur chronique. De même, sur dix personnes diabétiques, la moitié environ développeront une lésion nerveuse – ou neuropathie –, mais la lésion ne provoquera une douleur continue que chez trois d'entre elles.

Quels facteurs rendent certaines personnes plus sensibles à la douleur chronique que d'autres ? La question n'est pas encore entièrement résolue, mais la recherche pointe trois influences principales qui semblent agir de conserve.

La première influence est notre constitution physique. Les gènes contribuent à déterminer

la sensibilité et la tolérance d'un individu vis-à-vis de la douleur et certains font pencher la balance vers une sensibilité inhabituelle à la douleur chronique. L'un des facteurs génétiques les plus influents est le sexe : les femmes ont une probabilité plus élevée que les hommes de développer une douleur chronique au cours de leur vie.

Nos expériences influent aussi sur notre vulnérabilité à la douleur chronique. Le stress, les traumatismes et les abus, tant physiques qu'émotionnels, peuvent augmenter le risque qu'une douleur chronique s'installe. Des études suggèrent que ces expériences pourraient provoquer des modifications de longue durée de l'activité des gènes, allumant ou éteignant certains d'entre eux de telle façon que les voies de transmission de la douleur en seraient perturbées. De plus, le risque de douleur chronique augmente avec l'âge, pas seulement à cause de l'usure,

mais probablement aussi parce que la capacité de l'organisme à réparer les blessures (y compris les lésions nerveuses) diminue quand nous vieillissons.

Enfin, notre personnalité joue aussi. Certains traits de caractère biaisent le risque. Les pessimistes, les inquiets et les catastrophistes ont plus de risque de souffrir. Les circuits cérébraux intervenant dans la motivation et la récompense semblent également influencer sur la sensibilité à la douleur.

– S. S.

F. Denk et al., *Nature Neuroscience*, vol. 17, pp. 192-200, 2014

## La douleur dans le cerveau

Plusieurs régions du cerveau pourraient être impliquées dans la vulnérabilité à la douleur. En particulier, des différences de structure, de connexion et de fonction ont été observées dans les régions du circuit de la récompense (en gris) – dont le cortex préfrontal médian (1) et ventrolatéral (2), le noyau accubens (3) et l'hippocampe (4) – et dans les régions qui modulent les voies descendantes de la douleur, du cerveau à la corne dorsale de la moelle épinière (en jaune) – dont le cortex cingulaire antérieur (5), l'hypothalamus (6) et l'amygdale (7).



La plupart des connaissances sur la douleur acquises au cours des vingt dernières années concernent les canaux ioniques : comment ils détectent des signaux tels que la chaleur et les lésions tissulaires ; quels canaux sont nécessaires pour signaler la douleur et quels autres, au contraire, viennent en renfort ; quels canaux pourraient être ciblés pour supprimer en toute sécurité des signaux de douleur indésirables.

## La piste des canaux à sodium

Depuis longtemps, les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques ont compris que bloquer les canaux à sodium des terminaisons nerveuses calme la douleur : la lidocaïne et la procaine, des anesthésiants locaux de courte durée d'action, verrouillent ces canaux, ce qui supprime non seulement la douleur mais aussi toute sensation à l'endroit où elles ont été appliquées.

Neuf canaux à sodium tensiodépendants ont été découverts chez l'homme et d'autres mammifères, chacun s'ouvrant en réponse à un potentiel légèrement différent. Les bloquer tous aurait des effets dévastateurs, car il existe des canaux à sodium dans tous les neurones et dans d'autres tissus, notamment le cerveau et le cœur ; un blocage sans distinction interférerait

avec les signaux qui commandent les battements cardiaques, la respiration et les mouvements. Depuis des années, les neurobiologistes sont donc en quête d'un graal : des canaux à sodium qui seraient spécifiques aux seules cellules détectant la douleur.

À la fin des années 1990, des chercheurs se sont approchés de cet objectif en découvrant trois canaux à sodium tensiodépendants spécifiques du système nerveux périphérique (par opposition au système nerveux central, constitué de la moelle épinière et du cerveau). Or c'est dans ce système que, en général, les signaux de douleur prennent naissance. Nommés  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$  et  $Na_v1.9$ , les trois canaux sont principalement localisés dans les nocicepteurs et certains autres neurones impliqués dans la sensation (« Na » désigne le sodium, « v » le potentiel, et le nombre indique la position dans la famille des neuf canaux ioniques connus). Lorsque les gènes codant ces trois canaux ont été identifiés, les chercheurs ont pu manipuler l'activité des canaux chez des animaux de laboratoire. Au cours des dix années suivantes, des tests ont confirmé que, du moins chez la souris, l'inactivation des canaux  $Na_v$  calme la douleur neuropathique.

En 2000, les canaux  $Na_v$  étaient considérés comme des cibles prometteuses pour le développement de médicaments, mais les