

sur $\text{Na}_v1.7$ ont aussi obtenu des résultats intéressants (voir l'encadré page ci-contre).

Les canaux à sodium ne sont pas les seules cibles visées. Un autre canal ionique, TRPV1, intéresse les chercheurs, car il est principalement présent dans les cellules détectant la douleur. Le canal TRPV1 est un récepteur activé par des molécules de la famille des vanilloïdes (le « V »), telle la capsaïcine, le composé qui rend le piment piquant, et par des températures élevées. Depuis que David Julius et ses collègues de l'université de Californie à San Francisco ont découvert le gène de TRPV1 en 1997, de nombreux scientifiques se sont lancés sur la piste de molécules qui éteindraient les signaux de douleur en verrouillant ce canal. Mais la cible s'est révélée plus compliquée que prévu. Les premiers agents bloquant le canal TRPV1 entraînaient des effets secondaires ingérables, tels qu'une surchauffe corporelle et une insensibilisation à la chaleur. Plus récemment, le canal, qui détecte aussi des acides, des toxines d'araignées et des substances favorisant l'inflammation, s'est révélé un intégrateur complexe de signaux sensoriels. Pour David

Julius, le meilleur médicament serait une molécule qui réduirait l'activité du canal lorsqu'il est hyperactif sans perturber sa capacité de détection de la chaleur.

En décembre 2013, son équipe a publié les premières images en haute résolution de la structure du canal TRPV1 dans différents états. Ces informations devraient aider les chercheurs à bloquer le canal uniquement lorsqu'il prend une forme qui engendre la douleur.

Pourquoi un simple contact devient douloureux

Les travaux sur les canaux ioniques ont aidé à expliquer l'hypersensibilité aux stimuli douloureux. Mais la douleur neuropathique ne se limite pas à ce symptôme. La plupart des personnes souffrant d'une telle pathologie ressentent trois formes de douleurs : une hypersensibilité aux stimuli douloureux, mais aussi une douleur spontanée venant de nulle part et une allodynie, c'est-à-dire la perception douloureuse d'un contact

normalement indolore. Chez Jama Bond, par exemple, l'allodynie a transformé le contact avec l'eau de la douche en torture. Les neurobiologistes s'intéressent aussi à ces autres caractéristiques de la douleur neuropathique. Une autre ligne de recherche a ainsi permis de clarifier comment l'allodynie survient.

En temps normal, les signaux de douleur et les signaux de contact non douloureux empruntent des voies séparées entre les nerfs de la peau et la moelle épinière, puis le cerveau. Toutefois, dans le cas de l'allodynie, les signaux se croisent dans la moelle épinière : des neurones intervenant dans la détection d'un contact activent la voie de la douleur.

Les principaux résultats ont émané de trois sources : des neurobiologistes au Japon et deux groupes au Canada – l'équipe d'Yves De Koninck, de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec et celle de Michael Salter de l'Hôpital pour les enfants malades, à Toronto. Au cours d'études chez l'animal, les neurobiologistes ont montré qu'en réponse à une lésion nerveuse, la microglie – une population de macrophages



LA FORCE DU TOUCHER

Aimer, soigner, communiquer

Savez-vous que vous augmentez vos chances de persuader quelqu'un en touchant son avant-bras? Que les caresses diminuent la douleur et la solitude? Que des scientifiques ont évalué l'impact des massages sur notre peur et notre anxiété? Tout cela grâce à des fibres nerveuses qui relient chaque parcelle de notre peau à notre cerveau. Le toucher pourrait bien être celui de nos cinq sens qui nous connecte le plus directement à nos semblables. Découvrez-en les secrets dans ce numéro pour être plus proche des autres.

Disponible en kiosque
et sur www.cerveauetpsycho.fr

L'action de la morphine sans ses effets indésirables

Les canaux à sodium ne sont pas les seuls canaux ioniques qui pourraient conduire à de nouveaux analgésiques. Le canal à potassium TREK-1, qui joue un rôle important dans l'excitabilité neuronale et dans la physiologie et la physiopathologie de la douleur, est une autre cible intéressante.

Majoritairement produit dans le système nerveux central, il est aussi présent dans le système nerveux périphérique, dans les nerfs nociceptifs (sensibles à la douleur), au niveau des ganglions rachidiens de la racine dorsale. Des mécanismes d'activation (ouverture du canal) et de désactivation (fermeture) très rapides lui permettent de maintenir proche de l'équilibre le potentiel membranaire du neurone, ce qui réduit l'excitabilité du neurone.

TREK-1 est sensible à divers stimuli. Il détecte la chaleur et le froid à des degrés douloureux et est activé par une

augmentation de l'acidité intracellulaire. Il agirait aussi comme capteur de stimuli mécaniques dans certaines fibres nerveuses nociceptives (les fibres C). Enfin, il est impliqué dans la sensibilisation périphérique des nocicepteurs au cours de l'inflammation et son rôle dans la douleur neuropathique a aussi été envisagé.

