

Pourquoi moi ?

Prenons 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