

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 excitable, 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