En 2013, l'équipe d'Alain Eschalié, de l'université d'Auvergne à Clermont-Ferrand, a montré chez la souris que l'action analgésique de la morphine est liée au canal TREK-1 et a décrypté les mécanismes cellulaires qui relient ces deux molécules.

L'activité du canal TREK-1 est inhibée lorsqu'il est phosphorylé, c'est-à-dire habillé d'un groupe phosphate. En se fixant sur son récepteur à la surface des cellules nerveuses, la morphine inhibe une voie enzymatique (la voie de l'adénylate cyclase) qui, en temps normal, conduit entre autres à la phosphorylation de TREK-1. Cela diminue la phosphorylation du canal, ce qui augmente son activité. Le canal s'ouvre et les ions potassium sortent des cellules. Celles-ci deviennent alors hyperpolarisées, c'est-à-dire peu excitables, contribuant à l'effet analgésique de la morphine.

Le canal TREK-1 intervient donc en aval du récepteur de la morphine. Dès lors, son activation directe constitue une piste intéressante pour concevoir des molécules analgésiques qui pourraient produire une action puissante comparable à celle de

la morphine, mais dénuée de ses effets indésirables (constipation, dépression respiratoire, dépendance). En effet, il a été montré que les effets secondaires de la morphine passent par une voie de signalisation indépendante de TREK-1. Il est donc possible de dissocier action analgésique et effets indésirables en agissant directement en aval des récepteurs de la morphine, sur le canal TREK-1.

En 2014, l'équipe d'Alain Eschalié, en association avec des chimistes de Clermont-Ferrand, a identifié des molécules susceptibles d'activer les canaux TREK-1. Ces molécules présentent une activité analgésique sur plusieurs modèles animaux de douleur *in vivo*. Brevetées, elles font l'objet d'un développement en vue d'essais cliniques.

- Bernard Calvino
professeur honoraire
de neurophysiologie, Paris

constituant la principale défense immunitaire du système nerveux – émet un signal. Ce signal commande aux neurones de la moelle épinière de réduire la production d'une protéine, KCC2. Or la protéine KCC2 est un transporteur d'ions. Ancrée dans la membrane des cellules, elle maintient le subtil équilibre des ions chlorure entre l'intérieur et l'extérieur des cellules en transportant des ions chlorure et des ions potassium à travers la membrane.

Dans des conditions normales, de petites cellules nerveuses de la moelle épinière – les interneurons – régulent la communication entre les voies de signalisation des sensations douloureuses et des contacts indolores. Les interneurons empêchent un contact ordinaire d'être douloureux, mais permettent à un massage apaisant de soulager temporairement la douleur. Cependant, lorsque les neurones de la moelle épinière perdent la protéine KCC2, la communication se brouille et un contact léger suffit à déclencher la douleur. Les chercheurs pensent que si la concentration

de KCC2 était rétablie à la surface des neurones, l'émission du signal inapproprié s'arrêterait.

En novembre 2013, Yves De Koninck et ses collègues ont annoncé la découverte d'un composé qui renforce le transport des ions chlorure *via* KCC2. La molécule rétablit l'équilibre des ions chlorure et la fonction électrique dans des neurones de la moelle épinière. De plus, elle atténue les signes de douleur neuropathique chez des rats. Enfin, elle est sans danger et exempte d'effets indésirables chez les animaux, même à fortes doses. Contrairement à d'autres médicaments qui inhibent en masse les canaux ioniques, cet agent pourrait n'agir que sur les cellules présentant un défaut, selon Yves De Koninck. Les cellules portant une protéine KCC2 fonctionnelle continueraient à se comporter normalement et le médicament ne les rendrait pas hyperactives.

Jusqu'ici, les travaux n'ont été menés que chez l'animal, mais certains aspects du transporteur KCC2 en font une cible

intéressante pour des traitements chez l'homme. Les expériences indiquent qu'au lieu de modifier le comportement de KCC2, la molécule d'Yves De Koninck escorte davantage de transporteurs vers la surface de la cellule. Une étape cruciale pour le développement d'analgésiques sûrs et efficaces sera franchie lorsque l'on aura acquis une compréhension plus complète des mécanismes qui contrôlent le trafic des protéines KCC2.

Vers un traitement personnalisé ?

La plupart des chercheurs pensent que la médecine de demain sera personnalisée, c'est-à-dire que les gènes d'un individu et ses sensibilités aux médicaments détermineront quels seront le meilleur traitement et la manière la plus sûre de prévenir les maladies. Concernant la douleur chronique, cet avenir commence à peine à être envisagé. On est encore loin de pouvoir expliquer à chaque patient son problème